

## **Koroner Aterosklerozun Görüntülenmesinde İltravasküler Ultrasonografi Beklentilerimizin Ne Kadarını Karşılıyor**

Nezihi BARIŞ, İlke SİPAHİ, E. Murat TUZCU<sup>a</sup>

*Kardiyovasküler Tıp Bölümü, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, ABD*

### **ÖZET**

Koroner arter hastalığı akut koroner sendrom ve bunun yol açtığı hayatı tehdit eden komplikasyonlar nedeniyle hala önemini korumaktadır. Koroner aterosklerozun görüntülenmesinde sıklıkla kullanılan anjiyografi damar lümenini gösteren bir yöntemdir. Damar içi ultrasonografi lümenin yanı sıra damar duvarını ve aterosklerotik plağı da göstermektedir. IVUS' un kullanıma girmesi ile lümen alanın hesaplanması, anjiyografik olarak darlık ciddiyetine karar verilemeyen plakların değerlendirilmesi, stent yerleştirilmesinde yeterli genişletmenin sağlanması konularında önemli gelişmeler sağlanmıştır. Kalp nakli hastalarında meydana gelen vaskülopatiyi anjiyografinin erken evrelerde tanınması güçtür. IVUS ile transplant vaskülopatisinin erken tanısı mümkün olmaktadır. Hassas plakların tespiti için IVUS sinyallerini daha ileri yöntemlerle değerlendirebilen radyofrekans analizi ve elastogram gelecekte önemi artacak yöntemlerdendir. Bunun yanı sıra ateroskleroz yaygınlığının tespiti ve koroner aterosklerozun hacimsel olarak hesaplanabilmesi IVUS'un bize sağladığı nicel verilerin başında gelir. Bu nicel veriler sayesinde koroner aterosklerozdaki ilerlemeler veya gerilemeler seri IVUS takipleriyle tespit edilebilir. Antiaterosklerotik ilaçların etkinliği de IVUS çalışmalarıyla bu sayede tespit edilmektedir. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** İltravasküler, ultrason, plak, ateroskleroz, koroner arter hastalığı

### **ABSTRACT**

#### **What Degree Intravascular ultrasonography in Coronary Atherosclerosis Meet our Expectations**

Coronary artery disease and acute coronary syndromes are a leading cause of mortality. Intravascular ultrasonography (IVUS) supplies more accurate information about plaque load and composition than coronary angiography. Especially, IVUS is a promising modality in the determination of vulnerable plaque. However, plaque burden and volumetric calculation of coronary atherosclerosis are determined by IVUS. Progression and/or regression of coronary atherosclerosis can be evaluated with these quantitative data. At the same time, the effects of potentially anti-atherosclerotic drugs on the coronary atherosclerosis can be measured with serial volumetric analysis. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Intravascular ultrasound, vulnerable plaque, atherosclerosis, coronary artery disease

**D**amar içi ultrason (Intravascular ultrasonography - IVUS) girişimsel bir görüntüleme yöntemidir. Yüksek hızlı ses dalgaları kullanarak koroner damarların kesitsel görüntüsünü almamızı sağlar. Cihazların artmış çözünürlük özelliği sayesinde koroner damarın lümeni ve aynı zamanda damar duvarı iki boyutlu olarak görüntülenebilir. Bu sayede damar lümeninin ve damar duvarında yerleşmiş plağın kesit alanları hesaplanabilir. Eğer IVUS kateteri otomatik olarak sabit hızla geri çekilirse bilgisayar temelli yeniden yapılanma ile damarın uzun eksen görüntüsü (L-mode) de elde edilebilir. (Şekil-1)

Koroner damarlardaki aterosklerozun görüntülenmesi, bu hastalığın gelişmiş toplumlardaki ölüm nedenlerinin başında yer alması sebebiyle önem kazanmıştır. Koroner arter hastalığı akut koroner sendrom dediğimiz aterosklerotik plağın yırtılması ve bunun üstüne eklenen pıhtı sonucu hayatı tehdit eden komplikasyonlarla seyredebilir.

