

Klinik Araştırmalar

Akut Koroner Sendromlarda Plak Özellikleri: Çok Damar İntravasküler Ultrason Çalışması

Dr. Alparslan KURTUL, Prof.Dr. Berkten BERKALP, Uzm.Dr. Mustafa KILIÇKAP,
Doç.Dr. Tamer SAYIN, Doç.Dr. Ömer AKYÜREK, Prof.Dr. Celal KERVANCIOĞLU,
Prof.Dr. Çetin EROL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Daha önceki çalışmalarda akut miyokard infarktüsü (AMI) hastalarda aterosklerotik plaklarda diffüz destabilizasyon bulunduğu ve olayın bir "pankoroneritis" olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, akut koroner sendromlarda (AKS) plak özelliklerinin incelenmesi ve AKS serolojik göstergeleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İlk defa AKS (ST segment yüksekliği olsun veya olmasın) tanısı ile başvuran 28 hastada ortalama 4 gün içinde koroner anjiyografi ile koroner anatomi değerlendirildi. Bu hastalarda toplam 67 nativ koroner arter (suçlu ve suçlu olmayan lezyonları içeren 21 infarktla ilişkili arter ve 46 infarktla ilişkisiz arter) intravasküler ultrason (İVUS) ile incelendi.

Bulgular: Altmışyedi koroner arterde toplam 96 aterosklerotik plak saptandı. AKS'larda plak morfolojileri infarktla ilgili arterdeki suçlu lezyonlar ve suçlu olmayan lezyonlar ile infarktla ilişkisiz arterdeki lezyonlarda benzer özellikte bulundu. Plaklar genellikle yumuşak (sırasıyla %85.7, %50 ve %58.3) ve eksantrik yerleşimli (eksantrisite indeksleri sırasıyla 0.30 ± 0.03 , 0.24 ± 0.03 ve 0.28 ± 0.02) idi. Ancak suçlu lezyonların uzunluğu ve plak yükleri daha fazla idi. Pozitif remodeling suçlu lezyonlarda %52.4, infarktla ilişkili arterdeki suçlu olmayan lezyonlarda %57.1 ve infarktla ilgisiz arter lezyonlarında %50.8 oranında idi, bu açıdan gruplar arasında belirgin farklılık gözlenmedi. Suçlu lezyonlarda trombüs sıklığı %47.6 iken, infarktla ilişkili arterdeki suçlu olmayan lezyonlarda trombüs gözlenmedi, infarktla ilgisiz arterdeki lezyonlarda ise bu oran %8.6 idi ($p < 0.01$). Plak rüptürleri sıklıkla infarktla ilişkili arterlerde gözlemlendi (suçlu lezyonlarda %52.4, infarktla ilişkili arterdeki suçlu olmayan lezyonlarda %57.1 ve infarktla ilişkisiz arter lezyonlarında %19.7, $p = 0.002$). Ondört hastada (%53.8) suçlu lezyondan farklı bir yerde en az 1 plak rüptürü gözlemlendi. Koroner arterlerde birden fazla rüptür sıklığı ise %33.4 idi. Rüptür olan plaklarda, rüptür olmayanlara göre daha sık kalsifikasyon gözlemlendi (%51.6'ya karşın %29.2, $p < 0.05$). Plazma homosistein, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri ile trombüs ve rüptür sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Plazma CRP düzeyleri plak rüptürü olanlarda, rüptür olmayanlardan belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Akut koroner sendromda infarktla ilgili olan ve olmayan lezyonlar sıklıkla yumuşak ve eksantrik yerleşimlidir. Suçlu lezyonların uzun olma eğilimi vardır. Ancak suçlu lezyonlar infarktla ilgili arterdeki suçlu olmayan lezyonlar ile infarktla ilgisiz arterdeki lezyonlara göre daha fazla instabilite göstergesine sahiptirler (trombüs, büyük plak yükü). Pozitif remodeling açısından lezyonlar arasında fark yoktur. Rüptür sıklıkla infarktla ilgili arter lezyonlarında görülmektedir. Bu olayda artan inflamatuvar aktivitenin rolü olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, Plak morfolojisi, İntravasküler ultrason

SUMMARY

Plaque Characteristics in Acute Coronary Syndromes: Multivessel IVUS Study

Aim: Previous studies have reported diffuse destabilization of atherosclerotic plaques, leading to the concept of "pancoronaritis" in acute myocardial infarction (AMI) patients. The aim of the study is to analyze the features of plaque morphologies in acute coronary syndromes (ACS) and to assess the relation between plaque morphology and serologic markers of ACS.

