

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AYNI KORONERE AYNI ZAMANDA BİR YA DA
BİRDEN FAZLA STENT KONULAN TAKİPLERİNDE
SEMPTOMATİK VE ANJİOGRAFİK NONKRİTİK
DARLIĞI OLAN HASTALARDA FRAKSİYONEL AKIM
ORANI VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Recep Kerem TEMEL

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2010

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AYNI KORONERE AYNI ZAMANDA BİR YA DA
BİRDEN FAZLA STENT KONULAN TAKİPLERİNDE
SEMPTOMATİK VE ANJİOGRAFİK NONKRİTİK
DARLIĞI OLAN HASTALARDA FRAKSİYONEL AKIM
ORANI VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Recep Kerem TEMEL

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR**

ESKİŞEHİR

2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Recep Kerem TEMEL'e ait "Aynı koronere aynı zamanda bir ya da birden fazla stent konulan takiplerinde semptomatik ve anjiyografik nonkritik darlığı olan hastalarda fraksiyonel akım oranı verilerinin değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Necmi ATA Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Uğur YAZICI Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../2010
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eđitimim süresince yakın ilgi ve desteğiyle, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, büyük emeği geçen hocalarım Prof.Dr. Bilgin TİMURALP'e, Prof.Dr. Necmi ATA'ya, Prof.Dr. Bülent GÖRENEK'e, Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU'na, Prof.Dr. Ömer GÖKTEKİN'e, Doç.Dr. Alparslan BİRDANE'ye, Yrd.Doç.Dr. Hüseyin UğUR YAZICI'ya ve Uz.Dr.Taner ULUS'a teŐekkürü borç bilirim. Ayrıca uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana büyük yardımları ve katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Hocam Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR'a teŐekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Temel, R.K. Aynı koronere aynı zamanda bir ya da birden fazla stent konulan takiplerinde semptomatik ve anjiyografik nonkritik darlığı olan hastalarda fraksiyonel akım oranı verilerinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Girişimsel kardiyoloji alanındaki gelişmelerle stent içi restenoz oranları önemli ölçüde azalmış olsa da henüz istenen seviyelere inmemiştir. Uzun lezyonlarda ve aynı damarda ardışık lezyonları olan hastalarda uygulanacak perkütan girişimsel tedavi şekli yüksek restenoz oranları nedeniyle halen invaziv kardiyolojide önemli bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Klinik çalışmalarda fraksiyonel akım rezervi hesaplanmasının koroner arter darlıklarının fonksiyonel öneminin belirlenmesinde anahtar rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada daha önceden tek damara bir ya da birden fazla çıplak metal stent konulan takiplerinde semptomatik ve nonkritik stent içi restenozu olan hastalarda yapılan fraksiyonel akım rezervi sonucunda elde edilen bulguları retrospektif olarak karşılaştırarak lezyonların fonksiyonel durumlarını araştırdık. Çalışmaya daha önceden tek damarına bir ya da birden fazla stent implante edilmiş ve semptomatik nonkritik stent içi restenozu olan toplam 44 hasta alındı. Restenoz yüzdelerine bakıldığında tek stent grubunda ortalama restenoz oranı % 52.6±6.9 iken çift stent grubunda bu oran % 56.7±5.4 saptandı ve fark anlamlı idi (p=0.04). Tek stent grubundaki 30 hastanın 12'sinde (%40), çift stent grubundaki 14 hastanın 5'inde (%35.7) fraksiyonel akım rezervi değeri kritik (<0.75) saptandı. Ortalama hiperemik fraksiyonel akım rezervi değerleri tek stent grubunda 0.80±0.09 iken çift stent grubunda 0.79±0.06 saptandı (p=0.60). Sonuç olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu bulgu uzun ya da ardışık lezyonların tedavisinde tek stent ya da çift stent kullanımının nonkritik restenozların fonksiyonel önemi açısından farkı olmadığını ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Stent içi restenoz, fraksiyonel akım rezervi, koroner stent

ABSTRACT

Temel, R.K. Fractional Flow Reserve Data Evaluation in Patients with symptomatic and noncritical restenosis who have one or multiple stents at same coronary artery. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Cardiology, Eskisehir, 2010. Developments in the field of interventional cardiology reduced stent restenosis rates significantly but not reached desired levels yet. Type of percutaneous interventional treatment is still important in patients with long lesions or consecutive lesions on same coronary artery because of high restenosis rates in this population. Clinical trials suggest that fractional flow reserve measurement has a key role in evaluating functional importance of coronary stenoses. In this study, we investigated the functional status of symptomatic and noncritical in-stent restenosis with fractional flow reserve measurements in patients who have one or multiple stents at the same coronary artery, retrospectively. 44 patients with one or multiple stents at same coronary artery were included. All of the patients were symptomatic and had noncritical in-stent restenosis. The average restenosis percentage in single stent group was $52.6\pm 6.9\%$ and it was $56.7\pm 5.4\%$ in double-stent group, the difference was significant ($p=0.04$). In single stent group 12 (40%) of 30 patients and in double-stent group 5 (35.7%) of 14 patients had critical value (<0.75) of fractional flow reserve measurement. Mean values of hyperemic fractional flow reserve was 0.80 ± 0.09 in single stent group and 0.79 ± 0.06 in double-stent group ($p=0.60$). As a result, there was no statistically significant difference between groups. This finding has revealed that there is no difference in the functional importance of noncritical restenosis in two group of patients treated with single or multiple stents because of long or consecutive lesions on a single coronary artery.

Key Words: In-stent restenosis, fractional flow reserve, coronary stent

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Restenoz	4
2.2.Uzun Lezyonlarda Girişimsel Tedavi	11
2.3. Koroner Arter Darlıklarının Değerlendirmesi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4.BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	37
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Alanin amino transferaz
AMİ	Akut myokard infarktüsü
ASA	Asetilsalisilik asit
AST	Aspartat amino transferaz
Cx	Sirkumfleks arter
ÇMS	Çıplak metal stent
DM	Diabetes mellitus
FAR	Fraksiyonel akım rezervi
gKAR	Göreceli koroner akım rezervi
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HDR	Hedef damar revaskularizasyonu
HT	Hipertansiyon
İKS	İlaç kaplı stent
İVUS	İntravasküler ultrason
KAG	Koroner anjiyografi
KAH	Koroner arter hastalığı
KAR	Koroner akım rezervi
LAD	Sol ön inen arter
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
ÖKO	Önemli kardiyak olay
PKG	Perkütan koroner girişim
PTKA	Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti
RCA	Sağ koroner arter
SİR	Stent içi restenoz
TEKHARF	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
Tl 201	Thallium 201

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Stent-içi restenoz sınıflaması, sıklığı ve HDR oranı	6
2.2. Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi	7
2.3. FAR yönteminin temeli	25

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Stent içi restenoz göstergeleri	9
4.1. Çalışma hastalarının temel klinik özellikleri ve gruplar içinde dağılımı	34
4.2. Hastalara ait temel anjiyografik özellikler ve gruplar içinde dağılımı	35
4.3. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik değerleri	36

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalıkları (KAH) gelişen modern tedavi yöntemlerine rağmen tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kalp hastalıkları sonucu ölümlerin üçte ikisi, tüm ölümlerin ise üçte biri koroner arter hastalıkları sonucu meydana gelmektedir (1). TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 2000 yılı verilerine göre Türkiye’de KAH sayısının 2000 yılı itibari ile yaklaşık iki milyon olduğunu ve ülkemizde her yıl yaklaşık 160000 kişinin KAH nedeniyle öldüğü bilinmektedir (2). Türk Kardiyoloji Derneği’nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin % 43’ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir(3). Koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya ve Estonya’dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız (4). Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir.

Son elli yılda ateroskleroz patolojisinin anlaşılması ve KAH ile ilişkili çok sayıda yaşam tarzı, biyokimyasal ve genetik faktörün saptanmasına yönelik gerçekleştirilen büyük adımlar kardiyovasküler mortalitede önemli azalmalara katkıda bulunmuştur. Girişimsel kardiyoloji alanındaki gelişmelerden bahsedecek olursak 1977 yılında Andreas Gruentzig tarafından ilk perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) uygulanmış ve bu prosedür miyokardiyal iskemide objektif düzelmeye neden olmasıyla popüler hale gelmiştir (5). Bununla birlikte daha sonraları bu prosedürün olguların yaklaşık %50’sinde ortaya çıkan restenoz komplikasyonu ile sınırlandırıldığı ispatlanmıştır (6). PTKA sonrası restenoz dilate edilen lezyonun anjiyografik olarak lümen çapının %50’den fazla daralması olarak tanımlanmıştır. Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti sonrası yüksek restenoz oranları izlenmesi nedeniyle bu komplikasyonun azaltılması amacıyla koroner stentler geliştirilmiştir. Koroner stentler daralan damar segmentlerine yerleştirilen, damar lümeninin genişlemesini ve açık kalmasını sağlayan, lüminal iskelet görevi gören metalik yapıda (paslanmaz çelik, nikel, titanyum, kobalt, krom alaşımları gibi)

maddelerdir. İnsanlarda koroner stentlerin kullanımı ilk defa 1986 yılında Sigwart ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir ve primer olarak PTKA sonrası gelişen restenozun azaltılması hedeflenmiştir (7). Gerçekten de yapılan çeşitli randomize çalışmalarda PTKA'ya kıyasla intrakoroner stent yerleştirilmesinin restenozu %30-50 oranında daha fazla azalttığı gösterilmiştir (8-9).

Ancak koroner stentlerin de bazı dezavantajları vardır; en önemlileri yan dal kaybı, stent trombozu ve stent-içi restenozdur (SİR). Yaklaşık %10-40 oranında görülen SİR en önemli dezavantajdır. Stent içi restenoz genel olarak ya stent içinde ya da stent kenarlarından 5 mm proksimal veya distal segmentte %50'den daha fazla çap daralması olarak tanımlanır(10). Restenoz genellikle tekrar girişim gerektirir ve bu da morbiditede artma, tekrarlayan restenoz ve revaskülarizasyon ihtiyacı ve artmış maliyetle ilgili olabilir.

Uzun lezyonlarda ve aynı damarda ardışık lezyonları olan hastalarda uygulanacak perkütan girişimsel tedavi şekli halen girişimsel kardiyolojide önemli bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Kısa lezyonlarla kıyaslandığında uzun lezyonların perkütan revaskülarizasyonu daha düşük işlem başarısı, daha yüksek akut komplikasyon ve restenoz riskini beraberinde getirmektedir(11-12). Kısa lezyonların stentlenmesiyle kısa ve uzun dönem sonuçlarında önemli iyileşmeler olduğu gösterilmesine rağmen uzun lezyonların tedavisinde tek uzun veya örtüşecek şekilde (overlap) birden fazla stent kullanıldığında restenoz oranları yüksek kalmıştır(13). Bununla birlikte yeni verilerde tek damara bir ya da birden fazla stent konulan olguların uzun dönem takiplerinde önemli kardiyak olay insidansında anlamlı farklılık saptanmamıştır(14).

SİR'lar anjiyografik olarak nonkritik ve kritik olarak ikiye ayrılır. %50'nin üzerinde daralma gösteren ancak %70'den daha düşük daralma olanlar nonkritik SİR kabul edilirken %70 ve üzerinde daralma gösteren restenozlar kritik SİR kabul edilir. Kritik SİR gelişip asemptomatik seyreden birçok hasta olabildiği gibi nonkritik SİR'u olup semptomatik seyreden hastalar da olabilmektedir. Koroner anjiyografi KAH tanısında altın standart tetkik olarak kabul edilse de darlıkların fonksiyonel önemi hakkında bilgi vermez ve restenotik segmentin kesitsel yüzey sınırları yeterince belirgin olmaması nedeniyle gerek görsel gerek kantitatif değerlendirme yeterli olmamaktadır(15). Bunun sonucunda anjiyografide nonkritik görünen ancak

miyokardiyal iskemiye neden olabilen bir çok darlık olabilir. Fraksiyonel akım rezervi (FAR) koroner darlıkların fonksiyonel önemi hakkında direk bilgiler veren invaziv tanı yöntemidir. Bu nedenlerle bu çalışmada daha önceden tek damara bir ya da birden fazla stent konulan takiplerinde semptomatik ve nonkritik SİR'u olan hastalarda yapılan FAR sonucunda elde edilen bulgular retrospektif olarak karşılaştırılarak lezyonların fonksiyonel durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalığının tedavisinde girişimsel yöntemlerin keşfi başarı kadar bir takım sorunları da beraberinde getirmiştir. Bunlar esas olarak akut/subakut tıkanma ile kronik dönemde gelişen restenozdur. PTKA sonucu indüklenen trombolitik ve inflamatuvar yol kaskadları, elastik recoil ve negatif damar remodelingin restenoz gelişimindeki temel olaylar oldukları anlaşıldıktan sonra girişimsel kardiyoloji alanında akut tıkanma ve restenoz mekanizmalarının giderilmesine yönelik hızlı ilerlemeler kaydedilmiştir. Girişimsel kardiyolojide intrakoroner stentlerin kullanılması ile akut tıkanma ve restenoz oranlarında anlamlı azalma sağlanmıştır (16). Son yıllarda restenozu önlemek için neointima oluşumunu engelleyen maddelerle kaplı ve implantasyondan sonra bunları salıveren ilaç kaplı stentler geliştirilmiştir. Ancak bu stentlerin yüksek maliyetleri nedeniyle ülkemizde halen yaygın kullanılan stent tipi çıplak metal stentlerdir. Girişimsel kardiyolojideki tartışmalı konulardan biri uzun lezyonlarda ya da aynı damarda ardışık lezyonlarda uygulanacak perkütan girişimsel tedavi şeklidir. Bu tip lezyonlar daha yüksek restenoz riskini beraberinde getirmektedir(17). Restenoz genellikle tekrar girişim gerektirir. Her yeni girişim ise artmış restenoz, revaskülarizasyon ihtiyacı ve maliyetle ilişkilidir. Bu nedenlerle restenoz gelişimini belirleyici faktörlerin bilinmesi ve bunlara karşı önlem alınması önem arz etmektedir.

