



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN HASTALARDA ATEROSKLEROTİK PLAK KOMPOZİSYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa Ozan ÇAKIR

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Taner GÖREN

İSTANBUL

2013

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Mustafa Ozan akır

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olup, yol gösteren tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Kamil Adalet'e, sayın Prof. Dr. Faruk Erzen'in'e, sayın Prof. Dr. Mustafa Özcan'a, sayın Prof. Dr. Zehra Buğra'ya, sayın Prof. Dr. Aytaç Öncül'e, sayın Prof. Dr. Berrin Umman'a, sayın Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na, sayın Prof. Dr. Hüseyin Oflaz'a, sayın Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye, sayın Uzm. Dr. Ali Elitok'a, sayın Uzm. Dr. İmran Önür'e, emekli olan hocalarımız sayın Prof. Dr. Yılmaz Nişancı'ya, sayın Prof. Dr. Nevrez Koylan'a, sayın Prof. Dr. Ercüment Yılmaz'a, sayın Prof. Dr. Dursun Atılgan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma, özel olarak tez çalışmam sırasında büyük destek ve özveri ile çalışmanın gerçekleşmesinde büyük katkı sağlayan kateter laboratuvarının hemşire ve personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Bu tezin gerçekleştirilmesinde büyük emeği geçen sayın Prof. Dr. M. Taner Gören ve sayın Prof. Dr. Sabahattin Umman'a projenin başından beri gösterdikleri destek, yardım, anlayış ve sabırları için özel olarak teşekkür etmek isterim.

Dr. Mustafa Ozan ÇAKIR

İstanbul 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
BEYAN	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KORONER DOLAŞIM.....	4
2.1.1. Koroner Arteriyel Sistem	4
2.1.2. Koroner kan akımı ve direncin düzenlenmesi.....	5
2.1.3. Kapiller ağ	7
2.1.4. Kollateral sistem	7
2.2. KORONER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE VULNERABLE PLAK.....	9
2.2.1. Hassas Plâğın Tanımı - Terminoloji	10
2.2.1.1. Yapısal olarak hassas plak	11
2.2.1.2. Fonksiyonel olarak hassas plak	12
2.2.1.3. Hassas (trombojenik) kan enflamasyonun serum göstergeleri	13
2.2.2. Hassas Plâğın invazif Tanı Yöntemleri.....	14
2.2.2.1. Anjiyoskopi	14
2.2.2.2. Optik Koherans Tomografi (OCT)	15
2.2.2.3. Termografi	15

2.3. KORONER İÇİ ULTRASONOGRAFİ (IVUS).....	16
2.3.1. Teknik ve Donanım.....	17
2.3.2. Görüntülerin yorumlanması ve IVUS ile yapılan ölçümler	19
2.3.3. Sanal histoloji IVUS (VH – IVUS).....	22
2.4. DİYABETES MELLİTUS	28
2.4.1. Tanım ve Sınıflama	28
2.4.1.1. Tanı Kriterleri	28
2.4.2. Diyabetik Ateroskleroz	31
2.4.3. Diyabetik Lezyon	33
2.4.4. Diyabet ve Kardiyovasküler Sistem.....	34
2.4.5. Diyabetik Koroner Arter Hastalığı.....	35
3. MATERYAL VE METOD	37
4. BULGULAR	39
4.1. Anjiyografik Özellikler:	40
4.1. Sanal histolojik plak morfolojisi (VH – IVUS) ve diyabetes mellitus ilişkisi.....	42
4.3 VH – IVUS bulguları ve HbA1C düzeyi arasındaki ilişki	50
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKÇA.....	59
8. ETİK KURUL KARARI	67
9. ÖZGEÇMİŞ.....	68

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Sıklıkla mekanik kateter kullanımıyla görülebilen artefakt	19
Şekil 2: IVUS ile damar kesiti tabakaları	20
Şekil 3: VH-IVUS ile plak sınıflandırılması.....	23
Şekil 4: Hipoeoik plak	25
Şekil 5: VH-İVUS ile Plak Tipleri.....	25
Şekil 7: Plak rüptürü ve trombozis	32
Şekil 8: Fibröz-yağlı plak hacim yüzdelerinin karşılaştırılması	45
Şekil 9: Minimal lümen alanındaki fibröz yağlı dokunun alan yüzdelerinin karşılaştırılması.....	45
Şekil 10: İKFA ve fibrokalsifik plak oranları.....	47
Şekil 11: Remodeling indeks açısından karşılaştırmalar	47
Şekil 12: İnce fibröz kapsüllü fibroaterom oranları.....	48
Şekil 13: “Attenuated” plak oranları.....	48
Şekil 14: İnce fibröz kapsüllü fibroaterom yüzdeleri	49
Şekil 15: HbA1C ile attenuated plak ilişkisi.....	50
Şekil 16: HbA1C cut-of değeri	51
Şekil 17: İnce fibröz kapsüllü fibroaterom görülen hastada HbA1C ortalama.....	51
Şekil 18: NC/DC hacim oranı - HbA1C düzeyi arasındaki ilişki	52

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Sorumlu koroner lezyonun altındaki patoloji	11
Tablo 2: Hassas plağın tanımı, majör ve minör kriterler	12
Tablo 3: Koroner plağın hassasiyet göstergeleri.....	13
Tablo 4: Hassasiyetin kan göstergeleri	14
Tablo 5: Hassas plağın tayin yöntemleri.....	16
Tablo 6: Demografik ve Anjiyografik Özellikler	41
Tablo 7: IVUS karakteristikleri	44
Tablo 8: Hastaların plak morfolojileri	46

KISALTMALAR

AKS	: Akut koroner sendrom
BT	: Bilgisayarlı tomografi
EEM	: Eksternal elastik membran
FFY	: Fibroz yağlı plak yüzdesi
Fr	: French (1 Fr : 0.33 mm)
IVUS	: İntrakoroner ultrasonografi
İEM	: İnternal elastik membran
İKFA	: İnce fibröz kapsüllü fibroaterom
KA	: Kesit alanı
KAR	: Koroner akım rezervi
MI	: Miyokard infarktüsü
MLA	: En düşük lümen alanı
MR	: Mikrovasküler rezistans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NC/DC	: Necrotik çekirdek bölü yoğun kalsiyum alan yüzdesi
NÇH	: İlgili segmentteki nekrotik çekirdek hacmi
NURD	: Düzgün olmayan rotasyonel görüntü kayması
OCT	: Optik koherans tomografi
Pa	: Proksimal ortalama aortik basınç
Pd	: Ortalama distal koroner basınç
PIT	: Patolojik intimal kalınlaşma
PKG	: Perkütan koroner girişim
Pw	: Koroner tıkalı basıncı
RMİ	: Remodeling İndeks
VH-IVUS	: Sanal histoloji intrakoroner ultrasonografi

ÖZET

Amaç: Diyabetik ve non-diyabetik hastalarda koroner arter lezyonlarının intravasküler ultrasonografi kullanılarak, morfolojik ve sanal-histolojik özelliklerine göre belirlenen kompozisyonunun ve vulnerabilite açısından farklılıklarının karşılaştırılması

Metod: Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine Haziran 2012 – Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran stabil angina pectoris tanısı konularak efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılarak elektif koroner anjiyografi endikasyonu konulan, koroner anjiyografisinde en az bir koroner arterinde %50 ve üzerinde darlık saptanan diyabetes mellitus nedeniyle takip edilen 16 hasta, diyabetik olmayan 18 hasta ve ayrıca 2010-2012 yılları arasında akut koroner sendrom nedeniyle ünitemize başvuran ve koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi işlemi uygulanan 26 hasta alındı. Toplam 60 hastanın 70 koroner lezyonu incelendi.

Bulgular: Diyabetik hastalarda bir hassas (vulnerable) plak göstergesi olan ince kapsüllü fibroaterom sıklığı artmıştır (%72'ye karşın % 45; p=0.012). Diyabetik hastaların minimal lümen alanı ölçümlerinde fibröz yağlı doku oranının anlamlı olarak arttığı görülmüştür (%17±12; %12±6 ; p=0.06). Ayrıca HbA1C düzeyi ile “attenuated” plak sıklığının doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır (7.09 ± 1.66'ya karşın 6.02 ± 1.00; p=0.011).

Sonuç: Koroner arter lezyonlarının sanal ultrasonografik kriterler ile değerlendirilmesi sonucu diyabetik hastalarda (özellikle kontrolsüz HbA1C seviyesine sahip ve insülin kullanmayan diyabetiklerde) plak hassasiyetinin artmış olduğu tespit edildi. Artmış plak hassasiyetinin artmış hasta hassasiyetiyle paralelliği düşünülecek olursa diyabetes mellitus hastalığının koroner plak morfolojisini değiştirmek sureti ile kardiyovasküler vulnerabilite yarattığı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, Attenuated plak, Vulnerable plak, VH-IVUS

SUMMARY

Aims: To investigate the potential link between diabetes mellitus and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease.

Patients and Methods: In total, 26 patients with acute coronary syndrome (8 with diabetes mellitus) and 34 with stable angina pectoris (16 with diabetes mellitus) constituted the study population. Patients underwent intravascular ultrasound (IVUS) and virtual histology (VH) IVUS imaging during routine diagnostic catheterization procedure. Total of seventy plaques in 60 patients were examined.

Results: There was a significantly larger % fibrofatty component on minimal lumen area in patients with diabetes mellitus (DM) (17 ± 12 in diabetics; 12 ± 6 in non-diabetics; $p=0.06$) Thin cap fibroatheromas were more frequent in patients with diabetes mellitus (72 versus 45 ; $p=0.012$). There was a positive correlation between the presence of attenuated plaque and HbA1C levels as well (7.09 ± 1.66 versus 6.02 ± 1.00) ($p=0.011$). Patients with HbA1C $\geq 7.5\%$ also had the highest prevalence of attenuated plaque.

Conclusion: As shown by VH - IVUS, the prevalence of vulnerable plaques in patients with diabetes mellitus is much higher than non-diabetic patients, coupled with different intra-plaque compositions, which is associated with the HbA1C level. Diabetes mellitus may cause cardiovascular vulnerability by changing the plaque morphology.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, “Attenuated” plaque, vulnerable plaque, VH-IVUS.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı açısından majör risk faktörleri arasında olan diyabetes mellitus sadece koroner arter hastalığının gelişiminde değil aynı zamanda bu hastalığın çeşitli klinik sonuçlarının meydana gelmesinde önemli katkısı bulunmaktadır. Miyokard infarktüsü geçirmiş olan diyabetik olmayan kişilerle kardiyovasküler olaylar açısından yaşam boyunca aynı riske sahip olmaları sebebiyle, Tip 2 diyabet hastaları koroner kalp hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %75'i kardiyovasküler hastalıklardan ölmektedir. İlave olarak tip 2 diyabetli hastalar, diyabetik olmayan hastalara göre daha fazla oranda sessiz miyokardiyal iskemiye ve akut koroner sendromlar sonrası daha kötü sonuçlara maruz kalmaktadırlar.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonu olarak kabul edilen kardiyovasküler hastalıkların oluşum mekanizmaları ve diyabeti olmayan hastalara göre neden bu kadar kötü sonuçların meydana geldiği konusu tam olarak açığa kavuşmamıştır. Biz de bu çalışmamızda diyabetik ve non-diyabetik hastalarda stabil koroner arter lezyonlarının intravasküler ultrasonografi kullanılarak morfolojik ve sanal-histolojik özelliklerine göre belirlenen kompozisyonunu ve vulnerabilite açısından farklılıklarını karşılaştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER DOLAŞIM

2.1.1. Koroner Arteriyel Sistem

Koroner dolaşım kardiyak fonksiyonun sağlanması için kalbe oksijen ve besin sunar, bu sayede vücudun geri kalanının kanla beslenmesi sağlanır. Sistemik metabolik gereksinimler hızlı ve büyük değişkenlikler gösterebilir, bu nedenle kardiyak fonksiyon ve koroner kan akımının hızlı adaptasyonu gerekir.

Koroner arteriyel sistem aortadan ayrılan iki ana büyük daldan köken alır. Koroner arteriyel ağaç birkaç milimetreden, 400µm'den küçük boyutlardaki küçük arter ve arteriyollerden oluşur. Arteriyoller arteriyel ileti sisteminin en küçük parçası olup düz kas hücreleri ile çevrilidir. Büyük arterler sol ana koroner arter, sol ön inen arter, sol sirkumfleks arter, bunların septal, diagonal ve marjinal dalları ile sağ koroner arterden oluşur. Septal arterle septuma penetre olur ve tamamıyla miyokardiyal doku ile çevrilirler. Tüm büyük arterler kalbin epikardiyal yüzeyinde yer alır ve epikardiyal arter olarak adlandırılır.

Miyokardiyal oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengesizlik kontraktıl disfonksiyon, aritmiler, infarktüs ve olası ölümle ilişkili olan miyokardiyal iskemiye yol açar. Koroner kan akımı ve farklı bölgelerdeki akım mekaniklerinin bilinmesi bize miyokard iskemisinin klinik prezantasyonlarını anlama olanağı sağlar (1).

Koroner arterler boyunca olan akım, karakteristik olarak sistolik ve diyastolik fazık komponentleri olan pulsatil tarzdadır. İntramural koroner damarların sistolik kompresyonu, daha yüksek itici güce karşın diyastolik akıma kıyasla ortalama sistolik arteriyel akımın azalmış olmasına neden olur. Sistolik akım dalgası hızlı kardiyak döngü boyunca oluşan fazık miyokardiyal kompiansa denk düşen kısa retrograd cevaplara sahiptir. Diyastolik akım miyokardiyal kontraksiyondan sonraki gevşeme fazında olur ve aortik diyastolik basınçla paralel biçimde azalır (2, 3). İntramural koroner kan hacmi her kalp atışı sırasında değişir, miyokard kasılmasıyla oluşan hacim değişikliğine uyum

sağlayan bir kapasitans döngüsü gibi davranır. Koroner venöz akım, koroner arteriyel fazlı akımın dışındadır, baskın biçimde sistolde oluşur ve diyastol sırasında neredeyse hiç yoktur.

Arteriyel ve venöz pulsatil akım karakteristikleri miyokardın intramiyokardiyal kompliansa göre çalışan bir pompa olduğunu göstermektedir. Rezervuar olarak pompa kapasitesi koroner vaskülatüre giren kan akımına arteriyollerin direnci ile kontrol edilir, çıkış direnci ise intramural kardiyak venler ile ilişkilidir. İntramiyokardiyal kapiller basınç hem arteriyel hemde venöz cevapları etkiler, fakat baskın olarak çıkış direnci ile uyum içindedir.

Koroner kan akımı sadece fazık değildir, aynı zamanda damarın tipi ve miyokarddaki yerleşimine göre değişir. Miyokardiyal sunum istem dengesinin temelindeki anafikir, herhangi bir oksijen ihtiyacına karşı kalbe iskemi ya da infarktüse neden olacak az perfüzyondan korunacak kadar yeterli sunum sağlanmasıdır. Miyokardiyal oksijen ihtiyacının üç ana belirleyicisi kalp hızı, miyokardiyal kontraktilite ve miyokardiyal duvar gerilimi ya da stresidir. Miyokardiyal oksijen sunumu koroner arteriyel ve kapiller giriş ile oksijeni taşıyıp miyokardiyal hücelere verebilecek yeterli hemoglobin ile sağlanır. Bu zincirin herhangi bir halkasındaki bozulma yetersiz miyokardiyal oksijen sunumu ile sonuçlanır.

2.1.2. Koroner kan akımı ve direncin düzenlenmesi

Toplam koroner direncin yaklaşık %75'i arteriyel sistemde oluşur. Bu da iletili, prearteriyoller ve arterioller ile intramiyokardiyal kapiller damarlardan oluşur.

Epikardiyal koroner arterler tipik olarak 0,3 ile 5mm çapındadır ve normal epikardiyal arterler kan akımına rezistans göstermez. İntravenöz adenozin ile koroner akımın arttırıldığı durumda bile santral aorta ile anjiyografik olarak görüntülenebilen en distal epikardiyal koroner arter arasında ancak ihmal edilebilir bir basınç gradienti oluşur. Bu nedenle epikardiyal koroner arterler iletili damarlar olarak da adlandırılabilir; normal bir epikardiyal arter boyunca basınç düşüşünün olmaması fraksiyonel akım rezervi kavramı için temel şarttır (4).

Sistol sırasındaki damar duvarının elastik enerjisi diyastol başında kan kinetik enerjisine çevrilir. Damar duvarının çoğu aortik basınçtaki değişikliklere cevap veren müköler bir ortam oluşturduğundan ve akım temelli endotele bağımlı mediyatörler,

dolaşan vazoaktif maddeler ve nörouyarılar ile koroner tonusu düzenlediğinden damar duvarı hastalığı mevcudiyetinde iletim aktivitesi bozulur.

Prekapiller arteriyoller epikardiyal arterleri miyokardiyal kapillerlere bağlayan dirençli arterlerdir ve koroner kan akımının birincil kontrolcüleridir. Prekapiller arteriyoller (100-500 μm) toplam koroner direncin yaklaşık %25-35'ini oluştururlar. Prearteriyoller direnç fonksiyonu prekapiller arteriyollerin başlangıcında bir otoregülatuar basınç aralığı yaratmayı sağlar. Bu düzenleyici fonksiyon ayrıca miyojenik otoregülasyon ve shear stres ile ilişkili akıma bağlı vazodilatasyonca düzenlenir (5).

Distal prekapiller arteriyoller damarlar koroner kan akımının metabolik düzenlenmesi için ana noktadır. Bu damarlar (<100 μm çapta) koroner akım direncinin % 40 -50'sinden sorumludur. Distal arteriyoller tonus nörojenik uyarı ve lokal vazoaktif ürünler ile kontrol edilir. Bazı durumlarda, vazokonstriktör uyarı lokal olarak salınan miyokardiyal vazodilatör metabolitlerce karşılanamaz ve miyokardiyal iskemiye tetikleyebilecek kadar güçlü olabilir.

Kapillerler her milimetre karede 4000 civarında yoğun ağ olarak bulunur ve her miyositi bir kapiller ile komşu hale getirir. Prekapiller sfinkterler miyokardın ihtiyacına göre akımı düzenlediklerinden kapillerler tek biçimli olarak açık değildirler. Bu kapiller yoğunluk ventriküler hipertrofi varlığında azalır. Sol ventriküler hipertrofi, miyokardiyal iskemi veya diyabet gibi bazı durumlar mikrodolaşım direncini bozabilir, artmış oksijen ihtiyacı sırasında en yüksek mutlak koroner akım artışını sekteye uğratabilir. Artmış kapiller direnci ayrıca var olan miyokardiyal oksijen ihtiyacı için beklenen dinlenim kan akımının artışı ile de ilişkili olabilir ve azalmış koroner akım rezervi ile sonuçlanır.

En küçük arteriyollerde (<30 μm) metabolik vazodilatasyon ön planda oluşur, orta boy arteriyollerde (30-60 μm) miyojenik kontrol ana noktadır. En geniş arteriyollerin miyojenik dilatasyonu dirençte ek bir düşüşe yol açar. Geniş arteriyoller (100-150 μm) akım aracılı genişleme yerleridir.

Geniş arteriyollerde artmış akım shear stresi kuvvetlendirir ve akım aracılı dilatasyonu tetikleyerek bu ağın direncini daha da düşürür. Böylece koroner uzunlukları boyunca birbirleri ile iç içe geçmiş biçimde bir seri oluşturarak özelleşmiş düzenleyici elementler içeriyormuş gibi görünmektedir.

Koroner vasküler direnç, miyokardiyal metabolizma (metabolik kontrol), endotelial ve diğer humoral kontrol, otoresülasyon, miyojenik kontrol, ekstrasvasküler bası güçleri ve nöral kontrol gibi çeşitli iç içe geçmiş kontrol mekanizmalarınca düzenlenir. Bu kontrol mekanizmaları hastalık durumlarında bozulabilir, bu şekilde miyokardiyal iskeminin oluşumuna katkıda bulunabilir .

400 μm 'den küçük arterler rezistif damarlardır. Koroner anjiyografi sırasında görülememekle birlikte miyokardiyal boyanma şeklinde saptanabilirler. Rezistif damarlar fizyolojik ve farmakolojik stres altında vazodilatasyona uğrayabilir. Koroner rezistif damarların vazodilatasyon kapasitesi aterosklerozun anjiyografik olarak görünür hale gelmesinden önce bozulabilir (6). Koroner dolaşımın klasik iki kompartmanlı modeli (iletici ve rezistif) koroner rezistansın dağılımındaki heterojeniteyi açıklamaya yetmez (7). İnsan koroner sirkülasyonundaki rezistif damarlar adenosin ve shear strese verdiklere yanıtlara göre iki gruba ayrılabilir:

1. Proksimal kompartman: 100 – 400 μm boyutlarında prearteriyoler damarlardan oluşur. Bunların tonusları koroner kan akımı, gerici basınç ve miyojenik tonus ile kontrol edilirken, otonomik sinir sistemi ve endotelial faktörler tarafından da modüle edilir.

