

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TAVŞAN KAROTİD ARTERLERİNDE YAPILAN
ANASTOMOZLARDA PENTOKSİFİLİN
MADDESİNİN İNTİMAL HİPERPLAZİ VE
ENDOTELYAL PROLİFERASYON
ÜZERİNDEKİ İNHİBİTÖR ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ AYCAN KAVALA

DANIŞMAN ÖĞRETİM GÖREVLİSİ: PROF DR. EYÜP HAZAN

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Eyüp Hazan olmak üzere, Sayın Prof. Dr. Öztekin Oto, Sayın Prof. Dr. Baran Uğurlu, Sayın Doç. Dr. O.Nejat Sarıosmanoğlu, Sayın Doç. Dr. Hüdai Çatalyürek, Sayın Doç. Dr. Erdem Silistreli, Sayın Doç. Dr. Özalp Karabay ve Sayın Doç. Dr.Cenk Erdal'a;

Çalışmamın başından bu yana her konuda yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Bekir Uğur Ergür, Dr. Müge Kiray, Biyolog Soner Atmaca'ya;

Uzun, yorucu ve bir o kadar da zevkli geçen asistanlığım boyunca iyi ve kötü günlerimi paylaştığım asistan arkadaşlarıma, servis ve yoğun bakımımızın hemşire ve personellerine, ameliyathanemizin hemşire ve personellerine, poliklinik çalışanlarımıza;

Beni bugünüme getirene kadar her türlü zorluğa göğüs geren haklarını ödeyemeyeceğim aileme;

Hayatımdaki dostluk ve kardeşlik kavramının iki kahramanı olan Dr. Yusuf Kuserli ve Murat Akduman'a;

Tezimin yapım aşamasında ve asistanlığım boyunca fedakarlıklarını ve dostluklarını esirgemeyen çok sevdiğim arkadaşlarım Dr. Emrah Şişli ve Dr. Melih Bal'a;

Asistanlığımın en başından bu güne kadar hep yanımda olan benim için çok kıymetli abim Dr. Gökhan Albayrak'a;

Asistanlık dönemimde tanıdığım ve samimiyetlerinden ve dostluklarından vazgeçemediğim arkadaşlarım Dr. Ali Kıvanç Kırıl, Gülseren Kırıl, Dr. Devrim Dölek, Dr. Göksel Bengi'ye;

Son olarak 2003 Haziran ayında başladığım bu yolculuktan hayata karşı duruşumda bakışımda iyi yönde değişiklik olmasını sağlayan herkese;

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ	1
İÇİNDEKİLER	2
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	3
RESİM VE GRAFİK DİZİNİ	4
KISALTMALAR	5
ÖZET	6
İNGİLİZCE ÖZET	8
1. GENEL BİLGİLER	10
1.1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
1.2. ARTER TİPLERİ VE HİSTOLOJİSİ	11
1.3. VASKÜLER ENDOTEL	14
1.4. PENTOKSİFİLİN	19
2. MATERYAL VE METOD	24
2.1. ÇALIŞMA PLANI	24
2.2. DENEY PROTOKOLÜ	25
2.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	28
2.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	29
3. BULGULAR	29
3.1. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	30
4. SONUÇLAR	39
4.1. LÜMEN ÇAPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	39
4.2. LÜMEN ALANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	41
4.3. İNTİMA KALINLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI	43
4.4. İNTİMA/MEDİA ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI	46
5. TARTIŞMA	49
KAYNAKLAR	53

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

TABLO		SAYFA
1.1.	Endotel hücresinde sentezlenen ve salgılanan biyoaktif maddeler	16
4.1.	Ortalama Lümen Çapı Kontrol Grupları İle Karşılaştırılması	40
4.2.	Ortalama Lümen Alanı Kontrol Grupları İle Karşılaştırması	42
4.3.	Ortalama İntimal Kalınlığının Kontrol Grupları İle Karşılaştırması	44
4.4.	İntima/ Media Alan Oranı Kalınlığının Kontrol Grupları İle Karşılaştırılması	47
4.5.	Histomorfometrik Değerlendirme	48
4.6.	Kontrol Gruplarının Histomorfometrik Değerlendirmesi	48
ŞEKİL		
1.1.	Damarın genel histolojik yapısı	13
1.2.	Damar duvarının histolojik kesitinin	13
1.3.	Damar endotelyum hücre iskeleti	15
1.4.	Pentoksifilinin kimyasal yapısı	19

RESİM VE GRAFİK DİZİNİ

RESİM		SAYFA
2.1.	Tavşan kulak arkası marginal veninden branül takılması.	26
2.2.	Tavşan sağ karotis arterinin eksplorasyonu.	26
2.3.	Karotis arterinin anastomoz öncesi bulldog klemple oklüde edilmesi.	27
2.4.	Karotis arterinin transekte edilmiş görünümü.	27
2.5.	Karotis arterin anastomoz edilmesi.	28
3.1.	Lümen çapı ve lümen alanının ölçülmesi.	29
3.2.	Pentoksifilin almayan Grup 1K grubuna ait histolojik kesitler. (H+E x4)	30
3.3.	Pentoksifilin almayan kontrol grubuna (Grup 1K) ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).	31
3.4.	Pentoksifilin almayan anastomoz yapılan Grup 1 grubuna ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).	32
3.5.	7 gün Pentoksifilin alan (Grup 2) gruba ait histolojik kesitler. (H+E x4)	33
3.6.	7 gün Pentoksifilin alan Grup 2'ye ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).	34
3.7.	7 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına Grup 2K ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).	35
3.8.	21 gün Pentoksifilin alan (Grup3) grubuna ait histolojik kesitler. (H+E x 4)	36
3.9.	21 gün Pentoksifilin alan gruba (Grup 3) ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).	37
3.10.	21 gün Pentoksifilin alan grubun (Grup 3K) karşı taraf damarına ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).	38
4.1.	Tüm gruplara ait intima görüntüleri.	45
GRAFİK		
4.1.	Ortalama lümen çaplarının karşılaştırılması.	40
4.2.	Ortalama lümen alanlarının karşılaştırılması.	42
4.3.	Ortalama intimal kalınlığının karşılaştırılması.	44
4.4.	İntima/media oranın gruplar arası karşılaştırılması.	47

KISALTMALAR:

ADP	: Adenozin di fosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
AMP	: Adenozin monofosfat
c-AMP	: siklik AMP
b-FGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TGF-beta	: Dönüştürücü büyüme faktör beta
PAS	: Periyodik asit shift
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
NO	: Nitrik oksit
PGI₂	: Prostosiklin
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
TTPAI	: Ekstrinsik sistem inhibitörü
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
H + E	: Hemotoksilen Eozin
TGF-P	: Dönüştürücü büyüme faktör P
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VSMC	: Damar düz kas hücresi
PTX	: Pentoksifilin
µm	: Mikrometre
µm²	: Mikrometre kare

ÖZET:

Tavşan karotid arterinde yapılan anastomozlarda Pentoksifilin maddesinin intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkisinin araştırılması.

Ali Aycan Kavala Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.

Amaç: Vasküler girişimler sonrası gelişebilen restenoz üzerinde intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonunun büyük etkisi vardır. Tıkaçıcı arter hastalıklarının tedavisinde rekonstruksiyon oldukça sık kullanılan girişimlerden biridir. Günümüzde bu tarz girişimlerin başarısı spontan tromboz gelişimi veya stenoz oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır [1,2]. Vasküler rekonstruktif girişimlerden sonra akut trombüs oluşumunun önemli bir rol oynadığı ani tıkanmanın tersine, geç dönemdeki daralma veya restenozda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır [1,3,5]. Hiperplazik intimal kalınlaşma, arterlerin hemodinamik strese karşı normal adaptif bir özelliği olduğu kadar, arteriyel injurilerin iyileşmesinin de karakteristik bir özelliğidir [3]. Bu yüzden biz de, tavşanlarda karotis arterinde yapılan anastomozda pentoksifilin intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonu üzerine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda randomize olarak seçilen ortalama 2-3 kg ağırlığında 18 adet Yeni Zelanda tipi erkek tavşan kullanıldı. Tavşanlar 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplardaki tavşanlara uygun pozisyon verilerek, sağ vertikal boyun insizyonu yapıldı. Sağ karotis arterleri transekte edilerek 8/0 polipropilen sütür kullanılarak tek tek sütür tekniği ile anastomoz yapıldı. Grup 1 (6 tane) tavşanlara herhangi bir ilaç verilmedi. Grup 2 (6 tane) tavşanlara toplam 7 gün 100 mg/kg/gün dozunda subkutan pentoksifilin verildi. Grup 3 (6 tane) tavşanlara 21 gün boyunca 100 mg /kg/ gün dozunda pentoksifilin verildi. Tüm gruplardaki tavşanlar 28. günün sonunda anastomoz yapılan karotid arter segmenti ve karşı taraf karotid arter çıkartılarak incelenmek üzere Histoloji laboratuvarına gönderildi. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopisinde incelendi. Ayrıca elde edilen görüntüler digital görüntü analiz programı ile incelenerek lümen çapı, lümen alanı, intima-media alanı oranı hesaplanarak sonuçlar değerlendirildi. Hazırlanan parafin dokulardan seri kesitler alındı. Bu

seri kesitler fotoğraflanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Reconstruct 1.0.9.9 (JC Fiala) programı ile intima ve media kalınlıkları ölçülerek kesitler üç boyutlu hale getirildi.

Bulgular: Yapılan seri kesitlerde lümen çapı açısından Grup 3'ün ortalama lümen çapı Grup 2 ve Grup 1'in ortalama lümen çapından daha büyük bulunmuş ve bu fark Grup 1 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmış olup (P= 0.000) Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark yaratmamıştır. Grup 2'nin lümen çapı Grup 1'e oranla daha büyük bulunmuş olup her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (P = 0.000). Lümen alanı açısından değerlendirildiğinde Grup 3'ün ortalama lümen alanı Grup 1 ve Grup 2'den daha geniş bulunmuş olup bu fark Grup 1 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmış (P< 0.005) olmasına karşılık Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark yaratmamıştır. Grup 2'nin ortalama lümen alanı Grup 1'den daha geniş bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.005). Seri kesitler intima kalınlığı açısından değerlendirildiğinde Grup 3'ün intimal kalınlığı Grup 2 ve Grup 1'den daha ince bulunmuş olup bu fark Grup 1 ile Grup 3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratmış (P= 0.000) olmasına karşılık Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark yaratmamıştır. (P= 1.000) Grup 2'nin intimal kalınlığı Grup 1'e oranla daha ince bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P = 0.000). İntima / media oranı açısından seriler değerlendirildiğinde Grup 1'in İntima / media oranı Grup 2 ve 3'den daha büyük bulunmuş olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Grup 3 < Grup 1 (P = 0.000) Grup 2 < Grup 1 (P < 0.005) Grup 2'nin İntima / media oranı Grup 3 ile karşılaştırıldığında daha geniş bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P =1.000). Tavşanların karşı taraflarından alınan karotislerin lümen çapları, lümen alanları ve intima-media alan oranları açısından istatistiksel olarak fark yoktur.

Sonuç: Pentoksifilin, vasküler girişimlerden sonra meydana gelen intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonunun engellenmesinde yararlı bir ajan olarak kullanılabilineceğidir.

Anahtar Kelimeler: Pentoksifilin, İntimal hiperplazi, Düz kas hücre proliferasyonu, Anastamoz, Tavşan.

SUMMARY:

The aim of this study is to assess inhibiting effect of pentoxifylline on intimal hyperplasia and smooth muscle cell proliferation at the anastomosis site performed in rabbit carotid artery.

Ali Aycan Kavala, Department of Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Dokuz Eylul 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. Recently, the success of these kind of interventions are under expectations because of spontaneous thrombosis or restenosis. After vascular reconstructive interventions unlikely the acute obstruction in which acute thrombosis is important at the late stage intimal hyperplasia caused by smooth muscle cell migration, proliferation and extracellular matrix deposition play an important role in narrowing or restenosis. Hyperplastic intimal thickening is not only an adaptive progress against the hemodynamic stress but also a characteristic of arterial injury healing. We assess the effect of pentoxifylline on intimal hyperplasia and smooth muscle cell proliferation at anastomosis performed in rabbit carotid artery.

Materials and Method: In this study we planned to use 18 randomized New Zealand male rabbit weights 2 to 3 kilograms. Rabbits were separated to 3 groups. A vertical neck incision was made in an appropriate position to all group rabbits and carotid artery was dissected. The same artery transected and using 8/0 polypropylene an anastomosis was performed with by one by technique. Group 1 rabbits (6) assigned as control group. No medication was given to this group. Pentoxifylline was administrated to group 2 100 mgr/kg/day per subcutaneous during 7 days. Group 3 rabbits was given to Pentoxifylline 100 mgr/kg/day per subcutaneous during 21 days. At the end of the day 28 the anostomosis performed carotid artery segments and the contralateral carotid artery of all rabbits were sent to histology laboratory to analyze. The preperations were examined under light microscope. Images were analyzed via digital image analyze program and lumen diamater, lumen area, intima-media area ratio were estimated and results were evaluated. Serial cross-sections taken from paraffin tissues were photographed and transferred to computer environment. Intima and media thicknesses were measured and the sections were three dimensioned via Reconstruct 1.0.9.9 (JC Fiala) program.

Findings: In the serial sections the average lumen diameter of group 3 was found higher than the group 1 and group 2 and this difference was statically significant between group 1 and group 3 but not between group 2 and group 3. The lumen diameter of group 2 was higher than group 1 and the difference was significant. The lumen area of group 3 was found higher than the group 1 and group 2 and this difference was significant between group 1 and group 3 but not between group 2 and group 3. The lumen area of group 2 was higher than group 1 and the difference was significant. When the section series were evaluated for intimal thickness, thickness of group 3 was lesser than group 1 and group 2 and the difference was statically significant between group 1 and group 3 but not between group 2 and group 3. The intimal thickness of group 2 was lesser than group 1 and the difference was statically significant. The evaluation of intima /media ratio showed that it was higher in group 1 compared with group 2 and group 3 and the difference was significant. Despite the higher intima/media ratio of group 2 against group 3 the difference was not statistical significant. There was no significance in the control groups in terms of lumen diameter, lumen area and intima-media ratio values.

Conclusion: Pentoxifyllin may be a beneficial agent for preventing intimal hyperplasia and smooth muscle cell proliferation after the vascular surgery.

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

1. GENEL BİLGİLER

1.1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vasküler girişimler sonrası gelişebilen restenoz üzerinde intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonunun büyük etkisi vardır. Tıkayıcı arter hastalıklarının tedavisinde rekonstrüksiyon oldukça sık kullanılan girişimlerden biridir. Günümüzde bu tarz girişimlerin başarısı, spontan tromboz gelişimi veya stenoz oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır [1]. Vasküler rekonstrüktif girişimlerden sonra akut trombüs oluşumunun önemli bir rol oynadığı ani tıkanmadan farklı şekilde, geç dönemdeki daralma veya restenozda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır. Hayvan ve insanlarda yapılan arteriyel hasar modellerinde lümen daralmasının temel nedeni intimadaki düz kas hücre proliferasyonu ve konnektif doku birikiminin olduğu gösterilmiştir [2]. Arteriyel hasar oluştuktan sonra, bu bölge trombositlerle kaplanır. Adhezyon sonrası trombositler granüllerindeki vazoaaktif ve trombotik faktörleri (Serotonin, ADP, Fibrinojen, von Willebrand Faktör) ve ayrıca büyüme faktörlerini (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, Dönüştürücü büyüme faktörü, Epidermal büyüme faktör) salgılar [3]. Mitojenik özellikteki büyüme faktörleri düz kas hücre proliferasyonunu başlatırlar. Hasara cevap olarak media tabakasında çoğalmaya başlayan düz kas hücreleri, intimaya göç ederek intimal hiperplaziye neden olurlar. Russel Ross tarafından öne sürülen ve halen yaygın kabul gören yaralanmaya cevap (response-to-injury) hipotezine göre de intimal kalınlaşmayı başlatan mekanizma, hasar gören damar duvarına yapışan aktive trombositlerden ve endotel hücrelerinden salınan, düz kas hücreleri proliferasyonunu uyaran büyüme faktörleridir [3].

Pentoksifilin ksantin türevi (teofilin benzeri) fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Fosfodiesterazı inhibe ederek siklik AMP (c-AMP) düzeyini artırır. cAMP'nin artmasının vasküler düz kas hücre büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir. Balon anjioplasti uygulanmış hayvan çalışmalarında görülmüştür ki; pentoksifilin vasküler düz kas hücresinde temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü – beta (TGF-beta) 'nın stimule ettiği kollagen sentezini azalttığı tespit edilmiştir. Bunlara bağlı olarak damar hasarlanması sonrasında görülebilen neointimal hiperplazi oranını azalttığı gözlemlenmiştir [4]. Bizde Pentoksifilin'in bu etkisinden yola

çıkarak tavşan karotid arterinde yapılan anastomozlarda intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

1.2. ARTER TİPLERİ ve HİSTOLOJİSİ:

Sistemik damar ağı; fonksiyonel olarak arterler, arterioller, kapillerler ve venler olarak ayrılabilir. Arterler, çeşitli organların kanlanması sağlayan yüksek basınçlı damarlardır. Arterioller, kapiller yatağı doğrudan besleyen ve kan akımını kontrol eden küçük çaplı damarlardır. Kapillerler, ince duvarlı damarlar olup kan ve dokular arasında nutrientlerin değişimine izin verirler

Elastik (İletici) Arterler: Aort ve büyük dallarını kapsar. Elastinden dolayı taze yapılarda sarı renkte izlenirler. Çapları 7 mm' den fazla ancak 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. Diyastolde, elastik sıkışma arteriyel basıncı düzenler. Kalpten uzaklaştıkça arter basıncı akım hızı, basınç değişkenlikleri azalır.

Endotel, tek katlı yassı epiteldir. 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. Subendotelyal 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. T.Media'ya yaklaştıkça elastik lif miktarı artar. Media sınırında yoğunlaşan elastik lifler membrana elastica interna'yı oluşturur. Ancak mediaya benzediğinden ayırt etmek zordur.