2.1. Restenoz

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

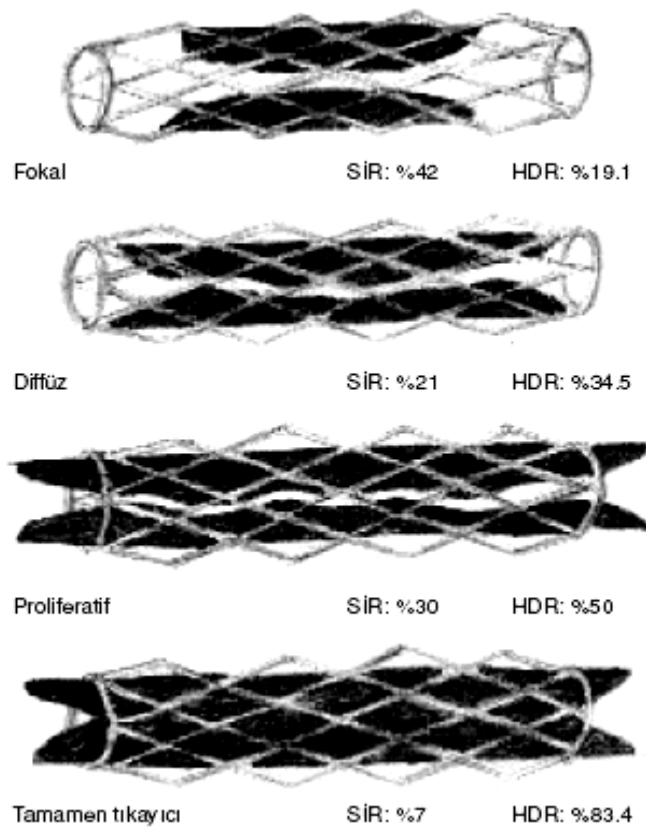
Restenoz genel olarak ya stent içinde ya da stent kenarlarından 5 mm proksimal veya distal segmentte %50'den daha fazla çap daralması olarak tanımlanır. Ancak restenoz tanımlamasında belirgin bir fikir birliği yoktur. Ana konu restenozun en iyi anjiyografik mi?, fonksiyonel mi?, yoksa klinik mi? olarak tanımlanabildiğidir(18). Anjiyografi aslında lümenografi olduğu için kısıtlılıkları vardır ve genellikle lezyon şiddetini olduğundan az gösterir (19.). Restenoz gelişimi sırasında damarda oluşan remodeling ve genel olarak çapın büyümesi bu yöntemle tam gösterilemez.

Başlıca anjiyografik restenoz tanımlama kriterleri (20) :

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

Restenoz tanımlanırken unutulmaması gereken bir durum da psödorestenozdur. Yani, aslında dilate edilen darlıkların yaklaşık %15'inde dilatasyon yeterli olmadığı için ilk dakikalar içinde damar lümeninde elastik recoil sonucunda bir miktar yeniden daralma olmaktadır. Bu olgularda 6 ay sonra gerçek restenoz gelişme olasılığı çok daha yüksektir (21).

Günümüzde, SİR sınıflamasında en çok kullanılan, Mehran ve arkadaşları tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır (22). Fokal (uzunluk <10 mm); diffüz (uzunluk >10 mm); proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm); tıkaçıcı olmak üzere 4 tip SİR tanımlanmıştır (Şekil 2.1). Ayrıca, fokal SİR, stentle lezyon ilişkisine göre A'dan D'ye doğru dört altgruba ayrılır. Hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) SİR'nin tipiyle yakından ilişkili olduğundan, bu sınıflama prognostik önem taşır. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesiyle diffüz SİR'den ziyade fokal SİR oranı artmaktadır (23).



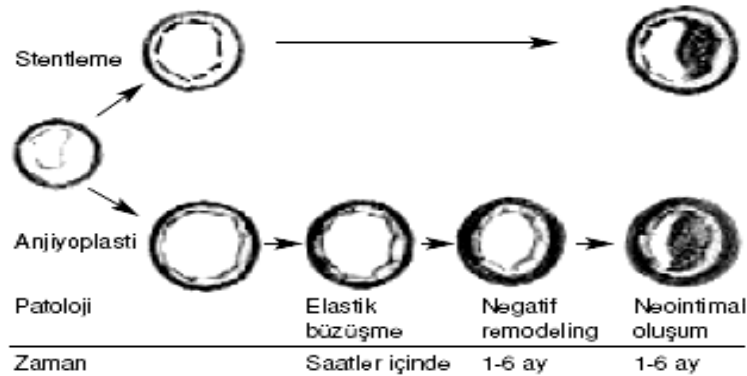
Şekil 2.1. Stent-içi restenoz sınıflaması, sıklığı ve HDR oranı.

2.1.2. Stent İçi Restenoz Patofizyolojisi ve Gelişimini Belirleyici Faktörler

Restenoz, travmaya uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücrel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır. Bu süreçte, birçok vazoaaktif madde, trombojenik ve mitojenik faktörler salınır. Başlıca iki temel olay dikkat çeker; arteryel yeniden biçimlenme (remodeling) ve neointimal hiperplazi (Şekil 2.2).

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

Neointimal hiperplazi: Balon travmasıyla aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden tromboksan A2, serotonin ve trombosit kökenli büyüme faktörü gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır. Düz kas hücrelerinde, c-fos, fos B, jun-B ve jun-D gibi mitojenik proto-onkogen düzeyleri artar ve hücreler kontraktıl fonksiyonu yerine sentez işlevi görürler (24). Normalde Go fazında olan düz kas hücrelerinin %20 ile %40'ı üç gün içinde hücre siklusüne girer. Bu hücreler ayrıca, CD-44, ürokinaz-plazminojen aktivatör reseptör, alfa integrin, değiştirici büyüme faktörü, MDC-9 gibi promigratuvar proteinleri salarlar. Sonuç olarak, aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç ederler. Ayrıca, hücre-dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak suretiyle neointima gelişmesine neden olurlar. Adventisyadaki miyofibroblastlar da intimaya göç edebilirler. Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur; çünkü, sağlam endotelden salınan nitroz oksit düz kas hücre büyümesini önler.



Şekil 2.2. Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi (25).

Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal oluşum/hiperplazi SİR'in başlıca nedenidir (26). Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, SİR lezyon örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir. Stent sonrası neointimal oluşum, mediyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler. Dolayısıyla, proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir. Primer plaklara kıyasla, restenotik lezyonların hücre içeriği daha az,

fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır. Bundan dolayı, SiR'in önlenmesinde, hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyecek bir yöntem daha yararlı gibi görünmektedir. Stentleme sırasında, plağın lezyona yakın segmentlere aksiyal hareketi de neointimal oluşuma katkıda bulunabilir (27).

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

Trombüs organizasyonu: Perkütan koroner girişim endotelde bozulmaya ve mediyal diseksiyona yol açar. Kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal içeriğin açığa çıkması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Fibrin ve trombositler stent stratları üzerinde birikir. Stent-içi restenoz yerinde fibrin ve trombositlerin, neointimal oluşum ve aşırı neovaskülarizasyonla ilişkisi, mural trombüs organizasyonunun restenoza katkıda bulunabileceğini gösterir. Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir (28).

İnflamasyonun rezolüsyonu: Hayvan modellerinde, zedelenmeye yanıt olarak, lümeden trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon izlenmiştir. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya remodelinge yol açan birçok fibrinolitik enzim salınır. Stentleme sırasında mediyal zedelenme olması durumlarında, SiR ile inflamasyon ve lipid içeriğin penetrasyonu arasında yakın ilişki bildirilmiştir. Bazı inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SiR'in bütün evrelerinde bulduklarından, inflamasyonun rezolüsyonu restenozda önemli bir rol oynar.

Balon anjiyoplasti sonrası gelişen restenozun en önemli mekanizmaları erken dönemde gelişen elastik recoil, platelet aktivasyonu-trombüs formasyonu, geç dönemde gelişen negatif veya konstriktif remodeling iken bu mekanizmalar stent restenozunda daha az rol oynarlar. Stent içi restenozda ana mekanizma düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks oluşumu sonucu ortaya çıkan neointimal hiperplazidir(29).

Restenozu öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler Tablo 2.1'de özetlenmiştir (30). Bu faktörler, hasta, lezyon ve prosedür ile

ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Hastaya ait faktörlerin en önemlisi diyabet varlığıdır; çünkü, diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi, glikoprotein IIIa PIA1/PIA2, plazminojen aktivatör-inhibitör-1, haptoglobin 2/2, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi genetik faktörler de restenozda rol oynamaktadır.

Yapılan çalışmalarda lezyon uzunluğu ve küçük damar çapının SİR gelişmesinde en önemli lezyonla ilişkili belirleyiciler olduğu gösterilmiştir(31).

İşlemlerle ilgili olarak en önemli belirleyiciler ise stent boyutları ve işlem sonrası minimal lümen çapıdır(32) . Bununla birlikte kullanılan stentin özellikleri de önemli bir rol oynar. Stent strutlarının sayısı ve kullanılan stent sayısı ve overlapa bağlı metal miktarı arter duvarı ile teması etkileyeceğinden SİR da etkili olabilir.

Tablo 2.1. Stent-içi restenoz göstergeleri.

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

2.1.3. Restenozun Ortaya Çıkış Zamanı ve Klinik Tablosu

Restenoz genellikle girişimi takiben ilk 6 ay içinde gelişir. Yapılan birçok çalışmada restenozun ilk günler ve haftalar içinde özellikle recoil ve trombüs oluşumu ile başladığı ve 3.aya doğru 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(33).

Restenoz haftalar ile aylar boyunca yavaş gelişen bir süreç olduğu için akut tıkanmaya bağlı miyokard infarktüsü gibi gürültülü bir tablodan ziyade anginanın tekrarlaması şeklinde ortaya çıkar. Angina gelişen hastalarda restenoz sıklığı asemptomatik olanlara göre çok daha yüksektir. Bir grup hastada ise restenoz tamamen sessiz biçimde gelişir. Bunların bir kısmında miyokard iskemisi ortaya konabilirken bir kısmında miyokard iskemisi de saptanamaz. Bu hastaların prognozu genel olarak diğerlerinden daha iyidir.

Angina gelişen hastalarda anjiyografik kontrol gereklidir. Asemptomatik hastalarda ise restenozun tanınması için öncelikle noninvaziv testlerden yararlanılır. Bu testlerin başında egzersiz stres testi gelir. Egzersiz testinde ST segment çökmesi ile birlikte anginanın ortaya çıkması restenoz olasılığını artırır. Restenoz tanısında kullanılacak diğer noninvaziv testler ise radyonüklid anjiyografi ve talyum miyokard perfüzyon sintigrafisidir. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü egzersiz stres testinden yüksek olsa da bu noninvaziv testler restenozlu hastalarda yanıltıcı sonuçlar verebilir.

Anjiyografik olarak restenoz geliştiği saptanan hastalarda mevcut restenozun iskemiye neden olup olmadığının anlaşılmasında yani restenozun fonksiyonel öneminin belirlenmesinde bazı invaziv testler kullanılabilir. Bunlardan en önemlisi fraksiyonel akım rezerv(FAR)dir. FAR ile miyokard iskemisine neden olmadığı tespit edilen restenozlarda prognoz daha iyidir. Ancak FAR ile iskemi saptanan lezyonlarda revaskülarizasyon gereklidir.

Stent içi restenoza yaklaşımda başlıca balon anjiyoplasti olmak üzere çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadı. Cutting balon veya diğer güç odaklı cihazlar ile tedavi balon kaymasını minimize ederek başlangıçta daha iyi anjiyografik sonuçlar sağlayabilirse de uzun dönem sonuçlar normal balon anjiyoplasti ile benzerdir(34). Direksiyonel veya rotasyonel aterektomi ile plak yükünü azaltma(35), lazer anjiyoplasti(36) veya çıplak stentler ile tekrar stentleme(37) ile ilgili yapılan önceki çalışmalar tek başına balon anjiyoplastiye göre üstün sonuç vermemiştir. Beta veya gama radyasyonun stent içi restenozda intrakoroner kullanımı tekrarlayan restenozu

balon anjiyoplastiye göre ilaveten %30-70 oranında azalttığı gösterilmiştir(38) . Ek koruyucu kalkanlar gerektirmesine ve maliyeti artırmasına ilaveten bu tedaviyle ortaya çıkan yeni sorunlar kenar etkisi diye adlandırılan radyasyon alanının kenarlarında ciddi tekrarlayan restenoz ve geç stent trombozudur. GAMMA-1 çalışmasında vasküler brakiterapinin erken dönemdeki tüm yararı 4 yılda kaybolmuştur(39). Son yıllarda restenozu önlemek için neointima oluşumunu engelleyen maddelerle kaplı ve implantasyondan sonra bunları salıveren ilaç kaplı stentler (İKS) geliştirilmiştir. Bu stentlerin aslında mekanik olarak diğer çıplak metal stentlerden (ÇMS) farkı yoktur. İlaç kaplı stentler ÇMS'lerin vasküler iskelet oluşturma faydalarının tümüne sahiptir ve buna ilave olarak stent implantasyonundan sonraki ilk aylarda, zedelene damar duvarında reendotelizasyonun olduğu kritik dönemde neointimal yanıtı farmakolojik olarak inhibe eder. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu tarafından 2003 yılında ilk onay verilen İKS'ler sirolimus (rapamisin) ve paklitaksel salınımlı stentlerdir (40). İlaç kaplı stentlerin önemli komplikasyonlarından olan stent trombozu oluşma riski ÇMS'lerle yaklaşık olarak eşittir, fakat SİR oluşma riski belirgin olarak azalmıştır. Sirolimus kaplı stentlerle yapılan RAVEL çalışmasında 6 ayda restenoz oranı çıplak stentlerde %26.6 iken, sirolimus kaplı stentlerde % 0 bulunmuştur (41). Ancak ilaç kaplı stentler yüksek maliyetleri nedeniyle ülkemizde henüz yaygın olarak tercih edilen stent çeşidi konumunda değildir.

Sonuç olarak stent içi restenoz genellikle tekrar girişim gerektirir. Yineleyen girişimler artmış restenoz ve artmış maliyetle ilişkilidir.