2. Distal kompartman: 100 μm 'den küçük arteriyolleri kapsar. Bunlar orijin aldıkları damardaki perfüzyon basıncı ve miyokardiyal metabolizmadan etkilenir.

2.1.3. Kapiller ağ

Kapiller yatak, bir ağ gibi birbiriyle bağlantılı benzer çapda damarlardan oluşur. Kapiller ağ içerisinde organize olmuş miyositler, kollagen yapılar aracılığıyla kapiller damar duvarlarına bağlanır (8). Kapiller damarların çapları yaklaşık 5 μm 'dir (9). Kapiller yatak komşu miyositler sayesinde genişleyebilir ve kendi iç basıncından etkilenir. İnsan kalbindeki kapiller yoğunluk 3500/mm²'dir (10). Aralarındaki mesafe ortalama 17 μm 'dir. Her miyosit en azından bir kapiller ile çevrilidir. Bu yakın anatomik yapı yoğun bir fonksiyonel bağlantı gösterir.

2.1.4. Kollateral sistem

Kollarteral değişik koroner arterler arasındaki bağlantı ağını sağlayan damardır. Fonksiyonu arteriyel dallardaki tıkanıklıkları bypass etmek ve böylece

miyokardiyal dokuyu iskemiden korumaktır. Doğumda kollateral sistem rudimenter olarak bulunur. Bu muhtemelen embryonel arteryel ağın kalıntısıdır ve çeşitli uyarıların etkisi altında progresif olarak gelişebilir. *Kollatarellerin gelişimi:* İyi gelişmiş kollaterallerin varlığı, tekrarlayan miyokard iskemisi ile ilişkili olduğu için iskemik miyokard hücrelerinin, angiojenik büyüme faktörleri ürettiği düşünülmüştür. Bununla birlikte kollateral gelişimi, genişlemesi ve olgunlaşması yaklaşık bir ay gibi bir zaman alırken, iskemi gelip geçicidir. Ek olarak, en azından köpek kalbinde kollateral gelişim subepikardiyumda yer alırken, iskemi subendokardiyumdadır. Sonuçta; kollateral ağ ile normal arterleri bağlayan kollateral ‘kök’ normal bir doku ile çevrilidir ve tıkalı arterin bölgesine ait değildir. Bu nedenle kollateral gelişimi miyokard ile direkt ilişkili değil gibi görünmektedir (11). Normal ve stenotik vasküler bölgelerdeki basınç farkının kollateral gelişimindeki rolünün daha önemli olduğu düşünülmektedir. Basınç farkı rudimenter anastomoz ve bağlantılardaki kan akımının artışı indükler. Duvar gerim stresindeki artış endotelyumu aktive ederek adeziv mollekülleri uyarır. Bu da monositlerin yapışmasına ve büyüme faktörlerinin üretimine neden olur. Hayvan modellerinde heparin ve iskeminin kombinasyonun kollateral gelişimini ve fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir (12,13). Benzer olarak köpeklerde kollateral gelişiminin farmakolojik yoldan arttırılması heparin bağlayan vasküler endotelyal büyüme faktörü ile sağlanmıştır (14). Egzersiz ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin ayrıca insanlardaki kollateral fonksiyonları da arttırdığı gösterilmiştir (15).

Kollatarellerin koruyucu rolü: Koroner arter hastalığı varlığında kollateral damarlar miyokardın iskemiden korunmasında yardımcıdır. Koroner arter hastalığında miyokard kan akımı koroner ve kollateral akımın toplamına eşittir. Hatta total koroner oklüzyon durumunda miyokardiyal kan akımı yalnızca kollaterallerle sağlanmaktadır. Son zamanlarda, kollateral sirkülasyonun sol ventrikül hasarı yaratacak stres durumunda miyokard iskemisinin artışı ve hastanın yaşamı üstünde koruyucu etkisi olduğu kabul edilmektedir. Total tıkalı ancak tam kollateralize hastalarda miyokard fonksiyonu istirahat esnasında normaldir. Bununla beraber bu hastaların bazılarında pozitron emisyon tomografisi (PET) ile ölçülen miyokard akım rezervi normale yakın bile olabilmektedir (15). Koroner kollateral dolaşımın iskemi önlemenin yanı sıra, enfarktüs alanının azalması, sol ventrikül anevrizma gelişiminin önlenmesi, enfarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi, koroner mortalitenin azalması ve uzun dönemde sağkalımın artması üzerinde de pek çok yararlı etkisi bulunmaktadır.

2.2. KORONER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE VULNERABLE PLAK

Koroner kalp hastalığının teşhis ve tedavisindeki majör gelişmelere rağmen ani ölümler çoğunlukla öncesinde hiçbir semptomu olmayan hastalarda olmaktadır. Asemptomatik aterosklerozdan yüksek riskli/hassas/vulnerable plağa sonrasında tromboze plak ve ani ölüme kadar gidebilen sürecin öngörülebilirliği kısıtlıdır. Şu an için elimizde var olan tanı ve tarama yöntemleri de olası kurbanları akut olayın öncesinde belirlemek için yeterli değildir. Bu noktada çatlayarak koroner trombozuna ve akut koroner sendrom ve ani koroner ölüme yol açabilen hassas koroner plağın akut olay öncesinde tanınmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu sayede olası akut koroner sendrom ve ölümlerin önüne geçmek mümkün olabilecektir. Koroner baypas ve perkütan revaskülarizasyon yöntemleri hemodinamik olarak anlamlı darlık yapan lezyonların tedavisini hedefler. Bu lezyonların tanısında ise koroner anjiyografi kullanılmaktadır. Öte yandan, akut koroner sendromun çoğunlukla anjiyografik (lümenografik) olarak anlamlı darlık yapmayan darlıklardan kaynakladığı da bilinmektedir (16). Bu sebepten hassas plağın tanınması ve regresyonuna yönelik tedavilerin geliştirilmesi çalışmaları kardiyolojinin en heyecan verici araştırma alanlarından biri haline gelmiştir.

Koroner plağın en sık komplikasyonu plak rüptürü olup akut miyokard infarktüsü ve/veya ani koroner ölümlerin %70'inden sorumludur. Retrospektif otopsi serilerinde trombotik koroner ölüm ve akut koroner sendromun plağın özellikleri ve ilişkili faktörler ile alakalı olduğu görülmüştür (17). Hassas plağın belirlenmesi ve tedavisine yönelik geliştirilen tekniklerin çoğu rüptüre olmaya meyilli plağın tanınmasına yöneliktir. Bununla birlikte tek hassas plak rüptüre meyilli plaklar değildir. Yüksek olasılıkla trombotik komplikasyonlara yol açma potansiyeli olan veya hızla progresse olma eğiliminde olan tipteki tüm koroner plaklar da hassas plak olarak ele alınmalıdır. Bazı vakalarda trombüs de endotelize fakat haricen intakt olan plağın üzerine yapışmıştır. Bu tür yüzeysel plak yaralanması plak erozyonu olarak adlandırılabilir. Bu durumda rüptüre olmamış plak olaydan sorumludur ve lümen içi trombüs ile birlikte plak erozyonu veya nodüler kalsifikasyonlar ile birlikte dir. Üzerine trombüs eklenerek akut koroner sendroma yol açan bu lezyon çoğunlukla nonstenotiktir (18) (Tablo 1).

Bununla birlikte hassas plak akut koroner sendromun ortaya çıkması veya ani ölümden tek suçlu faktör değildir. Hassas kan da (tromboza meyilli) akut olayın sonuçları üzerinde önemli rol oynar.

Bu sebepten yakın gelecekte kardiyak olay geliştirme ihtimali yüksek olan bireylerin belirlenmesinde hassas hasta terimi kullanılması önerilmektedir.

2.2.1. Hassas Plakın Tanımı - Terminoloji

Tıbbi literatürde kabul görmüş "vulnerable" teriminin İngilizce sözlük karşılığı: "susceptible to injury, susceptible to attack" olarak açıklanmaktadır. Bu, yaralanmaya, saldırıya açık, dirençsiz, hassas anlamına gelmekle birlikte bu olayın gelecekte meydana gelme olasılığını da içermektedir. Şu an için sağlıklı görünen hastalarda tromboza veya hızlı progresyona meyilli olarak gelecekte (1 hafta ?- 1 yıl?) suçlu plak haline dönüşme potansiyeli yüksek olan plakın tam karşılığı olmasa da Türkçe'de kabul görmüş terimle ifade şekli "hassas" plaktır.

Tanım: Çoğunlukla lümenografik olarak orta derecede darlığa yol açmakla birlikte çatlamaya/erozyona yatkın olup akut koroner sendrom ve ani ölüme yol açma potansiyeli yüksek olan koroner plaklar.

Postmortem değerlendirmede bu plakların ortak karakteristiklerinden başlıcaları:

- a) ince fibröz kapsül (<65µm)
- b) geniş lipid havuzu,
- c) artmış makrofaj aktivitesidir.

Ayrıca otopsi çalışmalarına dayanarak hassas plakın tanımlanmasında kullanılan majör ve minör kriterler Tablo 2'de sıralanmıştır. Koroner plakın yüksek riskli/hassas hale gelmesinde rol oynayabilecek hücresel mekanizmalar ise: Azalmış kollajen sentezi, kollajenazın lokal aktivitesindeki artış ve düz kas hücresi apoptozu olarak sıralanabilir. Bu moleküler değişiklikler en belirgin olarak plakın omuz kısmında, mekanik zorlanmanın en fazla olduğu noktada, görülür. Fibröz kapsülün bütünlüğünün bozulması özellikle doku faktörü olmak üzere pıhtılaşma öncüsü faktörlerin salgılanmasına ve trombüs oluşumuna yol açar. Ayrıca hassas plakta adventisyada artmış "vazo vazorum"lar gösterilmiştir. Bu "vazo vazorum"lar sızıntı yapmaya ve kanamaya meyilli olup plak içi hemoraji yoluyla aktivasyona yol açabilirler. Koroner vaskulatür boyunca çok sayıda hassas plak bir arada bulunabilir. Bu hassas plakların aktiviteleri farklı olabilir. Hassas plaklar koroner vaskulatür

boyunca sürekli olarak rüptüre olabilse de bazı plaklar tıkaçıcı trombüse ve klinik olaya yol açar (19). Diğer yandan, hassas plağın yırtılması sonucu oluşan trombotik komplikasyonlar klinik olarak sessiz kalabilir ve doğal seyirle plağın progresyonuna ve lümen içi daralmaya yol açabilir (20). Hassas plağın kararsız plağa dönüşerek klinik olaya yol açmasını tetikleyen uyarılar veya süreç kesin olarak bilinmemektedir.

Bununla birlikte her hassas plak da kararsız hale geçmeyebilir.

1. Yapısal veya enflamatuvar sebeplerle kararsız hale geçebilir
2. Aynı anda birkaç koroner arterde veya bir koroner arterde birden fazla bulunabilir
3. Haftalar, aylar hatta yıllar boyunca hassas plak olarak kalabilir
4. Fibrotik hale geçebilir

2.2.1.1. Yapısal olarak hassas plak

Merkezi lipid koru total lezyon alanını %40'tan fazla olan ve kapsül kalınlığı 65-150 µm arasında olan plaklar anjiyografik olarak anlamlı stenoza yol açmaksızın mekanik stres ve/veya kollajen yapısında zayıflamaya yol açacak enflamatuvar mekanizmaların aktivasyonu sonucu rüptüre olabilir. Stabil hastalarda da yapısal olarak hassas plağa sıklıkla rastlanabilir (21). Fakat bu yapısal olarak hassas olan plağın ne zaman ve ne sebeple (spazm, mekanik stres, akut enflamatuvar endotelial aktivasyon, kronik enflamasyon vb.) kararsız plak haline geçeceğini tayin etmek şu an için imkansız görülmektedir.

Tablo 1: Sorumlu koroner lezyonun altındaki patoloji

Rüptüre plak (%70)
• Stenotik (%20)
• Nonstenotik (%50)
Nonrüptüre plak (%30)
• Erozyon
• Kalsifiye nodül
• Diğer/Bilinmeyen

(*Davies MJ, Virmani R. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. Circulation. 1990; 82 (suppl II): II38-46 dan değiştirilerek uyarlanmıştır)

Tablo 2: Hassas plağın tanımı, majör ve minör kriterler**Majör kriterler**

- Aktif enflamasyon (makrofaj/monosit ve bazen T-hücre infiltrasyonu)
- Geniş lipid merkezi ile birlikte ince kapsül
- Endotelyal erozyon ile birlikte trombosit agregasyonu
- Fissüre olmuş plak

Minör kriterler

- Yüzeysel kalsifiye nodül
- Plak içi kanama
- Endotelyal disfonksiyon
- Pozitif yeniden şekillenme
- Parlak sarı renk

2.2.1.2. Fonksiyonel olarak hassas plak

Postmortem çalışmalarda suçlu lezyonların bir kısmının çatlak/yırtık olmaksızın tromboze olmuş plaklardan oluştuğu gözlenmiştir. Bu plakların hassasiyetinin en olası sebebi trombojenik yüksek riskli kan (trombojenitesi artmış sistemik dolaşımda olan kan) ve /veya lokal proenflamatuvar sitokinlerin trombozu uyarmasıdır. Bu bazen plak içi enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve geniş lipid koru olmaksızın olabilir (21). Bazı akut koroner sendromlu hastalarda multipl hassas plakların varlığı ile birlikte geniş çaplı endotelyal aktivasyon ve sistemik enflamatuvar göstergelerin artışı sadece plağın değil, trombojenitesi artmış kanın ve hatta hastanın hassas olduğunun işaretleridir (22). Koroner plağın yapısal veya fonksiyonel olarak hassasiyetinin belirlenmesinde kullanılabilecek kriterler Tablo 3'de sıralanmıştır.

Tablo 3: Koroner plağın hassasiyet göstergeleri

Plağa ait
Yapı / Morfoloji
Plağın kapsül kalınlığı
Plağın lipid korunun büyüklüğü
Plağın yarattığı lüminal daralma
Yeniden şekillenme (ekspansif veya konstriktif)
Aktivite/fonksiyon
Plak enflamasyonu (makrofaj dansitesi, monosit infiltrasyonunun miktarı, aktive T hücrelerinin dansitesi)
Endotelyal erozyon veya disfonksiyon (lokal nitrik oksit üretimi, endotelin anti/pro-koagulan özellikleri ve plağın oksidatif stresi)
Yüzeyel trombosit agregasyonu ve fibrin birikimi (rezidüel mural trombus)
Apoptoz
Anjiyogenesis, sızıntı halindeki vazo vazorumlar, plak içi kanama
Kapsülde matriks sindirici enzim aktivitesi (matriks metaloproteinaz 2,3,9, vb.)
Bazı mikrobiyolojik antijenler? (C. Pneumoniae)
Hassasiyeti gösterir serum markerlarının transkoroner gradiyenti
Damara Ait
Total koroner kalsiyum yükü
Total koroner vazoreaktivitesi (endotelyal fonksiyon)
Total arteriyel plak yükü (periferik dahil, karotis vb.)

(*Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. Circulation 2003;108:1664-72'den değişik- tirilerek uyarlanmıştır)

2.2.1.3. Hassas (trombojenik) kan enflamasyonun serum göstergeleri

C-reaktif protein (CRP): C reaktif protein asemptomatik popülasyonda gelecekteki koroner olayların güçlü bir prediktörüdür (23). Sistemik enflamasyonun nonspesifik bir göstergesi olmakla birlikte endoteli aktive eder, plakta birikir. Bu özellikleri plak enflamasyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir.

Interlökin-6 (IL6): Interlökin 6, akut koroner sendromda kan seviyeleri artar. Aynı popülasyonda gelecekteki koroner olay riskini de tahmin ettirir (24). Ayrıca sağlıklı bireylerde plazma solübl CD40 ligand artışı artmış vasküler olay riskini belirleyebilir (11).

Gebelikle ilişkili plazma protein A (PAAP-A): Gebelikle ilişkili plazma protein A, plazma seviyeleri akut koroner sendromda yükselir. Artmış kan seviyesi aterosklerotik plağın instabilitesini de gösterebilir (25).

Endotelyal progenitör hücreler (EPC): Endotelyal progenitör hücreler, (CD34+, KDR+) sayısındaki azalma gelecekteki kardiyovasküler olay sıklığındaki artmayla birliktedir. Tablo 4'te ayrıca akut koroner sendromu tetikleyebilecek, hiperkoagülabl/hassas kanın olası göstergeleri sıralanmıştır.

Tablo 4: Hassasiyetin kan göstergeleri (Hiperkoagülabilitéye işaret eden)

Kanın hiperkoagülabilitésinin göstergeleri (fibrinojen, D-dimer, faktör V Leiden)
Artmış trombosit aktivasyon ve agregasyonu (trombosit IIb/IIIa gen polimorfizmi)
Artmış koagülasyon faktörleri (faktör V, VII, VIII, XIII ve von Willebrand faktör)
Azalmış antikoagülasyon faktörleri (protein S ve C, trombomodulin, antitrombin III)
Azalmış endojen fibrinoliz aktivitesi (azalmış t-PA, artmış PAI-1)
Diğer trombojenik faktörler (antikardiyolipin antikorları, trombositoz, polisitemi, diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi)
Artmış viskozite
Geçici hiperkoagülabilité (sigara, dehidratasyon, infeksiyonlar, östrojen)

2.2.2. Hassas Plağın invazif Tanı Yöntemleri

2.2.2.1. Anjiyoskopi

Normal koroner arter anjiyoskopik olarak parlak beyaz görünürken aterosklerotik plak anjiyoskopik görünüşüne göre beyazdan sarıya doğru kategorize edilir. Anjiyoskopik olarak sarı plaklar çoğunlukla suçlu lezyonlarda görülür ve sarı renk yoğunluğunun artışı plağın rüptüre ve tromboza meyili ile paraleldir (26). Anjiyoskopi çalışmaları miyokard infarktüsü sırasında koroner sirkülasyonda multipl hassas plak rüptürleri olduğunu göstermiştir. Bu bulgu plak rüptürü için sistemik

tetikleyicilerin varlığını düşündürmektedir (27). Ayrıca lipid düşürücü tedavi ile plak renginde değişiklik olduğu bildirilmiştir (28).

2.2.2.2. Optikal Koherans Tomografi (OCT)

Damar duvarına karşı yönlendirilen kızıl ötesi ışık kaynağından geriye yansıyan optik ekoların ölçümüdür. Koroner plağın morfolojisinin değerlendirilmesi ve ince fibröz kapsülün belirlenmesinde yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. İntravasküler ultrasonografi göre intimal hiperplazinin ve lipitten zengin plağın belirlenmesinde IVUS'a üstündür. Otopsi çalışmalarında makrofaj infiltrasyonunun belirlenmesi ve kantifikasyonunda da duyarlı bir yöntem olduğu belirlenmiştir. Optikal koherans tomografinin yapısal detayları belirleme kabiliyetine eklenen spektroskopik analizler (OCT elastografi) hassas plağın tayininde daha ayrıntılı bilgiler vermektedir. Yeni geliştirilen sistemlerde 0.014 inç tel üzerine monte edilmiş olup küçük koroner arterlerde bile kullanımı kolaylaşmıştır.

2.2.2.3. Termografi

Hassas plakta lokal makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu, matriks metaloproteinazlarının aktivasyonu gibi enflamatuvar mekanizmaların aktive olduğu bilinmektedir. Bu artmış lokal enflamatuvar aktivite lokal ısı artışına sebep olmaktadır. Bu ısı artışı özel termografi kateterleri ile belirlenebilir (0.05C farklılığı belirleyebilir) (29).

Koroner arterde ısı farklılığı en fazla akut koroner sendromla başvuran hastada tespit edilir. Ayrıca koroner arter hastalığının patogenezinin en önemli parçalarından biri olan enflamasyonu gösterir hücresel adezyon molekülleri ile akut koroner sendromdan sorumlu plakta ölçülen ısı farklılığı arasında yakın ilişki mevcuttur (30). Plak stabilizasyonuna yönelik statin tedavisi ile tespit edilen ısı farklılığında azalma görülmüştür. Bu bulgu ayrıca statinlerin antienflamatuvar etkilerine de bir örnektir.

Fakat henüz, saptanan ısı farklılığının plak hassasiyetine spesifik olmaktan çok genel enflamasyon halinin bir göstergesi olabileceği de düşünülmektedir. Ayrıca spektroskopi, damar içi manyetik rezonans görüntüleme diğer sofistike görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır.

