

Deneyisel Karotis Endarterektomide “Abciximab”ın Restenozis Üzerine Etkisi

Aykut KARASU, Yılmaz GÜLER, Soner BÜYÜKKINACI,
Halil TOPLAMOĞLU

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

✓ **Amaç:** Karotis endarterektomi operasyonu sonrası oluşan trombozis ve intimal hiperplazi restenoza sebep olabilmektedir. Trombositlerin aktivasyonu ve damar duvarına yapışması önlenerek endarterektomi sonrası gelişebilecek neointimal hiperplazi, yeniden daralma engellenebilir. Bu çalışmada, sıçanlar üzerinde oluşturulan deneyisel endarterektomi modelinde, endarterektomi sonrası damar duvarına topikal olarak trombosit glikoprotein IIa/IIIb reseptör inhibitörü abciximab uygulandı. Abciximab trombositler üzerindeki glikoprotein IIa/IIIb reseptörüne bağlanarak trombositlerin aktivasyonunu ve yaralanmış damar duvarına yapışmaları engellenerek trombozis ve intimal hiperplaziyi önlediği düşünüldü ve endarterektomi sonrası gelişebilecek restenozis üzerine olan etkisi incelendi.

Yöntem: Karotis endarterektomi modeli mikroskop altında sıçanların kommon karotis arterinin açılması ve intima tabakasının çıkartılması ile oluşturuldu. Arter kapatılmadan önce endarterektomi yapılan damar duvarına topikal olarak abciximab uygulandı. 14 gün sonra sıçanların endarterektomi yapılmış damarları perfüzyon fiksasyon yöntemiyle çıkarıldı. Intimal hiperplazi bölgesi histopatolojik olarak incelendi ve bilgisayar yardımıyla sitometrik analizleri yapıldı. İlaç uygulanmamış olan grupla karşılaştırıldı.

İki hafta sonra, abciximab'ın topikal olarak uygulandığı sıçanlarda oluşan intimal hiperplazi oranının (% 65 SD 3), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ilaç uygulanmayan sıçanlardan (% 34.4 SD 2.2, $p<0.0007$) daha düşük olduğu tespit edildi. Abciximab uygulanan grupta % 35 oranında intimal hiperplazide azalma saptandı. Bu sonuç, ikili olarak karşılaştırıldığında $p<0.0001$ olduğundan anlamlı olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda topikal olarak uygulanan Abciximab'ın sıçanlar üzerinde oluşturulan karotis endarterektomi modelinde, endarterektomi sonrası gelişen intimal hiperplaziyi azalttığı tespit edildi. Lokal ve sistemik etkileri daha ayrıntılı çalışmalarla ortaya konduktan sonra abciximab vasküler müdahalelerde topikal olarak uygulanabilir. Bu amaçla uygulanabilmesi için daha ayrıntılandırılmış deneyisel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Abciximab, deneyisel, intimal hiperplazi, karotis endarterektomi

The Effects of Platelet GP IIa/IIIb Receptor Blocker Abciximab on Intimal Hyperplasia After Experimental Carotid Endarterectomy

✓ **Objective:** Thrombosis and intimal hyperplasia occurring after carotid endarterectomy cause restenosis. By preventing activation of platelets and neointimal hyperplasia, carotid thrombosis and intimal hyperplasia can be impeded. In this study we applied platelet gpIIa/gpIIIb receptor blocker abciximab on rat vessel walls and examined its effect on intimal hyperplasia.

Methods: Abciximab was produced at mammiferous cell culture as fab portion of 7E3 monoclonal antibody. It inhibits platelet aggregation by binding glicoprotein IIa/IIIb receptor on platelet. It also inhibits intimal hyperplasia by binding alphaVbeta3 receptor on vitronectin of platelet, endothelial and smooth muscle cells. The carotid endarterectomy model is formed by opening the common carotid of rats and taking out the intimal layer. In group A no medication was applied to rats. In group B abciximab was applied topically. After 2 weeks intimal hyperplasia was examined histopatologically. In group A and B intimal hyperplasia ratios were measured and cytometric analysis was made. At two weeks, the rate of hyperplasia was significantly lower in group B ($p<0.0007$).

Conclusion: This study has shown that abciximab can reduce intimal hyperplasia occurring in rat carotid endarterectomy model.

Key words: Abciximab, carotid endarterectomy, experimental, intimal hyperplasia

Karotis endarterektominin önemli komplikasyonlarından birisi trombozis ve intimal hiperplaziye baēlı yeniden daralmadır. Çeşitli klinik çalışmalarda karotis endarterektomi sonrası erken postoperatif dönemde inme oranı % 1 ile 10 arasında, 2-5 yıl içerisinde restenoz oranı ise % 10 ile 20 arasında gösterilmiştir. İlk bir yıl içerisinde restenoz oranı ise % 10 civarındadır ve bu oran zamanla teknolojinin ve ameliyat tekniklerinin gelişmesi ile giderek azalmaktadır (referans).

