

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İLAC KAPLI STENT İMPLANTASYONUNDA
İNTRAVASKÜLER ULTRASON KULLANIMININ AKUT
TIKANMA VE RESTENOZ ORANINA ETKİSİ

Dr.Mehman AĞAMALIYEV

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İLAÇ KAPLI STENT İMPLANTASYONUNDA
İNTRAVASKÜLER ULTRASON KULLANIMININ AKUT
TIKANMA VE RESTENOZ ORANINA ETKİSİ

Dr.Mehman AĞAMALIYEV

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Ömer GÖKTEKİN

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Mehman AĞAMALIYEV'e ait 'İlaç kaplı stent implantasyonunda intravasküler ultrason kullanımının akut tıkanma ve restenoz oranına etkisi' adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 02.07.2010

Jüri Başkanı Prof.Dr.Necmi ATA
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Bülent GÖRENEK
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr.Alparslan BİRDANE
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
.....Tarih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr. Bilgin TİMURALP'e, Prof.Dr. Necmi ATA'ya, Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR'a, Prof.Dr. Bülent GÖRENEK'e, Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, Doç.Dr. Alparslan BİRDANE'ye, Uzm.Dr. Hüseyin UĞUR YAZICI'ya, özellikle tezimin hazırlanmasında katkıları olan tez danışmanım Prof.Dr. Ömer GÖKTEKİN'e teşekkür ederim.

ÖZET

Ağamalyev, M. İlaç Kaplı Stent İmplantasyonunda İnvasküler Ultrason Kullanımının Akut Tıkanma ve Restenoz Oranına Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.

Koroner arter hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan stentlerin takibinde en büyük problem erken tromboz ve restenozdur. Şimdiye kadar hiçbir girişim erken stent trombozu (ST) ve stent-içi restenozu (SİR) tamamıyla engelleyememiştir. Klinik çalışmalarda invasküler ultrasonun (IVUS) stent yerleştirme stratejilerinde anahtar rol oynayabileceği iddia edilmiştir. Bu çalışmada; kliniğimizde Ekim 2006 ve Nisan 2010 tarihleri arasında, takibinde kontrol koroner anjiyografileri yapılmış, IVUS rehberliğinde ilaç kaplı stent implantasyonu yapılan 23 hastayla (Grup I), Eylül 2008 ve Nisan 2010 tarihleri arasında IVUS kullanılmaksızın implante edilen 23 hasta (Grup II) olmak suretiyle toplam 46 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Grup II hastaları; Grup I'deki hastaların morfolojik ve anjiyografik özellikleri, risk faktörleri, ilaç kullanım rejimleri ve kullanılan stent özellikleri açısından fark olmayacak şekilde belirlendi. Hastaların ortalama yaşı Grup I'de 62 ± 11 yıl, Grup II'de 58.1 ± 8.5 yıl olarak tespit edildi. Her iki grupta 23 hasta olup, Grup I'de 17 (%73.9), Grup II'de 15 (%65.2) erkek vardı. Tüm olgularda lezyon uzunluğu, darlık yüzdesi, işlem öncesi minimal lümen çapı, işlem sonrası stent içi minimal lümen çapı, kontrol anjiyografide stent içi minimal lümen çapı ölçüldü ve geç lümen kaybı (GLK) değerleri hesaplandı. Gruplar arasında GLK değerleri, ST ve SİR gelişen olgu sayıları karşılaştırıldı. Grup I'de GLK 0.4 ± 0.6 mm iken, Grup II 'de bu değer 0.53 ± 0.7 mm idi. Grup I'de 1 olguda SİR tespit edildi, akut ST gözlenmedi. Grup II 'de ise 3 hastada SİR, 1 hastada akut ST gözlendi. Her 3 parametrede IVUS grubunda daha düşük değerler saptandı, fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bunun nedeni muhtemelen çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık olan yetersiz hasta sayısı idi. Sonuç olarak, ilaç kaplı stent implantasyonunda IVUS'un akut tıkanma ve restenozu azaltmada diğer koroner girişimlerle beraber tamamlayıcı bir yöntem olarak düşünülmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: koroner anjiyografi, stent-içi restenoz, minimal lümen çapı, geç lümen kaybı,

ABSTRACT

Agamaliyev, M. Effect of intravascular ultrasound using on the rate of acute thrombosis and restenosis in drug-eluting stent implantation. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Cardiology, Eskişehir, 2010. Acute thrombosis and restenosis is the most important problem related to stents, which are widely used in the treatment of coronary artery disease. Currently, no procedure can prevent early stent thrombosis (ST) and in-stent restenosis (ISR) completely. Clinical trials suggest that intravascular ultrasound (IVUS) has a key role in stent implantation. In this study; the records of 46 patients in total were analyzed retrospectively which are controlled by follow-up coronary angiography and which consisting of two groups: 23 patients with IVUS guidance drug-eluting stent implantation between October 2006 and April 2010 (Group I) and 23 patients without IVUS guidance implantation between September 2008 and April 2010 (Group II). Group II patients were identified as will be no difference in the morphologic and angiographic features, risk factors, drug regimens and stent features of patients in Group I. The mean age of patients were determined as 62 ± 11 year in Group I and 58.1 ± 8.5 year in Group II. There were 23 patients in each group, 17 (%73.9) male in Group I and 15 (%65.2) male in Group II. In all cases were measured lesion length, percentage of stenosis, minimal lumen diameter before operation, in-stent minimal lumen diameter after operation, in-stent minimal lumen diameter in the control angiography and was calculated late lumen loss (LLL) value. The LLL values, amount of patients with ST and ISR compared between groups. The LLL value were 0.4 ± 0.6 mm in Group I and 0.53 ± 0.7 mm in Group II. In Group I, ISR was detected in 1 case and acute ST not observed. In Group II ISR was detected in 3 cases and acute ST in 1 case. In all three parameters were determined lower values in IVUS group, but the differences were not statistically significant. The reason for this probably was insufficient amount of patients which were in our study. As a result, IVUS should be considered a complementary method with other coronary interventions to decrease acute thrombosis and restenosis in drug-eluting stent implantation.

Key Words: coronary angiography, in-stent restenosis, minimal lumen diameter, late lumen loss

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Stent Trombozu ve Restenoz	4
2.2. İnvasküler Ultrason	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hasta Özellikleri	26
3.2. İstatistiksel Analiz	28
3.3. Metod	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	Asetilsalisilik asit
Cx	Sirkumfleks arter
ÇMS	Çıplak metal stent
DM	Diyabetes mellitus
GLK	Geç lümen kaybı
HDR	Hedef damar revaskülarizasyonu
HLR	Hedef lezyon revaskülarizasyonu
HT	Hipertansiyon
IVUS	İntravasküler ultrason
İKS	İlaç kaplı stent
KAG	Koroner anjiyografi
KAH	Koroner arter hastalığı
LAD	Sol ön inen koroner arter
MI	Miyokard infarktüsü
MLÇ	Minimal lümen çapı
NSTE-AKS	ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom
ÖKO	Önemli kardiyak olay
PKG	Perkütan koroner girişim
PTCA	Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti
RCA	Sağ koroner arter
SAP	Stabil anjina pektoris
SİMLÇ	Stent içi minimal lümen çapı
SİR	Stent içi restenoz
ST	Stent trombozu

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Stent-içi restenoz sınıflaması, sıklığı ve HDR oranı	7
2.2. Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi.	9
2.3. İntima, media ve adventisyanın IVUS görüntü	16
2.4. Stentin distal kısmı iyi açılmışken (sağda) orta bölümünün iyi açılmadığı görülmekte	21
2.5. Üst sağda implante edilen stentin damar duvarına temas etmediği görülürken (malapozisyon), stent dilatasyonu sonrası stent stratlarının damar duvarına iyi şekilde temas ettiği görülmektedir (alt sağ)	22

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Stent-içi restenoz göstergeleri	11
2.2. İlaç kaplı stentlerle yapılan çalışmalarda bildirilen restenoz oranları	12
3.1. Çalışma hastalarının genel özellikleri ile klinik tanılarının gruplar içinde dağılımı	27
4.1. Hastalara ait temel anjiyografik özellikler	31
4.2. Geç lümen kaybı, akut ST ve SİR sıklıklarının karşılaştırılması	31

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalıkları (KAH) gelişen modern tedavi yöntemlerine rağmen tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kalp hastalıkları sonucu ölümlerin üçte ikisi, tüm ölümlerin ise üçte biri koroner arter hastalıkları sonucu meydana gelmektedir (1). KAH'ın major risk faktörlerinin (Hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içimi, yüksek kolesterol düzeyleri gibi) öneminin anlaşılması, bu risk faktörlerini düzeltmeye yönelik yoğun çalışmalar, girişimsel kardiyoloji alanındaki gelişmeler ve yeni ortaya çıkan ilaçlar 1960'lı yıllardan itibaren KAH'a bağlı mortalite ve morbiditenin azalmasına büyük katkıda bulunmuştur (2).

Girişimsel kardiyoloji alanındaki gelişmelerden bahsedecek olursak 1977 yılında Andreas Gruentzig tarafından ilk perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) uygulanmış ve bu prosedür miyokardiyal iskemide objektif düzelmeye neden olmasıyla popüler hale gelmiştir (3). Bununla birlikte daha sonraları bu prosedürün olguların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkan restenoz komplikasyonu sınırlandırıldığı ispatlanmıştır (4). Restenoz dilate edilen lezyonun anjiyografik olarak lümen çapının %50'den fazla daralması olarak tanımlanmıştır. Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti sonrası yüksek restenoz oranları izlenmesi nedeniyle bu komplikasyonun azaltılması amacıyla koroner stentler geliştirilmiştir. Koroner stentler daralan damar segmentlerine yerleştirilen, damar lümeninin genişlemesini ve açık kalmasını sağlayan, lüminal iskelet görevi gören metalik yapıda maddelerdir. İnsanlarda koroner stentlerin kullanımı ilk defa 1986 yılında Sigwart ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir ve primer olarak PTCA sonrası gelişen restenozun azaltılması hedeflenmiştir (5). Gerçekten de yapılan çeşitli randomize çalışmalarda PTCA'ya kıyasla intrakoroner stent yerleştirilmesinin restenozu %30-50 oranında daha fazla azalttığı gösterilmiştir (BENESTENT ve STRESS çalışmaları) (6-7).

Bütün bu major avantajlara rağmen koroner stentlerin de bazı dezavantajları vardır; en önemlileri yan dal kaybı, stent trombozu (ST) ve stent-içi restenozdur (SİR). Son yıllarda restenozu önlemek için neointima oluşumunu engelleyen maddelerle kaplı ve implantasyondan sonra bunları salıveren ilaç kaplı stentler (İKS)

geliştirilmiştir. Bu stentlerin aslında mekanik olarak diğer çıplak metal stentlerden (ÇMS) farkı yoktur. İlaç kaplı stentler ÇMS'lerin vasküler iskele oluşturma faydalarının tümüne sahiptir ve buna ilave olarak stent implantasyonundan sonraki ilk aylarda, zedelenen damar duvarında reendotelizasyonun olduğu kritik dönemde neointimal yanıtı farmakolojik olarak inhibe eder. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu tarafından 2003 yılında ilk onay verilen İKS'ler sirolimus (rapamisin) ve paklitaksel salımlı stentlerdir (8). İlaç kaplı stentlerin önemli komplikasyonlarından olan ST oluşma riski ÇMS'lerle yaklaşık olarak eşittir, fakat SİR oluşma riski belirgin olarak azalmıştır. Sirolimus kaplı stentlerle yapılan RAVEL çalışmasında 6 ayda restenoz oranı çıplak stentlerde %26.6 iken, sirolimus kaplı stentlerde % 0 bulunmuştur (9).