Tüm bu yöntemlerin hassas plağın tayininde birbirlerine göre kıyaslaması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Hassas plağın tayin yöntemleri

Görüntüleme	Rezolüsyon	Penetrasyon	Fibröz kep	Lipid çekirdek	Enflamasyon	Ca	Trombus
IVUS	100 µm	İyi	+	++	-	+++	+
Angiyoskopi	?	Zayıf	+	++	-	-	+++
OCT	10 µm	Zayıf	+++	+++	+	+++	+
Termografi	0.5mm	Zayıf	-	-	+++	-	-
Spektroskop	-	Zayıf	+	++	++	++	-
IV MRI	160 µm	İyi	+	++	++	++	+

IV MRI - intravasküler manyetik rezonans görüntüleme, IVUS - intravasküler ultrasonografi, OCT - optikal koherans tomografi

Yakın geçmişte tanımlanmış olan hassas veya yüksek riskli plak veya hassas hasta kavramı klinik olarak büyük önem taşımakta olup aynı zamanda kardiyolojinin en heyecan verici araştırma alanlarından biri halini almıştır. Hassas plağın zamanında tayini ve tedavisine yönelik çalışmalar sürmektedir. Bu alandaki gelişmeler olası kurbanların zamanında tanınıp tedavisine olanak sağlayarak modern kardiyolojinin gelişiminde çok önemli bir adımı oluşturacaktır.

2.3. KORONER İÇİ ULTRASONOGRAFİ (IVUS)

Koroner anjiyografinin sahip olduğu bazı sınırlılıklar koroner damar içi görüntülemenin gerekliliğinin esasını oluşturmaktadır. Koroner anjiyografi, damar lümeni içindeki kontrast maddenin oluşturduğu lümen görüntülerinin sağlanması esasına dayanmaktadır oysa ki ateroskleroz damar duvarı boyunca yaygın olan bir patolojidir. Koroner anjiyografi koroner arter hastalığının anatomik ciddiyetinin belirlenmesi için öncelikli bir yöntem olarak kullanılmasına rağmen birçok çalışmada doğruluğu sorgulanmaya başlanmıştır (31, 32). Anjiyografinin yorumlanmasında klinik olarak anlam taşıyan gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlikler açığa çıkmıştır (33). Koroner anjiyografi lümen görüntülerini sağlarken, egzantrik yerleşimli lezyonları tam gösterememesi, diseksiyon ve trombus gibi damar duvarına ve lümenine ait patolojik durumları tanımlamadaki belirsizliği ve ateromatöz plağın büyüklüğü ve kompozisyonu hakkında yeterli bilgi verememesi gibi eksiklikleri vardır. KAH ciddiyetinin anjiyografi ile belirlenmesini zorlaştıran başka bir durum da, koroner yeniden biçimlenmedir (34). İlk kez Glagov tarafından tanımlanan bu süreçte

ateroskleroz içeren segmentlerde damar dış duvarının dışa doğru yer değiştirmesi görülür (34). Böylelikle koroner arter plağı damar duvarı kesit alanının % 40'ı büyüklüğe ulaşınca kadar lümen azalmasına yol açmayabilir hatta plak alanının damar kesit alanının % 40'ından az olması durumunda damar lümeninde genişleme görülebilir (aşırı kompensasyon).

IVUS görüntülemesine özgü birçok özellik aterosklerotik koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Ultrasonografiun tomografik görüşü lümenin 360°lik görüntülenmesine olanak verir. Kesit görüntülerinde lümen alanının planimetrik olarak ölçek kullanmaya gerek olmadan ölçülebilmesi önemli bir özelliğidir. Konvansiyonel anjiyografi ile aterosklerozun ciddiyetini değerlendirmenin zor olduğu yaygın hastalıklı segmentlerde, bifurkasyon noktalarında, ostial bölgelerde ve egzantrik yerleşimlerde tomografik görüş açısına sahip ultrasonografinin avantajı büyüktür (35).

2.3.1. Teknik ve Donanım

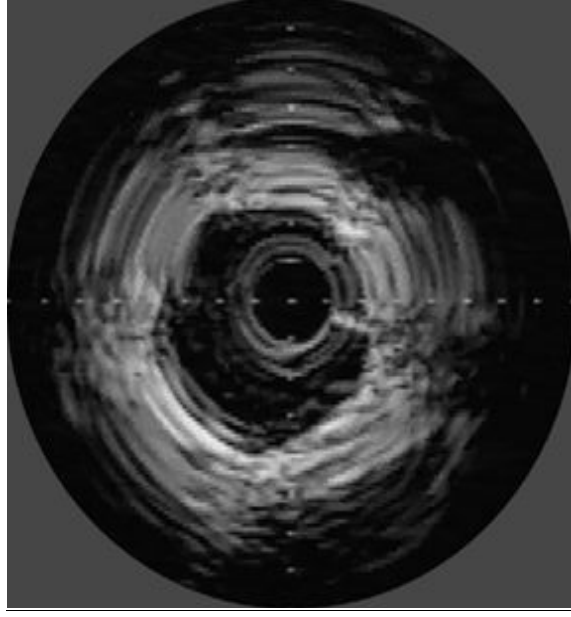
Günümüzde iki ayrı IVUS sistemi kullanılmaktadır:

1) Mekanik sistemler (mekanik olarak dönen transduserler), 2) Elektronik sistemler (Elektronik çok elemanlı transduserler, sabit düzenlenmiş sistemler).

Mekanik sistemlerde bir kateter kılıfının uç kısmında kateter içine yerleştirilmiş tek bir transduser mevcuttur. Bu sistemlerde, ya bu transduser veya transduser komşuluğundaki bir ayna, kateter proksimaline yerleştirilmiş bir motor aracılığıyla döndürülür. Bu sistemlerde, ya bu transduser veya transduser komşuluğundaki bir ayna, kateter proksimaline yerleştirilmiş bir motor aracılığıyla döndürülür. Motor ile transducer veya ayna arasındaki bağlantı bükülebilen bir gövde aracılığıyla olmaktadır. Transduser veya aynanın dönme hızı 30 devir/sn civarındadır. Elektronik sistemlerde mekanik sistemlerden farklı olarak dönen bir piyezoelektrik transduser yoktur. Bu sistemlerde kateter uç kısmına dairesel olarak yerleştirilmiş küçük transduserler (64'e kadar varan sayıda) vardır ve ultrasonografi dalgaları ile tarama elektronik olarak bir transduserden ötekine kaydırılarak yapılmaktadır. Transduserlerin proksimaline yerleştirilmiş mikroçipler kullanılarak salınan ve geri dönen ultrasonografi dalgaları değerlendirilir.

Her iki sistem de 360°'lik bir alanda tarama yapabilmekle birlikte birbirlerine göre bazı avantaj ve dezavantajlara sahiptirler. Mekanik sistemlerde döndürme işlemini gerçekleştiren motor kısmı ile kateter ucundaki transducer (veya ayna) arasındaki bağlantıyı sağlayan gövde kısmı (drive-shaft), bu sistemlerin bükülebilirliklerini (fleksibilitelerini) azaltmaktadır. Bu nedenle kıvrımlı damarlarda mekanik sistemlerin sürücü gövde kısmının sürtünmesine bağlı olarak "non-uniform rotasyonel distorsiyon (NURD)" denen artefakt gelişebilir. Elektronik sistemlerin bükülebilirlikleri daha fazla olduğundan bu artefakt gözlenmez. Elektronik sistemlerin hazırlanması ve kullanımı daha kolay olmakla birlikte, bazı araştırmacılar görüntü kalitesi açısından mekanik sistemlerin daha üstün olduğunu düşünmektedirler. Ancak son zamanlarda mekanik ve elektronik sistemlerin birbirine göre dezavantajları anlamlı ölçüde azaltılmıştır.

Intrakoroner incelemeler için 20-40MHz gibi yüksek frekanslar kullanılır. IVUS kateterlerinin çapları 2.9 – 3.5 Fr arasında değişmektedir. Kateterler 6-7 Fr kılavuz kateterlerin içinden geçerek, 0.014 inç anjioplasti kılavuz teli üzerinden incelenmek istenilen damar distaline ilerletilebilirler. İşlem öncesi ACT > 250 olacak şekilde antikoagülsayonun sağlanması ve koroner vasospazmı önlemek için intrakoroner nitrogliserin uygulanması önerilmektedir. Kateterler operatör tarafından ilerletilip geri çekilebileceği gibi, dışarıdan motorize geri çekme cihazları ile sabit hızda geri çekme ile görüntüleme işlemi yapılabilir.



Şekil 1: Sıklıkla mekanik kateter kullanımıyla görülebilen artefakt; Non-uniform rotasyonel distorsiyon (NURD)

Güvenilirlik

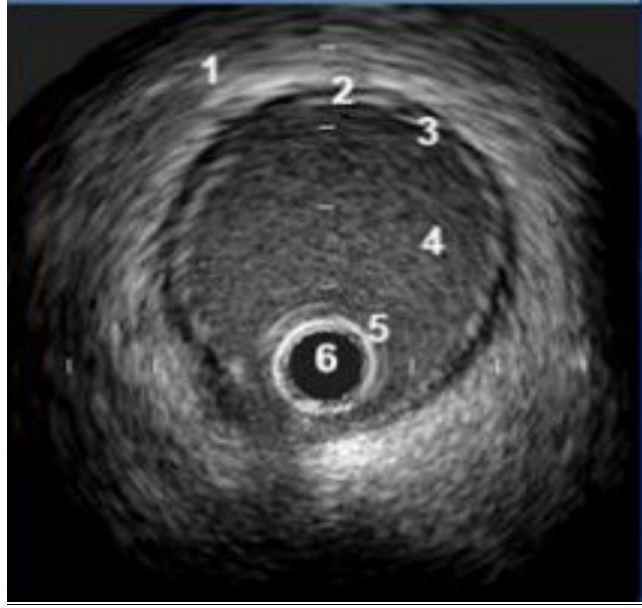
İntravasküler ultrasonografi birçok klinik durumda ve çoğu revaskülarizasyon işlemini takiben güvenle yapılmış, az sayıda ciddi istenmeyen etkilere yol açmıştır (36). Özellikle ince damarların tetkiki sırasında gelişebilecek disseksiyon ve trombüs oluşumu ender görülür. En sık rastlanan komplikasyon %5-10 oranında izlenip intrakoronar nitrogliserine cevap veren fokal koroner spazmdır.

2.3.2. Görüntülerin yorumlanması ve IVUS ile yapılan ölçümler

İntravasküler ultrasonografi incelemesinde damar lümeni ekodan fakir karanlık bir alan olarak gözlenir. Ultrasonografi kateteri lümen ortasında, etrafı ekodan yoğun parlak bir hale ile çevrili olan küçük, yuvarlak karanlık bir alan olarak görülür. Kateterin etrafındaki ekodens bu hale transduserin osilasyonuna bağlı olarak oluşur ve "ring-down artefaktı" olarak adlandırılır. Damar lümeni içinde ultrasonografi dalgalarının kanın hareketli elemanlarından yansımaya bağlı olarak oluşan hareketli beneklenmeler görülür. Bazen disseksiyon gibi lümenle ilişkili olabilen patolojilerin değerlendirilmesinde faydalı olabilen bu beneklenme görüntüsünün yoğunluğu

kullanılan ultrasonografi dalgasının frekansına ve kan akım hızına göre değişir. Kan akım hızının yavaşlaması veya yüksek frekanslı transduserin kullanılması bu beneklenme görüntüsünü daha belirgin hale getirir ve bazen bu nedenle kan-doku yüzeyinin ayırımında güçlüğü neden olabilir.

Normal bir koroner arterde lümen duvarını çevreleyen ekodan yoğun tabaka intima'dır. Medya ise subintimal bölgede ekodan fakir ayrı bir tabaka olarak gözlenir. En dışarda da ekodan yoğun adventisiya tabakası izlenir (Şekil 2).



Şekil 2: IVUS ile damar kesiti tabakaları

1. Adventisiya tabakası
2. Media tabakası
3. İntima
4. Lümen
5. Ring down
6. Kateter

IVUS ile yapılan bazı ölçümler:

1) Lümen ile ilgili ölçümler: Lümen ölçümleri intimal tabakanın en içteki kenarı esas alınarak yapılır.

Lümen kesit alanı (Lümen KA): İntimal tabakanın en içteki kenarından çizilen daire alanıdır.

Minimum ve maksimum lümen çapları: Lümenin bir kenarından diğer kenarına uzanan ve lümen merkezinden geçen en kısa ve en uzun mesafelerdir.

Lümen egzantrisitesi: (Maksimum lümen çapı – minimum lümen çapı/ maksimum lümen çapı) x 100 formülünden hesaplanır.

Lümen alanı darlığı :(Referans lümen KA – minimum lümen KA / referans lümen KA) x 100. Bu ölçüm anjiyografik olarak hesaplanan darlık yüzdesine benzerdir.

2) Eksternal elastik membran (EEM) ile ilgili ölçümler: Adventisya ile medianın birleştiği parlak ekolu sınır eksternal elastik membranın sınırlarını oluşturur.

EEM KA : EEM sınırlarının çizilmesiyle oluşan alandır. Bu ölçüm için alternatif olarak damar alanı ya da total damar alanı gibi tanımlamalar kullanılmakla birlikte EEM kesit alanı kullanılması tercih edilir. EEM KA yan dal ya da kalsifikasyona bağlı akustik gölgelenme varlığında güvenilir olarak yapılamaz.

Maksimum ve minimum EEM çapları: EEM'nin bir ucundan diğerine uzanan ve damarın merkezinden geçen en uzun ve en kısa mesafelerdir.

3) Aterom (plak) ile ilgili ölçümler: Internal elastik membran (İEM) IVUS ile net olarak ayırdedilemediği için, plak ile ilgili ölçümler EEM ve lümen KA farkı alınarak hesaplanır. İEM ince olduğu için plağın pratikte bu şekilde hesaplanması bir problem oluşturmamaktadır. Plak ile ilgili ölçümler plak + media ölçümleri olarak ifade edilebilmektedir.

Plak KA : EEM KA – Lümen KA

Maksimum ve minimum plak kalınlığı : EEM ile lümen kenarı arasındaki uzaklığın maksimum ve minimum olduğu mesafedir. Kenarları birleştiren çizgilerin uzantıları lümenin merkezinden geçecek şekilde ölçüm alınmalıdır.

Plak egzantrisitesi:(Maksimum plak kalınlığı – minimum plak kalınlığı /maksimum plak kalınlığı) x 100.

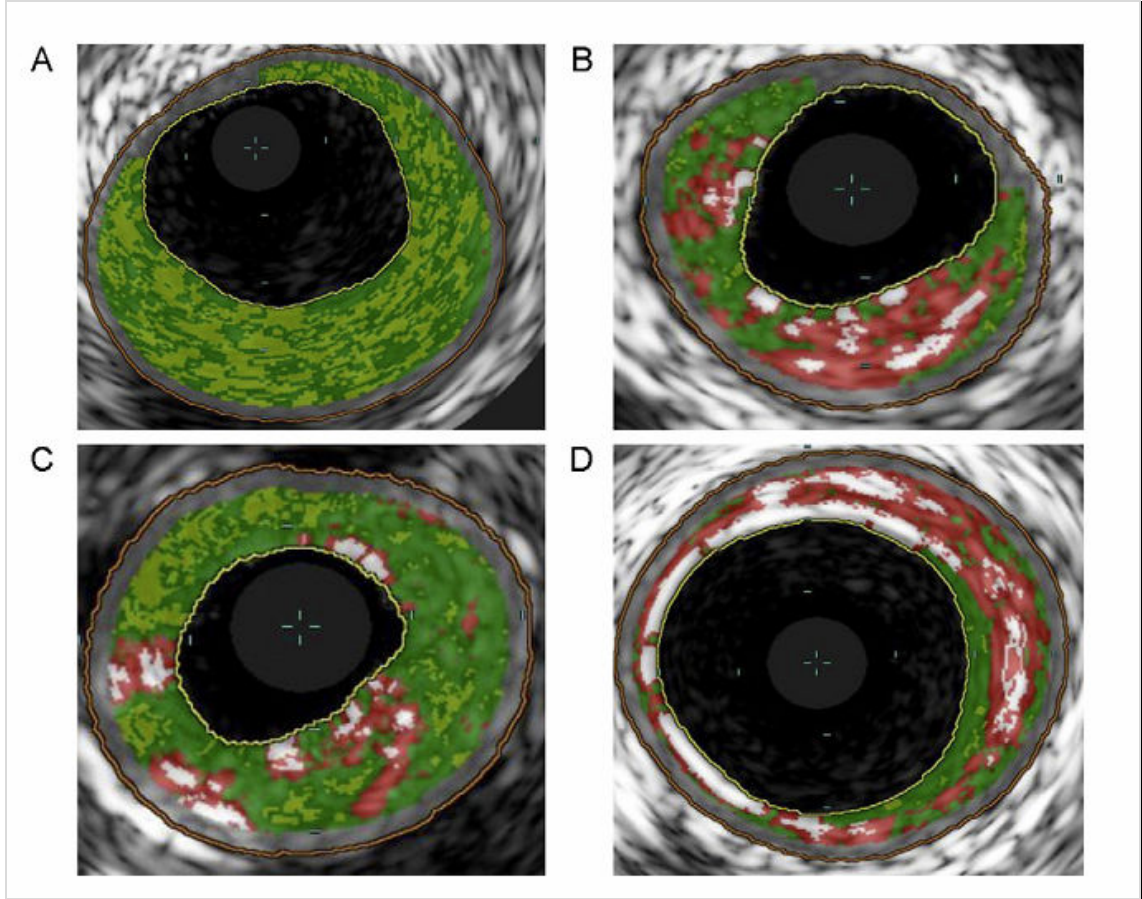
Plak yükü: Plak KA/ EEM KA. Bu ölçüm yalnızca plak tabakasının büyüklüğü hakkında bilgi verir, lümen darlık derecesi hakkında bilgi vermez.

2.3.3. Sanal histoloji IVUS (VH – IVUS)

IVUS, koroner arter damar duvarını in vivo inceleyen altın standart modalite olarak kabul edilmektedir (37). Klinik pratikte, KAH'ı kantitatif değerlendirmede IVUS önemli bir tanı aracıdır. Dolayısıyla yeni stent dizaynı gibi girişimsel tedaviler veya ateroskleroz progresyon-regresyon çalışmalarında, IVUS tercih edilen görüntüleme yöntemi olmuştur. Fakat koroner damar duvarı ile plak morfolojisinin siyah beyaz görüntüsü koroner plak doku komponentlerinin vizüel olarak tanınması altın standart olan histopatolojiye kıyasla daha zordur. Bununla birlikte, Sanal Histoloji IVUS (VH-IVUS, Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, CA, USA), iMAP-IVUS (Boston Scientific, Santa Clara, CA, USA), Integrated Backscatter IVUS gibi yeni IVUS bazlı yöntemlerle bu zorlukların kısmi olarak üstesinden gelinmiştir.

İlk ticari radyofrekans (RF)-sinyal bazlı doku içerik analizi aracı, sanal histoloji (VH-IVUS, Volcano Therapeutics) yazılımıydı. 20 MHz, 2.9Fr transduser katater (Eagle Eye Gold Volcano Therapeutics) veya 45 MHz 3.2Fr rotasyonel katater (Revolution, Volcano Therapeutics) kullanılarak yansıyan RF sinyalinin analizi ile aterom plak içeriğinin daha detaylı tanımını sağlamaktadır. Koroner plaklardaki doku içeriğini analiz etmek için bu tekniğin ana prensibi, siyah-beyaz IVUS'da olduğu gibi sadece yansıyan RF sinyallerinin amplitüdü değil aynı zamanda frekanslarının da (elektrokardiyogram eşliğinde) kullanılmasıdır. Bu bilgiler birleştirilerek otoregresyon modellerinde ve daha sonrasında (1) Fibröz doku (koyu yeşil), (2) Fibröz-yağlı doku (açık yeşil), (3) Nekrotik çekirdek (kırmızı) ve (4) Yoğun kalsiyum (beyaz) olan 4 temel plak doku bileşenini belirleyen tanımlama yapılabilmektedir (38). VH-IVUS'un plağın doku karakteristiklerini tanımadaki güvenilirliği birçok in vivo ve in vitro çalışmada gösterilmiştir. VH-IVUS yönteminin fibröz dokuyu saptamadaki kesinliği % 93.4, fibröz-yağlı doku için % 94.6, nekrotik çekirdek için % 95.1 ve yoğun kalsiyum için % 96.8 olarak saptanmıştır (39). Koyu yeşil olarak tanımlanan fibröz doku, fibröz alanda lipitten yoksun kollajen fibril yığınlarından oluşur. İnflamasyonu gösteren herhangi bir doku karakteri içermez. Fibröz – yağlı (fibrofatty) doku açık yeşil ile kodlanır ve gevşek bağlı kollajen fibrilleri ile lipid kümelerini içerir. VH – IVUS yazılımında kırmızı olarak gösterilen nekrotik çekirdek (necrotic core) yüksek miktarda lipid, ölü lenfosit ve köpük hücrelerin artıklarından oluşur. Az miktarda kollajen fibrili vardır ya da hiç kollajen bulunmayabilir dolayısıyla plak dokusunun mekanik stabilitesi zayıftır. Ölü hücre veya plak içi hemorajiye bağlı olarak mikrokalsifikasyonlar var olabilir. Beyaz

renkle tanımlanan yoğun kalsiyum dokusu da kompakt kalsiyum kristallerini içermektedir.