Trombosit aktivasyonu ve neointimal hiperplazi önlenerek yeniden daralma ve buna baēlı olarak postoperatif inme riski azaltılabilir. Zaman içinde yapılan araştırmalar deēişik etki mekanizmaları olan ilaçların ortaya çıkmasına olanak vermiştir. Paclitaksel, Clopidogrel, Sirolimus, Trobifan, Abciximab gibi ilaçlar karotis endarterektomi operasyonu sonrası trombozisi ve intimal hiperplaziyi önleyerek restenozu azalmak amacıyla kullanılmakta veya araştırılmaktadır (16,21,23,24).

Araştırmaya uygun gördüğümüz Abciximab, memeli hücre kültüründe 7E3 monoklonal antikorunun Fab kısmı olarak üretilmiştir. Abciximab plateletler üzerindeki glikoprotein IIa/IIIb reseptörüne baēlanarak platelet agregasyonunu inhibe eder. Aynı zamanda platelet, endotel ve düz kas hücrelerinde bulunan vitronektinin üzerindeki alfaVbeta3 isimli reseptörü kullanarak intimal hiperplaziyi önler. Abciximab, memeli hücre kültüründe 7E3 monoklonal antikorunun Fab kısmı olarak üretilmiştir. Plateletler üzerindeki glikoprotein IIa/IIIb reseptörüne baēlanarak platelet agregasyonunu inhibe eder. Aynı zamanda platelet, endotel ve düz kas hücrelerinde bulunan vitronektin üzerindeki alfaVbeta3 isimli reseptöre baēlanarak intimal hiperplaziyi önler (20).

Abciximab'ın ekileri kardiyovasküler hastalıklarda ve karotis hastalıklarında, düz kas hücre proliferasyonunu azalttığı ve intimal hiperplazi-

yi önlediēi yapılan çalışmalara desteklenmiştir.

Köpeklerde yapılan stent uygulamasında abciximabın lokal olarak etkili olduēu ve intimal hiperplaziyi azalttığı gösterilmiştir (14). Bu çalışmanın önemi, sistemik etki olmadan lokal olarak kullanılan ilacın, hedef organda en yüksek doza ulaşması ve en yüksek etkiyi oluşturmastır. Stentin üzerinden daēılan ilaç intimal hiperplaziyi önlemektedir. Ayrıca sistemik etki olmadığından kanama komplikasyonu görülmemektedir. Bu amaçla yeterli dozun stente emdirilmesi gerekiyor. Daha sonra yeterli miktarda ilacın salınması gerekiyor. İlk salınan yüksek doz ilaç trombositleri etkileyecek daha sonra salınan kısım ise endotel rejeksiyonunu önleyecektir.

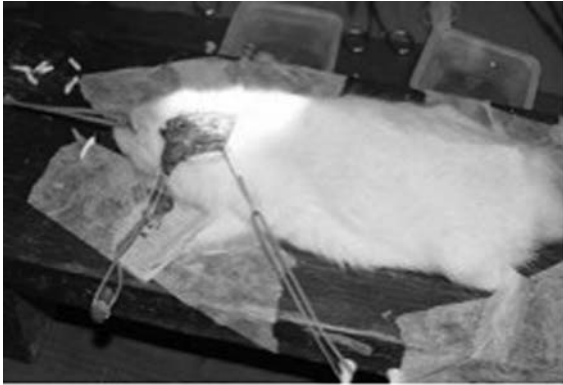
Abciximab endovasküler endotel oluşumunu lokal olarak salınarak nasıl etkilemektedir? Fontaine ve arkadaşları, abciximabın endotel üzerinde toplanan plateletlerin GP IIa/IIIb isimli reseptörlerine baēlanarak yapışmalarını önlediğini saptamışlardır. Platelet yapışmasının inhibisyonu platelet kitle etkisini azaltır. Çünkü düz kas invazyon, migrasyon ve çoēalma faktörleri ve moleküllerinin miktarı azalır. Plateletlerin yapışmasının önlenmesi platelet aktivasyonunu da azaltır. PDGF salınması azalır ve böylece düz kas hücrelerinin çoēalmasını, bölünmesi ve yayılmasını azaltır. Alternatif olarak abciximab düz kas hücreleri üzerindeki vitronektin reseptör bölgesini de inhibe ederek direkt olarak düz kas hücrelerinin çoēalmasını, bölünmesini ve yayılmasını azaltır. Belki de iki mekanizmanın aynı zamanda geliştiğini ifade etmişlerdir (14).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada 20 adet Sprague-Dawley cinsi yaklaşık 300-350 gr aēırlığında erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar rasgele numaralandırılarak A ve B olarak 10'arlı iki grup oluşturuldu. A kontrol, B çalışma gurubu olacak şekilde isimlendirildi.