Tunika media: Yaşla birlikte sayısı artan konsantrik yerleşimli 40-70 elastik lamina bulunur. Laminalar arasında pencere adı verilen açıklıklar bulunur. Elastik membranlar arasında düz kas, retiküler lifler, vaso vasorumlar ve kondroitin sülfat (metakromazi +) bulunur. Belirgin bir membrana elastica eksterna yoktur.

Tunika adventisya: İncedir ve media kalınlığının yaklaşık yarısı kadardır. Elastik, kollajen lifler, vaso vasorumlar ve sinirleri içeren fibroelastik bağ dokusudur.

Muskuler (Dağıtıcı) Tip Arterler: Kanı organlara dağıtan ve en çok görülen arter tipidir ve 2,5 – 7 mm çapındadırlar. Mediadaki düz kasların kasılmasına bağlı olarak kan akışı lokal hormon ve nöral uyarılarla ayarlanır. Elastik arterlerden muskuler arterlere geçerken, elastik materyel azalır, düz kas artar. Çok belirgin membrana elastica interna ve eksternaları vardır.

Damarların genel histolojik yapısına uygun olarak, duvarları 3 tabakadan yapılmıştır. Lümeden dışa doğru tabakalar aşağıdaki tarzda sıralanır (Şekil 1.1, 1.2):

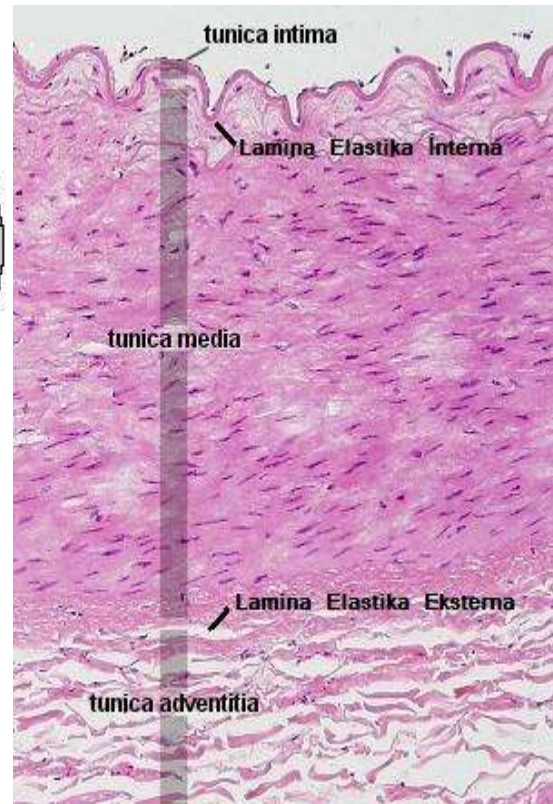
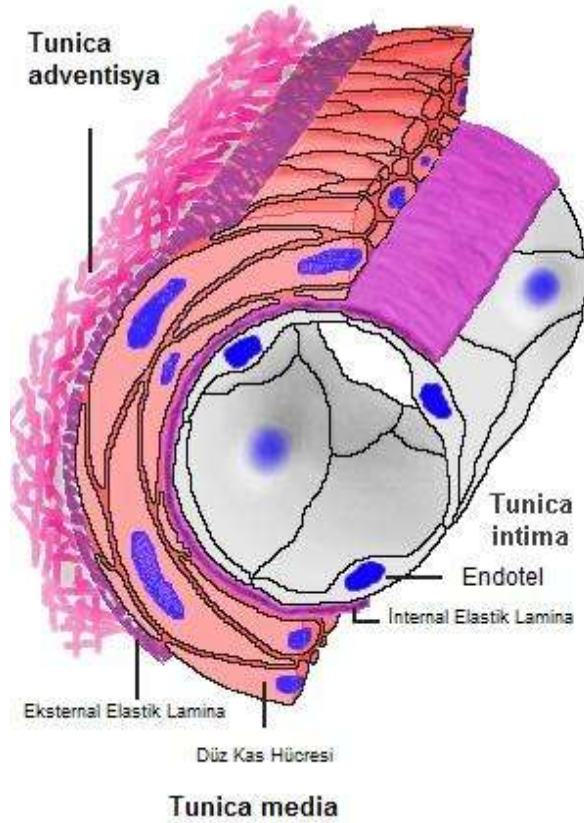
Tunika intima: Elastik arterlere göre daha incedir fakat subendotelyal tabaka az sayıda düz kas hücresi bulunurken membrana elastica interna çok belirgindir. Pencereleli elastik membran özelliğindedir. Bu ve mediadaki düz kasların ölüm sonrası kasılması nedeni ile endotel yüzeyi kıvrımlı izlenir. Nadiren 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 [5].

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 [6].

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 sülfatta oluşur. Kollajen ve elastik lifler, kesilen arterin büzülmesini kolaylaştıracak şekilde longitudinal seyirlidir [7].

Arterioller: Kapillere kan akışını düzenleyen terminal arteriyel damarlardır. Duvarlarının genişliği lümenlerinin çapı kadardır. Endotel, tip III kollajen ve birkaç elastik lif içeren subendotelyal bağ dokusu ile desteklenir. Büyük arteriyollerde ince ve pencereli internal elastik membran yer alırken daha küçük ve terminal arteriyollerde bulunmaz. Küçük arteriyollerde tek düz kas tabakası varken büyük arteriyollerde 2-3 kat düz kas tabakası bulunur. Dış elastik membranları yoktur. Adventisya tabakası az sayıda fibroblast içeren ince fibroelastik bağ dokusudur [6, 8].

Kapiller yatağa kan getiren arterlere metarteriyol adı verilir. Düz kas tabakaları kesintilidir. Düz kas hücreleri birbirlerinden ayrı ayrı yerleşiktir. Bu yapıları kapillere kan akışını düzenleyen bir sfinkter (prekapiller sfinkter) olmalarını sağladıklarına inanılmaktadır. Arteriyel ve venöz sistemler arasındaki basınç farkını korur.



Şekil 1.1. Damarın genel histolojik yapısı. **Şekil 1.2.** Damar duvarının histolojik kesitinin Mikroskopik görünümü (H+E x 20).

1.3. VASKÜLER ENDOTEL:

Vasküler endotel sanıldığı gibi dokularla kan arasında basit bir engel değil tam tersine salgıladığı mediatörlerle vasküler tonusu, kan pıhtılaşmasını, hücre proliferasyonu, inflamasyonu, damar geçirgenliğini düzenleyen ve vücudun her tarafına yayılmış bir organ olarak kabul edilir.

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 m^2 ve ağırlığı 2,5 kg civarındadır.

Bu endotel hücreleri birbirlerine iki tipte bağlantı yaparlar [9, 10]:

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 [9, 11].

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 Å kalınlığında ince bir proteoglikan (Dermatansülfat, Heparansülfat, Heparin) tabaka oluşturur. Endotel hücreleri tarafından sentez edilen bu proteoglikanlar antitrombotik yüzeyi oluşturmaktadır [9].

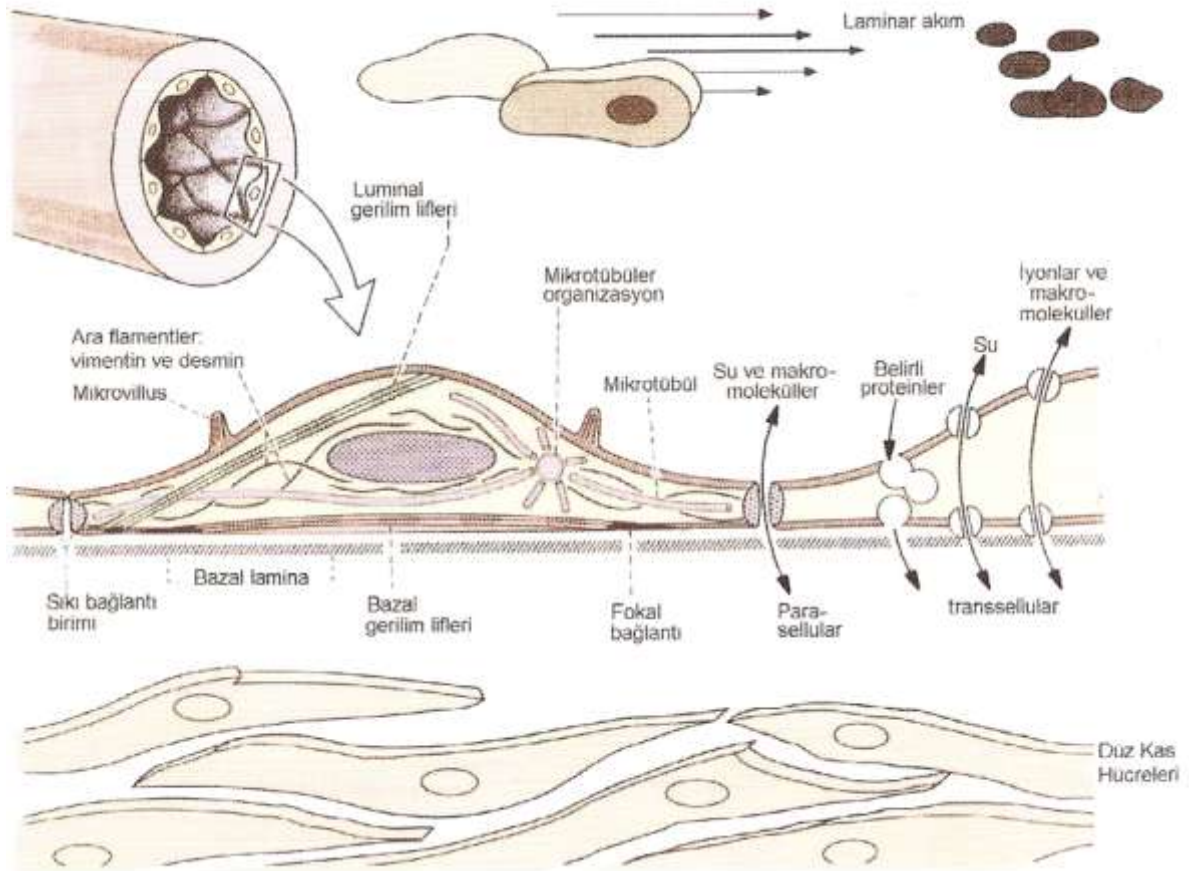
Endotelyumun altında iyi gelişmiş endoplazmik retikuluma sahip düz kas hücrelerinden oluşan bir neointimanın varlığı saptanmıştır. Neointimanın hücreler arası boşluklarının proteoglikan ve bazal lamina benzeri maddeler içerdiği gözlemlenmiştir.

F-aktin için yapılan boyama intimal düz kas hücrelerinin, mediadaki sirküler düz kas hücrelerine dik ve endotel hücreleri ile aynı yönde uzandığını ortaya koymuştur [10, 12]. Hücresel iskelet (cytoskeleton) endotel hücrelerinin biçimlerini korumada önemli rol oynar (Şekil 1.3). Ultrastrüktürel incelemeler endotel hücre iskeletinin üç farklı tipte sitoplazmik liflerden oluştuğunu göstermiştir.

Bunlar:

- Gerilim Lifleri (Stres Fibre)
- Mikroborucuklar (Mikrotubules)
- Ara Filamentler (İntermediate 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 [13, 14].



Şekil 1.3. Damar endotelium hücre iskeleti.

1.3.1. Endotelyum hücre fonksiyonları:

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, endotelin dokularla kan arasında seçici bir bariyer oluşturmaktan başka hemostazist 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 [15].

Endotelyum hücre fonksiyonlarını beş bölüm altında özetleyebiliriz [12];

1. Kontrol edilemeyen makromoleküllü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı seçici bariyer görevi görmesi.
2. Dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılıp, subendotelial 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 hemostazist 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 medyatör salgılayıp sentezlemektedir. Adeta çok fonksiyonlu bir salgı hücresi olarak iş yapmaktadır. Endotel hücrelerinin şu ana kadar salgıladığını bildiğimiz 26 biyoaktif madde ile vasküler tonus, hücre proliferasyonu, kan pıhtılaşması, inflamasyon ve damar geçirgenliğini düzenlenmektedir (Tablo 1.1.) [16, 17].

Tablo 1.1. Endotel hücresinde sentezlenen ve salgılanan biyoaktif maddeler.

VAZOAKTİF PROTEİNLER	BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE STOKİNLER
<ul style="list-style-type: none">• Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör [(EDRF (NO))]• Endotelin• Proktasiklin (PGI₂)	<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)
PROKOAGÜLANLAR	ANTİTOMBOTİK VE ANTİKOAGÜLAN FAKTÖRLER
<ul style="list-style-type: none">• Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) (PAI₁, PAI₂, PAI₃ ve Proteaz Neksin)• Fibronektin• F IX Bağlayıcı Protein• F V ve F XII Aktivatörü	<ul style="list-style-type: none">• Doku Plasminojen Aktivatörü (t-PA)• Trombomodulin• Protein – S• EDRF (NO)• Ekstrinsik Sistem İnhibitörü (TTPAI)• Antitrombin III• PGI-2

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 arteriel olmayan yapıların implantasyonu sonrası görülür (Sentetik greftler, stentler, otolog ven greftleri) [18].

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 subendotelyal 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 antikoagülan özelliğinde bozulma, lümende daralma sonucu, kan akımı azalmakta ve bazı vakalarda trombozis oluşabilmektedir.

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 [19, 20].

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 [19].

Düz kas hücrelerinin 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 [21].

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 (Nitrik Oksit) tüketimini de azaltmaktadır.

1.3.3. Balon hasarına arteriyel cevap:

Vasküler duvarın yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin sürdürülmesinde düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerin bütünlüğü kritik rol oynamaktadır. Balon kataterizasyonu ile oluşturulan arteriyel hasarlanma, müküller arterlerin intimasında trombosit adyazyonunu ve progresif düz kas hücre proliferasyonunu uyarmaktadır [22]. Vasküler yüzey deendotelize edildiğinde bir dizi olay birbirini takip eder. Deendotelize edilmiş bölgeler derhal trombosit kümesi ile kaplanır. Trombositler, daha sonraki günler içinde damar lümenine doğru ilerleyen rejenere 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, 22]. 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 [23].

1.3.4. Arteriyel akıma ven duvarı adaptasyonu:

Venöz bypasslarda intimal hiperplazinin esas nedeni hemodinamik strestir. Greftin venöz yoldan arteriyel yola geçişinde (arteryalizasyonda) adaptasyon mekanizması ile intimal kalınlaşma oluşur. Ven greftleri yeniden venöz yola dönerse oluşan değişikliklerde gerilme meydana gelir. 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 [24].

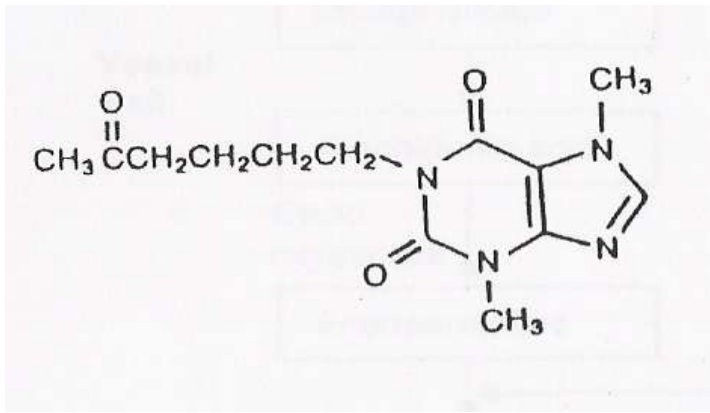
1.3.5. Sentetik greftlerde intimal kalınlaşma:

İntimal kalınlaşmasının bir proliferatif non aterosklerotik formudur. Anastomoz darlıklarının ve bypassların önemli bir sebebidir. Yapılan tüm anastomozlarda, endotel hasarı ve operasyon travması mevcuttur. Vasküler anastomozlar, damar lümen çapında hemodinamik ve biyomedikal birçok değişikliğe yol açarlar. 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 sütür hattında ve ayrılma yüzeyinde meydana gelmektedir. Nedeni bu bölgedeki laminar akım durağan bölge ve hiperkompliyans alanları olarak gösterilmiştir. Anastomoz modellerinde egzersizi stimüle etmek için akım oranları ve pulsatil frekansları artırılmıştır. Bu sayede intimal hiperplazi oluşum oranının azaldığı gösterilmiştir [25, 26].

1.4. PENTOKSİFİLİN:

Pentoksifilin, 20 yıldan daha uzun süreden beri kullanılan, hücre membran akışkanlığının sağlanması, immun modülasyon, fibrinolizisin uyarılması, antikoagülan etkiler ve fibroblast fizyolojisi üzerinde değişik etkiler gibi çeşitli farmakolojik özellikleri bulunan, metil ksantin türevi ve fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır [27].

Pentoksifilinin kimyasal ismi 1-(5'-oxohexyl)-3,7-dimetilksantin'dir (Şekil 1.4.).



Şekil 1.4. Pentoksifilinin kimyasal yapısı.

1.4.1. Pentoksifilin'in hemoreolojik etkileri:

Pentoksifilin güçlü bir periferik vazodilatatördür [28]. Diğer periferik vazodilatatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanda reojenik etkilerde gösteririr [29]. Periferik ve beyin damarlarına ait hastalıkların ve mikrosirkülasyon bozukluğu içeren hastalıkların tedavisinde kullanılan hemoreolojik bir ajandır. Kronik okluzif hastalığı olanlarda kladikasyo oluşma süresini belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir [29]. Asıl teröpatik etkinliği, hemoreolojik etkileriyle kan akımı ve dokuların oksijenasyonunun artmasına bağlıdır [28].

Bu hemoreolojik etkileri sonucu;

1. Eritrositlerin esnekliğini (deformibilitesini) artırır.
2. Fibrinojen derişimini azaltır.
3. Trombosit agregasyonunu ve trombus oluşumunu azaltır.
4. Kan viskozitesini düşürür, kan akışkanlığını artırır.
5. Lökositlerin endotele adezyonunu azaltır, lökosit aktivasyonu ve bunun neden olduğu endotel hasarını azaltır.