Material and Methods: Coronary anatomy was evaluated by coronary angiography in 28 patients referred for a first ACS (with or without ST-segment elevation) after a mean time period of 4 days. Totally 67 native coronary arteries (21 infarct-related arteries [IRAs] with culprit and nonculprit lesions and 46 non-IRAs) were examined by intravascular ultrasound (IVUS).

Results: We had determined 96 atherosclerotic plaques in 67 coronary arteries. Plaque morphologies were found similar in culprit and nonculprit plaques of infarct related arteries (IRA) and non-IRA plaques in ACS patients. Plaques were usually soft type (85.7%, 50% and 58.3%, respectively) and located eccentrically (eccentricity indices; 0.30 ± 0.03 , 0.24 ± 0.03 and 0.28 ± 0.02 , respectively). Culprit lesions were longer, had greater plaque burden. The frequency of positive remodeling in culprit lesions was 52.4%, in nonculprit-IRA 57.1% and in non-IRA lesions 50.8%, in this respect positive remodeling was not significantly different between groups. Culprit lesions contained more thrombus (47.6% versus 0% in nonculprit IRA plaques and 8.6% in non-IRA plaques; $p < 0.01$). Plaque ruptures were found frequently in infarct related arteries (52.4% in culprit lesions, 57.1% in IRA non culprit lesions and 19.7% in non IRA lesion, $p = 0.002$). At least 1 plaque rupture was found somewhere other than on the culprit lesion in 14 patients (53.8%). The frequency of multiple plaque rupture was 34.6%. Ruptured plaques were found more calcified than non ruptured plaques (51.6% vs. 29.2%, $p < 0.05$). Plasma homocysteine, fibrinogen and D-dimer levels were not significantly related with thrombus and plaque rupture. Plasma CRP levels were significantly higher in cases with plaque rupture than in cases without rupture ($p < 0.05$).

Conclusions: In patients with acute coronary syndromes, lesions in IRA and non-IRA have frequently soft morphology and eccentric location. The culprit lesions have a trend to be longer and they have more markers of instability (thrombus, greater plaque burden) than non culprit IRA and non-IRA lesions. Positive remodeling indices were not different between groups. Rupture was frequently observed in IRA lesions. The increased inflammatory activity could play a role in this event.

Key Words: Acute coronary syndrome, Plaque morphology, Intravascular ultrasound

GİRİŞ

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sıklıkla plak rüptürü ve buna bağlı oluşan oklüsiv trombus ile gelişmektedir.^{1,2} Rüptüre eğilimli duyarlı plak ve trombus oluşumu arasındaki ilişki, benzer patofizyolojiyi paylaşan unstabil angina, Q dalgasız Mİ, Q dalgalı Mİ ve ani ölümü içeren akut koroner sendromların (AKS) temelini oluşturur. Son zamanlarda yapılan anjiyografik, anjiyoskopik çalışmalar ve intravasküler ultrason (IVUS) incelemeleri akut koroner sendromlarda "pankoroneritis" kavramının gelişimine neden olmuştur.^{3,4} Bu çalışmada AKS larda aterosklerozun yaygınlığının, akut koroner olayla ilişkili ve ilişkisiz plakların morfolojik özelliklerinin incelenmesi ve bilinen AKS serolojik göstergeleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Merkezi Kardiyoloji Kliniğine ilk kez akut koroner sendrom (ST segment yüksekliği olsun veya olmasın) tanısı ile yatırılan ve ilk 10 gün içinde koroner anjiyografi ve koroner anjiyoplasti uygulanan 28 hastanın 2 veya daha fazla koroner arteri (toplam 67 damar) İVUS ile incelendi. Çalışma prospektif

şekilde dizayn edildi. Daha önceden herhangi bir koroner girişim veya koroner by-pass operasyonu öyküsü olan akut koroner sendromlu vakalar çalışmaya alınmadı. Akut koroner sendromla ilişkili arter ve sorumlu lezyon, elektrokardiyografi bulguları, sol ventrikül duvar hareket bozukluğu (sol ventrikülografi veya ekokardiyografi ile) ve koroner anjiyografide lezyonun morfolojisine göre tanımlandı. Koroner anjiyografi öncesi tüm hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörleri belirlendi, serum troponin T, CRP, fibrinojen, d-dimer ve homosistein düzeylerini saptamak için kan örnekleri alındı.

