

Tavşanlarda erken dönem ateroskleroz modelinin sistemik hemodinamik parametreler üzerindeki etkisi

Saadet Türkseven (*), Mukadder Yasa (*)

Özet

Bu çalışmanın amacı, tavşan karotid artere yaka uygulaması sonucunda oluşan intimal kalınlaşma ile sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı gibi sistemik hemodinamik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Her iki seksten tavşanlar (2-3 kg), sol karotid artere yaka yerleştirilen yaka grubu (n=10) ve yalancı operasyon uygulanan manipülasyon grubu (n=10) olarak iki gruba ayrılmıştır. Sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı, yaka yerleştirilmeden önce ve yaka yerleştirildikten 15 gün sonra damar izolasyonu öncesi, merkezi kulak arterinden 30 dakika süreyle direkt kan basıncı ölçüm programı kullanılarak ölçülmüştür. Veriler Wilcoxon işaret testi ile değerlendirilmiş, $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Yakanın yerleştirilmesi intimal alanda artışa neden olurken (normal $0.009 \pm 0.000 \text{ mm}^2$, yaka $0.091 \pm 0.015 \text{ mm}^2$; $p = 0.000$, $n = 10$) manipülasyon grubunda bir değişiklik gözlenmemiştir (normal $0.009 \pm 0.001 \text{ mm}^2$, manipülasyon $0.008 \pm 0.001 \text{ mm}^2$, $p = 0.172$, $n = 7$). Yaka yerleştirilmesi karotid arterlerde intimal kalınlaşma oluş-

turmasına karşın, sistolik, diyastolik kan basıncını ve kalp hızını değiştirmemiştir. Yalancı operasyon uygulaması da bu parametrelerde bir değişiklik oluşturmamıştır. Mekanizması henüz aydınlatılmayan intimal kalınlaşma sürecinin sistemik hemodinamik parametrelerle etkileşiminin incelendiği bu çalışmada, yaka uygulamasının sistemik hemodinamik parametreleri etkilemediği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kan basıncı, karotid arter, perivasküler silikon yaka, tavşan

Summary

Effect of the model of early atherosclerosis on systemic hemodynamic parameters in rabbits

The purpose of this study was to investigate the effects of perivascular collar application, a model that induces intimal thickening seen in early atherosclerosis, on systemic hemodynamic parameters of rabbits. Rabbits were divided into two groups. In the first group, on the 1st day of the experiment (collared group, $n = 10$), a soft silicone collar was implanted around the left carotid artery. The second group (perivascular manipulation group, $n = 10$), served as control, was subjected only to perivascular manipulation on their left carotid artery without implanting the collar. Hemodynamic parameters of the rabbits were measured for half an hour on the first day and the final day (day 15) before the surgical operation. Statistical analysis was carried out by Wilcoxon signed rank test. A p value of < 0.05 was considered statistically significant. This study has shown that neither collar implantation nor the perivascular manipulation affected the systemic hemodynamic parameters. In the

collared group, positioning of the collar around the carotid artery resulted in an increase in intimal cross sectional area as compared to the normal arteries ($0.091 \pm 0.015 \text{ mm}^2$ vs $0.009 \pm 0.000 \text{ mm}^2$, respectively, $p = 0.000$, $n = 10$). However, perivascular manipulation did not alter intimal cross sectional area (normal $0.009 \pm 0.001 \text{ mm}^2$, manipulation $0.008 \pm 0.001 \text{ mm}^2$, $p = 0.172$, $n = 7$). In this model, a significant relationship between collar-induced intimal thickening and systemic hemodynamic parameters has not been found. Systemic hemodynamic parameters may not account for intimal thickening in this model.

Key words: Blood pressure, carotid artery, perivascular silicone collar, rabbit

Giriş

Damarların bifürkasyon bölgelerinde, kan akışı ve damar duvarında meydana gelen basınç değişikliklerine karşı gelişen fizyolojik adaptasyon sonucu intimal kalınlaşma olduğu bilinmektedir. Bu adaptif intimal kalınlaşma bölgelerinde yıllar içerisinde başka faktörlerin de etkisi ile aterosklerotik lezyonlar gelişebilmektedir. Ateroskleroz patogenezinin aydınlatılması amacıyla farklı deneysel yöntemler ve modeller geliştirilmiştir. Bu modellerin bazıları aterosklerozun erken dönemlerini temsil ederken (1,2), bazıları ise ileri dönem aterosklerotik lezyonlar oluşturulması amacıyla (3,4) kullanılmaktadır.