Günümüzde gelişen stent teknolojisine rağmen, erken veya geç dönemde gelişebilen, ST ve SİR stent kullanımı önündeki en büyük problemdir. Koroner anjiyografiyi (KAG) tamamlayıcı bir tetkik olarak kabul edilen intravasküler ultrason (IVUS) sayesinde lümen çapı ve alanı, arteriyel duvar yapısı, aterosklerotik plak genişliği ve darlık oluşturan lezyondaki arteriyel akım özellikleri hakkında önemli bilgiler vermektedir. Kardiyak görüntüleme alanında son yıllarda kendisine önemli bir yer bulan IVUS, çok küçük boyutta minyatürize edilmiş ultrason probunun bir damar içine girebilen kateterin ucuna yerleştirilebilmesi ile kullanım alanına girebilmiştir. Colombo ve ark.'nın çalışmalarına dayanarak IVUS tarafından sağlanan damar ve stent geometrisi ile ilgili bilgiler, subakut stent trombozu insidansını (<%1) ve semptomatik restenoz oranını anlamlı düzeyde düşüren stent içinden yüksek basınçlı balon dilatasyonu ile optimal stent takılması kavramını geliştirmede yararlı olmuştur (10). İntravasküler ultrason rehberliğinde stent takılması ve postdilatasyon için daha büyük balonların kullanılması işlem sonunda elde edilen damar lümen boyutlarının daha büyük olmasına neden olur (11). Çok merkezli *Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansio* (CRUISE) çalışması, işlem sonunda elde edilen büyük damar lümeninin, restenozda ve hedef damar revaskülarizasyonunda azalma sağladığını göstermiştir (12). Çoğu İKS çalışması, IVUS analizini birincil ya da ikincil son nokta olarak kullanır. İntravasküler ultrason, intimal hiperplazi gelişimini ölçme ve farklı İKS etkinliğini ortaya koyma özelliğine sahiptir. Stent-içi restenozun

tedavisi amacıyla yapılan İKS implantasyonu sırasında daha önce yerleştirilen stentin gereği kadar ekspanse edilmemesinin anlamlı düzeyde başarısızlık nedeni olduğu ortaya konmuştur. İntimal hiperplazinin yaygın İKS kullanımıyla belirgin olarak azaltılmasından sonra, mekanik sorunlar temelde stent implantasyonu sırasında oluşan ST ve SİR'in başlıca sebebi olma özelliğini taşıyor (13). Bundan dolayı, IVUS'un rehberliği de bu tür mekanik sorunların anlamlı düzeyde azaltılmasıyla İKS implantasyonunun sonucunu iyileştirmede hali hazırda faydalı olabilmektedir. Bu nedenlerle bu çalışmada IVUS eşliğinde İKS implantasyonu uygulanan ve IVUS kullanılmadan yalnız koroner anjiyografi eşliğinde İKS implantasyonu uygulanan hastaları iki grup halinde retrospektif olarak inceleyerek etkinlik araştırması yapılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalığının tedavisinde girişimsel yöntemlerin keşfi başarı kadar bir takım sorunları da beraberinde getirmiştir. Bunlar esas olarak akut/subakut tıkanma ile kronik dönemde gelişen restenozdur. PTCA sonucu indüklenen trombolitik ve inflamatuvar yol kaskadları, elastik recoil ve negatif damar remodelingin restenoz gelişimindeki temel olaylar oldukları anlaşıldıktan sonra girişimsel kardiyoloji alanında akut tıkanma ve restenoz mekanizmalarının giderilmesine yönelik hızlı ilerlemeler kaydedilmiştir. İnvazif kardiyolojide intrakoroner stentlerin kullanılması ile akut tıkanma ve restenoz oranlarında anlamlı azalma sağlanmıştır (14). Son yıllarda restenozu önlemek için neointima oluşumunu engelleyen maddelerle kaplı ve implantasyondan sonra bunları salıveren İKS'ler geliştirilmiştir. Bu stentlerin aslında mekanik olarak diğer çıplak stentlerden farkı yoktur. İlaç kaplı stentler çıplak metal stentlerin vasküler iskele oluşturma faydalarının tümüne sahiptir ve buna ilave olarak stent implantasyonundan sonraki ilk aylarda, zedelenen damar duvarında reendotelizasyonun olduğu kritik dönemde neointimal yanıtı farmakolojik olarak inhibe eder. Şu anda Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu tarafından onay verilen İKS'ler sirolimus (rapamisin), paklitaksel, everolimus ve zotarolimus salıverirler. İlaç kaplı stentlerin önemli komplikasyonlarından olan ST oluşma riski çıplak metal stentlerle yaklaşık olarak eşittir, fakat SİR oluşma riski belirgin olarak azalmıştır. İlaç kaplı stentlerde subakut ST sıklığı çıplak metal stentlerle benzer oranlarda olmasına karşın endotelizasyon geciktiği için geç tromboz olasılığı daha fazladır (15). Bu nedenle ST ve SİR gelişimini belirleyici faktörlerin bilinmesi ve bunlara önlem alınması son derece önem arz etmektedir.

2.1. Stent Trombozu ve Restenoz

2.1.1. Tanım

Stent trombozu stentlenmiş segmentin trombotik oklüzyonu olarak tanımlanır. Stent trombozunu düşündüren olayın kesinlik düzeyine göre kesin, muhtemel ve mümkün ST, stent trombozuna kadar geçen süreye göre erken, geç ve çok geç ST şeklinde iki farklı sınıflandırma yapılıyor. Kesin ST anjiyografik veya patolojik

olarak doğrulanmış stent trombozudur. Anjiyografik doğrulama 5 mm uzunluğunda stent içi trombüs ile birlikte akut iskemi semptomları, elektrokardiyografide yeni değişiklik ve kardiyak enzimlerde tipik artma veya düşme durumlarından en az birinin olmasıdır. Patolojik doğrulama otopsiyle ya da trombektomide çıkartılan dokunun incelenmesiyle yeni ST'nin doğrulanması durumudur. Muhtemel ST klinik tanıdır, ilk 30 gün içinde açıklanamayan herhangi bir ölüm veya ilk işlemde sonraki süreye bakılmaksızın herhangi bir başka açık neden olmadan ve stent trombozunun anjiyografik doğrulanması olmaksızın, yerleştirilen stent bölgesinde akut iskemi ile ilişkili herhangi bir miyokard infarktüsü (MI) oluşması durumudur. Mümkün ST stent yerleştirildikten sonra, 30. günden itibaren izleminin sonuna kadar olan sürede açıklanamayan herhangi bir ölüm şeklinde tanımlanır. Zaman yönünden sınıflamada erken ST >0 gün ile ≤30 gün, geç ST >30 gün ile ≤1 yıl, çok geç ST >1 yıl olarak tanımlanır. Erken ST da akut ST ≤1 gün ve subakut ST >1 gün ile ≤1 ay şeklinde iki altgruba ayrılıyor (16). Günümüzde perkutan koroner girişimlerde (PKG) en korkulan komplikasyon erken stent trombozudur. Akut ST gelişen olgularda mortalite %20-26, subakut ST gelişen olgularda %15-48 oranında verilmektedir (17-18). ST sıklıkla implantasyonun ilk günlerinde meydana gelir. Stentlenen damar görece küçük veya iyi düzeyde kollateralize olduğunda ST asemptomatik olabilir ama çoğu hasta kararsız anjina, MI ya da ani ölüm ile prezente olurlar. Olguların %50'den fazlası MI geçirirler. Stent teknolojisindeki ve stent implantasyon tekniklerindeki gelişme ile beraberinde ikili antiagregan olan asetilsalisilik asit (ASA) ve klopidogrel tedavisi uygulanması erken ST sıklığını %1'in altına indirmiştir (19).

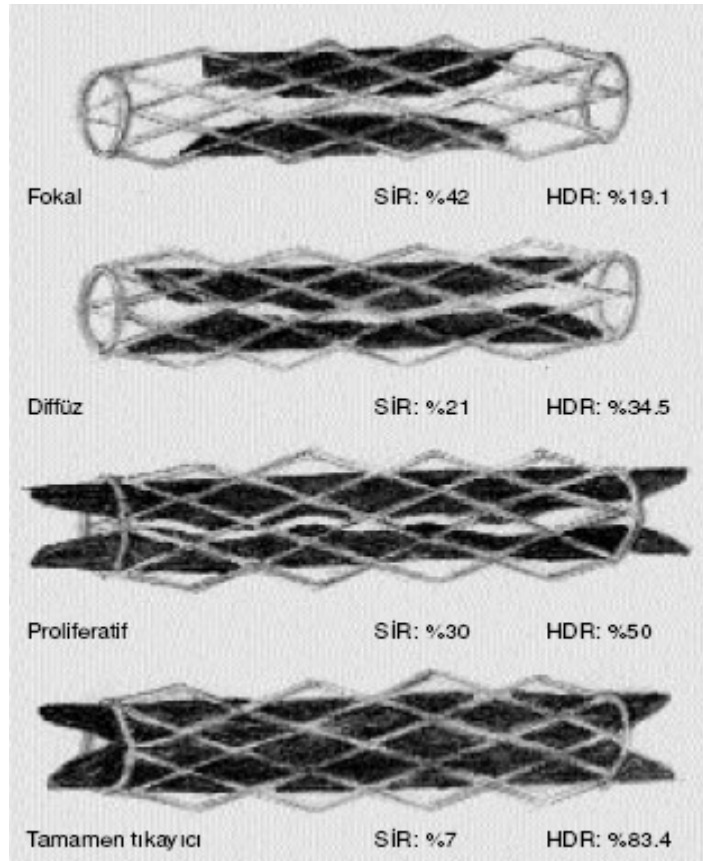
Restenozun tanımlanmasında literatürde bir çok tanımlama yapılmıştır ve bu konu üzerinde belirgin bir konsensus oluşturulamamıştır. Ana konu restenozun en iyi anjiyografik mi?, fonksiyonel mi?, yoksa klinik mi? olarak tanımlanabildiğidir (20). Anjiyografi aslında lümenografi olduğu için kısıtlılıkları vardır ve genellikle lezyon şiddetini olduğundan az gösterir (21). Restenoz gelişimi sırasında damarda oluşan remodeling ve genel olarak çapın büyümesi bu yöntemle tam gösterilemez. Bu dönemde artan plak materyali, yani gelişen histolojik restenoz ancak IVUS ile gösterilebilir (22).

Başlıca anjiyografik restenoz tanımlama kriterleri (23) :

- 1-Kontrol anjiyografisinde damar lümeninde %50'den fazla darlık görülmesi,
- 2-Kazanılan lümenin %50'sinden fazlasının kaybedilmesi,
- 3-İşlem sonucu %50'nin altına inen darlığın kontrolde %70 veya daha fazla darlık göstermesi.

Restenoz tanımlanırken unutulmaması gereken bir durum da psödorestenozdur. Yani, aslında dilate edilen darlıkların yaklaşık %15'inde dilatasyon yeterli olmadığı için ilk dakikalar içinde damar lümeninde elastik recoil sonucunda bir miktar yeniden daralma olmaktadır. Bu olgularda 6 ay sonra gerçek restenoz gelişme olasılığı çok daha yüksektir (24).

Günümüzde, SİR sınıflamasında en çok kullanılan, Mehran ve ark. tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır (25). Dört tip SİR tanımlanmaktadır: Fokal (uzunluk <10 mm); diffüz (uzunluk >10 mm); proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm); tıkaçıcı (Şekil 2.1). Ayrıca, fokal SİR, stentle lezyon ilişkisine göre A'dan D'ye doğru dört altgruba ayrılır. Hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) SİR'nin tipiyle yakından ilişkili olduğundan, bu sınıflama prognostik önem taşır. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesiyle diffüz SİR'den ziyade fokal SİR oranı artmaktadır (26).



Şekil 2.1. Stent-içi restenoz sınıflaması, sıklığı ve HDR oranı.

