

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERKEN DÖNEM İNTRAKORONER STENT AÇIKLIĞININ  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE 16 KESİTLİ BİLGİSAYARLI  
TOMOGRAFİNİN KLİNİK KULLANILABİLİRLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SERKAN YÜKSEL**

**SAMSUN-2008**

**T.C**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERKEN DÖNEM İNTRAKORONER STENT AÇIKLIĞININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİNDE 16 KESİTLİ BİLGİSAYARLI**  
**TOMOGRAFİNİN KLİNİK KULLANILABİLİRLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SERKAN YÜKSEL**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. MAHMUT ŞAHİN**

**SAMSUN-2008**

## **TEŐEKKÖR**

Bu çalışmanın gerçekleŐtirilebilmesi için desteklerini esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknik ve idari personele, ayrıca çalışmanın tüm aŐamalarındaki değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Mahmut Şahin, Yrd. Doç. Dr. Muzaffer Elmalı ve Prof. Dr. etin elenk'e çok teşekkür ederim.

## **İÇİNDEKİLER**

	<b>SAYFA NO</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>II</b>
<b>TABLO DİZİNİ</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİL DİZİNİ</b>	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>VII</b>
<b>ÖZET</b>	<b>IX</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>XI</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2.1 İtrakoroner Stentler</b>	<b>2</b>
<b>2.1.1 İtrakoroner Stent Restenozu</b>	<b>3</b>
<b>2.1.2 Stent Restenozunun Ortaya Çıkış Zamanı</b>	<b>7</b>
<b>2.1.3 Stent Restenozunun Klinik Tablosu</b>	<b>7</b>
<b>2.1.4 Stent Restenozu Gelişimini Belirleyici Etkenler</b>	<b>8</b>
<b>2.1.5 Stent Restenozunu Önlemeye Yönelik Girişimler</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.1 Farmakolojik Tedavi</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.2 Cihazlar, Diğer Teknolojiler, Stentler, Brakiterapi</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi</b>	<b>13</b>
<b>2.2.1 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Uygulama Metodu</b>	<b>14</b>
<b>2.2.1.1 Sol Koroner Arterin Anjiyografisi</b>	<b>14</b>
<b>2.2.1.2 Sağ Koroner Arterin Anjiyografisi</b>	<b>15</b>
<b>2.2.2 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi ve Kalp</b>	
<b>Kateterizasyonunun Komplikasyonları</b>	<b>15</b>
<b>2.2.3 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Kontrendikasyonları</b>	<b>16</b>
<b>2.3 Koroner Arterlerin İnvazif Olmayan Metodlarla Görüntülenmesi</b>	<b>18</b>
<b>2.3.1 Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi</b>	<b>18</b>
<b>2.3.1.1 Görüntüleme Tekniği</b>	<b>19</b>

	<b>SAYFA NO</b>
2.3.1.2 Teknik Gereksinimler	19
2.3.1.3 Retrospektif EKG Gating	20
2.3.1.4 Görüntülerin Elde Edilmesi	20
2.3.1.5 Klinik Uygulamaları	20
2.3.1.6 Artefaktlar ve Kısıtlamalar	22
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEMLER</b>	<b>23</b>
3.1 Hasta Seçimi	23
3.2 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Uygulaması	23
3.3 Onaltı Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi Protokolü ve Görüntülerin Hazırlanması	24
3.4 İstatistiksel Analiz	25
<b>4. BULGULAR</b>	<b>27</b>
4.1 Hastaların Klinik Özellikleri	27
4.2 İntrakoroner Stent Özellikleri	27
4.3 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi ile İntrakoroner Stentlerin Değerlendirilmesi	28
4.4 Onaltı Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi ile İntrakoroner Stentlerin Değerlendirilmesi	29
4.4.1 Görüntüleme Kalite Skoru	29
4.4.2 Stent Lokalizasyonu Değerlendirilmesi	31
4.4.3 ÇKBT Anjiyografide İntrakoroner Stent Lümeni Değerlendirilebilirliği	31
4.4.4 İntrakoroner Stent Açıklığı Değerlendirilmesi	33
4.5 Onaltı Kesitli Bilgisayarlı Tomografik ve Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılmalı Analizi	33
4.5.1 İntrakoroner Stent Çaplarına Göre Onaltı Kesitli Bilgisayarlı Tomografik ve Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılmalı Analizi	34
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>

	<b>SAYFA NO</b>
<b>5.1 Çalışmanın Sınırlılıkları</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>44</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>

## **TABLO DİZİNİ**

		<b>SAYFA NO</b>
<b>TABLO 2.1</b>	Konvansiyonel koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonunun riskleri	<b>16</b>
<b>TABLO 4.1</b>	Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri	<b>27</b>
<b>TABLO 4.2</b>	İntrakoroner stentlerin çap, materyal ve markalarının implante edildiği koroner artere göre dağılımı	<b>28</b>
<b>TABLO 4.3</b>	Konvansiyonel koroner Anjiyografi ile intrakoroner stentlerin değerlendirme sonuçları	<b>29</b>
<b>TABLO 4.4</b>	İntrakoroner stent çaplarına göre stent lümeninin değerlendirilebilirliği	<b>32</b>
<b>TABLO 4.5</b>	Birinci ve ikinci gözlemcinin konvansiyonel koroner anjiyografi sonuçlarına göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif ve tanısal doğruluk değerleri	<b>34</b>
<b>TABLO 4.6</b>	Birinci ve ikinci gözlemcinin sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD değerleri	<b>34</b>
<b>TABLO 4.7</b>	Stent çaplarına göre karşılaştırılan 2 gruptaki gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif ve tanısal doğruluk değerleri	<b>35</b>
<b>TABLO 4.8</b>	Stent çaplarına göre sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD sonuçları	<b>36</b>

## ŞEKİL DİZİNİ

		<b>SAYFA NO</b>
<b>ŞEKİL 4.1</b>	Yoğun kalsifikasyon nedeniyle değerlendirilemeyen bir hastada 16 kesitli BT anjiyografide MIP ile elde edilen görüntüsü ve konvansiyonel koroner anjiyografide LAD ve Cx arterlerdeki 2 stentin anjiyogramı	<b>30</b>
<b>ŞEKİL 4.2</b>	Onaltı kesitli BT anjiyografi ile değerlendirilen LAD arterdeki stentin MPR formatındaki kaliteli görüntülemesi	<b>31</b>
<b>ŞEKİL 4.3</b>	Onaltı kesitli BT anjiyografi ile lümen değerlendirme sonuçlarının stentlerin implante edildiği koroner arterlere göre dağılımı	<b>32</b>
<b>ŞEKİL 4.4</b>	3.50 mm bir stentte 16 kesitli BT anjiyografi tarafından doğru olarak belirlenen stent restenozunu gösteren MIP formatında görüntü ve konvansiyonel koroner anjiyografide LAD anjiyogramı	<b>36</b>



## **KISALTMALAR**

<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ACIP</b>	Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot
<b>ADE</b>	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AMI</b>	Akut myokard infarktüsü
<b>BENESTENT</b>	Belgian Netherland Stent Study
<b>bFGF</b>	Temel fibroblast büyüme faktörü
<b>BOAT</b>	Balloon vs Optimal Atherectomy Trial
<b>CAVEAT</b>	Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial
<b>Cx</b>	Sirkumfleks arter
<b>ÇKBT</b>	Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>EBBT</b>	Elektron beam bilgisayarlı tomografi
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>F</b>	French
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IVUS</b>	İntravasküler ultrason
<b>İSS</b>	İlaç salımlı stent
<b>KABG</b>	Koroner arter bypass greftleme
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KMRG</b>	Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
<b>LAD</b>	Sol ön inen koroner arter
<b>mg</b>	miligram
<b>M-HEART</b>	Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial
<b>MIP</b>	Maksimum intensity projection
<b>ml</b>	Mililitre
<b>mm</b>	Milimetre
<b>MPR</b>	Multiplanar reformat
<b>msn</b>	Milisaniye
<b>mSv</b>	miliSievert

<b>NPD</b>	Negatif prediktif değer
<b>PAI-1</b>	Plazminojen aktivator inhibitörü-1
<b>PKG</b>	Perkütan koroner girişim
<b>PPD</b>	Pozitif prediktif değer
<b>PTKA</b>	Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti
<b>RCA</b>	Sağ koroner arter
<b>REST</b>	Restenosis Stent Study
<b>SCAI</b>	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
<b>STEMI</b>	ST elevasyonlu myokard infarktüsü
<b>STRESS</b>	Stent Restenosis Study
<b>VR</b>	Volüm rendering

## ÖZET

**Yüksel S., Erken dönem intrakoronar stent açıklığının değerlendirilmesinde 16 kesitli bilgisayarlı tomografinin klinik kullanılabilirliği.**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Samsun, 2008**

**Amaç:** Günümüzde koroner arter hastalığının tedavisinde intrakoronar stent implantasyonu oldukça sık kullanılan bir tedavi metodudur. Ancak, ilk 6 ay içerisinde çıplak metal stentlerde %20-%35, ilaç salınımlı stentlerde %5-%10 oranında görülebilen stent restenozu hastaların klinik izleminde karşılaşılan en ciddi problemdir. Konvansiyonel invazif koroner anjiyografi intrakoronar stent açıklığının görüntülenmesinde altın standart metoddur. Ancak, invazif bir metod olması ve nadir de olsa bazı önemli riskler taşıması nedeniyle koroner anatomisinin gösterilmesi ve stent açıklığının değerlendirilebilmesi amacıyla invazif olmayan görüntüleme metodlarına ihtiyaç duyulmuştur. Eforlu EKG, myokard perfüzyon sintigrafisi ve stres ekokardiyografi gibi metodlar stent restenozunun gösterilmesinde yeterli tanısal doğruluğa ulaşamamıştır. Bu bağlamda denenen metodlardan biri de çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile koroner anjiyografidir. Bu çalışmadaki amacımız, erken dönemde stent restenozu klinik bulguları ile kliniğimize başvuran hastalarda 16 kesitli BT anjiyografinin klinik kullanılabilirliğini incelemektir.

**Yöntem:** Çalışmaya 36 hasta alındı ve tüm hastalara 16 kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyografi ve konvansiyonel koroner anjiyografi uygulandı. Her iki yöntemle uygulanan anjiyografi arasında geçen süre ortalama  $5.6 \pm 6.6$  gün idi. Konvansiyonel koroner anjiyografi sonuçları ile karşılaştırılarak, 16-kesitli BT koroner anjiyografinin sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplandı. Ayrıca 16 kesitli BT anjiyografi ile elde edilen görüntülerden görüntü kalite skorlaması, stent izlenebilirliği ve stent lümen değerlendirilmesindeki başarısına da bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan 36 hastanın %69,4'ünde 16-kesitli BT anjiyografi ile yeterli ya da kaliteli görüntüleme yapılabildiği görülmüştür. Görüntü kalitesini etkileyen en önemli faktörler kalp hızının yüksek olması ve koroner arterlerdeki ileri kalsifikasyondur. Çalışmamızdaki 36 hastadaki toplam 49 stentten 42'si (%86) 16 kesitli BT anjiyografi tarafından belirlendi ve belirlenebilen tüm stentler doğru olarak lokalize edildi. Stent

lümen değerlendirilmesi 30 stentte (%61) yapılabilirdi ve bu stentlere ait sonuçlar konvansiyonel koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığında 16 kesitli BT anjiyografinin sensitivitesi %33, spesifisitesi %95, pozitif prediktif değeri %75, negatif prediktif değeri %77 ve tanısal doğruluğu %77 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda 16 kesitli BT anjiyografinin stent açıklığının değerlendirilmesindeki başarısı göreceli olarak düşük bulunmuştur. Ancak, hastalarda yeterli kalp hızının sağlanamamış olması nedeniyle değerlendirilebilen stent ve stent restenozu sayısının yeterli olmayışı net ve güvenilir bir değerlendirme yapılmasına izin vermemektedir. Bu bulgular; 16 kesitli BT anjiyografinin intrakoroner stent açıklığının değerlendirilmesindeki tanısal rolünün kısıtlı olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** stent restenosis, stent açıklığı, çok kesitli bilgisayarlı tomografi, konvansiyonel koroner anjiyografi

## **ABSTRACT**

**Yüksel S., Clinical usefulness of 16-slice computed tomography coronary angiography in evaluation of early phase intracoronary stent patency.**

**Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Samsun 2008**

**Introduction:** Coronary artery stenting is currently treatment of choice for management of coronary artery disease. However, stent restenosis is the most important problem during follow up and prevalences were found between 20%-35% for bare metal stents and 5%-10% for drug eluting stents at 6 month. Currently, conventional coronary angiography is the gold standart method for assessment of intracoronary stent patency. However it is an invasive method and has some rare but significant risks for the patients. For this reason, noninvasive imaging methods were necessary to evaluate coronary anatomy and stent patency. Noninvasive methods such as; exercise stress test, myocardial perfusion scintigraphy and stress echocardiography could not reach enough diagnostic accuracy for detection of stent restenosis. Multislice computed tomography (MSCT) is one of the methods that has been under investigation for stent restenosis detection. Aim of this study is to investigate usefulness of 16-slice MSCT for evaluation of stent patency in patients who admitted to our clinic with suspicion of stent restenosis.

**Methods:** Thirty six patients were included in study and 16 slice MSCT and conventional coronary angiographies were performed in all patients. The mean duration between 16-slice MSCT and conventional invasive coronary angiographies was  $5.6 \pm 6.6$  days. The results of 16-slice CT and conventional coronary angiography were compared and sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and diagnostic accuracy of 16-slice CT were calculated. We also evaluated the image quality scoring, stent visibility and luminal assessment of stents with 16-slice CT angiography.

**Results:** Sufficient or good quality imaging with 16-slice CT angiography were obtained in 69.4% of all patients. Increased heart rate and severe calcification in coronary arteries were the factors that caused impaired image quality. Sixteen-slice CT angiography could detect 42/49 (86%) stents and gave the correct localization for all of the detected stents. Stent lumen could be assessed in 30 (61%) stents and according to the results of luminal assessment, sensitivity, specificity, PPV, NPV and diagnostic

accuracy of 16-slice MSCT were calculated as 33%, 95%, 75%, 77% and 77%, respectively.

**Conclusion:** According to these results the diagnostic performance of 16-slice CT angiography for detection of stent restenosis was relatively low. However, the assessment of relatively small number of stents because of insufficient heart rate control did not allow reliable and precise evaluation. Our results showed that, diagnostic capacity of 16-slice CT angiography for detection of coronary stent restenosis is limited.

**Keywords:** stent restenosis, stent patency, multislice computed tomography, conventional coronary angiography

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Ülkemizde 2003/04 takibinde koroner arter hastalığı prevalansı 2 milyon 800 bin olarak tahmin edilmiştir. 2003/04 tarama sonuçlarına dayanarak yılda bin yetişkinde 11,7 oranına denk gelen 310 bin yeni koroner olay geliştiği öne sürülebilir. Koroner arter hastalığının tedavisinde, koroner stent implantasyonu primer tedavi yöntemi olarak beklenenin de üzerinde giderek artan sıklıkla uygulanmış ve uygulanmaktadır. İntrakoroner stent ülkemizde 2002 yılında 21.625 hastada, 25.251 lezyona uygulanmıştır (1). İntrakoroner stent uygulaması sonrası ilk altı ay içerisinde tekrarlayan iskemik semptomları olan hastalarda; intrakoroner stent restenozu ya da oklüzyonu beklenen bir bulgudur (2). Bu yüzden; tedaviyi tekrar yönlendirmek amacıyla bu hasta grubunda koroner arter anatomisini, ventrikül fonksiyonunu ve restenozun ciddiyetini değerlendirme ihtiyacı vardır.

Konvansiyonel koroner anjiyografi; koroner arterlerin değerlendirilmesinde geleneksel altın standart metoddur (3). Konvansiyonel koroner anjiyografinin arteryel giriş yerinde travma, psödoanevrizma oluşumu, kardiyak aritmi, inme, myokard infarktüsü, anjina, koroner arter diseksiyonu, emboli ya da kontrast maddeye bağlı olarak renal yetmezlik gibi komplikasyonları vardır (4). Koroner anjiyografi ile ilişkili bu morbiditeler, invazif bir işlem olması ve özel kardiyak ünitelerde yatış gerektirmesi stent restenozu şüphesi olan hastalarda işlemin uygulamasını kısıtlamaktadır.