IVUS girişimsel bir teknik olmasına rağmen güvenlidir. Önemli komplikasyonlar nadir olarak görülür. Koroner spazm %2-3 oranında görülürse de koroner içi nitrogliserin kullanımı ile ortadan kalkar. Kalp nakli yapılmış hastalarda yapılan bir çalışmada; IVUS uygulanmış damarlarla, uygulanmamış olan-

lar arasında 1 yıllık takipte çap farkı saptanmamış ve IVUS' un 1 yıllık güvenilirliği gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada kalp nakli hastalarında tekrarlayan IVUS uygulamalarının uzun dönemde güvenilirliği kanıtlanmıştır.

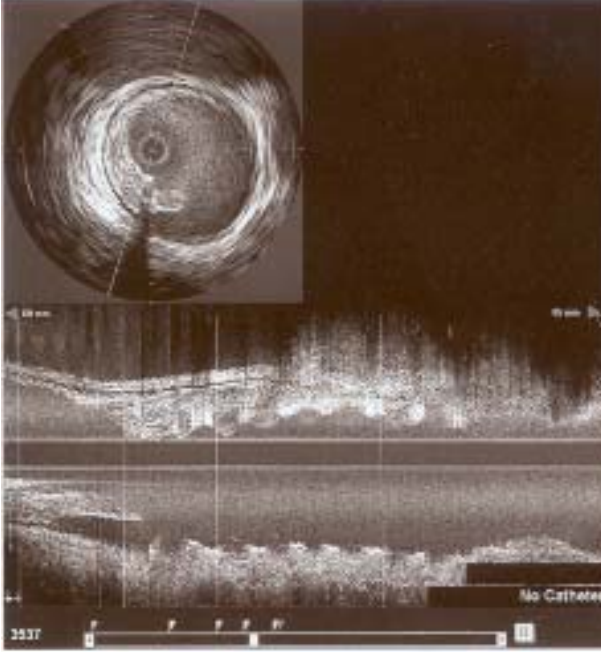
Bu derlemede, IVUS'un temel prensipleri ve girişimsel işlemlerde kullanımı, aterosklerotik plağın görüntülenmesindeki yeri, ve lipid düşürücü ilaçlar gibi çeşitli antiaterosklerotik ilaçların etkilerinin değerlendirilmesinde kullanımından söz edilecektir.

#### **İltravasküler Ultrasonografide Temel Prensipler**

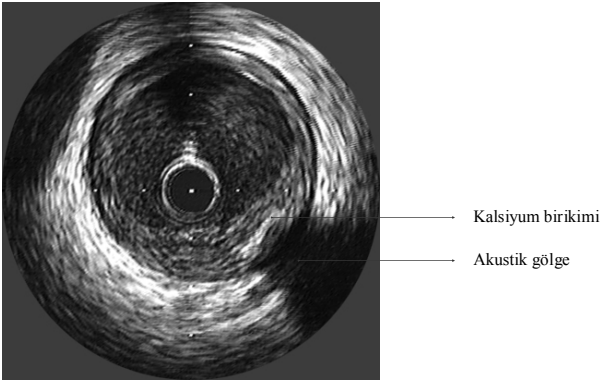
Ultrasonografik diğer tetkiklerde olduğu gibi genellikle seramik yapıda olan piezoelektrik kristaller IVUS' un temel unsurunu oluşturur. Bu kristaller elektrik enerjisini ses dalgalarına, ses dalgalarını da elektrik enerjisine çevirme yetisine sahiptir. Ultrason dalgalarının paralel seyri uzaklık arttıkça bozulur ve yayılmaya başlarlar. Bu sebeple yakın mesafede ultrason görüntüleri çok iyi çözünürlüğe sahiptirler ve görüntü kalitesi yüksektir. Temel prensip bu olduğuna göre koroner damar duvarını görüntülemenin en iyi yolu ultrasonografi kaynağını en yakına getirmekle olur. Onun için

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. E Murat Tuzcu, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue Desk F25, Cleveland, Ohio, 44195, USA  
Tel: +1-216-444-8130 e-mail: tuzcue@ccf.org