Böylece Pentoksifilin, kanın akışkanlığını arttırarak ve antitrombotik etki göstererek mikrodolaşım perfüzyonunu arttırır. Yani kan dolaşımı ve dokuların oksijenlenmesi artar.

1.4.2. Pentoksifilin'in kardiovasküler sistem üzerine etkileri:

1. Pentoksifilin sistemik arter basıncında belirgin değişikliğe neden olmaz.
2. Pentoksifilin primer kardiak output artışına neden olur sonuçta da refleksojenik sistemik vazodilatasyon ve total sistemik vasküler rezistansta azalma yapar.

1.4.3. Pentoksifilin'in Farmakokinetiği:

Günümüzde pentoksifilinün önerilen dozu 400 mg tabletten günde 2 veya 3 keredir. Çalışmalar oral tedavinin başlangıcından 2 ila 3 hafta sonra etkinin başladığını göstermiştir. Bu süreç pato-hemoreolojik anormalliğin rekompansasyonu için ve yeni oluşmakta olan eritrositlerin fleksibilitesi üzerine pentoksifilinün etkisinin belirmesi için gereklidir. Yapılan araştırmalar ilacın yeni oluşan eritrositler üzerine terapötik etkisinin matür eritrositlerden daha fazla olduğunu göstermiştir.

Pentoksifilin verilen insanlarda alımdan sonra 4 ila 8 saatte pik seviye 100 ng/ml ve plato değeri 60 ng/ml olarak ölçülmüştür [30]. Yiyeceğin ilaç absorpsiyon hızını yavaşlattığı görülmüşken, absorpsiyon miktarını değiştirmedığı görülmüştür [31].

Pentoksifilin plazma seviyeleri ile dozu arasında direk ilişki vardır. Pentoksifilin ilk olarak oluşan metaboliti olan Metabolit I ile ilacın değişmeyen formu aynı anda kanda bulunur. Bu major metabolit potansiyel olarak ana ilaç gibi etkir, bu yüzden pentoksifilin etkinliği her ikisinin plazma seviyelerine bağlıdır. Pentoksifilin ana metaboliti olan Metabolit I kanda saptanırken diğer 6 metabolit idrarda görülür. İlk 5 metabolit (I-V) ksantin nükleusun 1. pozisyonundaki oxohexyl'in oksidasyon ve redüksiyonu ile oluşur. Pentoksifilin ve Metabolit demetilasyonu ile Metabolit VI ve VII oluşur. İn vitro son çalışmalarda Pentoksifilin major metabolitlerinin hemoreolojik etki yaptığı görülmüştür. Bu infleksibl olan eritrositlerde fleksibilitenin ölçümü ile gösterilmiştir. Eritrositlerde ATP oranı artmış ve ATP/ADP oranı yükselmiştir. Bu da pentoksifilin ile başlayan sürecin metabolitlerin böbrekten atılımına kadar sürdüğünü göstermiştir. Değişime uğramamış pentoksifilin idrarda ancak eser miktarda çıkmakta; bu da hemen hemen tümünün metabolize edildiğini göstermektedir [30]. Christ ve ekibi karbon-14 işaretli pentoksifilin kullanarak yaptıkları çalışmada oral alımdan 24 saat sonrasında %96,1'inin atıldığını göstermiştir [32].

1.4.4. Pentoksifilin Etki Mekanizması:

Pentoksifilin bir metilksantin analogudur. Önceleri periferel damar hastalığı ve intermitan klodikasyo tedavisinde kan viskositesini azaltıp, kapiller kan akımını artıran, etkili hemoreolojik bir ajan olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları, pentoksifilin nütrofil ve monositler üzerinde proinflamatuvar aktiviteyi inhibe edici etkisi gösterilmiştir [33]. Hücre içi cAMP fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırdığı ve etki mekanizmasının bu yol ile olduğu düşünülmektedir. [34] Pentoksifilin TNF-a üzerindeki inhibe edici etkisinin de yine artmış hücre içi cAMP üzerinden olduğu kabul edilmektedir [35, 36]. Çünkü hücre içine yüksek miktarda bir cAMP analogu olan dibutyryl cAMP verilmesinin TNF-ot gen transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir [37].

Buna rağmen; sadece fosfodiesteraz inhibisyonunun, pentoksifilin etkisini açıklayamayacağı da açıktır. Çünkü; tıpkı Pentoksifilin gibi diğer bir fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilinin, hücre içinde cAMP düzeyini benzer şekilde yükseltmesine karşın, polimorfonükleer lökositler ve natural killer hücrelerin metabolik aktivitelerinde pentoksifiline kıyasla çok daha az inhibisyon yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenle, pentoksifilin etki mekanizmasının bilinenden çok daha karmaşık ve belki de birkaç farklı yoldan olduğu düşünülmektedir. Bu konuda, pentoksifilin endojen prostasiklin üretimini uyarması ve onun da siklooksijenazı stimüle ederek hücre-içi cAMP'yi

artırmasının veya Pentoksifilin direkt olarak "dönüştürücü büyüme faktör-P"yı (TGF-P) artırarak TNF-a'yı "down-regüle" etmesinin pentoksifilin diğer etki mekanizmaları olabileceği iddia edilmiştir [33].

1.4.5. Pentoksifilin Klinik Kullanımı:

Hemoreolojik ajan olan pentoksifilin intermittan kladikasyon tedavisi için geliştirilmiş ve dolaşım şokunda da yararı olabileceği kanıtlanmış ve hemoreolojik ajanların ekstremitte iskemisinin tedavisinde kullanılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir.

Başlangıçta intermittan kladikasyonlu olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere pazarlanmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar pentoksifilin (PTX) ve onun metabolitlerinin, nötrofillerin göçünü arttırdığını ve hayvan modellerinde oluşturulan gram (-) sepsis, peritonit ve menenjit gibi enfeksiyonlarda koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir [28, 38]. İlacın immun sistem üzerinde, lökosit deformabilitesinde ve kemotaksisinde artış, endotel lökosit adezyonunda, nötrofil degranülasyonu ve süperoksidad salınımında azalma, monosit kaynaklı tümör nekrozis faktör üretiminde azalma, IL-1 ve TNF'ye karşı azalmış lökosit cevabı, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma ve T ve B lenfosit aktivasyonunda inhibisyon gibi etkileri bulunmaktadır [27]. Ayrıca PTX'in trombosit agregasyonunu engellediği, kan viskozitesini ve eritrositlerin fleksibilitesini artırdığı ve periferik dolaşımı düzelttiği kaydedilmiştir [39]. PTX'in eritrosit fizyolojisi üzerinde yaptığı değişikliklerin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, eritrosit membranında ATP miktarını artırarak membran elastikyetini düzelttiği, diğer taraftan yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda, PTX alan kişilerin eritrositlerinin artmış ve restore edilmiş elastikyete sahip olduğu gösterilmiştir [38]. Hipoksi, asidoz, hiperosmolarite ve üremi gibi durumlarda eritrosit ATP seviyesi azalmakta, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu artmakta ve sonuçta hücre membranı sertleşmektedir [40]. Periferik vasküler hastalıklar, diyabet, üremi, serebrovasküler hastalıklar, Raynaud Sendromu, hemoglobinopati ve miyeloid metaplazi gibi birçok hastalıklarda da eritrosit elastikyeti bozulmuştur.

İmmün kompetan hücreler ile vasküler endotel arasındaki ilişkinin sepsise bağlı multipl organ yetersizliği gelişiminde primer önemi bulunmaktadır [41]. PTX'in hücre kaynaklı endojen regülatörlerin artması ile inflamatuvar reaksiyonların yayılmasını sınırladığına ilişkin in-vitro şartlarda yapılmış çalışmalar mevcuttur [41]. PTX, intrasellüler siklikAMP üzerinde sinerjistik etki gösterdiğinden dolayı adenozin, prostasiklin ve prostaglandin E serisinin antiinflamatuvar etkilerini artırmaktadır. Bu mekanizmayla,

polimorfonükleer lökositlerin oksijen radikali üretimini, trombositlerin agregasyonunu, yaygın damar içi pıhtılaşmasını ve sitokinlerin üretimini inhibe etmektedir. Sonuçta PTX hem mikrosirkülasyonda, hem de doku oksijenasyonunda perfüzyonu düzeltmektedir [41]. PTX, sitokin salınımının farmakolojik modifikasyonu yoluyla çeşitli hastalıkların tedavisinde etkili olabilmektedir [42].

1.4.6. Pentoksifilin'in vasküler endotelial sistem üzerine etkileri:

Pentoksifilin ksantin türevi (teofilin benzeri) fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Fosfodiesterazı inhibe ederek c-AMP düzeyini artırır. cAMP'nin artmasının vasküler düz kas hücre büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir.

Yapılan bir çalışmada tavşan iliak arterlerine uygulanan balon anjioplasti sonrası subkutan yolla uygulanan pentoksifilin 28. gün sonunda neoadventisyal hiperplaziyi damar duvarında sitokin ve kollagen birikimini kontrol grubuna oranla azalttığı görülmüştür. Kontrol grubuna oranla çalışma grubunda neointimal hiperplazi daha az oranda bulunmuştur [43].

Yapılan bir diğer çalışmada tavşan karotisine uygulanan balon anjioplasti sonrası intraperitoneal pentoksifilin balon hasarından 14 gün sonra kontrol grubuna oranla neointimal alan media alanı, total damar alanı, daha geniş olarak ortaya konmuştur. PTX grubunda VSMC de kollagen tip 1 üretiminde azalma olduğu belirlenmiştir [44].

Media tabakasında düz kas hücre proliferasyonu ve intimaya migrasyonunun iki farklı büyüme faktörü tarafından tetiklendiği gösterilmiştir. Bunlar temel fibroblast büyüme faktör (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'dür. 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 [19]. Yung Ming Chen ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada pentoksifilin damar hasarı sonrası PDGF'nin neden olduğu ve TGF-beta'nin stimule ettiği kollagen sentezini vasküler düz kas hücresinde azalttığını ve bunun sonucunda da damar hasarından (balon anjioplastisi) sonra pentoksifilin damar çapının kontrol grubuna oranla daha geniş olduğunu tespit etmişlerdir [4].

2. MATERYAL VE METOD

2.1. ÇALIŞMA PLANI:

Randomize, kontrollü, deneysel bir araştırma olan çalışmamıza; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan izin alındıktan sonra başlanmış ve Deneysel Hayvanları laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda randomize olarak seçilen, ortalama 2-3 kg ağırlığında 18 adet Yeni Zelanda tipi erkek tavşan kullanıldı. Çalışma süresi boyunca tüm denekler aynı yerde (20 ± 2 °C 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 (Resim 2.1). Deneysel günü tavşanlara anestezi olarak 50 mg/kg intramüsküler ketamin ve 5 mg/kg intramüsküler ksilazin uygulandı. Enfeksiyondan korunmak için preoperatif olarak tavşanlara 50mg/kg dozunda sefazolin intravenöz yol ile antibiyoterapi 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 deneklerde anastomoz için sağ taraf karotis arteri, kontrol için ise sol taraf karotis arteri kullanıldı. Sterilizasyon sağlanarak uygun pozisyon verildi ve tüm grup tavşanlara vertikal sağ taraf boyun insizyonu yapılarak karotid arter eksplore edildi (Resim 2.2). Daha sonra karotid arter diseke edilerek, 100 IU heparin/kg dozda İ.V heparinizasyon yapıldı. Karotis arteri proksimal ve distalinden bulldog klemple klemlendi (Resim 2.3). Aynı arter transekte edildi (Resim 2.4). Daha sonra 8/0 polipropilen sütür ile anastomoz tamamlandı (Resim 2.5) ve dokular anatomik planda kapatıldı. Tavşanlar 3 gruba ayrıldı. Grup 1 tavşanlar kontrol amaçlı yapıldı. Grup 2, 3 sırasıyla, yedi ve yirmibir gün 100 mg /kg/gün dozunda pentoksifilin subkutan olarak uygulandı. Yirmisekizinci gün sonunda anastomoz yapılan taraf ve anastomoz yapılmayan karşı taraf karotid arter segmenti çıkarılarak incelenmek üzere Histopatolojoloji laboratuvarına gönderildi. Daha sonra hayvanların yaşamına yüksek doz pentotal ile son verildi.

2.2. DENEY PROTOKOLÜ:

Grup 1

Grup 1 tavşanlar kontrol grubunu oluşturdu. Herhangi bir ilaç uygulanmadı. Yirmisekizinci gün sonunda anastomoz yapılan sağ taraf ve sol taraf karotid segmenti çıkarılarak histoloji laboratuvarına gönderildi.

Grup 2

Grup 1 ile aynı protokol uygulandı. Farklı olarak tavşanlara yedi gün süre ile 100mg/kg/g dozda subkutan pentoksifilin verildi. Yirmisekizinci gün sonunda anastomoz yapılan sağ taraf ve sol karotid segmenti çıkarılarak histoloji laboratuvarına gönderildi.

Grup 3

Grup 1 ile aynı protokol uygulandı. Farklı olarak tavşanlara yirmibir gün süre ile 100mg/kg/g dozda subkutan pentoksifilin verildi. Yirmisekizinci gün sonunda anastomoz yapılan taraf ve karşı taraf karotid segmenti çıkarılarak histoloji laboratuvarına gönderildi.

Grup 1K

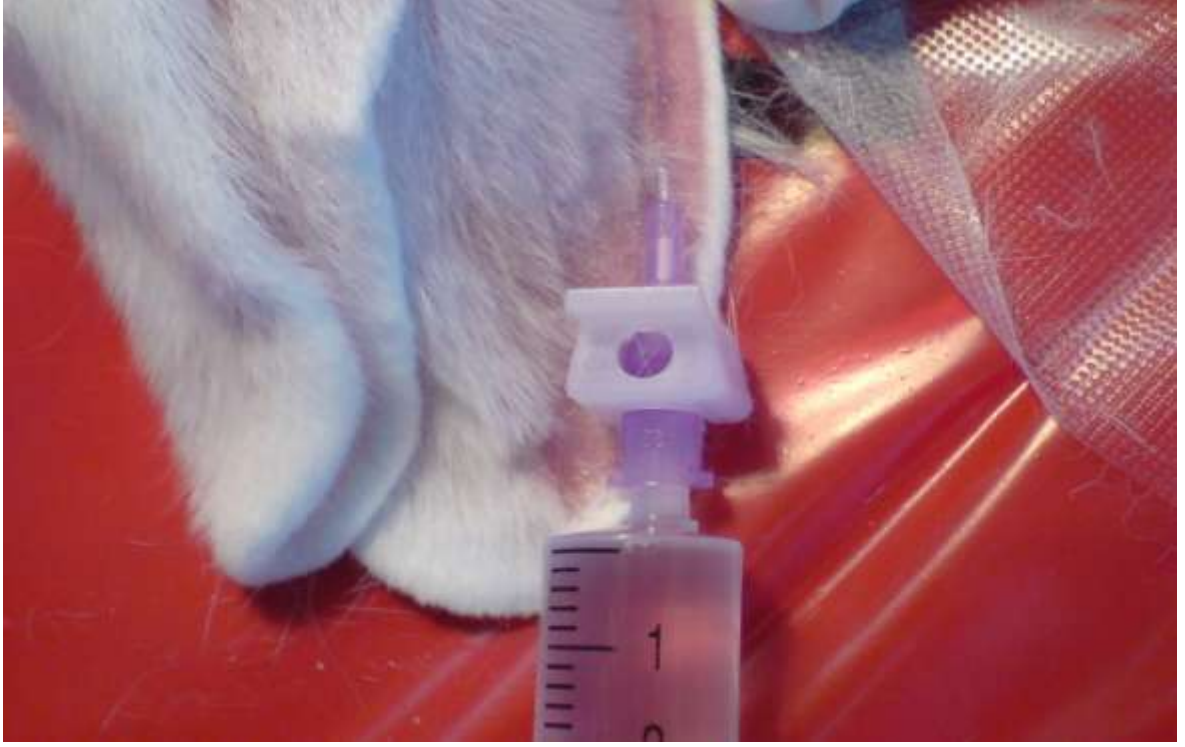
Grup 1'deki anastomoz yapılmayan sol karotis arterin histopatolojik incelemesinin yapıldığı grup.