2.1.2. Stent Trombozu ve Restenoz Gelişimini Belirleyici Faktörler

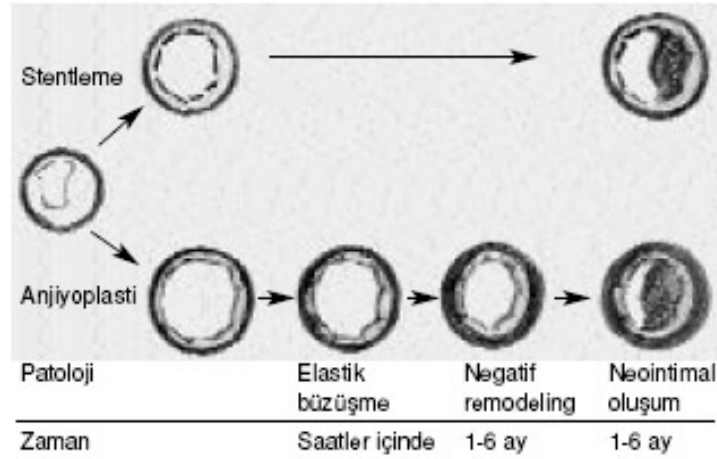
Erken ST için ÇMS ve İKS için benzer faktörler, geç ST’de İKS için farklı mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. ST öngördürücülerini belirlemek üzere yapılan bir değerlendirmede, çeşitli çalışmalarda erken ST ile bağıntılı olduğu gösterilmiş hastayla ilişkili veya işlemle ilişkili 15’ten fazla faktör belirlenmiştir. Oysa işlemin ardından ilk günlerde görülen ST paterninin stent implantasyonunun esas olarak teknik yönleriyle (yetersiz genleşme ve diseksiyonlar gibi) ilişkili olabileceği hipotezi savunulmuştu, halbuki 2 büyük ölçekli kayıt sisteminden elde edilen veriler yaş, hipertansiyon (HT), sigara içme, böbrek yetmezliği, başvuru sırasında akut koroner sendrom bulunması, sol ventrikül fonksiyonu ve kadın cinsiyetin de erken ST ile bağımsız ilişki gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (27-28). Ne yazık ki tutarlı verilerin olmaması ve toplam olgu sayısının düşüklüğü bu öngördürücülerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Tersine, daha geç ortaya çıkan

ST formu gecikmiş endotelizasyon ile ilişkilendirilmiş ve bir ilaç ya da polimere verilen aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu bildirilmiştir (29). Geç ST'nin en yaygın öngördürücülerinin başvuru sırasında akut koroner sendrom bulunması, diyabetes mellitus (DM) ve sol ön inen koroner aretere (LAD) stent yerleştirilmesi olduğu kanıtlanmıştır (27-28). Dünya genelinde geç ST'nin İKS implantasyonundan sonra daha sık olup olmadığı tartışılırken, 2006 yılı sonlarında sonuçları açıklanan bazı çalışmalarda İKS'li hastalarda geç ST'nin beklenenden daha sık ortaya çıkması ibreyi tersine çevirdi ve 2007 yılında İSS kullanımında belirgin düşme yaşandı. Ancak peşisıra sonuçları açıklanan randomize çalışmalar, metaanalizler ve kayıt sonuçlarına bakıldığında İKS'li hastalarda görülen ST oranlarının ÇMS'li hastalardan farklı olmadığı anlaşıldı. Bununla birlikte, ÇMS olgularına kıyasla İSS sonrası görülen ST daha geç olma eğilimindedir (30-31). Çalışmalardan elde edilen veriler İKS kullanılan hastalarda ilk 4 yılda ST sıklığının her yıl için %0,3-0,6 olarak devam ettiğini göstermektedir. Stent implantasyonu sonrası önerilen ikili antitrombotik olan ASA ve klopidogrel tedavisine olan direnç, endotelizasyonun tam olarak gerçekleşmemesi, ya da trombüs oluşumunu tetikleyen farklı İKS platformları geç ST'nin muhtemel sebepleri olarak düşünülmektedir (32-33).

İlaç kaplı stentlerde akut ve subakut ST gelişimini belirleyici faktörler hasta, lezyon, stent ve işlemle ilişkili faktörler şeklinde başlıca dört grup altında toplanabilir. Hasta ile ilişkili faktörler yaş, cinsiyet, HT, DM, sigara içme, böbrek yetmezliği, başvuru sırasında akut koroner sendrom bulunması, sol ventrikül fonksiyonu ve hastanın antitrombotik tedaviye cevabı şeklinde özetlenebilir. Bu faktörler ST oluşumunu artırır (27-28). Lezyon ile ilişkili faktörler lezyonun bulunduğu damar çapı, lezyon uzunluğu, stent implante edilen lezyon sayısı, lezyonun olduğu koroner arter ve yerleşim yeri (ostiyal, bifürkasyon lezyonlar), minimal lümen çapı (MLÇ) gibi belirteçlerdir. Stent ile ilişkili faktörler İKS'nin yüzeyindeki polimerle ilgilidir. Son olarak işlemle ilişkili faktörler stent ucu diseksiyonu, tam olmayan stent ekspansiyonu ve inkomplet stent apozisyonu gibi durumlardır. Bu gibi durumlar ST oluşma riskini artırır.

Restenoz, travmaya uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücresel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır. Bu süreçte, birçok vazoaaktif madde,

trombojenik ve mitojenik faktörler salınır. Başlıca iki temel olay dikkat çeker; arteryel yeniden biçimlenme (remodeling) ve neointimal hiperplazi (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi (34).

Arteryel yeniden biçimlenme: Aterosklerotik plak oluşumu sırasında doğal olarak pozitif biçimlenme gelişebilir. Negatif biçimlenme, balon anjiyoplasti restenozunun başlıca nedenidir. Anjiyoplasti sonrasında pozitif biçimlenme gelişebilir, ancak elastik büzüşmeden (*elastic recoil*) dolayı bu kazanç önemli oranda azalır. Koroner stentlerle bu olayın üstesinden gelinmesine karşın, yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması veya bunun zedelenmeye karşı media veya adventisyanın yanıtını gösterip göstermediği bilinmemektedir.

Neointimal hiperplazi: Balon travmasıyla aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden tromboksan A₂, serotonin ve trombosit kökenli büyüme faktörü gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır. Düz kas hücrelerinde, c-fos, fos B, jun-B ve jun-D gibi mitojenik proto-onkogen düzeyleri artar ve hücreler kontraktıl fonksiyonu yerine sentez işlevi görürler (35). Normalde G₀ fazında olan düz kas hücrelerinin %20 ile %40'ı üç gün içinde hücre siklusüne girer. Bu hücreler ayrıca, CD-44, ürokinaz-plazminojen aktivatör reseptör, alfa integrin, değiştirici büyüme faktörü, MDC-9 gibi promigratuvar proteinleri salarlar. Sonuç olarak, aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç ederler. Ayrıca, hücre-dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak suretiyle neointima gelişmesine neden

olurlar. Adventisyadaki miyofibroblastlar da intimaya göç edebilirler. Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur; çünkü, sağlam endotelden salınan nitroz oksit düz kas hücre büyümesini önler.

Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal oluşum/hiperplazi SİR'in başlıca nedenidir (36). Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, SİR lezyon örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir. Stent sonrası neointimal oluşum, mediyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler. Dolayısıyla, proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir. Primer plaklara kıyasla, restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır. Bundan dolayı, SİR'in önlenmesinde, hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyecek bir yöntem daha yararlı gibi görünmektedir. Stentleme sırasında, plağın lezyona yakın segmentlere aksiyal hareketi de neointimal oluşuma katkıda bulunabilir (37).

Elastik büzüşme: Koroner arterlerin iç ve dış elastik membranlarında bol miktarda elastik lif vardır. Balonun şişirilmesiyle gerilen bu lifler, balonun söndürülmesini izleyen saniyeler veya dakikalar içinde büzüşür ve lümen alanında %40'a varan kayba yol açarlar. Ancak, stentler aşırı gerilmeye bağlı gelişen bu fenomeni önemli oranda azaltır.

Trombüs organizasyonu: Perkütan koroner girişim endotelde bozulmaya ve mediyal diseksiyona yol açar. Kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal içeriğin açığa çıkması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Fibrin ve trombositler stent stratları üzerinde birikir. Stent-içi restenoz yerinde fibrin ve trombositlerin, neointimal oluşum ve aşırı neovaskularizasyonla ilişkisi, mural trombüs organizasyonunun restenoza katkıda bulunabileceğini gösterir. Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir (38).

İnflamasyonun rezolüsyonu: Hayvan modellerinde, zedelenmeye yanıt olarak, lümeden trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon izlenmiştir. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya remodelinge yol açan birçok

fibrinolitik enzim salınır. Stentleme sırasında mediyal zedelenme olması durumlarında, SİR ile inflamasyon ve lipid içeriğın penetrasyonu arasında yakın ilişki bildirilmiştir. Bazı inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SİR'in bütün evrelerinde bulduklarından, inflamasyonun rezolüsyonu restenozda önemli bir rol oynar.

Restenozu öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler Tablo 2.1'de özetlenmiştir (39). Bu faktörler, hasta, lezyon ve prosedür ile ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Hastaya ait faktörlerin en önemlisi diyabet varlığıdır; çünkü, diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi, glikoprotein IIIa PIA1/PIA2, plazminojen aktivatör-inhibitör-1, haptogloblin 2/2, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi genetik faktörler de restenozda rol oynamaktadır.

Tablo 2.1. Stent-içi restenoz göstergeleri.

Hastayla ilgili	İşlemlle ilgili	Lezyona ilişkin
Diyabetes mellitus*	Stent uzunluğu*	Önceki SİR*
Kararsız anjina	Stent overlap'i	Yüksek dereceli restenoz
Hipertansiyon	Stent sayısı	Küçük damar çapı*
DD-genotipi (ACE geni)	Son minimal lümen çapı	Uzun lezyon
	Son kesitsel alan	Safen ven grefti
	Yüksek balon:arter oranı	Sol ön inen arter lezyonu*
	Stent tipi	Ostiyal lezyon*
		Kalsifikasyon

*: ilaç kaplı stent restenozu için bağımsız belirteçleri gösterir.

Restenozu azaltmada en olumlu sonuçlar İKS'lerle alınmıştır. Birçok ilaç bu amaçla araştırılmış ve halen de araştırılmaktadır. Bunların başlıcaları, en yaygın olarak kullanılan sirolimus (*rapamycin*), taksolimus (*paclitaxel*), everolimus ve zotarolimus olmak üzere, deksametazon, tirozin kinaz inhibitörü, nitrik oksit ve

estradioldür. *De novo* darlıklarda alınan başarılı sonuçlar, SİR tedavisi için dayanak oluşturmaktadır. İKS'lerle yapılan çalışmalarda bildirilen restenoz oranları Tablo 2.2'de özetlenmiştir (40).

Tablo 2.2. İlaç kaplı stentlerle yapılan çalışmalarda bildirilen restenoz oranları.

Çalışma	İlaç	Dizayn	Hasta sayısı	Süre (ay)	Restenoz (%)	HLR (%)	ÖKO (%)
TAXUS IV	Taksolimus	Randomize	662	9	7,9	3,0	7,6
TAXUS VI	Taksolimus	Randomize	219	9	9,1	18,9	22,5
SIRIUS	Sirolimus	Randomize	533	9	8,9	4,1	8,6
E-SIRIUS	Sirolimus	Randomize	175	9	5,9	4,0	8,0
RAVEL	Sirolimus	Randomize	120	12	0,0*	0,0	5,8
RESEARCH	Sirolimus	Kayıt	508	12	–	3,7	9,7

*: 6 aylık anjiyografik restenoz; HLR: Hedef lezyon revaskularizasyonu; ÖKO: Önemli kardiyak olay.

2.2. İnvasküler Ultrason

İnvasküler ultrason hem koroner arter lümeni, hem de damar duvarının yüksek çözünürlüklü kesit görüntülerini veren, perkütan yolla yapılan bir tekniktir. İnvasküler ultrasonun uygulanması oldukça güvenli olmasına rağmen IVUS kullanım sıklığı merkezler arasında çok farklılık göstermektedir. Bazı merkezlerde, girişimlerin çoğunda kullanılmasına rağmen bazı merkezlerde sadece belirli klinik vakalarda, bazı merkezlerde ise ya yeterli tecrübesi olan operator yokluğundan ya da maddi imkansızlık nedeniyle hiç kullanılmamaktadır. İnvasküler ultrason perkütan koroner arter girişim üzerine yapılan çalışmalarda oldukça önemli bir değerlendirme aracı olduğu gibi, anjiyografinin gösterebildiğinin çok ötesinde kesit görüntü bilgisi verdiği için klinik uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır (41). Anjiyografik açıdan ciddiyeti şüpheli olan koroner lezyonlarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, anjiyoplasti işleminde yol gösterici olması, kullanılacak cihaz veya stent seçimi ve işlem sonrası sonucun değerlendirilmesi IVUS'u pratik bir klinik araç haline getirmektedir. Anjiyografinin sadece lümen içi görüntüleme yapabilmesi, lümenal alan kaybı yapmayan lezyonları saptayamaması oldukça önemli bir kısıtlılıktır.

Nekropsi çalışmaları KAG'nin aterosklerozun yaygınlığını göstermede yetersiz kaldığını göstermektedir (42). Lezyonun diffüz veya egzantrik olması KAG'de ciddiyetinin saptanmasını güçleştiren unsurlardır. Aterosklerozun erken evrelerinde lüminal açıklığı korumak adına damar dış çeperinin dışarı doğru büyümesi olarak tanımlanan pozitif yeniden şekillenme (pozitif remodelling) de anjiyografik değerlendirmeyi güçleştirir. Pozitif yeniden şekillenme nedeniyle KAG'de lümen kaybı görülmezken damar duvarında büyük bir aterom plağı bulunabilir. Özellikle akut koroner sendromların, lezyonların erken evrelerindeki plaklardan kaynaklandığı değerlendirildiğinde anjiyografinin kısıtlılığı daha iyi anlaşılmaktadır (43).

