

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TAVŞAN KAROTİS ARTER ANASTOMOZ

MODELİNDE GELİŞEN NEOİNTİMAL

HİPERPLAZİ VE ENDOTELYAL

PROLİFERASYON ÜZERİNE ANJİOTENSİN II

RESEPTÖR BLOKERİ İRBESARTANIN

ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKÇEN ÖZKAN

İZMİR 2014

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TAVŞAN KAROTİS ARTER ANASTOMOZ MODELİNDE
GELİŞEN NEOİNTİMAL HİPERPLAZİ VE ENDOTELYAL
PROLİFERASYON ÜZERİNE ANJİOTENSİN II RESEPTÖR
BLOKERİ İRBESARTANIN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKÇEN ÖZKAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

PROF.DR. HÜDAİ ÇATALYÜREK

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve katkıda bulunan hocalarıma; başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hüdai Çatalyürek olmak üzere Sayın Prof. Dr. Öztekin Oto, Sayın Prof. Dr. Baran Uğurlu, Sayın Prof. Dr. O. Nejat Sarıosmanoğlu, Sayın Prof. Dr. Özalp Karabay, Sayın Prof. Dr.E.Erdem Silistreli, Sayın Prof. Dr. A. Cenk Erdal ve Prof. Dr. S. Kıvanç Metin'e,

Tezimin gerçekleşmesinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen fakültemiz Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Doç. Dr. Bekir Uğur Ergür'a,

Emek, destek ve hoşgörülerıyla bana katkısı olan poliklinikte, serviste, ameliyathanede ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bu zorlu yolda birlikte yürüdüğüm tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren canım anneme ve canım babama,

Kardeşlikten öte en yakın dostum, sırdaşım biricik ablam Özden Gültekin'e ,eniştem Hasan Hayri Gültekin'e, dünya tatlısı sevgili yeğenlerim Demir, Can ve Ayşe'ye,

Bana olan sevgilerini hiç eksik etmeyen anne ve babam Esin Birsen Özkan ve Vedat Özkan'a,

Destekleri ve ağabeylikleriyle yol gösteren, emeklerine müteşekkir olduğum Ali Aycan Kavala, Emrah Şişli, Yusuf Kuserli, Tuğra Gençpınar, Erman Haşhaş ve Melih Bal'a,

Asistanlık eğitimim boyunca sevgi ve dostluklarıyla yanımda olan Ali Kıvanç Kırıl, Gülseren Kırıl, Deniz Şerefli, Gökçen Şerefli, Fatma Ünlü, Şeniz Yörük, Fatmagül Çöne ve İlkay Eylem Şen'e,

Tarifi mümkün olmayan, hayatın bana armağanı, nefesim, can yoldaşım ve oğlumun sevgili babası Berke Özkan'a

Teşekkürü borç bilir, saygı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	1
İçindekiler	2
Tablo ve Grafik Dizini	4
Şekil Dizini	5
Kısaltmalar	6
Özet	8
İngilizce Özet	10
1 GENEL BİLGİLER	12
1.1 Giriş	12
1.2 Arter Tipleri ve Histolojisi	14
1.3 Vasküler Endotel	18
1.4 İrbesartan	31
2 MATERYAL VE METOD	37
2.1 Çalışma Planı	37
2.2 Deney Protokolü	41
2.3 Histomorfolojik Değerlendirme	41
2.4 İstatistiksel Yöntem	42

3 BULGULAR	42
3.1 Lümen Çaplarının Karşılaştırılması	46
3.2 Lümen Alanlarının Karşılaştırılması	47
3.3 İntima Kalınlıklarının Karşılaştırılması	48
3.4 Media Kalınlıklarının Karşılaştırılması	49
3.5 Lümen-Media Alan Oranlarının Karşılaştırılması	50
4 TARTIŞMA	51
5 KAYNAKLAR	57

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Endotel hücresinde sentezlenen ve salgılanan biyoaktif maddeler.

Tablo 2. Çalışma gruplarının sınanan değişkenler açısından ortanca \pm standart sapma ve minimum-maksimum değerleri.

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Grupların lümen çapı açısından karşılaştırılması.

Grafik 2. Grupların lümen alanı açısından karşılaştırılması.

Grafik 3. Grupların intima kalınlıkları açısından karşılaştırılması.

Grafik 4. Grupların media kalınlıkları açısından karşılaştırılması.

Grafik 5. Grupların lümen-media alanları açısından karşılaştırılması.

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Anjiotensin II aterojenik etkileri.

Şekil 2. Damarın genel histolojik yapısı.

Şekil 3. Endotelial hücrelerin antikoagulan ve prokoagulan etkileri.

Şekil 4. İrbesartanın kimyasal yapısı

Şekil 5. Renin-anjiotensin sistemi.

Şekil 6. Anjiotensin II'nin AT 1 reseptörleri ile doğrudan etkileri.

Şekil 7. RAS'ın endotel fonksiyon üzerine etkileri.

Şekil 8. Preoperatif intravenöz kulak marginal veni kullanılarak damar yolu açılması.

Şekil 9. Sağ vertikal boyun insizyonu ile karotid arterin eksplorasyonu.

Şekil 10. Karotis arterinin anastomoz öncesi buldog klemp ile oklude edilmesi.

Şekil 11. Karotis arterinin transekte edilmiş görünümü.

Şekil 12. Karotis arterinin anastomoz edilmiş görünümü.

Şekil 13. Lümen çapı ve alanının ölçülmesi.

Şekil 14. Her iki grubun anastomoz yapılan ve örnekleme alınmış karşı taraf anastomoz yapılmayan karotis arter kesitlerinin histolojik görüntüsü.

Şekil 15. Her iki grubun anastomoz yapılan ve örnekleme alınmış karşı taraf anastomoz yapılmayan karotis arter kesitlerinin histolojik görüntüsü.

KISALTMALAR

ACE:	Angiotensin Converting Enzyme
ADE:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADP:	Adenozin Difosfat
AMP:	Adenozin Monofosfat
Ang II :	Anjiotensin II
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokeri
AT :	Anjiotensin
ATP:	Adenozin Trifosfat
AV:	Arteriovenöz
bFGF:	basic Fibroblast Growth Factor
cGMP:	Cyclic Guanozin Monofosfat
Cmax:	İlaç maksimum serum konsantrasyonu
EAA:	Eğrinin altında kalan alanın yüz ölçümü
EDRF:	Endotelium Derived Relaxing Factor
eNOS:	endoteliyal Nitrik Oksit Sentaz
EPCR:	Endothelial Protein C Reseptor
ET-R:	Endotelin reseptör
FGF:	Fibroblast Growth Factor
IV:	İntravenöz
IM:	İntramusküler
iNOS:	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

MDGF:	Macrophage-derived Growth Factor
MMP:	Matrix Metalloproteinaz
NAC:	N-Asetilsistein
NO:	Nitrik oksit
PAF:	Platelet Activating Factor
PAI:	Plazminojen aktivator inhibitörü
PC:	Protein C
PCNA:	Proliferating Cell Nuclear Antigen
PDGF:	Platelet Derived Growth Factor
PGI₂:	Prostasiklin
PPET:	Prepro endotelin
PS:	Protein S
PTCA:	Perkutan Transluminal Koroner Anjioplasti
PTFE:	Politetrafloretillen
RAS:	Renin Anjiotensin Sistemi
TGF:	Transforming Growth Factor
t-PA:	Doku plazminojen aktivatörü
TxA₂:	Tromboxan A ₂
VCAM:	Vasküler hücre adhezyon molekülleri
VEGF:	Vascular Endotelial Growth Factor
vWF:	von Willebrand Factor

ÖZET

Tavşan karotis arter anastomoz modelinde gelişen neointimal hiperplazi ve endotelial proliferasyon üzerine anjiotensin reseptör blokeri İrbesartanın etkilerinin araştırılması

Gökçen Özkan Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.

Amaç: Arteriyel cerrahi girişimlerden sonra vasküler duvarda düz kas proliferasyonu ve intimal hiperplazi, restenozun gelişiminde önemli rol oynar. Arterlerde yapılan onarımların başarısızlığındaki en önemli nedenlerden biri; intimal hiperplaziye bağlı olarak gelişen restenozdur (2). Anjiotensin II'nin intimal hiperplazi üzerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (18). Bugüne kadar ister anastomoz sonrası ister PTCA veya stent sonrası olsun intimal hiperplazinin ve düz kas hücre proliferasyonunun engellemesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla büyüme faktörü inhibitörleri, selektif a₂ adenosin reseptör agonistleri, immunsupresif ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, statinler, aspirin, iloprost, heparinler, ACE inhibitörleri gibi çeşitli ilaçlar denenmiştir (79). İntimal hiperplazinin birinci basamağı düz kas hücre proliferasyonu, ikinci basamağı ise proliferen olan düz kas hücrelerinin intimaya göçüdür (41). Tavşan karotis arter anastomoz modelinde yapılacak çalışma ile irbesartanın neointimal hiperplazi sürecini geriletmesi beklenmektedir. Kardiyovasküler cerrahide restenoz sürecinde intimal hiperplazi ve endotel proliferasyonunun önemi açıktır. Bu nedenle yapılan çalışma ile bundan sonraki süreçte antihipertansif ilaç seçimine yarar sağlanması, antihipertansif etkinin yanı sıra restenoz sürecinin engellenmesine de katkıda bulunması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda randomize olarak seçilen 14 adet ortalama 2-3 kg ağırlığında Yeni Zelanda tipi erkek tavşanlar kullanıldı. Tavşanlar iki gruba ayrıldı. Anestezi olarak 50 mg/kg intramuskuler Ketamin ve 5 mg/kg intramuskuler Ksilazin uygulandı. Anastomoz için sağ taraf karotid arteri kullanıldı. Tüm grup tavşanlara sağ vertikal boyun insizyonu yapılarak karotid arter eksplore edildi. 100 IU/kg dozda IV Heparin uygulandı. Karotid arter proksimal ve distalinden bulldog klemple kleplendikten sonra transekte edildi ve 8/0 polipropilen sütür ile tek tek dikilerek anastomoz tamamlandı. Tavşanlar iki gruba ayrıldı.

Grup A (7 adet) tavşanlar kontrol grubunu oluşturdu. Grup B (7 adet) tavşanlara preoperatif 7 gün postoperatif 28 gün süreyle 35 mg/kg irbesartan, 2'şer ml sıvıda çözülerek oral yoldan verildi. Postoperatif tüm gruplardaki tavşanlar 28. günün sonunda 5 mg/kg dan intramuskuler ksilazin ve 50 mg/kg dozunda intramuskuler ketamin ile anesteziyi sağlandıktan sonra anastomoz yapılan karotid arter segmenti çıkarılarak incelenmek üzere Histoloji laboratuvarına gönderildi. Mikroskopik örnekler parafin bloklar halinde 5 µm kalınlığında kesildi ve Hematoxylen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Bulgular: Yapılan seri kesitlerde lümen çapı karşılaştırıldığında Grup 2'nin ortalama lümen çapı, Grup 1'in ortalama lümen çapından daha büyük bulunmuş ve bu fark Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmıştır (p:0.002). Lümen alanları değerlendirildiğinde Grup 2'nin ortalama lümen alanı Grup 1'den daha geniş bulunmuş olup bu fark Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmıştır (p:0.003). Seri kesitler intima kalınlığı açısından değerlendirildiğinde Grup 2'nin intimal kalınlığı Grup 1'den daha ince bulunmuş olup bu fark Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratmıştır (p:0.002). Media kalınlığı açısından seriler değerlendirildiğinde Grup 1'in media kalınlığı Grup 2'den daha büyük bulunmuş olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p:0.002). Lümen/media alanı seri kesitlerde karşılaştırıldığında Grup 2'nin lümen/media alanı Grup 1'den daha büyük bulunmuş ve bu fark Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmıştır (p:0.002).

Sonuç: Çalışmamızda, irbesartan anastomoz gruplarında lümen çapı, lümen alanı, intima kalınlığı, media kalınlığı ve lümen/media alan oranında anlamlı bir düzelme sağlanmıştır. Bu çalışma ile bundan sonraki süreçte antihipertansif ilaç seçiminde restenoz sürecinin engellenmesine de katkıda bulunması açısından irbesartan, yararlı bir ajan olarak tercih edilebilecektir.

Anahtar kelimeler: İrbesartan, intimal hiperplazi, düz kas hücre proliferasyonu, anastomoz, tavşan.

SUMMARY

The aim of this study is to assess effect of angiotensin II receptor blocker irbesartan on intimal hyperplasia and smooth muscle cell proliferation at the anastomosis site performed in rabbit carotid artery.

Gökçen Özkan Department of Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

Objective: Intimal hyperplasia and smooth muscle cell proliferation play an important role on the restenosis after the vascular interventions. Reconstruction is one of the most common intervention in the management of the obstructing artery diseases (8). Angiotensin II is thought to have an important role on intimal hyperplasia (9). Up to date there had been many study made about inhibiting hyperplasia and smooth muscle cell proliferation after anastomosis or ptca. In this context growth factor inhibitors, selective a2 adenosine receptor agonists, immunosuppressive drugs, calcium channel blockers, statins, aspirine, iloprost, heparine, ACE inhibitors and such of many drugs had been studied (10). First stage of intimal hyperplasia is smooth muscle cell proliferation and second stage of intimal hyperplasia is migration of these proliferated smooth muscle cells to intima (11). In the study model of Rabbit carotid artery anastomosis introduces irbesartan downgrades neointimal hyperplasia process. In cardiovascular surgery, within restenoses process intimal hyperplasia and endothelial proliferation is important. Consequently, with the study made, utilization of choice with antihypertensive treatment and contributing inhibition of restenosis process is aimed.

Materials and Method: In this study we planned to use 14 randomized New Zealand male rabbit weights 2 to 3 kilograms. Anesthesia achieved by 50mg/kg ketamine and 5mg/kg xylazine. A vertical neck incision was made in an appropriate position to all group rabbits and right carotid artery was dissected. Heparine is administered 100 IU/kg, after dissection proximal and distal clamping of carotis artery achieved, with 8/0 polypropylene anastomosis had performed with by one by technique. Rabbits were classified as 2 groups.

Group A (7 rabbits) assigned as control group. Irbesartan was administered orally to group B 35mg/kg daily for 28 days. By the end of 28 days, the anastomosis performed carotid artery segments were sent to histology laboratory for analysis. Serial 5 µm thickness cross-sections taken from paraffin tissues were photographed coloured by Hematoxylin-Eosin and evaluated with light microscope.

Findings: In the serial sections the average lumen diameter of group 2 was found higher than the group 1 and this difference was statistically significant between group 1 and group 2 (p:0.002). The lumen diameter of group 2 was higher than group 1 and the difference was statistically significant (p:0.003). The lumen area of group 2 was found lower than the group 1 and this difference was significant between group 1 and group 2 (p:0.002). When the section series were evaluated for media thickness, thickness of group 2 was lesser than group 1 and the difference was statistically significant between group 1 and group 2 (p:0.002). The lumen media area of group 2 was higher than group 1 and the difference was statistically significant (p:0.002) .

Conclusion: The study we made indicates irbesartan significantly improves lumen area, lumen diameter, intima and media thickness, lumen media area ratio. The study points utilization of choice with antihypertensive treatment and contributing inhibition of restenosis process could be achieved by irbesartan as an antihypertensive agent.

Key words: Irbesartan, intimal hyperplasia, smooth muscle cell proliferation, anastomosis, rabbit.

GENEL BİLGİLER

1.1 GİRİŞ

Arter hastalıkları diğer insan hastalıkları kategorilerinden daha fazla morbidite ve mortaliteden sorumludur (1) .

Arteriyel cerrahi girişimlerden sonra vasküler duvarda düz kas proliferasyonu ve intimal hiperplazi restenozun gelişiminde önemli rol oynar. Arterlerde yapılan onarımların başarısızlığındaki en önemli nedenlerden biri; intimal hiperplaziye bağlı olarak gelişen restenozdur (2). Damar yaralanması patolojik tamir ve remodelinge neden olur, bu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonuna, bu da neointimal hiperplazi olarak sonuçlanır (3). Neointimal hiperplazi anjioplasti, stent ve bypass greftleme gibi revaskülarizasyon işlemleri sonrası restenozun patolojik temelidir (3,4).

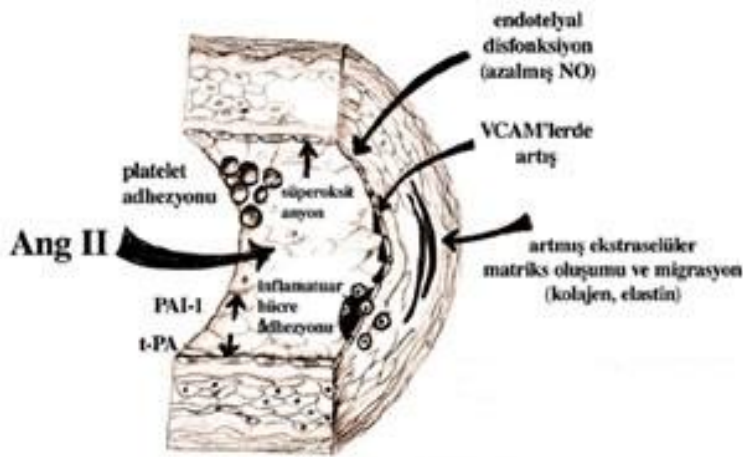
Dzau'nun vasküler duvarda lokal RAS'ın varlığını bildirmesinden sonra, A-II regülasyonunun intimal hiperplazi üzerindeki rolü araştırma konusu olmuştur (5). İnjurye uğratılmış rat arterlerinde, A-II'nin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu belirgin bir şekilde arttırdığı ve intimal hiperplazi gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (6). Anjiotensin II'nin intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişiminde etkili olabilecek “makrofaj derived growth” faktör, “fibroblast derived growth” faktör ve “platelet derived growth” faktör gibi çeşitli büyüme faktörlerini uyardığı, ayrıca monositler, T lenfositleri ve nötrofiller için kemotaktik olduğu bildirilmiştir (7,8). ACE inhibitörlerinin medial düz kas hücreleri üzerinde antiproliferatif ve ayrıca intimaya olan düz kas hücre migrasyonunu engelleyici etkileri olduğu, intimal ekstrasellüler matriks birikiminini geciktirici etkisi olduğu belirtilmektedir (7-9).

Renin anjiotensin sistemi (RAS) ile ilgili çalışmalar kan basıncının ölçülebilmesi, böbrek ve hipertansiyon ilişkisinin tanımlanması ile başlamıştır (10,11). Böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden salgılanan renin, pre-prorenin olarak oluşmakta ve Golgi cisimciği içinde proreninden inaktif renin oluşarak hücre dışına salgılanmaktadır (12). Aktif renin olarak salgılanan kısım toplam reninin yaklaşık dörtte biridir (13). Renin plazmada bulunan renin substratı (anjiotensinojen) üzerine etki yaparak anjiotensin (anjiotensin II) oluşumunu artırır.