Grup 2K

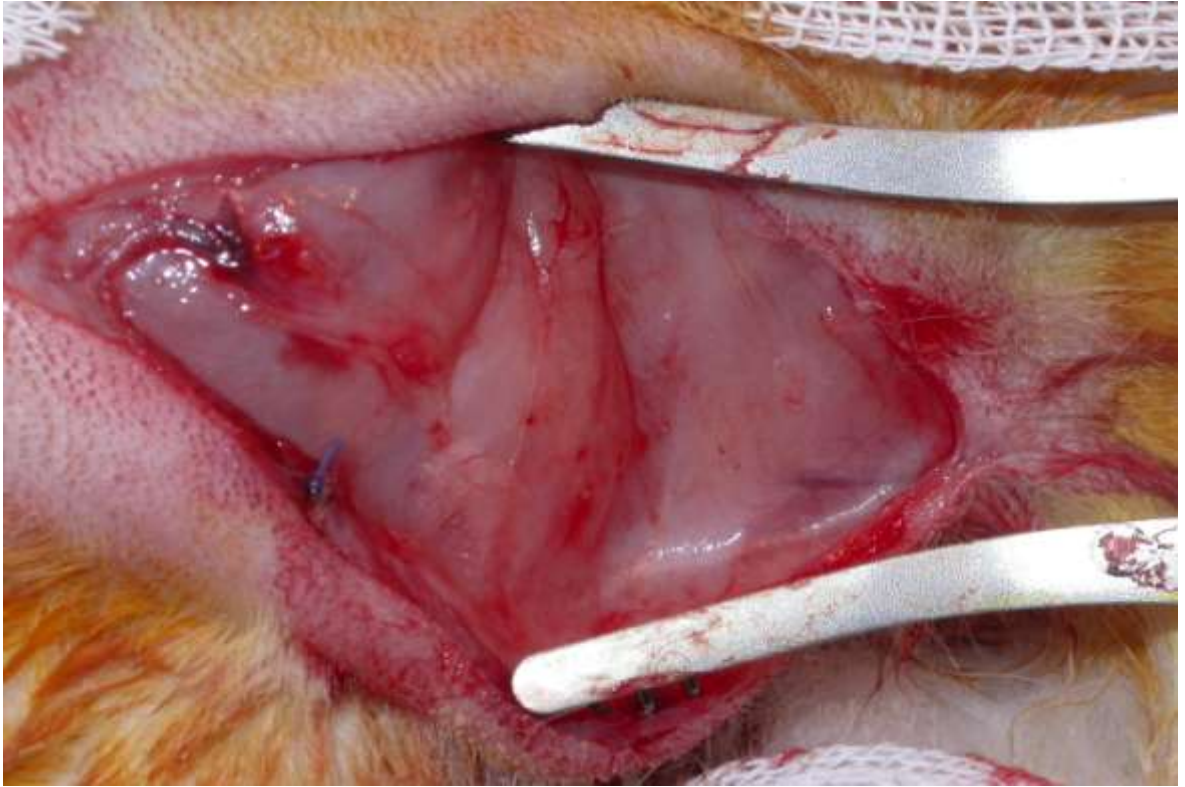
Grup 2'deki anastomoz yapılmayan sol karotis arterin histopatolojik incelemesinin yapıldığı grup.

Grup 3K

Grup 3'deki anastomoz yapılmayan sol karotis arterin histopatolojik incelemesinin yapıldığı grup.



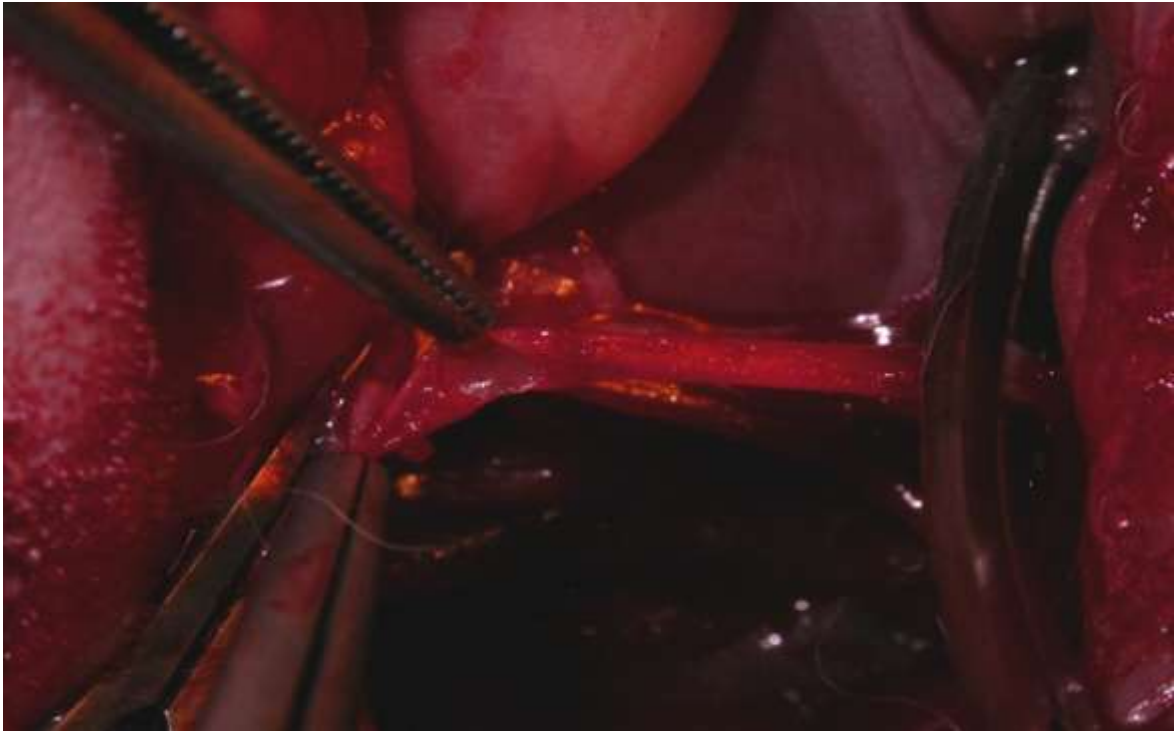
Resim 2.1. Tavşan kulak arkası marginal veninden branül takılması.



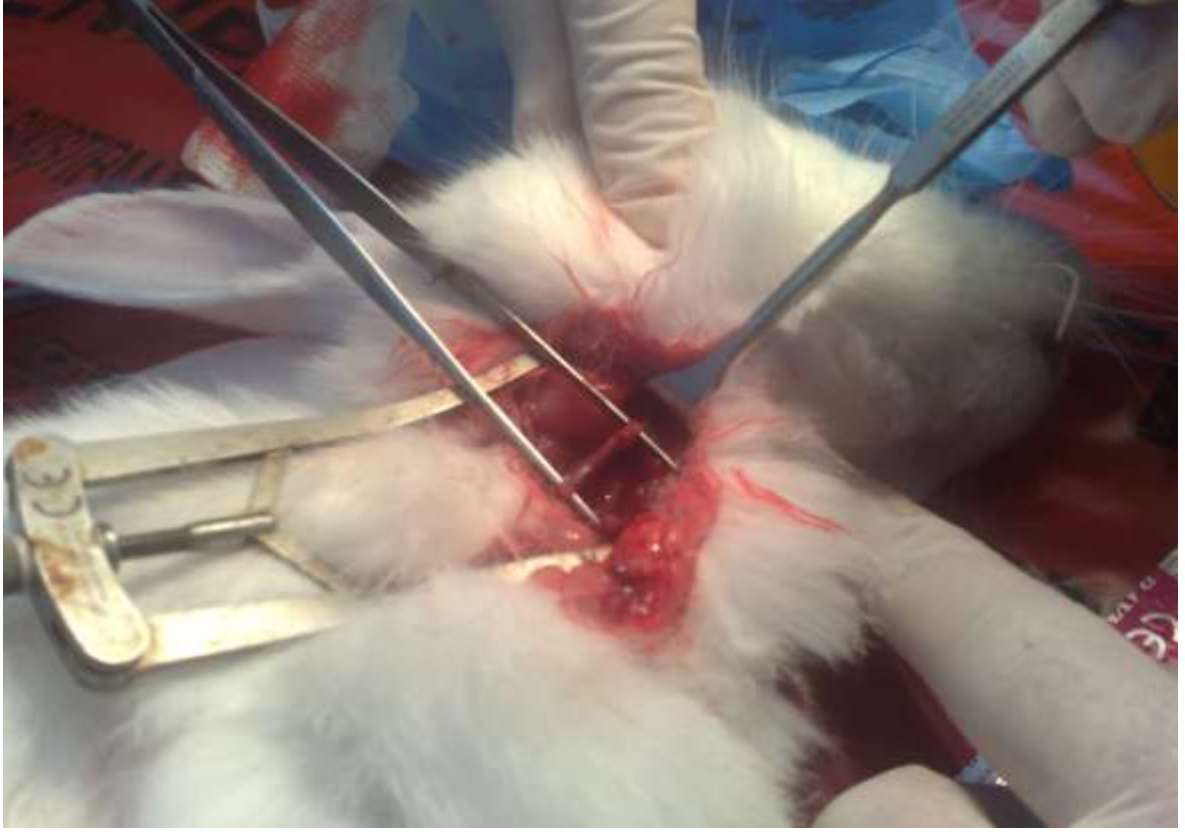
Resim 2.2 Tavşan sağ karotis arterinin eksplorasyonu.



Resim 2.3. Karotis arterinin anastomoz öncesi bulldog klemple oklüde edilmesi.



Resim 2.4. Karotis arterinin transekte edilmiş görünümü.



Resim 2.5. Karotis arterin anastomoz edilmesi.

2.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME:

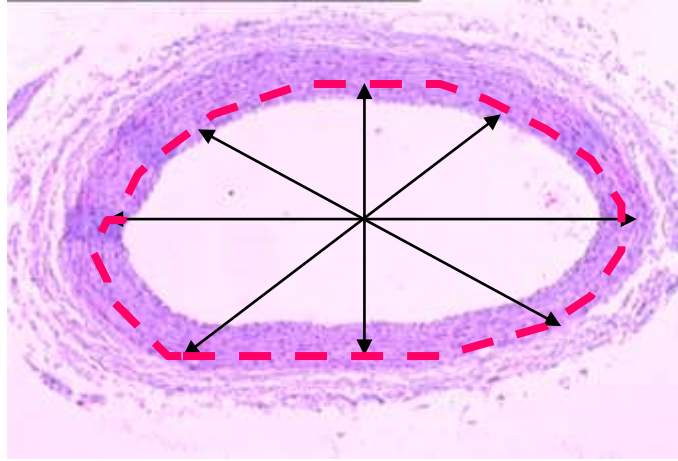
Histolojik inceleme için tavşanlardan elde edilen damar dokuları, %10'luk tamponlu formaldehid içinde fikse edilip parafine gömüldükten sonra hazırlanan parafin bloklardan 5µm kalınlığında seri kesitler alındı. Bu kesitler, Hematoksilen-eozin, Masson-Trikrom ile boyandı. Hazırlanan preparatlar Olympus BH-2 (Tokyo, Japan) ışık mikroskopunda incelendi. Anastomoz yapılan ve karşı taraf sağlam damar dokusu kesitleri ışık mikroskopik düzeyinde karşılaştırmalı olarak incelendi. Ayrıca elde edilen görüntüler (JVC TK-890E, Japan) dijital görüntü analiz programı ile değerlendirildi (UTSCSA; Image tool version 3.0 University of Texas ,San Antonio,Texas.). Çalışma sırasında damar dokusu incelenirken, tunica intima ile tunica media'nın kalınlıkları, tunica intima ile tunica media'nın alanları, damar çapları ve damar lümen alanları stereolojik yöntemlerle gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki damar lümen çapı, lümen alanı, intima/media kalınlığı ve alanı arasındaki farklar değerlendirildi. Ayrıca hazırlanan parafin dokulardan seri kesitler alındı. Bu seri kesitler fotoğraflanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Reconstruct 1.0.9.9 (JC Fiala) programı ile intima ve media kalınlıkları ölçülerek kesitler üç boyutlu hale getirildi.

2.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:

Elde edilen sonuçlar, ortalama \pm standart hata olarak verildi. Veriler SPSS 11.0 İstatistik programında Oneway, Anova ile değerlendirildi, Posthoc; multipl karşılaştırmalarda Bonferroni testi ile analiz edildi. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi esas alındı.

3. BULGULAR

Çalışmamızda Yeni Zelanda tipi 18 adet erkek tavşan kullanılmıştır. Tüm denekler çalışma süresi boyunca yaşamışlardır. 28. gün sonunda tavşanların hiç birinde yara yeri enfeksiyonu ve nörolojik problem gelişmemiştir. Çalışma süresi bitiminde tüm tavşanların anastomoz yapılan sağ taraf karotis arteri ve anastomoz yapılmayan sol taraf karotis arteri çıkarılarak incelenmek üzere histopatoloji laboratuvarına gönderildi. Alınan dokulardan yapılan kesitlerde lümen çapı lümen alanı, intima-media alanları oranına bakıldı (Resim 3.1.).

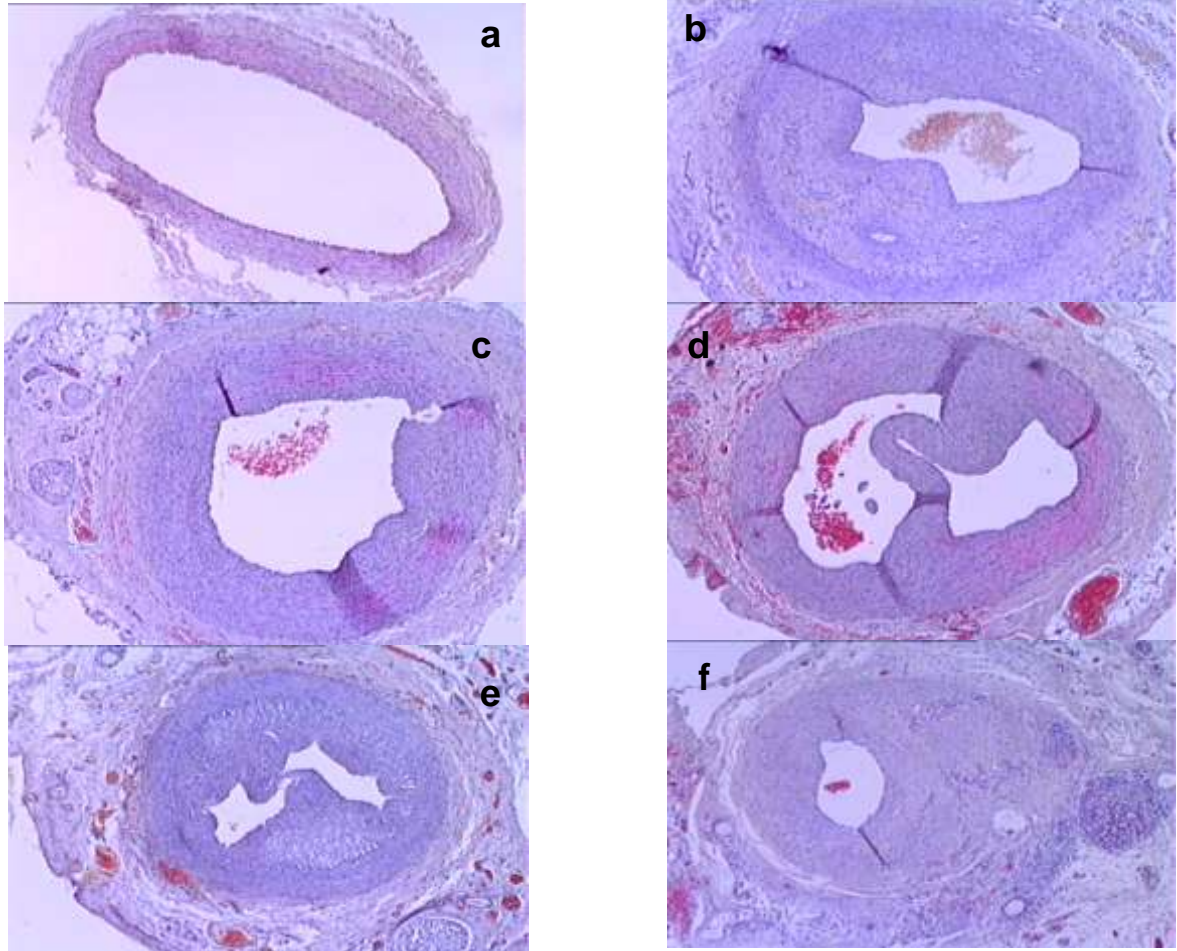


Resim 3.1. Lümen çapı (\longleftrightarrow) ve lümen alanının ($-\ -$) ölçülmesi.

3.1. HİSTOPATOLİK DEĞERLENDİRME:

3.1.1. Grup 1:

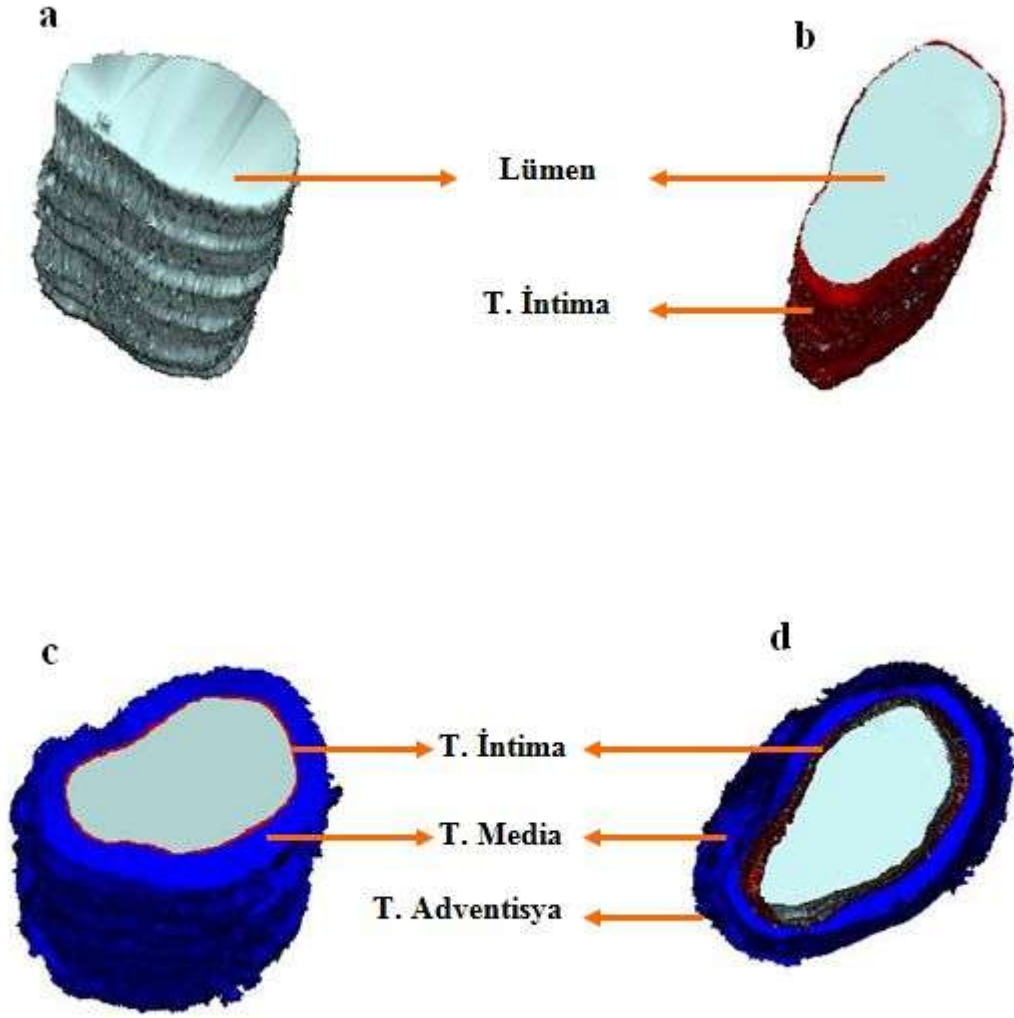
Pentoksifilin verilmeyen tavşanlardan elde edilen kesitlerde anastomoz yapılan sağ taraf karotis arterin yapılmayan sol taraf karotis arter ile karşılaştırıldığında damar lümeninin tama yakın tıkalı olduğu (Resim 3.2 e), yer yer rekanalizasyonların olduğu damar lümenlerinin bulunduğu (Resim 3.2 c,d) görüldü. İntimal alanda ise düz kas hücre proliferasyonunun ve yoğun bağ dokusu artışı ile intimal hiperplazinin olduğu görüldü (Resim3.2 f). Ayrıca adventisyanın katının dışında damarı çevreleyen yoğun bir fibröz doku görülmüştür. Resim 3.2’de Grup 1’deki tavşanlardan yapılan kesit örnekleri verilmiştir. Anastomoz uygulanan Grup 1 de Grup 1K’ya oranla lümen alanının daha dar olduğu görülmektedir.