Koroner anjiyografi ile IVUS'u karşılaştırırsak, anjiyografi sadece lümeden geçen kontrast maddenin silüetini gösterirken IVUS çok daha fazla tanısal ayrıntıyı ölçülebilir düzeyde elde etmemizi sağlar;

- 1-Stent pozisyonu ve açılımının ölçülmesi,
- 2-Lümen ve plak şekillerinin izlenmesi ve boyutlarının ölçülmesi,
- 3-İntima, media ve adventisyanın şekil ve yapısının belirlenmesi,
- 4-Plak yapısının belirlenmesi (fibröz, fibröz-yağlı, kalsifiye plak ayırımı).

Birçok çalışmada IVUS'un kardiyoloğun tedavi seçimini oldukça etkilediği gösterilmiştir. Örneğin 313 hedef lezyon üzerinde anjiyografik görüntülerle belirlenen tedavi seçeneklerinden %41'i IVUS'la daha fazla bilgi edinildikten sonra değiştirilmiştir (44).

2.2.1. Teknoloji

İntravasküler ultrason, çok küçük boyutta minyatürize edilmiş ultrason probunun bir damar içine girebilen kateterin ucuna yerleştirilebilmesi ile kullanım alanına girebilmiştir. Genelde mekanik ve elektronik (*phased array*) olmak üzere 2 temel transduser teknolojisi ile görüntü alınır. Mekanik olanı daha yaygın kullanımda olup kateter ucuna yerleştirilmiş tek bir kristalin hızla dönmesi (1800 devir/dk) ile görüntü elde edilir. Kateterin uzun eksenine dik olarak yerleşen bu kristalin tam dönmesi ile vasküler yapının kısa eksen görüntüsü elde edilir. Bu görüntünün, 40 MHz gibi bir frekans kullanımı ile, rezolüsyonu 100-120 mikron civarındadır.

Kullanılan bu yüksek frekans nedeniyle bir yandan yüksek rezolüsyonlu görüntü alınırken diğer yandan da incelenebilen alan çapı düşer. Transdüserin dönmesini sağlayan santral bağlantıya (şaft) gereksinim duyması nedeniyle kateter fleksibilitesi de azalır. Ayrıca, kateter dışarıdan mekanik dönmeyi sağlayan motor ünitesine de ihtiyaç duyar (45). Elektronik transdüserlerde ise, sabit, kateter ucuna dairesel yerleştirilmiş 64 kristalden elde edilen verilerin bir araya getirildiği ve yine damarın kısa eksen görüntüsünün alındığı bir teknoloji kullanılır. Burada kristallerin dönmesi gerekmediği için ortada bir şaft yoktur; dolayısı ile kateter daha esnek hale gelerek kıvrımlı bölgelerde ilerletilmesi daha kolaydır. Ancak, bu sistem daha kompleks programlara ihtiyaç gösterir. Bu nedenle temporal, yüzeysel rezolüsyonu bilgisayar teknolojisinin hızına bağlı olarak daha düşüktür (46).

Koroner arter görüntülemesinde kullanılan IVUS kateterleri yüksek frekanslı kateterler olup 20 ile 50 MHz arasında değişir. İntravasküler ultrason kateterlerinin kalınlıkları da 2,6-3,2 F arasında değişir ve genellikle 6-7 F kılavuz kateterlerin içinden geçirilebilirler. Kateterler, dışarıdan motorize bir geri çekme cihazına bağlanarak sabit bir hızda geri çekme işlemi yapılarak, lezyonun ölçülerinin daha doğru elde edilmesine çalışılır. Transdüserden gelen verilerin işlendiği ve görüntüye çevrildiği ultrason cihazı da sistemin ana merkezi olarak fonksiyon görür. Benzer sistemi, kardiyak yapıların görüntülenmesi amacıyla da kullanmak mümkündür. Burada sorun, IVUS'da kullanılan transdüserlerin yüksek frekansları nedeniyle doku penetrasyon mesafesinin kısa olmasıdır. Bu nedenle geliştirilmiş 10 MHz civarında frekansa sahip transdüserlerle yaklaşık 4 cm'lik bir penetrasyon sağlanmıştır (47).

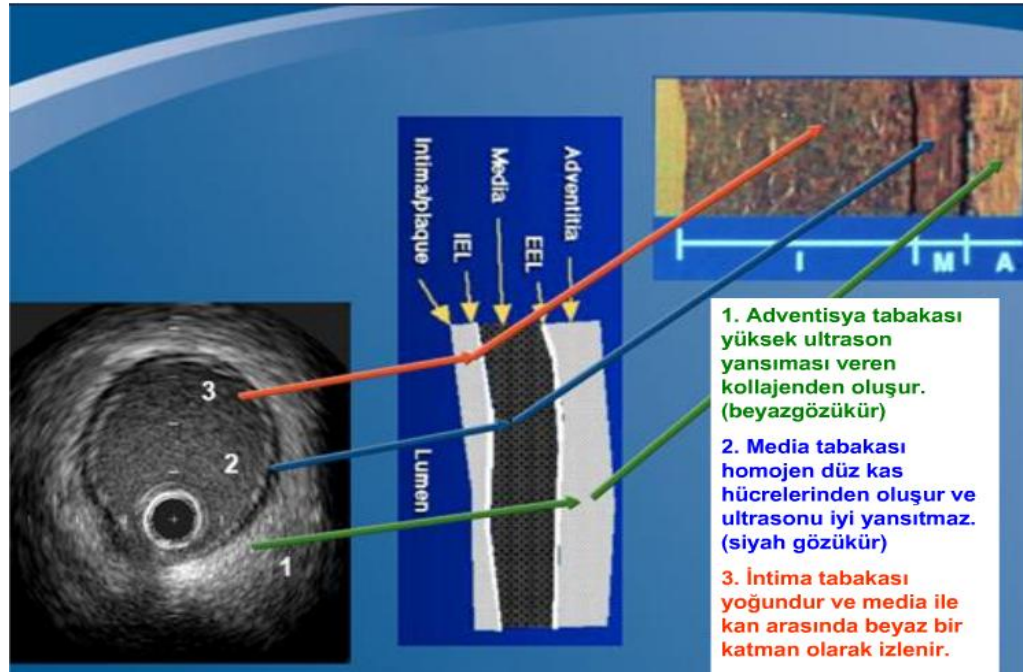
İntravasküler ultrason işleminde ultrason kateterinin görüntü elde edebilmesi için, ilgili arter veya arter dallarının içinde ilerletilmesi gerekir. Bu nedenle, IVUS'un bir görüntüleme aracı olarak kullanımı sınırlıdır. Tüm koroner arter sisteminin bu yöntemle görüntülenmesi teknik olarak mümkün değildir. Bu yüzden, IVUS'un KAG ile bire bir mukayese edilmesi uygun değildir. İntravasküler ultrason, seçilen arter bölgeleri ve seçilen amaca yönelik olarak kullanılmalıdır. Yani, IVUS koroner anjiyografinin bir rakibi değil, onun ve perkütan girişimlerin tamamlayıcı bir yardımcısı olarak düşünülmelidir. Nitekim geriye doğru bakıldığında, günlük invaziv uygulamalarda IVUS'un en önemli etkisinin lokal olarak kullanılan stentlerin

yerleştirilme mekanizmalarını ortaya çıkararak, rutin perkütan tedavilerde stentin bugünkü durumuna gelmesini sağlamak olduğu görülmektedir (48). Ülkemizde yaygın olmasa da, kardiyak transplantasyonun takibinde görülebilen diffüz arteriyopatinin ortaya konmasında da rolu büyüktür. Genel manada düşünüldüğünde, IVUS'un önemli bir özelliği de araştırma amaçlı kullanmaya çok uygun bir yöntem olmasıdır. Koroner arter dışındaki yapıların ve onların patolojilerinin incelenmesinde de önemli katkıları vardır (49).

2.2.2. Değerlendirme

İntravasküler ultrason damarın tomografik kesitlerinin gerçek zamanlı video formatında görünmesini sağlar. Günümüzdeki IVUS sistemlerinin çözünürlüğü 100-150 μm 'dir. Görüntünün merkezinde IVUS kateterine ait yaklaşık 1 mm çapında keskin sınırlı dairesel siyah-gri halka bulunur. Kateterin etrafında lümeneye ait siyah ekolüsen bir alan bulunur. Bu alan içinde kan elemanlarından kaynaklanan yansımalar izlenebilir. Görüntülerin değerlendirilebilmesi için iki önemli unsurun net olarak tanımlanması gerekir: kan/intima sınırı (lüminal sınır) ve media/adventisya sınırı. Lümenal sınır kateterin gerisindeki ilk parlak hattır. Sınırın belirgin olmadığı durumlarda kılavuz kateterden yapılan salin enjeksiyonları gerçek sınırın ortaya çıkmasına yardımcı olur. Lümenin etrafında intima, media ve adventisyadan oluşan 3 tabakalı damar duvarı izlenir (Şekil 2.3). Normal bir damarda intima çok ince olduğundan görüntülenemeyebilir ve sadece internal elastik lamina izlenebilir. Yetişkin insanlarda intima kalınlığı 0,25-0,50 mm olup yaşla birlikte kalınlık artar. İntima aterosklerotik hastalıkla birlikte kalınlaşabildiği gibi yaşlılıkla birlikte fizyolojik bir kalınlaşma da gözlenebilir. Hastalıklı damarlarda ise kalınlaşmış intima ekojen bir görüntü verebilir. Ek olarak, kıvrımlı segmentlerde ve bifürkasyon noktalarında olduğu gibi duvar geriliminin arttığı yerlerde intima fizyolojik olarak kalınlaşabilir (50). Media, internal elastik lamina ve eksternal elastik lamina arasında yer alan kısmen ekolüsen bir alandır. Media esas olarak düz kas hücrelerinden oluşan musküler bir tabakadır. Medianın kalınlığı 125-350 μm arasında değişmektedir. Media kalınlığı da yaşla ve aterosklerotik hastalıkla birlikte artar. Eğer media aterosklerotik hastalık tarafından tamamen yıkılmışsa, ayrı bir tabaka şeklinde gözlenemeyebilir. Normal arterlerde adventisya en ekodens alandır ve mediayı

çevreler. Kollajen ve elastik dokudan oluşan adventisyanın kalınlığı 300-500 µm'dir. İntravasküler ultrason ışını arteryel duvar dışına penetre olarak kardiyak venler, miyokard ve perikard gibi perivasküler yapıların görüntülenmesini sağlayabilir.



Şekil 2.3. İntima, media ve adventisyanın IVUS görüntüsü.

2.2.3. Endikasyonları

İntravasküler ultrason endikasyonları Amerikan Kardiyoloji Birliği/Amerikan Kalp Birliği'nin 2005 yılında revize ettiği perkütan koroner girişim kılavuzunun ilgili bölümünde şu şekilde sınıflandırılmıştır (51):

Sınıf I

Endikasyon yoktur.

Sınıf IIa

1-Stent implantasyonu sonrası işlem başarısını değerlendirmek (stentin yerleşimi ve stentin minimum lümen çapı). (Kanıt düzeyi: B)

2-Stent restenozunun mekanizmasının (yetersiz açılım, neointimal proliferasyon) ve uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi (vasküler brakiterapi, tekrar balon ekspansiyonu). (Kanıt düzeyi: B)

3-Kritik olduğu düşünülüp, anjiyografik olarak görüntülenmesi zor olan lezyonların değerlendirilmesi. (Kanit düzeyi: C)

4-Perkütan koroner girişim sonrası sub-optimal anjiyografik sonuçların değerlendirilmesi. (Kanit düzeyi: C)

5-Rotasyonel atarektomi planlanan hastalarda, koroner kalsiyum plaklarının varlığının ve yayılımının belirlenmesi. (Kanit düzeyi: C)

6-Direksiyonel koroner atarektomiye kılavuzluk etmede, plak lokalizasyonu ve içeriğinin belirlenmesi. (Kanit düzeyi: B)

Sınıf IIb

1-Klasik anjinal semptomları ve fonksiyonel testler sonucu iskemisi olup, anjiyografik olarak fokal darlık saptanmayan ya da hafif KAH tespit edilen hastalarda koroner aterosklerozun yaygınlığının değerlendirilmesi. (Kanit düzeyi: C)

2- Perkütan koroner girişim öncesi optimal revaskülarizasyon şeklinin seçilmesi amacıyla lezyon özelliklerinin ve damar çapının optimal değerlendirilmesi. (Kanit düzeyi: C)

3-Kardiyak transplantasyon sonrası gelişen koroner aterosklerozun teşhis ve tedavisi için. (Kanit düzeyi: C)

Sınıf III

1-Anjiyografik tanının kesin olması ve girişimsel tedavi düşünülmemesi. (Kanit düzeyi: C)

2.2.4. Ultrasonografik Ölçümler ve Tanısal Uygulamalar

İntravasküler ultrasonun KAG'den en önemli farklarından biri kesin hesaplamaların yapılabilmesidir. Maksimal stenoz ve referans segmentte çap ve alan ölçümleri dijital olarak yapılabilir (52). Referans segment lezyona komşu 10 mm'lik mesafe içinde en az plak yükünün bulunduğu en geniş lümen alanı olarak kabul edilir. Damar çaplarının doğru bilinmesi girişimsel yöntemlerdeki balon ve stent seçiminde rehber rol oynayabilir. Lümen kesit alanı bilgisayar aracılığıyla planimetrik olarak ölçülür. Damar alanı ise eksternal elastik membran tarafından çerçevelenmiş alandır (53). Plak alanı damar ve lümen alanı arasındaki farkın alınmasıyla hesaplanır. Plak alanının damar alanına orantılanması plak yükünü verir.