Koroner Anjiyografi

Tüm hastalara femoral arter girişimi uygulandı. Sağ femoral arter 7 Fr introduser yerleştirildikten sonra 7 Fr guiding kateterler kullanılarak "Philips Medical System Integris" cihazı ile 25 frame/saniye hızla değişik pozisyonlarda anjiyografik görüntüler alındı. Damarda %50'den fazla çap darlığı oluşturan lezyonlar önemli kabul edildi. Birden fazla koroner arterde önemli koroner darlık çok damar hastalığı olarak tanımlandı. Kompleks lezyon tanımı şu kriterlere göre yapıldı; trombus, bozulmuş akım, ülserasyon, düzensiz yüzey, hareketli dolma defekti.⁴ Kuantitatif koroner anjiyografi ölçümleri "Philips DCI Quantitative Coronary Analyse" programı kullanılarak hesaplandı.

İntravasküler Ultrason İncelemesi

İntravasküler ultrason incelemesi için 30 ve 40 MHz lik mekanik 3.2 Fr intravasküler ultrason kateterleri (UltraCross ve Atlantis intravasküler ultrason kateterleri, Boston Scientific Corporation) kullanıldı. İşlem öncesi hastalara 100 Ü/kg heparin IV uygulandı. İlgili koroner arterlerle kılavuz kateter (7F) yerleştirildikten sonra 0.014" kılavuz tel damar distaline ilerletildi, sonrasında koroner spazmı önlemek amacıyla intrakoroner 150-200 mikrogram nitrogliserin uygulandı. İVUS kateteri kılavuz tel üzerinden damar distaline kadar ilerletildi ve sürekli video kaydı altında 0.5 mm/sn hızda özel bir çekici cihaz yardımıyla damar proksimaline doğru çekilerek görüntüler alındı. Görüntülerin off-line analizi Clear View, Cardiovascular Imaging System, Boston Scientific Corporation, sisteminde yapıldı. Bu işlem diğer koroner arterlerde de ardışık olarak gerçekleştirildi.

Kalitatif İVUS Analizi

Kalitatif analiz, "American Collage of Cardiology" ve "European Society of Cardiology" kriterlerine göre yapıldı.^{5,6} Aynı arterde iki ayrı plak tanımlaması (örneğin, infarktla ilişkili arterdeki suçlu lezyon/infarktla ilişkili arterdeki suçlu olmayan lezyon gibi), 5 mm veya daha uzun referans segment aralığına sahip ve uzun bir lezyonun parçası olmadığı düşünülen lezyonlar için kullanıldı. Plak yapıları yumuşak, sert ve mikst tip olarak yorumlandı. Eko dansitesi adventisyadan daha az olan plaklar yumuşak plak, adventisyaya eşit veya daha fazla eko veren plaklar sert plak ve her iki komponenti birlikte içeren plaklar ise mikst plak olarak tanımlandı. Adventisyadan daha parlak görünümde ve akustik gölgelenmeye sahip alanlar kalsifikasyon şeklinde yorumlandı. Kalsifikasyonun lokalizasyonu (yüzeyel, derin) ve derecesi belirlendi. Lezyonda trombüs, hafif senkronik pulsasyon gösteren, kendisi ile daha ekojenik olan plak arasında belirgin akustik impedans farkı olan lümen içi düşük ekojenik materyal olarak tanımlandı.^{7,8}

Plak rüptürü, plakta lümen ile ilişkili kavite ve rezidü fibröz kep parçasının olması, damar duvarına paralel longitudinal yırtık bulunması veya belirgin fibröz kapsül olmadan plağın boşalmasıyla ortaya çıkan aterom uzantıları olarak tanımlandı.^{9,10}

Kantitatif İVUS Analizi

- 1- Lümen alanı (mm^2), minimum ve maksimum lümen çapları (mm)
- 2- Damar alanı=Eksternal Elastik Membran (EEM) alanı="media-adventisya alanı" (mm^2), minimum ve maksimum damar çapları (mm)
- 3- Lezyon plak yükü=alan darlığı (%)
- 4- Lezyon yapısı (yumuşak, sert, mikst plaklar)
- 5- Minimum, maksimum plak kalınlıkları (mm)
- 6- Eksantrisite indeksi (minimum plak kalınlığı/maksimum plak kalınlığı) belirlendi.