2.2. Uzun Lezyonlarda Girişimsel Tedavi

Uzun lezyonlarda uygulanacak girişimsel tedavi şekli invaziv kardiyolojinin tartışmalı konularından biridir. Genel olarak 20 mm'den daha fazla uzunluğa sahip lezyonlar uzun lezyon kabul edilmekte ve kısa lezyonlarla kıyaslandığında uzun lezyonların perkütan revaskülarizasyonu daha düşük işlem başarısı, daha yüksek akut komplikasyon ve restenoz riskini beraberinde getirmektedir. Kısa lezyonların stentlenmesiyle kısa ve uzun dönem sonuçlarda önemli iyileşmeler sağlandığı gösterilmesine rağmen uzun lezyonların tedavisinde tek veya örtüşecek şekilde

(overlap) birden fazla stent kullanıldığında restenoz oranları yüksek kalmıştır. Hem lezyon hem de stent uzunluğunun çıplak metal stent implantasyonları sonrası restenozun bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir(42). Altta aterosklerotik lezyon olmadığında aşırı stent uzunluğunun lezyon uzunluğu dışında restenozu daha da artırıp artırmadığı tartışmalı bir konudur. Lezyon ve stent boyutunun restenoz etkisi özellikle küçük damarlarda belirgindir(43).

Deneysel çalışmalarda kısa %40-60 darlıktaki lezyonun istirahat koşullarında önemli bir hemodinamik etkisi görülmemesine rağmen lezyon uzunluğu 10-15 mm olduğunda akımın önemli düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Örneğin 15-20 mm uzunluğunda ve %40-60 arasında darlık oluşturan lezyonun %90 kısa darlığın hemodinamik etkisine sahip olduğu gösterilmiştir(44). Bu sebeple uzun lezyonların uygun yöntemlerle ve etkin tedavisi hastanın kliniğinde belirgin iyileşme sağlayabilir.

2.2.1. Balon Anjiyoplasti

Yapılan bir çalışmada 817 kısa lezyon 100 uzun lezyonla morfolojik yönden karşılaştırılmıştır. Uzun lezyonların daha fazla sol ön inen arter yerleşimli olduğu, daha fazla kalsifikasyona sahip olduğu, lezyonlarda trombus varlığının daha sık gözlemlendiği ve daha sıklıkla kronik ve total oklüzyon izlendiği bildirilmiştir(13). Ayrıca plak kompozisyonu genelde uniform olmadığından balonla dilatasyon sırasında duvardaki gerim eşit yansımadiğinden diseksiyona eğilim daha yüksek olmaktadır.

Kısa lezyonlarda genelde % 95 ve üzerinde bildirilen işlem başarıları uzun lezyonlarda değişik serilere göre % 78-89 olarak bildirilmiştir(11-13). Stent öncesi dönemde yapılan bir çalışmada 533 hastada 1000 lezyona balon anjiyoplasti uygulanmış ve işlem başarıları 10 mm'den kısa lezyonlarda %95 , 10-20 mm arası lezyonlarda % 91,4 ve 20 mm'den uzun lezyonlarda % 88,9 olarak bildirilmiştir(11). Meier ve arkadaşları kısa konsantrik lezyonlara göre uzun ve eksantrik lezyonların dilatasyonunda işleme bağlı komplikasyon oranının iki kat artmış olduğunu saptamışlardır(45). Lezyon uzunluğunun işlem başarıları üzerine anlamlı etkisi

olmadığını bildiren yayınlar da mevcut olmakla birlikte bu çalışmalarda uzun lezyonlu hasta sayısının oldukça az oluşu sonuçlarda etkili olmuş olabilir.

Uzun lezyonlarda normal olan proksimal ve distal kesimin yanı sıra lezyonun tamamını da örtecek şekilde uzun balonların kullanımı önerilmektedir. Uzun balon kullanımı ile dilatasyon sırasında basıncın daha eşit dağılımı ve normal damar ile hastalıklı segment arasındaki geçiş noktasında daha az duvar gerilimi sağlanacaktır. Bunun sonucunda daha az diseksiyonla karşılaşılacaktır. Ayrıca uzun lezyonlar sıklıkla açılı segmentler içerdiğinden uzun ve tek balon kullanımına daha iyi cevap vermektedir. Bir çalışmada 30-40 mm'lik balonla tedavi edilen 89 uzun lezyonda (18±6 mm) standart balonlarla tedavi edilenler göre daha yüksek işlem başarısı (%97) sağlanmış, ani damar tıkanması (%6) ve major diseksiyon (%11) ise kısa lezyonlardakine benzer bulunmuştur(46). Ancak bazı çalışma sonuçlarına göre restenoz yönünden konvansiyonel balon (%63) ile uzun balon (%52) kullanımı arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır(13). Ayrıca birçok avantajına rağmen uzun balonların da bazı dezavantajları vardır. Yaygın hastalığı olanlarda özellikle yoğun kalsifikasyon içeren lezyonlarda anjiyoplasti esnasında yüksek basınçlara çıkılması gerekmektedir. Bu durum ise balonun uç kesimlerindeki normal damar segmentlerinde aşırı gerilmeye bağlı rüptür ve diseksiyon gelişimi riskinde artışını beraberinde getirir.

Koroner arter çapının doğal olarak distale gidildikçe azalması uzun lezyonların veya aynı damarda birbirine yakın ardışık lezyonların mevcudiyetinde uygun balon seçimini zorlaştırmaktadır. Proksimal referans çapa göre balon seçimi diseksiyon riskini artırırken, distal referans çapa göre balon seçimi yetersiz dilatasyon ihtimalini doğurmaktadır. Bu sorunun çözümü amacıyla distal uca doğru incelen (tapered) balon kateterler geliştirilmiştir. Banka ve arkadaşlarının çalışmasında 102 uzun segment lezyonda 25 mm'lik 'tapered' balonlar kullanılmış; işlem başarısı % 98, major diseksiyon % 2,1 olarak belirtilmiştir(47). Laird ve arkadaşları 129 lezyonda 'tapered' balon kullanmış ve işlem başarısını % 96, ciddi diseksiyon oranını % 4, damarda ani tıkanma sıklığını % 4,3 olarak bildirmişlerdir(48). Seçilmiş hasta grubundaki sonuçlar cesaret verici olsa da bu balonların standart balonlara üstünlüğünü kanıtlayacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.2. Koroner Stent İmplantasyonu

Stent kullanımının tekrar revaskülarizasyon ihtiyacını azaltmada yalnız başına balon anjiyoplastiye üstünlüğünü gösteren birkaç randomize çalışma mevcuttur(8,9). Buna rağmen uzun lezyonlarda stent kullanımının yararı önceki stent çalışmalarında rutin olarak uzun lezyonların çalışma dışı bırakılması nedeniyle kesinlik kazanmamıştır. Uzun lezyonlarda balon anjiyoplastiye göre çıplak metal stentin relatif etkinliğini değerlendiren bir çalışmada 2,5-4,0 mm çapındaki koroner arterlerde 25-50 mm uzunluğunda (ortalama 27 mm) tek lezyona perkütan koroner girişim uygulanan ve balon anjiyoplasti ile belirgin diseksiyon olmaksızın stenoz çapı < % 30 olan 288 hastaya ÇMS implantasyonu yapıldı veya hiçbir ilave tedavi yapılmadı. Uzun lezyonlarda optimal balon anjiyoplasti sonrası rutin stent implantasyonu tek başına balon anjiyoplastiye göre 30 günde benzer major kardiyak yan etki ile sonuçlandı ancak 300. günde anjiyografik restenoz stent grubunda daha düşüktü(% 27'ye karşın % 42 , p=0,02) (49). Cura ve arkadaşlarının yaptığı 4818 hastalık bir metaanalizde kısa ve orta uzunluktaki (10-20 mm) lezyonlarda balon anjiyoplastiye göre stent kullanımıyla 6 ay ve 1 yıllık hedef damar revaskülarizasyon oranında anlamlı bir azalma sağlanmasına rağmen bu fayda uzun lezyonlarda saptanmadı. Uzun lezyonlarda olaysız yaşam süresi (miyokard infarktüsü, ölüm) balon ve stent kullanılan gruplar arasında benzer bulundu(50).

Uzun lezyonlarda tek stent kullanımına oranla multipl stent kullanımında subakut tromboz oranında anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada 20 mm'den uzun lezyona sahip 294 hastada stent kullanılmıştır. İşlem başarısı % 98 ve subakut trombüs oranı sadece % 0,3 olarak saptanmasına karşın uzun veya multipl stent kullanımında restenoz oranı kısa ve tekli stent kullanımına göre oldukça yüksek bulunmuştur(13). Bununla birlikte daha yeni çalışmalarda multipl stent yerleştirilmesiyle ortaya çıkan komplikasyon oranları yeni antiplatelet tedavi rejimleri, modern stent dizaynları ve yerleştirme teknikleri sayesinde konvansiyonel tek stent kullanımındakine benzer oranlarda bildirilmiştir(51, 52). Hedef damar revaskülarizasyon gereksiniminin ise ihtiyaç duyulan stent sayısı ile orantılı olarak arttığı, tek stent kullanımı ile % 11 olan bu oranın, iki stentte % 23 ve 3 stent kullanımında ise % 29'a çıktığı bildirilmiştir(53).

Uzun lezyonlarda tedavi amacıyla tek veya multipl (overlap olacak şekilde) değişik stent dizaynlarının kullanıldığı nonrandomize bir çalışmada işlem başarısı (> % 50 darlığın giderilmesi) ve hastane içi komplikasyonsuz bulunma stent dizaynından bağımsız bulunmuştur. Yapılan 6 ay sonraki anjiyografik kontrollerde geç dönem lümen kaybının stent dizaynı ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır(13). Uzun lezyonun boylu boyunca stentle kaplanması (full-cover stenting) durumunda da stent içi restenoz riski artmakta (% 42-80) ve sıklıkla bu hastalarda yeni PTKA işlemi ya da by-pass cerrahisi gerekmektedir(54).

Uzun lezyonlarda stent implantasyonunun sonuçları rutin intravasküler ultrason (IVUS) kullanımı ile iyileştirilebilir. 20 mm'den uzun lezyonlarda elektif stent uygulamasında 150 hasta anjiyografi ve IVUS kılavuzluğuna randomize edildi. Anjiyografik minimal lümen çapı IVUS kılavuzluğundaki grupta işlemde hemen sonra ve 6.ayda daha yüksekti. IVUS kılavuzluğunda 12.ayda daha düşük hedef lezyon revaskülarizasyonu ve daha düşük major kardiyak olay saptandı(55).

İnvaziv kardiyolojide devrim niteliğinde bir gelişme olan ilaç kaplı stentlerin yapılan çalışmalarda halen büyük bir sorun olan stent içi restenozu engellemede oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Bu konuda ilk çalışmalardan olan ELUTES ve ASPECT çalışmalarında 6.ayda restenoz oranları oldukça düşük bulunmakla beraber önemli kardiyak olayda azalma olduğu gösterilememiştir(56,57). TAXUS I çalışmasında ise paklitaksel kaplı stentlerle 6.ayda hiç restenoz olmadığı ve 270 günlük takipte önemli kardiyak olay izlenmediği bildirilmiştir. RAVEL çalışmasında 3.0-3.5 mm çapında ve 18 mm uzunluğunda lezyonlara sahip 45 hastada sirolimus salınımlı stentler kullanıldı. Bir yılın sonunda hiçbir hastada IVUS ve anjiyografi ile çapta > % 50 daralma ve hiç kenar restenozu izlenmediği ayrıca IVUS ile bakılan volümetrik stent içi lümen kaybının yalnızca % 2 olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların 21 aylık takipte asemptomatik olduğu ve önemli kardiyak olay görülmediği belirtilmiştir(58). Bu konudaki önemli çalışmalardan biri olan SIRIUS'da 550 vakada 15-30 mm uzunlukta ve 2.5-3.0 mm çaptaki lezyonlarda sirolimus kaplı stentler kullanılmış ve hiçbirinde stent içi restenoz olmadığı, 9.ayda önemli kardiyak olay izlenmediği bildirilmiştir(59). Uzun lezyonlarda ilaç kaplı stentleri inceleyen TAXUS IV çalışmasında 9.ayda Taxus stent anjiyografik restenozu % 35.7'den % 12.4'e ($p<0.0001$), hedef lezyon revaskülarizasyonu oranlarını % 18.9'dan % 6.8'e

düşürmüştür. Bu verilere dayanarak ilaç kaplı stentlerin stent içi restenozu belirgin şekilde azaltmaları nedeniyle uzun lezyonların tedavisinde de güvenle kullanılabilceği söylenebilir. Fakat daha yaygın kullanım için fiyatlarının ucuzlamasına ihtiyaç vardır.

Orta düzeyde hastalıklı olan uzun damarın belirgin olarak darlığın görüldüğü segmentine kısa bir stent uygulamasına spot stent uygulaması adı verilmektedir. Bu yöntemde IVUS veya basınç teli kılavuzluğunda fraksiyonel akım rezervi ölçülerek sadece kritik saptanan noktaya stent yerleştirilir. Yapılan bir çalışmada bu teknikle işlem başarısı oldukça iyi(% 96) ve restenoz oranı da oldukça düşük(% 17) bulunmuştur(60). Kullanılan stentin uzunluğunun geç dönem stent içi restenozda önemli bir belirleyici olduğu, ayrıca kullanılan stent sayısının restenoz oranında ve geç dönem lümen kaybında önemli belirleyicilerden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca total stent uzunluğunun stent trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak spot stent uygulaması avantajlı gibi görülebilir. Bunun aksine bir çalışmada uzun lezyonlarda spot stentleme ve multipl stent uygulaması karşılaştırılmış iki grup arasında işlem sonrası minimal lümen çapı ve geç dönem anjiyografik sonuçlarda (restenoz) anlamlı fark saptanmamıştır. Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada aynı damara tek stent ya da multipl stentler uygulaması uzun dönem önemli kardiyak olay açısından araştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır(61). Ancak stent uzunluğundan ziyade lezyonun uzunluğunun geç dönem anjiyografik sonuçlarda daha etkili olduğunu öne süren ve bu nedenle lezyonun tamamının stentlenmesini öneren yayınlar da mevcuttur(62). Bu nedenlerle uzun ya da ardışık lezyonlarda uygulanacak girişimsel tedavi şekli tartışmalıdır.

2.3. Koroner Arter Darlıklarının Değerlendirilmesi

Koroner anjiyografinin koroner dolaşımın farklı noktalarındaki darlık derecesini ölçebilme gücü lümenogram oluşu nedeniyle oldukça kısıtlıdır. Burada her darlık sağlıklı olduğu kabul edilen komşu segmente göre kıyaslanıp değerlendirilir. Koroner darlığı doğru olarak ölçmek için damarların çaprazlanmasına bağlı olarak oluşan kesilme ve katlanmalar olmadan damar profilden görülmelidir.