Tavşan karotid arter çevresine yerleştirilen yumuşak silikon bir yaka ile oluşturulan intimal kalınlaşma, atero-

*Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Bu çalışma, E.Ü. Rektörlük Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (99ECZ07)

Bu çalışma, 11th European Meeting on Hypertension ve XVI. Ulusal Farmakoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Doç.Dr. Mukadder Yasa, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Bornova-35100, İzmir
E-mail: mukadder.yasa@ege.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 13.05.2005

Kabul edilme tarihi: 01.09.2005

skleroz gelişiminin erken dönem olaylarının incelenmesi amacı ile kullanılan bir deneysel ateroskleroz modelidir (1,5,6). Oluşan lezyonlar, insandaki erken dönem aterosklerotik lezyonlara benzerdir. Bu model ile oluşturulan intimal kalınlaşmanın başlıca nedeni, düz kas hücre migrasyon ve/veya proliferasyonudur. İntimal kalınlaşmanın mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu sürecin tetiklenmesinde rol oynayan lokal hemodinamik değişiklikler, çeşitli araştırmaların odak noktasını oluşturmuştur (7,8). Ancak, sistemik hemodinamik değişiklikler ile intimal kalınlaşma süreci arasındaki ilişkiye yönelik kısıtlı sayıda araştırma vardır. Bu nedenle, bu çalışmada, tavşan karotid arterine perivasküler olarak yerleştirilen silikon bir yakanın ve yaka yerleştirilmeden yapılan yalancı operasyonun damarda oluşturacağı morfolojik değişiklikler ile sistemik hemodinamik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada her iki cinsten 2-3 kg ağırlığında 20 adet tavşan kullanılmıştır. Tavşanlar, yaka (n=10) ve manipülasyon (n=10) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Deney protokolu süresince ayrı kafeslerde barındırılan tavşanların, standart laboratuvar yemi ile beslenmeleri ve serbestçe su içmeleri sağlanmıştır. Protokol gereği her bir tavşanın sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kalp hızı parametreleri iki kez ölçülmüştür. Birinci ölçüm operasyondan hemen önce, ikinci ölçüm ise damar izolasyonundan hemen önce (15. gün) gerçekleştirilmiştir. Kan basıncı ölçümü sırasında kanın koagülasyonuna engel olmak için ölçümden 30 dakika önce hayvana 100 IU/kg dozda heparin verilmiştir. Merkezi kulak arter bölgesine xylocaine lokal anestetik solüsyonu uygulanıp, Abbocath 24 G'lik kateter ile girilmiştir. Daha sonra "Diasys" (Commat Ltd. Şti., Ankara) direkt kan basıncı ölçüm programı kullanılarak bir mikro işlemciye 30 dakika süre ile sistolik, diyastolik kan basınçları ile kalp hızı gibi hemodinamik parametreler kaydedilmiştir. Yaka grubuna ait tavşanlar, başlangıç kan basıncı ölçümünden sonra yakanın yerleştirilmesi için operasyona alınmıştır. Hayvanlara

30 mg/kg dozda sodyum pentobarbital, 21 G'lik bir kanül ile marjinal kulak venine girilerek tatbik edilmiştir. Anestezisi altındaki hayvanda her iki karotid arter cerrahi olarak açığa çıkarılmıştır. Sol karotid arter çevresine Booth ve ark. tarafından tanımlanan (9), silikondan hazırlanmış 2.2 cm uzunluğunda, oklüzif nitelik taşımayan, biyolojik bakımdan inert, yumuşak ve esnek, yaka olarak adlandırılan bir yapı yerleştirilmiştir. Kontralateral konumdaki sağ karotid arter ise, normal arter pozisyonunda bırakılmıştır. Manipülasyon grubunu oluşturan hayvanlarda da, her iki karotid arter cerrahi olarak işlem görmüştür. Ancak sol karotid artere aynen bir yaka yerleştirilecekmiş gibi yalancı operasyon uygulanmış, yaka yerleştirilmeden operasyon tamamlanarak açılan dokular katküt ile dikilerek kapatılmıştır.