Tespit edilen lezyon bölgesinden proksimal ve distalde 5-10 mm mesafe içinde yan dal içermeyen ilk normal veya en az patolojik segmentler referans segment olarak alındı. Remodeling indeksi, lezyon bölgesi damar alanının ortalama referans damar alanı oranına göre hesaplandı. Remodeling indeksi > 1.05 ise pozitif remodeling, < 0.95 ise negatif remodeling olarak kabul edildi.¹¹

İstatistiksel Değerlendirme

Hastaların yaşı, homosistein, CRP, troponin T, fibrinogen, D-Dimer düzeyleri ve kantitatif İVUS ölçümleri ortalama±standart sapma olarak hesaplandı. Risk faktörleri, lezyon tipleri ve kalitatif İVUS bulgularının sıklığı yüzde (%) olarak verildi. Verilerin değerlendirmesi ve karşılaştırmasında chi kare testi, ANOVA testi, post-hoc (Duncan) testi ve Monn-Whitney U testi kullanıldı. Bu işlemler SPSS for Windows 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akut koroner sendrom başlangıcından koroner anjiyografi ve İVUS uygulamasına kadar geçen süre ortalama 4 gün idi (range 2-10 gün). Yirmisekiz hastanın 67 koroner arteri İVUS ile incelendi. Yirmibir hastanın (%75) tanısı ST segment elevasyonlu AMİ idi. Bunlardan 10'u (%47.6) trombolitik tedavi almıştı. Koroner anjiyografi öncesi hiçbir hasta glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonisti ile tedavi edilmedi. Hasta özellikleri ve infarktla ilişkili arter lokalizasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hasta özellikleri ve infarktla ilişkili arter lokalizasyonları

Hastalar, n	28
Yaş, yıl ortalama / range	61 / (41-79)
Cinsiyet	
Erkek, n (%)	23 (82.1)
Kadın, n (%)	5 (17.9)
Hipertansiyon, n (%)	10 (35.7)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (17.9)
Aile hikayesi, n (%)	15 (53.6)
Sigara içimi, n (%)	17 (60.7)
Hiperlipidemi, n (%)	24 (85.7)
Akut koroner sendrom tipi	
ST elevasyonlu MI, n (%)	21 (75.0)
ST elevasyonsuz MI, n (%)	5 (17.9)
Unstabil angina, n (%)	2 (7.1)
İRA*, n	28
Sol ön inen (LAD)	12 (43.0)
Sirkumfleks (Cx)	3 (11.0)
Sağ koroner (RCA)	13 (46.0)

MI; Miyokard infarktüsü, *İnfarktla ilişkili arter

Koroner anjiyografi ile 20 hastada (%71.4) tek damar hastalığı, 5 hastada (%17.9) 2 damar hastalığı, 3 hastada (%10.7) 3 damar hastalığı saptandı.

AKS'lu vakalarımızda serum troponin, homosistein, fibrinojen ve CRP düzeyleri yüksek saptanırken D-dimer düzeyleri çoğunlukla normal sınırlarda idi. Bu markırlara ait veriler Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Hastaların akut koroner sendromla ilişkili serum marker düzeyleri

	Ortalama±SS	Normal, n (%)	Yüksek, n (%)
Troponin T (N: <0.01 ng/ml)	2.96±0.41	2 (7.1)	26 (92.9)
Homosistein (N:5-15 mg/dl)	17.02±1.02	9 (32.1)	19 (67.9)
D-dimer (N:50-192 mg/dl)	187.86±16.33	17 (60.7)	11 (39.3)
Fibrinojen (N:1.8-3.5 mg/dl)	4.25±0.31	11 (39.3)	17 (60.7)
CRP (N:0-5 mg/dl)	20.87±4.24	5 (17.9)	23 (82.1)

Koroner Anjiyografi Bulguları

Hastaların anjiyografik değerlendirmesinde toplam 81 adet lezyon saptandı. Bunların 38'i %50 ve üzerinde darlık oluşturan ve müdahale edilen ciddi lezyonlardı. Ciddi lezyonlar infarktla ilişkili arterde infarktüstün sorumlu olan ve sorumlu olmayan lezyonlar ile infarktla ilişkisiz arterdeki lezyonlar şeklinde gruplandırıldı.