Lezyonların çoğunun lümeni eksantrik olduğu için çok sayıda görüntü almak önemlidir.

Klinik pratikte lezyonun darlık derecesi genellikle koroner anjiyografiden görsel olarak değerlendirilir. Koroner darlık derecesinin görsel değerlendirilmesi doğru gibi görünebilirse de ciddi oranda hekimler arası farklılıklar görülür. Görsel değerlendirmede ‘darlık abartması’ denen durum hekimlerin darlık çapını kantitatif değerlendirme ile ölçülenden kabaca % 20 daha fazla değerlendirmesini belirtir(63).

Bu problemi çözmek için çeşitli araçlar vardır. Bunların en basiti anjiyografi görüntülerinin duvara yansıtılarak dijital cihazlarla darlık ve referans segmentlerinin çaplarının ölçülüp karşılaştırılmasıdır. Böylece kantitatif olarak darlık ölçümü yapılmış olur. Bu teknik darlık çapı için görsel değerlendirmede % 18 olan standart sapmayı % 6-8’e düşürür(64). < % 5 standart sapma ile koroner lümeni ölçmek için dijital olarak elde edilen görüntülerde otomatik olarak kenarları belirlemede bilgisayar destekli algoritmeleri kullanarak daha doğru bilgiler elde edilebilir(65).

Koroner anjiyografi ile lezyon morfolojisini daha doğru olarak değerlendirmek önemli hale gelmiştir. Egzantriklik, ülserasyon ve trombüs gibi özellikler klinik olarak kararsız durumlarla ilişkili olabilir. Kalsifikasyon, egzantriklik ve trombüs girişim seçeneğini etkileyebilir. Bu durumların çoğu yüksek kaliteli bir sineanjiyogramın dikkatli incelemesiyle ortaya konabilirse de anjiyografi bunların gösterilmesinde intravasküler ultrason kadar duyarlı değildir(66).

Ölçümde, morfolojik ve fizyolojik değerlendirmedeki bilinen kısıtlılıklara rağmen iskemik kalp hastalıklarında lezyonların değerlendirilmesinde ve revaskülarizasyon kararını vermede koroner anjiyografi hala standart yöntem olmayı sürdürmektedir.

2.3.1. İnvasküler Ultrason (IVUS)

İnvasküler ultrason hem koroner arter lümeni, hem de damar duvarının yüksek çözünürlüklü kesit görüntülerini veren, perkütan yolla yapılan bir tekniktir. İnvasküler ultrasonun uygulanması oldukça güvenli olmasına rağmen IVUS kullanım sıklığı merkezler arasında çok farklılık göstermektedir. Bazı merkezlerde, girişimlerin çoğunda kullanılmasına rağmen bazı merkezlerde sadece belirli klinik

vakalarda, bazı merkezlerde ise ya yeterli tecrübesi olan operatör yokluğundan ya da maddi imkansızlık nedeniyle hiç kullanılmamaktadır. İntravasküler ultrason perkütan koroner arter girişim üzerine yapılan çalışmalarda oldukça önemli bir değerlendirme aracı olduğu gibi, anjiyografinin gösterebildiğinin çok ötesinde kesit görüntü bilgisi verdiği için klinik uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır (67). Anjiyografik açıdan ciddiyeti şüpheli olan koroner lezyonlarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, anjiyoplasti işleminde yol gösterici olması, kullanılacak cihaz veya stent seçimi ve işlem sonrası sonucun değerlendirilmesi IVUS'u pratik bir klinik araç haline getirmektedir. Anjiyografinin sadece lümen içi görüntüleme yapabilmesi, lüminal alan kaybı yapmayan lezyonları saptayamaması oldukça önemli bir kısıtlılıktır. Nekropsi çalışmaları koroner anjiyografinin (KAG) aterosklerozun yaygınlığını göstermede yetersiz kaldığını göstermektedir (68). Lezyonun diffüz veya egzantrik olması KAG'de ciddiyetinin saptanmasını güçleştiren unsurlardır. Aterosklerozun erken evrelerinde lüminal açıklığı korumak adına damar dış çeperinin dışarı doğru büyümesi olarak tanımlanan pozitif yeniden şekillenme (pozitif remodelling) de anjiyografik değerlendirmeyi güçleştirir. Pozitif yeniden şekillenme nedeniyle KAG'de lümen kaybı görülmezken damar duvarında büyük bir aterom plağı bulunabilir. Özellikle akut koroner sendromların, lezyonların erken evrelerindeki plaklardan kaynaklandığı değerlendirildiğinde anjiyografinin kısıtlılığı daha iyi anlaşılmaktadır (69).

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

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

Birçok çalışmada IVUS'un kardiyoloğun tedavi seçimini oldukça etkilediği gösterilmiştir. Örneğin 313 hedef lezyon üzerinde anjiyografik görüntülerle belirlenen tedavi seçeneklerinden %41'i IVUS'la daha fazla bilgi edinildikten sonra değiştirilmiştir(70).

Koroner arter görüntülemesinde kullanılan IVUS kateterleri yüksek frekanslı kateterler olup 20 ile 50 MHz arasında değişir. İntravasküler ultrason kateterlerinin kalınlıkları da 2,6-3,2 F arasında değişir ve genellikle 6-7 F kılavuz kateterlerin içinden geçirilebilirler. Ancak yine de işlem sırasında nadir olmakla birlikte vazospazm, iskemi ve total oklüzyon gelişebilmektedir. Damar tortuoözitesi de önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. İntravasküler ultrason işleminde ultrason kateterinin görüntü elde edebilmesi için, ilgili arter veya arter dallarının içinde ilerletilmesi gerekir. Bu nedenle, IVUS'un bir görüntüleme aracı olarak kullanımı sınırlıdır. Tüm koroner arter sisteminin bu yöntemle görüntülenmesi teknik olarak mümkün değildir. Bu yüzden, IVUS'un KAG ile bire bir mukayese edilmesi uygun değildir. İntravasküler ultrason, seçilen arter bölgeleri ve seçilen amaca yönelik olarak kullanılmalıdır. Yani, IVUS koroner anjiyografinin bir rakibi değil, onun ve perkütan girişimlerin tamamlayıcı bir yardımcısı olarak düşünülmelidir.

Anjiyografi ile uğraşanların koroner lezyonun fizyolojik ciddiyetini belirleme konusunda da sıkıntıları vardır. Bazı durumlarda lezyonun fonksiyonel öneminin ortaya konabilmesi için anjiyografinin doğrudan akım veya distal basınç ölçümü gibi diğer tekniklerle desteklenmesi gerekir(71).

2.3.2. Koroner Arter Darlıklarının Fonksiyonel Değerlendirmesi

Koroner arter darlığı olan bir hastayı tedavi ederken mevcut darlığın koroner akım ve miyokard fonksiyonları üzerine etkisi, bu darlığın hastanın semptomlarından sorumlu olup olmadığı ve bu darlığın revaskülarizasyonu ile hastanın semptomlarının düzelişip düzelmeyeceği ortaya konmalıdır. Tanıda altın standart yöntem olan koroner anjiyografi kısıtlılıklarından dolayı ne görsel ne de kantitatif değerlendirmeyle lezyonun fizyolojik önemini ortaya koyamaz. İntravasküler ultrason lezyonun morfolojik yapısını ayrıntılı olarak değerlendirirse de lezyonun fizyolojik önemi hakkında yeterli veri sağlayamaz.

Koroner revaskülarizasyon kararı iskeminin objektif kanıtlarına dayandırılmalıdır. İskemiye ortaya çıkaran noninvaziv yöntemler ancak anjiyografi laboratuvarı dışında uygulanabilir ve ek zaman kaybı ile maliyet yaratır. Günlük

pratikte perkütan revaskularizasyon uygulanan hastaların önemli bir kısmında işlem öncesi iskemi araştırılmamaktadır.

Koroner arter darlıklarının fizyolojik önemini ortaya çıkarmak ve anjiyografiyi desteklemek amacıyla 1970'li yıllarda Gould ve arkadaşları tarafından koroner akım rezervi(KAR) geliştirilmiştir. 1990'lı yıllarda da fraksiyonel akım rezervi(FAR) işlemi uygulanmaya başlamıştır.

Koroner Akım Rezervi-KAR(Coronary Flow Reserve-CFR)

Koroner akım rezervi aynı zamanda koroner vazodilatör rezerv veya koroner akım velosite rezervi olarak da adlandırılır. İlk defa 1974 yılında Gould ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır(72). Maksimal ve bazal koroner akımın oranını ifade eder ve hem epikardiyal hem de mikrovasküler direncin maksimal kan akımını sağlama yeteneklerini test eder. Koroner akım hızı ölçümlerine dayanır. KAR invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılarak ölçülebilir. Noninvaziv olarak KAR'nin değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografisi, transtorasik Doppler ekokardiyografi, transözofajiyal ekokardiyografi gibi yöntemler kullanılabilir. Proksimal sol ön inen arterdeki kan akımının transözofajiyal ekokardiyografi ve invaziv Doppler akım teli ile ölçümü arasında korelasyon saptanmıştır. İnvaziv ölçümde Doppler akım teli ve koroner termodilüsyon yöntemi kullanılmaktadır. Koroner termodilüsyon tekniği bir basınç-sensör anjiyoplasti kılavuz teli üzerinde termistorlar kullanır ve kılavuz kateterle koroner artere oda sıcaklığında salın bolus enjeksiyonunun ulaşım zamanını ölçer. Koroner termodilüsyon yönteminin en önemli avantajı tek kılavuz tel ile KAR ve FAR'nin eşzamanlı olarak ölçülebilmesidir.

Doppler prensibi ile koroner akım;

Akım = Kesit alanı x kalp hızı x akım hızı integrali olarak tanımlanır(73).

Koroner akımı ölçebilmek için koroner arter içerisine bir Doppler cihazı yerleştirilerek kaliteli Doppler sinyalleri kaydedebilmek gerekir. Yöntem ile ilgili ilk çalışmalar başladığında kullanılan cihazlar 3F çapında Doppler kateterleri iken yerlerini zaman içinde 0.014 inç çaplı Doppler tellerine bırakmışlardır. Günümüzde koroner akım hızlarını ölçmek için bu kılavuz teller kullanılmaktadır. Doppler teli ile

elde edilen sinyaller spektral traseler haline getirilip bilgisayar ortamında değerlendirilir ve bazı parametreler hesaplanır(73). Bu parametreler;

- a. Maksimum diastolik hız
- b. Maksimum sistolik hız
- c. Ortalama hız
- d. Diastolik hız integrali
- e. Sistolik hız integrali
- f. Maksimum diastolik hız / Maksimum sistolik hız
- g. Diastolik hız integrali / Sistolik hız integrali
- h. Proksimal ortalama hız / Distal ortalama hızdır.

Bu parametreler istirahat esnasında Doppler transduseri önce koroner darlığın proksimaline daha sonra da distaline yerleştirilerek elde edilir. Distal akım hızları ölçülürken transduserin stenozun en az 5 referans arter çapı (> 2 cm) distaline ilerletilmesine dikkat edilmelidir. Aksi takdirde stenoza bağlı türbülant akım ölçümleri etkileyebilir.

İstirahat koşullarında koroner akım anormal arterlerde de normal bulunabilir. Bu nedenle koroner arterler çeşitli vazodilatör ajanlara maruz bırakılıp ortaya çıkacak akım artışına bağlı olarak stenotik arterlerdeki akım ve hız değişimleri belirgin hale getirilmeye çalışılır. KAR ölçmek için koroner akım hızı önce istirahatte sonra bir koroner vazodilatör ajanı takiben kaydedilir. Bu yöntemle $KAR = \text{Hiperemik ortalama akım hızı} / \text{Bazal ortalama akım hızı}$ olarak tanımlanır.

Normal ve Anormal Akım Hızları

Her 3 koroner arterin proksimal ve distal kesimlerinde akım diyastolde daha baskın olmakla birlikte, sağ koroner arterde diyastol / sistol oranı sol ön inen artere oranla daha düşüktür. Bunun nedeni sağ koroner arterin beslediği sağ ventrikülün sol ventriküle oranla daha az akım impedansı yaratması olabilir. Ortalama KAR her üç koroner arterde de benzerdir ve normal değeri proksimal ve distal ölçümlerde 2-2.5 arasında değişmektedir(73). Kısaca söylemek gerekirse proksimal ve distal normal koroner arterlerin akım hızları ve akım rezervleri benzer olup, sağ koroner arterde

daha az belirgin olmak üzere diyastolik baskın bir özellik göstermektedir. Öyle ki normalde diyastol / sistol oranı her üç koroner arterde de 1.5-1.8'in üzerindedir(74). Proksimal / distal ortalama akım hızı oranı ise normalde 1.6'dan küçük olmalıdır(74). Ciddi koroner darlık durumlarında bu oran anlamlı şekilde artar.

Koroner arter hastalığı varlığında diyastolik akım hızı azalırken sistolik akım hızı korunur. Dolayısıyla diyastol / sistol oranında belirgin azalma ortaya çıkar. Hasta koroner arterlerde distal akım hızı parametreleri bozular. Maksimum diyastolik, maksimum sistolik ve ortalama distal akım hızları azalır. Hiperemik uyarılara distal akım cevabının küntleşmesi lezyon ciddiyetini gösteren parametrelerden biridir ve hasta koroner arterlerde KAR'nin normale kıyasla önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir(73).

Stenotik koroner arterlerde proksimal/distal akım hızı oranında normal arterlere kıyasla bir artma olduğu gösterilmiştir(75). Ancak bu oranla ilgili normal ve anormal değerlerin belirgin şekilde çakışması ve proksimal ölçüm noktası ile koroner darlığın olduğu yer arasında çıkan dalların etkisi nedeniyle bu oranın klinik kullanımı oldukça sınırlı kalmıştır.

Hemodinamik önemi olan lezyonları saptamada 1.7'lik bir diyastol / sistol akım hızı oranı değerinin anlamlı olabileceği ileri sürülmüşse de, kontraktilite değişikliklerinden etkilenmesi ve farklı koroner arterlerde farklı değerler göstermesi bu parametrenin de klinik kullanımını büyük ölçüde sınırlamıştır(75).