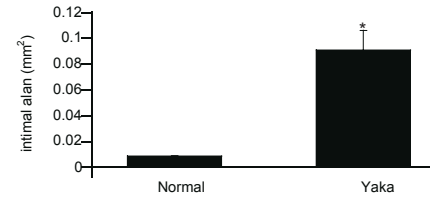
Her iki grubu oluşturan tavşanlar, deney protokolünün 15. günü kan basıncı ölçümünden sonra yüksek doz pentobarbital enjekte edilerek öldürülmüştür. Manipülasyon ve yaka grubunu oluşturan tavşanlardan alınan sağ ve sol karotid arterler, fizyolojik tuz solüsyonu içerisinde kendilerini çevreleyen bağ dokusundan temizlenerek morfometrik incelemeler için bazı işlemlere tabi tutulmuştur. İzole edilen karotid arter segmentleri %4'lük formalin çözeltisi içine alınarak 12-24 saat fikse edilmiş, daha sonra %60'luk izopropanol içine alınarak dehidrate edilmiştir. Dokular toluol solüsyonundan geçirildikten sonra enine kesitlerin alınabilmesi için parafine gömülmüştür. Bu şekilde hazırlanan segmentlerden enine kesitler alınmış ve hematoksilin sirius kırmızısı ile boyanmıştır. Boyanan her bir segmentten iki enine kesit gelişigüzel seçilerek görüntüleri ışık mikroskopuna (Olympus BH-2, Japonya) bağlı bir video kamera (JVC Colour Video Camera başlı Model No: TK-890E, Japonya) ve video kaydedici (Sony Video Cassette Recorder SL-C6E) ile kaydedilmiştir. Görüntü kaydı yapılan damar segmentlerinin lümen, intima ve medya alanları bilgisayar kullanılarak ölçülmüştür. Bu amaçla video kaydedici ile kaydedilen görüntüler bir video kartı ve yazılımı (Video Blaster SE, Creative Labs, Creative Labs, Inc., ABD) aracılığı ile bilgisayara aktarılıp, her bir segmentin

lümen, intima ve medya alanları Corel-Draw (Version 4.00.A5, Corel Corporation 1993, ABD) bilgisayar yazılımı ile belirlenmiştir ve daha sonra bir diğer yazılım (Autocad, Release 12-cl, 1993, Autodesk Inc., ABD) ile alan hesaplamaları yapılmıştır. Her bir segmentten alınan iki ayrı kesite ait alan ölçümlerinin ortalamaları alınmıştır. Ayrıca intimal alandaki çoğalmanın tayini için, her bir kesitte intimal alan/medyal alan oranı (indeks) saptanarak ortalaması alınmıştır.

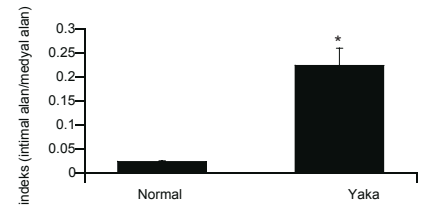
Tüm veriler, ortalama±standart hata (O±S.H.) olarak verilmiştir. "n" değeri tavşan sayısını ifade etmektedir. Veriler Wilcoxon işaret testi ile değerlendirmeye alınmıştır. p değerleri 0.05'den küçük olduğunda, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Yaka grubunda morfometrik analizler: Karotid artere silikon yaka uygulaması, intimal alanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırmıştır (normal 0.009 ± 0.000 mm², yaka uygulanmış 0.091 ± 0.015 mm², n=10, p<0.001) (Şekil 1). Karotid artere yaka uygulanması, indeks (intimal alan/medyal alan) değerini de istatistiksel bakımdan anlamlı olarak artırmıştır (normal 0.024 ± 0.002 , yaka uygulanmış 0.224 ± 0.036 , n=10, p<0.001) (Şekil 2).



Şekil 1. Normal ve yaka uygulanan damarlarda intimal alana ait bar grafik. Değerler O±S.H olarak gösterilmiştir. *: p<0.001



Şekil 2. Normal ve yaka uygulanan damarlarda indeks değerlerine ait bar grafik. Değerler O±S.H. olarak gösterilmiştir. *: p<0.001

Karotid artere yaka uygulanması, medya alanı ve lümen alanı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir

değişiklik oluşturmamıştır (Medyal alan, normal $0.406 \pm 0.027 \text{ mm}^2$, yaka uygulanmış $0.409 \pm 0.016 \text{ mm}^2$, $n=10$, $p=0.698$; Lümen alanı, normal $0.565 \pm 0.035 \text{ mm}^2$, yaka uygulanmış $0.691 \pm 0.050 \text{ mm}^2$, $n=10$, $p=0.071$).