Anjiotensinojen üzerine reninin etkisi sonucu anjiotensin I oluşur. A-I, büyük kısmı itibariyle akciğerlerde bulunan, anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE, kininaz II, peptidil dipeptidaz) adı verilen bir enzim tarafından anjiotensin II'ye dönüştürülür (12). Anjiotensin II'nin dört tip reseptörü vardır. Ama temel olarak iki reseptör üzerinden etkisini gösterir. AT3 ve AT4'ün görevleri kesin olarak bilinmemektedir. Anjiotensin II'nin çoğu etkileri yüksek afiniteli plazma membranı ve G-protein ilişkili reseptör olan AT1 aracılığıyla düzenlenir (13).

Kardiyovasküler hipertrofi, hiperplazi ve ateroskleroz gibi patolojik gelişmelere ve remodelling'e AT1 reseptörleri aracılı uyarı sebep olur. Uyarılmaları halinde anjiyotensin II, aldosteron ve vazopressin salgılatıcı etkisi dolayısıyla vazokonstriksiyon ve sıvı retansiyonu yapar (13). AT2 reseptörleri ise AT1'in etkilerini dengeler. AT2 reseptörlerinin, apoptozis, osmoregülasyon, serebral kan akımının otoregülasyonu, anjiyogenez ve vazokonstriksiyonu inhibe edici birçok özelliği bilinse de aydınlatılmamış yönleri de mevcuttur (14).

Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve damar inflamasyonu lokal ACE ve anjiotensin II üretimine sebep olur. Anjiotensin II, vasküler NADPH oksidazı artırarak süperoksit oluşumunu indükler. Sonuçta, NO düzeyi düşer, oksidatif stres artar ve aktifleşen mediyatörler yoluyla vasküler komplikasyonlar ve ateroskleroz süreci başlatılmış olur (Şekil 1).



Şekil 1. Anjiotensin II aterojenik etkileri

Vasküler lezyonlarda, özellikle de aterosklerotik plağın rüptür riski yüksek ve hassas olan omuz bölgesinde, ACE ve anjiotensin II ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (15). Anjiotensin II, kalbin vagal tonusunu inhibe eder, sempatik sinir sistemi aktivasyonu yapar ve kontraktiletiyi artırır. Anjiotensin II'nin damar düz kas hücrelerinin ve kalp hücrelerinin hipertrofinde güçlü bir büyüme faktörü olarak görev yaptığı bilinmektedir. Trombosit kökenli büyüme faktörü A (PDGF-A), bazik fibroblast büyüme faktörü (BFGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-beta)'nın açığa çıkması anjiyotensin II ile düzenlenmektedir. Hipertansif hipertrofide, kalp yetmezliğinde ve miyokard enfarktüsü (MI) sonrasında doku RAS aktivitesi ve AT1 reseptör sentezi artmaktadır (16). Anjiotensin II ayrıca hücre içi kalsiyumuna olan etkisiyle arterlerin vazodilatör yeteneğini de azaltır (17). Tüm bu nedenlerle Anjiotensin II intimal hiperplazi üzerinde önemli rol oynamaktadır (18). Biz de araştırmamızda anjiotensin II reseptör blokeri irbesartanın tavşan karotid arter anastomoz modelinde intimal hiperplazi ve düz kas hücreproliferasyonu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

1.2 ARTER TİPLERİ VE HİSTOLOJİSİ

Vücudumuzun damar yapısını; arterler, arterioller, kapillerler ve venler olarak inceleyebiliriz. Arterler, organlarımızı kanlandıran yüksek basınçlı damarlardır. Arterioller, kapiller ağı direkt olarak besleyen ve kan akımının kontrolünü elinde tutan küçük çaplı damarlardır. Kapillerler, ince duvarlı damarlar olup; kan ve dokular arasındaki besin maddelerinin değişimi görevini üstlenirler.

Elastik (Büyük Boy-iletici) Arterler

Çapları en büyük olan bu arterlerde elastik doku çoğunlukta olup aorta, pulmoner arter gibi 7 mm üzerinde olan arterleri ve büyük dallarını kapsar. Elastinden dolayı taze yapılarda sarı renkte izlenirler. Çaplarına göre duvarları incedir. Arterlerde en gelişmiş tabaka tunika mediadır. Kanın kalpten uzaklaştırılmasını ve kalp atımı sonucu basınç dalgalanmalarını yumuşatır. Sistolde elastik lamina gerilir ve basınç değişimini azaltır. Diastolde, elastik sıkışma arteriyel basıncı düzenler. Kalpten uzaklaştıkça arter basıncı akım hızı, basınç değişkenlikleri azalır.

Tunika İntima: Tek katlı yassı hücrelerden oluşan endotelyum ile bunun altında açık renkli ince bir subendotelial tabakadan oluşmuştur. Söz konusu tabaka, longitudinal yönde ince elastik ağlardan zengindir. Bunların arasında az miktarda kollajen lifler, fibrositler ve düz kas hücreleri yer alırlar. İntima, kan ile temas eden tek tabaka endotel hücreleri ve düz kas hücreleri arasına giren ekstraselüler matriks içerir (19). Endotel hücreleri 10-15 µm genişliğinde 25-50 µm uzunluğundadır. Hücreler birbirlerine sıkı bağlantılarla ve gap-junctionlarla bağlanır ve bariyer oluşturur. Bol pinositotik vezikülleri vardır. Endotel hücrelerinde 0,1 µm çapında ve 3 µm uzunluğunda Weibel-Palade Cisimcikleri (von Willebrand Faktörü) olarak bilinen membranla çevrili elektron-dens cisimcikler vardır. Bunlar çoğu endotel hücrelerince sentezlenirler ancak sadece arterlerde depolanırlar. Kana verilen faktör VIII içeren yapılardır. Subendotelial tabaka kalındır. Ritmik kasılma ve gevşemelere yardımcı olan lifler uzunlamasına dizilirler. Düz kas hücreleri de bu tabakada yer alır. Hem kasılır hem de ekstraselüler ara madde ve fibrilleri sentezler. Tunica Media'ya yaklaştıkça elastik lif miktarı artar. Media sınırında yoğunlaşan elastik lifler membrana elastica interna'yı oluşturur, ancak mediaya benzediğinden ayırt etmek zordur (20). İyileşme cevabı sırasında düz kas hücreleri dediferansiasyona benzer değişiklikler geçirirler. İntimada kasılma-kontrakte olma yeteneklerini kaybederler ve bölünme yeteneği kazanırlar. İntimal düz kas hücreleri akut zedelenme sonrası üstteki endotel katı yeniden oluştuğu zaman ya da kronik stimülasyon ortamdan çekildiğinde nonproliferatif duruma dönebilirler. Ancak abartılı bir iyileşme cevabı küçük ve orta çaplı damarlarda stenoz-darlık veya oklüzyona-tıkanmaya neden olabilen intimal kalınlaşmaya yol açar (1).

Tunika Media: En geniş tabakayı oluşturur. Esas yapı, yaşla birlikte sayısı artan konsantrik yerleşimli 40-70 elastik lamellerden oluşmuştur. Bu nedenle bu tip arterlere Elastik tip arter adı verilir. Bağ dokusunun elastik liflerini gösterebilmek için elastik lif boyası ile boyanmış preparatlardan faydalanılır. Bu tip özel boya ile boyanmış preparatlarda elastik lifler gerginliklerini kaybettiklerinden ondüle tarzında bir görünüş verirler. Bu elastik liflerin sayıları kalbe yaklaştıkça artar. Tunika media'nın dış sınırında membrana elastica eksterna görülmez. Elastik liflerin aralarını kollajen lifler, bağ dokusu elemanları doldurur. Elastik membranlar arasında düz kas, retiküler lifler, vaso vasorumlar ve kondroitin sülfat (metakromazi +) bulunur. Laminalar arasında pencere adı verilen açıklıklar bulunur.

Elastik tip özel boyamada elastik lifler ve bağ dokusu hücrelerinin çekirdekleri açık veya koyu siyah renkte boyanırlar. Az sayıdaki kollajen lifler ise pembe-kırmızı renkte, diğer doku elemanları sarı renkte bir görünüm verirler.

Tunika Adventisya: Oldukça ince ve media kalınlığının yaklaşık yarısı kadardır. Kesin bir sınır yapmaksızın çevre bağ dokusu ile karışır. Elastik, kollajen lifler, vaso vasorumlar ve sinirleri içeren fibroelastik bağ dokusudur (Şekil 2).

Muskuler (Orta Boy-Dağıtıcı) Tip Arterler

Çapları 2,5-7 mm arasında olan, kanı organlara dağıtan ve en çok görülen arter tipidir. Tunika mediadaki düz kaslara bağlı olarak kan akışı lokal hormon ve nörojenik uyarılarla ayarlanabilir. Elastik arterlerden muskuler arterlere geçerken, elastik materyal azalır, düz kas artar. Çok belirgin membrana elastica interna ve eksternaları vardır.

Damarların genel histolojik yapısına uygun olarak, duvarları 3 tabakadan yapılmıştır. Lümeninden dışa doğru tabakalar aşağıdaki tarzda sıralanır;

Tunika İntima: Elastik arterlere göre daha incedir fakat subendotelial tabaka az sayıda düz kas hücresi bulunurken membrana elastica interna çok belirgindir. Pencereleli elastik membran özelliğindedir. Bu ve mediadaki düz kasların ölüm sonrası kasılması nedeni ile endotel yüzeyi kıvrımlı izlenir. Nadiren 2 membrana elastica interna bulunur (bifid internal elastik lamina). Elastik arterlerde olduğu gibi endotel, internal elastik membranları geçen uzantılara sahiptir. Bu uzantılar intimaya yakın yerleşik mediadaki düz kaslarla gap-junctionlarla bağlanır. Bu gap-junctionların endotel ve düz kas hücreleri ile metabolik olarak çift olduklarına inanılır (21).

Tunika Media: Başlıca düz kas hücrelerinden oluşur. Düz kas hücreleri iç organ duvarındaki düz kaslardan daha küçüktür. İntimaya bakan yüzdeki birkaç düz kas bantı longitudinal seyirlidir. Küçük muskuler arterlerde 3-4 tabaka düz kas varken büyük muskuler arterlerde 40 tabaka konsantrik yerleşimli düz kas tabakası bulunur. Damar dallandıkça tabaka sayısı azalır. Her düz kas hücresi bazal laminaya benzer bir eksternal lamina ile çevrilidir. Matriks, PAS+ reaksiyon gösterir. Proteoglikan tabiatındaki matrikste düz kaslar arasında elastik, retiküler lifler ve az miktarda kollajen, fibriller ve kondroitin sülfat yer alır.

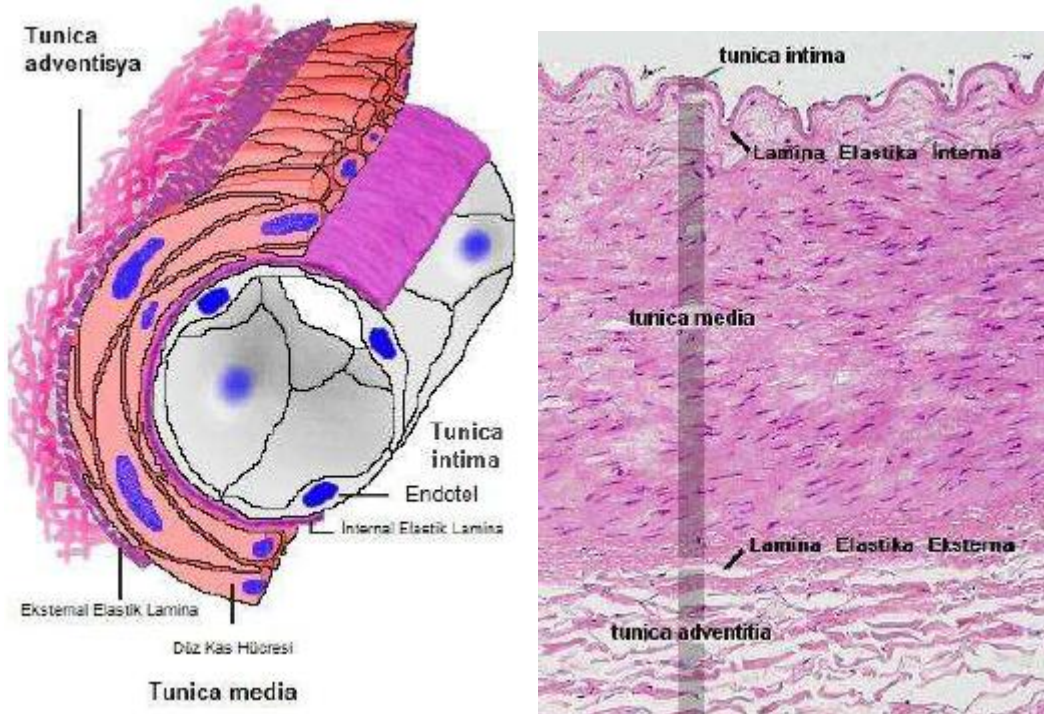
Düz kaslar, matriks ve liflerin üretilmesinde de fonksiyon görürler. Kas hücreleri arasında vaso vasorumlar yer alır. Birkaç ince elastik tabakadan oluşan belirgin bir membrana elastica internaları vardır ancak iç elastik membrandan daha incedir. Tabakalar arasında pencereler de yer alır (22).

Tunika Adventisya: Bağ dokusu fibrilleri, fibroblastlar, yağ hücreleri, vaso vasorumlar, lenfatik damarlar, miyelinsiz sinir sonlanmaları yer alır. Sinir sonlanmalarından salınan nörotransmitterler dış elastik membranın pencerelerinden geçerek mediaya gelerek üstteki bazı düz kas hücrelerini depolarize ederler. Uyarı diğer düz kas hücrelerine gap-junctionlarla aktarılır. Vasomotor sinirler yer alır. Ara madde çoğunlukla dermatan sülfat ve heparan sülfattan oluşur. Kollajen ve elastik lifler, kesilen arterin büzülmesini kolaylaştıracak şekilde longitudinal seyirlidir (23).

1.1.3 Küçük Çaplı Arterler ve Arterioller

Çapları 100 mikrometreden az olan arterlerin tunika intiması, endotel ve membrana elastika interna'dan oluşur. Bu membran endotel altında ince parlak bir çizgi olarak gözlenir. Tunika media küçük çaplı arterlerde en çok sekiz sıralı, arteriyollerde ise bir-iki sıralı düz kas tabakasıdır. Membrana elastika interna görülmeyebilir. Tunika adventisya longitudinal seyirli kollojen ve elastik lifler içeren gevşek bir bağ dokusu tabakasıdır. Membrana elastika eksterna bulunmamaktadır. Çapı genellikle 0,5 mm'den az, lümenlerinin çapı kadar duvar genişliği olan arteriyoller, kapiller ağdaki kan akımını kontrol eden önemli damarsal yapılardır. Düz kasları kesintilidir. Arteriyolden kapillerin ayrıldığı yerde arteriyol duvarındaki düz kaslarda hafif bir kalınlaşma, prekapiller sfinkteri oluşturmaktadır. Bu sfinkterin kasılması kapillere kan geçişini engellemektedir (24).

Arterioller kapillerlere kan akışını düzenleyen terminal arteriyal damar yapılardır. Endotel, tip III kollajen ve birkaç elastik lif içeren subendotelyal bağ dokusu ile desteklenmektedir. Büyük arteriyollerde ince ve pencereli internal elastik membran yer alırken daha küçük ve terminal arteriyollerde bu yapı bulunmamaktadır. Küçük arteriyollerde tek kat düz kas tabakası bulunurken büyük arteriyollerde 2-3 kat düz kas tabakası bulunmaktadır. Adventisya tabakası, az sayıda fibroblast içeren ince bir fibroelastik bağ dokusudur (22,25).



Şekil 2. Damarın genel histolojik yapısı.

3. VASKÜLER ENDOTEL

Normal endotel tabakası, bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir skuamoz epitel tabakasıdır. Kan damarları ve onların bileşenleri, hemostasis, trombozis ve inflamasyonun kontrolü için kritik öneme sahiptirler. Endotel hücreleri düzensizlik veya zararlanmaya cevap olarak; çoğu protrombotik olan, proinflamatuvar lökosit yapışma moleküllerini ifade ederler. Endotel hücreleri normalde sessiz olmakla birlikte bölünme, göç etme ve angiogenesis sırasında yeni damar oluşumunu başlatabilme kapasitesine sahiptirler (26). Ayrıca endotel, LDL'yi okside ederek modifiye LDL'ye dönüştürme potansiyeline sahiptir, endotelden geçen bu molekül (modifiye LDL) makrofajların yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla hücre içine alınır ve köpük hücreleri oluşur. Bu olay aterogenezde önemlidir (27).

Endotel hücreleri 10-15 μm^2 genişliğinde, 20-25 μm uzunluğunda olup uzamış nükleuslara sahip hücrelerdir. Vasküler endotelyum damarın uzun eksenini boyunca bir bazal lamina üzerinde yan yana dizilip tekli bir tabaka oluşturan, poligonal hücrelerden oluşmuştur. Endotel hücrelerinin yüzeylerinde bazen mikrovillus, bazen de kıvrımlar şeklinde uzantıların bulunması işlevsel yüzey alanını artırmaktadır.

Yetişkin bir insanda endotelin kapladığı ortalama alan 6000 m² ve ağırlığı 2,5 kg civarındadır. Bu endotel hücreleri birbirlerine iki tipte bağlantı yaparlar (28,29):

1. Sıkı bağlantı birimleri (Tight Junction)
2. Aralıklı bağlantı birimleri (Gap Junction)

Sıkı bağlantı birimleri intrasellüler aralık boyunca permabilite kontrolünü sağlarken, aralıklı bağlantı birimleri ise hücreler arası etkileşmeyi gerçekleştirir. Bu bağlantılar her damarın işlevine göre farklı oranda bulunurlar. Örneğin; arteriollerde kuvvetli bağlantılar, venüllerde ise daha gevşek bağlantılar bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin birbirine aralıklı bağlantı birimleri ile bağlandığı yerlerde subendotele geçirgenlik fazladır. Sıkı bağlantı birimleri ile bağlandığı yerlerde ise, geçirgenlik endotel hücre membranı tarafından kontrol edilmektedir. Endotel hücrelerinin farklı vasküler yataklarda farklı karakteristikler göstermesi, bazı işlevsel birimlerin oluşmasına neden olmaktadır. Örneğin; serebral damarlarda sıkı bağlantı birimleri kan beyin bariyerini oluşturmaktadır. Endotel hücre katmanı, kan ile dokular arasında selektif bir bariyer oluşturmaktadır (28,30).

Büyük arterleri, venleri, kapilleri ve lenf yüzeyini döşeyen endotel hücrelerinde önemli yapısal ve işlevsel farklılıklar olmasına karşın temel fonksiyonları benzerlik göstermektedir. Bu hücrelerin vasküler lümene ve düz kas dokusuna bakan yüzeyleri de birbirinden farklıdır. Lümene bakan yüzeyleri, ortalama 55 A° kalınlığında ince bir proteoglikan (Dermatansülfat, Heparansülfat, Heparin) tabaka oluşturur. Endotel hücreleri tarafından sentez edilen bu proteoglikanlar antitrombotik yüzeyi oluşturmaktadır (28).