Koroner anatomisinin değerlendirilmesinde çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) anjiyografi sürekli olarak gelişmekte olan bir görüntüleme metodudur. Detektör sayısının artması ile birlikte ÇKBT cihazları ile gelişmiş temporal ve uzaysal çözünürlüğe sahip koroner arter görüntülemesi elde edilmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız erken dönemde stentte restenozu şüphesi ile başvuran hastalarımızda stent restenozunu değerlendirmede; yeni bir metod olan 16 kesitli bilgisayarlı tomografiyi altın standart metod olan konvansiyonel koroner anjiyografi ile karşılaştırmaktır. Bu çalışmada Ekim 2005 – Haziran 2006 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü'ne yatan, son altı ay içerisinde intrakoroner stent implantasyonu yapılmış ve stent restenozu düşünülen hastalarda stent açıklığını 16 kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyografi ve konvansiyonel koroner anjiyografi ile değerlendirdik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Intrakoronar Stentler

Stent terimi Londralı bir diş hekimi olan Charles STENT (1807–1885) tarafından geliştirilmiş olan dental protezden gelmekte olup, günümüzde genişleyen, gerilebilen ve açılmış durumda sabit bir şekilde yerleştirilebilen tüm cihazları tanımlamaktadır (5). Alexis Carrel vasküler stent modelini ilk kez 1912’ de bir köpeğin torasik aortasının endoluminal yüzeyini destekleyen cam bir tüp olarak tanımlamıştır (6). 1964’te Charles Dotter endavasküler metalik protezleri disseksiyonları kapatmak ve elastik büzüşmeyi engellemek amacıyla kullanmıştır (7). Fakat perkütan arteriyel stent uygulaması ilk kez İsviçre’den Maass ve meslektaşları tarafından disseke aort anevrizması olan 3 hastaya kendiliğinden açılan helikal örgü stentinin implante edilmesi ile gerçekleştirilmiştir (8). Kısa bir süre sonra Rusya’dan Rubkin ve arkadaşları ısıyla açılabilen nitinol stentleri periferik ve karotis arterlerde kullanmışlardır (9). İnsan koroner arterlerine ilk stent 1986’da Sigwart, Puel ve arkadaşlarınca 8 hastaya implante edilmiştir (10). Onların ilk umut veren sonuçları Wallstent çalışmasındaki yüksek trombotik oklüzyon ve geç mortalite ile hayal kırıklığı yaratmıştır (11). Fakat sağ kalan hastalardaki 6 aylık anjiyografik restenoz oranı %14 olarak bulunmuş ve ilk stent uygulamasının klinik sonuçları iyileştirebileceği düşünülmüştür.

Aynı dönemde Cesare Gianturco ve Gary Roubin ilk kez balonla genişleyen çelik örgü stenti geliştirmişlerdir ve Haziran1993’te FDA (Food and Drug Administration) onayını almışlardır (12). 1984’te Julio Palmaz çelik ve ince duvarlı, açıldığında baklava şeklinde pencereleri oluşan balonlu stenti dizayn etmiştir(13). Daha sonra Richard Schatz’ ın bu modeli daha da geliştirmesi ile Palmaz-Schatz stentler (Johnson and Johnson Interventional Systems, Warren, NJ) kullanılmaya başlanmıştır. İlk koroner Palmaz-Schatz stent 1987’de Sao Paulo’da Eduardo Sousa tarafından implante edilmiştir (14).

1994’te yayınlanan Benestent ve Stress çalışmalarında restenoz oranlarının çok düşük bulunması, o yıllarda stent kullanımını teşvik eden nedenlerden biri olmuştur. Ancak bu çalışmalarda lezyon tipi ve olgu seçiminde oldukça seçici davranılmıştı. Çalışmaya alınma kriterleri dikkate alınırca lezyonların ancak % 20’si bu kriterlere uyabilir. Nitekim restenoz oranı bu seçilmiş grupta %11 iken, çalışmaya alınmayan lezyonlarda restenoz %30’dan fazla bulunmuştur (15,16). Daha sonra yapılan çalışmalar



da benzer sonuçlar vermiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalardan ve gözlemlerden ulaşılan diğer bir sonuç stentler ile ne kadar büyük bir lümen açıklığı sağlanırsa (akut kazanç) kısa ve uzun dönem sonuçlarının o kadar daha iyi olacağıdır (14).

Ülkemizde ve dünyada koroner arter hastalığının tedavisinde, koroner stent implantasyonu primer tedavi yöntemi olarak beklenenin de üzerinde giderek artan sıklıkla uygulanmış ve uygulanmaktadır. Intrakoroner stent 2002 yılında ülkemizde 21.625 hastada, 25.251 lezyona uygulanmıştır. 2001 yılında Avrupa ülkelerinde 480.720 hastaya stent uygulanmıştır. Ülkemizde 2002 yılı için koroner anjiyoplasti işlemlerinde stent konulma oranı % 68 dir. Avrupa ülkelerinde % 79'un üzerindedir (1).

### **2.1.1 Intrakoroner Stent Restenozu**

Yaklaşık 30 yıldır kullanılmakta olan perkütan koroner anjiyoplasti ve diğer girişimsel yöntemler tüm dünyada her yıl 1,5 milyondan fazla hastada uygulanmaktadır. Kullanılan malzemelerdeki gelişmeler ve işlemsel başarı oranlarındaki artışa karşın başlangıçtan bu yana en büyük sorun olan restenozda buna paralel bir iyileşme ne yazık ki sağlanamamıştır. Özellikle son yıllarda stentler intrakoroner girişimlerin büyük çoğunluğunda kullanılır hale gelmişlerdir. Stent sonrası restenoz gelişme oranı balon anjiyoplastiye göre daha düşük olmakla birlikte tedavisi daha güç olan restenoz tipi ile karşı karşıya kalınmaktadır.

Uygulanan yöntem ne olursa olsun girişim sonucunda damar duvarında bir hasar oluşmaktadır. Bu hasarın iyileşme derecesi ölçsüz olursa restenoz gelişir. Restenoz gelişiminde başlıca 3 komponent rol oynamaktadır:

1. Damar duvarında büzüşme ve remodeling
2. Neointima oluşumu
3. Hemostatik aktivasyon ve trombüs oluşumu.

Uygulanan girişimsel yöntemlere göre bunlardan biri ya da diğeri restenoz gelişiminde ön planda rol oynamaktadır. Bunlardan birincisinde görülen büzüşme özellikle balon anjiyoplasti sonrasında gelişmektedir. Damar duvarındaki işlem sırasında oluşan aşırı gerilmeye saniyeler veya dakikalar içinde elastik yapıların (lamina elastika interna ve eksterna) verdiği yanıtıdır. Bu olay yavaş şekilde kronik dönemde de devam eder. Stent implantasyonu bu yanıtı büyük ölçüde azaltır. Remodeling ise damar çapında veya damar katmanlarının çaplarında akut ve kronik dönemde oluşan

değişikliklerdir. İkincisi de hasar bölgesinde damar duvarında gelişen hücrel reaksiyon ve çoğalma, yani neointimal hiperplazi ve bunun sonucunda ekstraselüler matriks ve kollajen sentezinde artmadır. Bu olayın nedenleri arasında internal elastik lamina ve media yırtılmasına yol açan aşırı gerilme, endotel hasarı ile ortaya çıkan mitojen maddeler (anjyotensin II, plazmin), düz kas hücreleri, trombositler, endotel hücreleri ve inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan sitokinler sayılabilir. Neointima oluşumu özellikle stent içi restenozun en önemli nedenidir. Hemostatik aktivasyon ve trombüs oluşumu kronik dönemden ziyade erken dönemi ilgilendiren değişikliklerdir. Kollajen, Von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal komponentlerin açığa çıkması sonucu trombositlerin ve fibrinin hasar bölgesinde depolanmasıyla oluşur. Ancak trombüs organizasyonu da stent içi restenozu aktive edebilir.

Bazen bunlardan birincisi ön planda olmakta bazen de ikisi birlikte restenoz gelişiminde rol oynamaktadır. Stent restenozunun belirleyici farkı da burada yatmaktadır. Balon anjiyoplasti sonrasında gelişen restenozda önemli rolü olan remodeling sırasında oluşan başlıca değişiklikler şunlardır:

1. Kompenzatuvar genişleme
2. Arter ekspansiyonu
3. Kronik büzüşme fenomeni
4. Kronik konstriksiyon

Kompenzatuvar genişleme ve arter ekspansiyonu damar dış çapının ve birlikte lümenin artmasıyla, buna karşılıklı yeniden büzüşme ve konstriksiyon ise damar lümeninin daralması ile sonuçlanırlar.

Kullanılan girişimsel yöntem hangisi olursa olsun 6 aylık takip sürecinde lümeninde oluşan yeniden daralma girişim sırasında kazanılan lümenin derecesi, yani bir bakıma yaratılan hasarın derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Yani; rölatif kazanç ile rölatif kayıp arasında lineer bir ilişki vardır. Rölatif kazanç ne kadar büyükse rölatif kayıp, yani lümeninde daralma da o ölçüde olmaktadır. Balon anjiyoplasti tipinde bir hasar yaratıldığında takip döneminde restenoz gelişimi öncelikle damar duvarında gelişen remodelingin derecesi ve yönü ile ilişkilidir. Eksternal elastik membran alanındaki işlem sonrası değer ile kontrol dönemindeki değer arasındaki fark artabilir veya azalabilir. Bu farktaki artış adaptasyonu simgelemekte (pozitif remodeling), buna karşılıklı azalma restenoz gelişimiyle sonlanmaktadır (negatif remodeling) (17).

Mintz ve arkadaşlarının yaptığı seri intravasküler ultrason (IVUS) takip çalışmalarında stent dışı girişimlerden sonra görülen restenozun büyük ölçüde arteriyel remodelingin yönü ve büyüklüğü ile ilgili olduğu, hücresel proliferasyonun ise daha az rol oynadığı gösterilmiştir (18). Stent tipi hasarda ise durum biraz farklıdır. Çünkü stentlerin diğer yöntemlerden farklı bazı etkiler yarattıkları bilinmektedir (19). Bu etkiler şöyle sıralanabilirler:

1. Scaffolding (iskele) etkisi.
2. Tellerin doku içine gömülme etkisi.
3. Yabancı cisim reaksiyonu.
4. Stent moleküllerinin elektriksel şarjının yarattığı potansiyel moleküler etki.
5. Özellikle kendiliğinden açılan stentlerin damar duvarında yarattığı uzun süreli barotravmatik etki.
6. Vazo vazorum hasarı.

Stent implantasyonundan sonra damar duvarında gelişen akut ve kronik olayları şöyle özetleyebiliriz; İlk olay hem balon hem de stentin yarattığı gerilime bağlı olarak gelişen mekanik hasar olup hasarlı hücreler ve matriksten bFGF (temel fibroblast büyüme faktörü) salgılanmasına yol açar. Normal akım sağlanır sağlanmaz trombin, fibrin ve fibronektin gibi plazma proteinleri hem stent hem de hasarlı alana yapışmaya başlarlar. Bunları hemen arkadan önemli bir büyüme faktörü, büyüme modülatörü, sitokin ve enzim kaynağı olan lökosit ve trombositler izlerler. Stent yüzeyinin pürüzlü yapısı, elektriksel şarjı ve elektrokimyasal özellikleri de mikro hava kabarcıklarının tutulmasına ve buna bağlı olarak aslında tromboresistan olan yüzeyin hızla trombojenik hale gelmesine neden olurlar.

Kronik dönemde ise yaklaşık 3 ay içinde stent bacakları tümüyle damar duvarı içine gömülür ve endotel ile kaplanır. Bu dönemdeki gelişmeler büyümeyi uyarıcı etkenlerle inhibe ediciler arasındaki dengeye bağlıdır. Yabancı cisim reaksiyonunu yansıtan çok çekirdekli dev hücrelerin makrofajların bu dönemde hala görülüyor olması bu reaksiyonun devam ettiğini yansıtır ve restenoz gelişiminin bir göstergesi olabilir. Yine özellikle restenotik stentlerde membran disfonksiyonu sonucu artmış olan lökosit adezyonu, trombojenite, ve lipid infiltrasyonu ile düz kas hücresi proliferasyonu ve aşırı matriks yapımı stent içinde ve çevresinde doku artışı ile lümen daralması sonucunu

getirebilirler (20,21). Restenoz gelişiminde hücrel çoğalmadan ziyade matriks proteoglikanları ve kollajen yapımının artması rol oynar. Hücrel komponentler restenotik dokunun azınlığını oluştururlar. Yine oluşan ve devam eden inflamatuvar aktivitenin rezolüsyonu sonucu gelişen fibrozis ve hem medya hem de adventisyada oluşan skar dokusu kontraksiyonu da restenoz gelişiminde rol oynar.

Restenoz 3 farklı yaklaşımla değerlendirilebilir:

1. Anjiyografik restenoz
2. Histolojik restenoz
3. Klinik restenoz

Restenoz tanımlanırken unutulmaması gereken bir durum da psödoostenozdur. Yani, aslında dilate edilen darlıkların yaklaşık % 15'inde dilatasyon yeterli olmadığı için ilk dakikalar içinde damar lümeninde elastik büzüşme sonucunda bir miktar yeniden daralma olmaktadır. Bu olgularda 6 ay sonra gerçek restenoz gelişme olasılığı çok daha yüksektir (22).

Başlıca anjiyografik restenoz tanımlama kriterleri:

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.

Anjiyografi aslında lümenografi olduğu için kısıtlılıkları vardır. Genellikle lezyon şiddetini olduğundan az gösterir. Restenoz gelişimi sırasında damarda oluşan remodeling ve genel olarak çapın büyümesi bu yöntemle gösterilemez. Bu dönemde artan plak materyali yani gelişen histolojik restenoz ancak IVUS ile gösterilebilir.

Stent restenozu başlıca 4 tipe ayrılabilir:

1. Fokal restenoz (<10mm uzunluk)
2. Diffüz (>10mm uzunluk)
3. Proliferatif (>10mm, stentin dışına yayılım)
4. Oklüziv

Restenoz konusu incelenirken klinik sonuçlarının belirlenmesi önem taşır. Bunların başlıcaları; ölüm, inme, nonfatal myokard infarktüsü, infarktüs

gelişmeden ilgili damarda tıkanma, erken ya da geç dönemde bypass cerrahisi gerekmesi, anjınının tekrarlaması ve sessiz iskemi gelişmesi sayılabilir(17).

### **2.1.2 Stent Restenozunun Ortaya Çıkış Zamanı**

Restenoz genellikle girişimi takiben ilk 6 ay içinde gelişir. Yapılan birçok çalışmada restenozun ilk günler ve haftalar içinde özellikle büzüşme ve trombüs oluşumu ile başladığı ve 3. aya doğru da neointimal proliferasyon ile tedricen artarak maksimuma ulaştığı gösterilmiştir. İlk 6 ayda restenoz gelişmediği takdirde bundan sonra restenoz gelişme olasılığı diğer damar alanlarındaki lezyon gelişmesiyle aynı orandadır (17).

### **2.1.3 Stent Restenozunun Klinik Tablosu**

Restenoz haftalar ile aylar boyunca yavaş ve tedricen gelişen bir süreç olduğu için akut tıkanmaya bağlı miyokard infarktüsü gibi gürültülü bir tablodan ziyade anjınının tekrarlaması şeklinde ortaya çıkar. Anjina gelişen hastalarda restenoz sıklığı asemptomatik olanlara göre çok daha yüksektir. İlk 6 aydan sonra anjina gelişmesi ise genellikle dilate edilen lezyon dışındaki yeni gelişen lezyonlara bağlıdır. Bir grup hastada ise restenoz tamamen sessiz bir biçimde gelişir. Bunlardan bir kısmında miyokardiyal iskemi ortaya konulabilir. Bir kısım asemptomatik olgularda ise miyokard iskemisi de saptanamaz. Bu hastaların prognozu genel olarak diğerlerinden daha iyidir.

Anjina gelişen hastalarda anjiyografik kontrol gereklidir. Asemptomatik hastalarda ise restenozun tanınması için öncelikle invaziv olmayan testlerden yararlanılır. Bunların başında egzersiz stres testi gelir. Çok yüksek prediktif değeri olmamakla birlikte egzersiz testinde ST segment çökmesi ile birlikte özellikle anjina ortaya çıkması restenoz olasılığını arttırır. Restenozun tanınmasında kullanılacak diğer testler ise radyonüklid anjiyografi ve talyum miyokard perfüzyon sintigrafisidir. Bu testlerin duyarlılık ve özgünlüğü egzersiz stres testinden çok daha yüksektir. Hastada koroner anjiyoplasti ile tam revaskülarizasyon sağlanıp sağlanamamış olması da test sonucunu etkiler. Tam revaskülarizasyon sağlamış olan hastalarda daha sonra iskemi veya semptom ortaya çıkması restenoz olasılığını arttırır. Oysa PKG ile zaten tam revaskülarizasyon sağlanamamış olan hastalarda daha sonra gelişen semptom veya iskemi bulguları mutlaka restenoz gelişimine bağlı olmayabilirler (17).

### 2.1.4 Stent Restenozu Gelişimini Belirleyici Etkenler

Bu etkenler başlıca 3 grupta toplanabilirler:

**1) Hastayla ilgili etkenler:** Pek çok klinik etkenle restenoz gelişimi arasındaki ilişki araştırılmışsa da bunlardan yalnızca ikisi restenozla yakından ilgili bulunmuştur. Bu etkenler diyabetes mellitus ve kararsız angina pektoristir. Diyabetik ve özellikle kan şekeri iyi regüle olmayan hastalarda restenoz oranı daha yüksek bulunmuştur. PKG yapıldığı sırada kararsız angina klinik tablosu gösteren hastalarda da restenoz gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun da yırtılmış olan aktif bir plakta ikinci bir hasar oluşturulduğunda iyileşme cevabının aşırı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Böyle aktif bir plaktan PKG sırasında daha fazla sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasının intimal proliferasyonu daha fazla uyardığı düşünülmektedir. Bunların dışında hiperkolesterolemi ve tedavisinin, erkek cinsiyetin, sigara içiminin, fibrinolitik sistemle ilgili bazı parametrelerin (PAI-1, fibrinojen, Faktör VII-VIII gibi) restenozla ilgili olabileceğini belirten çalışmalar yapılmış olmakla birlikte bunların hiçbirisi gerçek bir prediktör olarak kullanılamaz.

