

# Vasküler İnfüri Sonrası Oluşan İntimal Hiperplazi Üzerine Perindoprilin Etkisi

## THE EFFECT OF PERINDOPRIL ON THE INTIMAL HYPERPLASIA OCCURRING AFTER VASCULAR INJURY

Dr. Tuğrul Göncü, Dr. Şenol Yavuz, \*Dr. Ahmet Çekirdekçi, \*\*Dr. Iğın Karaca, \*\*\*Dr. İbrahim Özeran

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Bursa  
\*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Elazığ  
\*\*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ  
\*\*\*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ

### Özet

**Amaç:** Rekonstrüktif cerrahi girişimlerden sonra restenoz gelişiminde vasküler duvarda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ile ekstrasellüler matris birikimi sonucu oluşan ve intimal hiperplazi olarak da adlandırılan duvar kalınlaşması sorumlu tutulmaktadır. Anjiyotensin II'nin intimal hiperplazi üzerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan perindoprilin deneysel balon kateter injürisi sonrası oluşan neointimal hiperplazi üzerindeki etkisini incelemektir.

**Materyal ve Metod:** 18 adet Yeni Zellanda cinsi erkek beyaz tavşan balon kateter injürisinden önce 7 gün, injüriden sonra 14 gün süreyle oral olarak perindopril 2 mg/kg/gün verilen perindopril grubu (9 denek) ile herhangi bir ilaç tedavisi verilmeyen kontrol grubu (9 denek) olarak 2 gruba ayrıldı. Deney süresinin bitiminde alınan iliak arter kesitleri histopatolojik olarak incelendi. Dijital planimetre ile intimal ve medial alan hesaplanarak her bir kesitteki intima / media oranı elde edildi.

**Bulgular:** Perindopril grubunda ortalama arteriyel basınç değerleri, kontrol grubu ve başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı (sırasıyla  $p < 0.0003$ ,  $p < 0.0005$ ). Kontrol grubundaki deneklerde intimal alan, balon kateter injürisi sonrası 14. günde normal arterle karşılaştırıldığında anlamlı oranda arttı ( $p < 0.0002$ ). Perindopril grubunda neointimal alan yaklaşık olarak %59 oranında azaldı ( $p < 0.0005$ ). Perindopril grubunda intimal / medial alan oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ( $p < 0.0003$ ).

**Sonuç:** Perindoprilin uzun süreli kullanımının vasküler rekonstrüktif girişimlerden sonra restenoz gelişiminin engellenmesinde yararlı bir ajan olabileceği düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Vasküler injüri, intimal hiperplazi, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, perindopril

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg  
2001;9:109-114

### Summary

**Background:** The wall thickness named as intimal hyperplasia resulting from smooth muscle cell migration, proliferation and extracellular matrix accumulation on the vascular wall is responsible of development of restenosis after reconstructive surgical procedures. It has been considered that angiotensin II plays an important role on the intimal hyperplasia. The aim of this study was to examine the effect of perindopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, on the neointimal hyperplasia occurring after experimental balloon catheter injury.

**Methods:** Eighteen male New Zealand White rabbits, were divided into two groups consist of no treatment (control, n = 9) group and perindopril group (n = 9) administered orally 2mg/kg/day of perindopril 7 days before and during 2 weeks after balloon catheter injury. Iliac artery specimens were examined histopatologically at the end of the study. Intimal and medial area were calculated with use of digital planimetry and intimal area-to-medial area ratio was obtained for each vessel.

**Results:** Mean arterial blood pressure was significantly lower in perindopril group than in control group and initial values (respectively,  $p < 0.0003$ ,  $p < 0.0005$ ). In the control group, intimal area was significantly higher after 14 days of balloon catheter injury when compared with normal artery ( $p < 0.0002$ ). In perindopril group, the percent decrease in neointimal area was approximately 59% ( $p < 0.0005$ ). Intimal area-to-medial area ratio was significantly decreased in perindopril group when compared with control group ( $p < 0.0003$ ).

**Conclusion:** We concluded that long-term use of perindopril may be a useful agent to prevent occurrence of restenosis after reconstructive procedures.