Minimum ve maksimum lümen çapları lümenin merkezinden geçen en kısa ve en uzun çaplardır. Maksimum ve minimum lümen çapı arasındaki farkın maksimum lümen çapına oranlanması lümen egzantritesini verir. Lümen alanı darlığı ise referans lümen alanı ve maksimum darlık alanı arasındaki farkın referans alana oranlanmasıyla bulunur. Tüm ölçümler diyastol sonunda yapılır. Anjiyografik olarak karar verilemeyen orta dereceli lezyonlarda IVUS'la yapılan minimum lümen alanı hesaplamaları klinik karar vermede yardımcıdır. Nitekim %60-70 alan stenozu veya $<3-4 \text{ mm}^2$ lümen kesit alanı hemodinamik açıdan önemli stenozu gösterir (54-55).

İntravasküler ultrason ve anjiyografi arasında lümen ölçümleri bakımından bir kıyaslama yapıldığında ateroskleroz göstermeyen damarlar için genellikle yakın bir korelasyon varken hastalıklı segmentler için sadece orta dereceli bir korelasyon bulunmaktadır. Kıyaslamalı çalışmalarda IVUS ile KAG arasındaki en büyük farklılık mekanik girişimlerden sonra meydana gelmektedir. Bu durumda lümen şekli plak fissürleri veya derin duvar diseksiyonlarıyla oldukça kompleks bir hale gelebilir (56).

Aterosklerotik plağın yaygınlığı ve ciddiyetinin bir göstergesi olan kalsiyumun in vivo gösterilmesinde de IVUS oldukça duyarlıdır. Kalsiyum birikimleri, hiperekojen ve güçlü akustik gölgelenme yapan plaklar şeklinde görülür ve IVUS'la kolaylıkla tanınır.

Girişimsel kardiyolojide IVUS'un en sık kullanıldığı alanlardan biri de stent işlemine kılavuzluk sağlamasıdır. Metalik stent stratlarının kendine has bir görüntüsü varken, stent içindeki neointimal proliferasyon ekojenitesinin düşük olması nedeniyle net olarak görülemeyebilir veya trombüsle karışabilir. Stent implantasyonu sonrası stent kesit alanı, maksimum ve minimum stent çapları hesaplanabilir. Stent simetrisi en kısa çapın en uzun çapa oranı olup bu rakamın $>0,7$ olması gereklidir. Stent ekspansiyonu referansla kıyaslanacak minimum stent alanı olarak ifade edilir ve ortalama referans alanından $>\%80$ olmalıdır. Stent apozisyonu stent stratlarının damar duvarına yakınlığını ifade eder. İyi bir apozisyondan söz etmek için stent stratları ve damar duvarı arasında kan geçişi olmamalıdır (57).

Stent restenozunu azaltmakta kullanılacak en iyi kriter minimum stent alanının, ortalama damar referans alanının $>55\%$ 'i olmasıdır. Stent-içi restenozlarda sirolimus salan stent implantasyonu durumlarında minimal stent alanının $<5 \text{ mm}^2$ olması restenoz açısından en kuvvetli öngördürücüdür (58).

İntravasküler ultrasonun bir diğer önemli avantajı da bilgisayar destekli uygulamalarda volümetrik ölçümlerin yapılabilmesine olanak sağlamasıdır. Otomatik geri çekme yöntemiyle 0,5-1 mm aralıklarla tomografik kesitler alınır. Plak alanı ile yan yana elde edilen görüntüler arasındaki mesafe çarpılarak Simpson formülü ile plak hacmi elde edilmiş olur (59).

İntravasküler ultrasonun en heyecan verici yanlarından biri de plak yapısını değerlendirmeye olanak tanınmasıdır. İntravasküler ultrason çalışmalarının en önemli bulgularından biri de klinik semptomların stenoza şiddetinden ziyade plak özellikleriyle ilişkili olduğunun gösterilmesidir. Rüptüre olduğu IVUS tarafından gösterilen plaklar akut koroner sendrom klinik prezentasyonlarıyla korelasyon içerisindedir. Egzantrik lezyonlar ve lipid havuzlarını temsil eden ekolüsent alanların varlığı plak vulnerabilitesinin majör belirteçleri olup rüptüre eğilimli plağa işaret ederler. Kararsız lezyonlarda sıklıkla ülserasyonlar ve ince mobil diseksiyon flepleri izlenir. Bunun yanı sıra damar duvarında plağa karşın lümen alanını korumaya yönelik olarak gelişen pozitif yeniden şekillenme kararsız plaklarda daha sık gözlenen bir özellik olarak göze çarpmaktadır (60).

İntravasküler ultrasonun bir diğer önemli kullanım alanı da kalp transplantasyonu sonrası gözlenen hızlanmış koroner arter hastalığının değerlendirilmesidir. Vaskülopatinin tipik seyri transplantasyonu seyreden 2 yıl içerisinde difüz arteriyel obliterasyona kadar giden konsantrik intimal proliferasyondur. Daha sonra pozitif yeniden şekillenmenin çok az olduğu veya hiç olmadığı kalsifiye kompleks plaklar gelişerek ciddi stenoza neden olabilir (61).

2.2.5. Balon Anjiyoplasti Uygulamasında IVUS Kullanımı

Girişim öncesinde IVUS ile görüntüleme ve ölçüm, plak dağılımının ve bileşiminin nasıl olduğunun anlaşılmasını kolaylaştırır. Plak boyutları ve referans

kısımların aterosklerotik tutulumu ve tedavi edilecek kısmın tamamının yeniden modelleme yapısı üzerine bilgi verir. Bu bilgiler girişimsel stratejiyi etkileyebilir. İntravasküler ultrason en fazla uzun, kompleks ve anjiyografinin ortaya çıkaramadığı lezyonlarda faydalıdır. İntravasküler ultrason özellikle diyabetli hastalarda, diffüz yapıda ateroskleroz nedeniyle anjiyografik olarak olduğundan daha küçük görünen lümen çaplarının gerçek boyutunu değerlendirmede yardımcı olabilir (62).

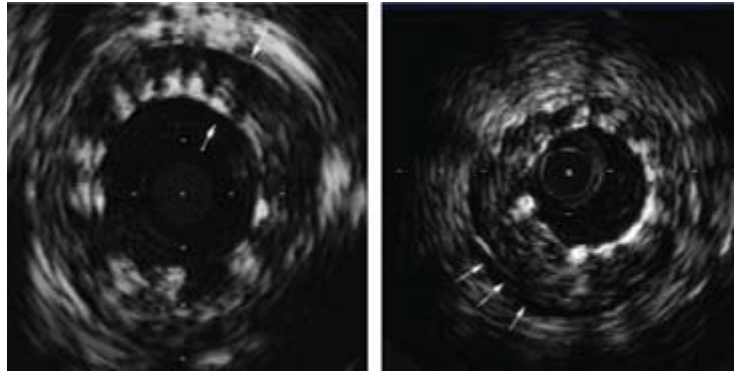
Hedef ve referans sahalarda lümen ve damar boyutlarının doğru IVUS ölçümleri, balon kateterinin ölçülmesinde ve tedavi edilecek kısmın uzunluğunun belirlenmesinde kullanılabilir. İşlem öncesi IVUS ölçümü, koroner diseksiyonlarda ya da hastane içi komplikasyonlarda artış olmaksızın daha büyük lümen boyutlarıyla sonuçlanan daha büyük balonların seçimini de mümkün kılmaktadır (63). *Balloon Equivalent to STent* (BEST) çalışmasında gösterildiği üzere, IVUS ile yönlendirilen ve duruma bağlı stent uygulamalı balon anjiyoplasti stratejisi uygun ve güvenli olup rutin stent uygulamasının benzer anjiyografik ve klinik sonuçlarına sahip şekilde stent oranını yaklaşık %50 azaltabilir. Seri IVUS, balon anjiyoplastiyi takiben sonraki damar davranışı üzerinde ön girişimsel arteriyel yeniden modellemenin etkisini göstermiştir (pozitif yeniden modellemeyle lezyonlarda daha fazla geç lümen kaybı) (64).

İntravasküler ultrason, balon anjiyoplasti sonrasında stent implantasyonuna gerek duyulabilecek ağır diseksiyonlar gibi prosedür sonrası komplikasyonların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Diseksiyon uzunluğuyla (ve böylelikle de bunu kapsayacak bir stentin uzunluğuyla) ilgili bilgiler, motorlu IVUS geri çekme yönteminden elde edilebilir. Büyük hareketli flepler, uzun diseksiyon membranlarının ya da damar sirkumferansının %50'sinden fazlasını oluşturan kapsamlı mediyal yırtılmaların olması halinde bir diseksiyon flebine bağlı olarak damarın ani kapanma riski artabilir. İşlem sırasında diseksiyon olmuşsa ve operatör kılavuz telinin gerçek lümeninde mi, yoksa yanlış lümeninde mi olduğu konusunda kararsızsa, açıklığa kavuşturmak amacıyla IVUS kullanılabilir (bu durum, kılavuz telinin yerinden oynaması halinde özellikle önemli olabilir). Damar duvarının gerçek üç katmanlı görünümü, daha az ekojenik kan yansımaları (yavaş ve son derece ekojenik kan yansımaları, yanlış lümeninde sıklıkla görülmektedir) veya gerçek

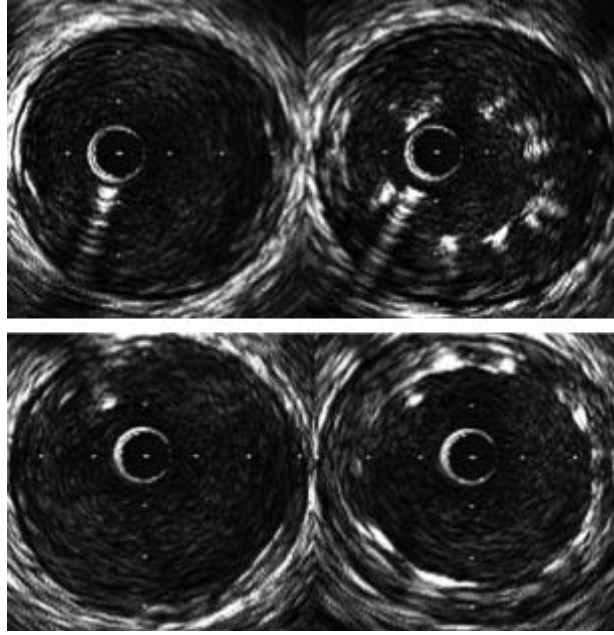
lümenden çıkan yan dalların tespiti doğru lümeni yanlış olandan ayırmada yardımcı olacaktır (65).

2.2.6. Koroner Stent Uygulamasında IVUS Kullanımı

Ciddi koroner arter darlıklarının perkütan yolla tedavilerinde öncelikli girişim şekli stent uygulamasıdır. Bununla birlikte, takılan stentler sıklıkla radyolüsendir ve anjiyogramda değerlendirmek kolay değildir. Ancak IVUS, stent ekspansiyonunun yeterli olup olmadığını (Şekil 2.4) ya da stentin damar duvarına iyi apoze olup olmadığını (Şekil 2.5) gösterebilir (66). Motorlu geri çekme cihazlarının kullanımı, stent uzunluğunun doğru boyutunun tahminini kolaylaştırarak, stent takılacak kısmın tam uzunluğunu ölçmeyi mümkün kılar. Yan dalların, bifürkasyonların ve ostiyumların aterosklerotik tutulumunun derecesi IVUS ile doğru şekilde incelenebilir. İntravasküler ultrason, buna ek olarak stent implantasyonunu takiben anjiyografik tıkanmanın (yan dal) farklı nedenlerini ortaya koyabilir (örneğin, plak kayması, spazm ya da kontrast maddenin akım şekline bağlı olarak).



Şekil 2.4. Stentin distal kısmı iyi açılmışken (sağda) orta bölümünün iyi açılmadığı görülmekte.