Sasaki ve ark.'nın tarif ettiği şekilde mikrocerebral karotis endarterektomi operasyonu yapıldıktan sonra, Grup A'da herhangi bir ilaç kullanılmadan arter kapatıldı. Grup B'de ise lokal olarak 0.2 ml abciximab uygulaması yapıldı (22). Hayvanlar isoflurane (Forain) ile sedatize edildikten sonra, ketamin hidroklorid (80 mg/kg) (Ketalar) intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı.

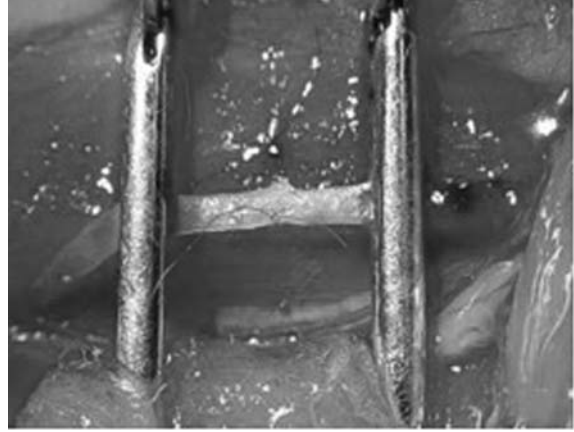
Anestezi altındaki hayvanlar supin pozisyonda operasyon masasına sabitlendi ve boyun orta hattı traş edildi (Resim 1, Resim 2). Operasyon bölgesi dezenfekte edildikten sonra, orta hat insizyonu steril olarak yapılarak sahaya operasyon mikroskobu (Carl Zeiss 38822, büyütme 12.5x5.1) çekildi. Yüzeysel mikrodiseksiyon yapıldıktan sonra derin mikrodiseksiyon ile sağ kommon karotis artere doğru ilerlendi. Trakea görülüp, paratrakeal kaslar disseke edilerek



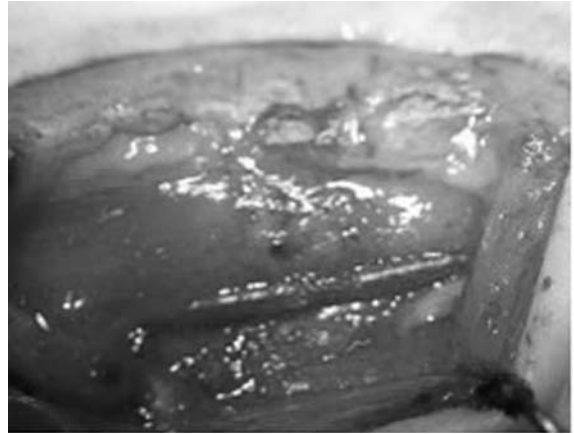
Resim 1. Hayvanın sabitlenmesi ve sağ kommon karotis arterin ortaya konulması.



Resim 2. Proksimal ve distal kontrol için kliplerin.



Resim 3. Karotis endarterektomi yapılmış sağ karotis arteri.



Resim 4. Karotis endarterektomi sonrası karotis arterinin çalışması.

kommon karotis artere ulaşıldı. Arter bölgesindeki sinirlere özen gösterilerek postoperatif solunum güçlüğü olması önlemleri. Deney sırasında hayvanlar spontan solunuma bırakıldı ve trakeostomiye gerek duyulmadı.

Kommon karotis, karotis bifurkasyo, internal ve eksternal karotis arterleri ortaya kondu. Karotis bifurkasyondan 1 cm ile 3 cm proksimalden, kommon karotis arteri üzerine, proksimal ve distal kontrolü sağlamak amacıyla iki adet Yaşargil Anerizma Klipi yerleştirildi. Kommon karotis arteri boyunca kornea bıçağı ile 7 mm'lik insizyon yapıldı. Böylece karotis arteri uzunlamasına açılmış oldu. Serum fizyolojik yardımıyla arter iç yüzü pıhtı ve kandan temizlendi. Açılmış olan arter kenarlarından sabitlendi. Ar-

terin iç yüzüne transvers aksa uyacak şekilde, 30 no'lu iğne yardımıyla 3 mm aralıklı paralel iki insizyon yapıldı (Resim 3). Mikromakaslar yardımıyla endotel ve media tabakası çıkartıldı. İşlem sonrası Grup A'da hiçbir ilaç kullanılmazken, Grup B'de abiximab topikal olarak uygulandı.