Anjiyografik değerlendirme sonucu AKS'dan sorumlu lezyonlarda, infarktla ilişkili arterdeki infarktüstün sorumlu olmayan lezyonlar ve infarktla ilişkisiz arter lezyonlarına göre minimum lümen çapı daha küçük, % çap darlığı daha büyük ve trombotik lezyon görünümü daha fazla idi (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p<0.001). İnfarktla ilişkisiz

arter lezyonlarında minimum lümen çapı, infarktla ilişkili arterdeki sorumlu olmayan lezyonlara göre anlamlı olarak daha küçük bulundu (p<0.001). Hastaların koroner anjiyografi bulguları Tablo 3'de özetlenmiştir.

İnfarktla ilişkili arterde kompleks lezyon sıklığı %46.4 idi. Sadece 1 hastada infarktla ilgisiz arterde kompleks lezyon görünümü saptandı. Sağ koroner arterdeki infarktüstün sorumlu lezyonlar diğer koroner arter lokalizasyonlarına göre daha komplike lezyonlardı.

İntravasküler Ultrason Bulguları

Yirmisekiz hastada 67 koroner arter İVUS ile incelendi. Yedi hastada İVUS kateteri AKS'dan sorumlu lezyondan ilerletilemedi. İnfarktla ilişkisiz koroner arterlerden 10'unda damar anatomisinin uygun olmaması (aşırı angulasyon, tortuozite, ince damar) nedeniyle İVUS görüntüleri alınamadı. İVUS ile incelenen 67 koroner arterin 21'i infarktla ilişkili arter, 46'sı infarktla ilişkisiz arterler idi. Altmışyedi koroner arterde toplam 96 aterosklerotik plak saptandı. Bunların 21'i infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyonlara, 14'ü infarktla ilişkili arterdeki sorumlu olmayan lezyonlara, diğer 61'i ise infarktla ilişkisiz arterlerdeki lezyonlara ait idi. Lezyonların kalitatif İVUS bulguları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Plak tipi bakımından lezyonlar incelendiğinde infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyonların %85.7'si, infarkttan sorumlu olmayan lezyonların %50'si ve infarktla ilişkisiz arterlerdeki lezyonların %58.3'ü yumuşak plak görünümünde idi. Suçlu lezyonlarda sert plaklara rastlanmazken mikst plaklar %14.3 oranında gözlemlendi. İnfarktla ilişkili arterdeki suçlu olmayan plakların %14.3'ü sert plak, %35.7'si mikst plak tipinde iken infarktla ilişkisiz arter lezyonlarının %18.3'ü sert plak, %23.3'ü mikst plak yapısında idi. Plak tipi bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kalsifikasyon, infarktla ilişkili arterdeki sorumlu plaklarda %23.8, infarktla ilişkili arterdeki sorumlu olmayan plaklarda %57.1 ve infarktla ilişkisiz arterdeki plaklarda ise %36.7 oranında gözlemlendi. Suçlu lezyonlar daha az oranda kalsifikasyon göstermekle birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kalsifikasyon, her 3 grupta da sıklıkla yüzeyel lokalizasyonda idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 3. Koroner Anjiyografi Bulguları

	İnfaraktla ilişkili arter lezyonları (n=30)		İnfaraktla ilişkisiz arter lezyonları (n=8)	p, ANOVA
	Sorumlu lezyonlar (n=28)	Sorumlu olmayan lezyonlar (n=2)		
Minimal lümen çapı, (mm)	0.38±0.05*	1.61±0.58	0.73±0.18*	<0.001
Darlık yüzdesi, %	87.37±1.86*	62.00±4.00	70.88±5.02	<0.001
Trombüs n, (%)	13 (46.4)*	0 (0)	1 (11.9)	<0.001