Şekil 2.5. Üst sağda implante edilen stentin damar duvarına temas etmediği görülürken (malapozisyon), stent dilatasyonu sonrası stent stratlarının damar duvarına iyi şekilde temas ettiği görülmektedir (alt sağ).

Angiography versus IVUS–Directed Stent Placement (AVID) çalışması, IVUS kılavuzlu hastalarda 12 aylık hedef lezyon revaskülarizasyonunda azalmaya eğilim ve küçük damarlar, daha ciddi lezyonlar ve safen ven greftlerinde önemli bir avantaj ortaya koymuştur (67). *Thrombocyte activity evaluation and effects of Ultrasound guidance in Long Intracoronary stent Placement (TULIP)* çalışması, 6 aylık takip sırasında IVUS rehberliğinde yapılan işlem sonrasında anlamlı olarak daha büyük minimal lümen çapı ve daha düşük ikili restenoz oranı (%23'e karşın %45; $p<0.01$) ortaya koymuştur. Buna ek olarak, 6 ve 12 aylık takipte hem hedef lezyon revaskülarizasyonu hem de ölüm son noktası, miyokard enfarktüsü ve HLR IVUS rehberli grupta anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (68).

Stent uygulamasının IVUS ile yönlendirilmesi prosedür süresini, radyasyona maruz kalmayı, kullanılan opak madde miktarını ya da cihaz kullanımını belirgin olarak artırmamaktadır. İnvasküler ultrason rehberliği, maliyetteki akut artışa rağmen stent prosedürlerinin genel tıbbi maliyetlerini artırmamaktadır (69). Stent uygulamasında IVUS ile yönlendirmenin daha az kardiyak ölüm, daha az miyokardiyal enfarktüs, daha az akut ST ve daha düşük tekrar revaskülarizasyonun bağımsız bir öngörücüsü olduğu ortaya konulmuştur (70). İnvasküler ultrason

kullanımı, ostiyal ve bifürkasyon lezyonlarında diffuz aterosklerotik hastalıkta, kalsifikasyonlu lezyonlarda, $>70\%$ ciddi lümen daralmasında, nispeten küçük damarlarda, diyabet hastalarında ve birden çok, uzun ya da yeni stentlerin takılması halinde özellikle değer taşımaktadır. Ayrıca IVUS, stent implantasyonu sırasında darlık ya da tıkanma mekanizmalarını ve damar boyutlarındaki değişiklikleri ya da yeni oluşan tromboz gibi erken komplikasyonları değerlendirmede işe yarayan ve yanlış diseksiyon tanısıyla ikinci bir stent konmasını önleyen önemli bir eğitim aracıdır.

İntravasküler ultrason, stent takılması sırasında lümen genişlemesinin mekanizmalarını değerlendirmek için de kullanılmıştır. Volumetrik IVUS analizi, referans kısımlarındaki plak yükünü artıran ve lezyonun merkezinden referans kısımlarına doğru olan aksiyel bir yeniden dağılım ortaya koymuştur (71). Yakın zamanda yapılan bir çalışmayla, işlem öncesi hedef lezyonun IVUS özelliklerinin, plağın yeniden dağılımı üzerinde etkisi olduğu ve lezyonun yeniden modelleme yapısının stent uygulaması sırasında lümen genişlemesi mekanizmasını etkilediği gösterilmiştir. Pozitif yeniden modellemeye sahip lezyonlar, negatif yeniden modellemeye sahip lezyonlara kıyasla distal referansa doğru daha fazla plak ekstrüzyonu ve daha az stent nedenli damar gerilmesine neden olmaktadır (72). Buna ek olarak, girişim öncesi saptanan pozitif yeniden modelleme koroner girişimler sonrasında daha yüksek hastane içi ve geç istenmeyen kardiyak olay oranı ile bağlantılı bulunmuştur (73).

Kenar yırtılma diseksiyonu, stent içi trombüs ve stent uygulaması sonrasındaki doku prolapsı IVUS ile ortaya konabilmektedir. Stent implantasyonu sırasında oluşan diseksiyonlarda eğer diseksiyon büyük, uzun (>2 mm) ve damarın serbest perikardiyal tarafında yer alıyorsa, flebi destekleme amaçlı ek stent implantasyonu gerekli olabilir.

Stent implantasyonu sırasında oluşan mekanik sorunlar ST ve SİR oranını artırmaktadır (74). Pek çok çalışma, IVUS'un daha geniş stent içi minimal lümen çapı (SİMLÇ) elde etmeye yardımcı olduğunu ve neointimal hiperplazi kalınlığının erişilen stent boyutlarından bağımsız olduğunu göstermiştir (75). Bundan dolayı,

daha küçük stentlerde aynı neointimal hiperplazi anlamlı derece yüksek rölatif lümen azalmasıyla sonuçlanmaktadır; buna uygun şekilde, küçük stent içi boyutları da ST ve SİR'i artırıcı olarak önemli bir rol oynamaktadır.

Pek çok çalışma, IVUS lezyon özelliklerini ve bunların ST, SİR ve klinik sonuçlarla olası ilişkisini incelemiştir. İntravasküler ultrason rehberliğindeki stent uygulamasını takiben, pozitif yeniden modellemesine sahip lezyonların daha yüksek HDR oranına (%22'ye karşı %4, p=0.01) ve daha kötü klinik sonuca sahip olduğu görülmüştür. Buna benzer şekilde, bir başka çalışmada pozitif yeniden modelleme lezyonlu hastaların, ara ve negatif yeniden modellenmiş lezyonlarla kıyaslandığında en yüksek istenmeyen kardiyak olay oranına sahip olduğu (%44'e karşı sırası ile %26 ve %28, p=0.02) ve takip sırasında revaskülarizasyon predominansı saptandığı rapor edilmiştir (76).

2.2.7. İlaç Kaplı Stent Uygulamasında IVUS Kullanımı

İlaç kaplı stentlerin devreye girmesi, perkütan girişimlerin başlıca kısıtlayıcısı ve sorunu olan ve ayrıca ikinci bir girişimin nedeni olan restenoz riskini belirgin olarak azaltmıştır. İntravasküler ultrason, intimal hiperplazi gelişimini ölçme ve farklı İKS etkinliğini ortaya koyma özelliğine sahiptir. Çıplak metal stentlerde, motorlu transdüser geri çekme ve volümetrik IVUS analiziyle ölçülen intimal hiperplazi miktarı, 6 ila 9 aylık takipte %30'a yakındır (77). İntravasküler ultrason incelemesinin olduğu pek çok çalışma, İKS'nin intimal hiperplazi insidansını büyük oranda düşürdüğünü göstermektedir. *Randomized Study with the Sirolimus-eluting Velocity Balloon-Expandable Stent* (RAVEL) çalışmasında 6 ayda %0 intimal hiperplazi saptanmıştır (78). *Sirolimus-coated BX VELOCITY® Balloon-Expandable Stent in Treatment of Patients with De Novo Coronary Artery Lesions* (SIRIUS) çalışmasında (79) intimal hiperplazi 8 ayda %2.9 olarak, paklitaksel salımlı stentin kullanıldığı TAXUS-II çalışmasında ise 6 ayda bu oran %7.9 olarak ölçülmüştür (80). *De novo* lezyonlarda İKS'nin sağladığı bu yarara ek olarak, SİR tedavisi amaçlı yapılan İKS implantasyonu sonrasında yapılan IVUS incelemeleri, hem neointima oluşumu, hem de restenoz oranında anlamlı düzeyde azalma olduğunu göstermiştir (81).

İntravasküler ultrason, farklı İKS sistemlerinin implantasyonu sonrasında uzun vadede damar ve lezyonda oluşan etkilerin takibinde de faydalıdır. TAXUS II çalışmasında paklitaksel kaplı stentler, kalıcı yeniden modellemede ilacın salımına bağlı bir farklılık ortaya koymuştur. Sirolimus kaplı stentlerde, ÇMS'lerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde kalıcı yeniden modelleme bildirilmemiştir (82). Ayrıca, seri IVUS incelemesi bitişik referans sahalarındaki yan etkileri analiz etmek için kullanılabilir.

Çıplak metal stentlerdeki mekanik sorunlar, SİR'in %25'ine karşılık gelmektedir (83). Stent-içi restenozun tedavisi amacıyla yapılan İKS implantasyonu sırasında daha önce yerleştirilen stentin gereği kadar ekspanse edilmediği görülmüş ve işlemin başarısız olmasında anlamlı düzeyde etkili olduğu anlaşılmıştır. Yaygın İKS kullanımıyla intimal hiperplazinin belirgin olarak azaltılmasından sonra, mekanik sorunlar temelde İKS implantasyonu sırasında oluşan ST ve SİR'in başlıca sebebi olma özelliğini koruyor. Bundan dolayı, IVUS'un rehberliğinin de bu tür mekanik sorunların anlamlı düzeyde azaltılmasıyla ST ve SİR sıklığını azaltarak İKS implantasyonunun sonucunu iyileştirmede rolü tartışmasız hale gelmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu'nda 21 Mayıs 2010 tarihinde görüşülmüş ve 16 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur.

3.1.Hasta Özellikleri

Bu çalışmada; kliniğimizde takibinde kontrol KAG'leri yapılmış olan, Ekim 2006 ve Nisan 2010 tarihleri arasında IVUS rehberliğinde İKS implantasyonu yapılan 23 hastayla (Grup I), Eylül 2008 ve Nisan 2010 tarihleri arasında IVUS kullanılmaksızın İKS implante edilen 23 hasta (Grup II) olmak suretiyle toplam 46 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Grup II hastaları; Grup I'deki hastaların morfolojik ve anjiyografik özellikleri, risk faktörleri, ilaç kullanım rejimleri ve kullanılan stent özellikleri açısından fark olmayacak şekilde belirlendi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hastane dosyaları detaylı bir biçimde taranarak tıbbi özgeçmişleri, yaşları, cinsiyetleri, KAH risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, yapılan invaziv işlemlerin raporları incelendi ve kaydedildi. İnvaziv işlemlerin görüntü kayıtları incelendi, lezyon uzunluğu, darlık yüzdesi, MLC, SIMLC değerleri ölçüldü, geç lümen kayıpları (GLK) hesaplandı. Anjiyografik analizler iki uzman girişimsel kardiyolog tarafından kantitatif olarak yapıldı.

Hastaların ortalama yaşı Grup I'de 62 ± 11 yıl, Grup II'de 58.1 ± 8.5 yıl olarak tespit edildi. Her iki grupta 23 hasta olup, Grup I'de 17 (%73.9), Grup II'de 15 (%65.2) erkek vardı. Başvuru sırasında Grup I'de 11 (%47.9) hastada stabil anjina pektoris (SAP), 12 (%52.1) hastada ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom (NSTEMI-AKS) mevcut iken, bu sayılar Grup II'de uygun olarak 10 (%43.5) ve 13 (%56.5) olarak tespit edildi. Gruplar arasında KAH için risk faktörleri ve hospitalize edildikten sonra uygulanan medikal tedavileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışma hastalarının genel özellikleri ile klinik tanılarının gruplar içinde dağılımı.