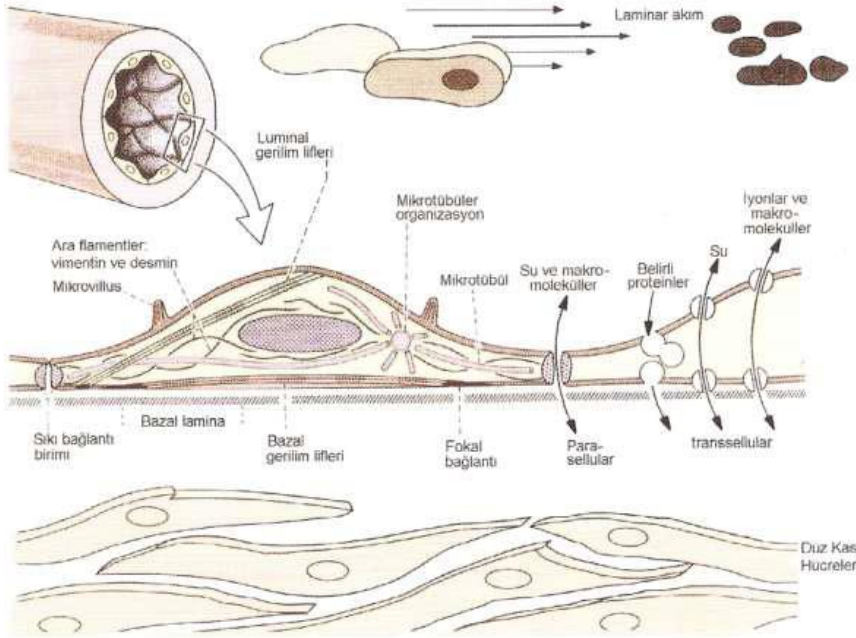
Endotelyumun altında iyi gelişmiş endoplazmik retikuluma sahip düz kas hücrelerinden oluşan bir neointimanın varlığı saptanmıştır. Neointimanın hücreler arası boşluklarının proteoglikan ve bazal lamina benzeri maddeler içerdiği gözlemlenmiştir.

F-aktin için yapılan boyama intimal düz kas hücrelerinin, mediadaki sirküler düz kas hücrelerine dik ve endotel hücreleri ile aynı yönde uzandığını ortaya koymuştur (20,29). Hücresel iskelet (cytoskeleton) endotel hücrelerinin biçimlerini korumada önemli rol oynar (Şekil 3). Ultrastrüktürel incelemeler endotel hücre iskeletinin üç farklı tipte sitoplazmik liflerden oluştuğunu göstermiştir.

Bunlar:

- Gerilim Lifleri (Stres Fibre)
- Mikroborucuklar (Mikrotubules)
- Ara Filamentler (Intermediate Filamentler) dir.

Bütün bu lifler hücreye biçim veren dinamik bir çatıyı oluşturmakla beraber hücrenin üç boyutlu yapısında hızlı değişmelere de olanak vermektedir. Endoteliumu oluşturan hücrelerin yapısı ve dış etkilere karşı reorganize olma yeteneği, onun endotel bütünlüğünün devam ettilmesinde kritik ve önemli görevlere sahip olduğunu göstermektedir (24,31).



Şekil 3. Damar endotelium hücre iskeleti.

1.3.1. Endotelium hücre fonksiyonları:

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, endotelin dokularla kan arasında seçici bir bariyer oluşturmaktan başka hemostaziste de çok önemli işlevleri olan bir doku niteliği taşıdığını göstermiştir. Endotel hücreleri, salgıladıkları medyatörler ile koagülasyonu, fibrinolizisi, damar tonusunu, dolayısıyla kan akışı ve kan basıncını etkileyip çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan aktif hücrelerdir (32).

Endotelyum hücre fonksiyonlarını beş bölüm altında özetleyebiliriz (20);

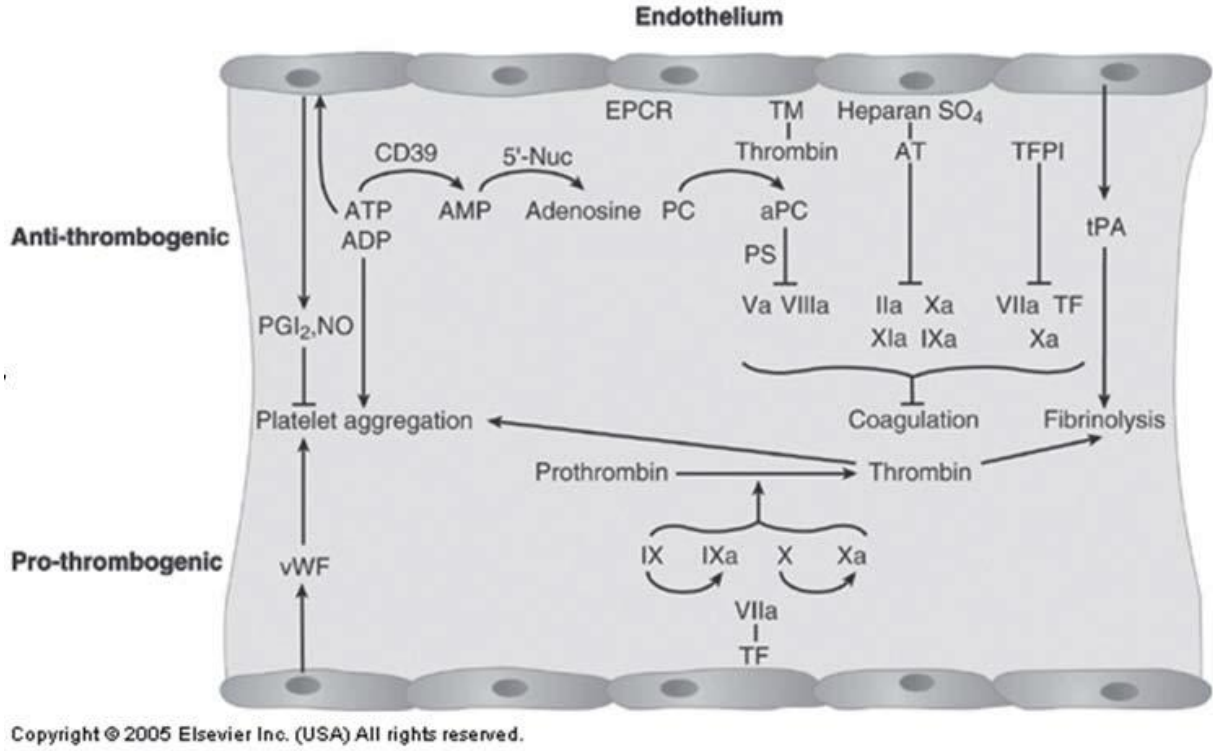
1. Kontrol edilemeyen makromoleküllü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı seçici bariyer görevi görmesi.
2. Dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılıp, subendotelyal bölgeye geçecek lipoproteinlerin tabiatına karar vermesi.
3. Trombosit agregasyonu ve trombolizi önlemek
4. Gevşetici ve kastırıcı maddeler salarak vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunmak.
5. Eskiden sanıldığı gibi endotelyum, dokularla kan arasında bulunan basit bir bariyer değil, tam aksine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörlerle vasküler hemostazda çok önemli rol oynayan ve vücudun her tarafına yayılmış bir organ niteliğinde olduğu artık bilinmektedir.

Endotel hücresi bulunduğu yere göre değişik yapı ve etkide hemostaz vazoaktivite immun reaksiyon ve iltihabi olaylarda görev alır. Bu görevleri ile ilgili çok sayıda mediyatör salgılayıp sentezlemektedir. Adeta çok fonksiyonlu bir salgı hücresi olarak iş yapmaktadır. Fizyolojik fonksiyonları vücutta çeşitli düzen ve koruma işlevleridir. Ancak bu düzensizlik yönüne değiştiği zaman vücut için olumsuz sonuçlar doğuracak patolojik işlevler de endotel sayesinde olmaktadır. Endotel bu gibi işlevleri bazı mediyatörler (Nitrik Oksit, Endotelinler, Prostaglandinler, Anjiyotensin 2 gibi) aracılığıyla yapmaktadır (33). Endotel hücresinin şu ana kadar salgıladığını bildiğimiz 26 biyoaktif madde ile vasküler tonus, hücre proliferasyonu, kan pıhtılaşması, inflamasyon ve damar geçirgenliğini düzenlenmektedir (Tablo 1) (34,35).

<p>VAZOAKTİF PROTEİNLER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör [(EDRF (NO))] • Endotelin • Proktasiklin (PGI2) 	<p>BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE STOKİNLER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) • Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör • Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) • İnterlökin 1, 6, 8 • Trombosit Büyüme Faktörü (TGF)
<p>PROKOAGÜLANLAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) • (PAI, PAI2, PAI3 ve Proteaz Neksin) • Fibronektin • F IX Bağlayıcı Protein • F V ve F XII Aktivatörü 	<p>ANTİTOMBOTİK VE ANTİKOAGÜLAN FAKTÖRLER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doku Plasminojen Aktivatörü (t-PA) • Trombomodulin • Protein – S • EDRF (NO) • Ekstrinsik Sistem İnhibitörü (TTPAI) • Antitrombin III • PGI-2

Tablo 1. Endotel hücrelerinde sentezlenen ve salgılanan biyoaktif maddeler.

Endotelin hemostaz ve tromboz mekanizmasında önemli bir yeri vardır. Endotelial hücrelerin antikoagülan ve prokoagülan durumlarda katkısı genel olarak şekil 1'de gösterilmiştir. Normal endotel, platelet agregasyon inhibisyonu, koagülasyonun aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur (36). Buna karşın olarak, zararlandığında veya inflamatuvar durumlarda endotel prokoagülan olabilir (37,38).



Şekil 3. Endotelial hücrelerin antikoagulan ve prokoagulan etkileri.

1.3.2. Endotel hücre hasarına damarın yanıtı:

Arter duvarında iki tip hasar meydana gelir. Birincisi mekanik hasardır. Arterin diseksiyonu, sütürasyonu, endarterektomisi, trombektomisi ve luminal anjioplastisi sonrası meydana gelir. İkicisi ise arteriyel olmayan yapıların implantasyonu sonrası görülür (Sentetik greftler, stentler, otolog ven greftleri) (39).

Her arteriyel rekonstrüksiyon işlemi bir miktar endotel hasarına neden olmaktadır. Bu hasarın en yaygın nedeni greftin çıkarılma işlemi ve anastomoz sırasında çeşitli derecede travmatize olmasıdır. Endotel hasarına intimanın yanıtı subendotelial fibroproliferasyon ve neointima oluşması şeklindedir. Bu intimal neoplastik yanıt travma sonrası damar onarımının bir parçası olmakla beraber, bazı durumlarda gereğinden şiddetli olabilmektedir. Aşırı neointima proliferasyonu, endotelin antikoagulan özelliğinde bozulma, lümende daralma sonucu, kan akımı azalmakta ve bazı vakalarda trombozis oluşabilmektedir (40).

Arteriyel hasara intimal yanıt üç aşamada oluşur. İlk 24 saat içindeki reaksiyon mediada düz kas hücre proliferasyonudur. Endotel hasarı ile birlikte trombositler damar duvarına yapışmakta ve giderek çoğalmaktadır. Damar duvarına yapışan aktive olmuş trombositlerden büyüme faktörleri gibi mitogenler salgılanmakta bu da düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonuna neden olmaktadır. İkinci aşama 3-14 gün sonra başlar ve böylece neointima şekillenir. Neointima bir kez oluşunca düz kas hücreleri ile hızla ve lümeni daraltacak bir tabaka oluşması ise 3. aşamada olur (41,42).

Media tabakasında düz kas hücre proliferasyonu ve intimaya migrasyonunun iki farklı büyüme faktörü tarafından tetiklendiği gösterilmiştir. Bunlar temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'dir. bFGF hasarlanmış düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden salgılanır, düz kas hücre proliferasyonunu regüle eder. PDGF ise trombosit ve vasküler hücrelerden salgılanır, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu sağlar (42).

Düz kas hücresinin büyümesini damar duvarında ya da dolaşımda bulunan bir grup otokrin ve parakrin faktörler ve basınç gibi fiziksel kuvvetler stimule eder. Normal damarda NO, Adenozin, gibi büyüme inhibitörleri; PDGF, FGF, insülin benzeri büyüme faktörü, TGF-beta, anjiotensin 2 ve endotelin gibi büyüme faktörleri bir denge halindedir. Bu dengenin bozulması düz kas hücre proliferasyonuna neden olur. Düz kas hücrelerinin anormal büyümesinin, büyüme faktörleri üretiminde artma veya inhibitörlerin azalması sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir (43).

İntimaya ulaşabilen hücrelerin sayısı hasar sonrası mediada sağ kalabilen hücre sayısı ile ilişkilidir. Normalde hücreler, arteriyel ekstraselüler matriks ile sıkı ilişki halindedirler. Bu sıkı ilişki integrinler gibi sellüler membran reseptörleri ile sağlanır. Bu temas hücre reseptörlerinden nukleusa sinyali iletir ve hücre sağ kalımını sağlar. Hücre kaybı sonucu kontakt durunca sinyal durur ve hücre ölümü olur. Bu olay sonunda büyüme faktörleri intimal kalınlaşmayı uyarır. Endotelde oluşan hasar bölgesi 3 cm'den büyük ise kenarlardan başlayan endotel repopulasyonu hiçbir zaman hasarlı arteriel segmentin orta bölgesine ulaşamamaktadır. Bu alanda düz kas hücre proliferasyonu devam etmektedir. Bu sonuçlar; endotelin tekrar sağlanması ve korunmasının intimal hiperplazi kontrolünde önemli olduğunu göstermektedir (43).

Kronik endotel travmalarında endotel hasarı özellikle damarların bifurkasyon ve dallanma bölgelerinde olmaktadır. Dallanma yerlerinde ya da hemen ötesinde oluşan mekanik stresler endotel ve damar düz kas davranışlarını belirleyen en önemli stimuluslardır. Kanın damar duvarına uyguladığı basınç ve shear stres tetikleyici karakter taşımaktadır. Shear stres ateroskleroz oluşumuna yol açması yanında endotelden prostosiklin ve NO tüketimini de azaltmaktadır.

1.3.3. Balon Hasarına Arteriyel Cevap:

Vasküler duvarın yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin sürdürülmesinde düz kas hücreleri ve endotelyal hücrelerin bütünlüğü kritik rol oynamaktadır. Hasar sonrası gelişen histopatolojik olaylar incelendiğinde 3 evre görülür: inisial (hasar-24saat), migratuar (3-7gün) ve proliferatif (7gün-3,4hafta). Balon kateterizasyonu ile oluşturulan arteriyel hasarlanma, mürsküler arterlerin intimasında trombosit adezyonunu ve progresif düz kas hücre proliferasyonunu uyarmaktadır (44).

Vasküler yüzey deendotelize edildiğinde bir dizi olay birbirini takip eder. Deendotelize edilmiş bölgeler derhal trombosit kümesi ile kaplanır. Bu trombüsler rezorbe olur ve inflamatuvar hücreler erkenden infiltre olurlar. Trombositler, daha sonraki günler içinde damar lümenine doğru ilerleyen rejenere endotelyum ile yer değiştirir. Aynı zamanda media içinde yer alan düz kas hücreleri proliferere olmaya başlar. Bu olaylar trombosit kaynaklı faktörlere değil, direkt olarak endotelin deendotelizasyonuna bağlıdır. Bu hücreler intimaya doğru göç eder ve bir yandan proliferasyona devam ederken, aynı zamanda büyük miktarlarda da ekstrasellüler matriks sentezleyip sekrete ederler (43,45). Bu süreçte endotelyal tekrar büyüme tamamlanır ve düz neointima 2-3 hafta içinde hasarlı bölgeyi kaplar. More ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, tavşanlarda balon ile oluşan hasardan 3 gün sonra reendotelizasyonun başladığını ve 14. günde bu sürecin tamamlanarak eksantrik intimal kalınlaşma oluştuğunu rapor etmişlerdir. Ekstrasellüler matriks birikimine bağlı olarak 1. ayda intimal kalınlaşmanın maksimum seviyeye ulaştığı ve 3 ay içinde azalma olduğu tespit edilmiştir (46). Hasara cevapta endotel iki önemli noktada hayati rol oynar: Birincisi endotelin ortadan kalkması mitojenik cevabın oluşmasına izin verir, ikincisi normal endotelin tekrar oluşması daha ileri proliferasyonu inhibe eder.

1.3.4. Arteriyel Akıma Ven Duvarı Adaptasyonu:

Arteriyel sisteme implante edilen tüm venler implantasyon sonrası dört–altı hafta içinde intimal kalınlaşma göstererek lümeni yaklaşık %25 daraltırlar. Bu nadiren belirgin stenoza neden olur. Fakat intimal hiperplazi ileride greftte ateroma oluşmasına neden olur. Venöz bypasslarda intimal hiperplazinin esas nedeni hemodinamik stresdir. Greftin venöz yoldan arteriyel yola geçişinde adaptasyon mekanizması ile intimal kalınlaşma oluşur. Ven greftleri yeniden venöz yola dönerse oluşan değişikliklerde gerilme meydana gelir. Bu remodilig sırasında TGF-alfa salınımı artmaktadır (40).

Venöz bypasslardan hemen sonra endotele (çoğunlukla anastomoz hattında ve ven endotelinin mekanik hasara uğradığı bölgelerde) trombosit, lökosit yapışır ve mikrotrombüsler oluşur. İki hafta içinde ven greftlerindeki ve anastomozdaki endotelin döküldüğü yerler tamamen reendotelizasyonla yenilenir. Bu dönemde düz kas hücrelerinin uyarılması ile intimal kalınlaşma başlar ve 4 haftada maksimal düzeye ulaşır. İlk 4 haftadan sonra düz kas hücre proliferasyonu durur ve ekstrasellüler matriks artmaya başlar. Onikinci haftada duvar kalınlığı maksimal olur. İntimal hücrelerinin proliferasyonu ven lümeninin arter lümenine uygun hale geldiği dönemde durur (47).

1.3.5. Sentetik Greftlerde İntimal Kalınlaşma:

Altmış mm porları olan poröz sentetik protezlerin (PTFE v.b) luminal yüzlerinde intimal kalınlaşma gözlenmektedir. Damar duvarına transvers olarak uygulanan shear stresler; arteriel akıma poröz protezlerin adaptasyonunda belirleyicidirler. İntimal hiperplazi geliştiği zaman grefte uygulanan shear stres arttırılırsa intimal hiperplazi kalınlığı azalır (48). Artmış shear strese yanıt olarak endotel hücreleri artmış düzeyde NO sentez ederler. NO akut damar dilatasyonundan sorumludur. Düz kas hücresi ölümünü indükler ve MMP (Matriksmetalloproteinaz) gibi proteolitik enzimleri aktive eder. Sonuç olarak intimal kitle; düz kas hücreleri ortadan kalkması ve ekstrasellüler matriksin lizise uğraması nedeniyle azalır.