**2) Lezyonla ilgili etkenler:** Lezyon tipi ve morfolojisi ile restenoz gelişmesi arasında da ilişki saptanmıştır. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan birisi olan M-HEART çalışmasında darlığın yeri, başlangıçtaki darlık yüzdesi, lezyonun uzunluğu, komşu damar segmentinin çapı, işlem sonrası darlık derecesi restenoz prediktörü olarak bulunmuştur (23). Damar çapı küçüldükçe ve başlangıçtaki darlık yüzdesi arttıkça restenoz oranı da artmaktadır. LAD restenoz oranının özellikle yüksek bulunduğu damardır. Ostiyal ve proksimal lezyonlarda restenoz oranı distal lezyonlara göre daha yüksektir. Total oklüzyonlar özellikle kronik olduklarında hem işlemsel başarı oranları düşük kalmakta hem de restenoz oranları yükselmektedir. Yine uzun lezyonlar restenoz oranı daha yüksek olan lezyonlardır.

**3) İşlemle ilgili etkenler:** İşlem sonrası rezidü darlık ne kadar fazlaysa restenoz oranı o kadar yüksek kalmaktadır. Bu nedenle “daha geniş daha iyidir” yaklaşımı benimsenmiştir. Ancak akut kazanım ne kadar fazlaysa geç kayıp da o oranda fazla olmaktadır. Balon ve diğer çeşitli yöntemler karşılaştırıldığında kayıp indeksi birbirine yakın değerlerdedir. Bu nedenle hemen işlem sonrası elde edilen sonuç, geç daralmanın en önemli belirleyicisi gibi görünmektedir.

### **2.1.5 Stent Restenozunu Önlemeye Yönelik Girişimler**

Öncelikle hastada daha önce dilate edilen lezyonda gelişebilecek restenozun yanısıra diğer damarlarda veya segmentlerde yeni lezyon gelişimini de atlamamak açısından tam bir anjiyografi yapılmalıdır. Bu hastalarda başlangıçta mevcut olan her üç tedavi şekli de yine geçerlidir. Yani tıbbi tedavi, tekrar girişimsel yöntemler ve cerrahi tedavi. Hastanın semptomatik olup olmaması önem taşımakla birlikte noninvazif testlerle objektif olarak miyokard iskemisi gösterilmişse bu hastalarda revaskülarizasyon işlemi düşünülmesi daha doğru olacaktır. Ancak hastada perkütan yöntemlerle tam bir revaskülarizasyon sağlanamayacağı düşünülüyorsa cerrahi tedavi öncelikle değerlendirilmelidir.

Hastalarda restenoz gelişmekle birlikte angina yoksa bu hastalarda prognozun iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Hatta uzun dönemde restenozda bir miktar gerileme olduğunu gözleyen çalışmalar da vardır (24). Bu nedenle asemptomatik hastalarda yakın izlem ve tıbbi tedavi ile yetinmenin uygun olacağı da belirtilmektedir. Ancak ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) çalışmasında yalnızca anjinayı ve anjina ile birlikte iskemi bulgularını da ortadan kaldıracak biçimde tıbbi tedavi ile revaskülarizasyon karşılaştırıldığında son gruptaki hastalarda mortalite ve miyokard infarktüsü sıklığının belirgin derecede az olduğu saptanmıştır (25). Buna göre anjina olmamakla birlikte iskemi bulguları gösteriliyorsa işlem uygulanması tavsiye edilebilir.

#### **2.1.5.1.Farmakolojik Tedavi**

Restenozu önlemek amacıyla pek çok ilaç sistemik olarak kullanılmıştır. Bunların başlıcaları: antiagregan ilaçlar, antikoagülanlar, antiproliferatif ve antiinflamatuvar ajanlar, vazodilatörler ve lipid düşürücü ajanlardır. Trombosit adezyon ve agregasyonunu önleyen aspirin, tiklopidin, tromboksan A2 antagonisti ve siprosten gibi prostasiklin analogları denenmiş ancak bunların hiçbiri tüm çalışmalarda restenozla karşı etkili olarak bulunamamıştır. Heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve warfarin de etkili bulunmamıştır. Antiproliferatif amaçla, yani düz kas hücre proliferasyonunu önlemek için kortikosteroidler, ADE inhibitörleri, kolçisin denenmiş ama etkili bulunmamıştır. Kalsiyum kanal blokerleri, ketanserin gibi serotonin antagonisti olan vazodilatörler de yararlı bulunmamıştır. Lipid düşürücü ilaçlar klinik

olaylarda azalma sağlamamakla birlikte restenoz oranında anjiyografik olarak anlamlı bir azalma sağlamamışlardır (26).

### **2.1.5.2 Cihazlar, Diğer Teknolojiler, Stentler, Brakiterapi**

**1. Yeniden balon anjiyoplasti:** Genellikle restenozla gelen hastalarda tekrar yapılan balon anjiyoplastinin başarı oranı ilkinde oranla yüksek ve komplikasyon oranı da daha düşüktür. Ancak ne yazık ki rekürren restenoz oranı de-novo lezyonlardakinden farklı değildir. İlk restenoz ne kadar erken gelişmişse rekürren restenoz gelişme olasılığı da o oranda yükselmektedir. Balon anjiyoplasti yalnızca ikinci kez değil rekürren restenotik lezyonlarda tekrar uygulanabilir. Genellikle ilk 3 balon anjiyoplasti işlemine kadar restenoz oranı aynı kalır. Ondan sonraki girişimlerde muhtemelen restenoza eğilimli hastaların özellikle seçilmiş olması nedeniyle restenoz oranı yükselir. Elbette bu işlemin defalarca uygulanmasının getirdiği ekonomik yükün cerrahi tedavi maliyeti ile de karşılaştırılması gereklidir.

**2. Plak materyalini azaltıcı teknikler (debulking, ablative yöntemler):** Bu amaçla geliştirilen başlıca yöntemler direksiyonel aterektomi, rotasyonel aterektomi, cutting balon ve excimer lazer anjiyoplastidir. Klasik balon anjiyoplastinin plak kompresyonu yapıcı ve intimal diseksiyonla birlikte damar çapını genişletici etkisine karşılık bu yöntemlerde plak materyalinin azaltılarak yok edilmesinin restenoza da azaltabileceği düşünülmüşse de umulan sonuçlar alınamamıştır. Direksiyonel koroner aterektomi ile ilgili yapılmış olan iki önemli çalışma CAVEAT ve BOAT çalışmalarıdır (27). Her ikisinde de restenoz oranında hafif bir azalma olmakla birlikte işlemle ilgili komplikasyon oranının daha yüksek olduğu ve izlem döneminde klinik olaylar ve sonuç bakımından hiçbir avantaj sağlamadıkları gözlenmiştir. Rotasyonel aterektomi ile yapılan geniş bir çalışmada da restenoz gelişimi açısından bu yöntemin bir farklılık yaratmadığı gözlenmiştir (28). Excimer lazer anjiyoplasti kullanılan bir başka çalışmada ise restenoz oranının balon anjiyoplastiye göre daha da yüksek olduğu saptanmıştır (%50) (29).

**3. Stentler:** Koroner stentlerin 1990'lı yıllarda önce acil durumlarda ve suboptimal sonuçlarda daha sonra primer olarak ve giderek artan sıklıkla kullanılmaya başlaması girişimsel kardiyolojide yeni bir dönemi başlatmıştır. Günümüzde intrakoroner girişimsel işlemlerde stent kullanımı olguların ezici çoğunluğunda



bulunmaktadır. Yani stentler intrakoronar işlemlerin ayrılmaz bir parçası haline gelmişlerdir. Stent sonrası izlem döneminde restenoz oranı balon anjiyoplastiye göre daha az bulunmuştur (BENESTENT ve STRESS çalışmaları) (15,16). Balon anjiyoplasti sonrasında oluşan restenotik lezyonlarda stent uygulamasının sonuçlarını araştırmak amacıyla da REST çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada hastalarda 6 aylık izlem döneminde klinik olaylarda azalma ile birlikte (olaysız yaşam oranı % 85'e karşılık %66) restenoz oranında da belirgin azalma saptanmıştır (%22'ye karşılık %37) (30).

Stent sonrası gelişen restenoz ayrı ve tedavisi güç bir sorun oluşturmaktadır. Bunu gidermekte balon anjiyoplasti yönteminin başarısı kısıtlı kalmaktadır. Fokal restenozlarda başarılı olmasına karşın çoğunlukla karşılaşıldığı gibi diffüz stent içi restenoz geliştiğinde balon anjiyoplasti sonrası rekürren restenoz oranı %50'leri bulmaktadır (31). Lümen içi materyali kaldırıcı ablatif tekniklerin (aterektomi, lazer) teorik olarak gerekli ve yararlı oldukları düşünülmekle birlikte umut verici sonuçlar alınamamıştır. Ayrıca bu tekniklerde stent bacaklarının deforme olması ve kopması gibi potansiyel tehlikeler de bulunmaktadır.

Son yıllarda restenozu önlemek için neointima oluşumunu engelleyen maddelerle kaplı ve implantasyondan sonra bunları salıveren ilaç salımlı stentler (İSS) geliştirilmiştir. Bu stentler sistemik olarak verildiği zaman kabul edilemeyecek yan etkiler yaratabilen immünosupresif ve antikanser ilaçların yüksek lokal dozda ilgili vasküler dokuya verilmelerini sağlarlar. Ancak stentin yerleştirilirken iyi açılması ve damar dokusu ile teması sağlanmalıdır. Aksi takdirde dokuda ilacın konsantrasyon farklılıkları doğabilir. Yine bu ilaçlardan sadece neointima oluşumunu sağlayan düz kas hücrelerini inhibe etmesi, buna karşılık medyal düz kas hücrelerini ve endotel iyileşmesini (re-endotelizasyon) inhibe etmemesi beklenir. Bu stentler ile görülen restenoz sıklığı çok düşüktür. Bu amaçla kullanılan maddelerin başında rapamisin (sirolimus) ve paklitaksel gelmektedir.

**4. Brakiterapi-Radyoaktif Stentler:** İntrakoronar olarak uygulanan iyonizan radyasyonun restenozu önleyebileceği şeklindeki teorik düşünceler ve deneysel çalışmalardan yola çıkılarak bu yöntem kullanılmaya başlanmıştır. İyonizan radyasyon neointimal hücre proliferasyonunu önler apoptozis yaratır, hücre göçünü önler. İyileşme süreci ve bunun sonunda gelişen konstriktif remodelingi de önlediği düşünülmektedir.

Bu teknoloji özellikle stent içi restenozun tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu amaçla beta veya gama ışınları yayan izotoplar kullanılabilir. Gama ışınları derin penetrasyon yetenekleri sayesinde daha fazla radyasyon sağlamakla birlikte hem sağlam dokuların da gereksiz yere ışınlanmasına neden olurlar. Beta ışınlarında ise çevrenin radyasyondan korunması sorunu yoktur. Ancak penetrasyon azlığı nedeniyle özellikle ekzantrik lezyonlarda ışın kaynağının damar içinde çok iyi yerleştirilmesi gerekir.

Ancak, brakiterapinin bazı olumsuz sonuçları da vardır. Daha yüksek miyokard infarktüsü sıklığına neden olan geç trombus oluşumu, medyal disseksiyonların iyileşmesinde yetersizlik, stentlerin uçlarında veya stent dışı alanda paradoksal stenoz gelişimi, bazı dozlarda neointimal kalınlaşmada hızlanma görülmesi, endotelyal rejenerasyonda yetersizlik oluşması gibi. Geç trombus ve buna bağlı miyokard infarktüsü özellikle antitrombositik tedavinin kesildiği dönemlerde görülür. Radyoaktif stentler brakiterapinin olumsuz etkilerinden kurtulmak için geliştirilmişlerse de bunlarla ilgili en önemli sorun da stentin proksimal ve distal uçlarında ve komşu alanlarda gelişen restenoz olmuştur (32).

**5. Restenozda Lokal Tedavi Yöntemleri:** Çeşitli girişimsel araçların ve sistemik ilaçların restenozu önlemedeki yetersizliği bazı lokal tedavi yöntemleri üzerinde çalışılmasına neden olmuştur. Bunların başında poröz veya delikli balonlar gelmektedir. Bunların yardımıyla lezyon bölgesine anjiyopeptin, heparin, doksorubisin, kolçisin gibi çeşitli maddeler deneysel çalışmalarda verilmekle birlikte henüz klinikte kullanılabilir sonuçlara ulaşamamıştır. En büyük zorluk infüze edilen ilacın lezyon bölgesinde kısa süre etkili olabilmesi ve uzun süre orada tutulamamasıdır. Bu sorunu yenmek için ilaç salıveren endovasküler polimerler hayvansal deneylerde kullanılmış ancak henüz insanda kullanılabilir duruma gelinmemiştir. Bu konuda lokal intimal proliferasyonu önleyecek gen tedavisi alanında da yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Aktive veya proliferen olan hücrelerden salgılanan bazı faktörlere yönelik maddelerin verilmesi ya da hücre proliferasyonunu önleyecek genetik materyalin verilmesi yöntemleri umut verici gelişmeler göstermektedir (33).

## 2.2 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı arteriyal darlıkların tespitinde altın standart tanı yöntemidir ve medikal tedavi, perkütan koroner girişim, koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisi gibi tedavilerin seçiminde en güvenilir anatomik bilgiyi sağlar. 1959'da ilk kez Sones tarafından uygulandıktan sonra kardiyovasküler alanda en sık kullanılan invazif işlem durumuna gelmiştir. Koroner arterlerin içerisine direkt olarak radyopak maddenin injekte edilmesi ve elde edilen radyografik görüntülerin 35 mm sinefilm üzerine ya da dijital olarak kaydedilmesi ile uygulanır. 1959'dan sonra koroner anjiyografi metodunda ciddi gelişmeler olmuştur. Geniş çaplı (8F) kalın duvarlı kateterlerin yerini daha küçük (5-6F) yüksek akım kateterleri almıştır. Azaltılmış kılıf boyutları, koroner anjiyografi ile aynı gün ayağa kalkma ve taburculuğa izin vermektedir. Koroner anjiyografi komplikasyon oranları kardiyak kateterizasyona giden hastaların daha iyi takibi ile büyük oranda azalmıştır. (34)

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) 1999 yılında yayınlanan koroner anjiyografi kılavuzunda revaskülarizasyon sonrası iskemisi olan hastalarda koroner anjiyografi önerilerini belirtmiştir (4). Buna göre daha önce perkütan ya da koroner arter bypass cerrahisi ile revaskülarizasyon sağlanan hastalarda koroner anjiyografi endikasyonları aşağıdaki gibidir:

### **Sınıf I Endikasyonlar:**

1. Perkütan revaskülarizasyon sonrası ani tıkanma ya da subakut stent trombozu şüphesi (Kanıt Düzeyi: B)
2. Perkütan revaskülarizasyon sonrası 9 ay içerisinde tekrarlayan angina ya da noninvazif değerlendirme için yüksek risk kriterlerine sahip olma (Kanıt Düzeyi: C)

### **Sınıf IIa Endikasyonlar:**

1. Koroner arter bypass cerrahisi sonrası 12 ay içerisinde tekrarlayan semptomatik iskemisi (Kanıt Düzeyi: B)
2. Postoperatif herhangi bir dönemde noninvazif testlerin sonucunda yüksek risk kriterlerinin varlığı (Kanıt Düzeyi B)

3. Revaskularizasyon sonrası medikal tedavi ile yeterli derecede kontrolü sağlanamayan tekrarlayan angina (Kanıt Düzeyi C)

#### **Sınıf IIb Endikasyonlar:**

1. Asemptomatik, noninvazif değerlendirmede yüksek risk kriterlerini içermeyen, anormal noninvazif test sonucu olan anjiyoplasti sonrası birinci ayda restenoz şüphesi (Kanıt Düzeyi B)
2. Postoperatif 1 yıldan sonra noninvazif değerlendirmede yüksek risk kriterlerini içermeyen tekrarlayan angina (Kanıt düzeyi C)
3. Seri olarak noninvazif değerlendirmelerde progresif bozulmanın dökümente edildiği fakat noninvazif değerlendirmelerde yüksek risk kriterlerine sahip olmayan asemptomatik postbypass hasta (Kanıt Düzeyi: C)

#### **Sınıf III Endikasyonlar:**

1. Tekrar revaskularizasyona uygun olmayan semptomatik postbypass hasta (Kanıt düzeyi: C)
2. Onaylanmış bir araştırma protokolünün bir parçası olmadıkça, PKG ya da diğer cerrahi sonrası asemptomatik hastalarda rutin anjiyografi (Kanıt Düzeyi: C)

### **2.2.1 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Uygulama Metodu**

Koroner anjiyografide vasküler giriş yeri hekimin ve hastanın tercihi, antikoagülasyon durumu, periferik damar hastalığı gibi çeşitli faktörlere göre seçilir. Giriş yeri olarak sıklıkla sağ veya daha seyrek olarak sol koroner arter seçilir. Ayrıca radyal ve brakial arterler de kullanılabilir. Selektif koroner anjiyografi için 4–8 French (F) çaplarında çeşitli kateterler kullanılabilir. En çok kullanılan kateterler 5 veya 6 F çapında Judkins kateterlerdir. Ayrıca gerekli durumlarda Amplatz ve çok amaçlı (multipurpose) kateterler de kullanılabilir.