Şekil 3: VH-IVUS ile plak sınıflandırılması

A: Fibröz yağlı plak

B: Orta derecede nekrotik çekirdek içeren fibröz plak

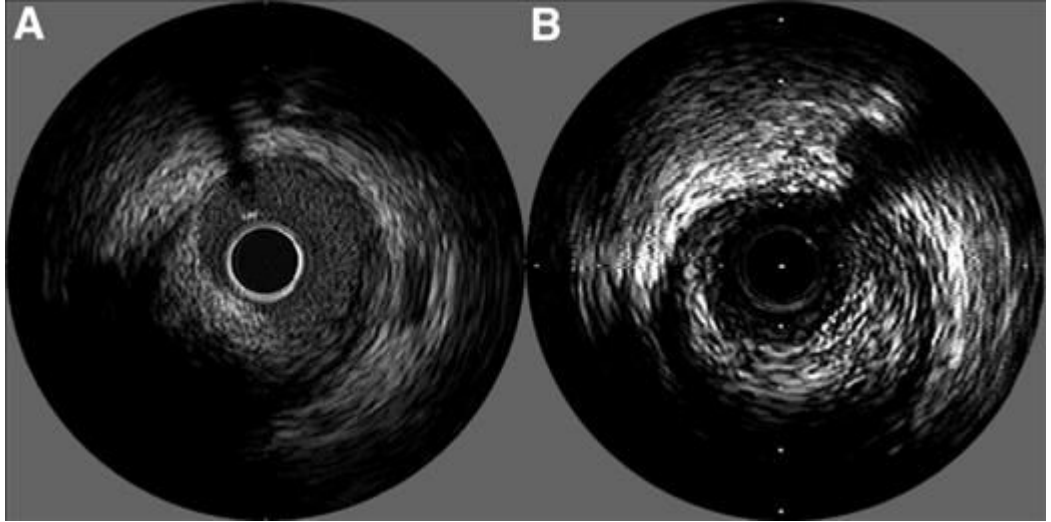
C: Hafif derecede nekrotik çekirdek içeren fibröz yağlı plak

D: Nekrotik çekirdek ile çevrili yoğun kalsiyum içeren fibröz plak

1. Plak sınıflandırılması:

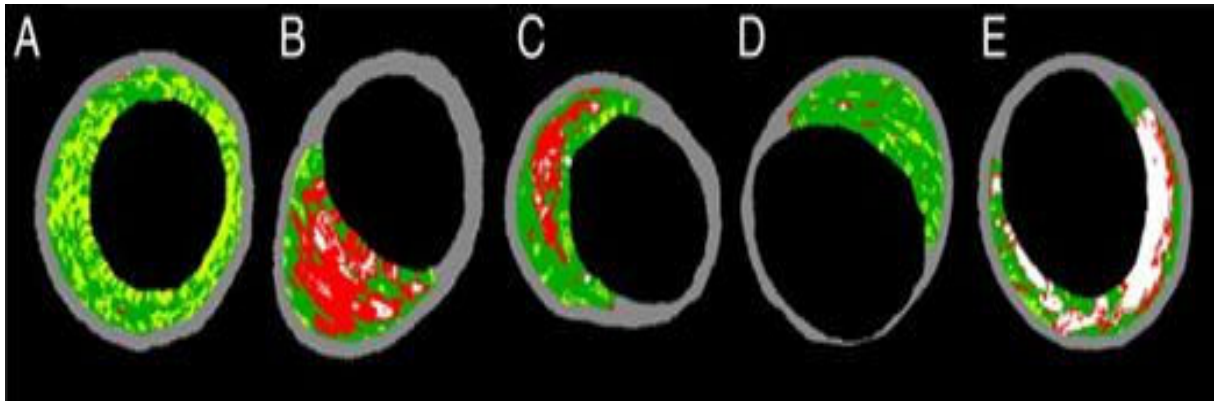
- a) Plak: Plak yükünün 3 ardışık yüzey alanında % 40 ve üzerinde olması plak tanımlanması için gereklidir.
- b) Fibroaterom (VHFA): Plak tanımına ek olarak %10'dan fazla nekrotik çekirdek bulunan plaklardır.
- c) İnce fibröz kapsüllü fibroaterom (TCFA, İKFA): Plak yükünün % 40'ın üzerinde olduğu 3 ardışık yüzey alanının her birinde nekrotik çekirdek oranının % 10'dan fazla olması ve nekrotik çekirdeğin lümen ile 30 derece ve üzerinde temas halinde olmasıdır. % 10 ve üzerinde yoğun kalsifikasyon görülen TCFA kalsifiye ince kapsüllü fibroaterom olarak adlandırılmaktadır.
- d) Kalın fibröz kapsüllü fibroaterom (VHThCFA): İnce fibröz kapsüllü fibroaterom kriterlerini doldurmayan fibroateromlardır.
- e) Fibrokalsifik plak (VHFCa): Üç ardışık yüzey alanının her birinde %10 ve üzerinde kalsifikasyon saptanan ve fibroaterom tanımını doldurmayan plaklardır.
- f) Patolojik intimal kalınlaşma (VHPIT): Fibroaterom ve fibrokalsifik plak tanımına uymayan ve ön planda fibröz doku içeren plaklardır (40). (Şekil: 5)

Ayrıca gri zon IVUS incelemesinde görülebilen ayrı bir plak türü de hipoekoik 'attenuated' plaklardır. Bu plak türü yoğun kalsifikasyon olamamasına rağmen büyük, ekolüsen plakların arkasındaki akustik gölgeleneme gösteren hipoekoik alan içeren plaklara verilen isimdir. Klinik anlamda plak hassasiyeti 'vulnerabilite' ile ilişkili olduğu saptanmıştır (41). (Şekil 4)



Şekil 4: Hipoekoik plak: Yoğun kalsifikasyonun olmadığı alanda hipoekoik plak (zayıf eko alanları) görünümü saptanmasıdır.

- A) Saat 6 ile 9 arasında hipoekoik (attenuated) plak mevcudiyeti
 B) Saat 5 ile 8 arasında hipoekoik (attenuated) plak mevcudiyeti



Şekil 5: VH-İVUS ile Plak Tipleri

- A: Patolojik İntimal Kalınlaşma
 B: İnce Fibröz Kılıflı Fibroaterom
 C: Kalın Fibröz Kılıflı Fibroaterom
 D: Fibrotik Plak
 E: Fibrokalsifik Plak

Klinik kullanımda VH-IVUS'un rolü:

Ani kardiyak ölüm nedeniyle kaybedilen hastaların otopsi çalışmalarından elde edilen bulgulara göre sorumlu patofizyoloji plak rüptürü ve sonrasında eklenen trombozdur (42). Koroner tromboz üç farklı plak histolojisi ile ilişkilidir; plak rüptürü, plak erozyonu ve kalsifik nodüller. Plak rüptürüne yol açabilme riski yüksek olan plaklar hassas (vulnerable) plak olarak tanımlanmıştır. Plak rüptürünün histolojik prekürsörü olarak tanımlanan ince fibröz kapsüllü fibroaterom (TCFA), fibröz kılıf çapının $< 65\mu\text{m}$ olduğu, iyi gelişmiş nekrotik çekirdek içeren, makrofajlarla infiltrate olan lezyon olarak tanımlanmıştır (43). TCFA'yı saptamak için VH-IVUS teknolojisi de kullanılmıştır. Ancak VH-IVUS'un aksiyal çözünürlüğü $150\mu\text{m}$ ve uzunlamasına çözünürlüğü $240\mu\text{m}$ olduğu için fibröz kılıf kalınlığı gerçek değeriyle ölçülemez. Buna göre VH – IVUS ile plağın TCFA olarak tanımlanması için gerekli özellikler; plak yükünün % 40'ın üzerinde olduğu 3 ardışık yüzey alanının her birinde nekrotik çekirdek oranının % 10'dan fazla olması ve nekrotik çekirdeğin lümen ile 30 derece ve üzerinde temas halinde olmasıdır (44). Elli beş hastanın VH-IVUS ile incelendiği bir çalışmada TCFA'nın AKS'de daha sık ve sıklıkla arterin proksimal segmentlerinde olduğu bildirilmiştir. Pozitif yeniden biçimlenme olarak tanımlanan, aterom plağın olduğu damar duvarında EEM'nin dışı doğru genişlemesinin unstabil plaklardaki özelliklerden biri olduğu gösterilmiştir. Bu bilgi temel alınarak yapılan bir VH-IVUS çalışmasında araştırmacılar, pozitif yeniden biçimlenme (remodelling) gösteren lezyonların diğerlerine göre daha geniş nekrotik çekirdek ve daha az fibröz doku içerdiklerini saptamışlardır (45,46).

Yakın zamanda VH-IVUS bulguları ile perkütan koroner girişim sonrası distal embolizasyon arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar da yayınlanmıştır. Akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü geçiren hastalar stent implantasyonu sonrası VH-IVUS ile değerlendirildiğinde, nekrotik çekirdek volümünün ST segment re-elevasyonunu (dolaylı olarak distal embolizasyonu) öngördürücü özelliğinin diğer histopatolojik plak tiplerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (47). Stabil angina pectoris hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada da stent implantasyonu sırasında embolize olan partikül sayısının, nekrotik çekirdek içeriği fazla olan lezyonlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (48). Perkütan koroner girişim sonrası kardiyak enzim yüksekliğinin (miyonekroz) girişim öncesi VH-IVUS ile belirlenen plak

özellikleri ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, en düşük lümen alanındaki mutlak nekrotik çekirdek alanının, girişim sonrası enzim yüksekliğini öngördürücü bağımsız değişken olduğu saptanmıştır (49).

Koroner arter lezyonlarının doğal seyrini ve plak tiplerinin progresyonlarını VH-IVUS ile inceleyen iki büyük ölçekli çalışma yakın zamanda yayınlandı. Kubo ve arkadaşlarının iki yüz onaltı lezyon inceledikleri çalışmada, lezyonlar patolojik intimal kalınlaşma (PIT), VH – TCFA, kalın fibröz kılıflı (kapsüllü) fibroaterom, fibröz plak ve fibrokalsifik plak olarak doku karakteristiklerine göre sınıflandırılmış ve on iki ay sonra gri skala IVUS ve VH – IVUS ile tekrar değerlendirilmiştir. Takipte VH-TCFA plakların % 75'inin iyileştiği, TCFA olarak kalan lezyonların ise koroner arterlerde daha proksimal yerleşimli oldukları saptanmıştır. Yeni gelişen VH-TCFA'ların daha çok PIT ve kalın fibröz kılıflı fibroateromlardan geliştiği, PIT, VH-TCFA ve kalın fibröz kılıflı fibroaterom olarak sınıflandırılan plakların fibröz ya da fibrokalsifik plak tiplerine göre daha fazla progresyon gösterdiği gözlemlenmiştir (50).

İkibin onbir içerisinde yayınlanan ve 700 adet akut koroner sendrom hastasının dahil edildiği çalışmada, her üç epikardiyal arter de gri skala IVUS ve VH – IVUS ile incelenmiş, üç yıllık takip sonucu majör kardiyak olayların % 12.9'u indeks olay için sorumlu olan lezyonda meydana gelirken, %11.6'sında sorumlu olmayan arterde meydana geldiği görülmüştür. Üç yıllık takipte sorumlu olmayan lezyonlar incelendiğinde; en düşük lumen alanının $\leq 4\text{mm}^2$ olması major kardiyovasküler olay riskini 3 kat, plak yükünün $\geq \% 70$ olması riski 5 kat ve sorumlu olmayan lezyonların VH –TCFA plak içermesinin riski 3 kat artırdığı görülmüştür. Bu 3 kriterin birarada görülmesi ise 3 yıllık takipte major kardiyovasküler olay riskini % 18 oranına çıkarmaktadır. Ayrıca insulin gerektiren tip 2 diyabetes mellitusun ve daha önce perkütan koroner girişim geçirmenin major kardiyovasküler olay insidansını 3 kat artırdığı saptanmıştır (51).

İkibin onbir yılında yayımlanan başka bir çalışmada stent implantasyonu gerektiren 135 stabil ve unstabil angina pectoris hastasının sorumlu lezyonları IVUS ve optic koherens tomografi eşliğinde zayıf eko içeren (hipoekoik) alanlar yönünden incelenmiştir. Hipoekoik plak varlığında TCFA içeren plak oranının, plak yükünün daha fazla, fibröz kılıf kalınlığının daha az ve perkütan koroner girişim sonrası CK-MB düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (52).

2.4. DİYABETES MELLİTUS

2.4.1. Tanım ve Sınıflama

Diyabetes Mellitus (DM), mutlak ya da göreceli insülin eksikliği sonucunda ortaya çıkan heterojen, hiperglisemiyle seyreden metabolizma bozukluklarına verilen genel addır. Çeşitli semptomlarla (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı, görme bulanıklığı, polifaji) seyreder ve kronik hiperglisemi nedeniyle uzun vadede çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları, hasar ve yetmezlik tablolarına yol açar.

DM, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından yakın zamanda yeniden sınıflandırılmış ve bu sınıflandırma etiyolojik bir temele dayandırılmıştır. Yeni sınıflama insüline bağımlı ve bağımlı olmayan ifadelerini ortadan kaldırmıştır. Buna göre Tip 1, Tip 2, diğer spesifik tipler (sebebi tam olarak belirlenebilen) ve gestasyonel DM olmak üzere 4 ana kategori mevcuttur (53). Tip 1 DM otoimmün mekanizmalarla insülin üreten pankreas beta hücrelerinin harabiyeti sonucu mutlak insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Ancak bazıları beta hücresi kaybına neden olan idiyopatik veya bilinmeyen bir sürece sahiptirler. Tip 2 DM ise esas olarak insüline duyarlı dokular olan çizgili kas, yağ dokusu ve karaciğerde insülin rezistansına ikincil olarak ortaya çıkar ve insülin salınımında göreceli eksiklikle karakterize klasik formdur. Etiyoloji bilinmemektedir. Hem çocuklarda ve hem de erişkinlerde görülebilmektedir ve sıklıkla da obezite ile ilişkilidir. Genel olarak her 100 diyabetik bireyden 85-90' ında Tip 2 DM, geri kalan 10-15' inde de Tip 1 DM olduğu bilinmektedir. Sebebi bilinen diyabet formları aralarında, MODY'nin (maturity-onset diabetes of the young) çeşitli alt gruplarının bulunduğu "diğer spesifik tipler" başlığı altında toplanmaktadır (54).

2.4.1.1. Tanı Kriterleri

Diyabet alanında Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association-ADA-2010) tanı kriterleri geçerliliğini sürdürmektedir. Diyabet tanısı için 4 seçenek mevcuttur:

- i. Kan HbA1C düzeyinin % 6,5'e eşit veya daha fazla saptanması (Standartlara uygun sertifikaya sahip bir laboratuvar da bakılması şartıyla)

- ii. Hipergliseminin klasik semptomları bulunan bir hastada, günün herhangi bir saatinde, yemek zamanıyla ilişkisine bakılmaksızın, rastgele bakılan plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl' ye eşit ya da daha fazla bulunması
- iii. Son 8 saatte kalori alımı olmaksızın aç karnına ölçülen plazma glukozunun 126 mg/dl veya üzerinde saptanması
- iv. Standart 2 saatlik oral glukoz tolerans testi(OGTT) yapılması; testin 2. saatinde plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde saptanması (Hastadan testten önceki 3 gün boyunca günde en az 150 gr karbonhidrat tüketmesi, fiziksel olarak inaktif olmaması istenir. Daha sonraki gece 8 saatlik açlığı takiben 75 gr glukoz suda eritilerek hastaya içirilir ve 2 saat sonra plazma glukozu bakılır) (55).

Yukarıda da belirtildiği gibi, bu testler tek başına bir kereye mahsus yapıldıklarında kesin tanı için yeterli olmayıp, ya bir başka gün tekrarlanmalı, ya da bir diğer testle doğrulama yapılmalıdır. Bu arada ADA tarafından, normal açlık plazma glukozunun üst sınırının 110 mg/dl olması sebebiyle, açlık plazma glukozunun 110-125 mg/dl arasında olması " bozuk açlık glukozu ", OGTT' de 2'nci saat glukoz değerinin 140-199 mg/dl arasında olması ise "bozulmuş glukoz toleransı" olarak tanımlanmıştır (56).

Diyabette Koroner Arter Hastalığının Seyri

Diyabet en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve her geçen gün prevalansı artmaktadır. Diyabetin vasküler komplikasyonları mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık) olarak sınıflandırılır. Diyabetin komplikasyonları arasında morbidite ve mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabete bağlı ölümlerin yaklaşık %80' i kardiyovasküler nedenlere bağlıdır ve bu ölümlerin %75 kadarı koroner arter hastalığı sonucu meydana gelmektedir. Koroner arter hastalığı prevalansı DM' li erişkinlerde %55 iken genel popülasyonda %2-4 arasındadır. Bu nedenlerle diyabet, bir kardiyovasküler hastalıktır.

Diyabet, koroner arter hastalığı (KAH) için önemli bir risk faktörü olmasının yanında, diyabette koroner arter hastalığının seyrinin diyabetik olmayanlara göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Son yıllarda akut miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası kısa ve uzun dönem ölüm oranlarında ciddi azalma görülmüştür. Buna rağmen diyabetik

olan kişilerde Mİ sonrası kısa ve uzun dönem mortalite belirgin olarak daha yüksektir ve Mİ sonrası ölüm oranlarındaki iyileşmeye rağmen bu fark devam etmektedir. Bir çok çalışmada akut Mİ sonrası erken ve geç dönem mortalite diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca, akut Mİ geçiren diyabetiklerde, Mİ sonrası dönem daha komplikasyonlu seyreder; post-infarkt anjina, infarkt genişlemesi ve infarkt sonrası konjestif kalp yetmezliği daha sık görülür. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığının diyabetik olmayanlara göre daha kötü seyretmesinin nedeni veya nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte bunu açıklayabilecek bazı görüşler öne sürülmüştür:

- Diyabetiklerde diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında KAH risk faktörleri çok daha sık görülmektedir.

- Diyabetik hastalarda bir dizi trombosit ve koagülasyon anormallikleri saptanmıştır. Ancak bu anormalliklerin kardiyovasküler komplikasyonlardaki artışa neden olan protrombotik durumun göstergesi mi olduğu, yoksa diyabette aterosklerotik yükün fazla olmasının bir yansıması mı olduğu kesin bilinmemektedir.

- Diyabetiklerdeki endotel disfonksiyonu yaygın ve progresif seyirlidir.

- Diyabetiklerde akut Mİ sonrası yüksek ölüm oranından sorumlu en önemli neden miyokardiyal pompa yetmezliğinin sık görülmesidir. Diyabetiklerde Mİ sonrası sol ventrikül yeniden şekillenmesi daha sık görülür. İnfarktüsteki etkilenen miyokard bölgelerinin diyabetin metabolik ve vasküler etkilerinden dolayı infarkta kompensasyon cevabını yeterli veremediği düşünülmektedir.

- Diyabetlilerde özellikle strese karşı miyokardiyal kontraktıl fonksiyonda azalma vardır.

- Diyabetlilerde hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarda bozulma gözlenmektedir, ancak diyastolik disfonksiyon çok daha önce başlamaktadır. Bu nedenle subklinik seyreden diyabetik kardiyomyopati infarktüsün neden olduğu miyokardiyal hasarı daha da kötüleştirmektedir.

- Diyabetlilerde koroner kollateral damar gelişimi zayıf ve yetersizdir.