Yapılan çalışmalarda prostetik greft kullanılan olgularda otolog ven kullanılanlara göre intimal hiperplazi gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur. Arter duvarı ve greftin mekaniksel özellikleri arasındaki farkların anastomozdaki intimal hiperplaziyi artırdığı düşünülmektedir. İntimal kalınlaşma en sık olarak sütün hattında ve ayrılma yüzeyinde meydana gelmektedir. Nedeni bu bölgedeki laminar akım durağan bölge ve hiperkompliyans alanları olarak gösterilmiştir. Anastomoz modellerinde egzersizi stimüle etmek için akımoranları ve pulsatil frekansları artırılmıştır. Bu sayede intimal hiperplazi oluşum oranının azaldığı gösterilmiştir (49,50).

1.3.6. İntimal Hiperplazi Etiyolojisi:

İki teori vardır.

- İnjurye cevap teorisi
- Reaktif-adaptif remodeling teorisidir.

Kan akımında veya kan basıncındaki değişikliklere arterlerin adaptif cevapları; genişleme, arter duvarının yapısal ve kompozisyon değişiklikleri şeklinde olur.

Duvar Shear Stress: (arter duvarına longitudinal gelen stres)

Endotelial yüzeye shear stress kan akımı ile direkt, lümen çapının üçüncü kuvveti ile ters orantılıdır. Shear stress (T_w) = viskozite x akım / çap³ tır. Böylece çaptaki küçük azalmalar bile duvar shear stresinde büyük artışlara neden olabilir. Shear stresdeki artış nedeniyle endotelden akut cevap olarak nitrik oksit (NO) salgılanır. Shear stresin normal değeri 15 dyne/cm² dir. Kan akımındaki artışın neden olduğu T_w artışına engel olmak için damar çapı artar. Deneysel AV fistüllerde; kan akımı 10 kat artarken, shear stres üç kat artar ve adaptif cevap olarak 24 saat içerisinde damar çapı genişler. Dördüncü haftanın sonunda damar genişlemesi iki kata ulaşır ve böylece shear stres normale döner. Buna karşılık; kan akımı ve shear streste kronik azalmaya cevap olarakta lümen çapı azalır ve T_w normale döner. Damar çapındaki bu azalma intimal hiperplazi ile olmaktadır (51).

İntimal hiperplaziyi aktive eden faktörler ise:

- Tw azalması
- Akım dallanması
- Ossilasyon (kardiak dp/dt , nabız basıncı) dur.

Duvar Tensile Stress: (tanjansiyal stres); arter duvarına transvers gelen basınç yükü: Damar duvar kalınlaşması duvar tensile stres ile ters orantılıdır. Duvar tensile stres kan basıncı ve çap ile direkt orantılıdır. $T_s = P \times r / d$ (duvar kalınlığı) dir. Arter kan basıncındaki artış T_s 'yi artırır. Adaptif cevap olarak (T_s 'nin artması sonucu) duvar kalınlığında artış ortaya çıkar ve damar duvarının yapı ve kompozisyonunda değişiklikler gözlenir. Damar içindeki basıncın değişmesi sonucu T_s 'de oluşacak değişikliklerin adaptasyon olarak oluşan duvar kalınlaşmasındaki değişikliğe en iyi örnek postpartum pulmoner ve aort değişiklikleridir. Doğumdan sonra aort basıncı yükselir ve aort duvarı kalınlaşır. Pulmoner basınç düşer ve pulmoner duvar çap değişmeden ince kalır. Arteriyel yatağa konan ven greftlerdede; hem basınç artışına cevap olarak tensile stress arttığından duvar kalınlığı artacaktır, hem de shear stresin düşmesine (çünkü safen çapı artere göre büyüktür) sekonder olarak çap azalacaktır. Bu iki mekanizmada intimal hiperplaziyi başlatacaktır. Sonuçta arterlerin adaptif cevapları:

◆ Lümen çapının shear stres regülasyonu.

*Shear stres azalmış ise intimal hiperplazi olur.

*Shear stres artmış ise dilatasyon olur.

◆ Tensile stres regülasyonu ile dir.

Basınç artması (ven greftin arteriyel yatağa konması) ve lümen çapı artması (küçük artere büyük ven) durumlarında intimal hiperplazi olur (48,50).

İntimal hiperplazinin gelişmesindeki adaptif mekanizmanın amaçları;

1. Shear stresi artırmak ($T_w = \text{akım} / wt$, akımı arttırmalı)

2. Duvar tensile stresi azaltmak ($T_s = P \times r / WT$, basıncı ve greft çapını azaltmalı).

Yani; arter yatağa konan ven greftlerde akım iyi, çap arter çapına yakın olmalıdır.

İntimal Hiperplastik Cevap:

Kan ve damar duvarının etkileşiminde endotel arter duvarı homeostazda potansiyel düzenleyici olarak görev yapar. Endotelden; vasküler tonusu, antikoagülasyonu ve inflamatuvar cevabı düzenleyen faktörler salgılanır. Endotelyal hücreler; düz kas hücrelerinin proliferasyonu, büyümesi, migrasyonu ve ölümünü kontrol eden faktörler salgılar. Aynı zamanda intima ve ekstrasellüler matriksin kontrolünü de yapar. İntimal kalınlaşmayı oluşturan komponentler düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks (kollajen, elastin, proteoglikan) dir.

İntrauterin kan damarlarının oluşumunda düz kas hücrelerinin oluşumu ve organizasyonunu endotelin oluşması takip eder. Eğer endotel oluşması engellenirse damar gelişmesi olmaz.

Endotel Hücrelerinin Yokluğunda Damar Duvarı Adaptasyonu:

İnjüriden sonra trombositler adhere ve degranüle olurlar. 24 saat sonra mediada düz kas hücresi proliferasyonu başlar. Düz kas hücre sayısındaki artış günde normaldeki %0.06'dan %10-30'a çıkar. Dört gün sonra mediadan intimaya göç başlar. Bazı hücreler intimaya geldikten sonrada proliferasyon devam eder. Ekstrasellüler matriks de (kollajen, elastin, proteoglikan) artış başlar ve 3 ay sonra intimanın %20'si hücreden, %80'i ekstrasellüler matriksten oluşur. İntimal hiperplazinin endotelle örtülmesi düz kas hücrelerindeki proliferasyonu inhibe eder. Eğer hasarlı bölge 3 cm.den fazla ise; tümüyle neointima gelişemeyeceği için hasarın santral bölgelerinde düz kas hücreleri kanla direkt temas eder ve proliferasyon uyarılır. İntimal hiperplazinin ilk basamağı düz kas hücresi proliferasyonu, ikinci basamağı migrasyondur. Bu basamakları uyaran faktörler; fibroblast büyüme faktörü (FGF) (hasarlı endotelden ve düz kas hücrelerinden salgılanır ve esas olarak düz kas hücrelerinin proliferasyonunu yapar), platelet kaynaklı büyüme faktör (PDGF) (trombosit α granüllerinden ve endotelden salgılanır), PDGF-BB (düz kas hücresi migrasyonu), PDGFAA (düz kas hücre proliferasyonu) dir. Transforming büyüme faktör (TGF) ve angiotensin-II migrasyona etki ederler.

Proteazlar proliferasyon ve migrasyon üzerine etkilidirler. İki tip proteaz bildirilmiş olup, bunlardan Plasminojen aktivatörler olan; doku plazminojen aktivatör (tPA) ve ürokinaz düz kas hücrelerini proliferere ederlerken, aynı zamanda PDGF ve FGF plasminojen Shear stresin azalması (çapın artması ve akımın azalması gibi geniş çaplı safenin run-off'u iyi olmayan arter yatağına konması) intimal kalınlaşmayı uyarır. Shear stresteeki artış damar endotelinde NO sentazın uyarılması ile arter duvarında siklik guanosine monofosfatı (cGMP) arttırarak NO oluşumunu arttırır. Sonuç olarak NO'nun artması ile aşağıdaki olaylar gelişir (48):

- İntimal kalınlaşma azalır
- İntimadaki hücre sayısı azalır
- Düz kas hücreleri proliferasyonu inhibe olur
- Hücre ölümüne yol açar
- Endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerinin salınmasını ve inflamasyonu azaltır.
- Fibroblastlardan kollajen salınımı azalır.

Ven greftindeki endotel asla arter endoteli gibi fonksiyon görmez. Bu endotelin prostasiklin, EDRF ve NO salınımı daha az, TxA2 üretimi daha çoktur. PTFE protezler 3 hafta içinde komple endotelize olurlar (48).

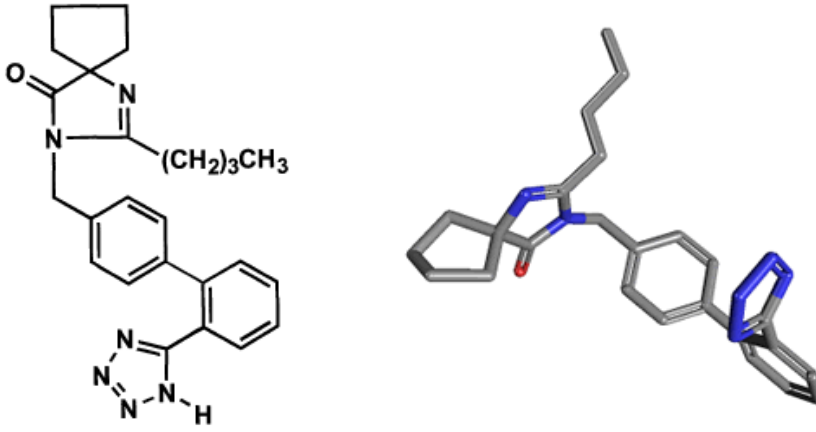
Sonuç olarak neointimal hiperplaziyi önlemede kullanılan farmakolojik yaklaşımları yukarıdaki bilgiler ışığında aşağıda sıralanan temel mekanizmalar üzerinden özetleyebiliriz (52) .

1. Reaktif oksijen ürünleri
2. Nitrik oksit ve prostasiklin
3. Endotelin
4. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
5. Angiotensin
6. Matriks metalloproteinazlar
7. Kalsiyum
8. G proteinleri
9. Mitojen aktive eden proteinkinazlar

1.4. İRBESATAN

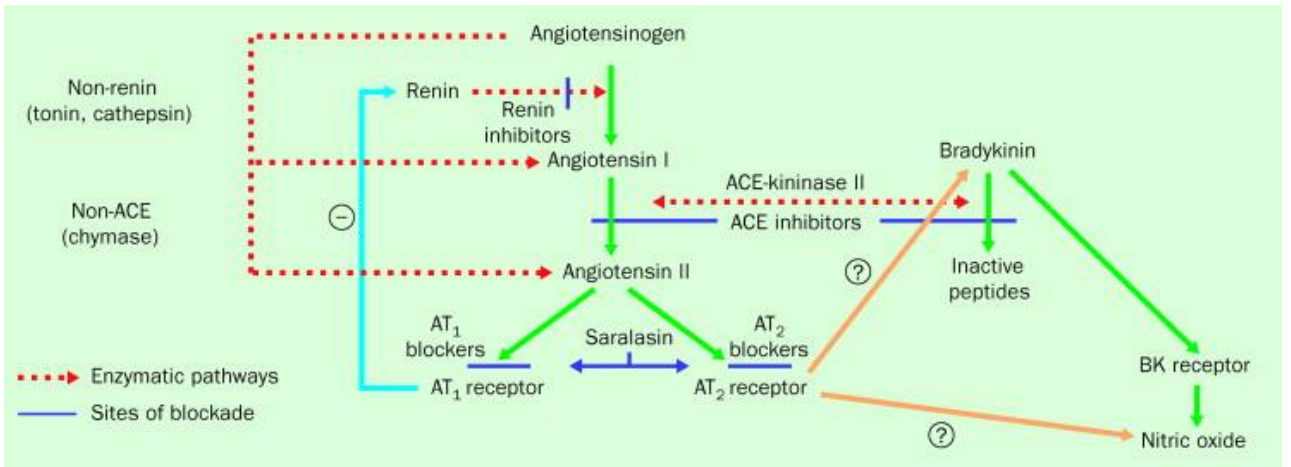
İrbesartan anjiyotensin-II reseptörlerinin AT1 alt tipinin güçlü, oral olarak aktif ve selektif antagonistidir. İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT1 reseptörlerinin aracılık ettiği anjiyotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir.

İrbesartan non peptid bir bileşik olup kimyasal formülü ise $C_{25}H_{28}N_6O$ dir (53).



Şekil 4. İrbesartanın kimyasal yapısı

Anjiyotensin-II (AT1) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiyotensin-II düzeylerinin yükselmesine ve plazma aldosteron konsantrasyonunun azalmasına neden olur (54,55).



Şekil 5. Renin-anjiyotensin sistemi.

İrbesartan, oral yoldan uygulamayı takiben iyi absorbe edilir; ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 60-80'dir. İrbesartanın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez. Plazma proteinlerine yaklaşık % 96 oranında bağlanır, kanda bağlanma oranı ise dikkate alınmayacak kadar düşüktür. Dağılım hacmi 53-93 litredir.

C14 işaretli irbesartanın oral veya intravenöz uygulanmasını takiben plazmada dolaşan radyoaktif maddenin % 80-85'i değişmemiş irbesartandır. İrbesartan, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ve oksidasyon yollarıyla metabolize edilir. Dolaşımdaki başlıca metaboliti irbesartan glukuronittir (yaklaşık % 6).

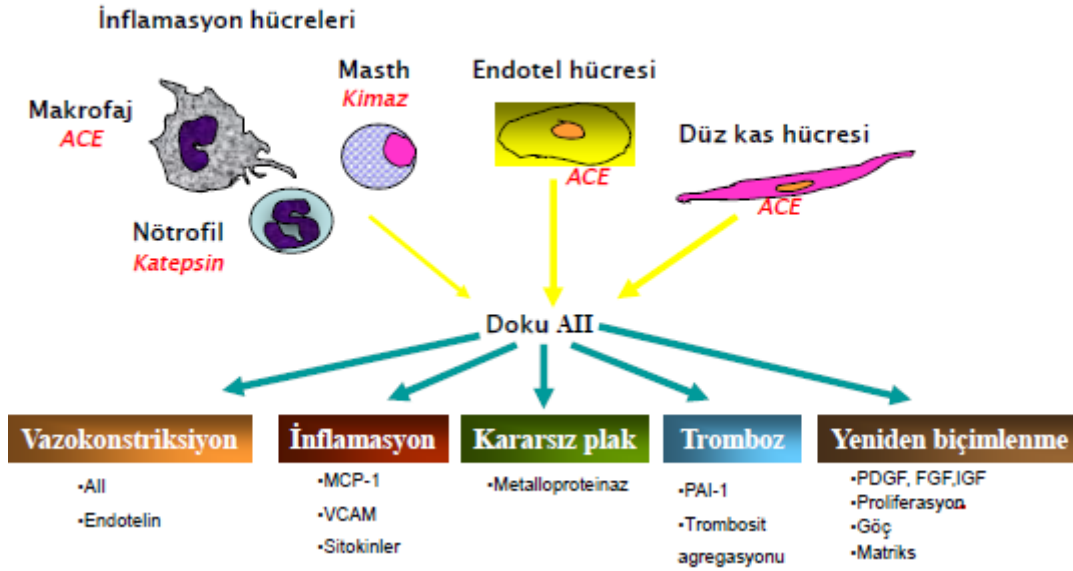
Sitokrom P450 izoenzimleri ile yapılan in vitro oksidasyon çalışmalarında, irbesartanın esas olarak CYP2C9 tarafından okside edildiği, CYP3A4 ile metabolizasyonunun önemsiz olduğu kaydedilmiştir. İrbesartan 10-600 mg terapötik doz aralığında doğrusal ve doz ile orantılı farmakokinetik özellikler gösterir (56).

Oral yoldan uygulamayı takiben 1,5 -2 saat sonra pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Total plazma ve böbrek klerensleri sırasıyla 157-176 ve 3- 3,5 ml/dakika arasındadır. İrbesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü ortalama 11-15 saattir. Günde tek doz uygulamaya başlandıktan sonra, 3 gün içinde kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşır. Günde tek doz olarak tekrarlanan uygulamalarda irbesartanın plazmada sınırlı miktarda (< % 20) biriktiği kaydedilmiştir. Bir çalışmada, hipertansif kadın hastalarda bir şekilde daha yüksek (%11-44) irbesartan plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Bununla beraber, irbesartanın yarı-ömrü ve birikme miktarında fark saptanmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Yaşlı kişilerde (65 yaş ve üzeri) irbesartanın EAA ve Cmax değerleri gençlerinkinden (18-40 yaş) bir şekilde daha yüksektir. Ancak terminal eliminasyon yarı ömrü önemli oranda değişmemiştir. Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

İrbesartan ve metabolitleri hem safra hem de böbrek yoluyla vücuttan atılırlar. C14 işaretli irbesartanın oral ya da intravenöz uygulanmasını takiben, radyoaktif maddenin yaklaşık % 20'si idrarda ve kalanı feçeste bulunur. Dozun %2'den daha az oranı idrar ile değişmeden atılır.

Endotel önemli homeostatik özelliklere sahiptir: kan pıhtılaşması, fibrinolizis, trombosit ve lökosit aktivite kontrolü, damar tonusu düzenlenmesi ve kan basıncı. Bu karmaşık sistemler damar tonusunu ince bir denge içinde düzenler. Endotelial disfonksiyon dengesiz vazokonstriktör konsantrasyonları ile karakterizedir. Bunların en önemlileri nitrik oksit (NO) ve anjiotensin II (A-II)'dir (57).

Yüksek anjiotensin converting enzim (ACE) aktivitesi anjiotensin II artışına neden olur. Bu da NO düzeyinde düşüşe ve dolayısı ile vazokonstriksiyona neden olur. Net etki vasküler düz kas hücrelerinin kasılması ve lümen çapında daralmadır (58). AT1 reseptör blokajı antihipertansif etkinin yanı sıra nitrik oksit biyoyararlanımı üzerinde yararlı etkileri dışında azalmış NAD(P)H oksidaz ve süperoksit ekspresyonuna katkıda bulunmaktadır (59,60).