Koroner akım hızları ile elde edilen indekslerden klinikte en sık kullanılan ve literatürde üzerinde en fazla çalışılmış olanı koroner akım rezervidir. Anjiyografik açıdan normal koroner arterlere sahip bireylerin ortalama KAR değerleri 2.7 ± 0.64 olup bunun kısmen hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi eşlik eden durumlara bağlı olduğu bulunmuştur(76). Normal epikardiyal ve mikrovasküler koroner yatak varlığında papaverin veya adenozin gibi kuvvetli vazodilatör ajanların verilmesi ile koroner kan akımında 3 katın üzerinde bir artma ortaya çıkar(77). Akım sınırlayan bir epikardiyal koroner darlık varlığında ise rezistans damarlarda zaten kompensatuar bir genişleme meydana gelmiş olduğundan koroner vazodilatörle yanıt baskılanmış olacaktır. Dolayısıyla bu durumda koroner akım rezervi cevabı azalacaktır. Azalan rezerv cevabını sadece epikardiyal darlığa bağlamak distaldeki rezistans damarların yani mikrovasküler dolaşımın morfolojik ve fonksiyonel olarak

tamamen normal olduğunu varsaymakla mümkündür. Bu yüzden koroner mikrodolaşımı etkilediği bilinen faktörlerin (sol ventrikül hipertrofisi, diyabetes mellitus, geçirilmiş miyokard infarktüsü, sendrom X gibi) ekarte edilmesi gerekir. Anjiyografik olarak tamamen normal koroner arterde düşük KAR bulunması mikrovasküler hastalığı düşündürür(78).

Literatürde anjiyografik sınır lezyonlarda iskemi varlığının sintigrafik yöntemler ve KAR ölçümleri ile korele edilmeye çalışıldığı çeşitli çalışmalara rastlanmaktadır. Bu çalışmalardan birinde anjiyografik sınır lezyonu olan 33 olguda distal KAR > 2 normal kabul edildiğinde farmakolojik stresle yapılan sintigrafi ile KAR arasında % 89 uyum bildirilmiştir(79). Benzer bir çalışmada sınır lezyonları bulunan 30 hasta ve 6 normal koroner olgusunda KAR < 2 anormal kabul edildiğinde stres TI 201 SPECT sonuçları referans alındığında KAR'nin fizyolojik önemi olan koroner lezyonları saptamadaki doğruluğu % 94 bulunmuştur(80). Bir diğer çalışmada ise sınır lezyonların önemini saptamada 1.7'nin altındaki KAR değerinin stres TI-201 SPECT ile saptanan indüklenebilir iskemi varlığı ile % 88 oranında uyum gösterdiği kaydedilmiştir(81). Dikkat edilirse bu çalışmaların hepsinde sınır lezyonların önemini saptamada KAR ölçümü değerli gibi görünse de her çalışmada kullanılan veya saptanan sınır KAR değerleri birbirinden farklıdır. Bu nokta belki de KAR kullanımının en sınırlayıcı noktasıdır. Çünkü klinik karar vermede rol alacak böylesi bir yöntemin normal anormalden keskin bir biçimde ayırması beklenir. Bunun yanında iyi kalitede Doppler sinyali alınabilmesi transduserin kan akımına olabildiğince paralel yerleştirilebilmesi ile mümkün olabilir. Damar proksimalinde tortuozeite olması problem yaratabilir. Mutlak bazal hız değerlerinde özellikle proksimal ölçümlerde belirgin çakışma vardır. KAR ölçümleri ölçüm esnasındaki hemodinamik durumdan etkilenir. Taşikardi ve ön yük artışı KAR'ni azaltabilir.

Bütün bu parametrelerin KAR üzerindeki etkilerini azaltmak amacıyla göreceli KAR (gKAR) yöntemi geliştirilmiştir. gKAR bazal kan akımlarının aynı olduğu varsayımıyla daralmış koroner arterdeki maksimal akımla, darlık olmayan normal koroner arterin maksimum akımına oranıyla hesaplanır. Bu yöntemin en önemli kısıtlılığı her iki arterin bazal akımlarının benzer olduğu ve mikrovasküler yanıtın tek tip olduğu varsayımına dayanmasıdır ki bu her zaman doğru değildir. Uygun referans damarı olmayan 3 damar hastalarında da bu yöntem uygun değildir.

Geçirilmiş miyokard infarktüsü ve sol ventrikül bölgesel disfonksiyonu olan hastalarda da mikrosirkulatuar yanıtlar heterojen olduğundan bu yöntem uygulanamaz. Gerek KAR gerekse de gKAR ölçümlerinin bu olumsuzlukları nedeniyle fizyolojik darlık değerlendirmesinde basınç temelli tetkikler daha çok tercih edilmektedir.

Fraksiyonel Akım Rezervi-FAR (Fractional flow reserve-FFR)

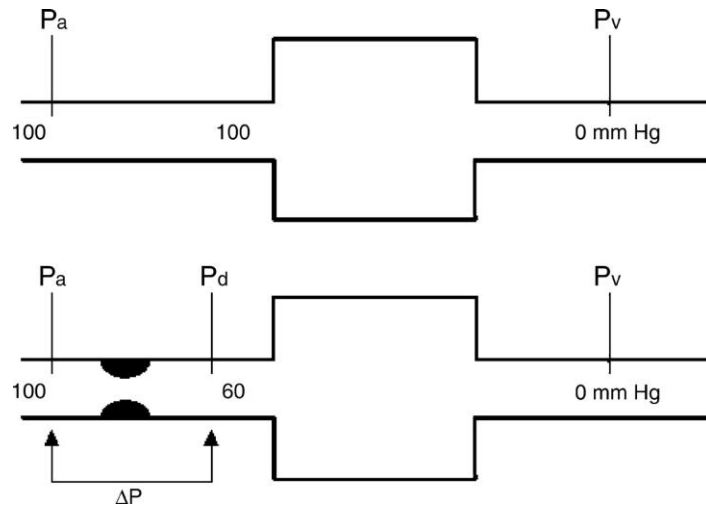
1990'lı yıllarda epikardiyal koroner darlık ciddiyetinin intrakoroner basınç yoluyla değerlendirilmesi amacıyla FAR geliştirilmiştir. Kalp hızı, kan basıncı gibi hemodinamik parametrelerden etkilenmemesi(82) nedeniyle, koroner arter darlığının fizyolojik değerlendirilmesinde FAR altın standart olarak kabul edilmektedir.

Koroner arter lezyonu olan bir hastanın fonksiyonel durumu ilgili miyokard alanına ulaşan maksimal kan akımı ile belirlenir. Belli bir egzersiz yükünde miyokard dokusunun oksijen gereksinimini karşılamak üzere miyokard kan akımı daha fazla artırılamadığında miyokard iskemisi oluşur. Miyokard iskemisini dolayısıyla bir lezyonun fizyolojik önemini asıl belirleyen etken lezyonlu damarın beslediği alanda ulaşılabilen maksimum kan akımı miktarıdır.

FAR; bir koroner lezyon varlığında ulaşılabilen maksimum kan akımının aynı koroner arterde lezyon olmadığı durumda ulaşılabilecek maksimal kan akımına oranı olarak tanımlanabilir. Bir başka tanımla FAR normal maksimal koroner kan akımının koroner lezyon nedeniyle ne kadar kısıtlandığının bir göstergesidir. Akım temel olarak basınç gradiyentinin dirence oranı şeklinde tanımlanabilir.

Şekil 2.3'de bir koroner arter, onun beslediği miyokardiyal yatak, bir koroner darlık ve venöz sistem şematize edilmiştir. Burada Pa ortalama hiperemik aort basıncını, Pd ortalama hiperemik darlık distali koroner basıncı, R miyokardiyal direnci ve Pv ortalama hiperemik santral venöz basıncı göstermektedir. Gösterilen şemaya göre FAR değerlendirilecek olursa , "FAR= darlık varlığında maksimum miyokardiyal akım (Qmaxdarlık)/normal maksimum miyokardiyal akım (Qmaxnormal)" olarak değerlendirilir. Basınç gradiyentinin dirence oranı akımı verdiği göre; "Qmaxdarlık= Pd-Pv/R" ve "Qmaxnormal= Pa-Pv/R" olarak hesaplanır. Aksini gösteren bazı çalışmalar(83) olsa da, miyokardiyal direncin

koroner darlık varlığı ve yokluğunda maksimal hiperemi sırasında sabit olduğu varsayılmaktadır. Santral venöz basınç (Pv) ise normal koşullarda düşük olduğundan ihmal edilebilir. Dolayısıyla $Q_{max\text{darlık}}/Q_{max\text{normal}}$ oranlaması yapıldığında, R sabit kabul edildiğinde ve Pv ihmal edildiğinde, “ $FAR = P_d/P_a$ ”, yani maksimal hiperemi sırasında darlık distalindeki basıncın aortik basınca oranı olarak hesaplanır(84).



Şekil 2.3. FAR yönteminin temeli

FAR kateter laboratuvarında işlem süresini çok az uzatarak ve çok az bir riskle ölçülebilir. Basınç teli diagnostik veya kılavuz katetere bağlı standart bir Y konektör yoluyla ilerler. İşlem öncesi intravenöz 40 ile 60 ünite/kilogram heparin yapıp sistemik heparinizasyon sağlanır. Ölçüm için 0.014 inçlik basınç teli kullanılır. Kılavuz tel ilerlemeden önce koroner vazomozyonu minimize etmek için de intrakoroner nitroglicerine (100 ile 200 μg) verilir. Basınç teli 0'a ayarlanıp kalibre edilir ve koroner artere yerleştirilmiş yan deliği kılavuz kateterin içinden ilerletilir. Kateterin ucuna kadar ilerlenir ve koroner damarın ostiyumuna yakın bir yerde bırakılır. Bu noktada hem kateterden hem de basınç telinden alınan basınç kayıtlarının aynı değerde ve morfolojide olması sağlanır. Daha sonra basınç teli ile lezyon geçilir ve bu sırada telin radyopak kısmının lezyonu bütünüyle geçmiş olmasından emin olunmalıdır. Bazal basınç kayıtlarının alınmasından sonra manifolddan hiperemik ajan intrakoroner olarak verilir. Ortalama aort basıncı kılavuz kateterden, ortalama distal basınçta basınç telinin ucundan ölçülür. Cihaz ortalama

distal basıncın ortalama aort basıncına oranından bize FAR değerini direkt olarak verir(85).

Stenozun derecesi mutlaka maksimum hiperemi sırasında elde edilen ölçümler kullanılarak değerlendirilmelidir. Maksimum hiperemide otoregülasyon ortadan kalkmıştır ve koroner kan akımı direkt olarak basınçla ilişkilidir. Bu nedenle maksimum hiperemik koroner kan akımı ölçüm sırasındaki koroner arteriyel basınca bağımlıdır. Maksimal hiperemi için intrakoroner veya intravenöz adenozin ve intrakoroner papaverin kullanılır. Hiperosmolar iyonik ve düşük osmolar iyonik olmayan kontrast madde maksimum vazodilatasyon sağlamaz. Nitratlar volumetrik akımı artırır ama epikardiyal konduktans damarları da dilate ettiği için koroner akım hızındaki artış adenozin ve papaverinle olandan daha azdır. İntrakoroner papaverin (8 ile 12 mg) normal koroner arterli hastada istirahat değerine kıyasla koroner kan akım hızını 4 ile 6 kat artırır(86) ve 0.56-0.84 mg/kg dozla intravenöz verilen dipiridamol ile elde edilen sonuca eşit bir cevap oluşturur. Fakat nadiren QT uzamasına ve ventriküler taşikardi veya fibrilasyona neden olabilir. Adenozin potent bir kısa etkili hiperemik uyarandır. Neden olduğu hipereminin total süresi papaverinin neden olduğunun ancak % 25'i kadardır. Adenozin uygun dozlarda benigndir(sağ koroner arterde 20-30 µg, sol koroner arterde 30-60 µg veya intravenöz infüzyon olarak 140 µg/kilogram/dakika). Yan etkisi çok nadirdir. En sık görülen yan etkisi geçici atriyoventriküler bloklardır.

Tanımindan da anlaşılacağı gibi normal bir koroner arterde teorik olarak FAR'nin 1.0 olması beklenir. Ancak bu normal koroner arter trasesi boyunca basınç azalmaması dolayısıyla Pd'nin Pa'ya eşit olması varsayımına dayanmaktadır. Koroner arterleri tamamen normal olan 8 olguda toplam 33 koroner arterde FAR hesaplanmış ve ortalama 0.98 ± 0.02 bulunmuştur. Böylece teorik olarak 1.0 olan normal FAR değerinin gerçekte de normal bir koroner arterde öyle olduğu gösterilmiştir(85). Normal değerinin 1.0 olduğu gösterilen FAR'nin hangi değerlerin altında iskemi varlığını gösterdiğini araştırmaya yönelik olarak yapılan çalışmalarda, 0.74 ve altındaki FAR değerinin indüklenebilir iskemi varlığına işaret ettiği(87) , 0.75 ve üzerindeki FAR değerlerinde ise anjiyografik olarak darlığın derecesi ne olursa olsun indüklenebilir iskemi olmadığı gösterilmiştir. FAR < 0.75 değerinin indüklenebilir iskemi saptamadaki sensitivitesi % 88, spesifitesisi % 100 ve

doğruluğu % 93 olarak bildirilmiştir. Klinik çalışmalar FAR'nin sınırdaki tek damar, çoklu damar, hatta sol ana koroner arter darlığı olan hastalarda lezyon ciddiyetinin saptanmasında kullanılabileceğini göstermektedir(88). Genel olarak sınırdaki lezyon, görsel anjiyografik değerlendirmede %40-70 arası olan lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. Epikardiyal koroner darlığın görsel değerlendirmesinin, darlığın fizyolojik ciddiyeti ile zayıf bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Sınırdaki koroner lezyonu olan kararlı angina pectorisli hastalarda, anjiyoplasti işleminin FAR'ye dayanarak ertelenebileceği ve işlemi ertelenen hastaların %90'dan fazlasının asemptomatik olduğu gösterilmiştir. Wongpraparut ve arkadaşları koroner anjiyografileri yapılan, kararlı angina pectorisli 137 hastayı iki gruba ayırmışlardır. Birinci grupta perkütan koroner girişim (PKG) kararı FAR'ye göre verilmiş ve FAR <0.75 olanlar işleme alınırken, ≥ 0.75 olanlara PKG uygulanmamıştır. İkinci grupta ise lezyon ciddiyeti görsel değerlendirilmiş ve $>70\%$ olanlar PKG'ye alınmıştır. Çalışma sonunda FAR ≥ 0.75 olan hastalarda olay oranı düşük gözlenirken; FAR'ye göre alınan PKG kararının PKG uygulanan damar sayısını, olay oranını ve işlem maliyetini önemli derecede azalttığı gözlenmiştir(89). Yedi yüz elli hastanın katıldığı çok merkezli Post Stent FAR çalışmasında, stent işlemi sonrası altı ay takipte klinik olay oranları FAR >0.95 olan hastalarda %4.9, 0.90-0.95 olanlarda %6.2, <0.90 olanlarda %21 bulunmuştur. Stent yerleştirilmesi sonrası FAR <0.90 değerinin olumsuz klinik olaylar için öngördürücü olduğu sonucuna varılmıştır(90). Başka bir çalışmada, sınırdaki stent içi restenozu ve FAR ≥ 0.75 olan hastalarda revaskülarizasyon ile karşılaştırıldığında, konservatif tedavinin güvenilir olduğu saptanmıştır(91). Stent içi restenozda indüklenabilir iskemiye göstermek için FAR ve stres perfüzyon sintigrafisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 0.75 FAR değerinin iskemiye saptamada güvenilir olduğu gösterilmiştir(92).