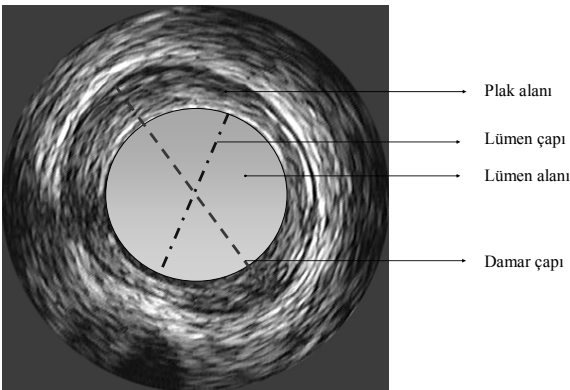
damar içi ultrasonografi geliştirilmiştir. Amaç koroner damar duvarının yüksek çözünürlükte görüntülenmesidir. 20-40 MHz arası ses dalgaları kullanılarak yüksek çözünürlük elde edilmektedir. 80 mikrometre derinlemesine ve 200-250 mikrometre yanlamasına çözünürlük sayesinde damar yapısı ayrıntılı olarak görüntülenmektedir.



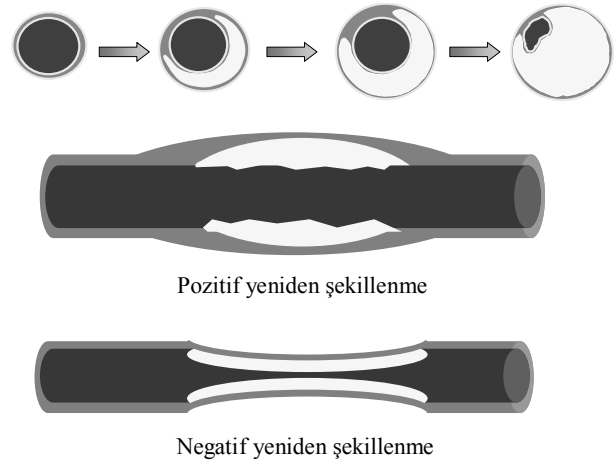
Şekil 1. IVUS ile damarın uzun eksen görünümü (L-mod)



Şekil 2. Kalsiyum birikimine bağlı akustik gölgelenme



Şekil 3. Damar duvarı ve lümeninin IVUS ile analizi



Şekil 4. Pozitif ve negatif yeniden şekillenmenin şematik gösterimi

Damar duvarının görüntülenmesi ve damar duvarını oluşturan yapıların tanımlanarak özelliklerinin belirlenmesi önemli bir konudur. Koroner arterler 3 katmandan oluşmaktadır: intima, medya, adventisiya. İntima; lümene komşu olan ve ultrasonografik olarak parlak görünen katmandır. İntimal elastik membran tarafından sınırlanır. Ancak, internal elastik membran ayrı bir yapı olarak görüntülenemez. İntima aynı zamanda aterosklerozun da yerleştiği bölge olarak önem kazanmaktadır. Lümenin daralmasıyla gidecek olursak internal elastik membrandan sonra gelen katman medyadır. Ultrasonografik olarak lümene benzer yoğunlukta görüntülenir. Media ile adventisiya arasındaki sınırı eksternal elastik membran (EEM) oluşturur. Bu membran da eko-yoğun olarak görüntülenir. Adventisiya ve damar çevresi dokular IVUS ile kesin bir sınırla ayrılmış olarak görüntülenemez. EEM medya ile adventisiya arasındaki kesin sınırdır ve IVUS ile damarın toplam alanının ölçümünde esas teşkil eder. EEM'nin çapının ve kesit alanının ölçülmesi ile toplam damar çapı ve damar alanı elde edilmiş olur. Geniş yan dal çıkım noktalarında veya yaygın kalsiyum birikimi varlığında ( $> 90^\circ$ ) EEM ölçümleri güvenilir olmamaktadır. Kalsiyum birikimi IVUS için sınırlayıcı bir etkidir. Kalsiyum içeren dokular çok parlak olarak görüntülenir ve de ultrason dalgalarının arkasındaki dokulara geçmesine olanak vermezler. Bu sebeple kalsiyum içeren dokuların arkasında koyu renkli görüntülenemeyen bir alan oluşur. Bu olaya akustik gölgelenme adı verilir. (Şekil-2)

Ateroskleroz intimada meydana gelen ve birbirini takip eden olaylar sonucunda uzun yıllar içerisinde gelişen bir hastalıktır. Damar duvarını tutan aterosklerotik plak altında intimada yerleşmiş olmasına rağmen ultrasonografik olarak intima medya sınırının tam ayır edilememesi sebebiyle plak alanının IVUS ile ölçülümü sırasında intima ile EEM arasındaki alan değerlendirilir. Dolayısıyla IVUS'da plak alanı olarak kastedilen aslında plak+medya alanıdır. (Şekil-3)