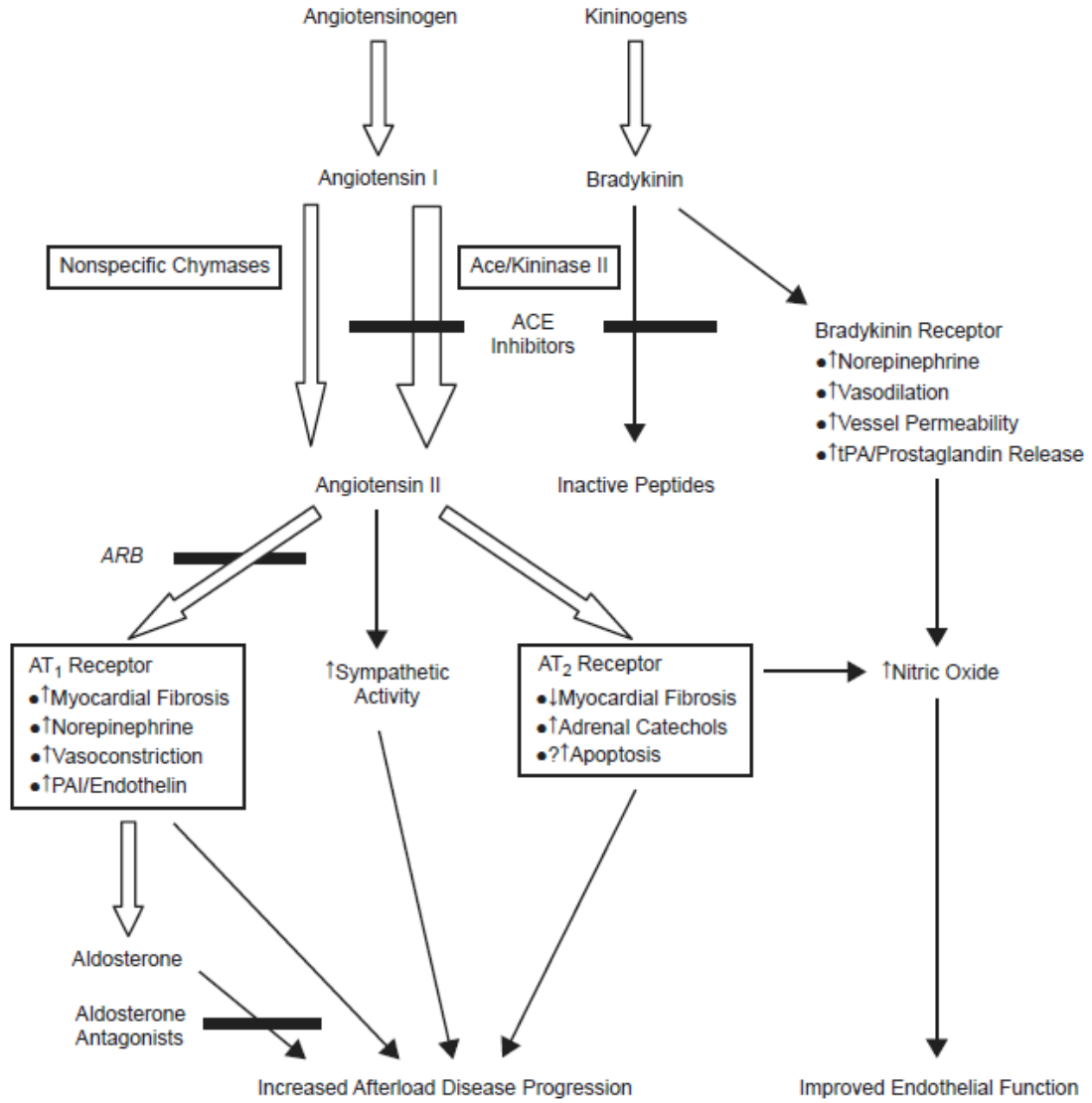


Şekil 6. Anjiotensin II'nin AT 1 reseptörleri ile doğrudan etkileri.

Endotelial travma sonucu artmış ACE aktivitesindeki artış hücre çoğalması ve vasküler düz kas hücre artışına neden olur. Aynı zamanda NO tarafından anti-proliferatif etkide azalma, fibrinoliz sürecinde azalma ve trombosit agregasyonunda artış görülebilir (57).

Kan basıncının düzenlenmesi, nöron işlevleri, endotel işlevleri, su ve tuz dengesinin sağlanmasında RAS önemli bir düzenektir. Bu RAAS'nde etkin madde güçlü bir vazokonstriktör olan AT-II'dir (61).

Anjiotensin II, etkilerini birçok reseptör aracılığıyla; çoğu etkilerini ise AT1 reseptörü üzerinden göstermektedir. Bu AT1 reseptörlerinin uyarılmasıyla, vazokonstriksiyon, damar düz kas hücre çoğalması, damarsal dokuda bağ doku ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) birikimi oluşur. Yani sıra endotel işlevlerinden özellikle nitrik oksit salınımı baskılanır (62). Bu bulgular AT1 reseptörlerinin ateroskleroz için olası bir tehlike etkeni olabileceğini düşündürmüştür. Aterosklerozun en erken evresi olan endotel disfonksiyonundan yağlı çizgilenmeye, plak oluşumundan yırtılmasına dek her aşamada, AT1 reseptör etkinliğinin işlevi olduğuna dair bulgular vardır (63). Söz konusu AT1 ve AT2 reseptörleri birbirlerini dengeleyici şekilde çalışırlar. Sonuçta AT2 reseptörleri uyarıldığında nitrik oksit üretiminde artış, vazodilatasyon, antiproliferatif etki ve apoptozis ortaya çıkar. Ayrıca, hücre farklılaşması, natriürez, doku hasarının onarılması gibi etkileri de vardır.



Şekil 7. RAS'ın endotel fonksiyon üzerine etkileri.

Anjiotensin II sadece kan basıncının düzenlenmesinde değil vasküler inflamasyon sürecinde dolayısıyla ateroskleroz ve kardiyovasküler risk artışında da rol oynar. ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) endotel fonksiyonu üzerine etkisi düşünüldüğünde kardiyovasküler önemi öne çıkar (57).

Yapılan bir çalışmada 48 adet Harbin beyaz tavşanında sol common karotis arterine yönelik yapılan balon anjioplasti sonrası irbesartanın restenoz üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma grubu 8'er tavşandan 3 gruba ayrılmıştır: 7 gün, 14 gün ve 28 gün 35mg/kg irbesartan verilen. Kontrol grubu normal diet ile beslenmiştir.

Sakrifikasyon sonrası sol common karotid arter, karaciğer ve böbrekten örneklemeler yapılmıştır. Common karotis arterde tunika intima, tunika media ve lümen incelenmiştir. İmmunohistokimyasal incelemede nuclear factor-kappa B p65 (NF-kappa p 65) ve proliferating cell nuclear antigen (PCNA) proteini değerlendirilmiştir.

Böbrek ve karaciğer örneklerinde değişiklik saptanmamıştır. Arteryel lümen alanı 28 gün ve 7 gün irbesartan verilen gruplar karşılaştırıldığında arteryel lümen alanının 28 gün irbesartan verilen grupta ($4.25 \text{ mm}^2/0.29 \text{ mm}^2$) 7 gün irbesartan verilen gruba ($0.34 \text{ mm}^2 /-0.15 \text{ mm}^2$) anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda immünohistokimyasal inceleme göstermiştir ki 7 gün irbesartan verilen grupta NF-kappaB p65 ve PCNA pozitif hücreler izlenirken 28 gün irbesartan verilen grupta izlenmemiştir. 7 gün irbesartan verilen grupta MCP-1 mRNA denetimlerinin önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışma irbesartanın NF-kappaB p65 ve MCP-1 mRNA denetimlerini kontrol ederek balon anjioplasti sonrası damar restenozunu engellediğini göstermiştir (64).

Sol ventrikül hipertrofisi mevcut hipertansif toplam 108 hasta üzerinde yapılan çift kör bir başka çalışmada ise 48 hafta süreyle hastaların 52'sine Anjiotensin II reseptör blokeri irbesartan, 56'sına Beta 1 reseptör blokeri atenolol verilmiştir. Hastalar 0. hafta ve 48. haftada bilateral karotid ultrasonografi ve transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmişlerdir.

48 haftanın sonunda benzer kan basıncı düşüşü elde edilirken, Common karotis arter intima-media kalınlığında irbesartan kullanan hastalarda ($0.92 \pm 0.14 \text{ mm}$ 'den 0.01 mm 'ye $\pm 0.10 \text{ mm}$) azalma saptanırken atenolol kullananlarda ($0.94 \pm 0.21 \text{ mm}$ 'den 0.03 mm 'ye $\pm 0.12 \text{ mm}$) artış izlenmiştir. Common karotis lümen çapı irbesartan kullananlarda atenolol kullananlara göre daha az azalmıştır. Böylece Common karotis tunika media alanı irbesartan kullananlarda azalırken, atenolol kullananlarda azalma izlenmemiştir. Benzer etki sol ventrikül kütlelerinde izlenmemiştir.

Common karotis arter intima- media kalınlığı, vasküler remodelling sürecini gösterme açısından önemli olup irbesartanın bu sürece olan etkisi serebrovasküler olayları önleme açısından önem arz etmektedir. (65)

Endotelin hemostaz ve tromboz mekanizmasında önemli bir yeri vardır. Salgılanan Prostaglandin I₂ (PGI₂) veya prostasiklin trombosit aktivasyonunu, sekresyonunu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO da benzer şekilde trombosit adhezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder (66,67). Bir kısım NO ise lümenine geçerek trombositleri etkiler. Prostasiklin ve NO trombosit agregasyonunu geriye çevirmek için sinerjik rol oynarlar (68).

Bununla ilgili bir çalışmada ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II tip 1 reseptör antagonistlerinin izole tavşan eksternal juguler ven segmentlerinde endotelial preproendothelin-1 (PPET-1) ve düz kas endotelin reseptör (ET (B)-R) ekspresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır.

Hasara uğramış endotel hücrelerinde endotelin-1 sentezi venöz bypass greftlerinde intimal hiperplazi gelişimine neden olabilir. ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin II tip 1 reseptör antagonistleri ven greft hastalığı gelişimini azaltma yeteneğine sahiptir. Çalışmada Ramiprilat (0,3 mikromol / L) ve irbesartan (0,01-1 mikromol / L) ile ön işleme alınmış tavşan eksternal juguler venleri kullanılmıştır. Bazal bir PPET ET-1 ve düz kas endotelin reseptör üzerindeki etkisi daha belirgin olarak zayıflatılmıştır. Ramiprilat ve irbesartanın endotelial NO sentezini etkilediği ortaya konmuştur. Sonuç olarak ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin II tip 1 reseptör antagonistlerinin, damar duvarında endotel hasarı ile indüklenmiş gen ekspresyonu yapabilen PPET ET-1 (otokrin) ve ET (B)-R (parakrin) üzerinden endotelial NO salınımında reseptör aracılı bir artış sağladığı gösterilmiştir (69).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. ÇALIŞMA PLANI

Randomize, kontrollü, deneysel bir araştırma olan çalışmamıza; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 20.11.2013 tarihinde 99/2013 protokol numarası ile izin alındıktan sonra başlanmış ve deney hayvanları laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

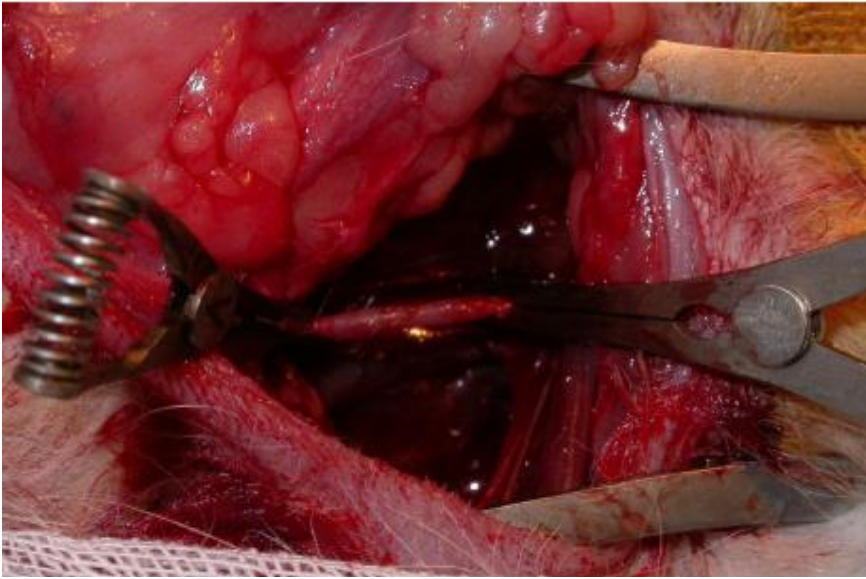
Çalışmamızda randomize olarak seçilen, ortalama 2-3 kg ağırlığında 14 adet Yeni Zelanda tipi erkek tavşan kullanıldı. Çalışma süresi boyunca tüm denekler aynı ortamda ($20\pm 2C^{\circ}$) sıcaklıkta, havalandırma tertibatı olan ve güneş ışığı alabilen bir oda) bakıldılar ve tavşan yemi ile beslendiler. Tavşanlara preoperatif kulak arkasında bulunan marginal venden branül takıldı (Şekil 8). Deney öncesinde tavşanlara anestezi olarak 50 mg/kg intramuskuler Ketamin (Ketalar, Pfizer, Türkiye) ve 5 mg/kg intramuskuler Ksilazin (Alfazyne, Alfasan, Hollanda) uygulandı. Cerrahi sırasında daha iyi görüş sağlamak amacıyla deneklerin insizyon yapılacak bölgeleri tıraş edildi ve batikonla dezenfeksiyon sağlandı. Çalışmadaki tüm anastomozlar aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Bütün deneklerin anastomoz için sağ taraf karotis arteri kullanıldı. Sterilizasyon sağlanarak uygun pozisyon verildi ve tüm grup tavşanlara sağ vertikal boyun insizyonu yapılarak karotid arter eksplere edildi (Şekil 9). 100 IU/kg dozda IV Heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat, Türkiye) uygulandı. Karotid arter proksimal ve distalinden buldog klemple klemlendikten sonra transekte edildi (Şekil 10-11). Daha sonra 8/0 polipropilen suture ile continue teknikle dikilerek anastomoz tamamlandı (Şekil 12). ve sonrasında dokular anatomik planda kapatıldı. İşlem esnasında 3,5 kat büyütme loupe kullanıldı.



Şekil 8. Preoperatif intravenöz kulak marginal veni kullanılarak damar yolu açılması.



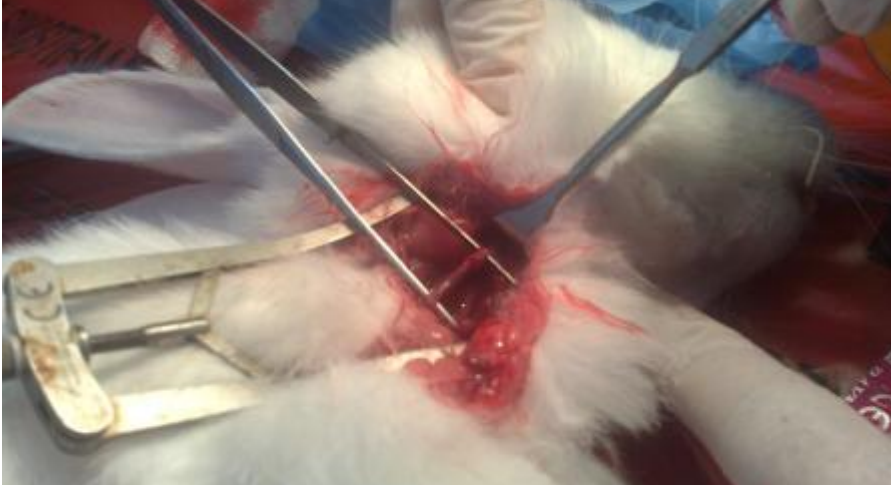
Şekil 9. Sağ vertikal boyun insizyonu ile karotid arterin eksplorasyonu.



Şekil 10. Karotis arterinin anastomoz öncesi buldog klemp ile oklude edilmesi.



Şekil 11. Karotis arterinin transekte edilmiş görünümü.



Şekil 12. Karotis arterinin anastomoz edilmiş görünümü.

Tavşanlar 2 gruba ayrıldı .Grup A tavşanlar (7adet) kontrol grubu oldu ve sağ karotis arter transekte edilerek 8/0 polipropilen suture ile tek tek suture tekniği ile anastomoz yapıldı ve bu grup tavşanlar standart yem ile beslendi.Grup B (7 adet) tavşanlara uygun pozisyon verilerek vertikal sağ boyun insizyonu yapıldı ve karotid arter diseksiyon edildi. Aynı arter transekte edilerek 8/0 polipropilen suture ile tek tek suture tekniği ile anastomoz tamamlandı. Grup B tavşanlara preoperatif 7 gün postoperatif 28 gün süreyle 35 mg/kg irbesartan, 2'şer ml sıvıda çözülerek oral yoldan verildi.

Postoperatif tüm gruplardaki tavşanlar 28. günün sonunda 5 mg/kg'dan intramuskuler ksilazin ve 50mg/kg dozunda intramuskuler ketamin ile anesteziyi sağlandıktan sonra anastomoz yapılan karotid arter segmenti çıkarılarak incelenmek üzere Histoloji laboratuvarına gönderildi.

Tavşanlar 150 mg/kg pentotal ile sakrifiye edildi. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopisinde incelenecek olup ayrıca elde edilen görüntüler digital görüntü analiz programı ile kesitler incelenerek lümen çapı, lümen alanı, intima kalınlığı, media kalınlığı hesaplanarak sonuçlar değerlendirilecektir.

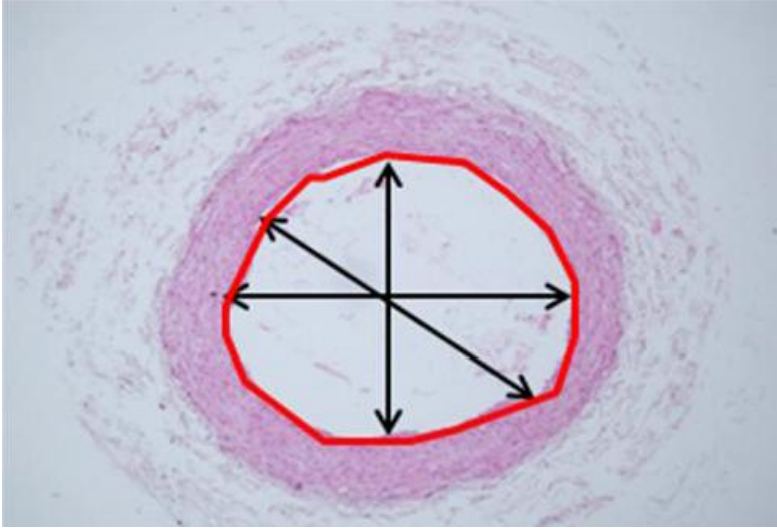
2.2 DENEY PROTOKOLÜ

Grup A: Bu gruptaki tavşanlar kontrol grubunu oluşturmaktadır. Herhangi bir ilaç uygulanmamıştır. Yirmi sekizinci gün sonunda anastomoz yapılan sağ taraf karotid arter segmenti çıkarılarak histoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

Grup B: Bu gruba, grup A ile aynı protokol uygulanmıştır. Farklı olarak tavşanlara preoperatif 7 gün postoperatif 28 gün süreyle 35 mg/kg irbesartan, 2'şer ml sıvıda çözülerek oral yoldan verilmiştir. Yirmi sekizinci gün sonunda anastomoz yapılan sağ karotid arter segmenti çıkarılarak histoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

2.3 HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tavşanlardan elde edilen damar dokuları, %10'luk tamponlu formaldehid içinde fikse edilip parafine gömüldükten sonra hazırlanan parafin bloklardan rotary microtome (Leica RM 2135, Leica Instruments, Nussloch, Germany) ile 5µm kalınlığında seri kesitler alındı. Bu kesitler, Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX-50, Tokyo, Japan) incelendi. Ayrıca elde edilen görüntüler yüksek rezolusyonlu kamera (Olympus DP-70, Japan) yardımıyla bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra digital görüntü analiz programı (Image Tool, UTHSC Image software for Windows 3.0, Texas University, USA) ile değerlendirildi. Çalışma sırasında damar dokusu incelenirken, tunica intima ile tunica media'nın kalınlıkları, damar çapları ve damar lümen alanları stereolojik yöntemlerle gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki damar lümen çapı, lümen alanı, intima-media kalınlığı ve lümen/media alanı arasındaki farklar değerlendirildi.