Bu ve benzeri çalışmalar ışığında 2010 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda FAR'nin stabil veya unstabil çok damar hastalarında, stent içi restenozda, sol ana koroner lezyonunda ve miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda sınırdaki stenotik segmentin iskemiye yol açıp açmadığına karar vermede değerli olduğu bildirilmiştir. Damarla ilişkili objektif iskemik kanıt mevcut olmadığında iskemi ile ilişkili lezyonun

saptanmasında FAR kılavuzluğunda perkütan koroner girişim endikasyonu Sınıf I Kanıt düzeyi A olarak belirtilmiştir(93).

Bununla birlikte FAR yönteminin de bazı sınırlılıkları vardır. Mikrovasküler disfonksiyonu olan koroner arter hastasında, sınırda koroner lezyon ciddiyetinin değerlendirilmesi için tek başına yeterli bir yöntem olarak gözükmemektedir. Bu nedenle mikrovasküler hastalıktan şüphelenildiğinde FAR ve KAR birlikte ölçülmelidir. Bu durumda FAR değeri 0.75'den büyük , KAR değeri ise 2.0'dan küçük olacaktır(94). Günümüzde kullanılan kateterler hem FAR hem de KAR değerlerini birlikte ölçebilmektedir. Öte yandan, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda artan miyokard kitlesine bağlı olarak akım rezervi azalacağından, bu grup bireylerde indüklenbilir miyokard iskemisinin belirlenmesi için sınır FAR değeri tam olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak, sınırda koroner darlığı olan kişilerde lezyon ciddiyetinin belirlenmesinde ve bunlar için PKG, hatta cerrahi kararı verilmesinde FAR ölçümü güvenilir bir indeks olarak kabul edilmektedir. FAR <0.75 değerinin indüklenbilir miyokard iskemisi ile ilişkili, fonksiyonel olarak ciddi lezyonu gösterdiği ve FAR \geq 0.75 olup, sınırda lezyonu olan hastalarda revaskülarizasyonun güvenle ertelenebileceği söylenebilir(95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda 21 Mayıs 2010 tarihinde görüşülmüş ve PR-10-03-19-55 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur.

3.1. Hasta Özellikleri

Bu çalışmada; kliniğimizde aynı damarda tek uzun lezyonu ya da ardışık lezyonları nedeniyle tek veya çift stent konulan, takiplerinde semptomatik olan ve yapılan kontrol koroner anjiyografide stent içi restenozu saptanan hastalarda FAR değerleri retrospektif olarak incelendi. Uzun lezyon ölçüsü olarak 15 milimetre ve üzeri lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya Mart 2007 ve Eylül 2010 tarihleri arasında kliniğimizde tek stenti olup semptomatik stent içi restenozu FAR incelemesi yapılan 30 hastayla (Grup A), çift stenti olup semptomatik stent içi restenozu FAR incelemesi yapılan 14 hasta (Grup B) olmak üzere toplam 44 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hastane dosyaları detaylı bir biçimde taranarak tıbbi özgeçmişleri, yaşları, cinsiyetleri, koroner arter hastalığı risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, hematolojik ve biyokimyasal özellikleri, yapılan invaziv işlemlerin raporları incelendi ve kaydedildi.

İnvaziv işlemlerin görüntü kayıtları incelenerek lezyon uzunlukları, darlık yüzdesi, toplam stent uzunlukları, lezyonlu damar sayıları, bazal ve adenozin sonrası FAR değerleri elde edildi. Anjiyografik analizler iki uzman kardiyolog tarafından yapıldı. Hastaların koroner anjiyografi ölçümleri kliniğimizdeki Philips Allura Xper FD10 koroner anjiyografi cihazıyla gerçekleştirildi. Tüm hastalarda darlıkların yüzde değerleri kantitatif olarak ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri kısa lezyonu olan tek stentli (< 15 mm) hastalar, ilaç kaplı stenti olanlar, FAR ölçümü yapılmış damara ya da aynı damardan kollateral damarları olanlar, aynı damarda birden fazla stenti olan ancak örtüşme (overlap) yapmayanlar, stent içi restenozu kritik saptanan veya kontrol anjiyografisinde stent içi restenozdan başka diğer damarlarında revaskülarize edilmemiş kritik olabilecek darlığı olanlar şeklinde belirlendi.

Hastaların tam kan sayımı Siemens Advia 2120i cihazında biyokimyasal parametreleri ise Cobas İntegra 400 plus cihazında çalışılmıştı.

Hastaların koroner basınç ölçümleri 0.014 inç çapında basınç teli (Pressure Wire, Radi Medical Systems, Upsala, Sweden) kullanılarak yapılmıştı.

3.2. Metod

FAR ölçümleri için kliniğimizin standart protokolü uygulanmış. Kontrol anjiyografide stent içi nonkritik restenozu saptanan semptomatik hastalarda diagnostik kateter kılavuz kateterle değiştirildikten sonra işlem öncesi 50 ünite/kilogram heparin intrakoroner uygulanmış. Ardından 200 mikrogram intrakoroner gliseroltrinitrat uygulaması yapılmış. 0.014 inç çapındaki basınç teli eksternal olarak kalibre edilip kılavuz kateterde ilerletilmiş. Kılavuz kateter ucuna gelindiğinde kateterin ve basınç telinin basınçları eşitlenmiş. Ardından basınç teli koroner arter içinde ilerletilerek basınç sensörü hedef lezyonun 10 mm uzağına gelecek şekilde yerleştirilip bazal FAR ölçümleri alınmış. Bazal ölçümler sonrası maksimal hiperemi oluşturmak amacıyla sağ koroner arter için 20 mikrogram, sol koroner arter için 30 mikrogram adenozin intrakoroner olarak verilmiş. Adenozin sonrası hiperemik FAR ölçümleri alınmış. Tüm hastalarda işlem komplikasyonsuz sonlandırılmış. FAR değeri basınç telinden ölçülen lezyonun distalindeki ortalama basıncın (Pd), kılavuz kateterden ölçülen ortalama aort basıncına (Pa) oranından hesaplandı(Pd/Pa). FAR değerinin 0.75'in altında olduğu lezyonlar kritik, 0.75 ve üzerindeki lezyonlar ise nonkritik kabul edildi.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0* programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sıklık olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney

U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 59.2 ± 9.3 , Grup A'da 60.2 ± 10.3 , Grup B'de 57.3 ± 6.4 olarak tespit edildi. Grup A'da 30, Grup B'de 14 hasta olup, Grup A'da 21 (%70), Grup B'de 12 (%85.7) erkek hasta vardı. Olguların 31'inde (% 70.5) hipertansiyon, 14'ünde (% 31.8) koroner arter hastalığı için aile öyküsü, 20'sinde (% 45.5) sigara içimi, 13'ünde (% 29.5) diabetes mellitus, 24'ünde (% 54.5) hiperlipidemi mevcuttu.

Başvuru sırasında tüm hastalar semptomatikti. Grup A'da şiddetli ya da uzamış egzersizle göğüs ağrısı olan (Canadian Cardiovascular Society sınıflaması (CCS) - Sınıf 1) 20 (%66.6) hasta mevcut iken, orta derecede egzersizle göğüs ağrısı olan (CCS- Sınıf 2) 10 (%33.3) hasta vardı. Bu sayılar Grup B'de uygun olarak 8(%57.1) ve 6(%42.8) şeklinde tespit edildi.

Gruplar arasında koroner arter hastalığı risk faktörleri ve medikal tedavileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmaya alınan hastaların genel klinik özellikleri ve gruplar içinde dağılım Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Grup A'yı oluşturan 30 olgunun perkütan koroner girişim damarları; 21'i sol ön inen arterde (LAD), 4'ü sirkumfleks arterde (Cx) ve 5'i sağ koroner arterde (RCA) idi. Grup B'de bu değerler uygun olarak 8 (LAD), 2(Cx), 4'dü(RCA) ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Olguların kontrol koroner anjiyografileri Grup A'da 10.8 ± 8.3 ay, Grup B'de 14.8 ± 11.6 ay sonra yapılmıştı ($p=0.25$).

Darlık yüzdesi, lezyon uzunlukları ve stent uzunluğu lezyonlu segmentin proksimal ve distal ucu belirlendikten sonra kantitatif koroner anjiyografi kullanılarak bilgisayar sistemi ile belirlendi. Grup A'da ortalama lezyon uzunluğu 15.1 ± 2.6 mm iken Grup B'de 26.3 ± 6.4 mm saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Toplam stent uzunluğu beklendiği gibi lezyon uzunluğu ile paralel olacak şekilde Grup A'da 18.5 ± 3.1 mm, Grup B'de 29.1 ± 7.9 mm ölçüldü ve fark anlamlı idi($p<0.01$). Bu bulgu çift stent ve overlapın doğal olarak daha uzun lezyonlarda tercih edildiğine işaret ediyor. Grup A'da ortalama stent çapı 3.1 ± 0.4 mm, Grup B'de ortalama stent çapı 3.1 ± 0.3 mm saptandı. Stent çapları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Restenoz yüzdelere bakıldığında Grup A'da ortalama restenoz oranı % 52.6 ± 6.9 iken Grup B'de bu oran

% 56.7±5.4 saptandı ve fark anlamlı idi ($p=0.04$). Hastaların önceki koroner anjiyografi görüntülerinden diğer damarları da incelendiğinde Grup A'yı oluşturan 30 olgunun 9'unun tek damar, 17'sinin iki damar, 4'ünün ise üç damar hastalığı olduğu, Grup B'yi oluşturan 14 olgunun 3'ünün tek damar, 5'inin iki damar, 6'sının ise üç damar hastalığı olduğu saptandı. Gruplar arasında yaygın damar hastalığı yönünden anlamlı fark olduğu, Grup B'de üç damar hastalarının daha fazla olduğu görüldü($p=0.04$).

Hastaların bazal ve adenozin sonrası FAR değerleri karşılaştırıldığında Grup A'da ortalama bazal FAR $0.94±0.04$, ortalama adenozin sonrası hiperemik FAR $0.80±0.09$ saptandı. Bu değerlerin Grup B'de sırasıyla $0.94±0.03$ ve $0.79±0.06$ olduğu tespit edildi. Gruplar arasında ortalama bazal FAR ve ortalama adenozin sonrası hiperemik FAR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. FAR değerleri sonucunda tek stent grubundaki 30 hastanın 12'sinde (%40) stent içi restenoz kritik saptanırken, çift stent grubundaki 14 hastanın 5'inde (%35.7) stent içi restenoz kritik kabul edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.52$). Hastaların temel anjiyografik özellikleri ve FAR değerleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Hastaların biyokimyasal ve hematolojik parametreleri incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı. Temel biyokimyasal ve hematolojik parametreler Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Çalışma hastalarının temel klinik özellikleri ve gruplar içinde dağılımı

	Toplam(n=44)	Group A (n=30)	Group B (n=14)	P değeri
Yaş	59.2±9.3	60.2±10.3	57.3±6.4	0.27
Cinsiyet (erkek)	33 (%75)	21 (%70)	12 (%85.7)	0.23
Hipertansiyon	31 (%70.5)	20 (%66.6)	11 (%78.5)	0.33
KAH için aile hikayesi	14 (%31.8)	10 (%33.3)	4 (%28.5)	0.51
Sigara	20 (%45.5)	13 (%43.3)	7 (%50)	0.46
Diabetes mellitus	13 (%29.5)	7 (%23.3)	6 (%42.8)	0.16
Hiperlipidemi	24 (%54.5)	17 (%56.6)	7 (%50)	0.46
Obezite	23 (%52.3)	15 (%50)	8 (%57.1)	0.45
Anjina Sınıfı				
CCS Sınıf 1	28 (%63,6)	20 (%66.6)	8 (%57.1)	0.38
CCS Sınıf 2	16 (%36,4)	10 (%33.3)	6 (%42.8)	0.38
ASA	41 (%93.2)	28 (%93.3)	13 (%92.8)	0.69
Klopidogrel	19 (%43.2)	14 (%46.6)	5 (%35.7)	0.36
Beta bloker	43 (%97.7)	29 (%96.6)	14 (%100)	0.68
Statin	36 (%81.8)	26 (%86.6)	10 (%71.4)	0.20
RAAS blokeri	39 (%88.6)	26 (%86.6)	13 (%92.8)	0.48

KAH:Koroner arter hastalığı CCS:Canadian Cardiovascular Society
RAAS:Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Tablo 4.2. Hastalara ait temel anjiyografik özellikler ve gruplar içinde dağılımı