Manipülasyon grubunda morfolometrik analizler: Yaka yerleştirilme işleminin tüm aşamaları uygulanan, ancak yaka yerleştirilmeksizin sadece manipülasyona maruz kalan grupta, intimal alan ve indeks (intimal alan/medyal alan) değeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (İntimal alan, normal $0.009 \pm 0.001 \text{ mm}^2$, manipülasyon uygulanmış $0.008 \pm 0.001 \text{ mm}^2$, $n=7$, $p=0.172$; İndeks, normal 0.026 ± 0.003 , manipülasyon uygulanmış 0.020 ± 0.002 , $n=7$, $p=0.192$).

Manipülasyon grubunda medyal alan ve lümen alanı üzerinde de istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etki oluşmadığı saptanmıştır (Medyal alan, normal $0.366 \pm 0.021 \text{ mm}^2$, manipülasyon uygulanmış $0.399 \pm 0.029 \text{ mm}^2$, $n=7$, $p=0.995$; Lümen alanı, normal $0.616 \pm 0.041 \text{ mm}^2$, manipülasyon uygulanmış $0.596 \pm 0.046 \text{ mm}^2$, $n=7$, $p=0.958$).

Yaka yerleştirilmesinin ve manipülasyonun sistemik hemodinamik parametreler üzerindeki etkileri: Tavşanlarda sol karotid arter çevresine perivasküler silikon yaka uygulamasının ve manipülasyonun sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ile kalp hızı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu gruptaki tavşanlarda, yaka yerleştirilmeden önce ve yaka yerleştirildikten 15 gün sonra damarların çıkarılma işleminden hemen önce sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçülmüştür. Perivasküler silikon yaka yerleştirilmesi ve manipülasyon, ölçülen bu parametreler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Sonuçlar Tablo I'de verilmektedir.

Tartışma

Aterosklerozun erken döneminde görülen intimal kalınlaşmanın oluşum mekanizmasının aydınlatılması, ateroskleroz ve bu damar patolojisi sonucunda gelişen kardiyovasküler komplikasyonların engellenebilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu çalışma, tavşan karotid arteri etrafına silikon yaka yerleştirilerek indüklenen intimal kalınlaşmanın sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı gibi sistemik hemodinamik parametreler üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile planlanmıştır. Elde edilen veriler, silikon yakaya bağlı olarak gelişen intimal kalınlaşmanın bu parametrelerden bağımsız olarak geliştiğini desteklemektedir.

Yaka yerleştirilen damar bölgesinde kan akımındaki lokal değişikliklerin araştırıldığı çalışmalarda, kan akım hızının azaldığına veya arttığına yönelik farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Perivasküler yumuşak silikon yaka modelini ilk kullanan araştırmacılar olan Booth ve ark., yakanın proksimal veya distal ucuna yakın bölgelerde lezyon dağılımında herhangi bir asimetri olmadığını, bu simetrik görünümün damar lümeninde kanın normal laminar akım özelliklerini sürdürdüğünün bir göstergesi olduğunu ve yakaya bağlı olarak kan akımı yönünde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (9). Bu araştırmacılar, yakaya bağlı olarak oluşan lokalize iskemik bölgede, adventisyal vasa vazorumun tıkanması sonucu intimal kalınlaşma oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Bir diğer çalışmada da, yaka yerleştirildikten iki gün sonra damardan kaydedilen Doppler sinyallerine göre kan akımında herhangi bir türbülans olmadığı, ancak istirahat karotid kan akım hızının yaka yerleştirilen damarda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu gösterilmiştir (5). Bu çalışmada da

ilerleyen günlerde intimal kalınlaşma gelişmiş olmasına rağmen, arterde hız kısıtlayıcı bir stenoz saptanmamış ve kan akımındaki bu azalmadan nitrik oksidin (NO) vazodilatör fonksiyonundaki bozulmanın sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