Resim 3.2. (Pentoksifilin almayan grup) grup 1ve grup 1K ‘a ait histolojik kesitler. (H+E x4)

a: Kontrol (cerrahi girişim yapılmayan karşı taraf A.karotis kommunis) grubuna ait damar kesiti

b,c,d,e,f: Anastomoz yapılan ve Pentoksifilin almayan gruba ait damar kesitleri



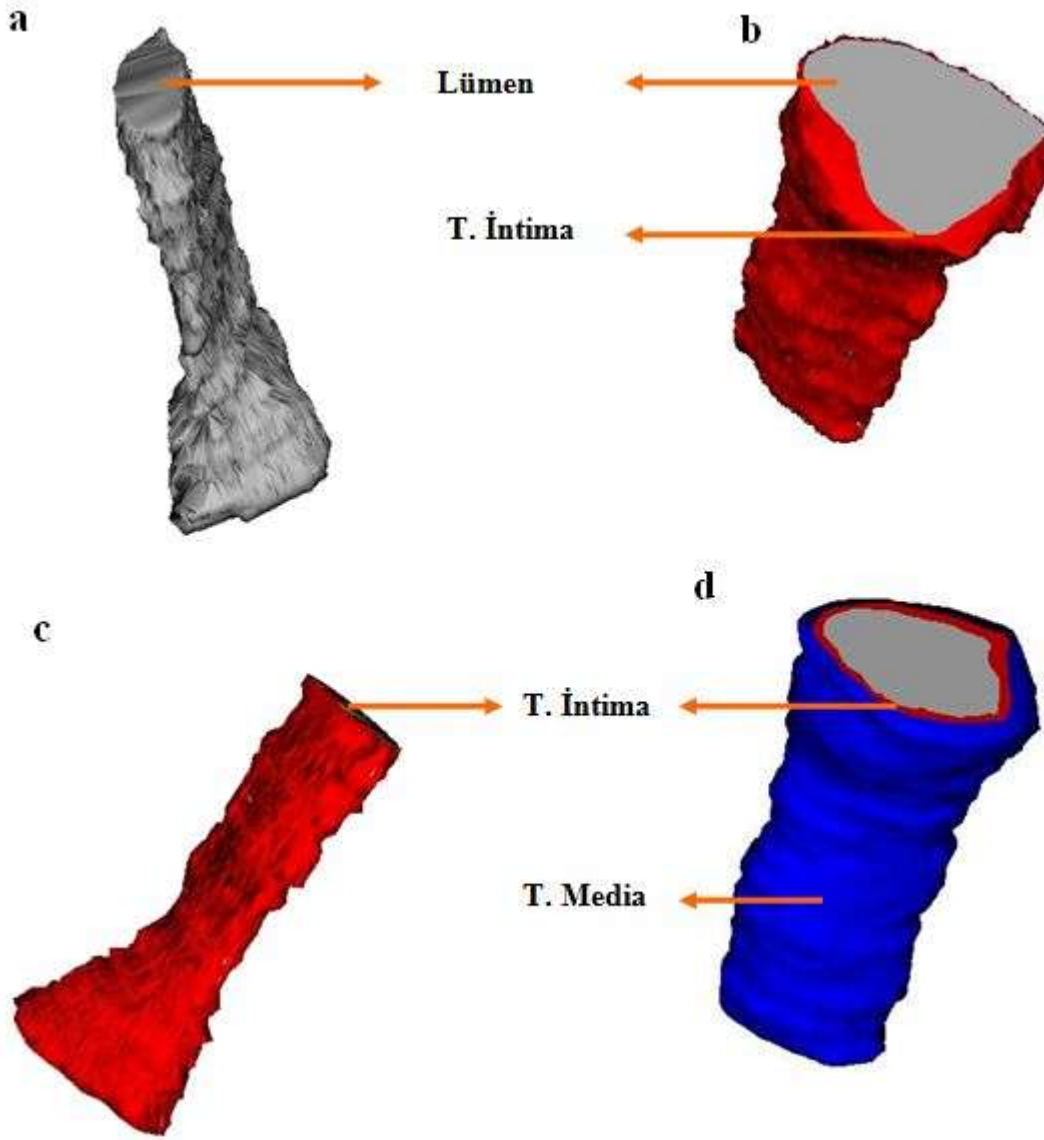
Resim 3.3. Pentoksifilin almayan gruba ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).

a: Kontrol (cerrahi girişim yapılmayan karşı taraf A.karotis kommunis) grubuna (Grup 1K) ait damar kesitinin lümeni.

b: Kontrol grubuna (Grup 1K) ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması.

c: Kontrol grubuna (Grup 1K) ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica media.

d: Kontrol grubuna (Grup 1K) ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica media + tunica adventisyası.



Resim 3.4. (Pentoksifilin almayan Grup 1) grubuna ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).

a: Anastomoz yapılan ve Pentoksifilin almayan gruba ait damar kesitlerinin lümeni

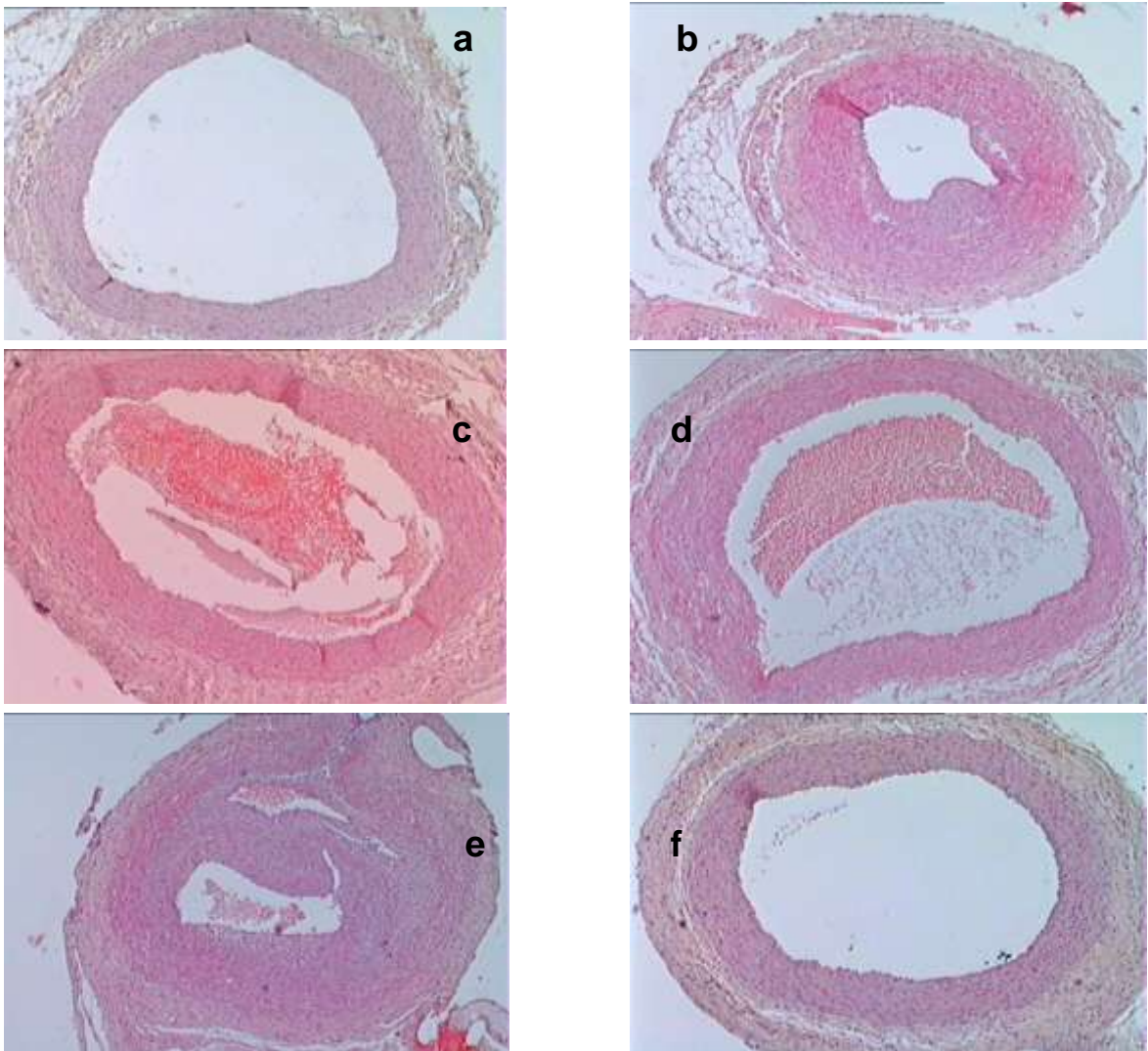
b: Anastomoz yapılan ve Pentoksifilin almayan gruba ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması.

c: Anastomoz yapılan ve Pentoksifilin almayan gruba ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması.

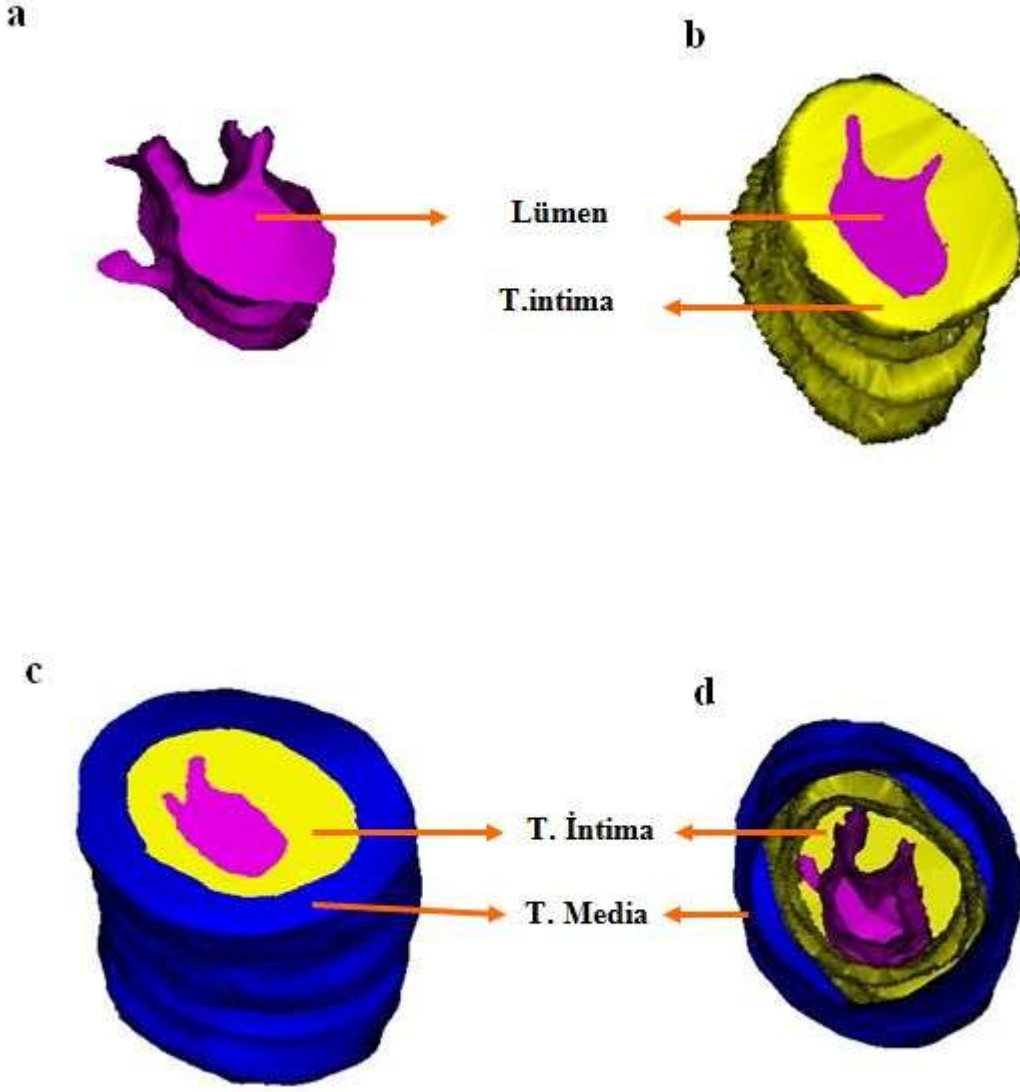
d: Anastomoz yapılan ve Pentoksifilin almayan gruba ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica mediası.

3.1.2. Grup 2:

Bu grupta çalışmaya alınan tavşanların anastomoz yapılan sağ karotis arter segmentlerinden elde edilen kesitlerden yapılan incelemede; damar lümeninin düzgün olduğu lümen çapının Grup 1'e oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha geniş kaldığı tespit edildi (Resim 3.5 b). Ayrıca lümeninde yer yer rekanalize alanlar ve yapışıklıklar olduğu (Resim 3.5 c,d), intimal hiperplazinin lümen düzgünlüğünü bozacak şekilde lümeneye çıkıntı yaptığı görüldü. Ortalama tunika intima kalınlığına (Resim 3.5 f) bakıldığında azalma olduğu tespit edildi. Media tabakasında bir artma saptandı.



Resim 3.5. 7 gün Pentoksifilin alan (**Grup 2**) gruba ait histolojik kesitler.(H+E x4)
a: Kontrol (**Grup 2K** cerrahi girişim yapılmayan karşı taraf A.karotis kommunis) grubuna ait damar kesiti
b,c,d,e,f: Anastomoz yapılan ve 7 gün Pentoksifilin alan gruba (**Grup 2**) ait damar kesitleri



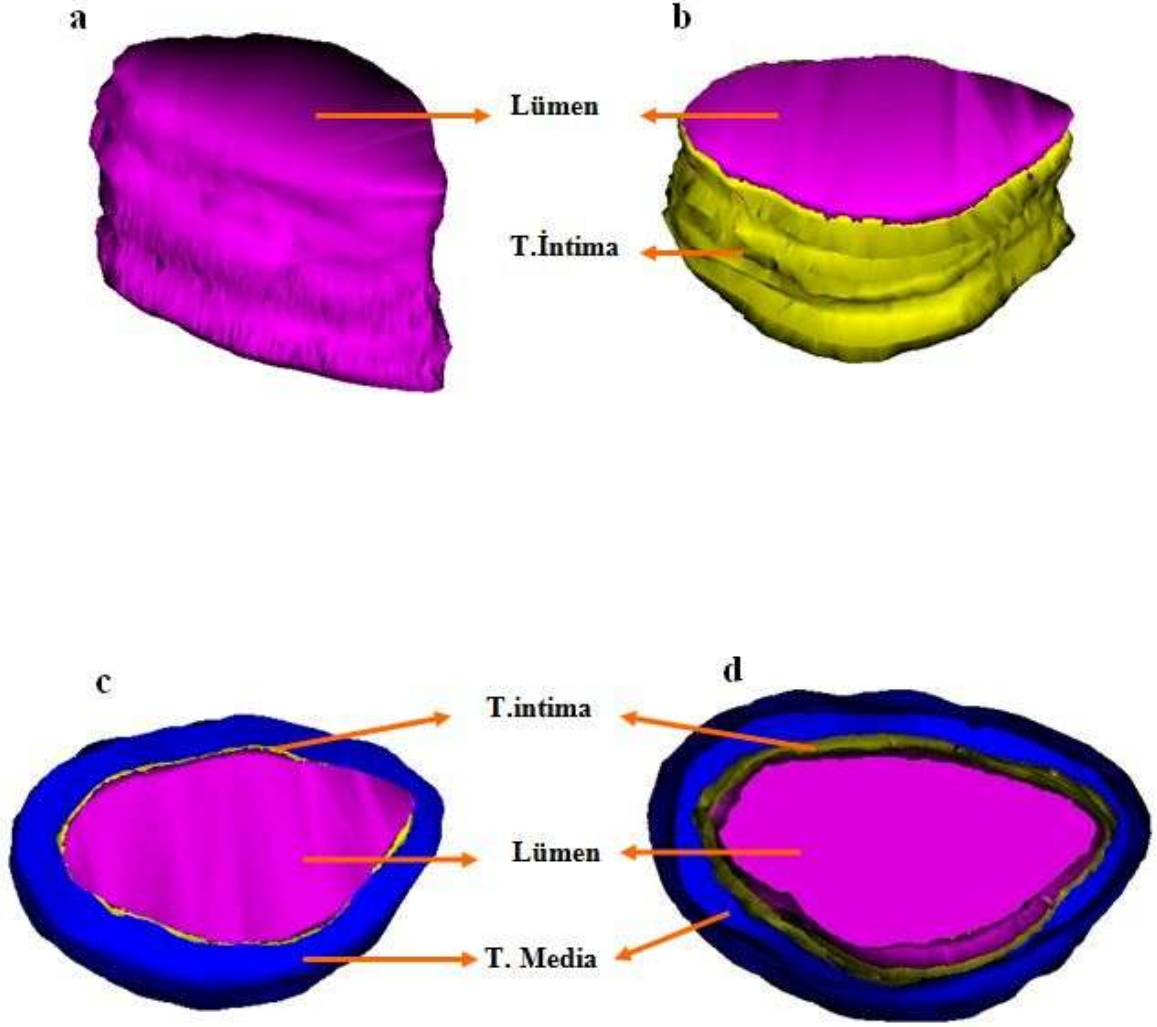
Resim 3.6. 7 gün Pentoksifilin alan **Grup 2**'ye ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).

a: 7 gün Pentoksifilin alan gruba ait damar kesitlerinin lümeni.

b: 7 gün Pentoksifilin alan gruba ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması.

c: 7 gün Pentoksifilin alan gruba ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica mediası.

d: 7 gün Pentoksifilin alan gruba ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica mediası.