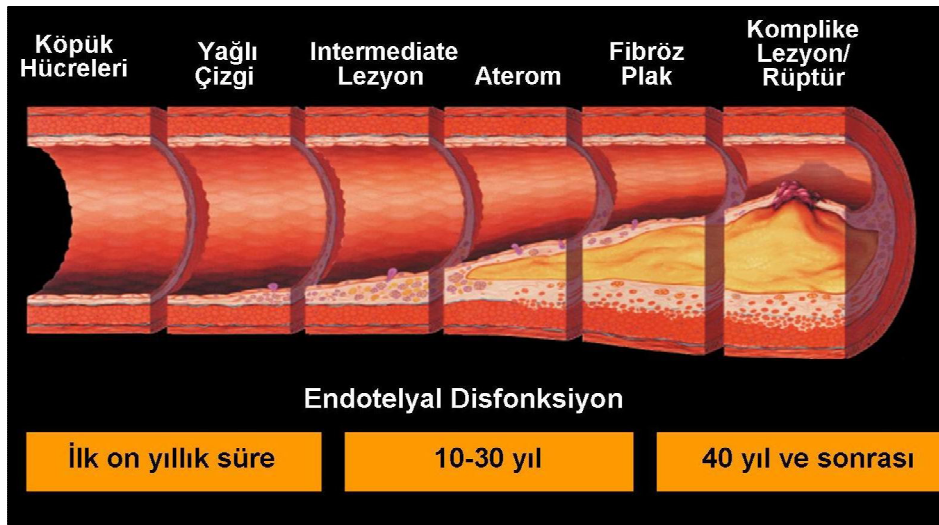
- Diyabetlilerde koroner ateroskleroz daha yaygındır ve reinfarkt sık görülür.

• Diyabetlilerde gözlenen otonom nöropatinin kalbi tutan şekli olan kardiyak otonomik disfonksiyon nedeniyle istirahat kalp hızı yüksek ve fizyolojik uyarılara kalp hızı cevabı değişkenliği azalmıştır. Bu nedenle malign ventriküler aritmiler daha sık gözlenmektedir.

• Diyabetlilerde otonom nöropati nedeniyle anjinal ağrıyı hissetme eşiği yükselmiştir. Bu da diyabetik koroner sendrom ve hastalıklarda tanı ve diyabet, kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Ayrıca diyabet hastalarında majör mortalite (%80) ve morbidite nedeni de kardiyovasküler hastalıklardır. Genel populasyonda KAH prevalansı %1.6- 4.5 iken, diyabetik hastalarda bu oran %10-55 arasındadır. Bu nedenle diyabette aterosklerozun patogenezinin incelenmesi ve diyabetik lezyonun özelliklerinin bilinmesi, makrovasküler hastalıkların ve komplikasyonların gelişimini önlemede ve tedavide önemli bir aşama sağlayacaktır.

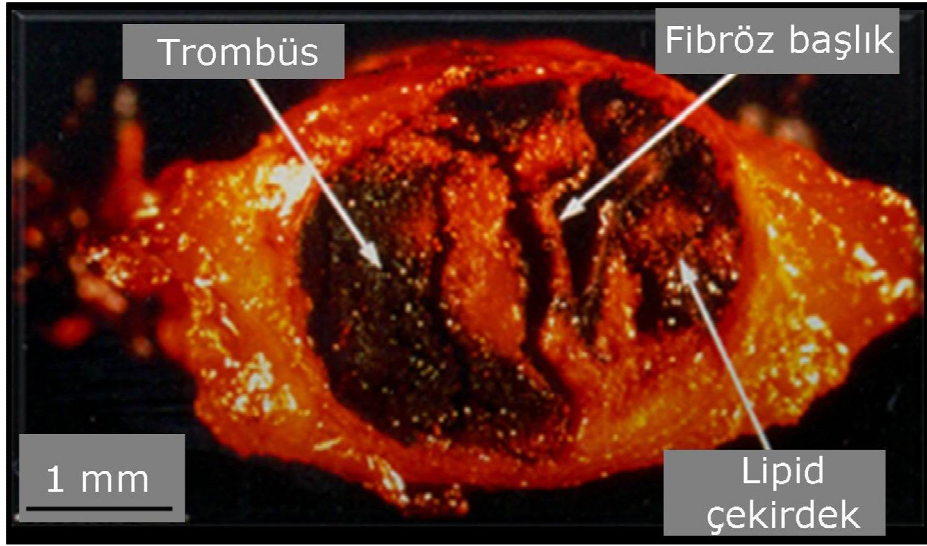
2.4.2. Diyabetik Ateroskleroz

Diyabetik ateroskleroz, modern toplumda önemli sağlık sorunlarından sorumlu bir hastalıktır. Diyabet, belirgin bir şekilde koroner, serebral ve periferik damar hastalığı riskini yükseltir. Diyabet, inflamasyon ve oluşan endotel fonksiyon bozukluğunun aterotromboz sürecinin başlaması ve ilerlemesine olan bağımsız ve belirgin etkileri ortaya konulmuştur. Diyabetik hastalar daha yaygın ve hızlı ateroskleroz progresyonu gösterir (Şekil 6).



Şekil 6: Endotelial disfonksiyon ve aterosklerozun seyri
(Pepine CJ. Am J Cardiol.1998;82:suppl.104)

Diyabetik plaklar daha fazla lipid ve inflamatuvar komponent içerirler ve diyabetik hastalarda plak ülserasyonu ve trombüs oluşumu daha sık görülür (58). Bunun sonucu olarak diyabetlilerde aterom plakları daha sık komplike olur (Şekil 7).



Şekil 6: Plak rüptürü ve tromboz
(Illustration courtesy of Frederick J.Schoen,M.D.,Ph.D.)

Diyabetik vasküler hastalıklarda endotel, vasküler düz kas hücreleri ve trombosit fonksiyonlarında bozukluklar vardır. Aterosklerozun oluşumu, progresyonu ve akut koroner olayların oluşumunda endotel disfonksiyonu major rol oynar.

Endotel disfonksiyonu, diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarının ortaya çıkmasının öncesinde vardır. Hipergliseminin, vasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında tetikleyici bir etken olduğu açık olarak ortaya konulmuştur. Endotel fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres ve inflamatuvar değişikliklerin hiperglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişkiye neden olan hücre içi patofizyolojik mekanizmalar tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Hiperglisemi, artmış yağ asitleri, ve insülin direnci gibi diyabet için karakteristik olan metabolik bozukluklar, vasküler işlev bozukluğuna neden olan bazı mekanizmaları tetikler. Bu mekanizmalar arasında, nitrik oksit düzeyinde azalma, oksidatif stres artışı, hücre içi sinyalileti bozuklukları ve ileri glikozilasyon ürünleri (AGE-Advanced glycation end products) reseptörlerinin aktivasyonu sayılabilir. Buna ek olarak trombosit fonksiyon bozukluğu ve protrombotik

faktörlerin üretimindeki artış, diyabetik hastalarda görülen tipik bulgulardır. Tüm bu anormallikler inflamasyon, ateroskleroz ve bunu izleyen komplike kardiyak olaylara zemin hazırlayan hücresel değişikliklere neden olur. Diyabetik hastalardaki vasküler değişikliklere neden olan mekanizmaları daha iyi anlamak, gelecekte diyabete bağlı kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesi için yol gösterici olacaktır.

2.4.3. Diyabetik Lezyon

Koroner ateroskleroz, diyabetik hastalarda hem daha sık ve hem de daha şiddetlidir. Diyabetik hastalarda otopsi ve koroner anjiyografi çalışmalarında, 2-3 damar hastalığı daha sık bulunmuştur. Diyabetik hastalarda KAH, daha şiddetli ve yaygındır ve cinsiyet farkı ortadan kalkmıştır ve sol ana koroner hastalığı da DM olmayanlara göre daha sıktır. Normalde kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar erkeklerden daha düşük sıklıkta görülürken, diyabet kadınlardaki bu koruyucu etkiyi ortadan kaldırmaktadır. Diyabetik kadınlarda periferik arter hastalığı ve Mİ sıklığı erkekler kadar izlenirken, inme erkeklerden daha sıktır. Diyabetik hastalarda hem koroner kollateral damar oluşumu azalmıştır hem de mevcut kollateral damarların fonksiyonunda azalma mevcuttur (59).

Diyabetik aterosklerotik lezyon incelendiğinde, aterom plağı içinde makrofaj ve lenfosit sayısı ve aktivitesinin arttığı, aktif bir inflamasyon süreci olduğu görülmektedir. Lökosit-vasküler düz kas hücresi-trombositler ve endotel hücrelerinin etkileşimleri sonucunda; plakta doku faktörü (TF) ve çeşitli sitokinler artmakta, düz kas hücresi apoptozu uyarılmakta ve sonuçta plak içindeki sayısı azalmakta ve ayrıca bu hücrelerde kollajen yapımı da azalmaktadır. Plakta var olan artmış matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesi kollajen yıkımına neden olmaktadır. Tüm bunların sonucunda, kollajenden fakir ve fibrin kılıfı ince, aktive lökosit içeriği artmış yani hassas (duyarlı, zedelenebilir) bir plak oluşmaktadır. Bu hastalarda, trombosit aktivasyonu olması ve sistemik fibrinolitik aktivitenin az, lokal ve sistemik prokoagülan aktivitenin yüksek olması nedeniyle, aterom plağında oluşan fissür veya rüptür sonrasında, intrakoroner trombüs oluşması ve total oklüzyon gelişimi daha sık olmaktadır.

2.4.4. Diyabet ve Kardiyovasküler Sistem

Diyabet, pankreas beta hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu sonucu insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisindeki bozukluk ile karakterize; kronik hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının da bozulmasına neden olan bir hastalıktır. Diyabetin uzun süreli etkileri sonucu birçok organda fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezlikleri oluşur. Dünyadaki olguların %90'ı tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabet kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler komplikasyonların riskini arttırır, ciddi progresif mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olan ve bunun sonucunda ekonomik açıdan ülkelere maliyeti yüksek bir toplum sorunudur.

Halen diyabet dünya çapında 140 milyondan fazlav insanı etkilemektedir ve bu rakamın 2025 yılına kadar 300 milyona ulaşması beklenmektedir (60). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da 1990 ve 2000 yılları arasında diyabetik hasta sayısında neredeyse % 100'e yakın bir artış tespit edilmiştir (61). TURDEP' in yaptığı çalışmada diyabetlilerin toplumun %6.7' sini oluşturduğu, bilinen olguların %67.7, yeni oluşan olguların %32.3, glukoz tolerans bozukluğu oranının ise %6.7 olduğu saptanmıştır . Prevalanstaki bu hızlı yükselişin arkasındaki nedenler; nüfusun artması ve yaşlanması ile kötü beslenme, obezite, sedanter yaşam tarzı ve kentselleşmeye doğru artan eğilimdir.

Koroner arter hastalığı, 45 yaş üstündeki diyabetiklerin %7.5-20' sinin sorunudur ve KAH diyabetiklerde 2-4 kez daha fazla görülmektedir. Genel popülasyondan daha sık olarak kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik hastalar arasında başlıca ölüm nedenidir Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar [Whitehall çalışması (10.086 erkek), Paris Prospektif çalışması (6.908 erkek) ve Helsinki Polis çalışması (655 erkek)] üç devlet kurumunda çalışan 44-55 yaş arası erkeklerden alınan verilerin birleştirilmesi ile bu artmış mortaliteyi (normal topluma göre diyabetiklerde mortalite 3-4 kez daha fazla bulunmuştur) göstermektedir (62). Diyabetli olgularda mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonların varlığı her hasta ile ilişkili gideri yaklaşık olarak iki katına çıkarmaktadır. Her iki tip komplikasyon da varsa maliyet 3.5 kat artmaktadır (63).

2.4.5. Diyabetik Koroner Arter Hastalığı

Diyabet, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir (64). Ancak son yıllarda diyabet ve günümüzde onun öncüsü sayılan metabolik sendrom, insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu olarak adlandırılan klinik tabloların önceleri düşünüldüğünden daha ciddi birer risk faktörü olduğu anlaşılmıştır.

Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbidite normal popülasyona göre 2-3 kat fazladır. Önceden miyokard infarktüsü (Mİ) geçirmemiş tip 2 diyabetiklerde infarktüs (%22) önceden Mİ geçirmiş diyabetik olmayanlara (%18) benzerdir; bu oransal benzerlik diğer risk faktörlerinin kontrolü ile de değişmemektedir. Bu nedenlerle koroner hastalığı olmayan diyabetik bir kişinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için risk düzeyi önceden koroner hastalığı bulunan diyabetik olmayan bir kişiyle eşdeğer olarak kabul edilmektedir.

Diyabetiklerde kardiyovasküler komplikasyonlar mortalitenin >%80' inden sorumludur. Diyabetiklerde görülen kardiyovasküler komplikasyonların hem mortalite hem de morbidite açısından en sık karşılaşılanı KAH' dır. KAH, diyabetiklerde hem daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta hem de koroner lezyonlar daha kompleks ve yaygın olma eğilimi göstermektedir. Bu nedenlerle diyabet, Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA)' nin 1999 yılı bilimsel raporunda ''Diyabet kardiyovasküler bir hastalıktır'' şeklinde tanımlanmasına yol açmıştır (65). Bu nedenle, günümüzde, antiaterosklerotik tedavi uygulamasında, diyabet varlığı, KAH eşdeğeri olarak alınmaktadır. Akut koroner sendromlarda diyabet varlığında hem erken hem de geç prognoz daha kötüdür. Hastane içi komplikasyonlar ve ölüm diyabetiklerde %57 daha fazla gözlenmektedir. Ayrıca diyabetlilerde Mİ sonrası 5 yıl içinde ölüm sıklığı (%50), diyabeti olmayan hastaların iki katından yüksek bulunmuştur.

Diyabetiklerde KAH mortalitesi de normal popülasyona göre belirgin olarak yüksektir. Özellikle Mİ sonrası mortalite ve komplikasyonlar çok yüksek oranlarda görülmektedir. Ayrıca, diyabetiklere uygulanan revaskülarizasyonlar sonrası restenoz gelişimi de daha sık olmaktadır ve diyabetiklerde çok damar anjiyoplastisi sonrasında 5 yıllık mortalite, cerrahi revaskülarizasyondan yüksektir (66).

Girişimsel kardiyolojinin en önemli konularından biri de, diyabetli hastalarda uygun invaziv tedavi modalitesinin ve zamanlamasının lezyona yönelik olarak

seçilmesidir. Çünkü diyabet, KAH gelişimi için majör risk faktörüdür. Diyabetik hastalar koroner revaskülarizasyon yapılan hastaların % 10-25' ini oluşturmaktadır ve diyabet hastalarında koroner girişim sonrasında uzun dönemde kardiyak olay riski diyabeti olmayanlara göre önemli ölçüde artmaktadır.

Diyabetik hastalarda balon anjiyoplasti uygulamasında anjiyografi başarı oranı diyabetik olmayanlar ile benzerdir. Ancak işlem sırasında ölüm, ölümcül olmayan Mİ ve Koroner Arter By-pass Greftleme (CABG) ihtiyacı daha yüksektir. Ayrıca, restenoz ve hedef lezyon revaskülarizasyon ihtiyacı diyabetik hastalarda belirgin olarak daha fazladır. Perkütanöz koroner girişim (PKG) yapılan diyabetik hastalarda, hem PKG yapılan arterde (%16,9' a karşı %12,7) hem de PKG yapılmayan koronerlerde (%13,2' ye karşı %7,3) yeni darlık gelişimi daha yüksek bulunmuştur (67). PKG yapılan hastalarda da 9 yıllık bir takipte diyabetik hastalarda mortalite diyabetik olmayanlara göre iki kat daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hemen tüm çalışmalarda böyledir ve stentlerin devreye girmesi ile bu fark kapanmamıştır. Stentlerin kullanıma girmesi ile işlem sırasındaki ölüm, ölümcül olmayan Mİ ve acil CABG ihtiyacı azalmış ve diyabetik olmayanlar düzeyine inmiştir. Buna rağmen subakut stent tıkanması, restenoz ve hedef damar revaskülarizasyon ihtiyacı, diyabetik olmayanlara göre yüksek olmaya devam etmektedir. Kastrati ve ark. (68) tarafından stent uygulanan 1349 hastada gerçekleştirilen çalışmada restenoz için en önemli risk faktörü olarak diyabet bulunmuştur. Yine stent uygulaması yapılan 715 diyabetik hasta, 2839 diyabetik olmayan hasta ile karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda erken dönem majör kardiyak olaylar, kardiyak ölüm, ölümcül olmayan Mİ, subakut stent oklüzyonu diyabetik hastalarda yaklaşık iki kat daha yüksek gözlenmiştir (69). Ayrıca restenozun total oklüzyon şeklinde ortaya çıkması daha sık görülür. Aynı çalışmada restenoz oranı diyabetiklerde %37,5 iken diyabetik olmayanlarda %28,3 bulunmuştur.

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine Haziran 2012 – Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran stabil angina pectoris tanısı konularak efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılarak elektif koroner anjiyografi endikasyonu konulan, koroner anjiyografisinde en az bir koroner arterinde %50 ve üzerinde darlık saptanan diyabetes mellitus nedeniyle takip edilen 16 hasta, diyabetik olmayan 18 hasta ve ayrıca 2010-2012 yılları arasında akut koroner sendrom nedeniyle ünitemize başvuran ve koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi işlemi uygulanan 26 hasta alındı. Toplam 60 hastanın 70 koroner lezyonu incelendi. Tüm hastalara başvuru sırasında asetilsalisilikasit verildi. Perkütan koroner girişim gereken hastalara işlem esnasında; akut koroner sendrom tanısı konulan hastalara ise tanı anında 600 mg klopidoğrel yükleme dozu verildi ve işlem sonrası yatış süresince tüm hastaların tedavisine düşük molekül ağırlıklı heparin eklendi.

Koroner hemodinamik parametrelerin ölçülmesi: Diagnostik koroner anjiyografiyi takiben bütün hastalara intrakoroner heparin (60 Ü/kg) ve nitrogliserin (100-200 mcg) uygulandı. Takiben basınç/akım duyarlı kılavuz teli (Prime Wire, 0.014 inch, Volcano Therapeutics) darlığın distaline ilerletildi. Aynı tel anjiyoplasti gereken hastalar için kılavuz tel olarak da kullanıldı. Doppler kristali telin uç kısmında, basınç sensörü ise telin ucundan 3 cm proksimalinde idi. Proksimal ortalama aortik basınç (Pa), stenoz distalinden alınan ortalama basınç (Pd) bazal şartlarda kaydedildi. Papaverin ile sağlanan hiperemi sonrası aynı parametreler ve bu parametreler yoluyla hesaplanan FAR (Pd / Pa) değerleri kaydedildi. Papaverin sol sistem için 20 mg, sağ sistem için 15 mg intrakoroner olarak uygulandı.

VH –IVUS incelemesi : VH-IVUS incelemesi tüm hastalara uygulandı. Perkütan koroner girişim öncesi, hemodinamik ölçümler tamamlandıktan sonra sorumlu damardaki basınç ölçer tel darlık distalinde iken, 2.9 Fr, 20 MHz IVUS kateteri (Eagle Eye Gold, Volcano Corp., Rancho Cordova, California) darlığın yaklaşık 10 mm distaline ilerletildi. IVUS konsoluna (IVUS3 sitem, Volcano Therapeutics) bağlanan

kateter otomatik motorize geri çekme cihazı ile 0.5mm/s hızı ile geri çekilerek ilgili segment boyunca gri skala IVUS ve VH-IVUS görüntüleri kaydedildi. Yeterli hasta sayısına ulaşıldıktan sonra IVUS konsolunun belleğinde depolanan görüntüler incelendi, en dar lümen alanı kesit olarak seçilerek bu kesit üzerinden EEM kesit alanı (KA), en dar lümen alanı (MLA), plak + medya tabakası kesit alanı (P+M KA) ve plak yükü hesaplanması planlandı. İncelenen kesitler, VH-IVUS teknolojisi ile histopatolojik karakterlerine göre 4 farklı grupta sınıflandırılarak renk kodlaması ile ayrılan grupların her biri için mm² olarak mutlak değerleri ve oransal olarak yüzde değerleri ayrı ayrı hesaplanması, daha sonra ilgili damarda hasta segment belirlenmesi ve lezyon uzunluğu, toplam plak volümü ve lezyon boyunca doku karakteristiklerine göre tek tek plak tiplerinin hacimsel mutlak ve yüzde değerleri hesaplanması, vulnerabilite kriterleri açısından değerlendirme yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapıldı. Sınıflandırılan veriler rakamsal olarak ya da sıklıkları ile ifade edilerek ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Ölçümler her basamakta eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırıldı. Grup ortalamaları bağımsız gruplar için student t testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi veya lineer regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. HbA1C değişiminin bağımsız belirleyicilerini saptamak için, çok değişkenli logistik regresyon modeli oluşturulması, değişken olarak dahil edilen parametreler; yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, LDL kolesterol seviyesi idi. P değeri < 0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın (44 erkek, 16 kadın) yaş ortalaması 58.9 ± 10.0 yıl idi. Bu 60 hastanın toplam 70 adet lezyonu incelendi. Klinik özellikler açısından 25 diyabetik, 35 diyabetik olmayan hasta mevcuttu. Toplamda 30 adet lezyon diabetes mellitus tanısı ile (%42), 54 lezyon hipertansiyon tanısı ile (77 %), 36 lezyon dislipidemi tanısı ile (51.4 %) izlenen hastalara aitti. Lezyonların 35'i (% 50) sigara içicisi olan hastalarda mevcut idi. ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü tanısı konularak koroner anjiyografi laboratuvarına alınan 26 hastada 26 lezyon, stabil angina pectoris tanısı konularak koroner anjiyografi laboratuvarına alınan 34 hastada ise 44 lezyon incelendi.