Yong ve ark., 1992 yılında yaka modeli ile gerçekleştirdikleri bir çalışma ile yaka implantasyonundan bir gün sonra yakanın uç bölgelerindeki damar bölümünde bir bükülme ve yakanın içinde kalan bölümde %13 oranında oluşan daralmaya bağlı olarak kan akım hızında artma olduğunu bildirmişlerdir (10). Bu araştırmacılar intimal kalınlaşma nedeni olarak yakanın oluşturduğu arteriyel kıvrılma ve vazokonstriksiyonu göstermişlerdir. Benzer bir sonuç da, De Meyer ve grubu tarafından gösterilmiş ve kan akımındaki artış, yaka yerleştirdikten 6 saat sonra saptanmıştır (11). Ayrıca bu çalışmada, açık ve kapalı olmak üzere farklı iki tip yaka kullanılarak intimal kalınlaşmanın mekanizmasının açıklanması hedeflenmiştir. De Meyer ve grubu, bizim çalışmamız da dahil birçok araştırmada kullanılan normal silikon kapalı yakanın yan duvarlarını %75 oranında kesip çıkartarak "açık yaka" tipini oluşturmuşlar ve açık yaka uygulanmış damarlar da intimal kalınlaşma oluşmadığını göstermişlerdir. Ancak, intimal kalınlaşma oluşmamasına karşın, açık yaka yerleştirilmesinden 6 saat sonra normal kapalı yakada olduğu gibi kan akım hızında artış olduğunun saptanması, intimal kalınlaşmanın olası mekanizması için artan "shear stress" gibi lokal hemodinamik değişikliklerin ileri sürülemeyeceğini göstermiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda ileri sürülen olası mekanizmalar arasında bulunan inflamasyona cevap (12), medya tabakasını besleyen vasa vazorumun obstrüksiyonu sonucu gelişen hipoksi (5,9), perivasküler inervasyonun kaybı (13) ve karotid arterde oluşan kıvrılma nedeniyle gelişebilen kan akım hızındaki değişiklikler (10), De Meyer ve grubunun bu çalışması sonunda geçerliliğini kaybetmiştir. Bu araştırmacılar, perivasküler yumuşak silikon yaka yerleştirilmesi sonucu gelişen intimal kalınlaşmanın, yaka yerleştirilmesi sırasında oluşan vasküler hasara ve engel-

Tablo I. Tavşanlarda sol karotid artere silikon yaka uygulamasının veya yalancı operasyon uygulamasının sistemik hemodinamik parametreler üzerindeki etkisi

| | Perivasküler yaka grubu (n=10)* | | Manipülasyon grubu (n=8)* | |
|-------------------------------|------------------------------------|---------|------------------------------|---------|
| | 0. gün | 15. gün | 0. gün | 15. gün |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 85±3 | 88±3 | 88±3 | 87±2 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | 73±3 | 78±3 | 75±3 | 74±3 |
| Ortalama kan basıncı (mmHg) | 78±3 | 81±3 | 85±3 | 87±3 |
| Kalp hızı (atım/dk) | 229±7 | 230±8 | 220±11 | 218±5 |

*: Değerler $O \pm S.H$ olarak gösterilmiştir

lenen transmural sıvı transportu nedeniyle bu bölgede bazı sitokinlerin ve/veya toksik metabolitlerin birikmesine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yaka yerleştirilmesinin kan basıncı ve kalp hızı gibi parametreler üzerinde etkili olmadığı, Dusting ve ark.nın bu modeli kullanarak yaptıkları bir çalışmada gösterilmiştir (6). Bu araştırmacılar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin intimal kalınlaşma üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, kontrol grubunu oluşturan tavşanlarda, ortalama arteriyel kan basıncı ve kalp hızı gibi parametreler üzerinde yaka uygulanmasına bağlı olarak herhangi bir değişiklik oluşmadığını göstermişlerdir. Ayrıca, Marano ve ark. da, yumuşak silikon yakanın oluşturduğu intimal kalınlaşma üzerinde "shear stress" etkisi ve bu etkide NO'nin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, normal ve yüksek "shear stress" olmak üzere iki tip "shear stress" uygulamışlar; gerek yaka yerleştirilen normal "shear stress" altındaki grupta ve gerekse sol karotid artere yaka yerleştirilen, kontralateral karotid artere ise ligasyon uygulanarak yüksek "shear stress" oluşturulan grupta, ortalama kan basıncı, kalp hızı, karotid arter çapı ve ortalama kan akış hızı gibi parametrelerin değişmediğini göstermişlerdir (14).