A ve B gruptaki hayvanların karotis arterleri 10-0 monoflaman naylon sütür (Ethilon, Ethicon) ile kapatıldı. Sütür üzerine hemostaz amacıyla küçük bir parça cerrahik konuldu. Distal klip açıldıktan sonra proksimal klip açıldı. Kanama ve akım kontrolü yapılarak arterin çalıştığı gözlemlendi (Resim 4). Daha sonra cilt 4-0 ipek sütür ile kapatıldı. Bu esnada sıçanlara 15.000 ünite penisilin G prokain intamüsküler olarak yapıldı.

Hayvanlar operasyon sonrası kafeslere bırakıldı. Cerrahi öncesinde olduğu gibi su ve yiyecek kısıtlaması yapılmadı. Aynı diyetle devam edilip kendi hallerine bırakıldı.

Operasyondan 2 hafta sonra hayvanlara yukarıda belirtilen şekilde anestezi sağlandı. Hayvanlar tespit edilip ilk önce, opere edilmiş sağ karotis arteri ortaya kondu. Arterin çalıştığı tespit edildi. Daha sonra abdomen orta hattın açıldı. Göğüs kafesi açılarak vena cava inferior ve aorta görüldü. Vena cava inferior ve aorta 18 no'lu iğne ile delinerek serum fizyolojik ile yıkandı. Arkasından % 10'luk formol ile 100 cm H₂O'luk basınç altında perfüzyon-fiksasyon uygulaması yapıldı. Daha sonra opere edilmiş sağ karotis arteri parçası çıkartıldı. Bu numuneler numaralandırılarak, % 10 formol bulunan kaplara yerleştirildi ve patoloji birimine iletildi.

Numuneler parafin kesitlerde dondurulduktan sonra uzunlamasına 0.2 mm'lik kesitler alındı. Doku örnekleri hematoxilen-eosin boyası ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu altında incelendi (x40). Kesitlerde intimal hiperplazi alanlarının intimal bittiği yerdeki media/adventisya demarkasyon hattında oluştu-

ğu gözlemlendi. Burası tespit edilip fotoğrafı çekildi (Kodak DC 120).

Preparatlar tek kör olarak çalışıldı. Işık mikroskobu ile incelenen preparatlar mikro-metre kullanılarak oluşan intimal hiperplazi ölçüldü. Fotoğrafı çekilen preparatlar Daha sonra bilgisayar ortamına aktarılarak grafik programı (Corel Draw) ile ölçümler. İlaç uygulaması yapılan ve yapılmayan hayvanlar arasındaki karotis endarterektomi yapılan alanlardaki intimal hiperplazi karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

SONUÇ

Grup A (Kontrol grubu):

Bu grubdaki intimal hiperplazi ortalama 2776.9 µm (SD 117.1) olarak bulundu ve intimal hiperplazi oranı ortalama % 65 (SD 3) olarak saptandı (Tablo 1, Resim 5).

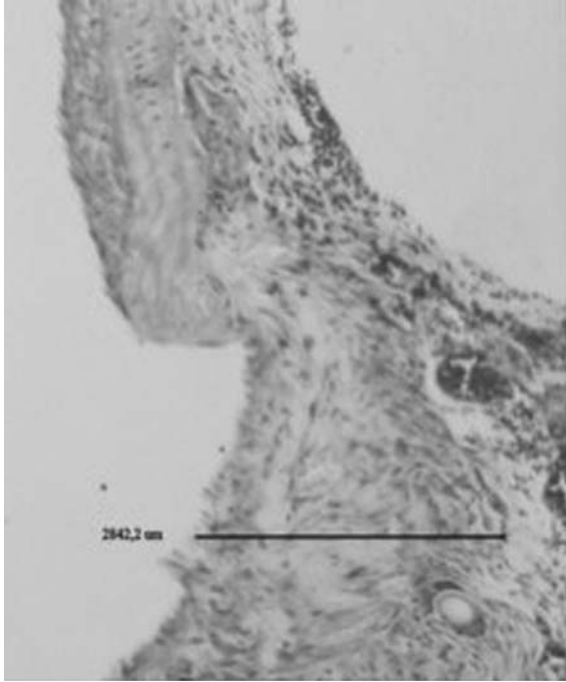
Grup B (Abciximab uygulanan grup):

Bu grubdaki intimal hiperplazi ortalama 1334.3 µm (SD 113.1) olarak bulundu ve intimal hiperplazi oranı ortalama % 34.4 (SD 2.2) olarak saptandı (Tablo 2, Resim 6).

Grup A ve Grup B'deki intimal hiperplazi ve intimal hiperplazi oranı Kruskal-Wallis One-Way

Tablo 1. Grup A İntimal hiperplazi sonuçları.