Resim 3.7. 7 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına (**Grup 2K**) ait histolojik kesitler (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).

a: 7 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına ait damar kesitlerinin lümeni.

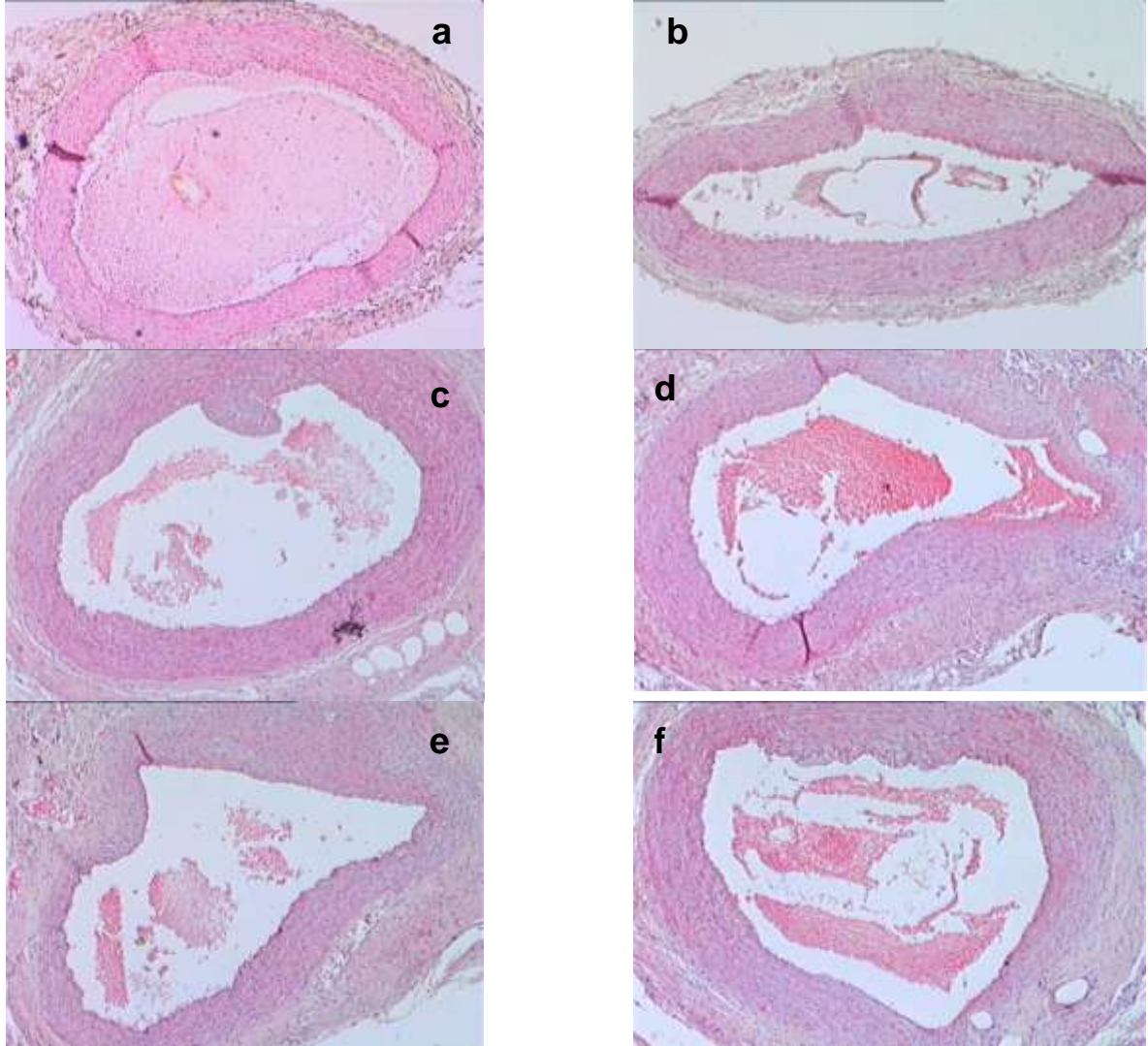
b: 7 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması.

c: 7 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica mediası.

d: 7 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica mediası.

3.1.3. Grup 3:

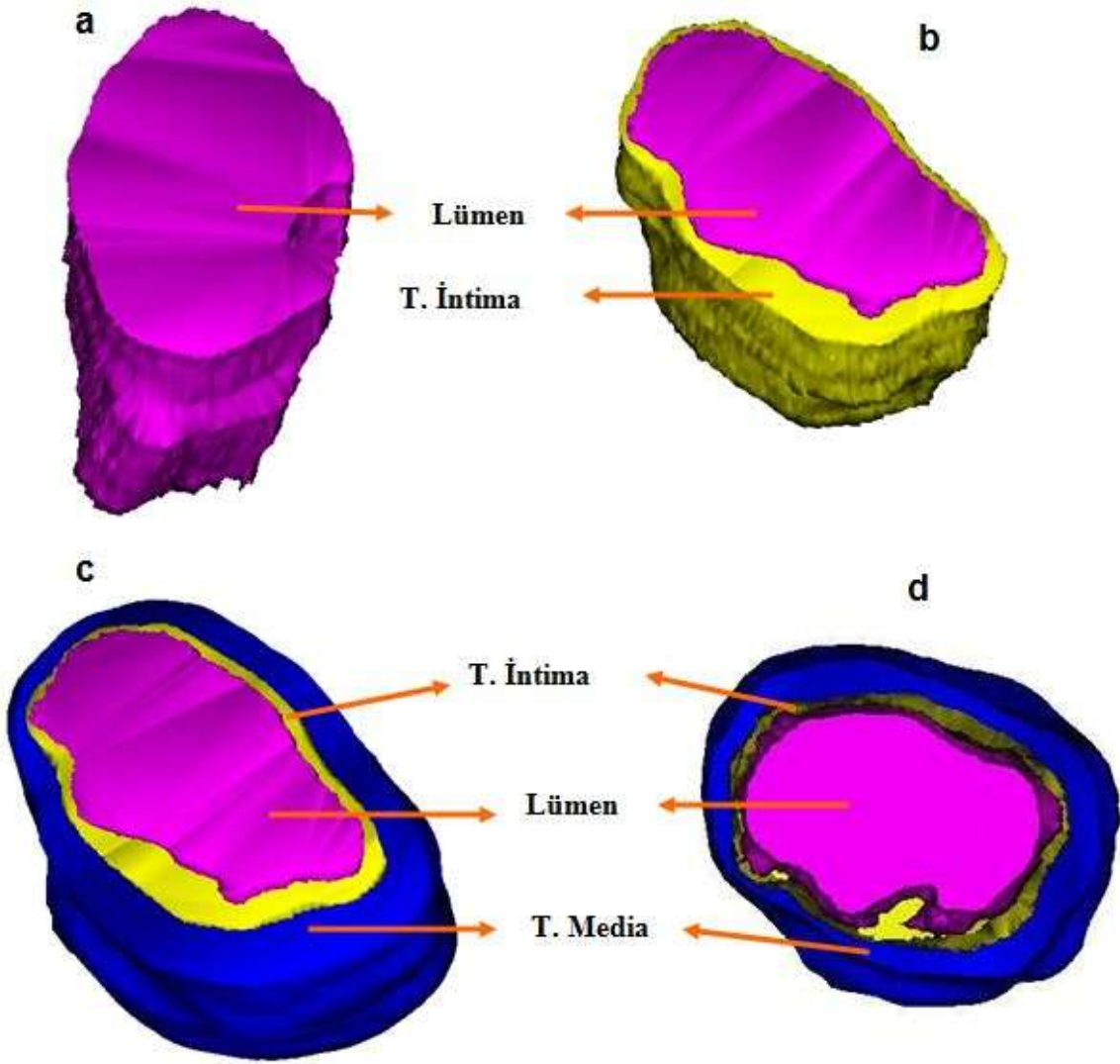
Bu grupta çalışmaya alınan tavşanların anastomoz yapılan sağ karotis arter segmentlerinden elde edilen kesitlerden yapılan incelemede; lümenin daha düzgün ve daha geniş olduğu tespit edildi (Resim 3.8 b.c). Ortalama lümen çapı açısından Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. İntima kalınlığı açısından değerlendirildiğinde (Resim 3.8 e) Grup 1'e ve Grup 2 'ye oranla daha az kalınlaşma tespit edildi.



Resim 3.8. 21 gün Pentoksifilin alan (Grup3) grubuna ait histolojik kesitler.(H+E x 4)

a: Kontrol (cerrahi girişim yapılmayan karşı taraf A.karotis kommunis) grubuna ait damar kesiti

b,c,d,e,f: Anastomoz yapılan ve 21 gün Pentoksifilin alan gruba ait damar kesitleri



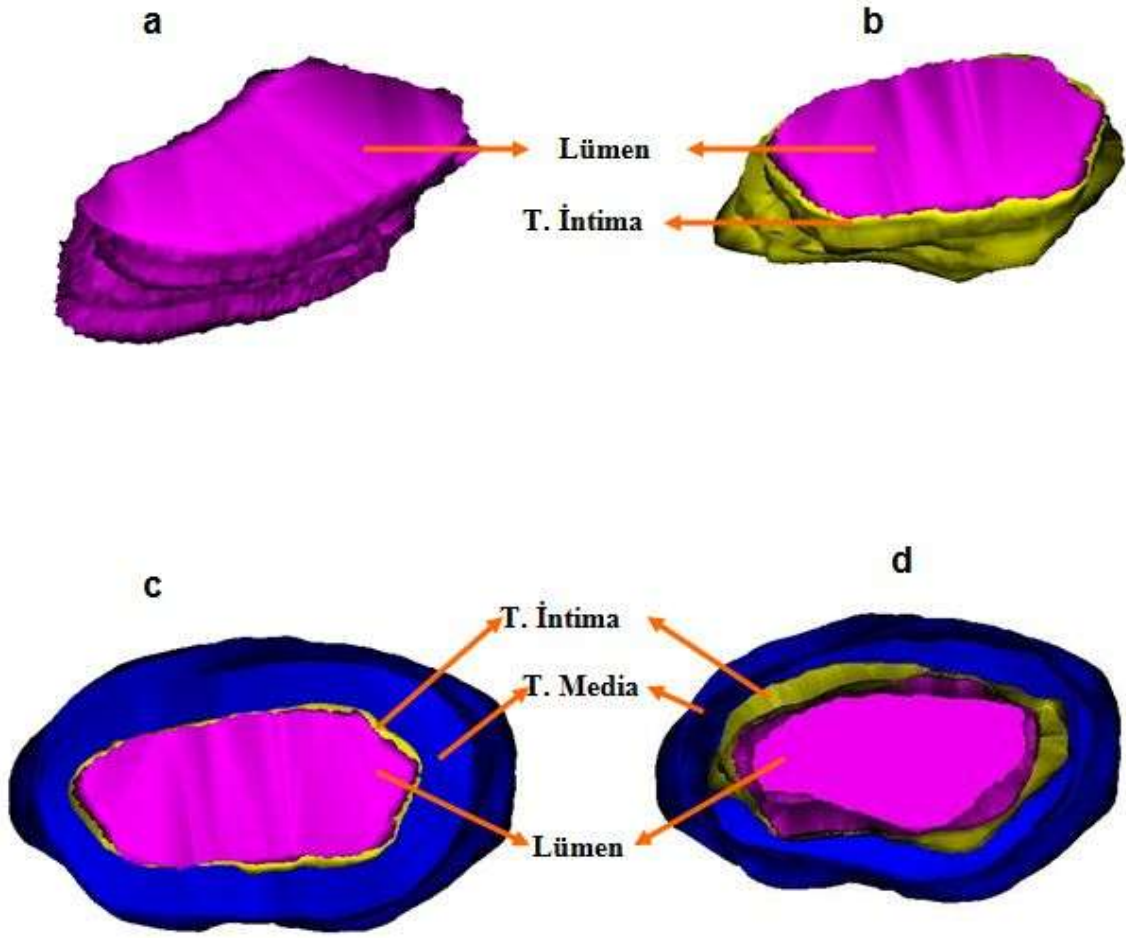
Resim 3.9. 21 gün Pentoksifilin alan gruba (Grup 3) ait histolojik kesitler. (3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).

a: 21 gün Pentoksifilin alan gruba ait damar kesitlerinin lümeni.

b: 21gün Pentoksifilin alan gruba ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması.

c: 21 gün Pentoksifilin alan gruba ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica mediası.

d: 21 gün Pentoksifilin alan gruba ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica mediası.



Resim 3.10. 21 gün Pentoksifilin alan grubun (Grup 3K) karşı taraf damarına ait histolojik kesitler ((3D Reconstruct For Windows 1.0.9.9).

a: 21 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına ait damar kesitlerinin lümeni

b: 21 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması.

c: 21 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica mediasi.

d: 21 gün Pentoksifilin alan grubun karşı taraf damarına ait damar kesitinin lümeni + tunica intiması + tunica mediasi.

4. SONUÇLAR

4.1. LÜMEN ÇAPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

Yapılan seri kesit incelemelerinde gruplar arası lümen çapı karşılaştırmasında; Grup 1'in ortalama lümen çapı $472,63 \pm 13,28 \mu\text{m}$ Grup 1K'nın ortalama lümen çapı $808,29 \pm 11,27 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi.

Grup 1'in ortalama lümen çapının ($472,63 \pm 13,28 \mu\text{m}$) Grup 1K ve diğer Pentoksifilin alan gruplara (Grup 2 ve Grup 3) ve bu grupların karşı gruplarına (Grup2K ve Grup 3K) göre belirgin olarak daha küçük olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.005$).

Anastomoz yapılmayan karşı taraf karotis arterlerin değerlendirmelerinde lümen çapları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Grup 2'nin ortalama lümen çapının ($821,62 \pm 100,03 \mu\text{m}$) Grup 1'den daha geniş olduğu ($472,63 \pm 13,28 \mu\text{m}$) ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($P = 0.00$).

Grup 2'nin ortalama lümen çapı Grup 3'ün ortalama lümen çapı ($957,85 \pm 47,79 \mu\text{m}$) ile karşılaştırıldığında daha dar bulunduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($P = 0.865$).

Grup 3'ün ortalama lümen çapı ile Grup 1'in ortalama lümen çapı ile karşılaştırıldığında Grup 3'ün lümen çapının daha geniş olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($P = 0.00$).

Grup 3 > Grup 1 ($P = 0.00$)

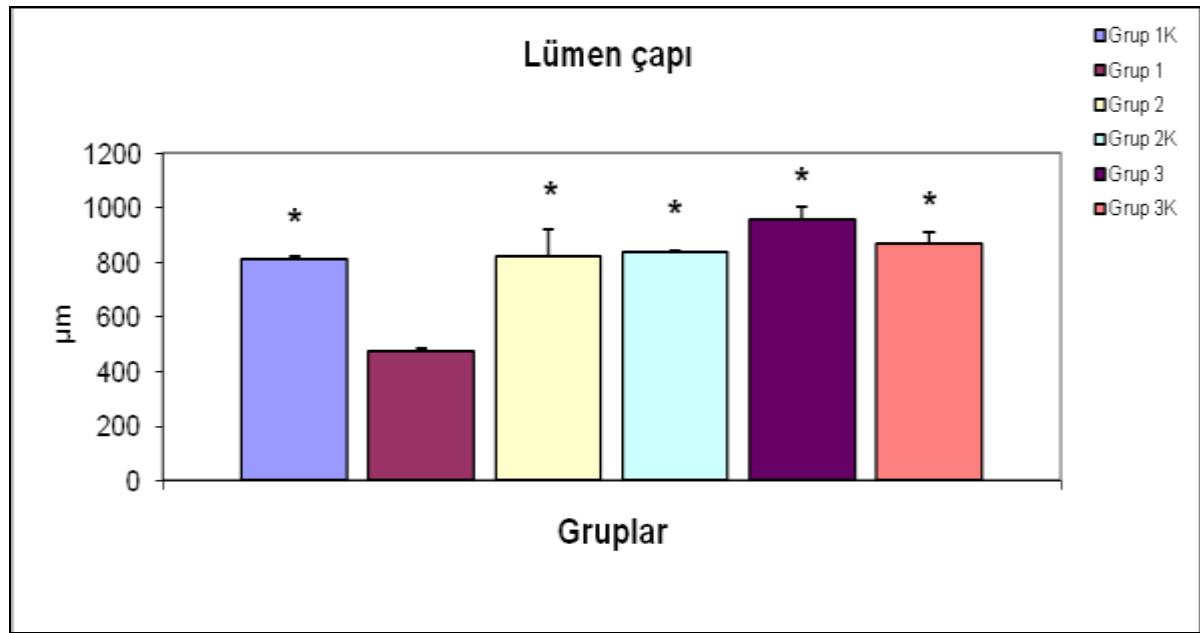
Grup 2 > Grup 1 ($P = 0.00$)

Grup 3 > Grup 2 ($P = 0.865$)

Tablo 4.1. Ortalama lümen çapı kontrol grupları ile karşılaştırılması

Grup	Anastomoz Yapılmayan Kontrol	Anastomoz Grupları
	Ortalama lümen çapı (μm) \pm SE	Ortalama lümen çapı (μm) \pm SE
Grup 1	808,29 \pm 11,27 d	472,63 \pm 13,28 a,b
Grup 2	835,67 \pm 7,751 d	821,62 \pm 100,03 a,c
Grup 3	868,28 \pm 763,64 d	957,85 \pm 47,79 b,c

a: Grup 2'nin Grup 1 ile arasındaki istatistiksel anlamlı fark, b: Grup 3'ün Grup 1 ile arasındaki istatistiksel anlamlı fark, c: Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı, d: Kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı.