#### **2.2.1.1 Sol Koroner Arterin Anjiyografisi**

Sol koroner arterin görüntülenmesinde standart kateter 4.0 Judkins kateterdir. Dilate asendan aortu olan hastalarda 4.5 ya da 5.0 mm sol Judkins kateter tercih edilebilir. Sol koroner arterin kanülasyonunda kateter manipülasyonu gereksinimi

minimaldir. J uçlu 0.035 inç ya da 0.038 inç tel aort kapak seviyesine gönderilir ve Judkins kateterin ucu sol koroner ostiyumuna doğru mümkün olan en aşağı seviyeye yerleştirilir. Kılavuz tel geriye çekilerek, basınç yolu bağlanır ve bir test enjeksiyonu yapılır. Normalde kateter ostiyuma yerleşmiş ya da hemen altında olabilir. İkinci durumda hafifçe kateterin geriye çekilmesi ucunun yerleşmesine izin verir. Hastadan derin bir nefes almasını istemek her iki koroner ostiyumu daha horizontal bir konuma getirerek yerleşmeyi kolaylaştırır. Yerleşme sonrası 2–3 saniye içerisinde verilen 6–8 ml kontrast madde ile çeşitli pozisyonlarda sol koroner arter anjiyografisi yapılabilir.

### **2.2.1.2 Sağ Koroner Arterin Anjiyografisi**

Sağ koroner artere görüntülenmesinde tercih edilen kateter 4.0 mm sağ Judkins kateterdir. Kateter, sol anterior oblik pozisyonda sağ koroner sinüsten yavaşça geriye doğru çekilerek ucu sağa bakacak şekilde bir çevirme hareketi ile sağ koroner ostiyuma yerleştirilir. Hastanın derin bir nefes alıp içinde tutması bu manevrayı kolaylaştırır. Yerleşme sonrası 2–3 saniye içerisinde verilen 6–8 ml kontrast madde ile çeşitli pozisyonlarda sağ koroner arter anjiyografisi yapılabilir. (35)

### **2.2.2 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi ve Kalp Kateterizasyonunun Komplikasyonları**

Ciddi morbidite ve mortalite insidansı düşük olmasına rağmen, koroner anjiyografi şiddetli komplikasyonlara neden olabilir ve bu yüzden işlemin faydaları mutlaka riskini karşılamalıdır. 1990 yılında Society of Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) tarafından yapılan bir araştırmada koroner anjiyografiye ait tüm majör komplikasyonların toplam riski %2'den az bulunmuştur (36). Koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonunun komplikasyon ve riskleri Tablo 2.1'de sunulmuştur:

**Tablo 2.1:** Konvansiyonel koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonunun riskleri

<b>Komplikasyon</b>	<b>Risk Yüzdesi (%)</b>
<b>Mortalite</b>	0.11
<b>Miyokard infarktüsü</b>	0.05
<b>Serebrovasküler olay</b>	0.07
<b>Aritmi</b>	0.38
<b>Vasküler komplikasyonlar</b>	0.43
<b>Kontrast reaksiyonu</b>	0.37
<b>Hemodinamik komplikasyonlar</b>	0.26
<b>Kalp boşluklarının perforasyonu</b>	0.03
<b>Diğer komplikasyonlar</b>	0.28
<b>Toplam majör komplikasyonlar</b>	1.70

### **2.2.3 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Kontrendikasyonları**

Koroner anjiyografinin mutlak kontrendikasyonu yoktur (4). Ortak olarak kabul edilen relatif kontrendikasyonlar:

1. Akut böbrek yetmezliği
2. Diabete ikincil kronik böbrek yetmezliği
3. Aktif gastrointestinal kanama
4. İnfeksiyonun neden olabileceği açıklanamayan ateş
5. Tedavi edilmemiş aktif infeksiyon
6. Akut inme
7. Şiddetli anemi
8. Şiddetli, kontrol edilemeyen hipertansiyon
9. Şiddetli, semptomatik elektrolit dengesizliği
10. Psikolojik ya da şiddetli sistemik bir hastalığa bağlı ciddi kooperasyon eksikliği
11. Hayat beklentisini önemli derecede kısaltan ya da terapötik girişim riskini arttıran eşlik eden önemli hastalık
12. Hastanın PTKA, KABG, ya da kapak replasmanı gibi belirli bir tedaviyi reddetmesi

13. Dijital zehirlenmesi
14. Anjiyografik kontrast maddeye karşı dökümente edilmiş anafilaktik reaksiyon
15. Vasküler girişi kısıtlayan ciddi periferik damar hastalığı
16. Dekompanse konjestif kalp yetersizliği ya da akut pulmoner ödem
17. Ciddi koagulopati
18. Aort kapak endokarditi

## **2.3 Koroner Arterlerin İnvazif Olmayan Metodlarla Görüntülenmesi**

Konvansiyonel koroner anjiyografi koroner arterlerin görüntülenmesinde halen altın standart olan görüntüleme metodudur. Tüm dünyada 2003 yılında yaklaşık 1,4 milyon tanısal kateterizasyon işlemi yapılmıştır. Ülkemizde 2002 yılı verilerine göre 146.831 hastaya tanısal amaçlı invazif koroner anjiyografi yapılmıştır (1). Normal anjiyogram insidansı SCAI verilerine göre %20 - %27 arasında değişmektedir. İnvazif koroner anjiyografi hastane içi mortalitesi %1'den az olan güvenli bir metod olmasına rağmen, kullanılan iyotlu kontrast ajanlardan ve arteryel kateterizasyonun kendisinden kaynaklanan potansiyel bir risk taşımaktadır (36). Girişimsel bir işlemle birlikte yapılmayan tanısal kateterizasyon, özellikle normal anjiyogramlar potansiyel olarak, koroner arter hastalığını değerlendiren alternatif metodlarla yer değiştirebilir. Güvenilir invazif olmayan koroner görüntüleme metodları bazı hastalarda invazif koroner anjiyografi gereksinimini potansiyel olarak azaltabilir.

İnvazif olmayan koroner görüntüleme teknikleri: elektron-beam bilgisayarlı tomografi (EBBT), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografidir (ÇKBT). Çok kesitli bilgisayarlı tomografideki detektör sayısının artması ile performansında önemli derecede artış sağlanmıştır. Tek ve çift kesitli spiral bilgisayarlı tomografiler 1980'lerin ortalarında kullanılırken, daha sonra 4-, 8-, 10-, 16-, 32-, 40- ve 64 kesitli BT sistemleri geliştirilmiş ve yeni sistemler uzaysal çözünürlüğü arttırmış ve çekim süresini kısaltmışlardır. Elektron-beam bilgisayarlı tomografinin her yerde bulunamaması ve kardiyak manyetik rezonans anjiyografi teknolojinin halen gelişiyor olması ÇKBT anjiyografiyi invazif olmayan görüntülemeye öne çıkarmıştır (37).

### **2.3.1 Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi**

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) spiral bilgisayarlı tomografilerdeki son yıllarda geliştirilmiş olan yeni bir teknolojidir. ÇKBT daha fazla, daha ince detektörlere ve daha hızlı X ışını tüpü dönme hızına sahiptir. Bu teknik gelişmeler görüntü kalitesinde önemli bir etkiye sahiptir.

1998'deki ilk olarak kullanıma başlayan ÇKBT sistemleri 4 detektörlü ve minimum 500 msn dönme süresine sahiptir. Bu özellikler tek detektörlü sistemlerle karşılaştırıldığında performansta 8 kat bir artış sağlıyordu. 16 detektörlü BT ise 420 msn



dönme süresi ile tek detektörlü BT ile karşılaştırıldığında performansta yaklaşık 40 kat bir gelişme sağlamaktadır. Kardiyak uygulamalarda daha hızlı dönme süresi ve artan detektör sayısının kombinasyonu önemli bir kazanç sağlamaktadır (38).

### **2.3.1.1 Görüntüleme Tekniği**

İşlem öncesi EKG elektrodları hastanın göğüs bölgesine yerleştirilmeli ve intravenöz bir yol açılmalıdır. Detektör sayısı arttıkça yüksek kalp hızlarında da görüntüleme yapılabilmesine rağmen, en uygun sonuçlar kalp hızı 65 atım/dk'nın altında iken elde edilmektedir. Bu yüzden birçok hastada işlem öncesi bir kontrendikasyon yoksa kalp hızını en uygun düzeye düşürebilmek amacıyla beta blokerlerin kullanımı önerilmektedir. İyodin içeren kontrast madde periferik bir venden (genellikle antebrakiyal ven) otomatik enjektör vasıtasıyla verilmektedir.

Kontrast maddenin injeksiyonunun başlamasının ardından düzenli aralıklarla alınan çekimlerde kontrastın asendan aortaya ulaşmasıyla birlikte cihaz, hastaya otomatik olarak nefesini tutmasını belirtir ve çekim yapılır. Yüksek iyodin konsantrasyonlu (320-400 mg/ml) kontrast madde 120 ml bolus olarak 3,5 – 4 ml/sn hızında verilir. Ardından bolus olarak yaklaşık 30 ml 0,9% NaCl solüsyonu verilir (38).

### **2.3.1.2 Teknik Gereksinimler**

Küçük, tortuoze ve hareketli koroner arterleri görüntüleyebilmek için yüksek temporal ve uzaysal çözünürlüğe ihtiyaç vardır. Ayrıca nefes alıp vermeye bağlı olan artefaktları engelleyebilmek için çekim tek bir nefes tutma süresinde yapılabilmelidir.

Günümüzdeki ÇKBT'lerde X/Y aksındaki uzaysal çözünürlük 0,4 x 0,4 mm'dir. Z aksındaki uzaysal çözünürlük ise 0,5–0,75 mm arasında değişen minimum kesit kalınlığı tarafından belirlenir. Bu özellikler submilimetrik, izotropik yüksek kalitede görüntülerin elde edilmesini sağlar. Bu yüksek uzaysal çözünürlük parsiyel volüm etkisini azaltır ve 1,5–2 mm kadar küçük boyutlardaki koroner segmentlerin görüntülenmesine izin verir.

Yüksek temporal çözünürlük koronerlerin hareketlerine bağlı olarak ortaya çıkan artefaktların minimuma indirilebilmesi için gereklidir. Temporal çözünürlük X ışını tüpünün ve detektörünün hızına bağlıdır. Günümüzdeki temporal çözünürlük üreticiye bağlı olarak 188–250 msn arasında değişmektedir. Bu aralıktaki temporal

rezolüsyon kalp hızı 70/dk'dan daha düşük olan hastalarda güvenli koroner arter görüntülemesi için yeterlidir (39).

### **2.3.1.3 Retrospektif EKG Gating**

Kalbin kontraksiyonu ÇKBT'de şiddetli hareket artefaktlarına yol açar. Bu problemin üstesinden gelebilmek için görüntülerin rekonstrüksiyonu için gereken veriler kalbin sadece diyastolik fazı sırasında elde edilir. Çekim sırasında hastanın EKG monitorizasyonu yapılır ve kardiyak siklusun diyastolik fazı sırasındaki görüntüleri elde etmek için retrospektif EKG gating kullanılır. Retrospektif EKG gating tekniği tüm kardiyak siklus boyunca alına verilere dayanmaktadır. Verilerin elde edilmesinden sonra, en az kardiyak hareket artefaktının olduğu diyastolik faz sırasındaki zaman aralıklarından biri seçilerek optimal rekonstrüksiyon yapılır (40).

### **2.3.1.4 Görüntülerin Elde Edilmesi**

ÇKBT koroner anjiyografi tetkikinde ortalama olarak her hasta için 750–2000 arası görüntü elde edilir. Teknolojik gelişmelerle birlikte görüntü sayısında artış olmaktadır. Bu görüntülerin tümünün aksiyel planda filme basılıp klinisyen hekime verilmesi hiçbir tanısal değer taşımamaktadır. Bu nedenle görüntülerin değişik reformat teknikleriyle bir araya getirilmesi ve koroner arterlerin bütün haline getirilen görüntülerinin filme basılması gereklidir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan reformat teknikleri: “Maksimum Intensity Projection (MIP)” ve “Multi-planar Reconstruction (MPR)” ve “Volume Rendering (VR)” ‘dir. ÇKBT'nin sağladığı izotropik rezolüsyon sayesinde reformat görüntülerde kalite kaybı ve distorsiyon oluşmamaktadır (41,42).

### **2.3.1.5 Klinik Uygulamaları**

Günümüzdeki ÇKBT cihazları, gelişmiş temporal ve uzaysal çözünürlükleri sayesinde hem proksimal koroner arterler hem de küçük distal koroner arterler de yüksek tanısal doğruluk göstermektedirler. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi cihazları özellikle koroner arter hastalığı için orta riskteki hasta grubunda koroner arterlerin noninvazif olarak yüksek doğrulukta değerlendirilmesine izin vermektedir. Ayrıca, ÇKBT cihazları koroner arter kalsiyum skorlaması yapma imkânı da sağlamaktadırlar (43). Günümüzde, Framingham kriterlerine göre düşük ve orta riskli, asemptomatik

popülasyonun koroner arter hastalığı için genel taranması önerilmemektedir. Bu testin kontrolsüz kullanımı ve gereksiz invazif çalışmalara yol açması konusunda kuşklar ortaya çıkmaktadır. Güncel ACC/AHA önerileri, ÇKBT anjiyografiyi test öncesi düşük ve orta koroner arter hastalığı olasılığına sahip semptomatik hastalarda kullanmayı uygun görmektedir (44).

Koroner lümenin görüntülenmesine ek olarak; ÇKBT, koroner aterosklerotik plakların özelliklerinin belirlenmesine izin vermektedir ve intravasküler ultrason ile iyi korelasyon göstermektedir. İnvazif olmayan görüntülemenin majör hedefi, yırtılma potansiyeli olan hassas plakların saptanmasıdır. Plak özelliklerinin belirlenmesinde ÇKBT'nin tanısal doğruluğu plak büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir. Geniş plakların olduğundan daha büyük, küçük plaklar ise daha küçük olarak değerlendirilebilmektedir (45).

ÇKBT, ayrıca sol ventrikül fonksiyonlarının ölçülmesi ve bölgesel duvar hareketlerinin değerlendirilmesine de imkan sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda ÇKBT ile belirlenen sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirme ile yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur (46).

Koroner anomalilerin değerlendirilmesinde ve koroner arter bypass greftlerin planlanmasında ÇKBT'nin yararlı bir tetkik olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler cerrahlar cerrahiyi planlarken ÇKBT sayesinde damarların seyrini ve çevre dokularla olan ilişkilerini görebilmektedirler. Benzer olarak ÇKBT cihaz implantasyonu (örneğin sol ventrikül leadleri) öncesi koroner venöz haritalamayı ve anatomik varyasyonların belirlenmesini sağlar (47,48). ÇKBT anjiyografi ile pulmoner venöz haritalama aritmi ablasyon işlemlerinin (özellikle atriyal fibrilasyon ablasyonu) planlanmasında yararlıdır.

Venöz ve arteriyal koroner bypass greftlerinin açıklığının belirlenmesinde ÇKBT, potansiyel olarak yararlı bir araçtır. Yakın zamanda yayınlanan ACC kardiyak BT uygunluk kriterlerine göre, bypass greftlerin ÇKBT anjiyografisinin yapılması semptomatik hastalarda önerilmektedir (44). Fakat ÇKBT'nin distal greft anastomozlarının görüntülenmesinde ve bypass greft akımının fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde yetersiz olduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda ÇKBT'nin stent içi restenozu belirlemedeki potansiyeli değerlendirilmektedir. Dört kesitli BT, stentli segmentteki ciddi artefakt nedeniyle stenoza değerlendirmede yetersiz kalmıştır. Geniş çaplı (>3,0 mm) ve ince stratlara

sahip stentler ÇKBT'nin stent içi restenozunu derecelendirmesinde ve belirlemede tanısal doğruluğunu arttırmaktadır. Ayrıca, yüksek rezolüsyonlu kernellerin ve özel rekonstrüksiyon algoritmalarının kullanımı stent içi değerlendirmeyi iyileştirmiştir. Onaltı kesitli ÇKBT ile yapılan çalışmalarda stent restenozunun tanısında ÇKBT'nin ortalama sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %82 ve %92 olarak bulunmuştur (49). Günümüzde, sadece stent açıklığının değerlendirilmesi yeterli tanısal doğrulukla mümkündür. Fakat stent içi restenoz değerlendirilmesinde yeterli tanısal doğruluğa ulaşamamıştır.

### **2.3.1.6 Artefaktlar ve Kısıtlamalar**

Yeterli tanısal doğruluğa sahip görüntülerin elde edilmesi çeşitli tiplerde artefaktlar nedeniyle zorlaşmaktadır. Bu artefaktların en sık görülenlerinden biri düzensiz kardiyak ritmin, nefes tutamamanın ve hastanın hareketinin neden olduğu hareket artefaktıdır (50). Yüksek çözünürlüklü ÇKBT cihazları kesin veri sağlayabilmek için neredeyse hareketsiz görüntülemeye ihtiyaç duyar. ÇKBT düzenli kalp ritmi ve koopere olabilen hastalarda endikedir. Diğer bir ortak problem ise metal klipsler, stentler ve kalsifik plaklar gibi yüksek atenuasyona sahip maddelerin neden olduğu çevre dokuların yeterli görüntülenmesine izin vermeyen parlama artefaktıdır. Bu olay yoğun kalsifiye damarlarda koroner darlığın belirlenmesinde ÇKBT'nin tanısal doğruluğunu önemli derecede kısıtlayabilir (38–43). Ayrıca, kontrast madde bolusu zamanlamasının uygun olmaması koroner damarların yeterli görüntülenmesini engeller.