**Keywords:** Vascular injury, intimal hyperplasia, angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg  
2001;9:109-114

### Giriş

Tıkaıcı arter hastalıklarının tedavisinde rekonstrüksiyon oldukça sık kullanılan girişimlerden biridir. Günümüzde bu

girişimlerin başarısı, spontan tromboz gelişimi veya stenoza oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır [1,2]. Vasküler rekonstrüktif girişimlerden sonra akut trombüs oluşumunun önemli bir rol oynadığı ani tıkanmanın tersine, geç dönemdeki

daralma veya restenozda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matris birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır [1,3-5]. Hiperplastik intimal kalınlaşma, arterlerin hemodinamik strese karşı normal adaptif bir özelliği olduğu kadar, arteriyel injürilerin iyileşmesinin de karakteristik bir özelliğidir [3]. 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 [1]. Endarterektomi, balon anjiyoplasti, vasküler bypass-greft anastomoz bölgelerinde görülen intimal hiperplazi, vasküler rekonstrüktif girişimlerin uzun sürede yetersiz hale gelmesinde en önemli etkenlerden biridir [3,6,7]. 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 [8-10]. Düz kas hücre proliferasyonunun spesifik inhibitörlerinin kullanılması intimal hiperplaziye bağlı restenotik sürecin engellenmesinde oldukça mantıklı bir yaklaşımdır. Bu amaçla klinik ve deneysel modellerde arteriyel injüri üzerine etkisi araştırılmak üzere birçok ilaç denenmiş, ancak şu ana kadar klinikte etkili olabilecek herhangi bir farmakolojik ajan bulunamamıştır [1,4,7,11].

Vasküler duvarda lokal renin - anjiyotensin sisteminin (RAS) varlığının gösterilmesinden sonra, anjiyotensin II (A-II) regülasyonunun, intimal hiperplazi üzerindeki rolü ilgi çekmiştir [12,13]. Anjiyotensin II blokajı ile vasküler düz kas hücre proliferasyonunun inhibe edilebileceği ve bu şekilde restenozun engellenebileceği düşünülmektedir [1,7,11,14]. Bu çalışmada, deneysel olarak balon kateter injürisi oluşturulan tavşan iliak arterlerinde, bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan perindopril kullanılarak A-II oluşumunun inhibe edilmesinin neointimal hiperplazi üzerine etkisi araştırılmıştır.

## Materyal ve Metod

Bu çalışmada Hamon ve arkadaşları [15] ile More ve arkadaşları [16] tarafından tarif edilen balon kateter injüri modeli, modifiye edilerek kullanıldı. Çalışma, ortalama ağırlığı 2400-2850 gram ve ortalama yaşı 10 ay olan 18 adet Yeni Zellanda cinsi sağlıklı, erişkin, erkek beyaz tavşanlar üzerinde yapıldı. Tüm aşamalarda "Guide to the care and use of experimental animals (Canadian council on animal care)" prensiplerine uyuldu ve etik kurul onayı alındı. Deney süresince tüm denekler rutin olarak tavşan yemi ile beslendi. Tüm tavşanlara, ortalama  $20 \pm 2$ C sıcaklıkta, havalandırma tertibatı olan ve güneş ışığı alabilen bir odada bakıldı.

### Denekler

Denekler rasgele seçilerek her grupta 9 denek olacak şekilde, deney süresince herhangi bir ilaç verilmeyen Kontrol grubu ile perindopril (Coversyl®, Servier, Türkiye) verilen Perindopril grubu diye 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda anjiyoplasti balon kateteri kullanılarak sağ eksternal iliak arterde deendotelizasyon ve medial gerilme oluşturuldu. Perindopril grubunda sağ eksternal iliak arterde anjiyoplasti balon kateteri kullanılarak, kontrol grubundaki deneklere benzer şekilde vasküler travma oluşturuldu. Balon kateter injürisinden 7 gün önce ve injüri sonrası 14 gün süreyle, günde bir kez içme suyu içinde çözülerek gavaj şeklinde oral olarak 2 mg/kg/gün dozda perindopril verildi.