#### İntravasküler Ultrasonografinin Gelişimi

IVUS'un gelişimi seksenli yıllarda başlamış, doksanlarda girişimsel koroner işlemlerde (balon anjiyoplasti, stent yerleştirilmesi, vb.) kullanılmaya başlanmasıyla klinik uygulaması yaygınlaşmıştır. Stentlerin anjiyografi ile değerlendirilmesi kolay olmadığı için, stentin uygun düzeyde genişletilip genişletilmediğini anlamak güçtür. IVUS kullanımı ile koroner damara stent yerleştirilmesi işleminde stentin yeteri kadar genişletilip genişletilmediğine karar verme

imkanı doğmuştur. Bu sayede en önemli yeniden daralma sebeplerinden biri olan stentin yetersiz genişletilmesi sorununun büyük ölçüde üstesinden gelinebilmektedir. IVUS balon anjiyoplasti ve stent yeniden daralmasının mekanizmalarının aydınlatılmasında yardımcı olmuştur. Doksanlı yılların başında, IVUS kılavuzluğunda yapılan koroner girişimlerde işlem sonrası ulaşılan lümen çapının yeniden daralmada önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. IVUS kullanımı ile koroner girişim sırasında oluşan veya öncesinde var olan plaktaki yırtılma veya diseksiyon da tespit edilebilmektedir. IVUS' un stent yerleştirilmesindeki en önemli katkılarında biri; stentin damar duvarına tam temasını sağlayarak stent trombozunun önlenmesine olan yardımınıdır.

Damar ağzı veya dallanma bölgelerinde, anjiyografinin net olmadığı buğulu alanlarda tanı koymak amacıyla günümüzde de IVUS sıklıkla kullanılmaktadır. Eksantrik, kalsiyum içeren, damar ağzı veya yan dal lezyonu gibi karmaşık darlıkların veya darlık ciddiyeti konusunda arada kalan (%40-70 darlık) olguların değerlendirilmesinde anjiyografi yetersiz olabilmektedir. IVUS ile yapılan gözlemsel çalışmalar en küçük lümen çapının <1.8 mm, lümen alanının da < 4 mm<sup>2</sup> olması o darlığın hemodinamik olarak ciddi bir darlık olduğunun düşündürmektedir. (sol ana koroner için farklı, bkz Jasti et al 2005) Klinik takiplerde, lümen alanı > 4 mm<sup>2</sup> olduğu zaman, tıbbi tedavi uygulanan hastalarda 1 yıldan uzun bir süredeki koroner olay sıklığı kabul edilebilir (%4,4) düşüklüktedir.

IVUS' un önem kazandığı bir diğer alan ise kalp nakli olmuş hastalardır. Kalp nakli olan hastalarda koroner damarlarda normalden farklı olarak hızlı ve yaygın seyreden bir vaskülopati söz konusudur. Transplant vaskülopatisi diye adlandırılan bu bozukluğun erken tanısı IVUS ile mümkündür. IVUS transplant vaskülopatisinde prognostik önem taşımaktadır. Yaptığımız bir çalışmada kalp nakli olmuş 143 hasta 1. ve 12. ayda IVUS ile incelenmiş, 12. ayda intimal kalınlıkta başlangıca göre 0.5mm ve üzerinde artışın ölüm ve miyokard infarktüsü için en önemli ön görücü olduğu tespit edilmiştir.