Preparat no:	İntimal hiperplazi (µm)	Damar kalınlığı (µm)	İntimal hiperplazi oranı (%)
1	2842,2	4737.2	59
2	2542,6	4237.6	65
3	2968,0	4636.6	64
4	2695,9	4348.3	62
5	2941,9	4263.7	69
6	2601,7	4065.2	64
7	2845,5	4589.9	62
8	2835,8	4045.1	70
9	2794,3	4109.4	68
10	2701,3	4031.7	67
Ortalama	2776.9	4306.4	65
Standart Sapma (SD)	117.1	137.3	3
P	0.0007	0.0007	0.0007



Resim 5. Grup A intimal hiperplazi. Işık mikroskobu altında inceleme (hematoksilen-eozin x40).

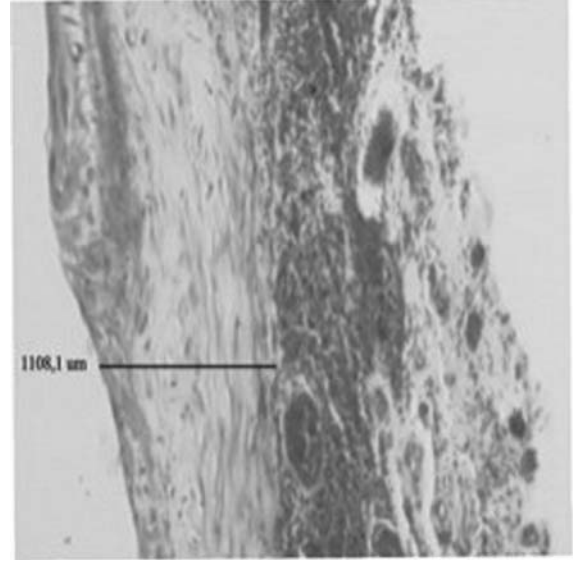
Tablo 2. Grup B intimal hiperplazi sonuçları.

Preparat no:	İntimal hiperplazi (µm)	Damar kalınlığı (µm)	İntimal hiperplazi oranı (%)
1	1108.1	3693.6	30
2	1584.3	3870.7	40
3	1383.6	3953.1	35
4	1214.7	3795.9	32
5	1483.3	3903.4	38
6	1257.5	4056.4	31
7	1397.2	3776.2	37
8	1197.8	3629.6	33
9	1418.4	3940.0	36
10	1289.2	4028.7	32
Ortalama	1334.3	3864.7	34.4
Standart Sapma (SD)	113.1	117	2.2
P	0.0007	0.0007	0.0007

ANOVA (Tek yönlü parametrik olmayan varyans analizi) ile incelendiğinde $p < 0.0007$ olarak saptandığından kıyaslanabileceği gösterildi.

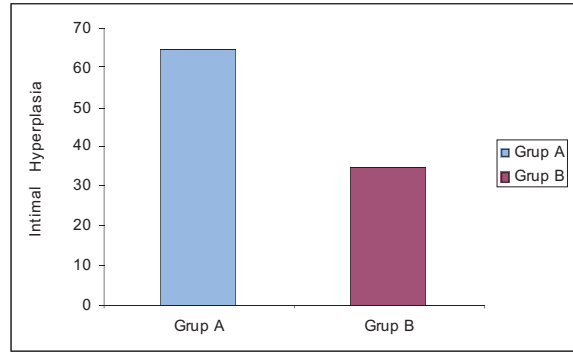
İkili kıyaslamalar Dunn Testi ile yapıldı. A ile B Gruplarının karşılaştırılması anlamlı bulundu. ($p < 0.0001$).

Bu sonuçlar Grup B'deki intimal hiperplazi oranının Grup A'ya oranla daha düşük olduğunu



Resim 6. Grup B intimal hiperplazi. Işık mikroskobu altında inceleme (hematoksilen-eozin x40).

Tablo 3. İntimal hiperplazinin karşılaştırılması.



göstermektedir. Çalışmamızda lokal olarak uygulanan abciximab'ın kontrol grubuna göre intimal hiperplaziyi % 35 oranında azalttığını bulduk (Tablo 3).

TARTIŞMA

Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 130.000'e yakın karotis endarterektomi operasyonu yapılmaktadır. Bu operasyon sonrası gelişen restenoz oranları yapılan farklı çalışmalarda değişmekle birlikte % 10 civarındadır. Buna paralel olarak aynı tarafta inme geçirme oranı % 0.1 ile % 10 arasında değişmektedir. Bu kadar

önemli olan KEA operasyonu için uygun bir hayvan modeli seçilmesi önemlidir. Tekrar edilebilir, güvenilir ve ucuz bir hayvan model kullanılmalıdır.

Sıçanlar üzerindeki Mikrocerrahi Karotis Endarterektomi modelini ilk kez Sasaki ve arkadaşları tariflemişlerdir. Bu modelin kolay bulunan, birçok ilaç denemesi için uygun ve ucuz olduğunu bildirmişlerdir (9). Bu model kedi, köpek, tavşan, koyun ve domuz üzerinde çalışılmıştır (2,3,7,26,30). Fakat sıçanlar daha uygun ve çok daha ucuzdur.