### Balon kateter injürisi

Tüm deneklerde anestezi ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) 100 mg/kg im ve xylazine hydrochlorid (Rompun, Bayer, Türkiye) 14.2 mg/kg im ile sağlandıktan sonra deneklerin dorsal kulak veninden damar yolu açıldı. Heparin 300 IU/kg iv olarak verildi. Steril şartlarda longitudinal bir kesi uygulanarak sağ süperfisyal femoral arter mobilize edildi. Vertikal femoral arteriyotomi yapılarak, balon boyutları 2.5 mm çapında ve 20 mm uzunluğunda olan balon anjiyoplasti kateteri (Cordis-Europa Hollanda) femoral arter içinden retrograd olarak abdominal aortaya ilerletildi. Anjiyoplasti kateterinin balonu, içi serum fizyolojik ile doldurulmuş balon şişirme pompası (Sedat SA-Fransa) kullanılarak 5 atmosfer basıncında şişirildi ve yavaş bir şekilde femoral artere doğru çekildi. Bu işlem kateter 120 derecelik açılarla döndürülerek 3 kez tekrarlanarak vasküler duvarda injüri oluşturuldu. Kateter çekildikten sonra femoral arter, arteriyotominin distal ve proksimalinden bağlandı. İşlem sırasında femoral arter çevresindeki diğer nörovasküler yapıların hasar görmemesine dikkat edildi. Cilt kesisi eriyebilen sütür materyali kullanılarak kapatıldı.

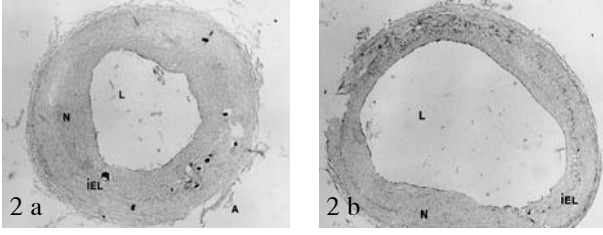
### Hemodinamik çalışmalar

Deneklerin sağ orta kulak arterleri 24 G branül (Mediflon, Hindistan) ile kanüle edilerek bir basınç ölççere (Abbot Critical Care System, İrlanda) konnekte edildi ve Siemens SC-600 (Siemens Medical Systems Industry-USA) invaziv basınç monitörü ile sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçlar ile kalp hızları deney başlangıcında ve deney süresinin bitiminde ölçüldü. Perindopril grubundaki deneklerde deney sonundaki ölçümler ilaç verildikten 24 saat sonra yapıldı. Deneklerin çevresel faktörlerden etkilenmemeleri için hemodinamik değerlendirmeler aynı anestezi yöntem ve dozlar kullanılarak, anestezi maddenin verilisinden 20 dakika sonra yapıldı.

Kontrol grubundaki deneklerden birinde, vasküler örnek alınmadan hemen önce, balon kateter injürisi sonrası restenoz gelişimi anjiyografik olarak görüntüledi. Bu amaçla aortanın eksplorasyonundan sonra 22 G branül kullanılarak diyafragmanın hemen altından aort kanüle edildi ve bu yolla yaklaşık 20 cc kontrast madde verilerek anjiyografik görüntü alındı (Resim 1).



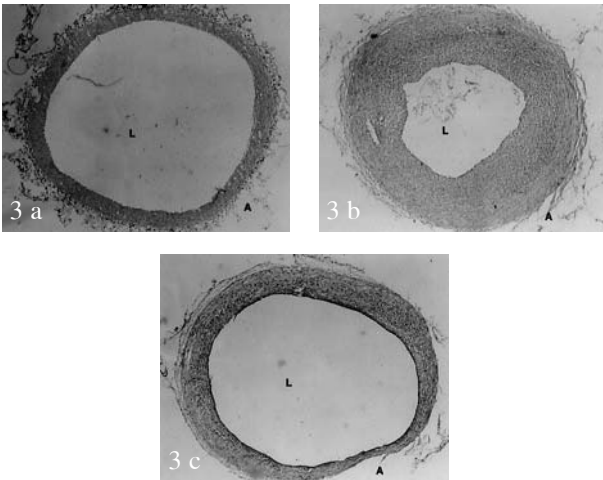
**Resim 1.** Kontrol grubunda 14. günde yapılan anjiyografik değerlendirme. Sağ iliak arterde işaretlenen bölgelerde sol iliak artere oranla belirgin düzeyde stenoz.



**Resim 2.** İliyak arter histolojik kesitleri. a) Kontrol grubu; b) Perindopril grubu. (ışık mikroskobu, Elastin-Van Giessonx40). A = adventisya; İEL = internal elastik lamina; L = lümen; N = neointima