	Grup I (n=23)	Grup II (n=23)	P değeri
Yaş	62±11	58,1±8,5	0,2
Cinsiyet (erkek)	17 (%73,9)	15 (%65,2)	0,37
HT	19 (%82,6)	17 (%73,9)	0,36
KAH için aile hikayesi	5 (%21,7)	6 (%26)	0,5
Sigara	7 (%30,4)	9 (%39,1)	0,37
DM	7 (%30,4)	7 (%30,4)	0,62
Hiperlipidemi	15 (%65,2)	13 (%56,5)	0,38
Klinik Tanı: SAP	11 (%47,9)	10 (%43,5)	0,5
NSTE-AKS	12 (%52,1)	13 (%56,5)	0,5
ASA	21 (%91,3)	22 (%95,6)	0,5
Klopidogrel	23 (%100)	23 (%100)	0,52
Beta bloker	12 (%52,1)	16 (%69,5)	0,18
Statin	10 (%43)	14 (%60,8)	0,19
RAAS blokeri	14 (%60,8)	18 (%78,2)	0,17

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak; sol ana koroner arter obstrüksiyonu, total oklüzyonun varlığı, koroner bypass greftlerine müdahale edilmesi olarak alındı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0* programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sıklık olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

3.3. Metod

Hastalar en az bir gece öncesinden kardiyoloji servisine yatırılmış ve tüm hastalara 300 mg klopidogrel yükleme dozu, takibinde 75 mg/gün idame dozu ve 100-300 mg/gün dozajında ASA tedavisi başlanılmış. Tüm hastaların onayı alındıktan sonra kateter laboratuvarına alınarak, Judkins tekniği ile, sağ femoral arterine 6F *sheath*, seldinger iğnesinin yardımı ile yerleştirilmiş. Vakaların tümünde 6F kılavuz kateter kullanılmış. Kılavuz kateter koroner orifisine yerleştirildikten sonra, koroner spazmı önlemek ve vasküler tonusu azaltmak için (hastanın kan basıncına göre) 100-200 µg nitrogliserin intrakoroner olarak verilmiş. Sonrasında opak madde verilerek koroner anjiyogram görüntüsü elde edilip anjiyografik olarak nativ koroner damarında %70 ya da üzerinde obstrüksiyon oluşturan lezyonlar kritik olarak kabul edilmiş ve müdahale kararı verilmiş. Her hastaya işlem öncesi 100 IU/kg heparin intrakoroner olarak uygulanmış. Grup I'e alınan hastalarda, 0,014" kılavuz tel ile lezyon geçildikten sonra, IVUS kateter kılavuz tel üzerinden ilerletilerek hedef lezyonun en az 10 mm distaline yerleştirilmiş. Sonrasında IVUS kateter yaklaşık 0,5 mm/sn'lik hızda, el ile geri çekilerek, *Boston Scientific* marka IVUS cihazı ile görüntü kayıtları alınmış. Aterosklerotik lezyonun proksimal ve distal kısımlarında eksternal elastik membran temel alınarak, koroner arterin çapı ölçülmüş. Ölçülen proksimal ve distal çapın aritmetik ortalaması alınarak,

kullanılacak stentin çapı belirlenmiş. İnvasküler ultrason ile alınan longitudinal kesitlerden de lezyon uzunluğu ölçülerek stent uzunluğu saptanmış. Stent boyutları belirlendikten sonra uygun stent lezyon üzerinde şişirilerek implante edilmiş. İşlem sonrasında, IVUS kateteri kılavuz tel üzerinden tekrar ilerletilerek aynı şartlarda intravasküler lümenin ultrason görüntüsü alınmış ve bu görüntülerden stentin intimaya implantasyonu değerlendirilmiş. İntimaya tamamen yerleşmedi ya da tam ekspansiyon olmadı ise, balon kateter ile tekrar stent içine girilerek yüksek basınçta dilatasyon tekrarlanmıştır. İnvasküler ultrason kullanılmadan Grup II hastalarına yapılan stent implantasyonunda, 0,014” kılavuz tel ile lezyon geçildikten sonra, kantitatif KAG ile aterosklerotik lezyonun damar lümeninde oluşturduğu obstrüksiyonun yüzdesi ve lezyon uzunluğu hesaplanmış, uygun stent seçilerek implante edilmiştir. Anjiyografik olarak stentin tam açılması (%10’un altında rezidü darlık kalması) işlem başarısı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Grup I'i oluşturan 23 olgunun İKS implante edilen lezyonu; 17'si LAD'de, 5'i sirkumfleks arterde (Cx) ve 1'i sağ koroner arterde (RCA) idi. Grup II 'de bu değerler uygun olarak 13, 6, 4'dü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup I'de 5 hastada paklitaksel kaplı, 18 hastafa everolimus kaplı İKS implante edildiği, Grup II 'de bu değerlerin uygun olarak 8 ve 13 olduğu saptandı, p değeri anlamlı değildi. Olguların kontrol KAG'leri Grup I'de $8,1\pm 2,7$ ay, Grup II 'de $7,3\pm 2,9$ ay sonra yapılmıştı ($p=0,32$). Tüm olgularda lezyon uzunluğu, darlık yüzdesi, işlem öncesi MLÇ, işlem sonrası SİMLÇ, kontrol KAG'de SİMLÇ ölçüldü ve GLK değerleri hesaplandı.

Minimal lümen çapı stenozun en belirgin ve en dar olduğu kare olarak alındı. Darlık yüzdesi, lezyonlu segmentin proksimal ve distal ucu belirlendikten sonra kantitatif KAG kullanılarak el ölçümünden bağımsız olarak bilgisayar sistemi ile dansometrik yöntem ile belirlendi. Stent içi minimal lümen çapı stent implantasyonu sonrası ve kontrol anjiyografilerinde stent içi lümenin en dar olduğu bölgedeki lümen çapı olarak alındı. Geç lümen kaybı, başlangıç anjiyografisinde ölçülen SİMLÇ değerinden kontrol anjiyografisinde ölçülen SİMLÇ değeri çıkartılarak hesaplandı.

Grup I'de ortalama lezyon uzunluğu $20,9\pm 6,6$ mm, darlık yüzdesi $\%92,3\pm 9,4$, işlem öncesi MLÇ $0,27\pm 0,28$ mm, Grup II 'de bu değerler uygun olarak $18,4\pm 4,7$ mm, $\%94,1\pm 6,6$, $0,21\pm 0,29$ mm idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat işlem sonrası SİMLÇ değeri Grup I'de $3,2\pm 0,34$ mm iken, Grup II 'de $2,9\pm 0,48$ mm olarak ölçüldü, $p=0,03$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu da IVUS eşliğinde İKS implante edilen olgularda daha yüksek lümen çaplarına ulaşıldığına işaret ediyor, bu özelliğin de akut ST ve SİR gelişiminde önemi büyüktür. Hastalara ait temel anjiyografik özellikler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalara ait temel anjiyografik özellikler.

	Grup I (n=23)	Grup II (n=23)	P değeri
Lezyon uzunluğu (mm)	20,9±6,6	18,4±4,7	0,15
Darlık yüzdesi (%)	92,3±9,4	94,1±6,6	0,46
İşlem öncesi MLÇ (mm)	0,27±0,28	0,21±0,29	0,13
İşlem sonrası SİMLÇ (mm)	3,2±0,34	2,9±0,48	0,03
Lezyon Yeri: LAD	17	13	0,17
Cx	5	6	0,49
RCA	1	4	0,051
İKS tipi: Paklitaksel	5	8	0,25
Everolimus	18	13	0,34
Kontrol KAG (ay)	8,1±2,7	7,3±2,9	0,32

Gruplar arasında GLK değerleri, ST ve SİR gelişen olgu sayıları karşılaştırıldı. Grup I'de GLK 0.4±0.6 mm iken, Grup II 'de bu değer 0.53±0.7 mm idi. Grup I'de 1 olguda SİR tespit edildi, akut ST gözlenmedi. Grup II 'de ise 3 hastada SİR, 1 hastada akut ST gözlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, fakat her üç parametrede IVUS grubunda daha düşük değerler saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Geç lümen kaybı, akut ST ve SİR sıklıklarının karşılaştırılması.

	Grup I (n=23)	Grup II (n=23)	P değeri
Geç lümen kaybı (mm)	0,4±0,6	0,53±0,7	0,7
Akut ST	0	1	0,5
Restenoz	1	3	0,3

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanım gören, perkütan koroner arter girişimlerin en önemli sorunu, takipteki ST ve restenozdur. İntrakoroner stent kullanımı ve gelişen stent teknolojileri ile ST ve özellikle restenozda ciddi boyutlarda azalmalar sağlansa da halen önemli bir problem olarak yerlerini korumaktadırlar. Akut ST restenozla kıyaslandığında daha seyrek görülmesine karşın daha ölümcül seyreden bir durumdur. Hekiminin kontrolünün ötesinde olan lezyon morfolojisi ve bazal klinik belirleyicilerin dışında, ST ve SİR gelişiminde önemli bir etken de, girişim esnasında stentin tam olarak yerleştirilmemesidir (84). İntravasküler ultrason başta stent açılımının değerlendirilmesi olmak üzere, stent uzunluğunun ve çapının belirlenmesinde olumlu katkılar sağlar. Ek olarak lezyon morfolojisinin değerlendirilmesinde de koroner anjiyografiden daha üstündür.

Plak içeriği dikkate alınarak yapılan girişimsel müdahale hemen her zaman ST ve SİR sıklığında azalma ile birlikte (85). Plak içerik (kalsifikasyon, ülserasyon, trombüs, diseksiyon) ve hacminin bilinmesi, bu volümün stent yerleştirilmesinden önce uzaklaştırılmasını sağlayacak çıkarım yönteminin belirlenmesinde önemli rol oynar, bu asamada IVUS'un tek başına koroner anjiyografiye üstünlüğü gösterilmiştir (86-87).

Stent implantasyonu uygulanıp, anjiyografik olarak başarılı görünen olguların IVUS kontrolünde, vakaların yaklaşık yarısında (%51) stentin tam olarak açılmadığı bildirilmiştir (88). Bizim çalışmamızda da, IVUS grubunda 8 (%34) vakada, stent sonrası anjiyografik olarak tam açılım gözlenmesine rağmen, IVUS kontrolünde stentlerin tam açılmadığını gördük. Ek olarak IVUS ile saptanan lezyon uzunluğu anjiyografik olarak saptanandan daha uzun olabilmektedir. Tüm bu faktörler, erken ST ve uzun dönemde gelişebilecek olan stent restenozunun oluşumunda major etken olarak ileri sürülmektedir. Stentin anjiyografik olarak uygun implantasyonda görülmesine rağmen, IVUS ile tam açılmadığının saptanması tekrarlayan balon dilatasyonlarına ve daha yüksek basınçlara çıkılmasına gereksinim doğurur (89). Bunun sonucunda da daha yüksek işlem sonrası SİMLÇ elde edilir. Bizim çalışmamızda da IVUS grubunda daha yüksek SİMLÇ değerlerine ulaşılmıştı.

REStenosis after IVUS guided STenting (RESIST) çalışmasında IVUS kılavuzluğunda stent uygulanan grupta stent restenozu %22.5 bildirilirken, IVUS kullanılmadan KAG eşliğinde stent uygulanan grupta %28.8 olarak bulunmuştur (90). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.25$). Bir diğer çalışma da Jeremias ve ark.'nın yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada IVUS eşliğinde anjiyoplasti ile koroner anjiyografi eşliğinde uygulanan perkütan girişimlerin, stent restenozu üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçta restenoz, IVUS grubunda %33.3, anjiyografi grubunda %34.9 olarak rapor edilmiştir. Ve IVUS eşliğinde stent implantasyonunun koroner anjiyografi eşliğinde implantasyona bir üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir. Jeremias serisinde işlem sonrası stent içi lümen çapının her iki grupta benzer olması ise bulgularımız ile uyumsuzdu (91). Bizim serimizde SİMLÇ, IVUS grubunda, KAG eşliğinde stent implantasyonu uygulanan gruba oranla anlamlı derecede daha fazla idi. Farklılığın nedeni Jeremias ve ark.'nın KAG eşliğinde stent implantasyonu uyguladığı grupta, kullandıkları yüksek basınç olabilir. Yüksek basınçta optimal stent implantasyonu sağlanabilmektedir.

Strategy of IVUS-guided PTCA and Stenting (SIPS) çalışmasında, IVUS kılavuzluğunda stent uygulanan grupta, KAG eşliğinde stent uygulanan gruba oranla, verilerimiz ile uyumlu olacak şekilde akut dönemde net lümen kazancı, IVUS grubunda anlamlı derecede fazla iken, anjiyografik restenoz ve takipteki revaskülarizasyon sıklığı arasında gruplar arasında fark bildirilmemiştir (92). Benzer şekilde yapılan 155 hastalık bir diğer çalışmada IVUS kolunda anlamlı olmayan oranlarda daha az anjiyografik restenoz görülmüştür (93). Her iki çalışmanın sonuçları ve takip restenoz oranları verilerimiz ile uyumluydu.

Hedef lezyonlarda IVUS ile görüntülemenin tedavi yaklaşımlarında değişikliklere neden olduğu, değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Bir çalışmada, 313 lezyonda işlem öncesi planlanan tedavi yaklaşımıyla, ultrason sonrası uygulanan tedavi karşılaştırılmıştır (94). Hastaların %40'ında, önceden planlanan tedavi yaklaşımı ultrason bulgularına göre değişikliğe uğramıştır. Bu veriler girişim tipinin belirlenmesinde, restenoz riski en düşük tedavinin seçilmesinde IVUS'un önemini vurgulamaktadır. Dolayısıyla restenoz açısından tedavi stratejisinde ultrason kullanırken bütün lezyon parametreleri ile bir bütün olarak düşünülmesi

gerekmektedir. Bir çok çalışmada koroner stent implantasyonu öncesi ultrason incelemesinin yararları araştırılmıştır. Prospektif bir çalışmada yetersiz stent açılmasının en önemli nedenlerinden biri de, lezyon özelliği olan kalsifikasyona bağlı olduğu görülmüştür (95). Bu tip lezyonlarda seçilecek tedavi metodu restenozu azaltmada önemlidir. Doku ablyasyonu yapılmayıp direk stent ya da PTCA sonrası stent implante edilirse yüksek oranda restenoz gelişmesi muhtemeldir.