#### ***Aterosklerotik Plağın Görüntülenmesi***

IVUS' un keşfi ile aterosklerozun damar duvarının hastalığı olduğu ve damar sertliği de denilen bu hastalığın bilinenden ne kadar yaygın olduğu anlaşıldı. Ateroskleroz gelişimi sırasında damar çapı (kastedilen anjiyografide görülen lümen çapı değil toplam damar çapıdır) artabilir – pozitif yeniden şekillenme - veya azalabilir – negatif yeniden şekillenme -. Yapılan histopatolojik çalışmalarla erken evrelerde, lümen çapında herhangi bir değişiklik olmadan damar duvarında ciddi miktarda aterosklerotik plak birikebileceği gösterilmiştir. (Sekil-4) IVUS çalışmalarında da yeniden şekillenme tespit edilmiş ve in vivo olarak gösterilmiştir. , , Bu durumun anjiyografi ile tespiti mümkün değildir. Çünkü anjiyografi yalnız damar lümenini görüntüler. Pozitif yeniden şekillenme sonucu plak yükü anjiyografide daha düşük olarak değerlendirilebilir. Anjiyografinin hastalığı olduğundan az gösteriyor olmasının diğer bir sebebi de referans olarak alınan kısmın da aterosklerotik plak tarafından tutulmuş olma ihtimalidir. Bu nedenlerden dolayı anjiyografide görülen lümen daralması plak yükünü tam olarak yansıtmaz. Lipitten zengin nekrotik çekirdeği olan, fibröz kapsülü ince ve damar yeniden şekillenmesi geniş olan plakların akut koroner sendroma neden olma olasılığının yüksek olduğu yapılan topisi çalışmaları ile gösterilmiştir.

Yeniden şekillenme ile ilgili yaptığımız bir çalışmada kararsız koroner hastalığı olan 85 hasta ile 46 kararlı koroner arter hastası IVUS ile incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda pozitif yeniden şekillenme gösteren ve eko yoğunluğu az olan plakların kararsız hastalarda kararlı hastalara göre anlamlı ölçüde fazla olduğu; tersine negatif yeniden şekillenme olan plakların ise kararlı hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgulara ilave olarak bir başka çalışmamızda da matriks metalloproteinaz-3 miktarlarının da pozitif yeniden şekillenmeye sahip plaklarda artmış olduğu gösterilmiştir. Bilindiği gibi matriks metalloproteinazlar makrofajlardan salınan enzimlerdir. Aterosklerotik plakta fibröz bağ dokusunu eriterek fibröz kapsülü zayıflatırlar, plak yırtılmasını kolaylaştırırlar. Aynı enzimlerin adventisyaya etki ederek pozitif yeniden şekillenmeye katkıda buldukları ileri sürülmüştür.

#### ***Hassas Plak***

Anjiyografi hassas plağı tespit etmede yetersizdir. Bunun başta gelen sebebi lümene sınırlı bir tetkik olması nedeniyle damar duvarını ve plağı gösteremiyor oluşudur. Koroner arter hastalığını, tüm koronerleri tutan yaygın bir hastalık iken sınırlı lezyon olarak tespit etmesi de önemli bir sorundur. Yüksek riskli plaklar; geniş, eksantrik, nekrotik çekirdeği ve lipitten zengin materyali olan, ince fibröz kapsüllü yapıya sahiptirler. Bu özellikteki plakların görüntülenmesinde anjiyografinin önemli bir zayıflığı pozitif yeniden şekillenme sebebiyle olmaktadır. Lipid içeriği %40' tan fazla olan plaklar yırtılmaya daha hassastır. Damar duvarının ve plağın geleneksel IVUS ile görüntülenmesi plak büyüklüğü ve dağılımı hakkında bize bilgi verirken plak içeriği konusunda çok fazla yardımcı olamaz. Bu sebeple plak içeriğini, plaktaki farklı doku özelliklerini bize gösterecek yöntemler geliştirilmiştir. Hassas plağı tespit için IVUS' deki gelişmeler sayesinde sinyal özelliklerinin radyofrekans analizi ile aterosklerotik plakların dokuların özellikleri tespit edilmeye çalışılmıştır. Değişik özelliklerde ultrason dalgaları yayan dokular değişik renklerle kodlanarak görsel bir histopatoloji elde edilmiştir. Bu sayede hangi plağın daha fibröz, hangisinin lipitten daha zengin olduğu anlaşılabilir çalışılmaktadır. Lipid çekirdeğin miktarındaki azalma fibröz kapsüle kalınlaşma görüntülenebilir. Bu yöntem zaman zaman sanal histoloji adı verilmektedir. Ayrıca farklı damar içi basınç seviyeleri için farklı radyofrekans sinyallerinin alınması sayesinde damar duvarının mekanik özellikleri ölçülebilir. Elastogram adı verilen bu teknikte doku gerilimi ölçülmekte ve hangi plağın hassas veya rüptüre yatkın olduğu anlaşılabilir çalışılmaktadır. Gelecekte akut koroner olay geçirecek yüksek riskli hastaların belirlenebilmesi için klinik risk sınıflandırmasının yanı sıra yüksek risk özellikleri taşıyan plakların görüntülenmesinin de faydalı olup olmadığını halan süren PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) çalışmasında incelemekteyiz.