Hasta popülasyonu incelendiğinde diyabetik hastalar diyabetik olmayanlara göre daha yaşlı idi (57.3'e karşılık 60.8 yıl, $p= 0.03$). Vücut kitle endeksleri yönünden her iki hasta grubu karşılaştırıldığında diyabetik hastaların daha obez olduğu görüldü. (Ortalama vücut kitle endeksi diyabetiklerde 30.8, diyabetik olmayanlarda 26.8 olup p değeri 0.002 saptanmıştır) Diyabetik olmayan hastalarda ise geçirilmiş miyokard infarktüsü hikayesi istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi (%27'ye karşılık %13 hasta; $p= 0.04$).

Diğer demografik özellikler bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

4.1.ANJIYOGRAFİK ÖZELLİKLER:

Otuzaltı lezyon sol ön inen arter (% 51), oniki lezyon sirkumfleks arter (% 17), onyeddi lezyon sağ koroner arter (%24), bir lezyon diagonal arter (% 1) ve dört lezyon da intermedier arterde (%5) idi. Hastaların % 66'sında tek damar hastalığı mevcuttu. Akut koroner sendrom ile başvuran hastaların tamamında sorumlu lezyona başarılı çıplak metal stent implantasyonu yapıldı. 24 hastaya (%63) stent implantasyonu öncesi predilatasyon yapıldı, 14'üne direk stent implantasyonu yapıldı. Akut koroner sendromlu hastalarda ortalama stent uzunluğu 19.3 ± 5.3 mm idi.

Diyabetik ve diyabetik olmayan grup arasında; perkütan koroner girişim gerektiren lezyon sayısı, ortalama stent uzunluğu, ortalama stent çapı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 6)

Tablo 6: Demografik ve Anjiyografik Özellikler

Demografik ve Anjiyografik Özellikler		Diyabetik n=30	Non-Diyabetik n=40	p
Yaş, ortalama(yıl)		60.8±6.8	57.3±12.4	0.03
Erkek/Tüm hastalar, n, (%)		19/30(%63)	32/40(%80)	0.05
Vücut kitle indeksi, ortalama		30.8±4.1	26.8±3.8	0.002
Akut koroner sendrom, n, (%)		8/26(%30)	18/26(%70)	0.014
Geçirilmiş miyokard infarktüsü, n (%)		4 (%13)	11(%27)	0.04
Hipertansiyon, n %		26/30 (% 86)	28/40 (%70)	0.1
Kronik böbrek yetersizliği, n, (%)		1/30 (%3)	8/40 (%20)	0.07
HgA1C, (%)		7.98±1.5	5.74±0.4	0.001
Total kolesterol, ortalama(mg/dl)		186.4±8.7	203.2±48.1	0.254
Trigliserid, ortalama(mg/dl)		166.0±118.4	160.4±72.7	0.9
LDL, ortalama(mg/dl)		113.5±35.8	130.3±39.4	0.166
HDL, ortalama(mg/dl)		38.2±8,6	41.4±9,8	0.3
Sigara öyküsü, n, (%)		10/30 (%33)	25/40 (%62)	0.12
İnsülin öyküsü, n, (%)		14 (%46)	0	-
Oral antidiyabetik tedavi, n, (%)		24 (%80)	0	-
Ejeksiyon fraksiyonu, ortalama(%)		60.3±7	59.1±7.7	0.9
Ölçülen lezyon	LAD	16 (%53)	20 (%50)	-
	Diagonal	1 (%3)	0 (%0)	-
	Intermedier	0 (%0)	4 (%10)	-
	Cx	3 (%10)	9 (%22)	-
	RCA	10 (%33)	7 (%17)	-
PKG yapılan lezyon, n, (%)		20/30 (%66)	29/40 (%72)	
Stent çapı, ortalama (mm)		2.9	3.1	0.28
Stent uzunluğu, ortalama (mm)		21	21	1

n: Lezyon sayısını ifade etmektedir. PKG: perkütan koroner girişim, LAD: Sol ön inen arter, RCA: Sağ koroner arter, Cx: Sirkumfleks arter

4.1. SANAL HİSTOLOJİK PLAK MORFOLOJİSİ (VH – IVUS) VE DİYABETES MELLİTUS İLİŞKİSİ

Çalışmaya dahil edilen 30 adet diyabetik, 40 adet non-diyabetik toplam 70 lezyon gri skala ve VH-IVUS ile değerlendirildi. (Hastaların anjiyografik ve demografik özellikleri Tablo 6’de özetlenmiştir.) Sorumlu lezyonların çoğu hem diyabetik (%53) hem de non diyabetik grupta (%50) sol ön inen arterde idi. Diyabetik grupta 20 lezyona (%66), non-diyabetik grupta 29 lezyona (%72) stent implantasyonu yapıldı. Her iki grupta uygulanan stent çapları (Diyabetik lezyonlarda 2.9 mm olan ortalama çapa karşı diyabetik olmayan lezyonlarda 3.1 mm) ve uzunlukları (Diyabetik lezyonlarda 21 mm olan ortalama uzunluğa karşılık diyabetik olmayan lezyonlarda 21 mm) açısından fark yoktu ($p>0,05$).

VH- IVUS incelemeleri, gri skala ve VH-IVUS incelemeleri işlem sırasında kayıt yapıldıktan sonra, IVUS konsolunun belleğinde depolanan görüntüler incelenerek yapıldı.

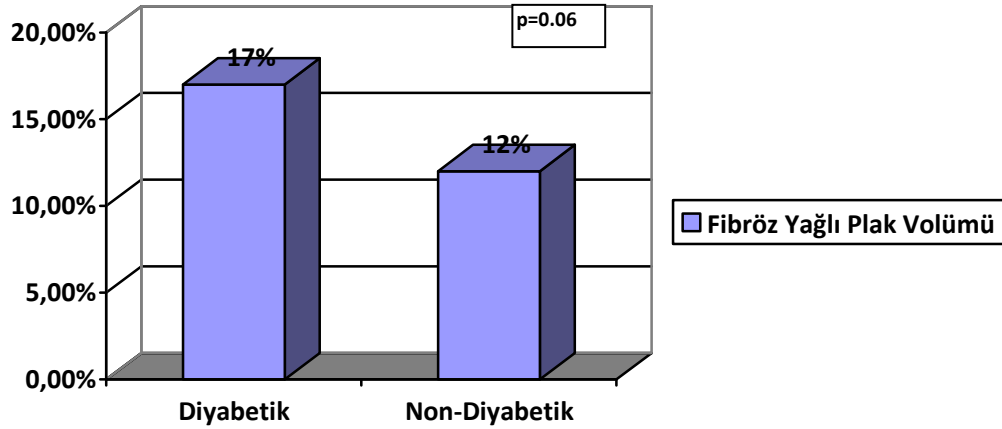
Gri skala IVUS ölçümleri sonucu diyabetik grupta ortalama EEM KA 12.2 ± 3.5 mm², plak yükü % 78.7 ± 5.4 mm², en düşük lümen alanı (MLA) 2.4 ± 0.5 mm² olarak saptandı. Ortalama lezyon uzunluğu 15.4 ± 9.7 mm ve toplam plak volümü ise 127.6 ± 89.5 mm³ olarak bulundu. En düşük lümen alanındaki VH-IVUS incelemeleri sonucunda; ortalama fibröz KA 3.7 ± 1.6 mm², 52.9 ± 14.2 , fibröz yağlı KA 1.1 ± 1.1 mm², % 15.0 ± 15.2 , nekrotik çekirdek KA 1.6 ± 1.1 mm², % 21.5 ± 10.5 , yoğun kalsiyum KA 0.6 ± 0.6 mm², 8.8 ± 8.4 , nekrotik çekirdek- yoğun kalsiyum KA oranı 4.5 ± 4.4 olarak hesaplandı. Segmenter VH-IVUS analizinde ise; ortalama fibröz hacim 45.4 ± 34.8 mm³, % 52.2 ± 10.3 , fibröz yağlı hacim 12.3 ± 10.8 mm³, % 16.6 ± 14.5 , nekrotik çekirdek hacim (NCH) 19.7 ± 19.4 , % 20.6 ± 9.1 , yoğun kalsiyum hacim 9.7 ± 11.2 , % 9.8 ± 7.5 , nekrotik çekirdek- yoğun kalsiyum volüm oranı 3.4 ± 2.7 olarak bulundu. (Tablo 7)

Diyabetik olmayan grupta ise ortalama EEM KA $12.2 \pm 3.5 \text{ mm}^2$, plak yükü $77.8 \pm 7.9 \text{ mm}^2$, en düşük lümen alanı (MLA) $2.6 \pm 0.9 \text{ mm}^2$ olarak saptandı. Ortalama lezyon uzunluğu $14.5 \pm 7.4 \text{ mm}$ ve toplam plak volümü ise $129.0 \pm 79.2 \text{ mm}^3$ olarak bulundu. En düşük lümen alanındaki VH-IVUS incelemeleri sonucunda; ortalama fibröz KA $4.6 \pm 2.6 \text{ mm}^2$, % 57.0 ± 14.0 , fibrözyağlı KA $1.0 \pm 1.1 \text{ mm}^2$, % 12.4 ± 8.0 , nekrotik çekirdek KA $1.6 \pm 1.0 \text{ mm}^2$, % 21.0 ± 7.9 , yoğun kalsiyum KA $0.5 \pm 0.5 \text{ mm}^2$, 9.0 ± 11.9 , nekrotik çekirdek- yoğun kalsiyum KA oranı 5.0 ± 4.2 olarak hesaplandı. Segmenter VH-IVUS analizinde ise; ortalama fibröz hacim $50.7 \pm 36.0 \text{ mm}^3$, % 55.9 ± 10.8 , fibröz yağlı hacim $11.0 \pm 10.7 \text{ mm}^3$, % 12.0 ± 6.5 , nekrotik çekirdek hacim (NÇH) $20.8 \pm 16.9 \text{ mm}^3$, % 22.0 ± 6.4 , yoğun kalsiyum hacim 7.7 ± 9.6 , % 9.7 ± 10.2 olarak bulundu. (Tablo 7)

Tablo 7: IVUS karakteristikleri (n= 70 lezyon)

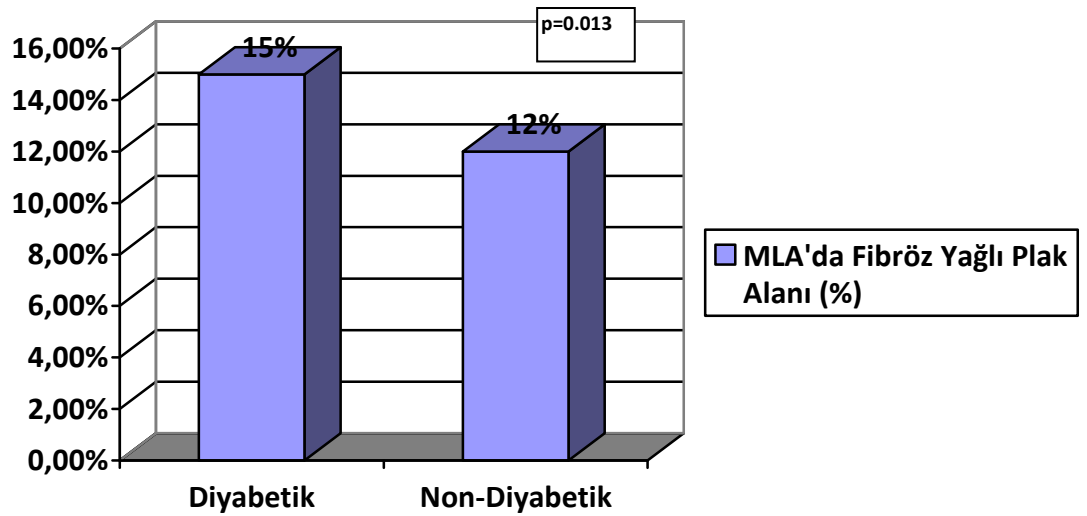
Gri skala ölçümleri	Birim	Diyabetik	Non-diyabetik	p
EEM KA	(mm ²)	12.2 ± 3.5	13.0 ± 4.8	0.2
Remodeling İndeks	(mm ²)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.3
Plak yükü	(%)	78.7 ± 5.4	77.8 ± 7.9	0.7
MLA	(mm ²)	2.4 ± 0.5	2.6 ± 0.9	0.2
Ortalama lezyon uzunluğu	(mm)	15.4 ± 9.7	14.5 ± 7.4	0.6
Total plak volümü	(mm ³)	127.6 ± 89.5	129.0 ± 79.2	0.4
Sanal Histoloji Ölçümleri				
<i>En dar lümen alanına ait ölçümler</i>				
Fibröz KA	(mm ²)	3.7 ± 1.6	4.6 ± 2.6	0.05
	(%)	52.9 ± 14.2	57.0 ± 14.0	0.9
Fibrözyağlı KA	(mm ²)	1.1 ± 1.1	1.0 ± 1.1	0.6
	(%)	15.0 ± 15.2	12.4 ± 8.0	0.01
Nekrotik çekirdek KA	(mm ²)	1.6 ± 1.1	1.6 ± 1.0	0.8
	(%)	21.5 ± 10.5	21.0 ± 7.9	0.8
Yoğun kalsiyum KA	(mm ²)	0.6 ± 0.6	0.5 ± 0.5	0.3
	(%)	8.8 ± 8.4	9.0 ± 11.9	0.3
NC/DC		4.5 ± 4.4	5.0 ± 4.2	0.7
<i>Segmenter VH analizi</i>				
Fibröz hacim	(mm ³)	45.4 ± 34.8	50.7 ± 36.0	0.8
	(%)	52.2 ± 10.3	55.9 ± 10.8	0.9
Fibrözyağlı hacim	(mm ³)	12.3 ± 10.8	11.0 ± 10.7	0.7
	(%)	16.6 ± 14.5	12.0 ± 6.5	0.06
Nekrotik çekirdek hacim	(mm ³)	19.7 ± 19.4	20.8 ± 16.9	0.98
	(%)	20.6 ± 9.1	22.0 ± 6.4	0.5
Yoğun kalsiyum hacim	(mm ³)	9.7 ± 11.2	7.7 ± 9.6	0.13
	(%)	9.8 ± 7.5	9.7 ± 10.2	0.44
NC/DC		3.4 ± 2.7	4.3 ± 3.2	0.3

Bu değerlere bakıldığında diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda mevcut olan fibröz-yağlı plak hacim yüzdeleri karşılaştırıldığında diyabetik grupta, plağın bu komponentinin daha fazla olma eğiliminde olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Diyabetiklerde 17 ± 12 ; diyabetik olmayan grupta 12 ± 6 ; $p=0.06$).



Şekil 7: Fibröz-yağlı plak hacim yüzdelerinin karşılaştırılması

VH- IVUS ile ölçülen minimal lümen alanındaki (MLA) fibröz yağlı dokunun alan yüzdesi ise diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede fazla idi (Diyabetiklerde 15 ± 15 , diyabetik olmayanlarda $12,4 \pm 8$; $p= 0,013$).



Şekil 8: Minimal lümen alanındaki fibröz yağlı dokunun alan yüzdelerinin karşılaştırılması

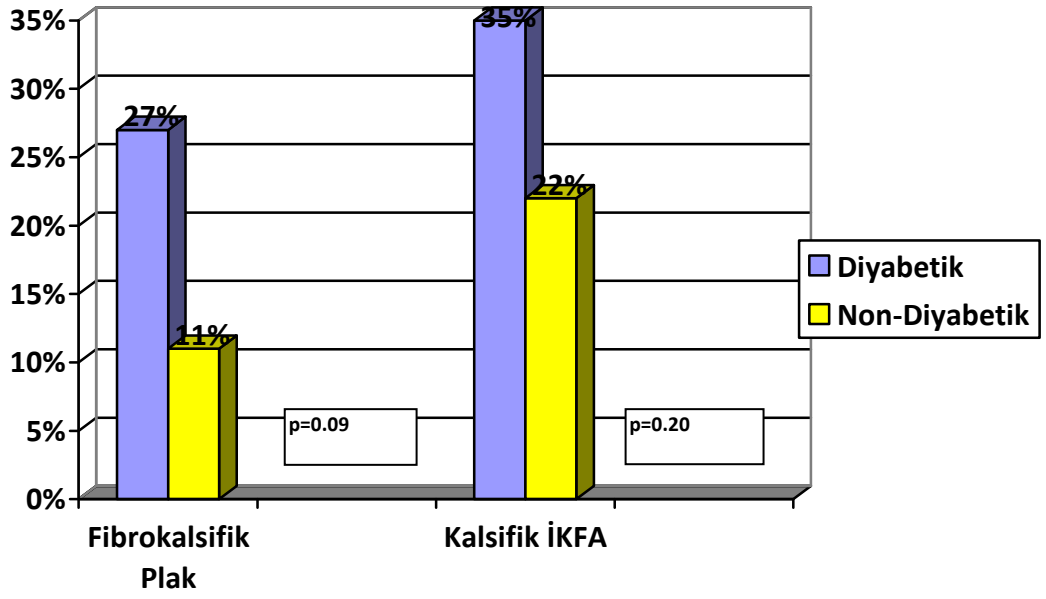
Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda plak morfolojisi açısından görülen sanal intravasküler ultrasonografi bulguları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların plak morfolojileri

Hassas plak açısından özellikler	Diyabetik n=30 plak	Non-Diyabetik n=40 plak	p
Kalın fibröz kapsüllü fibroaterom	1/30 (3 %)	3/40 (7 %)	0,9
İnce fibröz kapsüllü fibroaterom	22/30 (72%)	18/40 (45 %)	0.012
Kalsifiye ince fibröz kapsüllü fibroaterom	11/30 (35 %)	9/40 (22 %)	0.2
Fibrokalsifik plak	4/30 (11 %)	11/40 (27 %)	0.09
“Attenuated” plak	13/30 (43 %)	10/40 (25 %)	0,05
“Attenuated” plak açısı	13.7 $\pm$ 26.7	16.5 $\pm$ 25.0	0.6

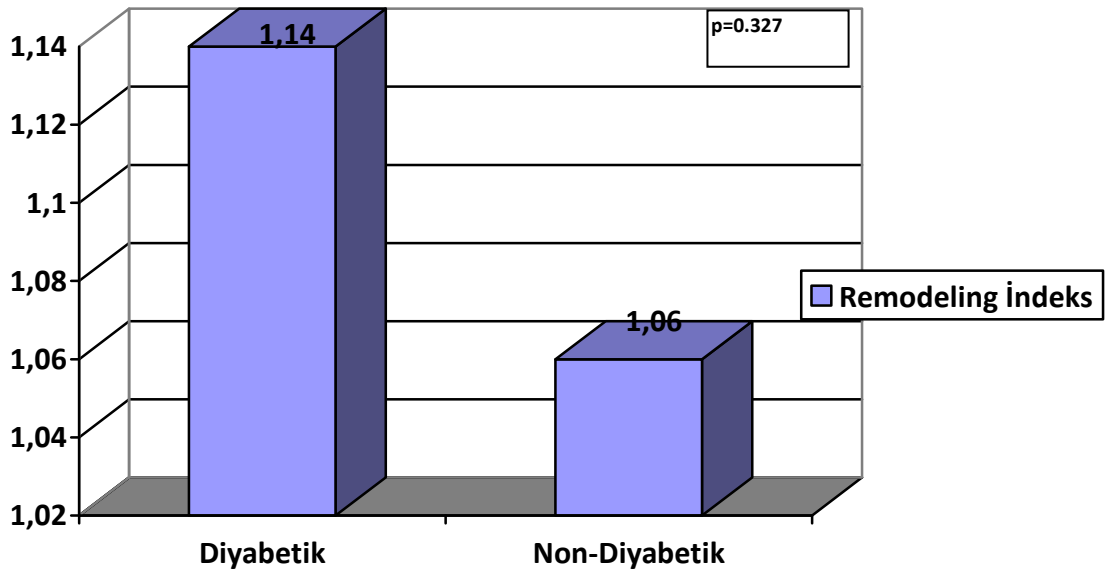
Diyabetik olmayan hastalarda görülen plakların, diyabetik hastalarda saptanan plaklara kıyasla daha çok fibrokalsifik olma eğiliminde olduğu görüldü (%27’ye karşı %11). Ancak istatistiksel olarak bu bulgu anlamlı olarak değerlendirilmedi (p= 0,09). (Bkz Şekil 10)

Yine bu iki hasta grubu kalsifik ince fibröz kapsüllü fibroaterom (İKFA) mevcudiyeti açısından değerlendirildiğinde, kalsifik İKFA’nın diyabetiklerde daha fazla olduğu görüldü (%35;’e karşı %22). Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,2). (Şekil 10)



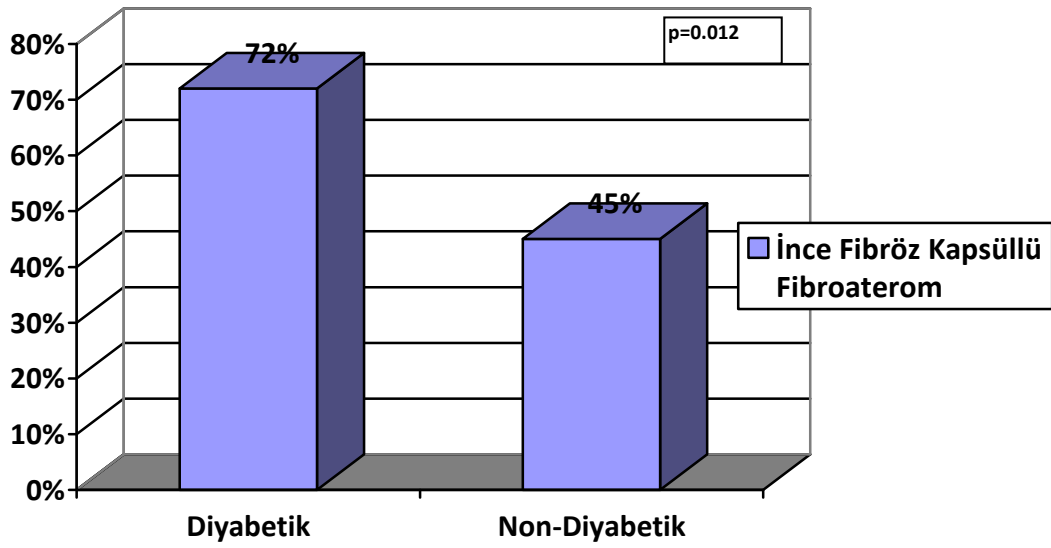
Şekil 9: İKFA ve fibrokalsifik plak oranları

Diyabetik etki altında olan ve olmayan plak grupları arasında remodeling indeksleri açısından anlamlı bir fark görülmedi (Diyabetiklerde 1.06 ± 0.28 ; diyabetik olmayan grupta 1.14 ± 0.34 ; $p=0.327$).