Tablo 4. Kalitatif İVUS Bulguları

	İnfaraktla ilişkili arter plakları (n=35)		İnfaraktla ilişkisiz arter plakları (n=61)	p,
	Sorumlu plaklar (n=21)	Sorumlu olmayan Plaklar (n=14)		
Trombus, n (%)	10 (47.6)**	0 (0)	3 (8.6)	<0.01
Rüptür, n (%)	11 (52.4)**	8 (57.1)**	12 (19.7)	=0.002
Plak yapısı, n(%)				
Yumuşak	18 (85.7)	7 (50.0)	35 (58.3)	
Sert	0 (0)	2 (14.3)	11 (18.3)	
Mikst	3 (14.3)	5 (35.7)	14 (23.3)	
Kalsiyum varlığı, n (%)	5 (23.8)	8 (57.1)	22 (36.7)	AD*
Kalsiyum lokalizasyonu				
Yüzeyel, n (%)	4 (80.0)	5 (62.5)	14 (73.7)	AD*
Derin, n (%)	1 (20.0)	3 (35.7)	5 (26.3)	AD*

* Anlamli değil, **p değeri anlamli

Trombüs açısından gruplar karşılaştırıldığında infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyonlarda, infarktla ilişkili arterdeki infarktüstten sorumlu olmayan lezyonlar ile infarktla ilişkisiz arterlerdeki lezyonlara göre anlamli olarak daha fazla trombüs saptandı (sırasıyla %47, %0, %8.6, p<0.01).

Toplam 96 plağın 31'inde (%32.3) plak rüptürü saptandı (hasta başına 1.10 rüptür). Hastaların 11'inde (%52.4) infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyonda rüptür gözlemlendi. On dört hastada (%53.8) infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyondan farklı bir yerde en az 1 adet plak rüptürü saptandı. Yedi hastada (%33.4) infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyon ile aynı anda infarktla ilişkili arterdeki sorumlu olmayan lezyon ve/veya infarktla ilişkisiz arterde rüptür gözlemlendi. Rüptür olan plaklar, rüptür olmayanlara göre anlamli olarak daha sık kalsifikasyon göstermekteydi (%51.6'ya karşı %29.2, p<0.05). Kalsifikasyon derecesi ve lokalizasyonu bakımından rüptür olan ve olmayan plaklar arasında anlamli fark bulunmamakla birlikte her iki gruptaki plaklarda kalsifikasyon çoğunlukla yüzeyel lokalizasyonlu idi.

Serum fibrinojen, homosistein ve d-dimer düzeyleri ile plak rüptürü ve trombüs varlığı arasında anlamli ilişki saptanmadı. Ancak serum CRP düzeyi plak rüptürü gözlenen hasta grubunda anlamli olarak daha yüksekti (p<0.05). Bu sonuçlara ait veriler Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Serum fibrinojen, homosistein, CRP, D-dimer düzeyleri ile plak rüptürü arasındaki ilişki

	Rüptür Yok (n=65)	Rüptür Var (n=31)	p,
Fibrinojen, mg/dl (N:1.8-3.5)	4.31±0.41	4.06±0.47	AD*
Homosistein, mg/dl (N:5-15)	17.74±1.35	15.49±1.37	AD*
CRP, mg/dl (N:0-5)	15.92±4.48	31.33±8.56**	<0.05
D-dimer, mg/dl (N:50-192)	191.3±20.69	180.6±27.56	AD*

*Anlamli değil, **p<0.05

Altmışyedi koroner arterin kantitatif İVUS incelemesine ait bulgular ise Tablo 6'da özetlenmiştir.

Kantitatif İVUS incelemesinde infarktla ilişkili arterdeki sorumlu plaklarda lezyon uzunluğu infarktla ilişkili arterdeki sorumlu olmayan plaklar ve infarktla ilişkisiz arterdeki plaklara göre anlamli olarak daha fazla, minimal lümen çapı ve lümen alanı daha küçük, ayrıca plak alanı ve alan darlığı yüzdesi daha büyük olarak saptandı (sırasıyla p<0.05, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001).