#### ***Antiaterosklerotik Tedavilerin Değerlendirilmesinde IVUS' un Yeri***

Koroner arter hastalığı ile mücadele için ateroskleroz tedavisine yönelik ilaçlar üzerindeki çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Bunların başında lipid düşürücü, antihipertansif ve antidiyabetik ilaçlar yer almaktadır. Bu ilaçların etkinliğini göstermek için yapılan ve ölüm, miyokard infarktüsü gibi klinik sonlanma noktaları olan çalışmalar geniş hasta sayıları içermektedirler. Klinik olayların ortaya çıkışı seyrek olmakla birlikte, günümüzde gelişmiş ilaç tedavisi sayesinde yeni ilaçların faydalı etkisini göstermek için fazla

hasta sayısı gerekmede ve takip süresi uzamaktadır. Dolayısıyla seçenecek olabilecek sonlanma noktalarına olanak sağlayan ateroskleroz görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, ilaç tedavisi ile klinik olaylarda anlamlı azalma sağlanırken anjiyografik olarak ancak çok küçük değişiklikler saptanmıştır. Kardiyovasküler olaylar anjiyografik lümen çapı ile zayıf korelasyon gösterirler, bunun sebebi yeniden şekillenmeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ateroskleroz ilerleyen lümen boyutlarının azalmayabileceği, öte yandan ateroskleroz ilerlerken lümen alanının değişmeyebileceği gösterilmiştir. 12 IVUS sayesinde bu kısıtlılıklardan kurtulmak, daha az hasta sayısı ile, daha kısa süreli takiplerle aterosklerozdaki ilerleme ve gerilemeyi nicel olarak göstermek mümkün olmuştur. Klinik çalışmalarda başlangıç ve izlem IVUS' ları aynı yöntemle ve genellikle 1-2 yıl arayla yapılır. Görüntülenecek damarın ulaşılabilinen en distal noktasına gidildikten sonra genellikle 0.5 mm/sn hızda otomatik geri çekme yapılır. Daha sonra elde edilen görüntülerden distalde belirlenen kılavuz noktadan itibaren genellikle 1 mm lik aralıklarla kesitler alınır. Bu kesitlerde eksternal elastik membran ve lümen alanları ölçülür. (Sekil-3) Tüm kesitlerde bu işlem tekrarlanarak o damar için hacimsel hesaplama yapılabilir. Bu yöntem sayesinde ateroma hacmindeki değişim hassas olarak hesaplanabilmektedir.

Yakın zamanda yayınlanan REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering ) çalışmasında serum LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol seviyeleri 125-210 mg/dl olan hastalara IVUS uygulandıktan sonra randomize olarak 80 mg/gün atorvastatin veya 40 mg/gün pravastatin verilmiştir. 18 aylık takip sonunda benzer şartlarda IVUS uygulanıp plak hacmindeki değişim hesaplanmıştır. Birincil son nokta olarak aterom hacmindeki değişiklik yüzdesi alındığında pravastatin kolunda başlangıça göre %2,7' lik artış (p=0,001) görülürken, atorvastatin kolunda bir değişim gözlenmemiştir (-%0,4 ; p=0,98). İki grup karşılaştırıldığında ilerleme hızı atorvastatin kolunda anlamlı olarak daha azdır (p=0,02). Daha sonra yapılan PROVE-IT çalışmasında da bununla uyumlu klinik bulgular elde edilmiştir.

CAMELOT ( Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) çalışmasının NORMALISE

## KAYNAKLAR

1. Tardif JC, Pandian NG. Intravascular ultrasound imaging in peripheral damarial and coronary damary disease. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 627-33.
2. Haasdaï D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201.
3. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, et al. The safety of intracoronary ultrasound: amulticnter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91: 623-30.
4. Pinto FJ, St Goar F, Gao SZ, et al. Immediate and one year safety of intracoronary ultrasonic imaging: evaluation with serial quantitative angiography. *Circulation* 1993; 88: 1709-14.
5. Ramasubbu K, Schoenhagen P, Balgith MA, et al. Repeated intravascular ultrasound imaging in cardiac transplant recipients does not accelerate transplant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1739-43.

adlı IVUS alt-çalışmasında kan basınçları normal olup, anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan hastalara randomize olarak amlodipin, enalapril veya plasebo verilmiştir. Plasebo grubunda anlamlı ilerleme saptanmış (p<0,001), enalapril grubunda ilerleme yönünde eğilim tespit edilmiş (p=0,08), amlodipin grubunda ise ilerleme saptanmamıştır (p=0,31). Bu bulgular CAMELOT çalışması ile uyumludur.