	Toplam(n=44)	Group A (n=30)	Group B (n=14)	P değeri
Toplam lezyon uzunluğu (mm)	18.7±6.7	15.1±2.6	26.3±6.4	<0.01
Stent uzunluğu (mm)	21.9±7	18.5±3.1	29.1±7.9	<0.01
Stent çapı (mm)	3.1±0.3	3.1±0.4	3.1±0.3	0.62
Restenoz yüzdesi (%)	53.9±6.6	52.6±6.9	56.7±5.4	0.04
Bazal FAR	0.94±0.03	0.94±0.04	0.94±0.03	0.72
Adenozin sonrası FAR	0.80±0.08	0.80±0.09	0.79±0.06	0.60
Hiperemik FAR sonrası kitiklik (n) (%)	17 (%38.6)	12 (%40)	5 (%35.7)	0.52
PKG yapılan damar LAD (n)	29	21	8	0.59
Cx (n)	6	4	2	0.48
RCA (n)	9	5	4	0.09
Lezyonlu damar sayısı Tek (n)	12	9	3	0.41
İki (n)	22	17	5	0.16
Üç (n)	10	4	6	0.04
Kontrol KAG (ay)	12.1±9.5	10.8±8.3	14.8±11.6	0.25

Tablo4.3. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik değerleri

	Toplam(n=44)	Group A (n=30)	Group B (n=14)	P değeri
Kan üre azotu	18±6	18±5.9	18.1±6.6	0.95
Kreatinin	1±0.3	1±0.4	0.9±0.1	0.39
ALT	20.5±10.5	22.5±13.7	18±5.2	0.58
AST	22.5±8.8	24.2±9.9	20.3±8.5	0.60
Total kolesterol	179.7±49.1	184.5±84.1	175±8.4	0.88
Trigliserid	139.2±54.1	126±36.7	148±70	0.67
HDL	40.4±15.1	56±8.4	30±4.3	0.10
LDL	121.6±40	132.7±44.5	102.2±24.1	0.17
Açlık Kan Şekeri	124±59	109.6±26.7	125.6±24.9	0.1
Hemoglobin	13.3±1.3	12.6±1.56	14.8±1.57	0.19
Beyaz Küre	8366.6±1266.2	8600±1697	7900±1358	0.79
Platelet	163333.3±30088.7	146000±2828.4	198000±3827.6	0.41

ALT: Alanin amino transferaz AST:Aspartat amino transferaz

HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein LDL:Düşük dansiteli lipoprotein

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tek damarda 15 mm ve daha uzun ya da aynı damarda iki ardışık lezyonda yapılan stentleme sonrası gelişen semptomatik nonkritik stent içi restenozların tek stent ve çift stent grubunda FAR ile değerlendirmesinde fonksiyonel açıdan anlamlı farkı olmadığı bulundu.

Koroner arter hastalığının tedavisinde perkütan koroner girişimler ve diğer girişimsel yöntemler yaklaşık 35 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan yöntem ve malzemelerdeki gelişmelere rağmen restenoz halen girişimsel tedavilerle ilgili en büyük sorun olmaya devam etmektedir. Balon anjiyoplastiye göre daha düşük komplikasyon ve restenoz oranlarına sahip olan stent kullanımı bu süreç içerisinde daha yaygın hale gelmiştir. Stent kullanımı ile restenoz oranlarında önemli azalma sağlanmakla birlikte halen daha restenoz oranları istenilen seviyeye indirilebilmiş değildir. Stent kullanımı balon anjiyoplastiye oranla restenozu azaltsa da tedavisi daha zor bir restenoz şekline neden olmaktadır.

Ayrıca kompleks lezyon başlığı altında incelenen uzun ya da ardışık aterosklerotik lezyonların girişimsel tedavi şekli invaziv kardiyolojideki tartışmalı konulardan biridir. Bu tip lezyonlar için ilaç salımlı stentler, koroner arter by-pass cerrahisi tedavisi gibi yöntemlerde tedavi seçenekleri arasındadır. Yine aynı koroner arter üzerinde iki ya da daha fazla ardışık lezyon için tek bir uzun stent yerine spot stentleme yöntemi olarak bilinen sadece lezyonlu bölgenin stentlenerek tedavi edildiği revaskülarizasyon da seçilmiş hasta gruplarında uygulanmaktadır.

Lezyon uzunluğu, stent uzunluğu ve stent overlapı gibi değişkenlerin restenoz oranlarına etkisi gösterildikten sonra (30) hangi değişken faktörün restenoz sürecinde daha önemli rol oynadığı sorusu akıllara gelmiştir. Restenoz gelişiminin de iki ana faktör çok önemlidir. Bunların birincisi perkütan girişim yöntemi ve kullanılan malzeme ile ilgilidir. İkincisi ise hastaya ait klinik özelliklerdir. Örneğin diyabetes mellitusu olan bir hastada diskret bir lezyona yapılacak perkütan koroner girişim sonrası restenoz oranı aynı lezyona sahip diyabeti olmayan birinden çok daha fazladır.

Koroner anjiyografi koroner arter hastalığı tanı ve değerlendirmesinde altın standart tetkik yöntemi olarak kabul edilse de önemli kısıtlılıkları vardır. Anjiyografi sonuçta bir lümenografi olduğu için lezyonların önemliliğinin doğru olarak

değerlendirilmeleri her zaman mümkün olmamaktadır. Lezyonların görsel olarak yorumlanması aynı gözlemcinin değişik zamanlardaki değerlendirmelerinde ve farklı gözlemciler arasında büyük değişkenlik gösterir. Özellikle stent içi restenoz değerlendirilirken koroner anjiyografinin bu kısıtlılıkları daha belirgin hale gelir. Restenotik segmentin kesitsel sınırları yeterince belirgin olmadığı için görsel ve kantitatif değerlendirme sınırlı kalmaktadır. Stentlerin çoğu radyoopak özellik gösterdiği için stentin kendisi de bu konuda problemler yaratır. Egzersiz stres testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi fonksiyonel olarak ciddi stent içi restenozları değerlendirmemizi sağlasa da tanısal değerleri düşüktür. Bu yöntemlerin stent restenozunu tesbitte özgüllük ve duyarlılıkları arzu edilen düzeyde değildir.. Ayrıca bu testler invaziv laboratuvarı dışında gerçekleştirildiklerinden gereksiz zaman kaybına neden olurlar. Şurası da bilinmelidir ki bu yöntemler tamamen masum da değildirler. Örneğin miyokard perfüzyon sintigrafisi işleminde hastaya radyoaktif izotop verilmektedir ve bu durumda genel sağlığı için potansiyel zararı olabilecek bir uygulamadır. Koroner akım rezervi ve fraksiyonel akım rezervi invaziv laboratuvarında uygulanan ve koroner lezyonun fonksiyonel önemi hakkında güvenilir sonuçlar veren yöntemlerdir. Fraksiyonel akım oranı hemodinamik durumlardan etkilenmemesi ve mikrovasküler hastalığın ölçümlere daha az yansımından dolayı daha güvenilirdir. FAR ile lezyonların gerçek fonksiyonel durumları net bir şekilde ortaya konabilir. Bu durum özellikle sınırda koroner darlığı olan ve koroner anjiyografi ile değerlendirilmeleri zor olan stent içi restenozlarda da geçerlidir.

Koroner revaskülarizasyon kararını vermekte bize rehber olan miyokardiyal iskeminin varlığıdır. Koroner anjiyografi ile aterosklerotik daralmanın yüzdesini kantitatif ve kalitatif olarak tesbit edebiliriz, fakat bu darlığın hemodinamik olarak önemli olup olmadığını koroner anjiyografi ile saptayamayız. Örneğin geniş lümeni olan bir damarda %70'lik bir daralma miyokard dokusu için gerekli oksijen sunumunu sağlayabilirken, daha küçük çaplı bir damarda aynı derecede darlık olması miyokardiyal iskemiye neden olabilir. Yine aynı şekilde eksantrik lezyonların değerlendirilmesinde koroner anjiyografi lezyonun olduğundan daha az değerlendirilmesine neden olabilir. Tüm bu durumlarda koroner anjiyografi işlemi FAR ile kombine edilirse görsel olarak görülen ya da kantitatif olarak ölçülen darlığın hemodinamik olarak ne derecede ciddi olduğu anlaşılacaktır. Bu nokta

çok önemlidir, çünkü yapılan büyük hacimli çok sayıda çalışmada FAR ölçümünde hemodinamik olarak önemli lezyon varlığında mekanik revaskülarizasyonun klinik fayda sağladığı bulunmuş, FAR ile hemodinamik olarak önemli lezyonun saptanmadığı durumlarda ise uygulanan revaskülarizasyonun klinik faydası olmamıştır (96).

Bizim çalışmamızda aynı damarda tek uzun ya da çift örtüşen stenti olan hastalarda gelişen semptomatik nonkritik stent içi restenozların tek stent ve çift stent grubunda FAR ile değerlendirmesinde fonksiyonel açıdan anlamlı farkı olmadığı bulundu. Fraksiyonel akım rezervi cut-off değeri olarak 0.75 alındı. Palop ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada stent içi orta dereceli lezyonların (%40-70) değerlendirmesinde hem stabil hem de unstabil semptomları olan hastalarda FAR cut-off değeri 0.75 olarak değerlendirilmesi gereksiz revaskülarizasyonları engellemek için güvenle kullanılacağı gösterilmiştir(91). Kliniğimizde yapılan bir başka çalışmada ise anjiyografik olarak kritik (> %70) stent içi restenozların değerlendirmesinde dahi 0.75 cut-off değeri ile fraksiyonel akım rezervinin değerlendirilmesinin gereksiz revaskülarizasyon işlemlerin engellenmesi açısından koroner anjiyografiyi tamamlayıcı olabileceği belirtilmiştir(97). Bizim çalışmamızda tek stent grubundaki 30 hastanın 12'sinde (%40) ve çift stent grubundaki 14 hastanın 5'inde (%35.7) FAR verileri ile kritik stent içi restenoz saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.52$). Ayrıca çalışmamızda yer alan 2 grup arasında temel özelliklerden olan lezyon uzunluğu ve buna bağlı olarak stent uzunluğu çift stent grubunda anlamlı olarak daha fazla saptanmasına rağmen ortalama FAR değerlerinin arasında belirgin fark olmaması bizlere uzun ya da ardışık lezyonlarda tek stent kullanımının ya da çift stent kullanımının fonksiyonel açıdan anlamlı farkı olmadığını gösterdi. Toplam lezyon uzunluğu tek stent grubunda 15.1 ± 2.6 mm çift stent grubunda 26.3 ± 6.4 mm saptandı ($p<0.01$). Toplam stent uzunlukları beklendiği gibi lezyon uzunluklarına paralel şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark olmak üzere çift stent grubunda daha fazlaydı. Bu iki parametrenin stent içi restenoz gelişimi üzerine etkisi olduğu daha önce çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (31, 32). Bizim çalışmamızda çift stent grubunda ortalama restenoz yüzdesi % 56.7 ± 5.4 iken tek stent grubunda ortalama restenoz yüzdesi % 52.6 ± 6.9 saptandı ($p=0.04$). Ortalama restenoz yüzdesi çift stent grubunda daha fazla olmasına

rağmen FAR değerlerinde anlamlı fark saptanmamış olması bu tip hastaların tedavisinde tek stent ve çift stent kullanımının lezyonun fonksiyonel önemi açısından farkı olmadığını ortaya koymuştur.

Bununla ilgili literatürde yer alan çalışmalarda tek stent ve çoklu stent kullanımı birçok kez farklı parametrelerle araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sukhija ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları 634 hastalık bir çalışmada tek damara tek stent veya çoklu stent konulan hastalar karşılaştırılmış ve iki grup arasında ortalama 47 aylık takipte önemli kardiyak olay açısından anlamlı fark saptanmamıştır(61). Bizim çalışmamızda benzer hasta grubunda gelişen nonkritik stent içi restenozların fonksiyonel açıdan anlamlı olmadığı saptandı. Bu çalışmada dikkat çekici bir özellik de bizim çalışmamızla uyumlu olarak toplam stent uzunluklarının iki grup arasında anlamlı olarak farklı olmasına rağmen önemli kardiyak olay insidansında fark bulunmamasıdır (17.1 ± 6 mm'ye karşılık 39 ± 5.7 mm) ($p < 0.0001$). Bir başka çalışmada aynı damara tek stent konulan 1233 ve çoklu stent konulan 1138 hasta 1 yıl takip edilmiş tek stent grubunda kardiyak olay insidansı daha az görülmesine rağmen aradaki farkın istatistiksel anlamı olmadığı saptanmış (98).

Bu çalışmalardan farklı olarak Katritsis ve arkadaşlarının ilaç kaplı stentlerle overlap yaparak tüm lezyonu kapladıkları ya da spot stentleme ile tek ilaç kaplı stent kullandıkları 179 hastalık iki hasta grubunu karşılaştırmışlar; spot stent grubunda 1 yıllık takipte önemli kardiyak olay insidansının yaklaşık % 60 daha az olduğunu bildirmişlerdir ($p=0.044$) (99). Raber ve arkadaşları ilaç kaplı stentlerde overlap etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada tek damarda çoklu ilaç kaplı stenti olan ve overlap yapılmış 134 hasta, tek damarda çoklu stenti olan ancak overlap yapılmayan 199 hasta ve tek damarda tek ilaç kaplı stenti olan 679 hastayı anjiyografik ve klinik sonuçlarına göre karşılaştırmışlar. Sonuçta overlap grubunda ölüm ve miyokard infarktüsünü de içeren klinik sonuçlar ve anjiyografik sonuçlar açısından anlamlı fark saptamışlardır. Overlap yapılan grupta hem klinik ve hem de anjiyografik sonuçlar daha kötü bulunmuştur(100).