Şekil 13. Lümen çapı (→) ve alanının (—) ölçülmesi.

2.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

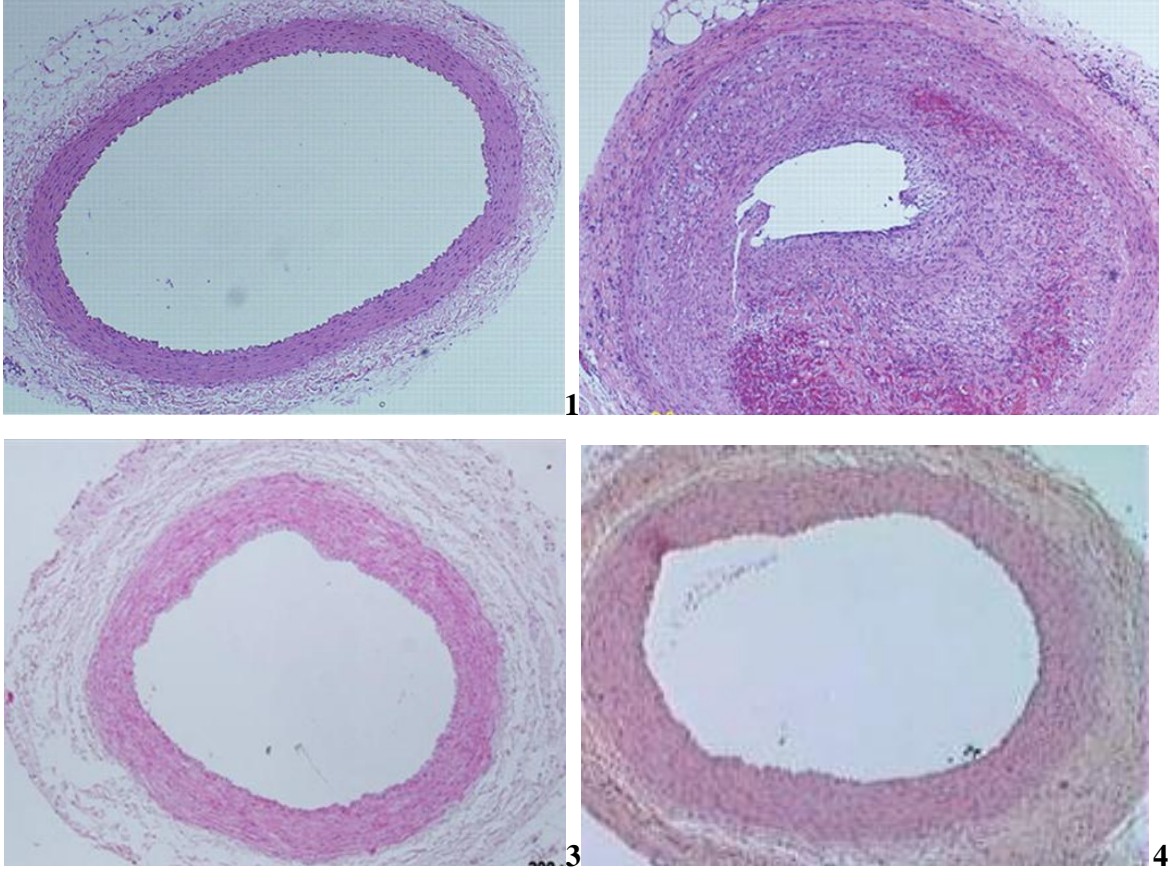
Veriler Statistical Package for the Social Sciences for Windows Evaluation v. 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar, ortanca \pm standart sapma (minimum - maksimum değer) değeri olarak verilmiştir. Grupların 7'şer denekten oluşması dolayısıyla sınamalarda parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U sınama yöntemi kullanılmıştır. Sınamalarda %95 güven aralığı ile p değeri 0.05'in altında olan değerler istatistiksel olara anlamlı kabul edilmiştir.

3 BULGULAR

Çalışmamızda Yeni Zelanda tipi 14 adet erkek tavşan kullanılmıştır. Tüm denekler çalışma süresi boyunca yaşamışlardır. 28. gün sonunda tavşanların hiç birinde yara yeri enfeksiyonu veya nörolojik komplikasyon gelişmemiştir. Alınan dokulardan yapılan kesitlerde lümen çapı, lümen alanı, intima kalınlığı, media kalınlığı lümen-media alanlarının oranı değerlendirilmiştir (Şekil 13). Ölçülen parametrelerin ortanca \pm standart sapma değerleri ile birlikte minimum ve maksimum değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

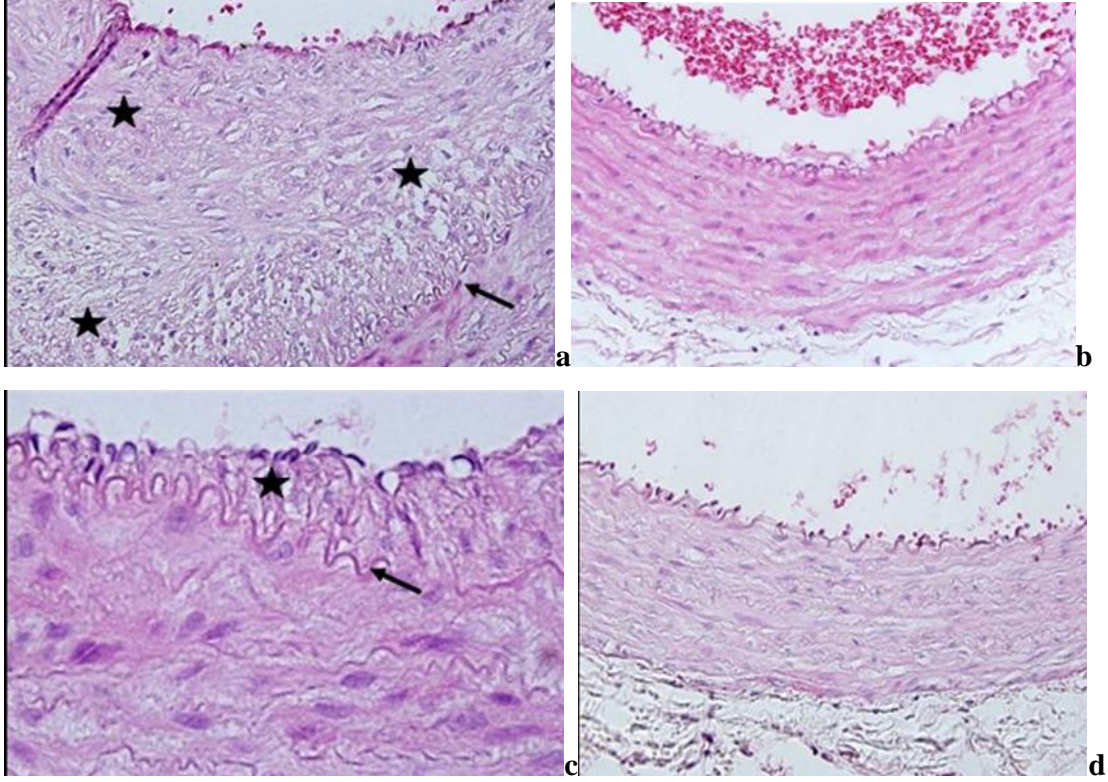
			Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum
GRUP	B	LÜMEN ÇAPI (µm)	7	1.589,07	268,87	1.513,79	1.269,41	1.893,14
	A	LÜMEN ÇAPI (µm)	7	776,14	83,33	761,66	656,16	908,88
GRUP	B	LÜMEN ALANI (µm ²)	7	1.374.707,13	234.363,48	1.430.456,30	976.916,60	1.645.554,60
	A	LÜMEN ALANI (µm ²)	7	563.429,13	135.929,77	513.384,90	402.420,90	726.744,20
GRUP	B	LÜMEN- MEDİA ALANI (µm ²)	7	2.612.395,57	572.715,46	2.473.515,00	1.811.073,00	3.557.387,00
	A	LÜMEN- MEDİA ALANI (µm ²)	7	1.807.305,14	568.365,46	1.526.807,00	1.236.684,00	2.669.407,00
GRUP	B	İNTİMA (µm)	7	25,91	6,41	24,51	17,45	34,44
	A	İNTİMA (µm)	7	78,82	4,24	79,92	73,57	84,23
GRUP	B	MEDİA (µm)	7	143,14	19,47	151,55	101,41	159,22
	A	MEDİA (µm)	7	246,68	29,72	254,66	205,67	282,32

Tablo 2. Çalışma gruplarının sınanan değişkenler açısından ortanca ± standart sapma ve minimum-maksimum değerleri.



Şekil 14. Her iki grubun anastomoz yapılan ve örnekleme alınmış karşı taraf anastomoz yapılmayan karotis arter kesitlerinin histolojik görüntüsü.

- 1: Cerrahi girişim yapılmayan karşı taraf A.Carotis Communis grubuna ait damar kesiti.
- 2: Anastomoz yapılan ve irbesartan almayan gruba ait bir damar kesiti.
- 3: Cerrahi girişim yapılmayan karşı taraf karotid arter grubuna ait bir damar kesiti.
- 4: Anastomoz yapılan ve irbesartan alan gruba ait bir damar kesiti.



Şekil 14. Her iki grubun anastomoz yapılan ve örnekleme alınmış karşı taraf anastomoz yapılmayan karotis arter kesitlerinin histolojik görüntüsü.

a: Anastomoz yapılan ve irbesartan almayan gruba ait bir damar kesiti.

b: Cerrahi girişim yapılmayan karşı taraf karotid arter grubuna ait bir damar kesiti.

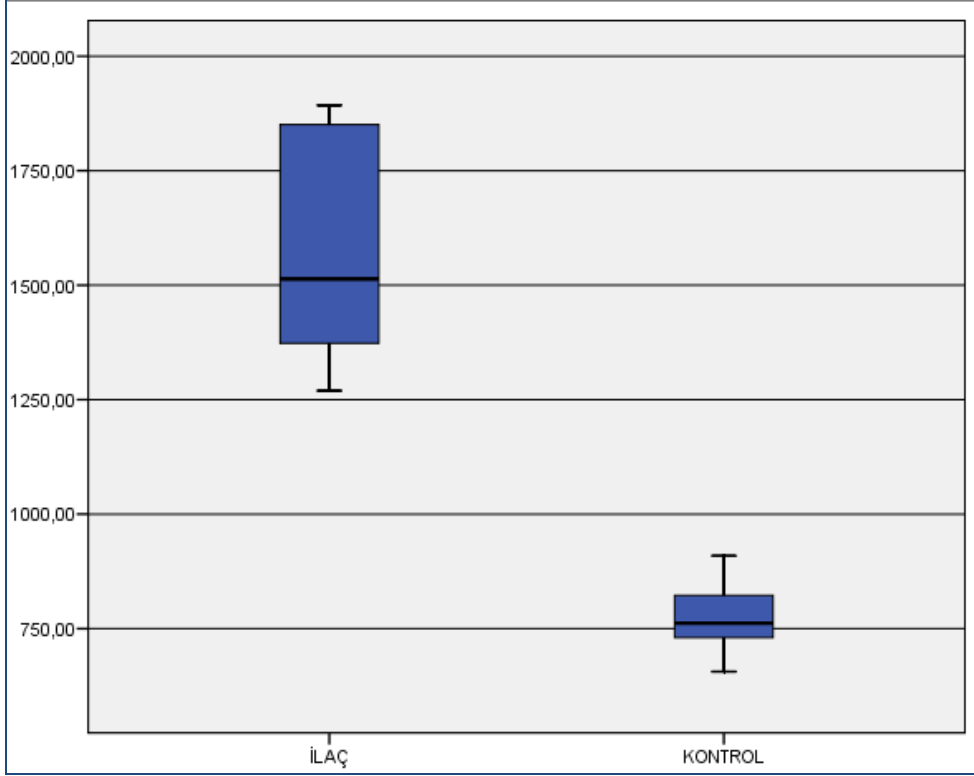
c: Anastomoz yapılan ve irbesartan alan gruba ait bir damar kesiti.

d: Cerrahi girişim yapılmayan karşı taraf karotid arter grubuna ait bir damar kesiti.

(→) İnternal Elastik Lamina, (★)İntimal Hiperplaziyi belirtmektedir.

3.1 LÜMEN ÇAPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Yapılan seri kesit incelemelerinde gruplar arası lümen çapı karşılaştırmasında (Grafik 1); Grup A'nın lümen çapı ortanca değeri $761,66 \pm 83,33 \mu\text{m}$ (656,16-908,88), Grup B'nin lümen çapı ortanca değeri $1513,79 \pm 268,87 \mu\text{m}$ (1269,41- 1893,14) olarak tespit edilmiştir.

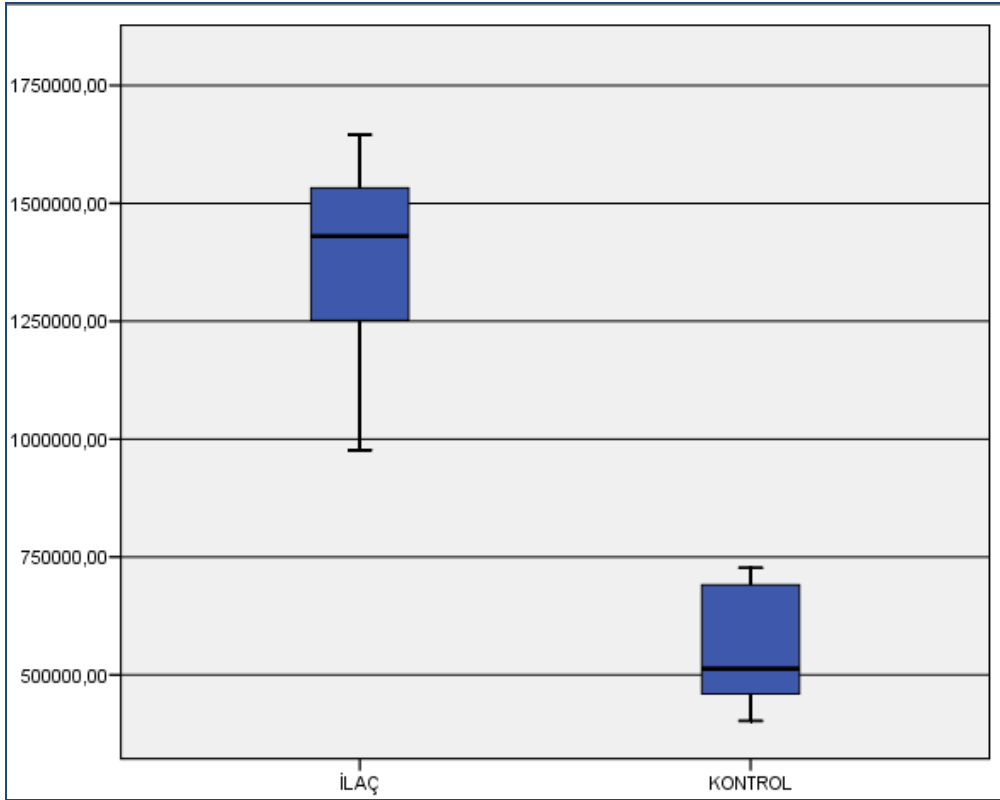


Grafik 1. Grupların lümen çapı açısından karşılaştırılması. (İlaç: Grup B Kontrol: Grup A)

Grupların lümen çapı ortanca değerlerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark saptanmıştır. Grup A ile Grup B'nin karşılaştırılmasında lümen çapının Grup B'de anlamlı olarak daha fazla olduğu [$z=-3,130$, $p=0,002$] saptanmıştır.

3.2 LÜMEN ALANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Yapılan seri kesit incelemelerinde gruplar arası lümen alanı ortanca değerlerinin karşılaştırmasında (Grafik 2); Grup A'nın lümen alanı ortanca değeri $513384,9 \pm 135929,77$ ($402420,9 - 726744,2$) μm^2 , Grup B'nin $1430456,3 \pm 234363,48$ ($976916,6 - 1645554,6$) μm^2 olarak hesaplanmıştır.

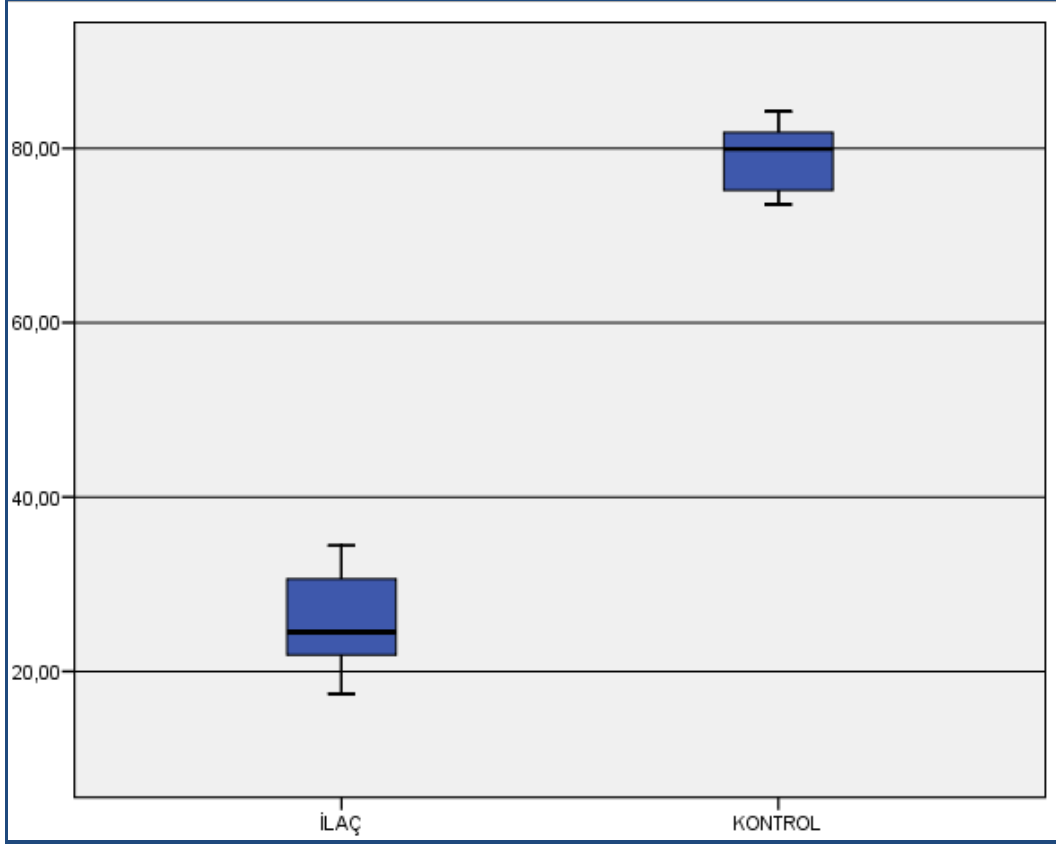


Grafik 2. Grupların lümen alanı açısından karşılaştırılması. (İlaç: Grup B Kontrol: Grup A)

Grupların lümen alanı ortanca değerlerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark saptanmıştır. Grup A ile Grup B'nin karşılaştırılmasında lümen alanının Grup B'de anlamlı olarak daha fazla olduğu [$z=-3,130$, $p=0,002$] saptanmıştır.