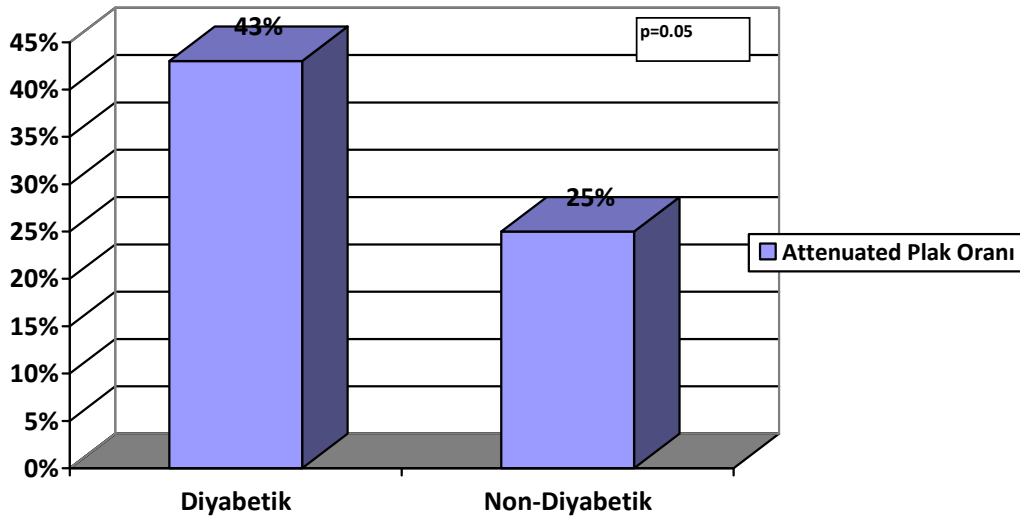
Şekil 10: Remodeling indeks açısından karşılaştırmalar

İnce fibröz kapsüllü fibroaterom (İKFA) açısından her iki grup değerlendirildiğinde, diyabetik popülasyonda % 72 oranında, diyabetik olmayan grupta % 45 oranında ince fibröz kapsüllü fibroaterom saptandı. Diyabetik hastalarda görülen İKFA sıklığı anlamlı olarak fazla idi ($p=0.012$). (Şekil 12)



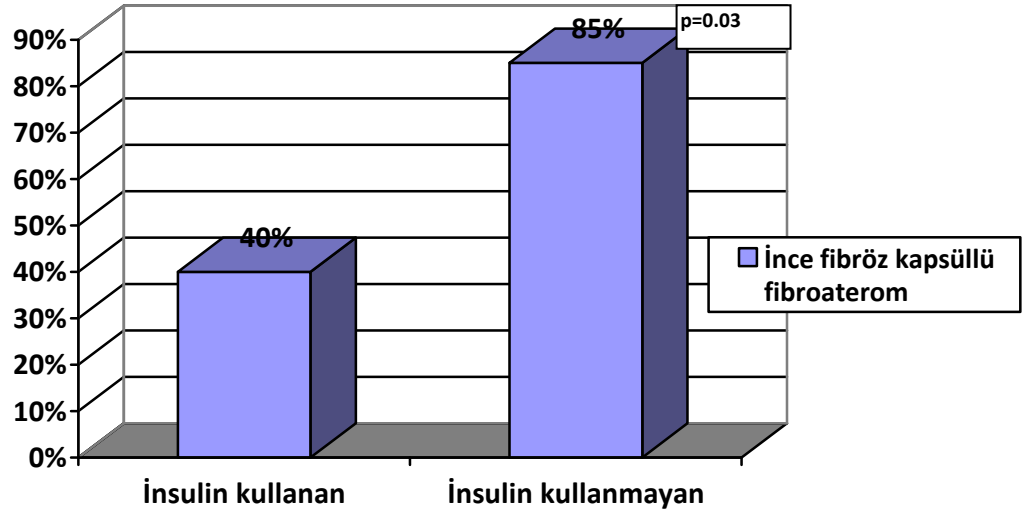
Şekil 11: İnce fibröz kapsüllü fibroaterom oranları

Diyabetik hasta grubunda gri skala intravasküler ultrasonografi incelemelerinde saptanan attenuated plak oranı % 43 olurken, bu oran non-diyabetik hastalarada ise % 25 idi. Diyabetik hastalarda attenuated plak oranı daha fazla olma eğilimindeydi ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.05).



Şekil 12: “Attenuated” plak oranları

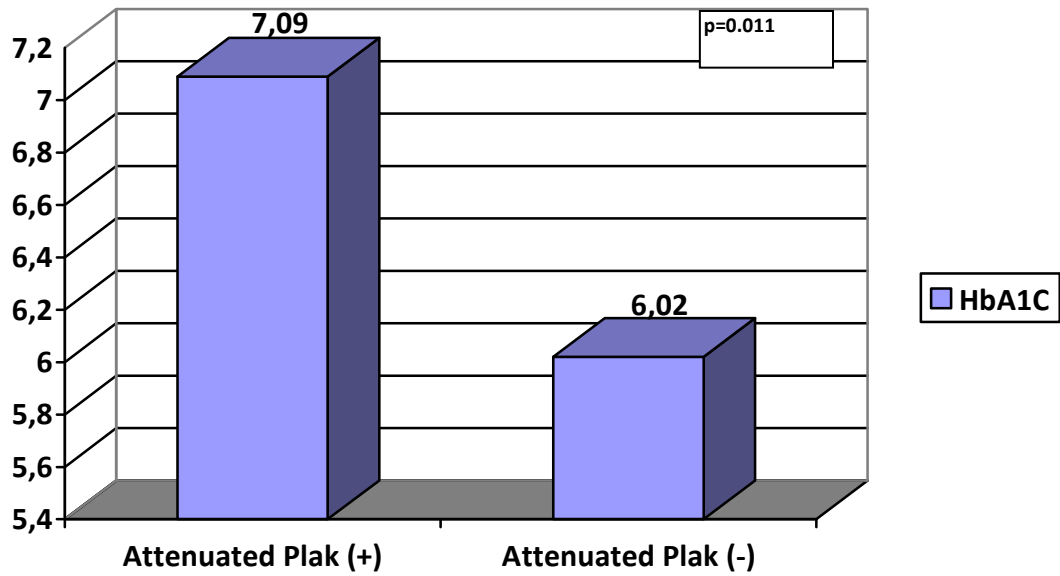
Diyabetik hastaların lezyonları kendi arasında insulin kullanan ve kullanmayan olarak iki gruba ayrıldığında, insulin etkisi altında olmayan 14 lezyonun 12’sinde (%85), insulin etkisi altında olan 10 lezyonun ise 4 tanesinde (%40) ince fibröz kapsüllü fibroaterom tespit ettik. İki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi (p=0.03).



Şekil 13: İnce fibröz kapsüllü fibroaterom yüzdeleri

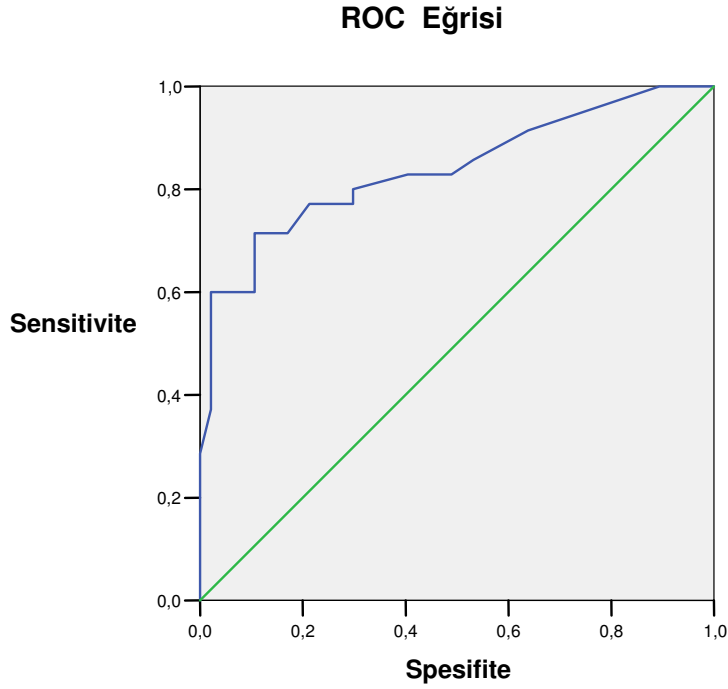
4.3 VH – IVUS BULGULARI VE HbA1C DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Attenuated plak saptanan toplam 18 hastada HbA1C seviyelerinin daha yüksek olduğu görüldü (7.09 ± 1.66 'ya karşılık 6.02 ± 1.00). Bu fark her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.011$).



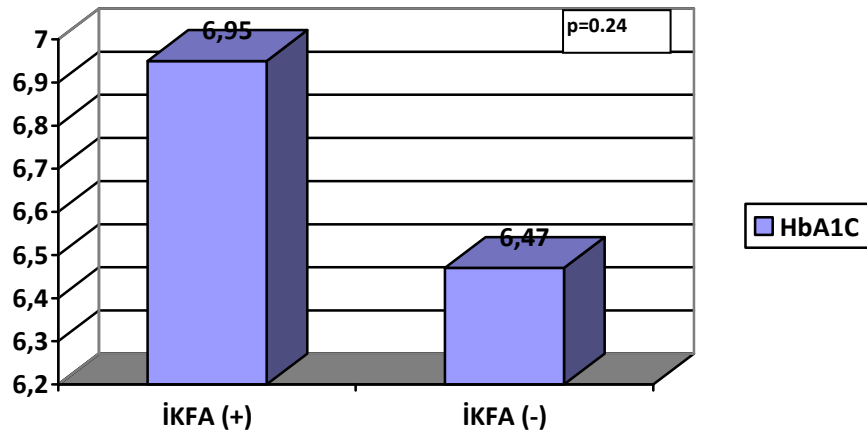
Şekil 14: HbA1C ile attenuated plak ilişkisi

HbA1C düzeyi 7,5 değeri baz alındığında ROC eğrisi ile yapılan değerlendirmede eğri altında kalan alan 0,83 saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda HbA1C > 7,5 saptanması % 65 sensitivite ve %90 spesifite ile attenuated plak varlığını işaret etmekteydi. (Bkz Şekil 16)



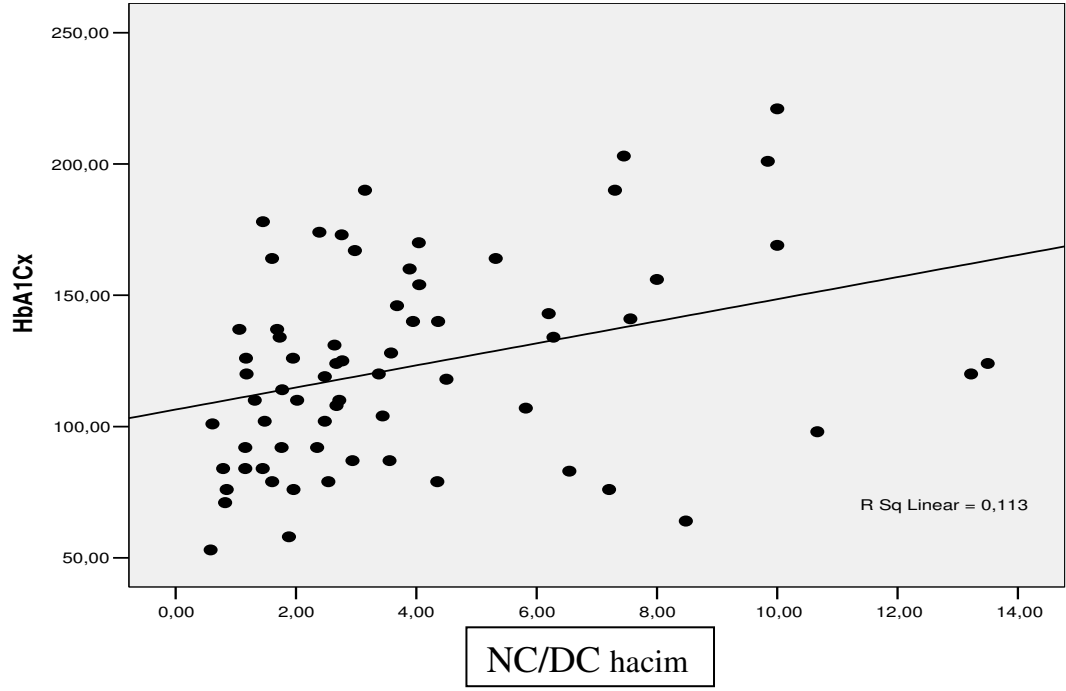
Şekil 15: HbA1C cut-of değeri

İnce fibröz kapsüllü fibroaterom görülen hastada HbA1C ortalama düzeyi 6.95 ± 1.61 iken İKFA saptanmayan hastalarda ortalama HbA1C seviyesi 6.47 ± 1.42 idi. HbA1C seviyeleri ile ince kapsüllü fibroaterom mevcudiyeti arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.24$). (Şekil 17)



Şekil 16: İnce fibröz kapsüllü fibroaterom görülen hastada HbA1C ortalama

Sanal intravasküler ultrasonografik değerlendirmede ise nekrotik çekirdek hacminin yoğun kalsiyum hacmine bölünmesiyle elde edilen NC/DC hacim oranı (NC/DC) HbA1C düzeyi ile istatistiksel olarak alakalı saptandı ($r:0.336$, $p:0.005$). (Şekil 18)



Şekil 17: NC/DC hacim oranı - HbA1C düzeyi arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Diyabetik – non-diyabetik koroner plakların temel vulnerabilite kriterleri açısından karşılaştırıldığı çalışmamızda; diyabetik hasta grubunda, diyabetik olmayan hastalara oranla varlığının önemli bir intravasküler tomografik vulnerabilite kriteri olduğunu bildiğimiz ince fibröz kapsüllü fibroaterom (İKFA) görülme sıklığı anlamlı derecede fazla olduğu tespit edildi. Diyabetik hasta grubunda, insülin kullanmayan hastalarda İKFA sıklığında insülin kullanan diyabetik hastalara kıyasla kayda değer bir yükseklik tespit edildi. IVUS ile belirlenen en dar lümen alanında (MLA) ölçülen fibröz yağlı dokunun alan yüzdesi (FYD%) diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede fazla idi. Ayrıca hastaların HbA1C seviyeleri ile gri skala intravasküler ultrasonografi incelemesinde saptanan "attenuated" plak varlığının ve sanal intravasküler ultrasonografide nekrotik çekirdek hacminin yoğun kalsiyum hacmine bölünmesiyle elde edilen nekrotik çekirdek / yoğun kalsiyum (NC/DC) oranının alakalı olduğu görüldü.

Diyabet, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Ancak son yıllarda diyabet ve günümüzde onun öncüsü sayılan metabolik sendrom, insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu olarak adlandırılan klinik tabloların önceleri düşünüldüğünden daha ciddi birer risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Hatta Amerikan Kalp Cemiyeti(AHA)'nın 1999 yılı bilimsel raporunda "Diyabet kardiyovasküler bir hastalıktır" şeklinde tanımlanmasına yol açmıştır. Diyabetik aterosklerotik lezyon incelendiğinde, aterom plağı içinde makrofaj ve lenfosit sayısı ve aktivitesinin arttığı aktif bir inflamasyon süreci görülmektedir.

Lökosit, vasküler düz kas hücresi, trombositler ve endotel hücrelerinin etkileşimleri sonucunda; plakta doku faktörü (TF) ve çeşitli sitokinler artmakta, düz kas hücresi apoptozu uyarılarak plak içindeki sayısı azalmakta ve ayrıca bu hücrelerde kollajen yapımı da azalmaktadır. Plakta var olan artmış matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesi kollajen yıkımına neden olmaktadır. Tüm bunların sonucunda, kollajenden fakir ve fibrin kılıfı ince, aktive lökosit içeriği artmış yani hassas (duyarlı,

zedelenebilir) bir plak oluştuğu zaten bilinen bir gerçekliktir. Son teknolojik gelişmeler ve intravasküler ultrasonografinin tıbbı kullanıma girmesi ile diyabetiklerde aterosklerotik süreci inceleyen ve daha önemlisi hassas plakların major kardiyovasküler sorunlara neden olmadan saptanabilmesini ve tedavi edilmesini amaç edinen koroner plak karakteristiklerini inceleyen araştırmalar yapılabilmektedir.

Stone ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı, 697 akut koroner sendrom hastasının 3 yıllık anjiyografik ve ultrasonografik takibini içeren araştırmada anjiyografik darlık yüzdesi ve diğer klinik etkenlerden bağımsız olarak insülin gerektiren diyabet hastalığı varlığı veya intrakoroner ultrasonografik inceleme sonucunda ince fibröz kapsüllü fibroaterom saptanmasının 3 yıl içinde majör kardiyovasküler olay gelişiminde 3 kat risk artışına sebep olduğu saptanmıştır (70). Yine 2011 yılında tamamlanan 170 hasta 1096 koroner plağın incelendiği bir çalışmada ortalama 625 günlük takip süresinde intrakoroner ultrasonografik inceleme sonucunda İKFA varlığının majör kardiyovasküler olay gelişme ihtimalini 8 kat arttırdığı görülmüştü (71).

İnce fibröz kapsüllü fibroaterom mevcudiyeti ile diyabetes mellitus ilişkisi de bir çok çalışmaya konu olmuştur. İki bindokuz yılında yayınlanan, 310 akut koroner sendrom hastasının sorumlu lezyonlarını VH-IVUS ile değerlendiren çalışmada diyabetes mellitus; İKFA varlığı açısından tek bağımsız değerken olarak saptanmıştır (72). Yüzoniki non-diyabetik ve 63 diyabetik lezyonun VH-IVUS ile incelendiği bir çalışmada diyabetik hastalarda ince fibröz kapsüllü fibroaterom oranı ve minimal lümen alanında nekrotik çekirdek alanı anlamlı derecede fazla bulunmuştur. (73) Bizim bulgularımızda da benzerlik gösterecek şekilde minimal lümen alanı bölgesinde fibröz-yağlı plak kesit alanı yüzdesi diyabetiklerde, non-diyabetiklere oranla anlamlı derecede yükseklik göstermiştir. Bir diğer benzer yönü ise bahsi geçen araştırmada diyabetik hastalarda ve fibröz-yağlı doku hacim ve yüzdesi anlamlı derecede fazla da olması idi.