Spallon ve ark. karotis endarterektomi teknik özelliklerini belirtmiş, trombus oluşumunun en önemli ve en erken postoperatif risk olduğundan bahsetmişlerdir (29). Spallon ve ark. 1985 yılında, mikrocerrahi karotis endarterektomi operasyonundaki trombotik değişikliklerin zamanlaması çalışmasını yayımladılar. Bu çalışmada, karotis endarterektomi operasyonundan 5 dakika sonra ince bir platelet tabakasını, zedelenen alanda saptamışlar. 15 dakika sonra plateletlerin kümелendiğini ve trombüs formasyonu oluştuğunu gözlemişler. Karotis endarterektomi operasyonundan 30 dakika sonra, aktive olmuş platelet ile kaplanmış olan alanın, fibrin ve alyuvarlarla örtüldüğünü görmüşler. 3 saat sonra trombüs formasyonunun en üst seviyeye ulaştığını ve zedelenen damar duvarında fibrin-platelet tabakasının oluşmaya başladığını saptamışlar (13,18,27). Ayrıca karotis endarterektomi operasyonu yapılmış sahada pinositik veziküllerin oluştuğunu, kandan makromolekülleri alarak subendotelyumda biriktirdiği ve bunun da hiperplaziyi arttırdığını belirlemişlerdir (5,6).

Dirrenberger ve Sundt intimal hiperplazinin, sıçanlar üzerinde yapılan karotis endarterektomi sahasının proksimal ve distal tarafındaki endotel bitim yerinden başladığını ve buradaki endotel rejenerasyonunun kan akımına bağlı olarak, arterin uzun aksına paralel olarak geliştiğini göstermişlerdir (8,17).

Spallon ve ark. antikoagülan ajan olan heparinin trombüs oluşumunu azalttığını yayınlamışlardır (28). Southern ve ark. hiperhomosisteineminin intimal hiperplaziyi attırdığını göstermişlerdir (25). Düşük seviyedeki homosisteinemi sıçanlarda intimal hiperplazi daha düşük olmaktadır. Arkasından 2001 yılında Cruz ve ark. saratinin karotis endarterektomi operasyonu yapılan sıçanlarda trombüs oluşumu azalttığını ve intimal hiperplazinin % 25 daha az geliştiğinden bahsetmişlerdir (4).

İnsanlarda hipertansiyonun ateroskleroza arttırıcı etkisi bilinmektedir. Drouilhet spontan hipertansiyonlu sıçanlarda karotis endarterektomi sonrası, intimal hiperplazinin arttığından bahsetmektedir (9). Sigara içmek ateroskleroz için nasıl risk faktörü ise aynı şekilde intimal hiperplazi için de yüksek risk faktörüdür. Sigara kullanan kişilerde intimal hiperplazi daha fazla gelişmektedir.

Yama grefti kullanılarak yapılan çalışmalarda, greftin daha fazla trombojenik olduğundan bahsedilmektedir (1).

Nishimoto 2002 yılında düz kas hücrelerinde proliferasyonu attıran smap2 adlı proteinden bahsetmiştir. Bu protein intimada proliferasyonu arttırırken, aterosklerozun oluşmasında yol açtığını belirtmiştir (19).

Abciximab, memeli hücre kültüründe 7E3 monoklonal antikorunun Fab kısmı olarak üretilmiştir. Plateletler üzerindeki glikoprotein IIa/IIb reseptörüne bağlanarak platelet agregasyonunu inhibe eder. Aynı zamanda platelet, endotel ve düz kas hücrelerinde bulunan vitronektin üzerindeki alfaVbeta3 isimli reseptöre bağlanarak intimal hiperplaziyi önler (20).

Abciximab'ın ekileri kardiovasküler hastalıklarda ve karotis hastalıklarında, düz kas hücre proliferasyonunu azalttığı ve intimal hiperplaziyi önlediği yapılan çalışmalarla desteklenmiştir.

Köpeklerde yapılan stent uygulamasında abciximabın lokal olarak etkili olduğu ve intimal hiperplaziyi azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁴⁾. Bu çalışmanın önemi, sistemik etki olmadan lokal olarak kullanılan ilacın, hedef organda en yüksek doza ulaşması ve en yüksek etkiyi oluşturmaktır. Stentin üzerinden dağılan ilaç intimal hiperplaziyi önlemektedir. Ayrıca sistemik etki olmadığından kanama komplikasyonu görülmemektedir. Bu amaçla yeterli dozun stente emdirilmesi gerekiyor. Daha sonra yeterli miktarda ilacın salınması gerekiyor. İlk salınan yüksek doz ilaç trombositleri etkileyecek daha sonra salınan kısım ise endotel rejerasyonunu önleyecektir.