3.3 İNTİMA KALINLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Yapılan seri kesit incelemelerinde grupların intima kalınlıkları ortanca değerlerinin karşılaştırmasında (Grafik 3); Grup A'nın $79,92 \pm 4,24$ (73,57– 84,23) μm , Grup B'nin $24,51 \pm 6,41$ (17,45 – 34,44) μm olarak hesaplanmıştır.

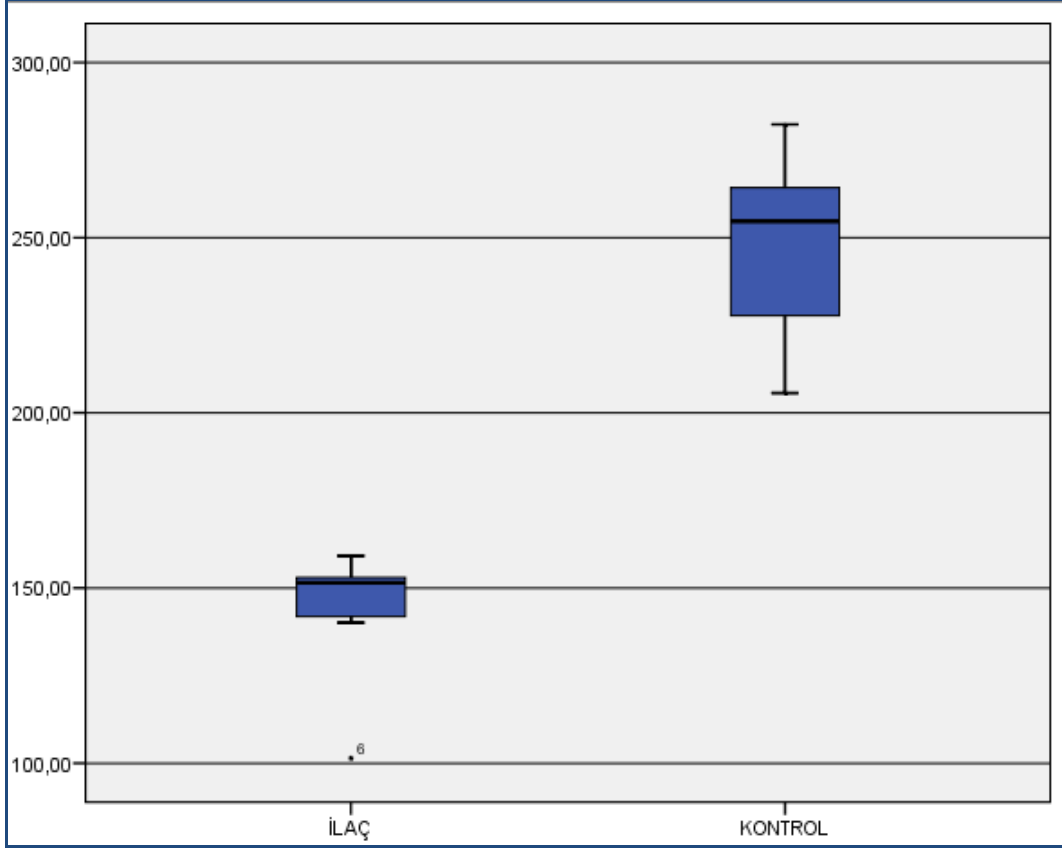


Grafik 3. Grupların intima kalınlıkları açısından karşılaştırılması. (İlaç: Grup B Kontrol: Grup A)

Grupların intima kalınlıkları ortanca değerlerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark saptanmıştır. Grup A ile Grup B'nin karşılaştırılmasında intima kalınlıklarının Grup B'de anlamlı olarak daha az olduğu [$z=-3,130$, $p=0,002$] saptanmıştır.

3.4 MEDİA KALINLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Yapılan seri kesit incelemelerinde grupların intima kalınlıkları ortanca değerlerinin karşılaştırmasında (Grafik 4); Grup A'nın $254,66 \pm 29,72$ (205,67– 282,32) μm , Grup B'nin $151,55 \pm 19,47$ (101,41 – 159,22) μm olarak hesaplanmıştır.

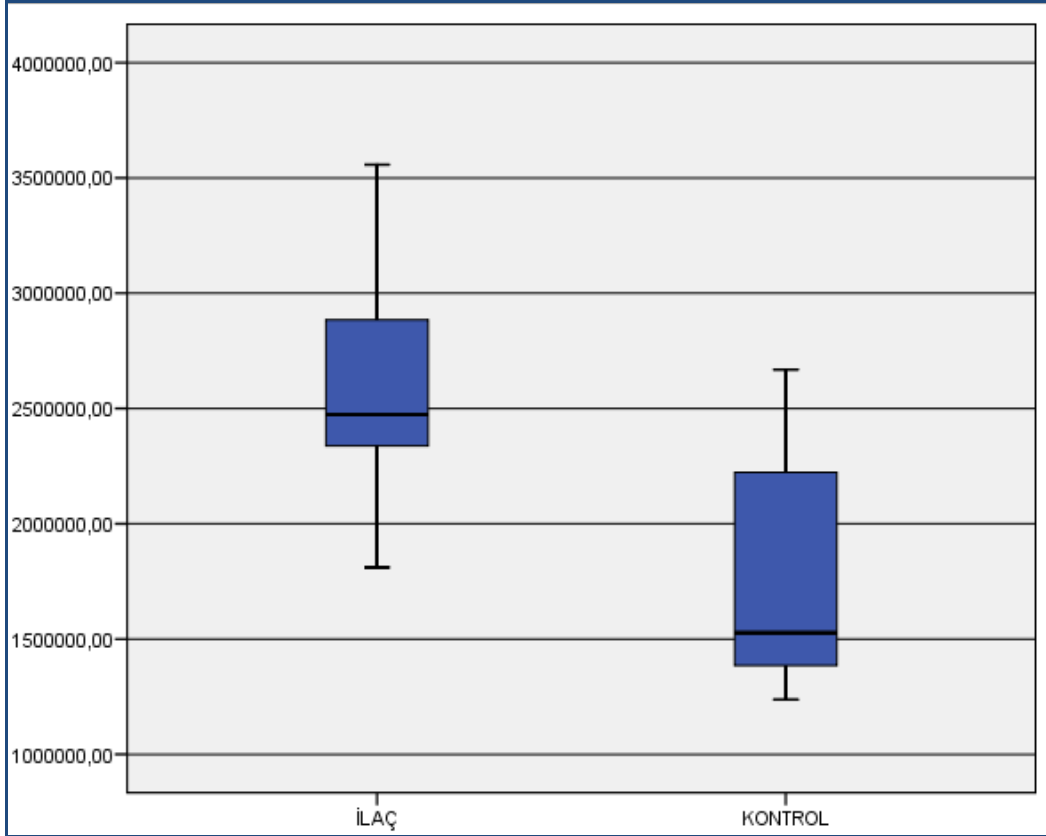


Grafik 4. Grupların media kalınlıkları açısından karşılaştırılması. . (İlaç: Grup B Kontrol: Grup A)

Grupların media kalınlıkları ortanca değerlerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark saptanmıştır. Grup A ile Grup B'nin karşılaştırılmasında media kalınlıklarının Grup B'de anlamlı olarak daha az olduğu [$z=-3,130$, $p=0,002$] saptanmıştır.

3.2 LÜMEN-MEDİA ALANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Yapılan seri kesit incelemelerinde gruplar arası lümen alanı ortanca değerlerinin karşılaştırmasında (Grafik 5); Grup A'nın lümen-media alanı ortanca değeri $1526807 \pm 568365,46$ ($1236684-2669407$) μm^2 , Grup B'nin $2473515 \pm 572715,46$ ($1811073-3557387$) μm^2 olarak hesaplanmıştır.



Grafik 5. Grupların lümen-media alanları açısından karşılaştırılması. . (İlaç: Grup B Kontrol: Grup A)

Grupların lümen-media alanları ortanca değerlerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark saptanmıştır. Grup A ile Grup B'nin karşılaştırılmasında lümen-media alanlarının Grup B'de anlamlı olarak daha fazla olduğu [$z=-3,130$, $p=0,002$] saptanmıştır.

4. TARTIŞMA

İntimal hiperplazi anjiyoplasti, stent veya cerrahi müdahale gibi bir yaralanma sonrasında arteriyel intima tabakasında gelişen kalınlaşma olarak ifade edilmektedir. Bu terim ayrıca venöz ve prostetik greftlerdeki hiperplaziyi de kapsamaktadır (70). Hiperplastik intimal kalınlaşma, arterlerin hemodinamik strese karşı normal adaptif bir özelliği olduğu kadar, arteriyel hasarın iyileşmesinin de karakteristik bir özelliğidir (71). Birçok cerrahi girişim normal vasküler yapıyı bozar. Şişirilmiş bir balon embolektomi kateterinin damar boyunca çekilmesi, endotelial yüzeyde soyulmaya, damar duvarında gerilmeye ve mediada bazı düz kas hücrelerinin hasarına yol açar (43).

Endarterektomi, balon anjiyoplasti, vasküler bypass-greft anastomoz bölgelerinde görülen intimal hiperplazi, vasküler rekonstrüktif girişimlerin uzun sürede yetersiz hale gelmesinde en önemli etkenlerden biridir. Hiperplastik yanıtın engellenmesi bypass greftlerinde ve balon anjiyoplasti uygulamalarında damarın açık kalma süresinin belirgin olarak uzatılmasını ve organ kayıplarının azaltılmasını sağlayabilir, yaşam süresinin artırılmasında doğrudan etkili olabilir (71).

Revaskülarizasyon, tıkaçıcı arter hastalıklarının tedavisinde oldukça sık ve yaygın olarak uygulanan yöntemlerden birisidir; ancak bu girişimlerin başarı oranları, intimal hiperplaziye ikincil tromboz ve/veya stenoz gelişmesi nedeni ile beklenenden daha azdır (27). Damar hasarı sonucunda tamir ve remodeling nedeniyle düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu sonucu olarak neointimal hiperplazi gelişmektedir (72).

Endotelial disfonksiyon, özellikle NO olmak üzere vazodilatörlerin bioaktivitesinde, endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma veya endotel kaynaklı kontraksiyon faktörlerinin artması ile karakterizedir. Geniş açıdan bakıldığında endotelial disfonksiyon, endotelial aktivasyon ile birlikte birçok proinflamatuvar ve prokoagülan değişiklikleri kapsar (73). Endotelial disfonksiyon geniş kapsamlı bir terimdir ve NO üretiminde bozulma ve/veya endotel-kaynaklı Endotelin1(ET-1), anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder (74).

Arteriyel hasara intimal yanıt üç aşamada oluşur. İlk 24 saat içindeki reaksiyon mediada düz kas hücre proliferasyonudur. Endotel hasarı ile birlikte trombositler damar duvarına yapışmakta ve giderek çoğalmaktadır. Damar duvarına yapışan aktive olmuş trombositlerden büyüme faktörleri gibi mitogenler salgılanmakta bu da düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonuna neden olmaktadır. İkinci aşama 3 gün sonra reendotelizasyon ile başlar ve 14. günde bu süreç tamamlanarak intimal kalınlaşma oluşur; böylece neointima şekillenir. Neointima bir kez oluşunca düz kas hücreleri hızla ve lümeni daraltacak bir tabaka oluşması ise 3. aşamada olur (41,42).

Damar endotel hasarından sonra hasar bölgesinde trombosit adezyonu ve agregasyonu meydana gelir. Trombosit, Makrofaj ve aktive endotel hücreleri tarafından salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisi ile medial düz kas hücreleri proliferolurlar. Prolifere olan düz kas hücreleri intimaya göç ederler. İntimal bölgede düz kas hücre proliferasyonu, ekstrasellüler matriks sentezi ve depolanması sonucunda intimal hiperplazi meydana gelir. Kısacası intimal hiperplazinin birinci basamağı düz kas hücre proliferasyonu, ikinci basamağı ise proliferoluran düz kas hücrelerinin intimaya göçüdür (2,42).

Nitrik oksit damar endotelinden sentezlenen, sitoprotektif, regülatör ve sitotoksik etkileri olan aktif bir bileşiktir (28,30). 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 (73,74).

İntimal hiperplazi, tüm arteriyel girişimlerin %15-30'unu etkilemekle birlikte, hasara karşı oluşan bu cevabın kontrolüne yönelik geliştirilen yaklaşımlar, klinik olarak büyük öneme sahiptir (80). Bugüne kadar ister anastomoz sonrası ister PTCA veya stent sonrası olsun intimal hiperplazinin ve düz kas hücre proliferasyonunun engellenmesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır (79).

Bu amaçla intravasküler beta-gama radyasyon uygulaması (brakiterapi), büyüme faktörü inhibitörleri, hücre döngüsü blokerleri (E2F decoyları, C-myc antijeni), gen transferleri (VEGF ve eNOS-iNOS genlerine transferler), adenozin reseptör agonistleri, immunsupresif ilaçlar (Rapamicin, Rapamicin yani Sirolimus kaplı stentler), kalsiyum kanal blokerleri, statinler, aspirin, iloprost, TxA2 reseptör antagonisti Daltroban, heparinler, ACE inhibitörleri, pentoksifilin, resveratrol, NAC, bosentan gibi çeşitli ilaçlar denenmiştir (80-103).

RAS'da etkin madde, güçlü bir vazokonstriktör olan AT-II'dir (61). Anjiyotensin II, etkilerini birçok reseptör aracılığıyla; çoğu etkilerini ise AT1 reseptörü üzerinden göstermektedir. Bu AT1 reseptörlerinin uyarılmasıyla, vazokonstriksiyon, damar düz kas hücre çoğalması, damarsal dokuda bağ doku ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (DYL-K) birikimi oluşur. Bununla birlikte endotel işlevlerinden özellikle nitrik oksit salınımı baskılanır (62). Bu bulgular AT1 reseptörlerinin ateroskleroz için olası bir tehlike etkeni olabileceğini düşündürmüştür. Aterosklerozun en erken evresi olan endotel disfonksiyonundan yağlı çizgilenmeye, plak oluşumundan yırtılmasına dek her aşamada, AT1 reseptör etkinliğinin işlevi olduğuna dair bulgular vardır (63). Söz konusu AT1 ve AT2 reseptörleri birbirlerini dengeleyici şekilde çalışırlar. Sonuçta AT2 reseptörleri uyarıldığında nitrik oksit üretiminde artış, vazodilatasyon, antiproliferatif etki ve apoptozis ortaya çıkar. Ayrıca, hücre farklılaşması, natriürez, doku hasarının onarılması gibi etkileri de vardır.

İrbesartan anjiyotensin-II reseptörlerinin AT1 alt tipinin güçlü, oral olarak aktif ve selektif antagonistidir.

Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 48 adet Harbin beyaz tavşanında sol common karotis artere yönelik yapılan balon anjioplasti sonrası irbesartanın restenoz üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma grubu 8'er tavşandan 3 gruba ayrılmış: 7 gün, 14 gün ve 28 gün 35mg/kg irbesartan verilmiştir. Sakrifikasyon sonrası sol common carotid arter, karaciğer ve böbrekten örneklemeler yapılmıştır. Common karotis arterde tunika intima, tunika media ve lümen çapı incelenmiştir. İmmunohistokimyasal incelemede nuclear factor-kappa B p65 (NF-kappa p 65) ve proliferating cell nuclear antigen (PCNA) proteini değerlendirilmiştir.

Arteriyel lümen alanı 28 gün ve 7 gün irbesartan verilen gruplar karşılaştırıldığında arteriyel lümen alanının 28 gün irbesartan verilen grupta ($4.25 \text{ mm}^2/0.29 \text{ mm}^2$) 7 gün irbesartan verilen gruba ($0.34 \text{ mm}^2 /-0.15 \text{ mm}^2$) anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda immünohistokimyasal inceleme göstermiştir ki 7 gün irbesartan verilen grupta NF-kappaB p65 ve PCNA pozitif hücreler izlenirken 28 gün irbesartan verilen grupta izlenmemiştir. 7 gün irbesartan verilen grupta MCP-1 mRNA denetimlerinin önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışma irbesartanın NF-kappaB p65 ve MCP-1 mRNA denetimlerini kontrol ederek balon anjioplasti sonrası damar restenozunu engellediğini göstermiştir (64).

Mörtsel ve arkadaşları tarafından sol ventrikül hipertrofisi mevcut hipertansif toplam 108 hasta üzerinde yapılan çift kör bir başka çalışmada ise 48 hafta süreyle hastaların 52'sine Anjiotensin II reseptör blokleri irbesartan, 56'sına Beta 1 reseptör blokleri atenolol verilmiştir. Hastalar 0. hafta ve 48. haftada bilateral karotid ultrasonografi ve transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmişlerdir.

48 haftanın sonunda benzer kan basıncı düşüşü elde edilirken, Common karotis arter intima-media kalınlığında irbesartan kullanan hastalarda ($0.92 \pm 0.14 \text{ mm}$ 'den 0.01 mm 'ye $\pm 0.10 \text{ mm}$) azalma saptanırken atenolol kullananlarda ($0.94 \pm 0.21 \text{ mm}$ 'den 0.03 mm 'ye $\pm 0.12 \text{ mm}$) artış izlenmiştir. Common karotis lümen çapı irbesartan kullananlarda atenolol kullananlara göre daha az azalmıştır. Böylece Common karotis tunika media alanı irbesartan kullananlarda azalırken, atenolol kullananlarda azalma izlenmemiştir. Benzer etki sol ventrikül kütlelerinde izlenmemiştir.

Common karotis arter intima-media kalınlığı, vasküler remodelling sürecini gösterme açısından önemli olup irbesartanın bu sürece olan etkisi serebrovasküler olayları önleme açısından önem arz etmektedir (65).