Bir başka prospektif çalışmada 160 koroner lezyon VH-IVUS ile incelenmiş ve hastalar ortalama 30 ay takip suresince izlenmiş. Bu süre içerisinde 10 tane lezyonun sorumlu kabul edildiği akut koroner sendrom vakası görülmüştür. Bu lezyonlar geriye dönük olarak incelendiğinde aktif plaklarda, stabil plaklara oranla, fibroz-yağlı komponent yüzdesinin anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştü. Plaklardaki fibroz-yağlı komponent yüzdesinin vulnerabilite ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştı (74). Bu

bulgu çalışmamızda diyabetik hastalarda minimal lümen alanında saptanan artmış FYD%'nin bu hasta grubunun AKS geliştirmesi açısından hassasiyetinin yüksek olabileceğini desteklemiş ve düşündürmüştür. Benzer şekilde 183 koroner arter hastası üzerinde yapılan bir VH-IVUS çalışmasında metabolik sendromlu hastalarda da fibroz yağlı plak volümünün ve yüzdesinin arttığını saptanmış ve bu durumun plak vulnerabilitesine katkıda bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır (75). Bir başka çalışmada da 172 adet insulin direnci olan non-diyabetik, insulin direnci olmayan non-diyabetik ve diyabetik olacak şekilde 3 farklı hasta grubu VH-IVUS ile karşılaştırılmıştı. Diyabetik olan ve insulin direnci saptanan iki ayrı grupta fibröz yağlı plak hacminin ve yüzdesinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu görülmüştü. Bu bulgular da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. (76) Bizim çalışmamızda da MLA'daki FYD alanı %'ne ek olarak diyabetik grupta koroner arterde tüm inceleme alanındaki fibröz-yaglı plak hacim yüzdesinin diyabetiklerde daha fazla olma eğiliminde olduğu tespit edilmekle birlikte bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür ($p = 0,06$).

Altmışüç diyabetik hastada görülen 189 koroner lezyonda yapılan prospektif bir çalışmada, diyabetik plakların non-diyabetiklere oranla daha fazla nekrotik çekirdek oranına sahip olduğu ve İKFA sıklığının diyabetik hastalarda istatistiki olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştı. (77) Bizim çalışmamızda diyabetik grupta İKFA'ya istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde daha sık rastlanılmasına ve HbA1C düzeyinin, NC/DC hacim oranı ile ilişkili olmasına rağmen, nekrotik çekirdek oranı diyabetik hastalarda daha yüksek değildi. Missel ve arkadaşları 2008 yılında 225 akut koroner sendrom hastasının tüm koroner arterlerini IVUS ile değerlendirmişlerdi. Bu değerlendirme sonucunda EKG'de saptanan ST depresyonu ve kan CK-MB değerlerinin IVUS'ta saptanan NC/DC hacim oranı ile doğru orantılı olduğunu saptamışlardı. (78) Yine Missel ve arkadaşlarının 2007 yılında 473 erkek hastada yaptıkları başka bir çalışma sonucunda bilinen ani kardiyak ölüm markerları ile korelasyon gösteren tek VH-IVUS bulgusunun NC/DC oranını olduğunu bildirmişlerdi.(79) Bizim çalışmamızda bulunan HbA1C-NC/DC oranı ilişkisi de bu yönde bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Kato ve arkadaşlarının bu yıl içinde yayınlanması beklenen diyabetik hastalarda koroner lezyonların optikal koherans tomografi (OCT) ile incelendiği ilgili çalışmasında ise HbA1C seviyeleri 8 ve üzerinde saptanan hastalarda İKFA yüksek prevalansta

saptanmıştır. (80) Bizim çalışmamızda HbA1C seviyeleri ile İKFA varlığı arasında bir ilişki saptanamamış olmakla birlikte koroner plağın vulnerabilitesinin diğer olası göstergelerinden attenuated plak varlığı ve NC/DC oranı ile HbA1C seviyeleri arasındaki ilişkilerin anlamlı olduğu görülmüştür. Bu bulguya ek olarak çalışmamızda $HbA1C > 7,5$ saptanmasının % 65 sensitivite ve %90 spesifite ile attenuated plak varlığını işaret ettiği görüldü. Bulgulardaki bu relatif farklılığın İKFA tanımının OCT ve VH-IVUS ile farklı yapılmasından kaynaklanma ihtimali çok yüksektir.

Diyabetik grubu kendi arasında değerlendirdiğimizde, insulin kullanmayan diyabetik hastalarda İKFA oranının kullananlara göre anlamlı derecede artmış olduğu gözlenmiştir. Diyabetes mellituslu koroner arter hastalarında (makroanjyopatik komplikasyon) insulin kullanılmasına geçilmesi gerekliliği önerisi artık kardiyoloji kitaplarında yer alan klasikleşmiş bir bilgidir. Bu bulgumuz, literatürde benzer nitelikte destekleyici bir çalışma olmamakla birlikte, aslında diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı gibi bir komponentin ortaya çıkması durumunda insüline geçilme önerisinin ne derece isabetli olduğunu destekler nitelikte yeni bir saptamadır. İlerleyen dönemde bu bilginin daha geniş çaplı IVUS çalışmaları ile desteklenmesi faydalı olacaktır.

Diğer inceleme parametrelerimiz ise gri skalada klasik IVUS parametreleri ve yeni tanımlanmış plak özellikleri ile ilgili idi. Diyabetiklerde negatif remodeling varlığı bugüne kadar bir çok çalışmada saptanmıştır.

Özellikle son zamanlarda gri skala IVUS incelemesinde “attenuated” plaklar keşfedildikten sonra kardiyoloji camiasının ilgisini çekmiş ve bugüne kadar bu konuda bir çok çalışma yapılmıştır. Üçüzaltmışdört akut koroner sendromlu hastada yapılan bir çalışmada IVUS’ta “attenuated” plak varlığının post-PKG no-reflow fenomeniyle kuvvetli bir ilişkisi olduğu saptanmıştır. (81) Yine aynı grubun 2010 yılında 47 “attenuated” plak üzerinde yaptığı çalışmada attenuated plak bölgelerinde nekrotik çekirdek volümünün oldukça fazla olduğu ve bu lezyonların VH-IVUS ile incelendiğinde İKFA varlığının işareti oldukları saptanmıştır.(82) Kubo ve arkadaşlarının 2011 yılında OCT ile “attenuated” plaklar üzerinde yaptığı bir çalışmada, bu plakların İKFA ve fibröz yağlı doku açısından zengin olduğu saptanmıştır. (83) Dolayısıyla, gri skalada attenuated plak varlığı da plağın vulnerabilitesinin bir göstergesidir. Yüksek/kontROLSÜZ HbA1C seviyeleri kontROLSÜZ diyabetes mellitus varlığını göstermekte ve bu durumun kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı

bilinmektedir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda ilk defa gösterdiğimiz HBA1C seviyeleri ile attenuated plak varlığı ilişkisinin vulnerable hastayı tanımlamada çok önemli bir bulgu olduğu düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

Diyabetik – non-diyabetik koroner plakların temel vulnerabilite kriterleri açısından karşılaştırıldığı çalışmamızda ulaştığımız sonuçları şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Diyabetik hasta grubunda, diyabetik olmayan hastalara oranla varlığının önemli bir intravasküler tomografik vulnerabilite kriteri olduğunu bildiğimiz ince fibröz kapsüllü fibroaterom (İKFA) görülme sıklığı anlamlı derecede fazla idi.
2. Diyabetik hasta grubunda insülin kullanmayan hastalarda İKFA sıklığında insülin kullanan diyabetik hastalara kıyasla kayda değer bir yükseklik tespit edildi.
3. IVUS ile belirlenen en dar lümen alanında (MLA) ölçülen fibröz yağlı dokunun alan yüzdesi (FYD%) diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede fazla idi.
4. Hastaların HbA1C seviyeleri ile gri skala intravasküler ultrasonografi incelemesinde saptanan attenuated plak varlığının ve sanal intravasküler ultrasonografide nekrotik çekirdek hacminin yoğun kalsiyum hacmine bölünmesiyle elde edilen nekrotik çekirdek / yoğun kalsiyum (NC/DC) oranının alakalı olduğu görüldü.

Koroner arter lezyonlarının sanal ultrasonografik kriterler ile değerlendirilmesi sonucu diyabetik hastalarda (özellikle kontrolsüz HbA1C seviyesine sahip ve insülin kullanmayan diyabetiklerde) plak hassasiyetinin artmış olduğu tespit edildi. Artmış plak hassasiyetinin artmış hasta hassasiyetiyle paralelliği düşünülecek olursa diyabetes mellitus hastalığının koroner plak morfolojisini değiştirmek sureti ile kardiyovasküler vulnerabilite yarattığı düşünülebilir.

7. KAYNAKÇA

1. Braunwald, Zipes, Libby A Textbook of Cardiovascular Medicine Heart Disease 6.'th edition, Harcourt International edition
2. Roberts JT, WearnJT et al. Quantitative changes in the capillary-muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy.Am Heart J 1941;21:617-633
3. Schaper W, Ito WD. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. Circ Res 1996;79:911-919
4. Pijls NHJ, Van Gelder B et al. Fractional flow reserve.A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow.Circulation, 1995;92:3183-3193
5. Reneman RS. Cited by Spaan, in Spaan JAE. Coronary blood flow.Kluwer Academic Publishers 1991.
6. Yokoyama I, Ohtake T et al. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis, Circulation 1996;94:3232-3238
7. Uren NG, Crake T. Resistive vessel function in coronary artery disease. Heart 1996;76:299-304
8. Borg TK, Caulfield JB. The collagen matrix of the heart.Fed Proc 1981;40:2037-2041
9. Potter RF, Groom AC. Capillary diameter and geometry in cardiac and skeletal muscle studied by means of corrosion casts. Microvasc Res 1983;25:68-84
10. Roberts JT, WearnJT. Quantitative changes in the capillary-muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy.Am Heart J 1941;21:617-633
11. Schaper W, Ito WD. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. Circ Res 1996;79:911-919

12. Thornton SC, Mueller SN, Levine EM. Human endothelial cells: use of heparine in cloning and longterm serial cultivation. *Science* 1983;222:623-625
13. Unger SF, Sheffield CD, Epstein SE. Heparine promotes the formation of extracardiac to coronary anastomoses in a canine model. *Am J Physiol* 1991;260:HI625-HI1634
14. Lowensohn HS, Khouri EM, Gregg DE, Pyle RL, Patterson RE. Phasic right coronary artery flow in conscious dogs with normal and elevated right ventricular pressures. *Circ Res* 1976;39:760-766
15. Camici P, Ferranni E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: Basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis Disease* 1989;32:217-238
16. Fuster V, Fayad ZA et al. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353: 115-9.
17. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
18. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
19. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1284-8.
20. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934-40.
21. Biasucci LM, Liuzzo G et al. Elevated levels of CRP at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
22. Ridker PM, Hennekens CH et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43
23. Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A, Halinen M, Penttila I, Rantanen T, et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-

- alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 2001; 33: 37- 47
24. Schonbeck U, Varo N, Libby P. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266 -8.
 25. Beaudeau JL, Burc L et al. Serum plasma pregnancy associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e7-10.
 26. Ueda Y, Kondo N, Hirayama A, Kodama K et al. Assessment of plaque vulnerability by angioscopic classification of plaque color [abstract]. *Circulation* 2001; 104 (Suppl II): II-68.
 27. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction:an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1284-8.
 28. Ohsawa D, Uchida Y et al. Angioscopic evaluations of stabilizing effect of an antilipemic agent bezafibrate on coronary plaques patient with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 319-31.
 29. Casscells W, Hathorn B et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; 347: 1447-51.
 30. Toutouzas K, Stefanadis C et al. Correlation of heat production of culprit atherosclerotic lesion with soluble cell adhesion molecules. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl): 323.
 31. Roberts Wc et al. Quantification of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death:analysis of 31 patients and comparision with 25 control subjects. *Am J Cardiol* 1979;44:39-45
 32. Isner JM, Kishel J, Kent KM at al. Accuracy of angiographic determinants on of left main coronary arterial narrowing. Angiographic histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981;63:1056-64
 33. White CW, Wright CB, Doty DB et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Eng J Med* 1984;310:819-24

34. Glagov S, Weisenberg E et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1987; 316:1371-5
35. Topol EJ, Nissen SE et al. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between coronary and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42
36. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ et al: The safety of intracoronary ultrasound: A multicentre evaluation of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91: 623-30
37. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG (2001) American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 37:1478-1492
38. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-2206
39. Nair A, Margolis MP, Kuban BD et al. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter:ex vivo validation. *Eurointervention* 2007;3:113-20
40. Calvert PA, Obaid DR et al. Association Between IVUS Findings and Adverse Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease: The VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study: *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4(8):894-901. doi:10.1016/j.jcmg.2011.05.005
41. Lee T, Kakuta T et al. Assessment of Echo-Attenuated Plaque by Optical Coherence Tomography and its Impact on Post-Procedural Creatine Kinase-Myocardial Band Elevation in Elective Stent Implantation: *J Am Coll Cardiol Intv.* 2011;4(5):483-491. doi:10.1016/j.jcin.2010.12.013
42. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1177-8.
43. Virmani R, Burke AP, Farb A et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8.

44. Rodriguez-Granillo GA et al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin cap fibroatheroma detecting using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2038-42
45. Rodriguez-Granillo GA et al. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart* 2006;92:388-391
46. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodelling. *Am J Cardiol* 2005;96:1476-1483
47. Kawaguchi R, Oshima S et al. Usefulness of virtual histology intravascular ultrasound to predict distal embolization for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;c50(17):1640-6
48. Kawamoto T, Okura H et al. The relationship between coronary plaque characteristics and small embolic particles during coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(17):1635-40.
49. Hong YJ, Mintz GS et al. Impact of plaque composition on cardiac troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol. Img* 2009;2:458-468
50. Kubo T, Maehara A, Mintz GS et al. The Dynamic Nature of Coronary Artery Lesion Morphology Assessed by Serial Virtual Histology Intravascular Ultrasound Tissue Characterization. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1590-7
51. Stone GV, Maehara A et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35
52. Tetsumin, et al. Assessment of echo-attenuated plaque by optical coherence tomography and its impact on post-procedural creatine kinase-myocardial band elevation in elective stent implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2011, 4.5: 483-491.
53. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2001, 24 (Suppl. 1): S5-S20.
54. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004, 27 (Suppl.1): S5-S10.
55. Adalet K, *Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi*, İlk baskı, İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, 2013, Sayfa 1043

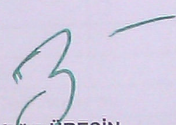
56. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004, 27 (Suppl.1): S5-S10.
57. Dartimer AC, Shenoy PN, Shiroff RA et al, Diffuse coronary artery disease in diabetic patients: factor fiction? *Circulation* 1978;
58. Mareno PR, Murcia AM, Palacios IF et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180-4.
59. Pajunen P, Taskinen M, Markku N, Syvanne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000;86:1080-85.
60. WHO. The world health report, 1998: 91.
61. Onat A, Sarısoy V, Erer B, et al. TEKHARF çalışması 2001 yılı takibi kısmi sonuçları: Koroner ölüm ve olaylar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001 ;29:633-6.
62. Balkau B., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? *Diabetes Obes Metab* 1999; Suppl1: S23-S31. 5th
63. World Health Organization/International Diabetes Federation. The economics of diabetes care: a report of the Diabetes Health Economics Study Group, Geneva WHO, 1999. *Diabetes Care* 200; Suppl 1 :S5-20.
64. Gu K, Cowie C, Harris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281 :1291-1297.
65. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
66. Barness GW, Peterson E et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997;96:2551-57.
67. Kip KE, Faxon DP et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. *Circulation* 1996;94:1818-25
68. Kastrati A, Schomig A et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardio* 1997;30:1428-36.
69. Elezi E, Kastrati A, Pache J et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement *J Am Coll*

CardioI1998;32:1866-73

70. Stone GV, Maehara A et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35
71. Calvert PA et al. "Association Between IVUS Findings and Adverse Outcomes in Patients With Coronary Artery DiseaseThe VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study." *JACC: Cardiovascular Imaging* 4.8 (2011): 894-901.
72. Hong Y J et al. "Plaque characteristics in culprit lesions and inflammatory status in diabetic acute coronary syndrome patients." *JACC: Cardiovascular Imaging* 2.3 (2009): 339-349.
73. Araki N et al. "Visualization of coronary plaque in type 2 diabetes mellitus patients using a new 40MHz intravascular ultrasound imaging system." *Journal of cardiology* 59.1 (2012): 42-49.
74. Sano K et al. "Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound." *Journal of the American College of Cardiology* 47.4 (2006): 734-741.
75. Amano Y, Tetsuya N et al. "Impact of Metabolic Syndrome on Tissue Characteristics of Angiographically Mild to Moderate Coronary LesionsIntegrated Backscatter Intravascular Ultrasound Study." *Journal of the American College of Cardiology* 49.11 (2007): 1149-1156.
76. Amano Y, Tetsuya N et al. "Abnormal Glucose Regulation Is Associated With Lipid-Rich Coronary PlaqueRelationship to Insulin Resistance." *JACC: Cardiovascular Imaging* 1.1 (2008): 39-45.
77. Zheng et al. After coronary stent placement; The Relationship Between Volumetric Plaque Components and Classical Cardiovascular Risk Factors and the Metabolic Syndrome : A 3-Vessel Coronary Artery Virtual Histology–Intravascular Ultrasound Analysis, *J Am Coll CardioI*1997;30:1428-36.
78. Missel E, Mintz GS et al. Necrotic core and its ratio to dense calcium are predictors of high-risk non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;101:573–578.

79. Missel E, Mintz GS et al. In vivo virtual histology intravascular ultrasound correlates of risk factors for sudden coronary death in men: results from the prospective, multi-centre virtual histology intravascular ultrasound registry. *European Heart Journal* (2008) 29, 2141–2147
80. Comparison of Nonculprit Coronary Plaque Characteristics Between Patients With and Without Diabetes : A 3-Vessel Optical Coherence Tomography Study, Kato ve arkadaşları, *Volume 5, Issue 11, November 2012, Pages 1150–1158*
81. Wu X, Maehara A et al, The Relationship Between Attenuated Plaque Identified by Intravascular Ultrasound and No-Reflow After Stenting in Acute Myocardial Infarction, *J Am Coll Cardiol Interv.* 2011;4(5):495-502. doi:10.1016/j.jcin.2010.12.012
82. Wu X, Maehara A et al. Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis of Non-Culprit Attenuated Plaques Detected by Grayscale Intravascular Ultrasound in Patients With Acute Coronary Syndromes, *J Am Coll Cardiol Interv.* 2011;4(5):495-502. doi:10.1016/j.jcin.2010.12.012
83. T. Kubo, Y. Matsuo, Y. Ino et al, Optical coherence tomography analysis of attenuated plaques detected by intravascular ultrasound in patients with acute coronary syndromes, *Cardiol Res Pract*, 2011 (2011), p. 687515

8. ETİK KURUL KARARI

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Sayı : 1004 Konu : Prof.Dr. Taner GÖREN		Tarih : 05.08.2013
Sayın Prof.Dr. Taner GÖREN Kardiyoloji Anabilim Dalı		
İlgi : Kardiyoloji Anabilim Dalının 06/06/2013 gün ve 650 sayılı yazısı		
Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Mustafa Ozan ÇAKIR'ın yürüteceği 2013/788 dosya numaralı "Diyabetik Hastalarda Intravasküler Ultrasonografide (IVUS) Görülen Plak Morfolojisi ile HbA1C Arasındaki İlişki" başlıklı çalışma kurulumuzun 05/07/2013 gün ve 13 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.		
Bilgilerinizi rica ederim.		
 Prof.Dr. A. Yağuz ÜRESİN İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı		
Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu		

9. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Mustafa Ozan ÇAKIR

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doğum Yeri : Konya

Doğum Tarihi : 28 – 03 – 1983

Medeni Durumu : Evli

Yabancı Dil : İngilizce

E-mail: mozancakir@yahoo.com

EĞİTİM

1994 – 1998 : Meram Anadolu Lisesi - Konya

1998 – 2001: Meram Fen Lisesi - Konya

2001 – 2007 : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi - Ankara

2009 – 2013 : İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

POSTER:

1. Brugada Sendromunda T-wave Alternansının Önemi
(Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 2012)

BİLDİRİ:

1. Peripartum Dilate Kardiyomyopatiye Bağlı Biventriküler Trombüs
(Kardiyak Görüntüleme Kongresi, 2011)

YAYINLAR:

1. Öz F, Çizgici AY, Çakır O, Oflaz H. Beklenmedik komplikasyon -IVUS kateterinin kırılması ve perkütan yolla, sağ koronerarterden kırık IVUS katater parçasının çıkarılması. Anadolu Kardiyol Derg. 2012 Oct 23;12(7):E33-4. doi: 10.5152/akd.2012.203