Abciximab endovasküler endotel oluşumunu lokal olarak salınarak nasıl etkilemektedir? Fontaine ve arkadaşları, abciximabın endotel üzerinde toplanan plateletlerin GP IIa/IIIb isimli reseptörlerine bağlanarak yapışmalarını önlediğini saptamışlardır. Platelet yapışmasının inhibisyonu platelet kitle etkisini azaltır. Çünkü düz kas invazyon, migrasyon ve çoğalma faktörleri ve moleküllerinin miktarı azalır. Plateletlerin yapışmasının önlenmesi platelet aktivasyonunu da azaltır. PDGF salınması azalır ve böylece düz kas hücrelerinin çoğalmasını, bölünmesi ve yayılmasını azaltır. Alternatif olarak abciximab düz kas hücreleri üzerindeki vitronektin reseptör bölgesini de inhibe ederek direkt olarak düz kas hücrelerinin çoğalmasını, bölünmesini ve yayılmasını azaltır. Belki de iki mekanizmanın aynı zamanda geliştiğini ifade etmişlerdir ⁽¹⁴⁾.

Abciximab hem trombus oluşumunu hem de intimal hiperplaziyi önlemektedir. Trobifan ile karşılaştırıldığında, trobifanın intimal hiperplaziyi etkilemediği sadece trombus oluşumunu önlediği görülmüştür ⁽¹⁶⁾.

Bizim çalışmamızda abciximab, karotis endarterektomi operasyonu yapılan sıçanlarda lokal olarak uygulandı. Fontaine ve ark. abciximabın stent ile lokal uygulanmasının etkili olduğunu

ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda da abciximabın lokal olarak etki gösterdiği gözlemlendi. Bizim çalışmamız şu ana kadar yapılan ilk direk lokal invaziv abciximabın uygulandığı hayvan deneyidir. Çalışmamızda abciximab kullanılan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında % 35 oranında intimal hiperplazinin azaldığı tespit edildi. Bu karşılaştırma $p<0.0001$ olması sebebiyle anlamlı olarak bulunmuştur. İntimal hiperplazinin önlenmesi sonucu restenoz oranı azalacak ve dolayısıyla ipsilateral inme oranı da azalacaktır.

Abciximab'ın en önemli komplikasyonu kanamayı arttırmasıdır. Sistemik kullanımda ortaya çıkan bu komplikasyon bizim çalışmamızda görülmemiştir. Bunda sistemik yerine lokal olarak uygulamanın rolü vardır.

Sonuç olarak, abciximab karotis endarterektomi operasyonu sonrası vitronektin üzerindeki alfaVbeta3 reseptörlerine bağlanarak, arter lümeninde intimal hiperplaziyi azaltmaktadır. Bu maddenin insan karotis endarterektomi operasyonlarında ve stent uygulamalarında lokal olarak kullanılması, intimal hiperplaziyi ve buna bağlı olarak gelişecek olan restenozu azaltacaktır. Abciximab ilerleyen zamanlarda klinik kullanımı yaygın bir ilaç olacaktır. Fakat etkilerinin daha iyi ortaya konması için geniş klinik uygulama sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aburahma AB, Robinson PA, Hannay RS, Hudson J, Cutlip L. Prospective controlled study of carotid endarterectomy with hemashield patch: is it thrombogenic? Vasc Surg 2001; 35:167-74.
2. Ao PY, Hawthorne WJ, Vicaretti M, Fletcher JP. Verapamil reduces intimal hiperplasia in a sheep carotid artery patch graft model. Aust N Z J Surg 2000; 70:64-7.
3. Chandler WF, Ercius MS, Ford JW, LaBond V, Burkel WE. The effects of heparin reversal after carotid endarterectomy in the dog: A scanning electron microscopy study. J Neurosurgery 1982; 56:97-102.
4. Cruz CP, Eidt JF, Drouilhet J, Brown AT, Wang YF, Barnes CS, Moursi MM. Saratin, an inhibitor of von Willebrand factor-dependent platelet adhesion, decreases platelet aggregation and intimal hiperplasia