ÇKBT ile elde edilen yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip görüntülerden yeterli sinyal alınabilmesi için tüp akım oranlarının yüksek düzeyde tutulması gerekmektedir. 16 detektörlü BT'de 120 kV ve 500 mAs değerleri kullanılmakta, 64 detektörlü BT'de ise miliamper değeri çekim esnasında 900 mAs'ye kadar yükselebilmektedir. Çekim esnasında retrospektif gating uygulanması ve masa hareket hızının düşük tutulma zorunluluğu ÇKBT koroner anjiyografide radyasyon dozunun artmasına sebep olmaktadır. ÇKBT koroner anjiyografide ortalama radyasyon dozu 5–10 mSv arasında değişmektedir. Bu değerler yaklaşık olarak tanısal koroner anjiyografi hastanın aldığı radyasyon dozunun 2 katıdır. Yeni geliştirilen otomatik doz kontrol tekniği ve kalp fazına göre uygulanan ışın miktarını ayarlayan teknikler sayesinde total X ışını dozunda % 30–50 azalma sağlanmıştır (42,51).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Ekim 2005 – Haziran 2006 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü'ne yatan, son altı ay içerisinde intrakoronar stent implantasyonu yapılmış ve stent restenozu düşünülen 36 hasta (30 erkek, 6 kadın; yaş ortalaması  $56 \pm 11$  yıl) alındı. Lümen değerlendirilebilirliği açısından stent çapı 2.5 mm veya daha geniş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Başta atriyal fibrilasyon olmak üzere tüm aritmili hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin düzeyi  $>2$  mg/dl), iyotlu kontrast madde alerjisi, gebelik, şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığı, ciddi kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti Sınıf III-IV), kararsız angina pectorisi ve kapalı alan korkusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara hem konvansiyonel koroner anjiyografi hem de 16 kesitli BT anjiyografi yapıldı. Her iki işlem arasında geçen süre ortalama  $5.6 \pm 6.6$  gün idi. Bu dönemde klinik ve laboratuvar değerlerine göre akut bir olay gelişen hasta olmadı.

Araştırma protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 26.09.2005 tarihinde onaylanmıştır.

#### 3.2 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Uygulaması

Hastalara sağ femoral arter ponksiyonu ile Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılanmalar da kullanılarak görüntülendi. Koroner anjiyografi işlemi Siemens AXIOM Artis (Siemens Medical Diagnostics, Siemens AG, Germany) cihazında görsel olarak değerlendirildi. Koroner anjiyografi sonuçları sorumlu operatörler tarafından işlemin hemen ardından değerlendirildi. Stent restenozu 2 kriter ile değerlendirildi.

1. **Patent:** Restenoz yok ya da kritik olmayan daralma ( $<50\%$ ).
2. **Stent Restenozu:** Stent içerisinde  $50\%$ 'den daha fazla daralma ya da distale kan akımının olmadığı stent içinin tamamen tıkalı olması.

### 3.3 Onaltı Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografi Protokolü ve Görüntülerin Hazırlanması

Hastalara Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiyagnostik Bölümü Bilgisayarlı Tomografi Ünitesi'nde 16 kesitli BT anjiyografi uygulandı. Görüntülemeler 16 kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı (Aquilion 16 system, Toshiba Medical System Corporation, Japan) ile EKG monitorizasyonu eşliğinde yapıldı.

Kalp hızı 75/dk üzerinde olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalara kalp hızını düşürmek amacıyla işlemden en az 2 saat önce oral 50-100 mg Metoprolol süksinat ya da işlemden hemen önce intravenöz yoldan 5 mg metoprolol tartarat bolus olarak uygulandı.

Onaltı kesitli BT'nin teknik özellikleri, detektör kollimasyonu 16 x 1 mm, kVP 135, mAS 350, pitch 0,25, rotasyon süresi 0.4, kesit kalınlığı 1 mm, rekonstrüksiyon aralığı 0.5 mm idi.

Tüm hastalara antekübital venden açılan bir intravenöz yoldan 120 ml noniyonik iyotlu kontrast madde otomatik enjektör (Ulrich Medizintechnik, Missouri) vasıtasıyla 4 ml/sn hızında verildi.

Elde edilen axial ham görüntülerden retrospektif EKG gating metodu yardımıyla R-R aralığında elde edilmiş farklı fazlarda rekonstrüksiyon görüntüler elde edildi. Bu görüntülerden değerlendirme yapmak için en iyi olan en az iki faz seçildi ve bu son rekonstrükte görüntülerden Vitrae iş istasyonunda axial, MIP (maksimum intensity projeksiyon), MPR (multiplanar reformatlı) ve 3 boyutlu görüntüler ile değerlendirme yapıldı.

Onaltı kesitli BT koroner anjiyografi görüntüleri birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından ayrı ayrı olarak değerlendirildi. BT görüntüleme kalite skorlaması 3 kriter ile yapıldı;

1. **Yetersiz görüntüleme:** Stent değerlendirmesini imkansız hale getiren şiddetli artefakta bağlı kötü görüntü kalitesi.
2. **Yeterli görüntüleme:** Hafif ya da orta derecede artefaktın olduğu, klinik tanı için kabul edilebilir görüntü kalitesi.
3. **Kaliteli görüntüleme:** Stent değerlendirilmesini etkileyebilecek artefaktın olmadığı iyi görüntü kalitesi.

Gözlemciler 16 kesitli BT koroner anjiyografide stentin lokalizasyonunu ve lümenin değerlendirilebilirliğini belirttiler. Değerlendirilebilir stent; izlenebilir lümene sahip, kısmi hacim etkisi, metal artefaktı ve damardaki kalsifikasyon olmaksızın göreceli olarak lümendeki kontrast yoğunluğunun değerlendirilebildiği stent olarak tanımlandı. Gözlemciler BT görüntüleme skorunun yetersiz olduğu ve stentlerin değerlendirilemediği BT çekimlerinde görüntülemedeki yetersizliğin nedenlerini bildirdiler. Onaltı kesitli BT koroner anjiyografide stent restenozunu değerlendirmede 2 kriter kullanıldı;

1. **Patent:** İntrakoroner stent lümenindeki kontrast madde yoğunluğunun homojen ve görsel olarak referans damara (stentin proksimal ve distalindeki alan) benzer olması.
2. **Stent Restenozu:** İntrakoroner stent implantasyonu yapılan koroner arterin distalinin görüntülenememesi (tıkali) ya da görsel olarak referans damar bölgesi ile karşılaştırıldığında stent lümeninin düşük yoğunlukta izlenmesi.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, konvansiyonel invazif koroner anjiyografi sonuçları referans alınarak yapılmıştır. Onaltı kesitli BT anjiyografinin tanısal etkinliğini belirlemek amacıyla sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluk değerleri aşağıdaki formüllere göre hesaplanmıştır.

1. **Gerçek Pozitif:** Onaltı kesitli BT anjiyografide tıkali görülen stentin konvansiyonel koroner anjiyografide de tıkali olarak görülmesi
2. **Yanlış Pozitif:** Onaltı kesitli BT anjiyografide tıkali görülen stentin konvansiyonel koroner anjiyografide açık olarak görülmesi
3. **Gerçek Negatif:** Onaltı kesitli BT anjiyografide açık görülen stentin konvansiyonel koroner anjiyografide de açık olarak görülmesi
4. **Yanlış Negatif:** Onaltı kesitli BT anjiyografide açık olarak görülen stentin konvansiyonel koroner anjiyografide tıkali olarak görülmesi.
5. **Sensitivite**= Gerçek pozitif / (Gerçek pozitif + Yanlış negatif)
6. **Spesifisite**= Gerçek negatif / (Gerçek negatif + Yanlış pozitif)
7. **Pozitif prediktif değer (PPD)**= Gerçek pozitif / (Gerçek pozitif + Yanlış pozitif)

8. **Negatif prediktif değer (NPD)**= Gerçek negatif / (Gerçek negatif+ Yanlış negatif)
9. **Tamısal doğruluk**= (Gerçek pozitif + Gerçek negatif) / Toplam stent sayısı



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya stent restenozu tanısıyla koroner anjiyografi planlanan 36 hasta (30 erkek, 6 kadın; ortalama yaş  $56 \pm 11$  yıl) alındı. Hastalarda; intrakoronar stent implantasyonu ile konvansiyonel koroner anjiyografi uygulanması arasındaki süre ortalama  $127,6 \pm 79,9$  gün (13 ile 314 gün arası), 16 kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile kontrol konvansiyonel koroner anjiyografi uygulamaları arasındaki sürenin ortalaması  $5,6 \pm 6,6$  gün (1 ile 21 gün arası) idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1:** Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri

Klinik Özellik	Sayı (%)
Yaş (yıl)	$56 \pm 11$
Cinsiyet	
Erkek	30 (%83)
Kadın	6 (%17)
HT öyküsü	14 (%39)
DM öyküsü	5 (%14)
Sigara öyküsü	25 (%69)
Hiperlipidemi	10 (%28)
KAH aile öyküsü	17 (%47)
Beden kitle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ )	$26,9 \pm 4,9$
Kreatinin (mg/dL)	$0,9 \pm 0,3$
Ejeksiyon Fraksiyonu (Simpson) (%)	$50,5 \pm 13,4$

### 4.2. İntrakoronar Stent Özellikleri

Çalışmamıza alınan 36 hastada toplam 49 intrakoronar stent vardı. Değerlendirilmeye alınan intrakoronar stentlerin çapının ortancası 3.00 mm (2.50 mm ile 4.00 mm arasında), stent uzunluğunun ortancası ise 15 mm (9 mm ile 32 mm arasında) idi. Çapı 2.50 mm olan 7 (% 14), 2.75 mm olan 7 (% 14), 3.00 mm olan 21 (% 43), 3.50 mm olan 9 (% 19) ve 4.00 mm olan 5 (% 10) stent vardı. Stentlerin 35'i (%72)

sol ön inen (LAD) artere, 5'i (% 10) sirkumfleks (Cx) artere ve 9'u da (% 18) sağ koroner artere (RCA) implante edilmişti. On iki değişik markada ve 4 farklı materyalden oluşan stent kullanılmıştı. İntrakoroner stentlerin çap, materyal ve markalarının implante edildiği koroner arterlere göre dağılımı Tablo 4.2'de sunulmuştur

**Tablo 4.2:** İntrakoroner Stentlerin çap, materyal ve markalarının implante edildiği koroner artere göre dağılımı

<b>Stent Özellikleri</b>	<b>LAD</b>	<b>CX</b>	<b>RCA</b>	<b>Toplam</b>
<b>Stent Çapı (mm)</b>				
2.50	5	1	1	7 (%14)
2.75	6	0	1	7 (%14)
3.00	15	1	5	21 (%43)
3.50	6	2	1	9 (%19)
4.00	3	1	1	5 (%10)
<b>Stent Materyali</b>				
316 L Paslanmaz çelik	18	3	8	29 (%59)
Dylin kaplı 316 L paslanmaz çelik	10	1	0	11 (%23)
Silikon C kaplı 316 L paslanmaz çelik	3	1	1	5 (%10)
Kobalt krom	1	0	0	1 (%2)
Bilinmeyen	3	0	0	3 (%6)

#### **4.3. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi ile İntrakoroner Stentlerin Değerlendirilmesi**

Konvansiyonel koroner anjiyografi işlemi hastalara sorumlu uzman tarafından uygulandı ve işlem sırasında ve sonrasında hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. Değerlendirilen intrakoroner stentlerin 37'si (%76) patent olarak, 12'si (%24) ise restenotik olarak saptandı. Stent restenozu saptanan stentlerden 6'sında stent içi darlık, 6 stentte ise tamamen tıkanma tespit edildi. Stentler implante edildiği damarlara göre değerlendirildiğinde; sol ön inen arterdeki 33 stentin 23'ü (%70) patent, 10'u (%30)

restenotik, sircumfleks arterdeki 6 stentin 5'i (%87) patent, 1'i (%13) restenotik, sağ koroner arter'deki 10 stentin 9'u (%90) patent, 1'i (%10) restenotik olarak izlendi.

İntrakoroner stentler çaplarına göre 2 gruba ayrıldığında; çapı 3.00 mm altında olan stentlerdeki açıklık oranı %64 (9/14) iken, 3.00 mm ve üzeri stentlerde bu oran %80 (28/35) olarak izlenmiştir. Stent restenozu, 3.00 mm'nin altında çapa sahip stentlerin %36'sında, 3.00 mm ve üstü çaptaki stentlerin %20'sinde saptandı. Tam tıkanıklık ise gruplarda sırası ile 2 (%14) ve 4 (%11) stentte izlendi. Konvansiyonel koroner anjiyografi ile stentlerin değerlendirilmesi Tablo 4.3'te sunulmuştur.

**Tablo 4.3:** Konvansiyonel koroner anjiyografi ile intrakoroner stentlerin değerlendirme sonuçları

	<b>LAD</b>	<b>Cx</b>	<b>RCA</b>	<b>Toplam</b>
<b>Patent</b>	23	5	9	37 (%76)
<b>Stent Restenozu</b>	10	1	1	12 (%24)
<b>Toplam</b>	33	6	10	49 (%100)

#### **4.4. Onaltı Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografi İle İtrakoroner Stentlerin Değerlendirilmesi**

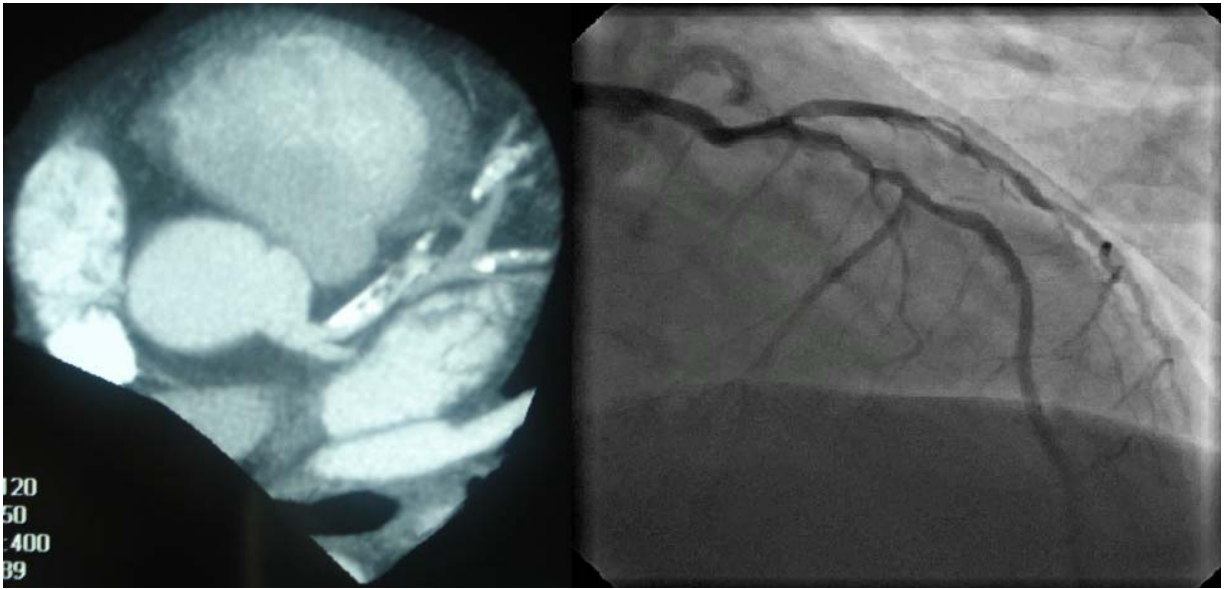
Çalışmaya alınan 36 hastada ÇKBT koroner anjiyografi komplikasyonsuz bir şekilde başarı ile uygulanmıştır. Hastaların çekim başlangıcında ortalama kalp hızı  $73 \pm 9$  atım/dakika idi. Hastaların %89'u (32/36) çekim öncesi oral beta bloker tedavisi almakta idi. Çekim başlangıcında kalp hızı 70 atım/dakika ve üzerinde olan 23 (%64) hastaya 5 mg metoprolol tartarat intravenöz yoldan verildi.

##### **4.4.1. Görüntüleme Kalite Skoru**

Onaltı kesitli BT anjiyografi ile değerlendirmede, hastaların 11'inde (% 30.6) yetersiz görüntüleme, 21'inde (% 58.3) yeterli görüntüleme ve 4'ünde (%11.1) kaliteli görüntüleme elde edildi. Otuzaltı hastada ÇKBT anjiyografilerin görüntü kalite skoru ortalaması  $1.8 \pm 0.6$  olarak saptandı. Yetersiz görüntüleme nedeni hastaların %55'inde (6/11) koroner arterlerdeki yoğun kalsifikasyon, %45'inde ise kalp hızının yeterince

düşürülememesine bağlı olarak gelişen hareket artefaktı olarak bildirildi. Şekil 4.1’de yoğun kalsifikasyon nedeniyle yetersiz görüntüleme ile sonuçlanan intrakoronar stentli bir hastanın 16 kesitli BT anjiyografide MIP tekniği ile elde edilen görüntüsü sunulmuştur.