### Histomorfolojik inceleme için dokuların hazırlanması

Deney süresinin sonunda (21. gün) tüm deneklere aynı anestezi tekniğiyle ksifoid altından pubik bölgeye uzanan orta abdominal insizyonla karın açıldı ve diyafragmanın hemen altından abdominal aort serbestleştirilerek 22 G branül ile kanüle edildi. Aynı seviyeden vena kava inferior kesildi ve venöz kan drene edildi. Arterlerin histolojik inceleme anında, in vivo boyutlarının korunması için aortdaki kanülle 80 mmHg basınçta serum fizyolojik verildi. Bu işleme vena kava inferiorundan berrak mayi gelinceye kadar devam edildi. Aynı yoldan 80 mmHg basınçta 20 dak süre ile %10 formaldehid solüsyonu infüze edilerek damarların fiksasyonu sağlandı. Titiz bir şekilde abdominal aort, her iki ana iliak arter, süperfisyal iliak arter ve ligatüre edilen kısma kadar olan femoral arterler dissekte edilerek vasküler örnekler alındı. İleri fiksasyon için en az 48 saat %10'luk formaldehid solüsyonu içerisinde histolojik değerlendirme anına kadar bekletildi. Preperatlardan internal iliak arterin hemen alt kısmından başlayarak 0.5 cm uzunluğunda üç adet kesit alındı ve bu kesitler parafin içine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan Leice marka mikrotom ile 5 mm kalınlığında kesitler alınarak deparafinize edildi. Cam slaytlara monte edilerek Hematoksilen-Eozin ve Elastin-Van Gieson boyaları ile boyandı. Morfolojik değerlendirme için Petrik ve arkadaşlarının [17] kullandığı yöntemle Elastin-Van Gieson boyası ile boyanmış preperatlar x40 büyütmede BH-2 Olympus fotomikroskopla incelenerek fotoğraflandırıldı (Resim 2). Dijital planimetre (Placaom KP-90 N Sokusha, Japonya) kullanılarak bu fotoğraflar üzerinde



**Resim 3.** İliyak arter histolojik kesitleri. a) Normal iliak arter kesiti; b) Kontrol grubu; c) Perindopril grubu. (Işık mikroskobu, Hematoksilen-Eozin x40). A = adventisya; L = lümen

intimal alan [internal elastik lamina (İEL) ile lümen arasındaki alan] ve medial alan (İEL ile düz kas hücrelerinin en dış kısmı arasındaki alan) hesaplandı. Her bir kesitteki toplam intimal alan, total medial alana bölünerek intima / media oranının yüzdesi hesaplandı.

### İstatistiksel analiz

Elde edilen değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Ortalamalar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılık düzeyleri SPSS 6.0 paket istatistik programı ile Mann Whitney U ve Wilcoxon Rank Sum W testi ile değerlendirildi. P değeri 0.05'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

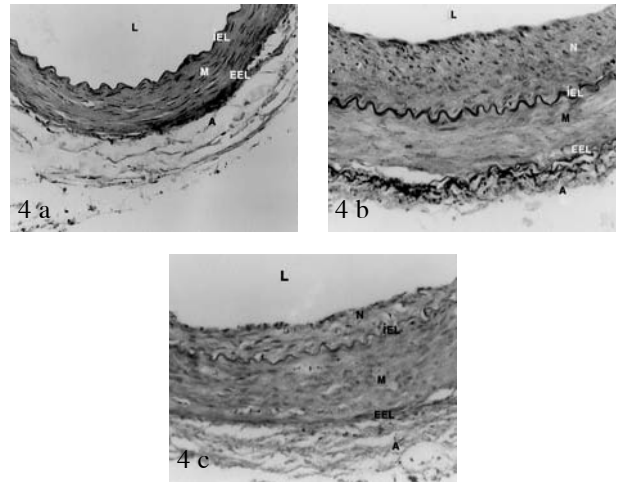
21 günlük deney protokolü süresince deneklerin hepsi çalışma süresinin sonuna kadar yaşadı.

### Hemodinamik veriler

Perindopril grubunda ortalama arteriyel basınç değerleri kontrol grubu ve başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, 21 günlük tedavi süresi sonunda istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı ( $p < 0.0003$ ) (Tablo 1). Bazal kalp hızı değerleri yönünden kontrol grubu ve perindopril grubu arasında tedavi öncesi ve tedavi sonu döneminde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı ( $p > 0.05$ ).

### Histomorfometrik çalışmalar

Balon kateter injürisi sonrası 14. günde kontrol grubunda intimal alan, normal arterle karşılaştırıldığında, anlamlı oranda artmıştı (Resim 2a, 3a, 3b). Normal arterde intimal alan  $< 0.01$  mm<sup>2</sup>, iken bu değer kontrol grubu deneklerde injüri sonrası 14. günde ortalama  $0.367 \pm 0.035$  mm<sup>2</sup> idi ( $p < 0.0002$ ) (Tablo 2). Kesitlerin histolojik incelenmesinde, neointimal alandaki bu artışın başlıca düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve birlikte konnektif doku depozisyonuna bağlı olduğu saptandı (Resim 4b, 4c). Yine kesitlerde az oranda lökosit ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücrelerin yer aldığı tespit edildi.