Akut koroner sendrom hastalarında apolipoprotein A-I varyantı olan rekombinant ApoA-I Milano/fosfolipid kompleksinin (ETC-216) intravenöz kullanımını plasebo ile karşılaştırdığımızda ETC-216 kolunda 5 hafta sonunda ateroma hacminde anlamlı azalma saptanmıştır (p=0,02 ).

Kalp nakli olmuş hastalarda bağışıklık sistemini baskılayıcı bir ilaç olan Everolimus ile yaptığımız bir çalışmada; IVUS ile yapılan incelemelerde Everolimus kullanan hastalarda azotioprin kullananlara göre transplant vaskülopatisinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmalar göstermiştir ki; IVUS ile koroner ateroskleroz yükü kesin olarak hesaplanabilmektedir. Girişimsel bir yöntem olmasına rağmen hassasiyeti nedeniyle aterosklerotik plak hacmindeki değişikliklerin hesaplanmasında önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle aterosklerotik tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde sonuç verici bir yöntemdir.

## Sonuç

IVUS kendini girişimsel kardiyolojide kabul ettirmiş yardımcı bir görüntüleme metodudur. Transplant vaskülopatide faydalı olduğu tartışılmazdır. Aterom plağının görüntülenmesi yanı sıra plak özelliklerinin de tanımlanabilmesi çok önemlidir. Hassas plağın tanınması için geliştirilen yeni yöntemlerin (elastogram, radyofrekans analiz) prognostik değeri gösterilirse, koroner aterosklerozun görüntülenmesinde IVUS' un değeri daha da artacaktır. Koronerlerdeki ateroskleroz yaygınlığı seri IVUS görüntüleri ile hacimsel olarak hesaplanabilmektedir. Bu sayede ateroskleroz yükü nicel olarak hesaplanmakta, ilerlemesi ve/veya gerilemesini tespit etmek mümkün olmaktadır.

6. Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, Kent KM, Satler LF, Javier SP et al. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 423-30.
7. Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, Almadoro Y, Goldberg SL, Maiello L et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994; 89: 2026-34.
8. Tobis JM, Mahon DJ, Goldberg SL, et al. Lessons from intravascular ultrasonography: observations during interventional angioplasty procedures. *J Clin Ultrasound* 1993; 21: 598-607.
9. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1630-5.
10. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, et al. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation : frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 6-12.

11. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, et al: Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999; 100: 256-61.
12. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation.
13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1987; 316: 1371-5.
14. Ito K, Yamagishi M, Yaasumura Y, et al. Impact of coronary artery remodeling on misinterpretation of angiographic disease eccentricity: evidence from intravascular ultrasound. *Int J Cardiol* 1999; 70: 275-82.
15. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nicholls SJ, Kapadia S, Nissen SE: Paradoxical Increase in Lumen Size During Progression of Coronary Atherosclerosis: Observations from The REVERSAL Trial. *Atherosclerosis* 2006 (in press)
16. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nicholls SJ, Crowe T, Kapadia S, Nissen SE: Discordance between Static and Serial Assessments of Arterial Remodeling: An Intravascular Ultrasound Analysis from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Trial. *Am Heart J* 2006 (in press)
17. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 598-603.
18. Schoenhagen P, Vince DG, Ziada KM, et al. Relation of matrix-metalloproteinase 3 found in coronary lesion samples retrieved by directional coronary atherectomy to intravascular ultrasound observations on coronary remodeling. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1354-9.
19. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1479-85.
20. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; 106: 2200-6.
21. Schaar JA, De Korte CL, Mastik F, et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation* 2003;108:2636-41
22. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
23. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
24. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004; 350: 1495-504.
25. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effects of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.  
Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-300.
26. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003; 349: 847-58.

*Kabul Tarihi: 10.02.2006*