**Şekil 4.1:** Yoğun kalsifikasyon nedeniyle değerlendirilemeyen bir hastada 16 kesitli BT anjiyografide MIP tekniği ile elde edilen görüntüsü ve konvansiyonel koroner anjiyografide LAD ve Cx arterlerdeki 2 stentin anjiyogramı.



Şekil 4.2’de ise stent çapı 3.00 mm üzerinde yeterli kalp hızı kontrolü sağlanmış bir hastada ÇKBT anjiyografi ile elde edilen görüntü sunulmuştur.

**Şekil 4.2:** Onaltı kesitli BT anjiyografi ile değerlendirilen LAD arterdeki stentin MPR formatındaki kaliteli görüntülemesi.



#### **4.4.2. Stent Lokalizasyonunun Değerlendirilmesi**

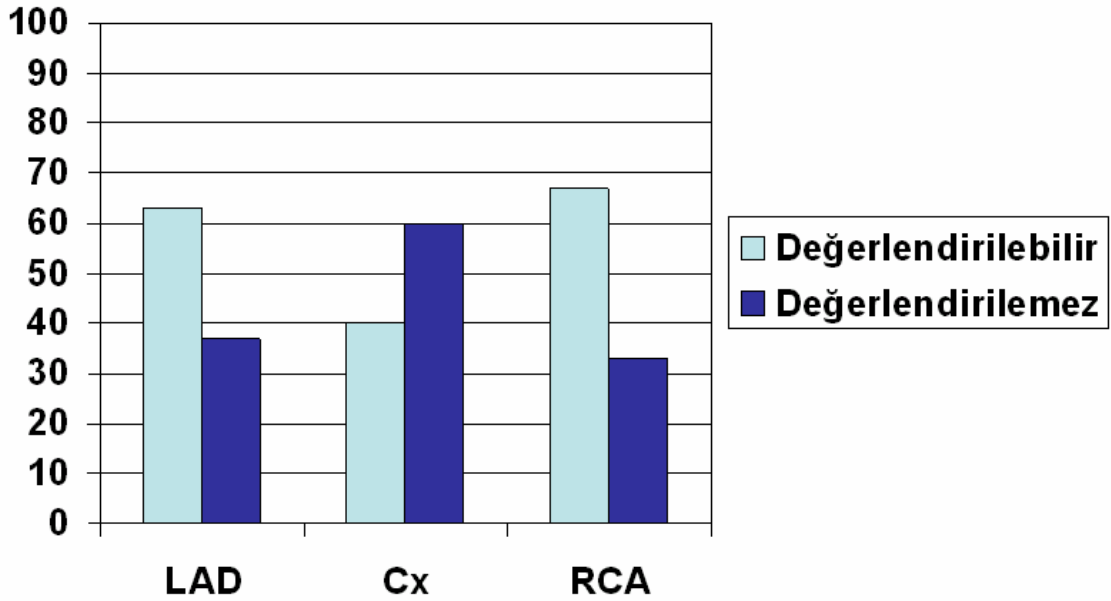
Çalışmaya alınan 36 hastadaki toplam 49 stentten 42'si (% 86) ÇKBT anjiyografi tarafından belirlendi. Yedi (% 14) stent izlenemedi. Stent lokalizasyonunu doğru olarak değerlendirme açısından, BT anjiyografi 42 stentin tamamının lokalizasyonunu doğru olarak belirlemiştir. İzlenemeyen 7 stentten 6'sı LAD'de, diğeri ise RCA'da lokalize idi. Hastaların koroner arterlerindeki yoğun kalsifikasyon stentlerin görüntülenememe nedeni olarak bildirilmiştir.

#### **4.4.3. ÇKBT Anjiyografide İnttrakoroner Stent Lümen Değerlendirilebilirliği**

Onaltı kesitli BT anjiyografi ile intrakoroner stent lümeni değerlendirildi. Toplam 49 adet intrakoroner stentin 30'unda (% 61) stent lümeni değerlendirmeye uygun bulundu. Ondokuz (% 39) intrakoroner stentin lümeni ise değerlendirilemedi. Koroner arterlere göre stent lümeni değerlendirilebilirliğine bakıldığında LAD'deki 35 stentin 13'ü (%37), Cx'teki 5 stentten 3'ü (%60) ve RCA'daki 9 stentten 3'ü (%33)

değerlendirilememiştir. ÇKBT anjiyografi ile lümen değerlendirme sonuçlarının stentlerin implante edildiği damarlara göre dağılımı Şekil 4.3'te sunulmuştur.

**Şekil 4.3:** Onaltı kesitli BT anjiyografi ile lümen değerlendirme sonuçlarının stentlerin implante edildiği koroner arterlere göre dağılımı.



İntrakoroner stent lümeninin değerlendirilebilirliğine, intrakoroner stent çapına göre bakıldığında; çapı 3.00 mm'nin altındaki 14 stentin 7'sinin (%50) ve çapı 3.00 mm ve üzerindeki 35 stentin ise 12'sinin (% 34) lümeni değerlendirilememiştir. Stent lümen değerlendirilebilirliği çapı 3.00 mm ve üzerindeki stentlerde daha yüksek oranda yapılabilmemesine rağmen (%50'ye karşın %66) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). İntrakoroner stent lümen değerlendirilmesi ile stent çapı arasındaki ilişki Tablo 4.4'te sunulmuştur.

**Tablo 4.4:** İntrakoroner stent çaplarına göre stent lümeninin değerlendirilebilirliği

Lümen Değerlendirilmesi	Stent Çapı		Toplam
	< 3.00 mm	≥ 3.00 mm	
<b>Değerlendirilebilir</b>	7 (%50)	23 (%66)	30
<b>Değerlendirilemez</b>	7 (%50)	12 (%34)	19
<b>Toplam</b>	14 (%100)	35 (%100)	49

#### **4.4.4. İnttrakoroner Stent Açıklığının Değerlendirilmesi**

Onaltı kesitli BT anjiyografi ile değerlendirmede 26 (%87) stent patent, 4 stent (%13) restenotik olarak izlenmiştir. Sol ön inen arter'deki 22 stentin 19'u patent (%86), 3'ü (%14) restenotik olarak değerlendirildi. Sirkumfleks ve RCA'daki stentlerden sırasıyla 2 (%100) ve 5'i (%83) patent, RCA'da 1 (%17) stent restenotik olarak izlendi. Stent çaplarına göre bakıldığında; çapı 3.00 mm altında lümen değerlendirmesi yapılabilen 7 stentin tamamı patent olarak bulundu. Çapı 3.00 mm ve üzerinde olan ve değerlendirmeye alınan stentlerin 19'u (%83) patent, 4'ü (%17) restenotik olarak tespit edildi.

#### **4.5. Onaltı Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ve Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılmalı Analizi**

Onaltı kesitli BT anjiyografi ile intrakoroner stentler hasta alımı tamamlandıktan sonra birbirinden habersiz 2 gözlemci tarafından değerlendirildi ve sonuçlar referans olarak alınan konvansiyonel koroner anjiyografi sonuçları ile karşılaştırıldı.

Birinci gözlemci toplam 49 adet intrakoroner stentten 30'unda stent açıklığını değerlendirdi. Yirmialtı stent (%87) patent, 4 stent (%13) ise restenotik olarak izlendi. Birinci gözlemci, konvansiyonel koroner anjiyografi ile patent olarak izlenen 21 stentten 20'sini, restenoz saptanan 9 stentten ise 3'ünü doğru olarak saptamıştır. Onaltı kesitli BT anjiyografi ile patent olarak değerlendirilen 6 stentte konvansiyonel koroner anjiyografi ile restenoz tespit edilmiştir. Ayrıca, restenotik olarak değerlendirilen 1 stent konvansiyonel koroner anjiyografide patent olarak izlenmiştir. Bu sonuçlara göre birinci gözlemcinin tanısal doğruluğu %77 olarak hesaplanmıştır.

İkinci gözlemci toplam 49 adet intrakoroner stentten 21'inde (%43) stent açıklığını değerlendirdi. Ondokuz stent (%91) patent, 2 stent (%9) ise restenotik olarak izlendi. İkinci gözlemci; konvansiyonel koroner anjiyografi ile patent olarak izlenen 16 stentten 15'ini, restenoz saptanan 5 stentten ise 1'ini doğru olarak saptamıştır. ÇKBT anjiyografi ile patent olarak değerlendirilen 4 stentte konvansiyonel koroner anjiyografi restenoz tespit etmiştir. Ayrıca, restenotik olarak değerlendirilen 1 stent konvansiyonel koroner anjiyografide patent olarak izlenmiştir. Bu sonuçlara göre ikinci gözlemcinin tanısal doğruluğu %76 olarak hesaplanmıştır. Birinci ve ikinci gözlemcinin

konvansiyonel koroner anjiyografi sonuçlarına göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif ve tanısal doğruluk değerleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5:** Birinci ve ikinci gözlemcinin konvansiyonel koroner anjiyografi sonuçlarına göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif ve tanısal doğruluk değerleri.

	Stent Sayısı	Gerçek (+)	Gerçek (-)	Yanlış (+)	Yanlış (-)	Değer. Dışı	Tanısal Doğruluk (%)
<b>1. Gözlemci</b>	49	3	20	1	6	19	(23/30) %77
<b>2. Gözlemci</b>	49	1	15	1	4	28	(16/21) %76

Birinci gözlemcinin değerlendirme sonuçlarına göre ÇKBT anjiyografinin sensitivitesi %33, spesifitesi %95, pozitif prediktif değeri (PPD) %75 ve negatif prediktif değeri (NPD) %77 olarak saptandı. İkinci gözlemcinin sonuçlarına göre ise, sensitivitesi %20, spesifitesi %94, pozitif prediktif değeri (PPD) %50 ve negatif prediktif değeri (NPD) %79 olarak saptandı. Birinci ve ikinci gözlemcinin sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD değerleri Tablo 4.6'da sunulmuştur.

**Tablo 4.6:** Birinci ve ikinci gözlemcinin sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD değerleri.

	Stent Sayısı	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
<b>1. Gözlemci</b>	30/49	%33 (3/9)	%95 (20/21)	%75 (3/4)	%77 (20/26)
<b>2. Gözlemci</b>	21/49	%20 (1/5)	%93 (15/16)	%50 (1/2)	%79 (15/19)

#### **4.5.1 İntrakoroner Stent Çaplarına Göre Onaltı Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ve Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılmalı Analizi**

Onaltı kesitli BT anjiyografi ile değerlendirilen intrakoroner stentler çapı 3.00 mm'den daha küçük ve 3.00 mm ve üzeri olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve her iki grupta elde edilen sonuçlar konvansiyonel koroner anjiyografi sonuçları ile karşılaştırıldı.



Çapı 3.00 mm'den küçük olan toplam 14 stent vardı. Bu stentlerden 7'si (%50) ÇKBT anjiyografi ile değerlendirilebildi ve bu grupta hiçbir stentte restenoz tespit edilmedi. Tüm stentler patent olarak değerlendirildi. Konvansiyonel koroner anjiyografi ile bu stentlerden 3'ünde restenoz saptandı, kalan 4 stent ise patent olarak izlendi. Buna göre; çapı 3.00 mm'den küçük olan stentlerde BT koroner anjiyografinin tanısal doğruluğu %57 olarak hesaplandı.

Çapı 3.00 mm ve üzerinde olan 35 stent vardı ve bu stentlerden 23'ü (%66) ÇKBT anjiyografi ile değerlendirilebildi. Bunlardan 4 (%17) stent restenotik, 19 (%83) stent ise patent olarak izlendi. Konvansiyonel koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığında; BT anjiyografide restenoz tespit edilen 4 stentin 3'ü restenotik 1'i ise patent olarak değerlendirildi. Ayrıca patent olarak tespit edilen 19 stentin 3'ünde konvansiyonel koroner anjiyografik değerlendirmede restenoz tespit edilmiştir. Buna göre; çapı 3.00 mm ve üzeri olan stentlerde ÇKBT anjiyografinin tanısal doğruluğu %83 olarak hesaplandı. Stent çaplarına göre karşılaştırılan 2 gruptaki gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif ve tanısal doğruluk değerleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7:** Stent çaplarına göre karşılaştırılan 2 gruptaki gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif ve tanısal doğruluk değerleri

Stent Çapı	Stent Sayısı	Gerçek (+)	Gerçek (-)	Yanlış (+)	Yanlış (-)	Değer. Dışı	Tanısal Doğruluk (%)
< 3.00 mm	14	0	4	0	3	7	4/7 ( 57)
≥ 3.00 mm	35	3	16	1	3	12	19/23 (83)

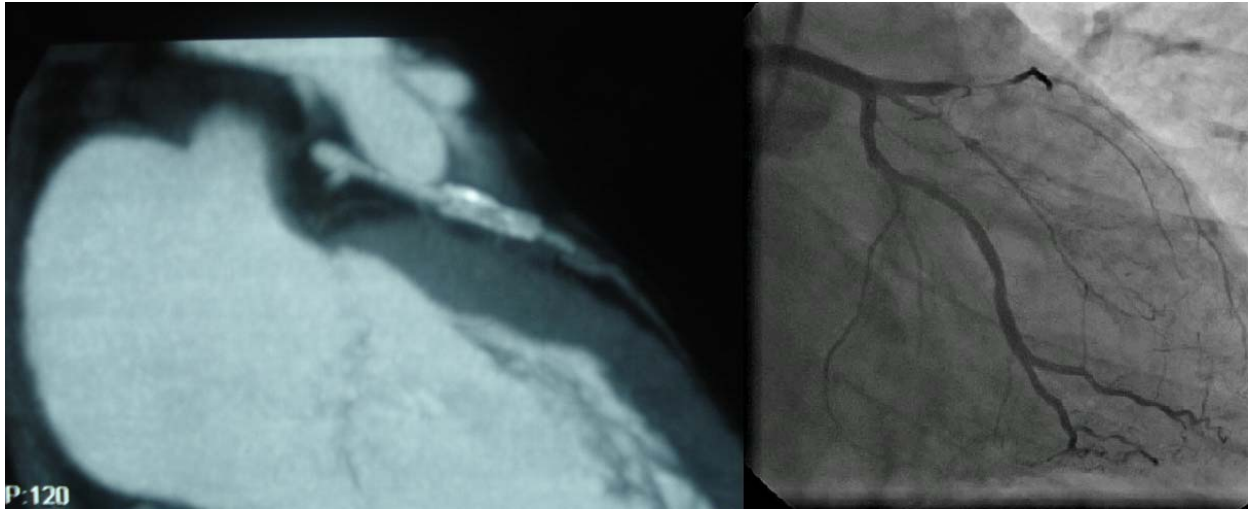
Bu sonuçlara göre 16 kesitli BT anjiyografinin çapı 3.00 mm'den küçük stentlerde sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri (PPD) hesaplanamadı, spesifisitesi ve negatif prediktif değeri (NPD) ise sırasıyla %100 ve %57 olarak saptandı. Çapı 3.00 ve üzeri stentlerde sensitivite %50, spesifisite %94, pozitif prediktif değer (PPD) %75, negatif prediktif değer (NPD) %84 ve tanısal doğruluk ise %83 olarak saptandı. Stent çap gruplarına göre sensitivite spesifisite, PPD ve NPD sonuçları Tablo 4.8'de sunulmuştur.

**Tablo 4.8:** Stent çaplarına göre sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD sonuçları.

Stent apı	Stent Sayısı	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
< 3.00 mm	7/14	-	%100 (4/4)	-	%57 (4/7)
≥ 3.00 mm	23/35	%50 (3/6)	%94 (16/17)	%75 (3/4)	% 84 (16/19)

Şekil 4.4'te 3.50 mm'lik bir stentte ÇKBT anjiografi tarafından doğru olarak belirlenen stent restenozuna ait görüntü ve invazif koroner anjiyografide LAD anjiyogramı izlenmektedir.

**Şekil 4.4:** 3.50 mm bir stentte ÇKBT tarafından doğru olarak belirlenen stent restenozunu gösteren MIP formatında görüntü ve invazif koroner anjiyografide LAD anjiyogramı.



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, son 6 ay içerisinde intrakoronar stent implantasyonu yapılan hastalarda stent açıklığının değerlendirilmesinde 16 kesitli BT anjiyografinin kullanılabilirliği incelenmiştir. Onaltı kesitli BT anjiyografi ile elde edilen görüntülerin kalitesi, intrakoronar stentlerin izlenebilirliği ve lümeninin değerlendirilebilirliğine bakılmıştır. Ayrıca intrakoronar stentler çaplarına göre 2 gruba ayrılarak stent çapı küçük ve geniş stentlerde ÇKBT anjiyografi sonuçları altın standart metod olan konvansiyonel koroner anjiyografi referans alınarak analiz edilmiştir.