**Resim 4.** İliyak arter histolojik kesitleri. a) Normal arter kesiti; b) Kontrol grubu; c) Perindopril grubu. (Işık mikroskobu, Elastin-Van Giesson x200)

A = adventisya; EEL = eksterne elastik lamina; İEL = internal elastik lamina; L = lümen; M = media; N = neointima

**Tablo 1.** Grupların hemodinamik verileri.

	Kontrol (n = 9)	Perindopril (n = 9)
Ortalama arter basıncı (mmHg)		
Çalışma başlangıcı	85.1 ± 5.6	85.3 ± 4.7
Çalışma sonu	83.8 ± 4.3	63.4 ± 2.7*
Ortalama kalp hızı (atım/dakika)		
Çalışma başlangıcı	196 ± 13	203 ± 23
Çalışma sonu	206 ± 28	201 ± 18

\*  $p < 0.05$

**Tablo 2.** Arteriyel kesitlerin histomorfometrik değerlendirme sonuçları.

	Normal (n = 9)	Kontrol (n = 9)	Perindopril (n = 9)
İntimal alan (mm <sup>2</sup> )	< 0.01	0.367 ± 0.035*	0.124 ± 0.011*
Medial alan (mm <sup>2</sup> )	0.360 ± 0.175	0.390 ± 0.025	0.372 ± 0.024
İntima / media oranı (%)		93.7 ± 9.56*	34.1 ± 3.66*

\*  $p < 0.05$

Perindopril verilen grupta neointimal alan yaklaşık olarak %59 oranında azaldı. İntimal alan perindopril grubunda ortalama 0.124 ± 0.011 mm<sup>2</sup> ( $p < 0.0003$ ) saptandı (Tablo 2; Resim 2b, 3c, 4c). Perindopril grubundaki deneklerin arteriyel kesitlerinin histolojik değerlendirmesinde neointima daha az düz kas hücresi ve daha az oranda matriks oluşumu içermekle birlikte, hücre yoğunluklarının fazla değişmediği görüldü (Resim 4c). Media tabakasında deney süresinin sonunda perindopril verilen tavşanlarda, kontrol grubu ile kıyaslandığında minimal düzeyde bir azalma saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.005$ ) (Tablo 2).

İntimal / medial alan oranları açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu ile perindopril grubu arasında anlamlı olarak azalma tespit edildi. İntima / media oranı kontrol grubunda %93.7 ± 9.5 iken, perindopril verilen grupta %34.1 ± 3.6 idi ( $p < 0.0003$ ) (Tablo 2).

## Tartışma

Vasküler girişimlerin bütün formları damar duvarında injüriye neden olur. Arteriyel rekonstrüksiyonlarda başarıyı engelleyen en önemli sorun, erken ve geç dönemde ortaya çıkan akut trombotik tıkanma veya restenozdur [1,2]. Yara iyileşmesi üzerinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre luminal daralma, büyük oranda düz kas hücre proliferasyonuna ve intimada konnektif doku birikimine bağlı olarak oluşmaktadır [1,4]. Balon anjiyoplasti sonrası koroner arterlerin %30'unda 6 ay içinde [18], greft olarak ven kullanıldığında periferik arteriyel bypasslarda olguların %10'unda 6-24 ay içinde [10] ve koroner bypasslarda %52-75'inde 10 yıl içinde [1], endarterektomiden sonra ise olguların %10-20'sinde [6] yetersizlik gözlenmektedir.

Dzau'nun [13] vasküler duvarda lokal RAS'nin varlığını bildirmesinden sonra, A-II regülasyonunun intimal hiperplazi üzerindeki rolü araştırma konusu olmuştur. İnfüriye uğratılmış rat arterlerinde, A-II'nin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu belirgin bir şekilde artırdığı ve intimal

hiperplazi gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [14]. 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 [13,19].