Grafik 4.1. Ortalama lümen çaplarının karşılaştırılması. Grup 1; Pentoksifilin almayan anastomoz yapılan grup, Grup 1K; Pentoksifilin almayan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup, Grup 2; 7 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılan grup, Grup 2K; 7 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup, Grup 3; 21 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılan grup, Grup 3K; 21 gün ilaç alan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup.

4.2. LÜMEN ALANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

Yapılan seri kesit incelemelerinde gruplar arası lümen alanı karşılaştırmasında; Grup 1'in ortalama lümen alanı ($301.973,33 \pm 12.951,27 \mu\text{m}^2$) Grup 1K 'nın ortalama lümen alanına ($501.576,67 \pm 13.104,00 \mu\text{m}^2$) oranla daha az bulunmuştur. Fakat bu istatistiksel olarak bir anlamlı bir fark yaratmamıştır ($P=0.154$).

Grup 1'in (Pentoksifilin almayan grup) ortalama lümen alanının ($301.973,33 \pm 12.951,27 \mu\text{m}^2$) Pentoksifilin alan gruplara (Grup 2 ve Grup 3) göre belirgin azalmış olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.005$).

Kontrol gruplarında lümen alanları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Grup 2'nin ortalama lümen alanı ($586.026,33 \pm 101.027,80 \mu\text{m}^2$) Grup 1'in ortalama lümen alanından ($301.973,33 \pm 12.951,27 \mu\text{m}^2$) daha geniş tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.005$).

Grup 2'nin ortalama lümen alanı ile ($586.026,33 \pm 101.027,80 \mu\text{m}^2$) Grup 3'ün ortalama lümen alanından ($629.707,67 \pm 44.259,66 \mu\text{m}^2$) daha küçük çıkmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($P=1.000$).

Grup 3'ün ortalama lümen alanı ile Grup 1'in ortalama lümen alanı karşılaştırıldığında daha büyük olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.005$).

Grup 1 < Grup 2 ($P < 0.005$)

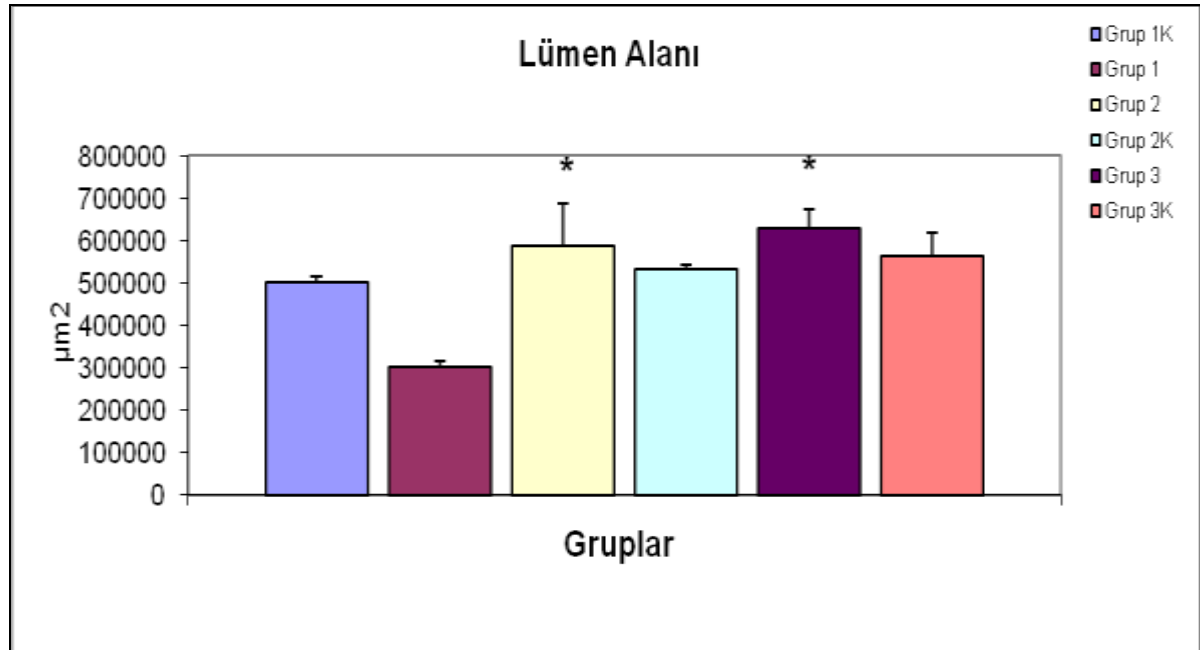
Grup 2 < Grup 3 ($P = 1.000$)

Grup 3 > Grup 1 ($P < 0.005$)

Tablo 4.2. Ortalama lümen alanı kontrol grupları ile karşılaştırması

Grup	Anastomoz Yapılmayan Kontrol	Anastomoz Grupları
	Grupları	
	Ortalama lümen alanı (μm^2) \pm SE	Ortalama lümen alanı (μm^2) \pm SE
Grup 1	501.576,67 \pm 13.104,00 d	301.973,33 \pm 12.951,27 a,b
Grup 2	531.765,50 \pm 13.104,006 d	586.026,33 \pm 101.027,80 a,c
Grup 3	561.867,17 \pm 57.176,415 d	629.707,67 \pm 44.259,66 b,c

a: Grup 2'nin Grup 1 ile arasındaki istatistiksel anlamlı fark, b: Grup 3'ün Grup 1 ile arasındaki istatistiksel anlamlı fark, c: Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı, d: Kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı.



Grafik 4.2. Ortalama lümen alanlarının karşılaştırılması. Grup 1; Pentoksifilin almayan anastomoz yapılan grup, Grup 1K; Pentoksifilin almayan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup, Grup 2; 7 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılan grup, Grup 2K; 7 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup, Grup 3; 21 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılan grup, Grup 3K; 21 gün ilaç alan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup.

4.3. İNTİMA KALINLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI:

Yapılan seri kesit incelemelerinde gruplar arası intima kalınlığının karşılaştırmasında; Grup 1'in ortalama intimal kalınlığının Grup 1 K'nın ortalama intimal kalınlığına ($33.429,50 \pm 817,50 \mu\text{m}$) oranla daha fazla bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.000$).

Grup 1 > Grup 1 K ($P = 0.000$)

Grup 1'in ortalama intimal kalınlığı ($200.844,67 \pm 8.375,38 \mu\text{m}$) Grup 2'nin ortalama intimal kalınlığına ($87.278,833 \pm 14.742,45 \mu\text{m}$) oranla daha fazla bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.000$).

Grup 2 < Grup 1 ($P = 0.000$)

Grup 1'in ortalama intimal kalınlığı Grup 3'ün ortalama intimal kalınlığına ($69.993,83 \pm 6.458,71 \mu\text{m}$) oranla daha fazla bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.000$).

Grup 3 < Grup 1 ($P = 0.000$)

Grup 2'nin ortalama intimal kalınlığı Grup 3'e oranla daha fazla bulunmuş olup bu oran istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamıştır ($P = 1.000$).

Grup 2 > Grup 3 ($P = 1.000$)

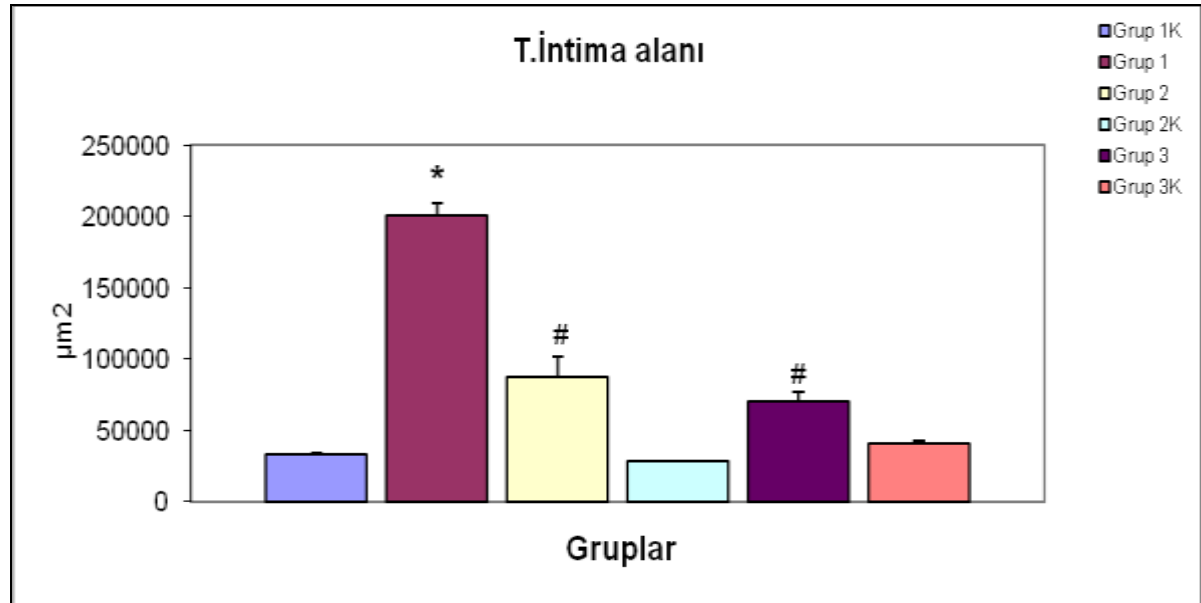
Grup 1 > Grup 3 ($P = 0.00$)

Grup 1 > Grup 2 ($P = 0.00$)

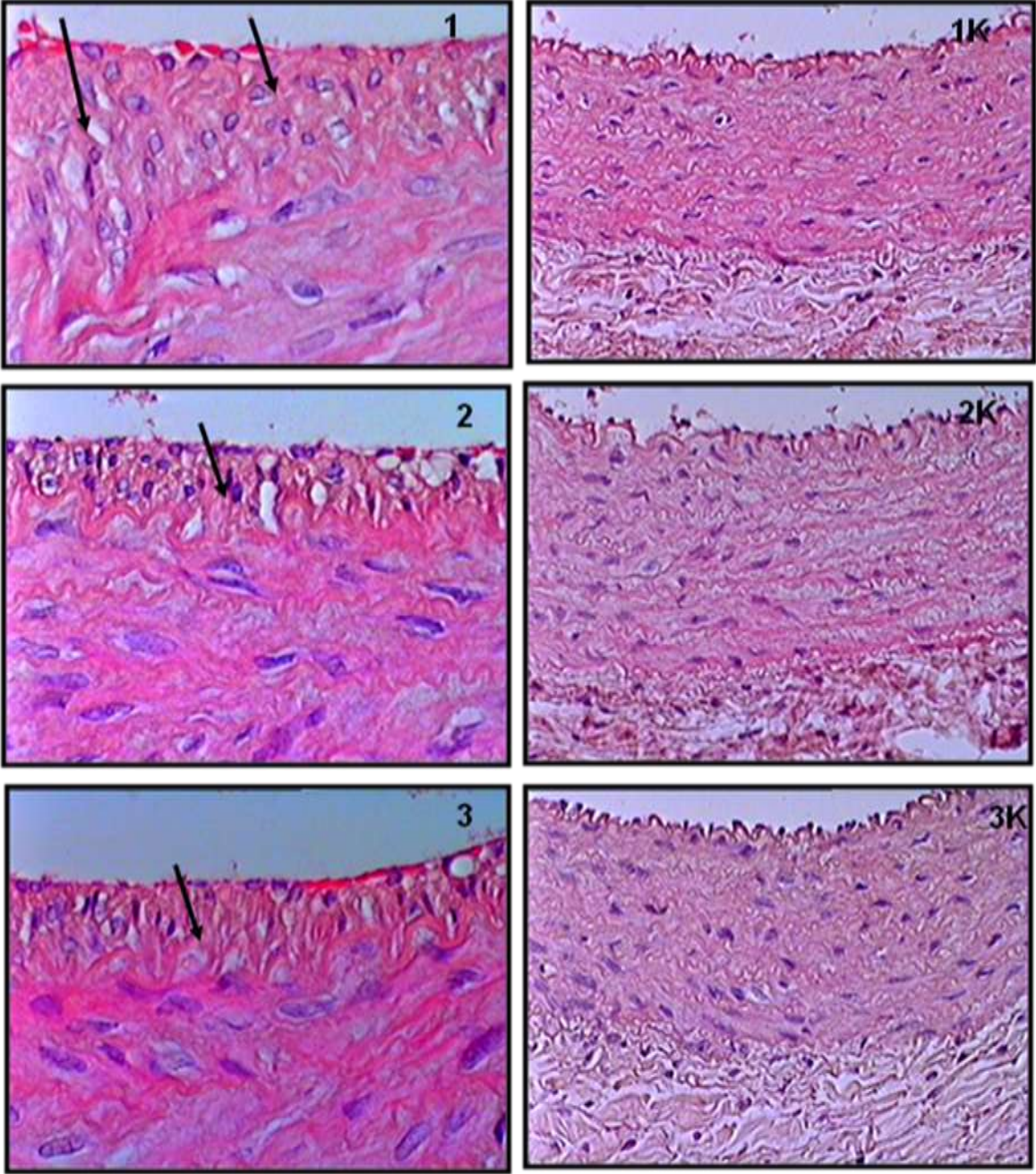
Tablo 4.3. Ortalama intimal kalınlığın kontrol grupları ile karşılaştırması

Grup	Anastomoz Yapılmayan Kontrol	Anastomoz Grupları
	Grupları	
	<i>Ortalama intimal kalınlık (μm) \pm SE</i>	<i>Ortalama intimal kalınlık (μm) \pm SE</i>
Grup 1	33.429,500 \pm 817,500 d	200.844,67 \pm 8.375,38 a,b
Grup 2	28.878,167 \pm 739,672 d	87.278,83 \pm 14.742,45 a,c
Grup 3	41.282,83 \pm 1.676,21 d	69.993,83 \pm 6.458,71 b,c

a: Grup 2'nin Grup 1 ile arasındaki istatistiksel anlamlı fark, b: Grup 3'ün Grup 1 ile arasındaki istatistiksel anlamlı fark, c: Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı, d: Kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı.



Grafik 4.3. Ortalama intimal kalınlığının karşılaştırılması. Grup 1; Pentoksifilin almayan anastomoz yapılan grup, Grup 1K; Pentoksifilin almayan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup, Grup 2; 7 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılan grup, Grup 2K; 7 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup, Grup 3; 21 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılan grup, Grup 3K; 21 gün ilaç alan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup.



Resim 4.1. 1, 2 ve 3 sırasıyla anastomoz, 7gün ilaç verilen ve 21 gün ilaç verilen gruba ait damar kesitlerine aittir. Ok (→) ile işaretli yerlerde intimal hiperplazi gözlenmektedir. 1K, 2K ve 3K'deki kesitler karşı taraf kontrol damarlarının normal intimaya sahip olduğunu göstermektedir.

4.4. İNTİMA/MEDİA ALAN ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI:

Yapılan seri kesit incelemelerinde gruplar arası intima/media oranının karşılaştırmasında;

Grup 1'in ortalama intima/media oranı ($0,520700 \pm 0,00857$) Grup 2'nin ortalama intima /media oranı ($0,183883 \pm 0,03725$) ile karşılaştırıldığında daha büyük bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$).

Grup 2 < Grup 1 ($P < 0.05$)

Grup 2'nin ortalama intima/media oranı ($0,183883 \pm 0,03725$) Grup 3'ün ortalama intima/media oranı ($0,118400 \pm 0,06565$) ile karşılaştırıldığında daha büyük bulunmuş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P = 1.000$).

Grup 2 > Grup 3 ($P = 1.000$)

Grup 3'ün ortalama intima/media oranı ($0,118400 \pm 0,06565$) Grup 1'in ortalama intima/media oranı ($0,520700 \pm 0,00857$) ile karşılaştırıldığında daha küçük bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.000$).