Bizim çalışmamızda da sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kalp hızı gibi parametreler üzerinde silikon yakanın bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca yaka yerleştirilmesi operasyonu sırasında karotid arterin izolasyonu, çevre dokulardan ve vagustan ayrılması işleminin intimal kalınlaşma sürecini başlatmış olabileceği noktasından hareketle, manipülasyonun intimal kalınlaşma ve sistemik hemodinamik parametreler üzerindeki etkisi de araştırılmış ve manipülasyona bağlı olarak intimal kalınlaşma gelişmediği gibi, kan basıncı ve kalp hızının değişmediği saptanmıştır. De Meyer ve ark.nın yaptığı benzer bir çalışmada da, yaka yerleştirilmeyen ve sadece yalancı operasyon uygulanan arterlerde endotel sıyrılması, endotel hücre replikasyon oranında artış

ve lokal adezyon görülmekle birlikte, lökosit infiltrasyonunun olmadığı, ayrıca düz kas hücre migrasyonunun gerçekleşmemesi nedeniyle intimal kalınlaşma oluşmadığı gösterilmiştir (11).

İntima-medya kalınlaşmasının aterosklerozun erken dönemini temsil eden önemli bir belirteç olması nedeniyle, günümüzde insanlarda karotid arterde intima-medya kalınlaşması ve damar duvarının yapısal değişiklikleri B-mode ultrasonografi gibi invaziv olmayan teknikler ile gösterilebilmektedir (15,16). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, ortalama arteriyel kan basıncı ile sol ventrikül kütle indeksi, karotid arter çapı ve karotid arter intima-medya duvar kalınlaşması arasında korelasyon olduğu gösterilmiş, hipertansif hastalardaki kardiyak anormalliklere damarlardaki yapısal değişikliklerin eşlik ettiği bildirilmiştir (17). Gerek bizim çalışmamızda kullandığımız deneysel intimal kalınlaşma modeli ile elde edilen sonuçlar, gerekse insanlarda invaziv olmayan yöntemlerle yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, karotid arterdeki morfolojik değişikliklerin ve mekanizmalarının incelenmesinin yanı sıra, erken dönem aterosklerozun gelişimini engelleyecek tedavilerin araştırılmasına da katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar

1. Yasa M, Kerry Z, Yetik G, et al. Effects of treatment with FK409, a nitric oxide donor, on collar-induced intimal thickening and vascular reactivity. *Eur J Pharmacol* 1999; 374: 33-39.
2. Jackson CL, Pettersson KS. Effects of probucol on rat carotid artery responses to balloon catheter injury. *Atherosclerosis* 2001; 154: 407-414.
3. Donetti E, Soma MR, Barberi L, et al. Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesions in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 1998; 141: 45-51.
4. Upston JM, Witting PK, Brown AJ, Stocker R, Keane JF Jr. Effect of vitamin E on aortic lipid oxidation and intimal proliferation after arterial injury in cholesterol-fed rabbits. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1245-1253.
5. Arthur JF, Dusting GJ, Woodman OL.

Impaired vasodilator function of nitric oxide associated with developing neo-intima in conscious rabbits. *J Vasc Res* 1994; 31: 187-194.

6. Dusting GJ, Hyland R, Hickey H, Makdissi M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce neointimal thickening and maintain endothelial nitric oxide function in rabbit carotid arteries. *Am J Cardiol* 1995; 76: 24E-27E.
7. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res* 1999; 85: 753-766.
8. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke JP. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation* 1996; 94: 1682-1689.
9. Booth RF, Martin JF, Honey AC, Hassal DG, Beesley JE, Moncada S. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation. *Atherosclerosis* 1989; 76: 257-268.
10. Yong AC, Townley G, Boyd GW. Haemodynamic changes in the Moncada model of atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19: 339-342.
11. De Meyer GR, Van Put DJ, Kockx MM, et al. Possible mechanisms of collar-induced intimal thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1924-1930.
12. Hirosumi J, Nomoto A, Ohkubo Y, et al. Inflammatory responses in cuff-induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1987; 64: 243-254.
13. Scott TM, Honey AC, Martin JF, Booth RF. Perivascular innervation is lost in experimental atherosclerosis. *Cardioscience* 1992; 3: 145-153.
14. Marano G, Palazzesi S, Vergari A, Ferrari AU. Protection by shear stress from collar-induced intimal thickening: role of nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2609-2614.
15. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004; 173: 13-18.
16. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, et al. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2795-2800.
17. De Luca N, Marchegiano R, Gisonni P, et al. Carotid vascular structural changes and left ventricular hypertrophy. *Minerva Cardioangiolog* 1994; 42: 569-573.