ACE inhibitörlerinin medial düz kas hücreleri üzerinde antiproliferatif ve ayrıca intimaya olan düz kas hücre migrasyonunu engelleyici etkileri olduğu, intimal ekstrasellüler matriks birikimini geciktirici etkisi olduğu belirtilmektedir [4,13,20]. Bu amaçla hayvan modellerinde benazepril [21], quinapril [22], silazapril [23], ramipril [24] gibi birçok ACE inhibitörünün neointima oluşumu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmamızda yeni bir ACE inhibitörü türeviden perindopril kullanımı ile A-II'nin inhibe edilmesinin neointimal hiperplazi üzerindeki etkisi tavşan iliak arter modeli kullanılarak araştırıldı.

Vasküler duvarın yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin sürdürülmesinde düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerin bütünlüğü kritik bir rol oynamaktadır. Balon kateterizasyonu ile oluşturulan arteriyel injüri, mükül arterlerin intimasında platelet adezyonunu ve progresif düz kas hücre proliferasyonunu uyarmaktadır [4,25]. Vasküler yüzey deendotelize edildiğinde bir dizi olay birbirini takip eder. Deendotelize edilmiş bölgeler derhal platelet kümesi ile kaplanır. Plateletler, daha sonraki günler içinde damar lümenine doğru ilerleyen rejener endotelium ile yer değiştirir. Aynı zamanda media içinde yer alan düz kas hücreleri proliferasyona başlar. Bu hücreler intimaya doğru göç eder ve bir yandan proliferasyona devam ederken, aynı zamanda büyük miktarlarda da ekstrasellüler matriks sentezleyip sekrete ederler [1,3,4].

More ve arkadaşları [16] yaptıkları bir çalışmada, tavşanlarda balon injürisinden 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.

Vasküler injüri sonrası intimal hiperplazi gelişiminin derecesinde zaman önemli bir faktördür [16]. Bundan dolayı çalışmamızda tüm deneklerde bu süre 14 gün olarak tutulmuştur. Çalışmamızda kontrol grubu tavşanlarda balon kateter injürisinden 2 hafta sonra intimal kalınlaşmanın ortalama  $0.367 \pm 0.035 \text{ mm}^2$  (normal değer  $< 0.01 \text{ mm}^2$ ) olduğunu saptadık. Bu oran, daha önce aynı tavşan iliak arter injüri modeli ve aynı zaman periyodu kullanılarak, More ve arkadaşları [16] tarafından yapılan bir çalışmada  $0.293 \pm 0.134 \text{ mm}^2$ , Liu ve arkadaşları [26] tarafından yapılan çalışmada ise  $0.113 \pm 0.020 \text{ mm}^2$  olarak bildirilmiştir. Kontrol grubundaki intimal kalınlaşmanın daha fazla olmasının nedeni, bahsedilen çalışmalarda balon anjiyoplasti kateteri yerine Fogarty kateteri kullanılması ve balon şişirme basınçlarının elle ayarlanmamasıdır. Bu nedenle vasküler duvardaki injürinin daha az oluştuğunu düşünüyoruz. Bu bulgumuz bazı klinik ve deneysel çalışmalarda vasküler yüksek balon şişirme basınçlarının restenozu artırdığı görüşünü teyit eder niteliktedir [27,28]. Çalışmamıza benzer tavşan modeli, balon kateteri ve şişirme basınçları kullanılan Li ve arkadaşlarının [21] yaptıkları bir çalışmada intimal kalınlaşma oranı injüriden 4 hafta sonra  $1.19 \pm 0.21 \text{ mm}^2$  olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada intimal kalınlaşma miktarının kontrol grubuna oranla daha fazla olmasının nedenini, injüriden sonra geçen zamanın daha fazla olmasına bağlıyoruz.