Grup 3 < Grup 1 ($P = 0.000$)

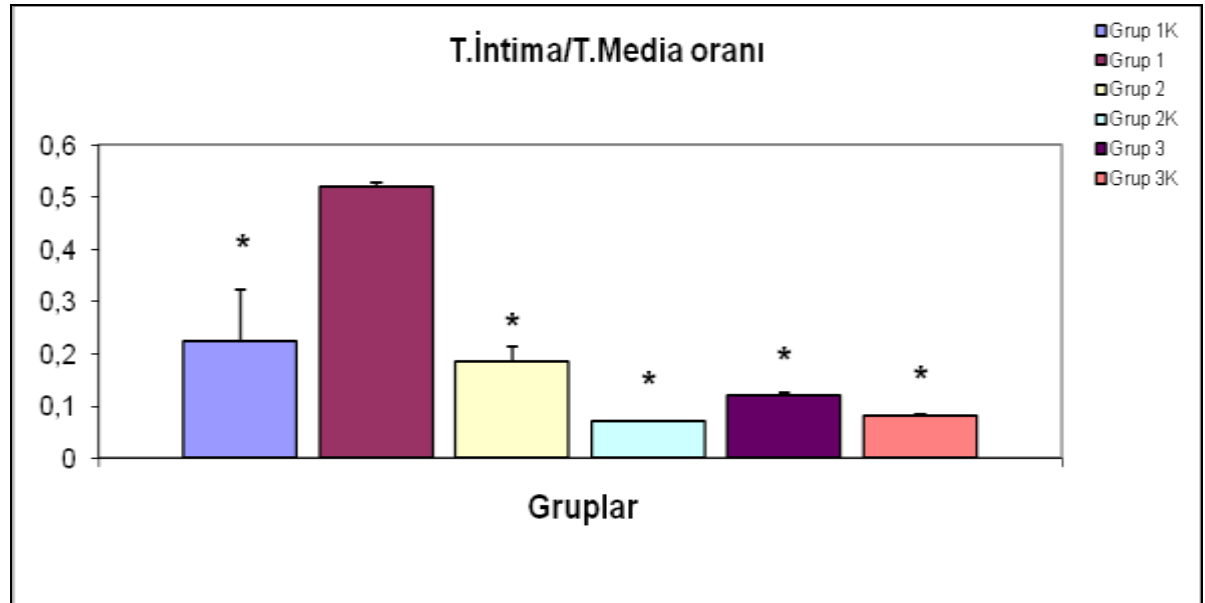
Grup 3 < Grup 2 ($P = 1.000$)

Grup 2 < Grup 1 ($P < 0.005$)

Tablo 4.4. İntima/Media alan oranı kalınlığının kontrol grupları ile karşılaştırılması

Grup	Anastomoz Yapılmayan Kontrol	Anastomoz Grupları
	Grupları	
	<i>İntima/media alan oranı ± SE</i>	<i>İntima/media alan oranı ± SE</i>
Grup 1	0,223400 ± 0,13004 d,e	0,520700 ± 0,00857 a,b,d
Grup 2	0,070400 ± 0,00128 d,e	0,183883 ± 0,03725 a,c,d
Grup 3	0,081633 ± 0,00246 d,e	0,118400 ± 0,06565 b,c,d

a: Grup 2'nin Grup 1 ile arasındaki anlamlı istatistiksel fark, b: Grup 3'ün Grup 1 ile arasındaki istatistiksel anlamlı fark, c: Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı, d: Grup 1 ile Grup 2, 3 ve tüm Kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark, e: kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.



Grafik 4.4. İntima/media oranının gruplar arası karşılaştırılması. Grup 1; Pentoksifilin almayan anastomoz yapılan grup, Grup 1K; Pentoksifilin almayan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup, Grup 2; 7 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılan grup, Grup 2K; 7 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup, Grup 3; 21 gün pentoksifilin alan anastomoz yapılan grup, Grup 3K; 21 gün ilaç alan anastomoz yapılmayan karşı taraf grup.

Tablo 4.5. Anastamoz yapılan grupların histomorfometrik değerlendirmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
İntima Alanı	200.844,67 ± 8.375,38	87.278,83 ± 14.742,45	69.993,83 ± 6.458,71
Media Alanı	385.267,00 ± 12.133,7	486.149,17 ± 23.477,8	594.636,83 ± 53.692,1
İntima/Media Alan Oranı	0,520700 ± 0,00857	0,183883 ± 0,03725	0,118400 ± 0,06565

Kontrol gruplarının histomorfometrik değerlendirmesi:

Yaptığımız çalışma sonucunda pentoksfilin alan gruplar ile almayan grupların kontrol amaçlı olarak alınan sol taraf karotis arterleri incelendiğinde lümen çapı, lümen alanı ve İntima/Media oranları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.6. Kontrol gruplarının histomorfometrik değerlendirmesi

	Grup 1K	Grup 2K	Grup 3K
Lümen Çapı	808,2984±11,27328	835,6750±7,75158	868,2817±40,70402
Lümen Alanı	501.576,67±13.104,006	531.765,50±11.921,054	561.867,17±57.176,415
İntima Alanı	33.429,50±817,50033	28.878,167±739,6722	41.282,833±1.676,219
Media Alanı	361.461,50 ± 11.171,23	412.529,83±4.174,802	504.856,83±9.229,628
İntima/Media Alan Oranı	0,092484 ±0,1300423	0,070400±0,0012824	0,081633±0,0024627

6. TARTIŞMA

Tıkayıcı arter hastalıklarının tedavisinde rekonstrüksiyon oldukça sık kullanılan girişimlerden biridir. Günümüzde bu girişimlerin başarısı, spontan tromboz gelişimi veya stenoz 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 matriks birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır [1,2]. Hiperplazik intimal kalınlaşma, arterlerin hemodinamik strese karşı normal adaptif bir özelliği olduğu kadar, arteriyel hasarın iyileşmesinin de karakteristik bir özelliğidir [2]. 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 [2]. 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 [2]. İki yıl içinde otolog safen ven greftlerle yapılan femoro-popliteal bypasslarda %30, sentetik greftlerle yapılan bypasslarda %40–50, periferik arterlerin anjioplastisinden sonra da %20–50 oranında tıkanma meydana gelebilir [18].

Günümüze kadar anastomoz sonrası PTCA veya stent sonrası gelişen intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonunu engellemek açısından birçok ilaç denenmiş ve çalışma yapılmıştır. Bu amaçla büyüme faktörü inhibitörleri, selektif A2a adenosin reseptör agonistleri, immunsupresif ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, statinler, aspirin, iloprost, heparinler, ACE inhibitörleri gibi çeşitli ilaçlar denenmiştir [45].

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

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 hızla ve lümeni daraltacak bir tabaka oluşması ise 3. aşamada olur [19, 20].

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 proliferer olurlar. 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 proliferer olan düz kas hücrelerinin intimaya göçüdür [19, 46].

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 [21].

Pentoksifilin ksantin türevi (teofilin benzeri) fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Fosfodiesterazı inhibe ederek c-AMP düzeyini artırır. cAMP'nin artmasının vasküler düz kas hücre büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir.

Busk M ve arkadaşlarının pentoksifilinin vasküler travmaya cevabını değerlendirmek amacı ile yaptığı bir çalışmada tavşan iliak arterine balon anjioplasti uygulandı ve yaratılan vasküler travma sonrası pentoksifilin'in etkileri araştırıldı. Bir grup tavşana iliak balon anjioplastisinden 2 gün önce başlayıp girişimden sonra 28 gün boyunca subkutan serum fizyolojik verilmiş, bir gruba girişimden 2 gün önce başlayıp girişim sonrası 7 gün, diğer gruba da girişimden 2 gün önce başlayıp girişim sonrası 28 gün boyunca 100 mg/kg/gün pentoksifilin subkutan yol ile verilmiş olup tavşanlar 28 günün sonunda sakrifiye edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 7 gün ve 28 gün pentoksifilin alan grubun lümen alanı plasebonun lümen alanına oranla daha geniş bulunmuştur. Plaseboya oranla pentoksifilin alan gruplarda 28. Günün sonunda pentoksifilinin vasküler remodeling üzerine olumlu etkilerinin olduğu sitokin kollagen birikimini azalttığı tespit edilmiştir [43].

Pentoksifilin hasarlanmış damar duvarında intimal hiperplaziye engellemesi üzerine Hansen PR ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada; tavşan karotisine uygulanan balon anjioplasti sonrası intraperitoneal 75 mg/kg/gün pentoksifilin uygulanmış olup balon hasarından 14 gün sonra kontrol grubuna oranla intima kalınlığının daha az olduğu, ortalama lümen alanında, daha geniş olduğu tespit edilmiştir. PTX grubunda VSMC de kollagen tip 1 üretiminde azalma olduğu tespit edilmiştir [44].

Yung Ming Chen ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada pentoksifilin damar hasarı sonrası PDGF'nin neden olduğu ve TGF-beta'nın stimule ettiği kollagen sentezini vasküler düz kas hücrelerinde azalttığını ve bunun sonucunda da damar hasarından (balon anjioplastisi) sonra pentoksifilin damar çapının kontrol grubuna oranla daha geniş olduğunu tespit etmişlerdir [4].

More ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, tavşanlarda balon hasarından 3 gün sonra reendotelizasyonun başladığını ve ekstrasellüler matriks birikimine bağlı olarak 1. ayda intimal kalınlaşmanın maksimum seviyeye ulaştığını ve üç ay içinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir [23]. Bu bilgiler ışığında deneklerin sakrifikasyon günü 28. gün olan intimal hiperplazinin maksimum olduğu gün olarak belirlendi.

Bizde bu çalışmalardan yola çıkarak pentoksifilin, 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, hemde anastomoz sonrası damarın tüm katlarının etkileniyor olmasından dolayı balon ile oluşturulan hasar modeline göre daha üstün olduğu kanısındayız. Bu nedenlerden dolayı pentoksifilin anastomoz sonrası etkilerini araştırdık.

Biz çalışmamızda pentoksifilini anastomoz sonrası 7 ve 21 gün boyunca subkutan olarak uyguladık. Çalışmamızın sonucunda lümen alanı olarak; Grup 3'ün lümen alanı Grup 2'den daha geniş olduğu tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grup 3'ün lümen alanı Grup 1'e oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratacak kadar geniş olarak saptandı. Grup 2'nin lümen alanı Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir genişleme tespit edildi. Bu sonuçlar ışığında balon anjioplasti sonrası kullanılan pentoksifilin ile yapılmış çalışmalara paralel olarak lümen çapında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı genişleme bizim çalışmamızda da tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda lümen çapı ; Grup 3'ün lümen çapı Grup 2'den daha geniş olduğu tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup 3'ün lümen çapı Grup 1'e oranla daha geniş bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarakda anlamlı bulunmuştur. Grup 2'nin lümen çapı Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratacak kadar geniş tespit edilmiştir.

Çalışmanın sonucunda intima kalınlığına bakıldığında; Grup 3'ün intima kalınlığı diğer gruplara oranla daha küçük bulunmuş olup bu fark sadece Grup 1 ile arasında anlamlı bir istatistiksel fark yaratmış olup Grup 2 ile istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Grup 2'nin intimal kalınlığı Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha küçük bulunmuştur.

Çalışmanın sonucunda intima/media oranına bakıldığında; Grup 3'de bu oran diğer gruplara oranla daha küçük bulunmuş olup bu fark sadece Grup 1 ile anlamlı istatistiksel fark yaratmış olup Grup 2 ile istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Grup 2'de bu oran Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük bulunmuştur.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar, balon anjioplasti sonrası pentoksifilin verilen çalışmalarda çıkan lümen çapı ve alanındaki genişleme intima kalınlığında azalma ve intima/ media oranında azalma ile paralellik göstermiştir.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar doğrultusunda damar anastomozu sonrası intimal hiperplazinin azaltması açısından pentoksifilin 21 gün boyunca kullanılabilceği, ancak ilk 7 gün pentoksifilin kullanımının intimal hiperplazinin azaltılması açısından daha önemli ve gerekli olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Clowes, A., *Pathologic intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction*. Rutherford RB, ed. Vascular Surgery, 1995: p. 285-93.
2. Galt G, Z.Z., *Differential response of arteries and vein grafts to blood flow reduction*. J Vasc Surg, 1993. 17(3): p. 563-570.
3. Donohoe., S., *Myointimal thickening in experimental vein grafts is dependent on wall tension*. J Vasc Surg 1992. 15(1): p. 176-186.
4. Chen, Y.M., et al., *Pentoxifylline inhibits PDGF-induced proliferation of and TGF-beta-stimulated collagen synthesis by vascular smooth muscle cells*. J Mol Cell Cardiol, 1999. 31(4): p. 773-83.
5. Gartner, L., Hiatt James, L. , *Circulatuar system*. Color Textbook of Histology, 2001. second edition: p. 251-270.
6. Ross, M., *Circulatuar system*. Circulatuar system In; Ross MH. Histology A Text and Atlas., 1995. Third edition(Williams& Wilkins Maryland): p. 302-314.
7. Paker, Ş., *Dolaşım sistemi*. Paker Ş in Dolaşım sistemi Histoloji, Bursa,, 1990(Uludağ Üniversitesi Basımevi): p. 516-525.
8. Cones, M., *Connective Tissue and stains*. In; Bancroft J.D, Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques, 2002. Fifth edition(Churchill Livingstone Toronto): p. 125-163.
9. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980. 288(5789): p. 373-6.
10. Panza, J.A., et al., *Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension*. N Engl J Med, 1990. 323(1): p. 22-7.
11. Kilbourn, R.G., et al., *Reversal of endotoxin-mediated shock by NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis*. Biochem Biophys Res Commun, 1990. 172(3): p. 1132-8.
12. Michiels, C., *Endothelial cell functions*. J Cell Physiol, 2003. 196(3): p. 430-43.
13. Shirk, R.A., F.C. Church, and W.D. Wagner, *Arterial smooth muscle cell heparan sulfate proteoglycans accelerate thrombin inhibition by heparin cofactor II*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. 16(9): p. 1138-46.
14. Shalaby, F., et al., *Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice*. Nature, 1995. 376(6535): p. 62-6.
15. Schiffrin, E.L., *Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease*. Am J Hypertens, 2001. 14(6 Pt 2): p. 83S-89S.
16. DeSouza, C.A., 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.
17. Verhaar, M.C., 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.
18. Zubilewicz, T., et al., *Injury in vascular surgery--the intimal hyperplastic response*. Med Sci Monit, 2001. 7(2): p. 316-24.
19. 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.
20. Peyot, M.L., et al., *Extracellular adenosine induces apoptosis of human arterial smooth muscle cells via A(2b)-purinoceptor*. Circ Res, 2000. 86(1): p. 76-85.

21. Dubey, R.K., 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.
22. De Meyer, G.R. and H. Bult, *Mechanisms of neointima formation--lessons from experimental models.* Vasc Med, 1997. 2(3): p. 179-89.
23. More, R.S., et al., *A time sequence of vessel wall changes in an experimental model of angioplasty.* J Pathol, 1994. 172(3): p. 287-92.
24. Zou, Y., et al., *Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis.* Am J Pathol, 1998. 153(4): p. 1301-10.
25. 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.
26. Mason, R.A., et al., *The early and late responses of the arterial wall to graft placement.* J Surg Res, 1989. 47(5): p. 383-8.
27. Samlaska, C.P. and E.A. Winfield, *Pentoxifylline.* J Am Acad Dermatol, 1994. 30(4): p. 603-21.
28. Ward, A. and S.P. Clissold, *Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy.* Drugs, 1987. 34(1): p. 50-97.
29. Kayaalp, O. *Tibbi Farmakoloji, 1992. Cilt 2(Feryal Matbaacılık, Ankara): p. 1200-1201.*
30. Hinze, H., Grigoleit, HG, Rethy, B. , *Bioavailability and pharmacokinetics of pentoxifylline from Trental 400 in man* Pharmatherapeutica 1976. 1: p. 160-171.
31. Wills, R., Waller, ES, Puri, SK, et al., *Influence of food on the bioavailability of trental (pentoxifylline) in man.* Drug R Dev Ind Pharm, 1981. 7: p. 385-396.
32. Christ, O., Gleixner, K, Kellner, HM, et al, *Pharmakokinetische Untersuchungen nach oraler Verabreichung von 3.7-dimethyl-1-xanthin .* Arzneimittelforsch, 1972. 22: (Hunde und Menschen): p. 1933-1937.
33. Windmeier, C., Gressner, AM, *Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis.* GenPharmac, 1997. 29: p. 181-196.
34. Endres, S., Fulle, HJ, Sinha, B, Stoll, D, Dinarello, CA, Gerzer, R, et al, *Cyclic nucleotides differentially regulate the synthesis of tumour necrosis factor- α and interleukin-1 by human mononuclear cells.* Immunology, 1991. 72: p. 56-60.
35. Mandell, G.L., *Cytokines, phagocytes, and pentoxifylline.* J Cardiovasc Pharmacol, 1995. 25 Suppl 2: p. S20-2.
36. Bienvenu, J., et al., *Production of proinflammatory cytokines and cytokines involved in the TH1/TH2 balance is modulated by pentoxifylline.* J Cardiovasc Pharmacol, 1995. 25 Suppl 2: p. S80-4.
37. Strieter, R., Remick, DG, Ward, PA, Spengler, RN, Lynch, JP, Larrick, J, Kunkel, SL. , *Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- α production by pentoxifylline.* 1988. 155(Biochem Biophys Res Commun): p. 1230-1236.
38. Ely, H., *Pentoxifylline therapy in dermatology: A review of localized hyperviscosity and its effects on the skin. .* 1988. 6(Dermatol Clin): p. 585-608.
39. Sulkowski, S., Ejsmont-Pietrow, G, Musiatowicz, B, et al. , *Role of pentoxifylline in prevention and treatment of adult respiratory distress syndrome.* Pneumonol Alergol Pols, 1993. 61: p. 574-8.
40. Ehrly, A.M., *Improvement of the flow properties of blood: a new therapeutical approach in occlusive arterial disease.* Angiology, 1976. 27(3): p. 188-96.

41. Thiel, M. and H.J. Bardenheuer, [*Drug therapy of sepsis. An indication for pentoxifylline?*]. *Anaesthesist*, 1994. 43(4): p. 249-56.
42. Eugene-Jolchine, I. and N. Milpied, *Prevention studies with pentoxifylline: new clinical projects*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995. 25 Suppl 2: p. S143-6.
43. Busk, M., et al., *Effects of pentoxifylline on the vascular response to injury after angioplasty in rabbit iliac arteries*. *Basic Res Cardiol*, 2008. 103(3): p. 257-64.
44. Hansen, P.R., et al., *Pentoxifylline inhibits neointimal formation and stimulates constrictive vascular remodeling after arterial injury*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999. 34(5): p. 683-9.
45. Doğan , D.E., *N. İntimal hiperplazi nedenleri, önleme ve tedavi yöntemleri*. *Kalp ve damar cerrahis*, 2004. I.baskı(İstanbul, Çapa tıp kitapevi): p. 2004;639-647.
46. Takiguchi, Y., et al., *Early administration of YT-146, an adenosine A2 receptor agonist, inhibits neointimal thickening after rat femoral artery endothelium injury*. *Eur J Pharmacol*, 1995. 281(2): p. 205-7.