Çalışmaya alınan 36 hastada intrakoronar stent implantasyonu ile kontrol konvansiyonel koroner anjiyografik inceleme arasında geçen süre medyan 137,5 gündür (13 ile 314 gün arası). Konvansiyonel koroner anjiyografide ilk 6 ayda bulunan stent restenozu oranı %24'tür. Bu bulgular çıplak metal stentlerde intrakoronar stent restenozu için yapılan diğer çalışmalarla uyumludur (52).

Çalışmamızdaki 36 hastanın tamamında 16 kesitli BT anjiyografi herhangi bir komplikasyona neden olmadan başarı ile tamamlanmıştır. Genel olarak elde edilen verilere bakıldığında 16 kesitli BT anjiyografinin uygun hasta seçimi yapıldığı takdirde güvenli bir tetkik olduğu sonucuna varılabilir.

Intrakoronar stenti olan 36 hastanın %69,4'ünde ÇKBT anjiyografide yeterli ve kaliteli görüntüleme elde edilmiştir. Toplam 49 intrakoronar stentin %86'sı izlenmiş ve izlenebilen stentlerin tamamının lokalizasyonu doğru olarak tespit edilmiştir. Stent açıklığını belirlemek amacıyla yapılan stent lümeni değerlendirilmesi ise tüm stentlerin %61'inde yapılabilmektedir.

Çalışmamızda elde edilen veriler, 16 kesitli BT anjiyografinin intrakoronar stent görüntülenmesinde ve stent açıklığının belirlenmesinde yeterli doğrulukta sonuç veren bir tanı metodu olmadığını göstermektedir. Değerlendirilebilen 30 stentin sonuçlarına bakıldığında, 16 kesitli BT anjiyografi ile stent açıklığı ya da tıkanıklığı açısından 23 stentte doğru tanı konulduğu görülmektedir. Buna göre BT anjiyografinin değerlendirilebilen stentler için tanısal doğruluğu %77'dir. Görülemeyen stentlerle birlikte genel toplamda ise BT anjiyografi ile doğru sonuç elde edilme oranı %47 (23/49) bulunmuştur.

Onaltı kesitli BT anjiyografi sonuçları konvansiyonel koroner anjiyografi sonuçları ile karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde BT anjiyografinin stent

restenozunu göstermede yeterli olmadığı görülmektedir. Çalışmamızda ÇKBT anjiyografinin stent restenozunu %33 sensitivite ve %95 spesifisite ile gösterdiği sonucuna varılmıştır. Sadece çapı 3.00 mm ve üzerindeki stentler dikkate alındığında ise 16 kesitli BT anjiyografinin sensitivitesi ancak %50'ye yükselmiş, spesifisite de ise bir değişiklik olmamıştır.

Geçen 16 yıl boyunca intrakoronar stent implantasyonu iskemik kalp hastalığında tercih edilen tedavi metodu haline gelmiştir ve kullanımı her geçen gün daha da artmaktadır. 5103 hastayı içeren 11 çalışmanın metaanalizinde anjiyografik stent restenozunun prevalansı İSS'lerde %5-10, ÇMS'de ise %20-35 olarak gösterilmiştir (52). Bizim çalışmamızda elde edilen %24'lük oranın diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Konvansiyonel koroner anjiyografi stent açıklığını değerlendirmede altın standart olarak kabul edilse de, işleme bağlı riskler ve hastalara verdiği rahatsızlık nedeniyle, hastalar tarafından çok fazla kabul edilebilir bir yöntem değildir. Fonksiyonel stres testleri genellikle hastaya konvansiyonel koroner anjiyografi önerilmeden önce uygulanmaktadır. Maalesef, bu testlerin stent restenozu tanısında doğruluğu oldukça sınırlıdır. Garzon ve Eisenberg stent restenozunun tanısında eforlu EKG testi için zayıf sensitivite (%46) ve orta derecede spesifisite (%77), myokard perfüzyon sintigrafisi için ise kabul edilebilir bir sensitivite (%87) ve spesifisite (%78) bulmuşlar, ayrıca stres ekokardiyografinin sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla %63 ve %87 olarak bildirilmiştir (53).

Çıplak metal stent implantasyonu sonrası ilk 6 ayda %20–35 arasında saptanan restenoz oranları halen yüksektir ve bu oranlar klinik izlem boyunca genellikle kontrol koroner anjiyografi yapılmasını gerektirmektedir (15,16). Konvansiyonel koroner anjiyografi, koroner arter hastalığının tanısında altın standart olmasına rağmen, manyetik rezonans (MR) anjiyografi, elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBBT) gibi tanısal metodlarda son zamanlardaki gelişmeler koroner arterlerin noninvazif metodlarla değerlendirilmelerine izin vermektedir.

Noninvazif görüntüleme metodları olan, EBBT ve MR anjiyografi ile intrakoronar stent açıklığının değerlendirilmesi amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Son yıllarda EBBT, özellikle koroner kalsiyum ölçümü yapabildiği nedeniyle, invazif olmayan bir kardiyak görüntüleme metodu olarak klinik kullanıma girmiştir. Fakat zayıf

uzaysal çözünürlüğü nedeniyle koroner arterlerin 3 boyutlu görüntülenmesi sınırlıdır. Pump ve Mohlenkamp, EBBT ile yaptıkları çalışmalarında stent lümenini direkt olarak değerlendirememişler fakat indirekt olarak stent açıklığını stentin proksimal ve distalinde yapılan dansite ölçümleri ile değerlendirmişlerdir (54,55).

Manyetik rezonans anjiyografi ile koroner arterlerin proksimal segmentleri değerlendirilebilmektedir (56). Koroner MR anjiyografinin avantajı hastanın radyasyona maruz kalmaması ve iyotlu kontrast maddelerin kullanılmamasıdır. Fakat sınırlı uzaysal çözünürlüğü ve uzun çekim süresi ise en önemli kısıtlılıklardır. Koroner stentlerde ise özellikle çelik stentler ciddi artefaktlara ve sinyal kaybına neden olduğundan stent lümen görüntülenmesini imkansız hale getirmektedir (57). Bucker ve arkadaşları bazı özel stent modellerinde, MR anjiyografi ile stent lümeninin görüntülenebileceğini bildirmişlerdir (58).

Çok kesitli bilgisayarlı tomografiyi diğer invazif olmayan görüntüleme yöntemlerine üstün kılan en önemli özellikleri arasında aynı anda çok kesit alınabilmesi, yüksek uzaysal çözünürlüğü, göreceli olarak kısa tarama zamanı ve hastanın daha kısa bir zaman için nefesini tutmasının gerekmesi sayılabilir. Rutin klinik kullanıma girmesiyle birlikte; ÇKBT anjiyografinin nativ koroner arterlerdeki önemli lezyon ve tıkanıkları belirlemedeki başarısı, invazif anjiyografinin referans alındığı çok sayıda karşılaştırmalı çalışma ile incelenmiş ve bu konuda oldukça geniş bilgi birikimine ulaşılmıştır. Buna karşın ÇKBT anjiyografinin intrakoroner stent açıklığını belirleme başarısını değerlendiren çalışma sayısı azdır. Bu nedenle bizim çalışmamızda ÇKBT anjiyografinin intrakoroner stent açıklığını göstermedeki kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

İntrakoroner stentlerin ÇKBT koroner anjiyografi ile görüntülenmesi nativ koroner arterlerin görüntülenmesinden farklıdır. Stent içi restenozun belirlenmesi sadece koroner arterlerin hareketinden değil, stentin metal içeriğinden de etkilenmektedir. Stentin metal içeriği yüksek yoğunlukta artefaktlara yol açabilir ve stent lümeninin önemli bir kısmının görüntülenmesini engeller. Stent materyali ve tasarımı oluşan artefakt miktarını etkilemektedir. Yoğunluk arttıkça, artefaktlar daha belirgin hale gelmektedir. Bu etki geniş damarlar olan aorta ve abdominal dallarında daha az belirgindir, fakat daha küçük damarlar olan koroner arterlerde lümenin görüntülenmesini engeller (59).

İlk kuşak 4 kesitli BT cihazları ile stent lümeninin görüntülenmesinin imkansız olduğu bildirilmiştir (60). Maintz ve arkadaşları 4 kesitli BT ile yaptıkları in-vitro çalışmada oluşan artefaktlar nedeniyle stent stratlarının kalınlaştığını ve bu yüzden lümen çapında belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Wiktor, WallStent ve Nir Royal stentlerde lümenin tamamının izlenemediğini göstermişlerdir (61). Kruger ve arkadaşları 4 kesitli BT anjiyografi ile 32 stenti in-vivo olarak değerlendirmişler, fakat stent çapı ve tipi ne olursa olsun hiçbirinde stent lümeni analizi yapamamışlardır (60). Maintz ve arkadaşlarının 4 kesitli BT anjiyografi ile intrakoronar stentleri değerlendirdikleri bir diğer çalışmada ise stent lümeninin ancak %20–40 kadar bir kısmını görüntüleyebilmişlerdir (62). Bu verilere göre intrakoronar stent açıklığının 4 kesitli BT cihazları ile değerlendirilmesinin klinik pratikte mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır.

Dört kesitli BT ile karşılaştırıldığında 16 kesitli BT cihazları daha gelişmiş uzaysal ve temporal çözünürlüğe sahiptir. 16 kesitli BT cihazları daha ince kesit alabilmeleri, yüksek gantri dönüş hızları ve kısa nefes tutma süresinin getirdiği yüksek görüntü kalitesi sayesinde 4 kesitli cihazlara göre intrakoronar stentlerin değerlendirilmesinde daha başarılı olmaktadır. Onaltı kesitli BT kullanılarak yapılan çalışmalarda ÇKBT koroner anjiyografinin stent restenozunu belirlemedeki sensitivitesi %57–83, spesifisitesi %88–99 arasında değişmekte ve değerlendirilebilen stent oranı ortalama %86 olarak bulunmuştur (63–72). Bizim çalışmamızda tüm stentlerdeki %33 sensitivite değeri diğer çalışmalara göre oldukça düşük olmasına rağmen, spesifisitesi diğer çalışmalarla uyumlu olacak düzeydedir.

Onaltı kesitli BT ile yapılan in-vitro çalışmalarda değişik tip ve çaplarda stentler değerlendirilmiştir (73,74). Stentlerde strat kalınlığının artması artefaktlara neden olmaktadır ve böylece stent içi lümenin yapay olarak daraltılmaktadır. Bu artefaktlar, stent yapısında kullanılan metale göre değişmektedir ve en şiddetli artefaktlar tantalum ve altın kaplı stentlerde bulunmuştur. Schuijf ve arkadaşları 140 µm stent strat kalınlığını lümen değerlendirilebilmesi için bir eşik olarak kabul etmişlerdir. Bu eşik düzeyinin üzerinde strat kalınlığına sahip stentler daha yüksek yoğunlukta artefakta neden olmuştur (63). Watanebe ve arkadaşları ise 16 kesitli BT ile yaptıkları çalışmada stent strat kalınlığının görüntü kalitesini etkilemediğini bildirmişlerdir (64). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da stent lümeni

değerlendirmesini etkileyen tek faktör stent çapıydı. Çapı 3.00 mm'nin altındaki stentlerin %50'sinin lümeni değerlendirilebilirken çapı 3.00 mm ve üzerinde olan stentlerde bu oran %66'ya yükselmiştir. Çapı 3.00 mm ve üzerinde olan stentlerde ise stent lümeninin değerlendirilememe nedeni olarak şiddetli kalsifikasyon ve çekim sırasında kalp hızı kontrolünün sağlanamaması sonucu oluşan hareket artefaktları bildirilmiştir.

Gelişmiş teknik özellikleri sayesinde uzaysal çözünürlüğünün yüksek olmasına karşın, ÇKBT anjiyografinin önemli bir zayıf noktası nispeten düşük kalan temporal çözünürlüğüdür. Özellikle kalp hızı yüksek hastalarda bu zayıf nokta öne çıkmakta ve hareket artefaktları ile görüntü kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Genellikle yapılan çalışmalarda optimal görüntü kalitesinin elde edilebilmesi için kalp hızının dakikada 70 atımın altında olması istenmekte ve bu amaçla uygun hastalar beta bloker ilaçlar ile premedike edilmektedir. Beta bloker kontrendikasyonu ya da aritmisi olan hastalarda hareket artefaktları daha da büyük sorun oluşturmaktadır. Özellikle sirkumfleks arter ve sağ koroner artere implante edilen stentler hareket artefaktlarından daha çok etkilenmektedir.

Bizim çalışmamızda kalp hızı 70 atım/dakika ve üzerinde olan 23 hastaya (%64) intravenöz yoldan verilerek premedikasyon yapılmıştır. Ancak; diğer birçok çalışmanın aksine çalışmadan dışlanma kriteri olarak herhangi bir kalp hızı üst sınırı belirlenmemiştir. Çalışmamızda hastaların işlem başlangıcındaki ortalama kalp hızı  $73 \pm 9$  atım/dakika olarak kaydedilmiştir. Bu değer diğer çalışmalardaki kalp hızı değerleri ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Yeni kullanıma giren 64 kesitli BT cihazları, yüksek gantri dönüş hızları ve çok kesit alma kapasiteleri sayesinde kalp hızı yüksek hastalarda da göreceli olarak daha net görüntüler elde edilmesine olanak sağlamaktadır.

Intrakoroner stent açıklığının 16 ve 64-kesitli BT cihazları ile değerlendirildiği 15 çalışma 1175 stenti içeren metaanalizde ortalama sensitivite ve spesifisitesi %84 ve %91 olarak bulunmuştur (49). Bizim çalışmamızda 16 kesitli BT anjiyografinin sensitivitesi %33 olup bu değerlerin oldukça altındadır fakat spesifisitesi %95 olup diğer çalışmalarla kıyaslanabilecek düzeydedir. Ancak çalışmamızda 16 kesitli BT tarafından değerlendirilebilen 30 stentteki ciddi stent restenozu sayısı sadece 9'dur. Onaltı kesitli BT anjiyografinin intrakoroner stent restenozunu tespit etmedeki başarısı hakkında doğru ve güvenilir bir sonuca varmak için yalnızca 9 lezyon üzerinden yapılan

değerlendirme elbette yeterli değildir. Bu nedenle değerlendirilen stent sayısının ve restenoz gelişen stent sayısının azlığı çalışmanın zayıf noktalarından birisidir.

Çalışmamıza klinik endikasyonlarla 16 kesitli BT anjiyografi ve konvansiyonel koroner anjiyografi yapılan hastalar alınmıştır. Çalışma; randomize, prospektif bir tasarımla, klinik endikasyonlara bakılmaksızın her hastada mutlaka her iki incelemenin de yapılması şeklinde planlanmamıştır. Onaltı kesitli BT ve konvansiyonel koroner anjiyografinin klinik endikasyonlarla yapılmış olması sonuçların olası yanlılığı açısından çalışmanın bir diğer zayıf noktasıdır.

Gelişmiş çok kesitli ve çok dedektörlü teknolojisi, yüksek uzaysal çözünürlüğü, kısa tetkik süresi ve yüksek görüntü kalitesi ile koroner arterlerin değerlendirilmesinde sahip olduğu yüksek tanısal etkinliğe karşın ÇKBT anjiyografinin bazı önemli zayıf noktaları da vardır. Kalp hızı yüksek hastalarda hareket artefaktları nedeniyle görüntü kalitesinin düşük olması, kalın stratlı stentlerdeki parsiyel volüm etkisi ve düşük temporal çözünürlük gibi teknik kısıtlılıkların yanında, ÇKBT uygulamasında bazı tıbbi sorunlarla karşılaşılması da söz konusudur. Bu sorunlar arasında iyotlu kontrast madde kullanılmasına bağlı komplikasyonlar, çok sayıda hastada beta bloker ile premedikasyona ihtiyaç duyulması ve kullanılan yüksek radyasyon dozu sayılabilir. Çok kesitli BT koroner anjiyografide kullanılan kontrast madde miktarı 120–160 ml arasında değişmektedir ki, bu doz konvansiyonel koroner anjiyografiye göre oldukça yüksektir. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, ÇKBT anjiyografide bolus olarak verilen çok miktardaki kontrast madde, akut böbrek yetmezliği gelişmesine neden olabilir. Çok kesitli BT cihazının teknik özellikleri nedeniyle tarama sırasında kullanılan iyonize radyasyon dozu konvansiyonel koroner anjiyografide alınan dozun 4–5 katına kadar çıkabilmektedir (75). Bu nedenle ÇKBT anjiyografinin intrakoroner stentli hastaların uzun dönem klinik izleminde doğru ve kesin endikasyonlar ile kullanılması, rutin bir tarama testi olarak kullanılmasından daha uygun olacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen verilere göre 16 kesitli BT anjiyografinin stent restenozunu değerlendirmede klinik pratikte konvansiyonel koroner anjiyografinin yerini alması pek mümkün görülmemektedir. Çalışmamızdaki değerlendirilebilen stent sayısının ve restenoz oranlarının düşük olması nedeniyle 16 kesitli BT anjiyografinin stent restenozunu tespit etmedeki performansı hakkında



güvenilebilir bir yorum yapmak zordur. Bu konuda daha fazla stentin ve restenotik stentlerin değerlendirildiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gelecekte, klinik olarak kullanılabilir doğrulukla stent restenozunun tespiti mümkün olabilir, fakat günümüzde, değerlendirilemeyen stent oranının yüksek olması seçilmemiş hastalarda stent açıklığının değerlendirilmesi amacıyla 16 kesitli BT anjiyografinin rutin kullanılmasına izin vermemektedir.