Bir ACE inhibitörü olan perindopril, plazmada anjiyotensin I'i A-II'ye çeviren ACE'i kompetitif bir şekilde inhibe ederek, A-II oluşumunu engeller. Ayrıca ACE bradikininin inaktive edilmesinden sorumlu enzim olduğundan, perindoprilin verilmesi ile bradikininin yıkımı engellenmektedir [29]. Janiak ve arkadaşları [20], tavşanlar üzerinde yaptıkları hemodinamik çalışmalarda, A-II pressör cevabı ile ölçülen RAS üzerindeki etkilerini oral olarak verilen  $2 \text{ mg/kg/gün}$  dozundaki perindopril ile sağladığını belirtmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda tavşanlarda RAS üzerinde etki sağlayabilecek  $2 \text{ mg/kg/gün}$  dozunda perindopril verilmesi uygun görülmüştür. Çalışmamızda, perindoprilin 21 günlük tedavi süresinin sonunda, başlangıç değerlerine göre ortalama arteriyel basınç değerlerini, istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü gözlemlendi ( $p < 0.005$ ). İntimal hiperplazi gelişimi üzerinde kan basıncının ve kalp hızının etkili olabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmektedir [30,32]. Hipertansif ratlarda yapılan bir çalışmada, A-II üretiminin kaptopril ile blokajının, kan basıncında eşit oranlarda azalma sağlayan hidralazin veya propranolol tedavisine oranla, düz kas hücre hipertrofinde çok daha büyük oranda azalma sağladığı rapor edilmiştir [32]. Çalışmamızda injüriden 7 gün önce ve bunu takiben 14 gün süre ile  $2 \text{ mg/kg/gün}$  perindopril ile ACE inhibisyonu yapılan tavşanlarda balon kateter injürisi ile indüklenen neointimal hiperplazi, hiç ilaç verilmeyen kontrol grubuna göre önemli oranda (%59) azaldı. Diğer ACE inhibitörleri ile kıyaslandığında perindoprilin, neointima proliferasyonunun baskılanmasında benzer aktiviteyi çok daha yüksek dozlarda gösteren silazapril ve kaptoprile göre (sırası ile 10 ila 100  $\text{mg/kg/gün}$ ) çok daha potent olduğu görülmektedir [23].

Bir ACE inhibitörü olan silazaprilin rat karotis arterinde, balon kateter injürisinden sonra neointima oluşumunu azalttığı, medial düz kas hücreleri üzerinde antiproliferatif etkileri olduğu, ayrıca intimaya olan düz kas hücre migrasyonunu engellediği, fakat intimal ekstrasellüler matriks birikimini geciktirici etkisi olduğu rapor edilmiştir [33]. Bu nedenle neointimal hiperplazi gelişiminde ACE inhibitörlerinin temel etkisinin, medial düz kas hücre proliferasyonunda ve

migrasyonunda azalma sağlaması yolu ile olduğu düşünülmektedir [4,33]. Bizim bulgularımızda bu gözlemleri doğrulamaktadır.

Düşük doz silazapril kullanılarak yapılan MERCATOR klinik restenoz araştırmasında, bir ACE inhibitörü olan silazaprilin restenozu engellemediği gösterilmiştir [34]. Bununla birlikte MERCATOR çalışmasının protokol dizaynı, deneysel çalışmalardan oldukça farklıdır. MERCATOR çalışmasında hastalara verilen ACE inhibitör dozu, deneylerde kullanılan efektif dozun %10'u kadardır. Ayrıca ilaç kullanımına deneysel çalışmalardan farklı olarak 7 gün önce başlanılmayıp, PTCA'dan hemen sonra başlanmıştır.

Sonuç olarak, perindoprilin uzun süreli kullanımının vasküler rekonstrüktif girişimlerden sonra restenoz gelişiminin engellenmesinde, tek başına olmasa da, diğer yöntemlerle kombine edilebilecek yararlı bir farmakolojik ajan olabileceği ve bu konuda klinik olarak ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

## Kaynaklar

1. Clowes AW. Pathologic intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction. In: Rutherford RB, ed. Vascular Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1995:285-93.
2. Johnston KW. Common complications of vascular surgery: Prevention and management In: Rutherford RB, ed. Vascular Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1995:522-37.
3. Zarins CK, Bassiony HS, Glagov S. Intimal Hyperplasia. In: Haimovici H, ed. Vascular Surgery. Principles and Techniques. Cambridge Massachusetts: Blackwell Science, 1996:678-87.
4. De Meyer GRY, Bult H. Mechanisms of neointima formation—lessons from experimental models. Vasc Medicine 1997;2:179-89.
5. Schwatz RS. Pathophysiology of restenosis: Interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodelling. Am J Cardiol 1998;81(7A):14E-17E.
6. Stoney RJ, Thompson RW. Fundamentals techniques in vascular surgery: Endarterectomy In: Rutherford RB, ed. Vascular Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1995:414-20.
7. Nikol S, Höfling B. Gene therapy for restenosis: Progress or frustration. J Invas Cardiol 1998;10:506-14.
8. Faxon DP, Coats W, Currier JW. Remodelling of the coronary artery after vascular injury. Prog Cardiovasc Dis 1997;40:129-40.
9. Mondy JS, Williams JK, Adams MR, Dean RH. Structural determinants of lumen narrowing after angioplasty in atherosclerotic non human primates, J Vasc Surg 1997;26:875-83.
10. Sauvage LR. Biologic behavior of grafts in the arterial system. In: Haimovici H, ed. Vascular Surgery: Principles and Techniques. Cambridge-Massachusetts: Blackwell Science, 1996:158-93.
11. Lefkovits J, Topol EJ. Pharmacological approaches for the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. Prog Cardiovasc Dis 1997;40:141-58.
12. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Renin angiotensin system: Genes to bedside. Am Heart J 1997;134:514-27.
13. Dzau VJ. Vascular renin-angiotensin system and vascular protection. J Cardiovasc Pharmacol