Literatürde tek ya da çoklu stent kullanımını araştıran çalışmaların çoğunda ilaç kaplı stentler tercih edilmiştir. Ancak ülkemizde yaygın olarak kullanılan stent tipi çıplak metal stentler olduğu için biz çalışmamızda ÇMS'leri değerlendirmeyi

tercih ettik. Bizim bilgilerimize göre, çalışmamız literatürde tek ve çoklu stent kullanımında fraksiyonel akım rezervi verileri kullanılarak iki gruptaki nonkritik stent içi restenozların fonksiyonel öneminin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bilindiği gibi stent içi restenoz özellikle stent implantasyonu sonrası ilk 3 ay içinde en fazladır. Bizim çalışmamızdaki stent içi restenozlu hastaların hepsinde stentler 3 aydan daha fazla zaman önce implante edilmişlerdi. Dolayısıyla saptadığımız bu FAR değerleri uzun dönem sonuçlar hakkında da bilgi verebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı özellikle çift stent grubundaki hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmamızın ikinci kısıtlılığı retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Çalışmanın retrospektif yapısından dolayı FAR değerleri üzerine etkisi olabilecek sol ventrikül hipertrofisi ve mikrovasküler disfonksiyon gibi nedenler araştırılmadı. Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar semptomatik olmasına rağmen 44 hastanın 27'sinde (%61.3) FAR değerleri nonkritik saptandı, bu noktada bu hastaların neden semptomatik olduğu ile ilgili diğer damarlarındaki nonkritik değerlendirilen lezyonların kritik olma olasılığının yanında bu hastalarda koroner arter hastalığına eşlik eden mikrovasküler disfonksiyon olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızın üçüncü kısıtlılığı ise çift stent grubunda üç damar hastalığının daha fazla olması idi. Koroner arter hastalığı ne kadar yaygın ise koroner arter hastalığının stent restenozunu da içerecek şekilde komplikasyonları daha fazla olması beklenir. Ancak bizim çalışmamızın sonuçları çift stent grubunda anjiyografik olarak restenoz oranları daha yüksek saptanırken, FAR değerleri iki grup arasında benzer bulundu. Çalışmamızın dördüncü kısıtlılığı da FAR değeri yanı sıra KAR değerlerinin ölçülmemiş olmasıdır. Ancak kliniğimizin rutin uygulamasında mikrovasküler hastalık şüphesi yoksa KAR değerleri ölçülmemektedir. Çalışma retrospektif olarak planlandığından KAR değerleri ölçülemedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda nonkritik stent içi restenozların tek stent ve çift stent gruplarında fonksiyonel açıdan farkının bulunup bulunmadığını, buna bağlı olarak gelecekteki uzun ya da ardışık lezyonlarda girişimsel tedavide hangi tedavi şeklinin seçilebileceğini araştırmayı amaçladık. Daha önce yapılan çalışmalarda tek stent ve çoklu stent kullanımı karşılaştırılmıştır ancak bizim bilgilerimize göre bu hastalarda nonkritik stent içi restenozların fonksiyonel önemini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda tek stent grubunda 12 (%40) hastada çift stent grubunda ise 5 (%35.7) hastada nonkritik stent içi restenozların fraksiyonel akım rezervi ölçülerek fonksiyonel olarak önemli olduğunu saptadık. Tek stent ve çift stent grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama hiperemik FAR değerleri tek stent grubunda 0.80 ± 0.09 iken çift stent grubunda 0.79 ± 0.06 saptandı.

Sonuç olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu bulgu uzun ya da ardışık lezyonların tedavisinde tek stent ya da çift stent kullanımının nonkritik restenozların fonksiyonel önemi açısından farkı olmadığını ortaya koymuştur. Ancak bu hasta grubunda tek stent kullanımı hem hasta hem de hekim için yararlı olacaktır. Tek stent kullanımıyla işlem süresi kısalmaya başlayacağı için hastanın ve laboratuvar ekibinin daha az radyasyona maruz kalacağı, işlem sırasında daha az kontrast madde kullanılacağı beklenebilir. Ayrıca tek stent kullanımı maliyet açısından da çift stent kullanımından daha avantajlıdır. Gelecekte daha yüksek hasta sayısı ile yapılan benzer çalışmalar ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilecektir.

Bununla beraber çalışmamızda bir diğer önemli sonuç kantitatif ölçümle nonkritik stent içi restenoz saptadığımız toplam 44 hastanın 17'sinde (%38.6) hiperemik FAR değerlerinin kritik saptanmış olmasıdır. Bu bulguya göre stent içi restenozların değerlendirilmesinde fraksiyonel akım rezervinin diğer koroner girişimlerle birlikte tamamlayıcı bir yöntem olarak düşünülmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Thom TJ, Kannel WB, Silbershatz H: Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular diseases in the United States. In Alexander RW, et al: The Heart, p3-18. New York, McGraw-Hill, 1998.
2. Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı. Editör: Prof. Dr. Altan Onat, Argos İletişim Hizmetleri Ticaret A.Ş., İstanbul, Eylül 2001.
3. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. Yenilik Basımevi; 2000: 11-15.
4. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. 101-190.
5. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Non-operative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979;301:61.
6. Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. N Engl J Med 1996;335:1290-1302.
7. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberg L: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987;316:701-706.
8. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F: A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994;331:489-445.
9. Fischman DL, Leon MB, Baim DS: A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1994;331:496-501.
10. Stone GW (çeviri: Erol MK). Koroner stentleme. In: Baim DS (çeviri: Şahin M) eds. Grossman Kardiyak Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. Bursa: Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, 2007:510-511
11. Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, et al. Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. J Am Col Cardiol 1992;19:1641-52.

12. Tan KH, Sulke N, Taub N, Sowton E. Clinical and lesion morphologic determinants of coronary angioplasty succes and complications; current experience. *J Am Col Cardiol* 1995;25:855-65.
13. Nobuyoshi M, Yokoi H. Long lesions and diffuse disease. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 2002;367-379.
14. Sukhija R, Aronow WS, Palaniswamy C, et al. Major adverse cardiac events at long-term follow-up in patients treated with single versus multiple stents during single-vessel percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol*. 2009 Oct;22(5):427-30.
15. Topol TJ, Nissen SE. Our preoccupation with luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
16. Sancaktar O, Başarıcı İ, Restenozu önlemede tıbbi tedavi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi*. 2004;17:4:225-237.
17. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-89.
18. Hillegass WB, Ohman EM, Calif RM: Restenosis: The Clinical Issues. In *Topol Interventional Cardiology*. Third edition. WB Saunders Company. 1999, 415.
19. Grodin CM, Dyrda I, Pasternac A, et al. Discrepancies between cine angiographic and post-mortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974;49:703-709.
20. Serruys PW, Rensing BJ, Hermans WRM. Definition of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Interv Cardiol* 1991;4:256-76.
21. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.
22. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.
23. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological

description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003;108:257-60.

24. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-93.
25. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003;115:547-53.
26. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003;89:218-24.
27. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol* 1999;84:462-6.
28. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.
29. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H et al. Morphologic studies: restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:433-9.
30. El-Omar MM, Dargas G, Iakovou I, Mehran R. Update on in-stent restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001;3:296-305.
31. Goldberg SL, Loussararian A, De Gregorio J. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1019-25
32. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1630-5.
33. Kültürsay H. Restenoz, Mekanizması, Tedavi Yöntemleri. *T Klin J Cardiol* 2004;17:219-24.
34. Albiero R, Silber S, Di Mario C, et al. RESCUT Investigators. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:943-49.
35. Mahdi NA, Pathan AZ, Harrell L, et al. Directional coronary atherectomy for the treatment of Palmaz-Schatz in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998;82:1345-51.

36. Mehran R, Mintz GS, Satler LR, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with PTCA alone. *Circulation* 1997;96:2183-9.
37. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:796-805.
38. Teirstein PS, Massulo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-1703.
39. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Declining long term efficacy of vascular brachytherapy for in-stent restenosis: 5 year follow-up from the GAMMA-1 randomized trial. *Circulation* 2004;110:111-405.
40. Joseph GM, Gregory WB. Coronary Stents. In: Joseph GM, Margaret AL, eds. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook*. 3rd ed. New York: Mayo Clinic Scientific Press; 2007.p.1491.
41. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al, for the RAVEL Study Group. A randomised comparison of a sirolimus-eluting stent with a standart stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
42. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 1999;83(12):1617-22.
43. Kornowski R, Mehran R, Hong MK, et al. Procedural results and late clinical outcomes after placement of three or more stents in single coronary lesions. *Circulation*. 1998;97(14):1355-61.
44. Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR. Hemodynamic effects of long and multiple coronary arterial narrowings. *Chest*. 1978 Sep;74(3):280-5.
45. Meier B, Gruentzig AR, Hollman J, et al. Does length or eccentricity of coronary stenoses influence the outcome of transluminal dilatation? *Circulation*. 1983;67:497-9.
46. Tenaglia AN, Zidar JP, Jackman JD Jr, et al. Treatment of long coronary artery narrowings with long angioplasty balloon catheters. *Am J Cardiol*. 1993;71(15):1274-7.
47. Banka VS, Baker HA 3rd, Vemuri DN, et al. Effectiveness of decremental diameter balloon catheters (tapered balloon). *Am J Cardiol*. 1992;69(3):188-93.

48. Laird JR, Popma JJ, Knopf WD, et al. Angiographic and procedural outcome after coronary angioplasty in high-risk subsets using a decremental diameter (tapered) balloon catheter. Tapered Balloon Registry Investigators. *Am J Cardiol.* 1996;77(8):561-8.
49. Serruys PW, Foley DP, Suttorp MJ, et al. A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(3):393-9.
50. Cura FA, Kapadia SR, L'Allier PL, et al. Effect of uncoated stenting versus balloon angioplasty alone of long coronary (>20 mm) versus shorter narrowings on one-year event-free survival. *Am J Cardiol.* 2003;91(5):587-90.
51. Moussa I, Di Mario C, Moses J, et al. Single versus multiple Palmatz-Schatz stent implantation: Immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:276A.
52. Chevalier B, Glatt B, Royer T, et al. Comparative results of short versus long stenting. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:415A.
53. Aliabadi D, Bowers T, Tilli F, et al. Multiple stent increase target vessel revascularization rates. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:276A
54. Kimura T, Tamura T, Yokoi H, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after placement of Palmaz-Schatz coronary stent: a single center experience. *J Interv Cardiol.* 1994;7(2):129-39.
55. Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schlij MJ, et al. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation.* 2003;107(1):62-7.
56. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, et al. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation.* 2002;105:1883-6.
57. Grube E, Silber S, Hauptmann K, et al. TAXUS I prospective, randomized double blind comparison of NIRX stents coated with paclitaxel in a polymer carrier in de novo coronary lesions compared with uncoated controls. *Circulation* 2001;104(Suppl)II:463.

58. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104:2007-11.
59. Moses J, Leon M, Pompa J, et al. The U.S. multicenter, randomized double blind study of a sirolimus eluting stent in coronary lesions early safety results. *Circulation* 2001;104(Suppl):464
60. Colombo A, De Gregorio J, Moussa I, Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1427-33.
61. Sukhija R, Aronow WS, Palaniswamy C, et al. Major adverse cardiac events at long-term follow-up in patients treated with single versus multiple stents during single-vessel percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol*. 2009;22:427-30.
62. Saucedo JF, Kennard ED, Popma JJ, et al. Importance of lesion length on new device angioplasty of native coronary arteries. NACI Investigators. *New Approaches to Coronary Interventions*. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000;50:19-25.
63. Stadius ML, Alderman EL. Coronary artery revascularization. Critical need for, and consequences of objective angiographic assessment of lesion severity. *Circulation*. 1990;82:2231-4.
64. Scoblionko DP, Brown BG, Mitten S, et al. A new digital electronic caliper for measurement of coronary arterial stenosis: comparison with visual estimates and computer-assisted measurements. *Am J Cardiol* 1984;53:689-93.
65. Escaned J, Baptista J, Di Mario C, et al. Significance of automated stenosis detection during quantitative angiography. Insights gained from intracoronary ultrasound imaging. *Circulation* 1996;94:966-72.
66. Mintz GS, Pichard AD, Popma JJ, et al. Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease: a clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:268-74.
67. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology

Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-92.

68. Di Mario C, Gorge G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann D, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:207-29.
69. Kobayashi Y, Yock PG, Fitzgerald PG. Perivascular IVUS landmarks. *Intravascular Imaging* 1998;2:35-42
70. Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, et al. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994 Mar;73:7, 423-30.
71. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334:1703-8.
72. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1974;33:87-94.
73. Ofili EO, Labovitz AJ, Kern MJ. Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries. *Am J Cardiol*. 1993;71:3D-9D.
74. Heuser RR, Strumpf RK, Hardigan K. Use of the Doppler guide wire for intraluminal diagnosis to facilitate coronary intervention. *Am Heart J*. 1993;126:213-8.
75. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:449-58.
76. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ, et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1154-60.
77. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation*. 1987;75:723-32.

78. White CW. Clinical applications of Doppler coronary flow reserve measurements. *Am J Cardiol.* 1993;71:10D-16D.
79. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation.* 1994 May;89(5):2150-60.
80. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, et al. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:940-7.
81. Heller LI, Cates C, Popma J, et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation.* 1997;96:484-90.
82. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996;94:1842-9.
83. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, et al. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol* 1999;277:H2363-72.
84. Bishop AH, Samady H. Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography. *Am Heart J.* 2004;147:792-802.
85. Fractional flow reserve in normal coronary arteries. In: Pijls NHJ, De Bruyne B, eds. *Coronary pressure.* The Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 1997:179-87.
86. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986;73:444-51.
87. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87:1354-67.

88. Legutko J, Dudek D, Rzeszutko L, et al. Fractional flow reserve assessment to determine the indications for myocardial revascularisation in patients with borderline stenosis of the left main coronary artery. *Kardiol Pol* 2005;63:499-506.
89. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005;96:877-84.
90. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. *Circulation* 2002;105:2950-4.
91. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, et al. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004;25:2040-7.
92. Krüger S, Koch KC, Kaumanns I, et al. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy in stent restenosis. *Eur J Intern Med.* 2005;16:429-31.
93. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Collaborators: Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38 Suppl:S1-S52.
94. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation.* 2001;103:184-7.
95. Özyol A, Yılmaz MB. Koroner akım ve fraksiyonel akım rezervi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35:253-261.
96. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 22;55(25):2816-21.

97. Çavuşoğlu Y, Kuşkuş S, Latif A, et al. Fractional flow reserver has the critical role for the decision of reintervention to the angiographically significant in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2006;98:175M-175M.
98. Bin QS, Wen LS, Bo X, et al. Clinical outcomes for single stent and multiple stents in contemporary practice. *Clin Cardiol.* 2009 Sep;32(9):E33-9.
99. Katritsis DG, Korovesis S, Tzanalaridou E, et al. Comparison of long versus short ("spot") drug-eluting stenting for long coronary stenoses. *Am J Cardiol.* 2009;104:786-90.
100. Räber L, Jüni P, Löffel L, et al. Impact of stent overlap on angiographic and long-term clinical outcome in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 23;55(12):1178-88.