Endotelin hemostaz ve tromboz mekanizmasında önemli bir yeri vardır. Salgılanan Prostaglandin I2 (PGI2) veya prostasiklin trombosit aktivasyonunu, sekresyonunu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO da benzer şekilde trombosit adhezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder (66,67). Bir kısım NO ise lümenine geçerek trombositleri etkiler. Prostasiklin ve NO trombosit agregasyonunu geriye çevirmek için sinerjik rol oynarlar (68).

Lauth ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ACE inhibitörleri ve anjiotensin II tip 1 reseptör antagonistlerinin izole tavşan eksternal juguler ven segmentlerinde endotelial preproendothelin-1 (PPET-1) ve düz kas endotelin reseptör (ET (B)-R) ekspresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır.

Hasara uğramış endotel hücrelerinde endotelin-1 sentezi venöz bypass greftlerinde intimal hiperplazi gelişimine neden olabilir. ACE inhibitörleri ve Anjiotensin II tip 1 reseptör antagonistleri ven greft hastalığı gelişimini azaltma yeteneğine sahiptir. Çalışmada Ramiprilat (0,3 mikromol / L) ve irbesartan (0,01-1 mikromol / L) ile ön işleme alınmış tavşan external juguler venleri kullanılmıştır. Bazal bir PPET ET-1 ve düz kas endotelin reseptör üzerindeki etkisi daha belirgin olarak zayıflatılmıştır. Ramiprilat ve irbesartanın endotelial NO sentezini etkilediği ortaya konmuştur. Sonuç olarak ACE inhibitörleri ve Anjiotensin II tip 1 reseptör antagonistlerinin, damar duvarında endotel hasarı ile indüklenmiş gen ekspresyonu yapabilen PPET ET-1 (otokrin) ve ET (B)-R (parakrin) üzerinden endotelial NO salınımında reseptör aracılı bir artış sağladığı gösterilmiştir (69).

More ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, tavşanlarda balon injurisinden 3 gün sonra reendotelizasyonun başladığını ve 14. günde bu sürecin tamamlanarak eksantrik intimal kalınlaşma oluştuğunu rapor etmişlerdir. Ekstrasellüler matriks birikimine bağlı olarak 1. ayda intimal kalınlaşmanın maksimum seviyeye ulaştığı ve 3 ay içinde azalma olduğu tespit edilmiştir (18).

Bu tip çalışmalar genelde PTA ile oluşturulan endotel hasarı çalışmalarıdır. Anastomoz çalışmaları çok enderdir. İrbesartanın, anastomoz sonrası intimal hiperplaziye etkisini araştırdık. Balon anjioplasti sonrası damarda soyulmaya bağlı sadece intima tabakasında hasar meydana gelmektedir. Anastomoz sonrası damarın intima, media ve intimal hiperplaziye olan katkısı genellikle göz ardı edilen adventisya tabakası dahil damarın tüm katları etkilenmektedir. Bizim çalışma modelimizin hem vasküler rekonstrüksiyon sonrası görülen intimal hiperplaziye benzerliği, hem de anastomoz sonrası damarın tüm katlarının etkileniyor olmasından dolayı balon ile oluşturulan hasar modeline göre daha farklı olduğu kanısındayız.

Bu nedenlerden dolayı irbesartanın anastomoz sonrası etkilerini araştırmak için preoperatif 7 gün postoperatif 28 gün süreyle 35 mg/kg irbesartan, 2'şer ml sıvıda üzülerek oral yoldan verildi.

Çalışmamızın sonucunda lümen apı; Grup B'nin lümen apı Grup A'dan daha geniş olduğu tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında yapılmış çalışmalara paralel olarak lümen çapında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı genişleme bizim çalışmamızda da tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda lümen alanı olarak; Grup B'nin lümen alanı Grup A'dan daha geniş olduğu tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda intima kalınlığı; Grup B'nin intima kalınlığı Grup A'dan daha kk olduğu tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda media kalınlığı; Grup B'nin media kalınlığı Grup A'dan daha kk olduğu tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda lümen-media alanı olarak; Grup B'nin lümen-media alanı Grup A'dan daha geniş olduğu tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda, irbesartan anastomoz gruplarında lümen çapı, lümen alanı, intima kalınlığı, media kalınlığı ve lümen-media alan oranında anlamlı bir düzelme sağlanmıştır. Bundan sonraki süreçte antihipertansif ilaç seçiminde restenoz sürecinin engellenmesine de katkıda bulunması açısından irbesartanın, yararlı bir ajan olarak tercih edilebileceği kanısındaız.

KAYNAKLAR

- 1) Kumar, Cotran, Robbins. Basic Pathology Nobel Tıp Kitabevleri. Eylül 2003. 326-328.
- 2) Takiguchi Y, Nagano M, Ikeda Y, Nakashima M. Early administration of YT-146, an adenosine A2 receptor agonist, inhibits neointimal thickening after rat femoral artery endothelium injury. *Eur J Pharm.* 1995; 205-207.
- 3) Pauleto P, Sartore S, Pessina AC. Smooth muscle proliferation and differentiation in neointima formation and vascular restenosis. *Clin Sci.* 1994 (87): p.467-479.
- 4) Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia and/or remodeling. *Am J Cardiol.* 1998 : (81): p.14-17.
- 5) Dzau VJ. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens* 1994; 12: 3-10.
- 6) 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: 450-6.
- 7) Dzau VJ. Vascular renin-angiotensin system and vascular protection. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22(suppl V): 1-9.
- 8) Zimmerman BG, Dunham EV. Tissue renin-angiotensin system: A site of drug action? *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997; 37: 53-69.
- 9) Janiac P, Libert o, Vilanis JP. Role of the renin-angiotensin system in neointima formation after injury in rabbits. *Hypertension.* 1994; 24: 671-8.
- 10) Vallotton MB. The ups and downs of the renin-angiotensin-aldosterone since Tigerstedt's first discovery of renin. *Endocr Res* 1998; 24: 781-8.
- 11) Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by ARB losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653-9.
- 12) Oğuz A. Renin anjiyotensin sistemi. In: Oğuz A, editör. Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi. İstanbul: Mas Matbaacılık; 2002.
- 13) Berry C, Touyz R, Dominiczak AF, Webb RC, Johns DG. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H2337-65.

- 14) Inagami T, Senbonmatsu T. Dual effects of angiotensin II type 2 receptor on cardiovascular hypertrophy. Trends Cardiovasc Med 2001;11:324-8.
- 15) Griffin SA, Brown WC, MacPherson F, McGrath JC, Wilson VG, Korsgaard N, et al. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. Hypertension 1991;17:626-35.
- 16) Johnston CI. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling [clinical conference]. Hypertension 1994;23:258-68.
- 17) Oğuz A. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ve kardiyovasküler koruma. Türk Kardiyol Dern Arş. 2009; 37:4-12
- 18) Göncü T, Yavuz Ş, Çekirdekçi A, Karaca I. Vasküler injüri sonrası oluşan hiperplazi üzerine perindoprilin etkisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg, 2001;9:109–114.
- 19) Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 2001. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387.
- 20) Michiels C. Endothelial cell functions. J Cell Physiol. 2003 Sep;196(3):430-43.
- 21) Gartner L, Hiatt James, L. . Circulatory system. Color Textbook of Histology. 2001;second edition:251-70.
- 22) Ross M. Circulatory system. Circulatory system In; Ross MH Histology A Text and Atlas. 1995;Third edition(Williams& Wilkins Maryland):302-14.
- 23) Paker Ş. Dolaşım sistemi. Paker Ş in Dolaşım sistemi Histoloji, Bursa,. 1990(Uludağ Üniversitesi Basımevi):516-25.
- 24) Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. Nature. 1995 Jul 6;376(6535):62-6.
- 25) Cones M. Connective Tissue and stains. In; Bancroft J.D, Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 2002;Fifth edition(Churchill Livingstone Toronto):125-63.
- 26) Siflinger-Birboim A. Regulation of endothelial permeability by second messengers. New Horiz. 1996 Feb;4(1):87-98.
- 27) İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003:449-474.

- 28) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980. 288(5789): p.373-6.
- 29) Panza JA, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 1990. 323(1): p. 22-7.
- 30) Kilbourn RG, et al. Reversal of endotoxin-mediated shock by NG-methyl-Larginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990. 172(3): p. 1132-8.
- 31) Shirk RA, Church FC, Wagner WD. Arterial smooth muscle cell heparan sulfate proteoglycans accelerate thrombin inhibition by heparin cofactor II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. 16(9): p. 1138-46.
- 32) Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens*, 2001. 14(6 Pt 2): p. 83S-89S.
- 33) Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endothelial dysfunction. *Pam Tıp Derg* 2011;4(3):152-157.
- 34) DeSouza CA, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*, 2000. 102(12): p. 1351-7.
- 35) Verhaar MC, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation*, 1999. 100(4): p. 335-8.
- 36) Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost*. 1997 Mar;77(3):408-23.
- 37) Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med*. 1996;47:315-31.
- 38) Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, et al. The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Clin Invest*. 1997 Mar 15;99(6):1351-60.
- 39) Zubilewicz T, et al. Injury in vascular surgery--the intimal hyperplastic response. *Med Sci Monit*, 2001. 7(2): p. 316-24.
- 40) Doğan DE.N. İntimal hiperplazi nedenleri, önleme ve tedavi yöntemleri. *Kalp ve damar cerrahisi*, 2004. I.baskı(İstanbul, Çapa tıp kitapevi): 2004: p.639-647.
- 41) Peyot ML, Gadeau AP, Dandre F, Belloc I et al. Extracellular adenosine induces apoptosis of human arterial smooth muscle cells via A2b-purinoceptor. *Circ Res*. 2000; 86:76-85.

- 42) Takahashi A, et al. Tranilast inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia by induction of p21(waf1/cip1/sdi1) and p53. *Circ Res*, 1999. 84(5): p. 543-50.
- 43) Dubey RK, et al. Adenosine inhibits growth of rat aortic smooth muscle cells. Possible role of A2b receptor. *Hypertension*, 1996. 27(3 Pt 2): p. 786-93.
- 44) De Meyer GRY, Bult H. Mechanisms of neointima formation- lessons from experimental models. *Vasc Medicine*.1997;2:179-89.
- 45) Clowes A. Pathologic intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction. Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*, 1995: p. 285-93.
- 46) More RS, et al. A time sequence of vessel wall changes in an experimental model of angioplasty. *J Pathol*, 1994. 172(3): p. 287-92.
- 47) Zou Y, et al. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 1998. 153(4): p. 1301-10.
- 48) Mattsson E, et al. Increased blood flow induces regression of intimal hyperplasia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997.17: p.2245–2249.
- 49) Tiwari A, et al. Improving the patency of vascular bypass grafts: the role of suture materials and surgical techniques on reducing anastomotic compliance mismatch. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003. 25(4): p. 287-95
- 50) Mason RA, et al. The early and late responses of the arterial wall to graft placement. *J Surg Res*, 1989. 47(5): p. 383-8.
- 51) 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.
- 52) Schachner T. Pharmacologic inhibition of vein graft neointimal hyperplasia. *JThorac Cardiovasc Surg*. 2006.131(5): p.1065-72.
- 53) James RP, Reeves RA, Marino MR, Cazaubon C, Nisato D. A Review of the New Angiotensin II-Receptor Antagonist Irbesartan. *CardioLaascular Drug Reviews*.1998.16:p.169-194.
- 54) Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *The Lancet*.2000.355:p.637-645.
- 55) Olin BR. *Drug Facts and Comparisons*. St. Louis: JB Lippincott Co; 2002. pp. 514–518. Bumier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001;103:904–912.

- 56) Barreras A, Turner CG. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003; 16(1): 123–126.
- 57) Negro R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan. *Journal of Vascular Health and Risk Management*. 2008 February; 4(1): 89–101.
- 58) Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al: Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005.111:2518–2524.
- 59) Anjaneyulu M, Chopra K. Effect of Irbesartan on the Antioxidant Defence System and Nitric Oxide Release in Diabetic Rat Kidney. *American Journal of Nephrology*. 2004;24:488–496.
- 60) Brosnan MJ, Hamilton CA, Graham D, Lygate CA, Jardine E, Dominiczak AF. Irbesartan lowers superoxide levels and increases nitric oxide bioavailability in blood vessels from spontaneously hypertensive stroke-prone rats. *Journal of Hypertension*. 2002 Feb;20(2):281-6.
- 61) Kaplan NM. Primary hypertension pathogenesis. In: Kaplan NM, Lieberman E, editors. *Clinical Hypertension*. 7th edition. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998. p. 41-100.
- 62) Black HR, Bakris GL, Eliot WL. Hipertansiyon: Epidemiyoloji, patofizyoloji, tani ve sagaltim. In: Fuster V, Alexander RW ve O'Rourke RA, editorler. *Hurst's the Heart (Turkce ceviri)*, 10. baski. Istanbul: AND yayincilik; 2002. s. 1553-94.
- 63) Nickenig G, Harrison DG. The AT1 type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105: 393-6.
- 64) Wang JH, HuangYL, Cao FL. Inhibitory effect of irbesartan on restenosis after balloon angioplasty and mechanism thereof: experiment with rabbits. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006 Sep 12;86(34):2395-8.
- 65) Mörtzel D, Malmqvist K, Held C, Kahan T. Irbesartan reduces common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study. *J Intern Med*. 2007 May;261(5):472-9. Pubmed.
- 66) Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med*. 1996; 47:315-331.

- 67) Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, et al. The endothelial cell ecto -ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Clin Invest.* 1997; 99:1351-1360.
- 68) Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endotel disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011;4(3):152-157
- 69) Lauth M, Cattaruzza M, Hecker M. ACE inhibitor and AT1 antagonist blockade of deformation-induced gene expression in the rabbit jugular vein through B2 receptor activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Jan;21(1):61-6.
- 70) Ascher E. Haimovici's vascular surgery. 2012. 6th edition (New York). p:178-196.
- 71) Davies MG. Intimal hyperplasia: basic response to arterial and vein graft injury and reconstruction. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery.* 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 149-72.
- 72) Williams DO, Holubkov R, Yeh W, Bourassa MG, Al-Bassam M, Block PC, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registries. *Circulation.* 2000 Dec 12;102(24):2945-51.
- 73) Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Feb 1;23(2):168-75.
- 74) Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *Am J Hypertens.* 2001;14:258-263.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) 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.

- 78) 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.
- 79) Ghigliotti G, Mereto E, Eisenberg PR, Martelli A, Orsi P, Sini D, Spallarossa P, Olivotti L, Brunelli C. N-acetyl-cysteine Reduces Neointimal Thickening and Procoagulant Activity after Balloon-induced Injury in Abdominal Aortae of New Zealand White Rabbits. *Thrombosis and Haemostasis* 2001 85 4: 724-9.
- 80) Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med*. 2001 Jan 25;344(4):250-6.
- 81) Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Feb 16;359(9306):551-7.
- 82) Ehsan A, Mann MJ, Dell'Acqua G, Dzau VJ. Long-term stabilization of vein graft wall architecture and prolonged resistance to experimental atherosclerosis after E2F decoy oligonucleotide gene therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Apr;121(4):714-22.
- 83) Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC, Belkin M, Conte MS, Polak JF, et al. Ex-vivo gene therapy of human vascular bypass grafts with E2F decoy: the Prevent single-centre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 1999 Oct 30;354(9189):1493-8.
- 84) Kipshidze NN, Kim HS, Iversen P, Yazdi HA, Bhargava B, New G, et al. Intramural coronary delivery of advanced antisense oligonucleotides reduces neointimal formation in the porcine stent restenosis model. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 15;39(10):1686-91.
- 85) Hedman M, Hartikainen J, Syvanne M, Stjernvall J, Hedman A, Kivela A, et al. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation*. 2003 Jun 3;107(21):2677-83.
- 86) Petrofski JA, Hata JA, Gehrig TR, Hanish SI, Williams ML, Thompson RB, et al. Gene delivery to aortocoronary saphenous vein grafts in a large animal model of intimal hyperplasia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Jan;127(1):27-33.

- 87) Albayrak G. Tavşan karotid arterlerinde yapılan anastomozlarda adenozin maddesinin intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkisinin araştırılması. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2006.
- 88) Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1995 Mar;76(3):412-7.
- 89) Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest.* 1996 Nov 15;98(10):2277-83.
- 90) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1315-23.
- 91) Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001 Oct 23;104(17):2007-11.
- 92) Hiroyuki K, Satsuki T; Jun M. Effect of Calcium Channel Blocker Amlodipine on the Intimal-Medial Thickness of Carotid Arterial Wall in Type 2 Diabetes. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 1999 June;33(6):894-896.
- 93) Yucel S, Bahcivan M, Gol MK, Erenler BH, Kolbakir F, Keceligil HT. Reduced intimal hyperplasia in rabbits via medical therapy after carotid venous bypass. *Tex Heart Inst J.* 2009;36(5):387-92.
- 94) Aydin U, Ugurlucan M, Gungor F, Ziyade S, Inan B, Banach M, et al. Effects of atorvastatin on vascular intimal hyperplasia: an experimental rodent model. *Angiology.* 2009 Jun-Jul;60(3):370-7.
- 95) Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif JC, Delarochelliere R, Naidoo S, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. *Circulation.* 2010 Dec 21;122(25):2680-7.
- 96) Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Jul;34(1):93-108.

- 97) Heise M, Schmidmaier G, Husmann I, Heidenhain C, Schmidt J, Neuhaus P, et al. PEG-hirudin/iloprost coating of small diameter ePTFE grafts effectively prevents pseudointima and intimal hyperplasia development. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 Oct;32(4):418-24.
- 98) Levitt MA, Dryjski M, Tluczek J, Bjornsson TD. Evaluation of a prostacyclin analog, iloprost, and a thromboxane A2 receptor antagonist, daltroban, in experimental intimal hyperplasia. *Prostaglandins.* 1991 Jan;41(1):1-6.
- 99) Geary RL, Koyama N, Wang TW, Vergel S, Clowes AW. Failure of Heparin to Inhibit Intimal Hyperplasia in Injured Baboon Arteries. *Circulation.* 1995; 91: 2972-2981.
- 100) Kavala A. Tavşan karotid arterlerinde yapılan anastomozlarda pentoksifilin maddesinin intimal hiperplazi ve endotelyal proliferasyon üzerindeki inhibitör etkisinin araştırılması [Experimental]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2009.
- 101) Karaarslan K. Tavşan Karotid Arterlerinde Yapılan Anastomozlarda Resveratrolun İntimal Hiperplazi ve Endotelyal Proliferasyon Üzerindeki İnhibitör Etkisinin Araştırılması. İzmir: Dokuz Eylül; 2010.
- 102) Kuserli Y. Tavşan Karotid Arterlerinde Yapılan Anastomozlarda N- Asetilsisteinin İntimal Hiperplazi ve Endotelyal Proliferasyon Üzerindeki İnhibitör Etkisinin Araştırılması. İzmir: Dokuz Eylül; 2011.
- 103) Jahollari A, Emrahov A, Tavlaşoğlu M, Kürklüoğlu M, Şahin MA, Güler A, Özal E, Arslan M. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2014;42(2):147-153.