- in a rat carotid endarterectomy model. *J Vasc Surg* 2001; 34:474-81.
5. **Davies PF, Ross R.** Mediation of pinocytosis in cultured arterial smooth muscle and endothelial cells by platelet-derived growth factor. *J Cell Biol* 1978; 79:663-71.
 6. **Davies PF, Selden SC III, Schwartz SM.** Enhanced rates of fluid pinocytosis during exponential growth and monolayer regeneration by cultured arterial endothelial cells. *J Cell Physiol* 1980; 102:119-27.
 7. **Deen HG, Sundt TM.** The effect of combined aspirin and dipyridamole therapy on thrombus formation in an arterial thrombogenic lesion in the dog. *Stroke* 1982; 13:179-84.
 8. **Dirrenberger RA, Sundt TM.** Carotid endarterectomy: Temporal profile of the healing process and effects of anticoagulation therapy. *J Neurosurgery* 1978; 48:201-219.
 9. **Drouilhet J, Southern F, Williams DK, Brown AT, Eidt JF, Moursi MM.** Increased intimal hyperplasia after carotid endarterectomy in spontaneously hypertensive rats. *Vasc Surg* 2001; 35:11-8.
 10. **Elkind MS.** Stroke in the elderly. *Mt Sinai J MED* 2003; 70:27-37.
 11. **Fisher M:** Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry* 1951; 65:346-77.
 12. **Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH:** Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke. A Systematic Review of the Literature. *Stroke* 1998; 29:244-50.
 13. **Forte A, Di Micco G, Galderisi U, Guarino FM, Cipollaro M, De Feo M, Gregorio R, Bianco MR, Vol-lono C, Esposito F, Berrino L, Angelini F, Renzulli A, Cotrufo M, Rossi F, Cascino A.** Molecular analysis of arterial stenosis in rat carotids. *J Cell Physiol* 2001; 186:307-13.
 14. **Fontain AB, Borsa JJ, Dos Passos S, Hoffer EK, Bloch RD, Starr F, So C.** Evaluation of local abciximab delivery from the surface of a polymer-coated covered stent: in vivo canine studies. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:487-92.
 15. **Hsia DC, Moscoe LM, Krushat WM.** Epidemiology of Carotid Endarterectomy Among Medicare Beneficiaries. *Stroke* 1998; 29:346-50.
 16. **Kintscher U, Kappert K, Schmidt G, Doerr G, Grill M, Wollert-Wulf B, Graefe M, Fleck E, Graf K.** Effects of abciximab and tirofiban on vitronectin receptors in human endothelial and smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2000; 390:75-87.
 17. **Meyermann R, Kletter G.** Ultrastructural findings after microsurgical interventions on the carotid artery of the rat. *Acta Neurochir* 1976; 35:71-83.
 18. **Newby AC, Zaltsman AB.** Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol* 2000; 190:300-9.
 19. **Nishimoto S, Hamajima Y, Toda Y, Toyoda H, Kitamura K, Komurasaki T.** Identification of a novel smooth muscle associated protein, smap2, upregulated during neointima formation in a rat carotid endarterectomy model. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1576:225-30.
 20. **Reverter JC, Beguin S, Kessels H, Kumar R, Hemmer HC, Collier BS.** Inhibition of platelet-mediated, tissue-factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody; potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and "clinical restenosis". *J Clin Invest* 1996; 98:863-74.
 21. **Ruygrok PN, Müller DW, Serruys PW.** Rapamycin in cardiovascular medicine. *Intern Med J* 2003; 33:103-9.
 22. **Sasaki T, Kassell NF, Turner DM, Yamashita M, Spallone A.** Microsurgical carotid endarterectomy in rats. *Neurosurgery* 1984; 15:683-9.
 23. **Schneider DJ, Baumann PQ, Holmes MB, Taatjes DJ, Sobel BE.** Time and dose dependent augmentation of inhibitory effects of abciximab by aspirin. *Thromb Haemost* 2001; 85:309-13.
 24. **Signore PE, Machan LS, Jackson JK, Burt H, Bromley P, Wilson J, McManus BM.** Complete inhibition of intimal hyperplasia by perivascular delivery of paclitaxel in balloon-injured rat carotid arteries. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:79-88.
 25. **Southern F, Cruz N, Fink L, Cooney C, Barone G, Eidt JF, Moursi MM.** Hyperhomocysteinemia increases intimal hyperplasia in a rat carotid endarterectomy model. *J Vasc Surg* 1998; 28:909-18.
 26. **Spaet TH, Stemerman MB, Veith FJ, Lejnieks I.** Intimal injury and regrowth in the rabbit aorta: Medial smooth muscle cells as a source of neointima. *Circ Res* 36:58-70, 1975.
 27. **Spallone A, Sasaki T, Kassell NF.** Time course of thrombotic changes after microsurgical carotid endarterectomy in the rat. *Neurosurgery* 1985; 16:773-9.
 28. **Spallone A, Sasaki T, Kassell NF, Yamashita M.** Effect of antithrombotic agents after carotid endarterectomy in rats. *Neurosurgery* 1985; 16:780-5.
 29. **Spallone A, Sasaki T, Kassell NF.** Carotid endarterectomy in rats. Technical note. *Riv Neurol* 1987; 57:336-8.
 30. **Tsao C.** Myointimal cells as a possible source of replacement for endothelial cells in the rabbit. *Circ Res* 1968; 23:671-82.