### **5.1 Çalışmanın Sınırlılıkları**

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken göz ardı edilmemesi gereken bir nokta çalışmaya klinik endikasyonlarla 16 kesitli BT anjiyografi ve konvansiyonel koroner anjiyografi yapılan hastaların alınmış olmasıdır. Çalışma, klinik endikasyonlara bakılmaksızın tüm hastalarda hem 16 kesitli BT anjiyografi hem de konvansiyonel koroner anjiyografinin yapılması şeklinde tasarlanmamıştır. Hastalarımızda yeterli kalp hızı kontrolünün sağlanamaması nedeniyle görüntü kalitesi düşüktür ve değerlendirilebilen stent sayısı ve restenotik stent oranının da bu yüzden düşük olması nedeniyle 16 kesitli BT koroner anjiyografinin stent restenozunu belirlemedeki başarısı hakkında net ve güvenli bir yorum yapılamamaktadır.

## 6. SONUÇLAR

İntrakoroner stenti olan hastalarda stent açıklığının değerlendirilmesinde 16 kesitli bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografinin kullanılabilirliğini inceleyen bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Onaltı kesitli BT anjiyografi intrakoroner stent implantasyonu yapılmış hastalarda kullanılabilecek güvenli bir görüntüleme metodudur. Çalışmaya alınan hastaların tamamında BT anjiyografi hiçbir komplikasyona yol açmadan başarı ile tamamlanmıştır.
2. Onaltı kesitli BT anjiyografi ile elde edilen görüntü kalitesi intrakoroner stentlerin değerlendirilebilmesi için yeterli değildir. Çalışmaya alınan 49 stentin ancak 30'unda (%61) stent lümen analizi yapılabilmektedir.
3. Genel olarak bakıldığında 16 kesitli BT anjiyografinin stent açıklığını belirlemedeki spesifisitesi yüksektir.
4. Onaltı kesitli BT koroner anjiyografinin stent restenozunu belirlemedeki sensitivitesi düşüktür.
5. Kalp hızı yüksek hastalarda oluşan hareket artefaktları, koroner arterlerdeki yoğun kalsifikasyon görüntü kalitesini bozarak 16 kesitli BT koroner anjiyografinin intrakoroner stentleri değerlendirmedeki başarısını azaltmaktadır.

Sonuç olarak, intrakoroner stentli hastalarda restenoz veya stent açıklığının değerlendirilmesinde 16 kesitli BT anjiyografi klinik pratikte konvansiyonel koroner anjiyografinin yerini alabilecek bir metod olarak gözükmemektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Türk Kardiyoloji Derneği. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası. 2006. Erişim:[www.tkd.org.tr](http://www.tkd.org.tr).
2. Antonucci D, Valenti R, Santoro GM, Bolognese L, Trapani M, Cerisano G, Boddi V, Fazzini PF. Restenosis after coronary stenting in current clinical practice. *Am Heart J*. 1998 Mar;135(3):510–8.
3. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y, Sato Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996 Feb 29;334(9):561–6.
4. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1756–824.
5. Mulliken JB, Goldwyn RM. Impressions of Charles Stent. *Plast Reconstr Surg*. 1978 Aug;62(2):173–6.
6. Carrel A. Results of the permanent intubation of the thoracic aorta. *Surg Gyn Ob* 1912;15: 245–248.
7. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol*. 1969 Sep-Oct;4(5):329–32.
8. Maass D, Zollikofer CL, Largiadèr F, Senning A. Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprostheses: an experimental study using expanding spirals. *Radiology*. 1984 Sep;152(3):659–63.
9. Rabkin IKh, Zaïmovskiï VA, Khmelevskaia Iiu, Maksimovich IV, Rabkin DI. Experimental basis and first clinical trial of x-ray-intravascular blood vessel prosthesis. *Vestn Rentgenol Radiol*. 1984 Jul-Aug;(4):59–64.
10. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987 Mar 19;316(12):701–6.

11. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991 Jan 3;324(1):13–7.
12. Roubin GS, Robinson KA, King SB 3rd, Gianturco C, Black AJ, Brown JE, Siegel RJ, Douglas JS Jr. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. *Circulation*. 1987 Oct;76(4):891–7.
13. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress. *Radiology*. 1985 Jul;156(1):73–7.
14. Stone GW. Çeviri: Erol MK. Koroner Stentleme. Çeviri Editörü Şahin M. Grossman's Kardiak Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. 7. Baskı. Nobel&Güneş Kitabevi; 2007. s. 492–542.
15. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Aug 25;331(8):489–95.
16. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. 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 Aug 25;331(8):496–501.
17. Kültürsay H. Restenoz, mekanizması, tedavi yöntemleri. Editör Türkoğlu C. Girişimsel Kardiyoloji Özel Sayısı II. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji.2004 Ağustos; 17(4):219–225
18. Daniel WC, Pirwitz MJ, Willard JE, Lange RA, Hillis LD, Landau C. Incidence and treatment of elastic recoil occurring in the 15 minutes following successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1996 Aug 1;78(3):253–9.
19. Reidy MA. A reassessment of endothelial injury and arterial lesion formation. *Lab Invest*. 1985 Nov;53(5):513–20.
20. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, Yokoi H, Kim K. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Feb;17(2):433–9.

21. Hofma SH, Whelan DM, van Beusekom HM, Verdouw PD, van der Giessen WJ. Increasing arterial wall injury after long-term implantation of two types of stent in a porcine coronary model. *Eur Heart J*. 1998 Apr;19(4):601–9.
22. Knudtson ML, Flintoft VF, Roth DL, Hansen JL, Duff HJ. Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 1;15(3):691–7.
23. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation*. 1995 Jun 15;91(12):2995–3001.
24. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, Eschenfelder V, Foley D, Garcia EJ, Kaltenbach M, Meisner C, Selbmann HK, Serruys PW, Shiu MF, Sujatta M, Bonan R. Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE trial). Reduction of Restenosis After PTCA, Early Administration of Reviparin in a Double-Blind Unfractionated Heparin and Placebo-Controlled Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Nov 15;28(6):1437–43.
25. 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 Aug 15;84(4):462–6, A9.
26. Edelman ER, Rogers C. Hoop dreams. Stents without restenosis. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1199–202.
27. Schwartz L, Bourassa MG, Lespérance J, Aldridge HE, Kazim F, Salvatori VA, Henderson M, Bonan R, David PR. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1988 Jun 30;318(26):1714–9.
28. Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, Douglas JS Jr, King SB 3rd. Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1989 Apr;117(4):777–82.
29. Pepine CJ, Hirshfeld JW, Macdonald RG, Henderson MA, Bass TA, Goldberg S, Savage MP, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M-HEART Group. *Circulation*. 1990 Jun;81(6):1753–61.

30. Renkin J, Melin J, Robert A, Richelle F, Bachy JL, Col J, Detry JM, Wijns W. Detection of restenosis after successful coronary angioplasty: improved clinical decision making with use of a logistic model combining procedural and follow-up variables. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Nov;16(6):1333–40.
31. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Circulation*. 1992 Jul;86(1):100–10.
32. Buchwald AB, Unterberg C, Nebendahl K, Gröne HJ, Wiegand V. Low-molecular-weight heparin reduces neointimal proliferation after coronary stent implantation in hypercholesterolemic minipigs. *Circulation*. 1992 Aug;86(2):531–7.
33. Meier B. Prevention of restenosis after coronary angioplasty: a pharmacological approach. *Eur Heart J*. 1989 Dec;10 Suppl G:64–8..
34. Baim DS. Çeviri: Durna K. Koroner Anjiyografi. Çeviri Editörü Şahin M. Grossman's Kardiak Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. 7. Baskı. Nobel&Güneş Kitabevi; 2007. s. 187–221.
35. Di Mario C, Sutaria N. Coronary angiography in the angioplasty era: projections with a meaning. *Heart*. 2005 Jul;91(7):968–76.
36. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991 Oct;24(2):75–83.
37. de Feyter PJ, Nieman K, van Ooijen P, Oudkerk M. Non-invasive coronary artery imaging with electron beam computed tomography and magnetic resonance imaging. *Heart*. 2000 Oct;84(4):442–8.
38. Manghat NE, Morgan-Hughes GJ, Marshall AJ, Roobottom CA. Multi-detector row computed tomography: imaging the coronary arteries. *Clin Radiol*. 2005 Sep;60(9):939–52.

39. Flohr TG, Schoepf UJ, Kuettner A, Halliburton S, Bruder H, Suess C, Schmidt B, Hofmann L, Yucel EK, Schaller S, Ohnesorge BM. Advances in cardiac imaging with 16-section CT systems. *Acad Radiol.* 2003 Apr;10(4):386–401.
40. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, Knez A, Klingenberg-Regn K, Reiser MF. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology.* 2000 Nov;217(2):564–71.
41. Vogl TJ, Abolmaali ND, Diebold T, Engelmann K, Ay M, Dogan S, Wimmer-Greinecker G, Moritz A, Herzog C. Techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography. *Radiology.* 2002 Apr;223(1):212–20.
42. Pannu HK, Flohr TG, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in multi-detector row CT evaluation of the coronary arteries: principles, techniques, and anatomy. *Radiographics.* 2003 Oct;23 Spec No:S111–25.
43. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, Pattynama PM, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12):2265–70.
44. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, Guerci AD, Lima JA, Rader DJ, Rubin GD, Shaw LJ, Wiegers SE; American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006 Oct 17;114(16):1761–91.
45. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Apr;37(5):1430–5.

46. Savino G, Zwerner P, Herzog C, Politi M, Bonomo L, Costello P, Schoepf UJ. CT of cardiac function. *J Thorac Imaging*. 2007 Feb;22(1):86–100.
47. van Ooijen PM, Dorgelo J, Zijlstra F, Oudkerk M. Detection, visualization and evaluation of anomalous coronary anatomy on 16-slice multidetector-row CT. *Eur Radiol*. 2004 Dec;14(12):2163–71.
48. Schmitt R, Froehner S, Brunn J, Wagner M, Brunner H, Cherevatyy O, Gietzen F, Christopoulos G, Kerber S, Fellner F. Congenital anomalies of the coronary arteries: imaging with contrast-enhanced, multidetector computed tomography. *Eur Radiol*. 2005 Jun;15(6):1110–21.
49. Hamon M, Champ-Rigot L, Morello R, Riddell JW, Hamon M. Diagnostic accuracy of in-stent coronary restenosis detection with multislice spiral computed tomography: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2008 Feb;18(2):217–25.
50. Brodoefel H, Reimann A, Heuschmid M, Küttner A, Beck T, Burgstahler C, Claussen CD, Schroeder S, Kopp AF. Non-invasive coronary angiography with 16-slice spiral computed tomography: image quality in patients with high heart rates. *Eur Radiol*. 2006 Jul;16(7):1434–41.
51. Jakobs TF, Becker CR, Ohnesorge B, Flohr T, Suess C, Schoepf UJ, Reiser MF. Multislice helical CT of the heart with retrospective ECG gating: reduction of radiation exposure by ECG-controlled tube current modulation. *Eur Radiol*. 2002 May;12(5):1081–6.
52. Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004 Aug 14–20;364(9434):583–91.
53. Garzon P P, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2001 Jan;17(1):41–8.
54. Möhlenkamp S, Pump H, Baumgart D, Haude M, Grönemeyer DH, Seibel RM, Schwartz RS, Erbel R. Minimally invasive evaluation of coronary stents with electron beam computed tomography: In vivo and in vitro experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999 Sep;48(1):39–47.



55. Pump H, Möhlenkamp S, Sehnert CA, Schimpf SS, Schmidt A, Erbel R, Grönemeyer DH, Seibel RM. Coronary arterial stent patency: assessment with electron-beam CT. *Radiology*. 2000 Feb;214(2):447–52.
56. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, Langerak SE, Weber OM, Pedersen EM, Schmidt M, Botnar RM, Manning WJ. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med*. 2001 Dec 27;345(26):1863–9.
57. Hug J, Nagel E, Bornstedt A, Schnackenburg B, Oswald H, Fleck E. Coronary arterial stents: safety and artifacts during MR imaging. *Radiology*. 2000 Sep;216(3):781–7.
58. Buecker A, Spuentrup E, Ruebben A, Günther RW. Artifact-free in-stent lumen visualization by standard magnetic resonance angiography using a new metallic magnetic resonance imaging stent. *Circulation*. 2002 Apr 16;105(15):1772–5.
59. Sun Z, Davidson R, Lin CH. Multi-detector row CT angiography in the assessment of coronary in-stent restenosis: A systematic review. *Eur J Radiol*. 2007 Dec 25; [Epub ahead of print]
60. Krüger S, Mahnken AH, Sinha AM, Borghans A, Dedden K, Hoffmann R, Hanrath P. Multislice spiral computed tomography for the detection of coronary stent restenosis and patency. *Int J Cardiol*. 2003 Jun;89(2–3):167–72.
61. Maintz D, Juergens KU, Wichter T, Grude M, Heindel W, Fischbach R. Imaging of coronary artery stents using multislice computed tomography: in vitro evaluation. *Eur Radiol*. 2003 Apr;13(4):830–5.
62. Maintz D, Grude M, Fallenberg EM, Heindel W, Fischbach R. Assessment of coronary arterial stents by multislice-CT angiography. *Acta Radiol*. 2003 Nov;44(6):597–603.
63. Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, Lamb HJ, Warda HM, Vliegen HW, de Roos A, van der Wall EE. Feasibility of assessment of coronary stent patency using 16-slice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2004 Aug 15;94(4):427–30.
64. Watanabe M, Uemura S, Iwama H, Okayama S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Hirohashi S, Kichikawa K, Ookura A, Saito Y. Usefulness of 16-slice multislice spiral computed tomography for follow-up study of coronary stent implantation. *Circ J*. 2006 Jun;70(6):691–7.

65. Cademartiri F, Mollet N, Lemos PA, Pugliese F, Baks T, McFadden EP, Krestin GP, de Feyter PJ. Usefulness of multislice computed tomographic coronary angiography to assess in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2005 Sep 15;96(6):799–802.
66. Gilard M, Cornily JC, Pennec PY, Le Gal G, Nonent M, Mansourati J, Blanc JJ, Bosch J. Assessment of coronary artery stents by 16 slice computed tomography. *Heart.* 2006 Jan;92(1):58–61.
67. Kitagawa T, Fujii T, Tomohiro Y, Maeda K, Kobayashi M, Kunita E, Sekiguchi Y. Noninvasive assessment of coronary stents in patients by 16-slice computed tomography. *Int J Cardiol.* 2006 May 10;109(2):188–94.
68. Gilard M, Cornily JC, Rioufol G, Finet G, Pennec PY, Mansourati J, Blanc JJ, Bosch J. Noninvasive assessment of left main coronary stent patency with 16-slice computed tomography. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 1;95(1):110–2.
69. Kefer JM, Coche E, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Diagnostic accuracy of 16-slice multidetector-row CT for detection of in-stent restenosis vs detection of stenosis in nonstented coronary arteries. *Eur Radiol.* 2007 Jan;17(1):87–96.
70. Ohnuki K, Yoshida S, Ohta M, Shimizu M, Mochizuki S, Nishioka M, Sakuma T, Fukuda K, Ishizaki M, Hirakawa E, Andou T. New diagnostic technique in multislice computed tomography for in-stent restenosis: pixel count method. *Int J Cardiol.* 2006 Apr 4;108(2):251–8.
71. Soon KH, Cox N, Chaitowitz I, Selvanayagam JB, Farouque O, MacGregor L, Bell KW, Lim YL. Non-invasive computed tomography angiography in the assessment of coronary stent patency: an Australian experience. *Intern Med J.* 2007 Jun;37(6):360–4.
72. Van Mieghem CA, Cademartiri F, Mollet NR, Malagutti P, Valgimigli M, Meijboom WB, Pugliese F, McFadden EP, Ligthart J, Runza G, Bruining N, Smits PC, Regar E, van der Giessen WJ, Sianos G, van Domburg R, de Jaegere P, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ. Multislice spiral computed tomography for the evaluation of stent patency after left main coronary artery stenting: a comparison with conventional coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation.* 2006 Aug 15;114(7):645–53.

73. Maintz D, Seifarth H, Flohr T, Krämer S, Wichter T, Heindel W, Fischbach R. Improved coronary artery stent visualization and in-stent stenosis detection using 16-slice computed-tomography and dedicated image reconstruction technique. *Invest Radiol.* 2003 Dec;38(12):790–5.
74. Mahnken AH, Buecker A, Wildberger JE, Ruebben A, Stanzel S, Vogt F, Günther RW, Blindt R. Coronary artery stents in multislice computed tomography: in vitro artifact evaluation. *Invest Radiol.* 2004 Jan;39(1):27–33.
75. Budoff MJ, Cohen MC, Garcia MJ, Hodgson JM, Hundley WG, Lima JA, Manning WJ, Pohost GM, Raggi PM, Rodgers GP, Rumberger JA, Taylor AJ, Creager MA, Hirshfeld JW Jr, Lorell BH, Merli G, Rodgers GP, Tracy CM, Weitz HH; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; American College of Physicians Task Force on Clinical Competence; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Society of Atherosclerosis Imaging; Society for Cardiovascular Angiography & Interventions; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA clinical competence statement on cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance. *Circulation.* 2005 Jul 26;112(4):598–617.