Bizim çalışmamızda da IVUS grubunda daha yüksek SİMLÇ elde edilip daha düşük GLK, akut ST ve SİR gözlemlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, fakat IVUS'un olumlu katkısı da gözardı edilmemelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda İKS implantasyonunda IVUS kullanımının akut ST ve SİR üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Daha önce yapılan çalışmalarda IVUS kullanımının ST ve SİR üzerine olumlu etkileri gösterilmiş fakat genelde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştı.

Bizim çalışmamızda da IVUS grubunda 23 olguda 1 adet SİR gözlemlendi, ST gözlenmedi. Fakat IVUS kullanılmayan grupta 3 adet SİR ve 1 adet akut ST gözlemlendi. Sonuç olarak gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Fakat bunun nedeni muhtemelen çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık olan yetersiz hasta sayısı idi.

Sonuç olarak, ilaç kaplı stent implantasyonunda IVUS'un akut tıkanma ve restenozu azaltmada diğer koroner girişimlerle beraber tamamlayıcı bir yöntem olarak düşünülmesi gerekir.

7. KAYNAKLAR

1. Thom TJ, Kannel WB, Silbershatz H: Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular diseases in the United States. In Alexander RW, et al: The Heart, p3-18. New York, McGraw-Hill, 1998.
2. Frye RL, Gibbons RJ, Schaff HV, et al: Treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 13:957, 1989.
3. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Non-operative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 301:61, 1979.
4. Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 335:1290-1302, 1996.
5. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberg L: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-706.
6. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F: A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-445.
7. Fischman DL, Leon MB, Baim DS: A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
8. Joseph GM, Gregory WB. Coronary Stents. In: Joseph GM, Margaret AL, eds. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook*. 3rd ed. New York: Mayo Clinic Scientific Press; 2007.p.1491.
9. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al, for the RAVEL Study Group. A randomised comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
10. Von Birgelen C, Gil R, Ruygrok P, Prati F, Di Mario C, van der Giessen WJ, et al. Optimized expansion of the Wallstent compared with the Palmaz-Schatz stent: on-line observations with two- and three-dimensional intracoronary ultrasound after angiographic guidance. *Am Heart J* 1996;131:1067-75.

11. De Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999;100:1777-83.
12. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, Baim DS, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000;102:523-30.
13. Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, Carlier SG, Takebayashi H, Yasuda T, et al. Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Circulation* 2004;109:1085-8.
14. Sancaktar O, Başarıcı İ, Restenozu önlemede tıbbi tedavi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi*. 2004;17:4:225-237.
15. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48:193-202.
16. Windecker S, et al. *Circulation* 2007;116:1952-1965.
17. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967-71.
18. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: Frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:6-12.
19. Dangas G, Mehran R, Abizaid AS, et al. Combination therapy with aspirin plus clopidogrel versus aspirin plus ticlopidine for prevention of subacute thrombosis after successful native coronary stenting. *Am J Cardiol* 2001;87:470-2.
20. Hillegass WB, Ohman EM, Calif RM: Restenosis: The Clinical Issues. In *Topol Interventional Cardiology*. Thirt edition. WB Saunders Company.1999, 415.

21. Grodin CM, Dyrda I, Pasternac A, et al. Discrepancies between cine angiographic and post-mortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974;49:703-709.
22. Mintz GS, Pompa JJ, Pichard AD, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 27:1678, 1996.
23. Serruys PW, Rensing BJ, Hermans WRM. Definition of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Interv Cardiol* 1991;4:256-76.
24. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.
25. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.
26. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003;108:257-60.
27. de la Torre-Hernandez JM, Rumoroso JR, Perez de Prado A, San Martin M, Lozano I, Pinar E, Rodriguez Collado J, Hernandez F, Lopez-Minguez JR, Sanchis J, Ruiz Nodar JM, Hernandez JM, Mauri J, Diarte JA, Alfonso F, Vazquez JM. Differential predictors for subacute, late and very late drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter ESTROFA study. Presented at: Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology; March 24-27, 2007; New Orleans, La.
28. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-678.

29. Honda Y, Fitzgerald PJ. Stent thrombosis: an issue revisited in a changing world. *Circulation* 2003;108:2-5.
30. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al; BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
31. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
32. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Jüni P, Vaina S, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1134-40.
33. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:261-95.
34. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003;115:547-53.
35. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-93.
36. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003;89:218-24.
37. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol* 1999;84:462-6.

38. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.
39. El-Omar MM, Dangas G, Iakovou I, Mehran R. Update on in-stent restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001;3:296-305.
40. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.
41. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-92.
42. Di Mario C, Görge G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann D, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:207-29.
43. Kobayashi Y, Yock PG, Fitzgerald PG. Perivascular IVUS landmarks. *Intravascular Imaging* 1998;2:35-42.
44. Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, et al. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1994 Mar;73:7, 423-30.
45. Weissman NJ, Mintz GS: Intravascular ultrasound: Principles and clinical applications. In: Otto CM, editor. *The Practice of Clinical Echocardiography*. 3rd ed., Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007. p.152-71.
46. Berkalp B. İnvaskuler ultrasound. In: Erol C, Ozkan M, editors. *Klinik Ekokardiyografi*. Ankara: MN Medical & Nobel; 2007. p.165-77.

47. Ata N, Goktekin O. İntrakardiyak ekokardiyografi. In: Erol C, Ozkan M, editors. Klinik Ekokardiyografi. Ankara: MN Medical & Nobel; 2007. p.161-3.
48. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;9:1676-88.
49. Box LC, Angiolillo DJ, Suzuki N, Box LA, Jiang J, Guzman L, et al. Heterogeneity of atherosclerotic plaque characteristics in human coronary artery disease: a three-dimensional intravascular ultrasound study. *Cathet Cardiovasc Interv* 2007;70:349–56.
50. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Fitzgerald PJ, Stadius ML, Popp RL. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: an in vivo comparison with quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:952-8.
51. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1-121.
52. Kini AS. Coronary angiography, lesion classification and severity assessment. *Cardiol Clin* 2006;24:153-62.
53. Fitzgerald PJ, St Goar FG, Connolly AJ, Pinto FJ, Billingham ME, Popp RL, et al. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries. Is three layers the norm? *Circulation* 1992;86:154-8.
54. Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Walsh CL, et al. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:423-8.
55. Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, Girmeli G, Nishida T, Adamian M, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance

- of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2001;87:136-41.
56. Honye J, Mahon DJ, Jain A, White CJ, Ramee SR, Wallis JB, et al. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992;85:1012-25.
57. Moussa I, Moses J, Di Mario C, Albiero R, De Gregorio J, Adamian M, et al. Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize stent expansion have an impact on the probability of stent restenosis? *Am J Cardiol* 1999;83:1012-7.
58. Nakamura S, Colombo A, Ganglione A, Almagor Y, Goldberg SL, Maiello L, et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994;89:2026-34.
59. Shiran A, Mintz GS, Leiboff B, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, et al. Serial volumetric intravascular ultrasound assessment of arterial remodeling in left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:1427-32.
60. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598-603.
61. Lim TT, Liang DH, Botas J, Schroeder JS, Oesterle SN, Yeung AC. Role of compensatory enlargement and shrinkage in transplant coronary artery disease. Serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:855-9.
62. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1366-9.
63. Stone GW, Hodgson JB, St Goar FG, Frey A, Mudra H, Sheehan H, et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound guided balloon sizing: the CLOUT pilot trial. Clinical Outcomes with Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation* 1997;95:2044-52.

64. Okura H, Morino Y, Oshima A, Hayase M, Ward MR, Popma JJ, et al. Preintervention arterial remodeling affects clinical outcome following stenting: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1031-44.
65. Oesterle SN, Limpijankit T, Yeung AC, Stertz S, Pomerantsev E, Yock PG, et al. Ultrasound logic: The value of intracoronary imaging for the interventionist. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:475-90.
66. Görge G, Haude M, Ge J, Voegelé E, Gerber T, Rupprecht HJ, et al. Intravascular ultrasound after low and high inflation pressure coronary artery stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:725-30.
67. Russo RJ, Nicosia A, Teirstein PS, for the AVID investigators, Angiography versus intravascular- directed stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:369.
68. Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schaliij MJ, Zwinderman AH, Jukema JW, van der Wall EE; TULIP Study. Thrombocyte activity evaluation and effects of Ultrasound guidance in Long Intracoronary stent Placement. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation* 2003;107:62-7.
69. Gaster AL, Slothuus Skjoldborg U, Larsen J, Korsholm L, Von Birgelen C, Jensen S, et al. Continued improvement of clinical outcome and cost effectiveness following intravascular ultrasound guided PCI: Insights from a prospective, randomized study. *Heart* 2003;89:1043-9.
70. Cheneau E, Leborgne L, Canos D, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, et al. Impact of intravascular ultrasound-guided direct stenting on clinical outcome of patients treated for native coronary disease. *Cardiovasc Radiat Med* 2004;5:15-9.
71. Ahmed JM, Mintz GS, Weissman NJ, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Mechanism of lumen enlargement during intracoronary stent implantation: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;102:7-10.
72. Von Birgelen C, Mintz GS, Eggebrecht H, Herrmann J, Jasper M, Brinkhoff J, et al. Preintervention arterial remodeling affects vessel stretch and plaque extrusion

- during coronary stent deployment as demonstrated by three-dimensional intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2003;92:130-5.
73. Wexberg P, Gyongyosi M, Sperker W, Kiss K, Yang P, Hassan A, et al. Pre-existing arterial remodeling is associated with in-hospital and late adverse cardiac events after coronary interventions in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1860-9.
74. Von Birgelen C, Airriian SG, de Feyter PJ, Foley DP, van der Giessen WJ, Serruys PW. Coronary wallstents show significant late, postprocedural expansion despite implantation with adjunct high-pressure balloon inflations. *Am J Cardiol* 1998;82:129-34.
75. Hoffmann R, Haager P, Mintz GS, Kerckhoff G, Schwarz R, Franke A, et al. The impact of high pressure vs low pressure stent implantation on intimal hyperplasia and follow-up lumen dimensions; results of a randomized trial. *Eur Heart J* 2001;22:2015-24.
76. Wexberg P, Gyongyosi M, Sperker W, Kiss K, Yang P, Hassan A, et al. Pre-existing arterial remodeling is associated with in-hospital and late adverse cardiac events after coronary interventions in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1860-9.
77. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54.
78. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, et al. RAVEL Study Group. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAnomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation* 2002;106:798-803.
79. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.

80. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94.
81. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:24-7.
82. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Lemos P, Lee CH, Smits P, et al. Evaluation of coronary remodeling after sirolimus-eluting stent implantation by serial three-dimensional intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2003;91:1046-50.
83. Castagna MT, Mintz GS, Leiboff BO, Ahmed JM, Mehran R, Satler LF, et al. The contribution of "mechanical" problems to in-stent restenosis: An intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J* 2001;142:970-4.
84. Naris CR, Elis SG. Prevention of in stent restenosis. *Semin Intervent Cardiol* 1998;3:91-103.
85. Kobayashi N, Finci L, Ferraaaro M, et al. Restenosis after coronary stenting: clinical and angiographic predictors in 1906 lesions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33 (suppl. A):32A.
86. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between coronary and angiographic findings in ischaemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
87. Sahara M, Kirigaya H, Oikawa Y, et al. Soft plaque detected on intravascular ultrasound is the strongest predictor of in-stent restenosis. An intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 2004;25:2026-33.
88. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.

89. Corvaja N, Moses J, Moussa I, et al. Stent restenosis: Where does it occur? An angiographic analysis. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl):P2193(Abstract).
90. Honye J, Mahon DJ, Jain A, et al. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992;85:1012-25.
91. Jeremias A, Gorge G, Konorza T, et al. Stepwise intravascular ultrasound (IVUS) guidance of high-pressure coronary stenting does not result in an improved acute or long-term outcome: A randomized comparison to "finallook" IVUS assessment. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46:135-41.
92. Frey A, Roskamm H, Hodgson JM. IVUS-guided stenting does acute angiography predict long term outcome. Insights from the strategy of IVUS-Guided PTCA and stenting (SIPS) Trial. *Circulation* 1997;96(Suppl. I):I-222 (Abstract).
93. Scheile F, Menevau N, et al. Restenosis after intracoronary ultrasound-guided stent deployment: A randomized multicenter study. Results on the 6 month angiographic restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(Suppl. A):103A (Abstract).