- 1993;22(Suppl V):1-9.
14. Daemen MJAP, Lombardi DM, Bosman FT, Schwartz SM. Anjiotensin II induces smooth cell proliferation in normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991;68:450-6.
  15. Hamon M, Vallet B, Bauters C, Wernert N, McFadden P. Long-term oral administration of L-arginine reduces intimal thickening and enhances neoendothelium-dependent acetylcholine-induced relaxation after arterial injury. *Circulation* 1994;90:1357-62.
  16. More RS, Underwood MJ, Brack MJ, Gershilek AH. A time sequence of vessel wall changes in an experimental model of angioplasty. *J Pathol* 1994;172:287-92.
  17. Petrik PV, Gelabert HA, Moore WS, Baldrich WQ. Effect of vitamin E and doxycycline on the development of intimal hyperplasia. *J Surg Res* 1996;60:279-83.
  18. Fanelli C, Aronoff R. Restenosis following coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990;119:357-65.
  19. Zimmerman BG, Dunham EV. Tissue renin-angiotensin system: A site of drug action? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:53-69.
  20. Janiak P, Libert O, Vilanis JP. Role of the renin-angiotensin system in neointima formation after injury in rabbits. *Hypertension* 1994;24:671-8.
  21. Li J, Wanchum CJ. Benazepril on tissue angiotensin converting enzyme and cellular proliferation in restenosis after experimental angioplasty. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:790-7.
  22. Hernandez-Presa MA, Bustos C, Ortego M, Tuflon J. ACE inhibitör quinapril reduces the arterial expression of NF-KB-dependent proinflammatory factors but not collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1998;153:1825-37.
  23. Powell JS, Clozel JP, Müller RKM, Kuhn H. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989;245:186-8.
  24. Fahry RD, Ho Kl, Carestero OA Scici AG. Kinins mediate the proliferative effect of ramipril in rat carotid artery. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:283-8.
  25. Doornekamp FNG, Borst C, Post MJ. Endothelial cell recovery and intimal hyperplasia after endothelium removal with or without smooth muscle cell necrosis in rabbit carotid artery. *J Vasc Res* 1996;33:146-53.
  26. Liu MW, Lin SJ, Chen YH. Local alcohol delivery may reduce phenotype conversion of smooth muscle cells and neointimal formation in rabbit iliac arteries after balloon injury. *Atherosclerosis* 1996;127:221-7.
  27. Asada Y, Kisanuki A, Tsuneyoshi A, Marustuka K, Hatakeyama K. Effects of inflation pressure of balloon catheter on vascular injuries and subsequent development of intimal hyperplasia in rabbit aorta. *Atherosclerosis* 1996;121:45-3.
  28. Sarembock IJ, La Veau PJ, Sigal SL, Timms J. Influence of inflation pressure and balloon size on the development of intimal hyperplasia after balloon angioplasty. *Circulation* 1989;80:1029-35.
  29. Todd PA, Fitton A. Perindopril: A review of its pharmacological properties and therapeutic use efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1991;42:110-35.
  30. Kohler TR, Kirkman TR, Kraiss LW. Increased blood flow inhibits neointimal hyperplasia in endothelialized vascular grafts. *Circ Res* 1991;69:1557-602.
  31. Chobanian AV, Prescott MF, Haudenschild CC. Recent advances in molecular pathology. The effects of hypertension on the arterial wall. *Exp Moll Pathol* 1984;41:153-69.
  32. Osterneder W, Müller RKM, Powell JS. Role of anjiotensin II injury induced neointima formation in rats. *Hypertension* 1991;18(Suppl II):60-5.
  33. Fingerle J, Müller RM, Kuhn H, Pech M, Baumgarthner HR. Mechanism of inhibition of neointimal formation by angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril. A study in balloon catheter injured rat carotid arteries. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995;15:1945-50.
  34. The MERCATOR Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: A multicenter randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Circulation* 1992;86:100-11.