Damar çapının proksimal referans segmentte infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyonlarda anlamli olarak daha büyük olması dışında (p<0.01), lezyon ve referans segmentlerde damar çapı ve damar alanı açısından gruplar arasında anlamli fark saptanmadı.

Plakların büyük çoğunluğu eksantrik yerleşimli idi. Eksantrite indeksi infarktla ilişkili arterdeki sorumlu plaklarda 0.30±0.03, infarktla ilişkili arterdeki sorumlu olmayan plaklarda 0.24±0.03 ve infarktla ilişkisiz arterdeki plaklarda 0.28±0.02 olarak hesaplandı. Plakların eksantrite indeksi bakımından gruplar arasında anlamli farklılık saptanmadı.

Tablo 6. Kantitatif İVUS bulguları

	İnfaraktla ilişkili arter plakları (n=35)		İnfaraktla ilişkisiz arter plakları (n=61)	p, ANOVA
	Sorumlu olan (n=21)	Sorumlu olmayan (n=14)		
Proksimal referans				
Damar çapı, mm	4.22±0.17**	3.42±0.18	3.59±0.09	<0.01
Min.lümen çapı,mm	3.45±0.16	3.42±0.18	3.56±0.09	AD*
Damar alanı, mm2	14.65±1.21	15.34±1.23	15.25±0.60	AD*
Lümen alanı,mm2	10.66±0.98	10.39±1.20	11.31±0.57	AD*
Plak alanı, mm2	3.99±0.47	4.77±0.71	3.97±0.34	AD*
Alan darlığı, %	27.62±2.84	33.52±3.25	26.50±1.94	AD*
Eksantrisite indeksi	0.52±0.07	0.44±0.08	0.55±0.04	AD*
Lezyon bölgesi				
Lezyon uzunluğu, mm	15.33±1.87**	11.92±1.65	10.27±0.91	<0.05
Damar çapı, mm	4.27±0.21	4.21±0.14	4.18±0.09	AD*
Min.lümen çapı, mm	1.71±0.12**	2.50±0.13**	3.05±0.11	<0.001
Damar alanı, mm2	15.08±1.28	14.28±0.87	14.58±0.59	AD*
Lümen alanı, mm2	3.00±0.36**	6.11±0.55	6.64±0.43	<0.001
Plak alanı, mm2	12.08±1.21**	8.17±0.52	7.92±0.37	<0.001
Alan darlığı, %	78.43±12.21**	57.50±7.62	55.32±14.62	<0.001
Pozitif remodeling %	52.4	57.1	50.8	AD*
Kalsiyum arkı, °	76±16.0	72.5±13.49	70±7.69	AD*
Eksantrisite indeksi	0.30±0.03	0.24±0.03	0.28±0.02	AD*
Distal referans				
Damar çapı, mm	4.01±0.19	4.02±0.14	4.04±0.10	AD*
Min.lümen çapı, mm	3.09±0.16	3.24±0.13	3.28±0.09	AD*
Damar alanı, mm ²	13.09±1.31	13.10±0.80	13.35±0.67	AD*
Lümen alanı, mm ²	8.37±0.91	8.97±0.72	9.64±0.59	AD*
Plak alanı, mm ²	4.72±0.56	4.13±0.46	9.64±0.32	AD*
Alan darlığı, %	35.79±3.06	31.43±3.09	28.23±2.01	AD*
Eksantrisite indeksi	0.57±0.06	0.44±0.07	0.61±0.03	AD*

*Anlamlı değil, **p değeri anlamlı

Kalsifikasyon derecesi bakımından infarktten sorumlu olan plaklar ile diğer plaklar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.13).

Remodeling indeksi, infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyonlarda 1.23±0.81 idi. Pozitif remodeling infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyonlarda %52.4, infarktla ilişkili arterdeki infarktüstün sorumlu olmayan lezyonlarda %57.1 ve infarktla ilişkisiz arterdeki lezyonlarda %50.8 oranında gözlemlendi. Pozitif remodeling açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Akut koroner sendromlar aterosklerotik plak rüptürü veya plak erozyonu ile tetiklenmekte ve olaya lokal trombosit aktivasyonunun eklenmesi sonucu akut koroner sendrom klinik bulguları ortaya çıkmaktadır.¹²⁻¹⁴ Son yıllarda yapılan anjiyografi, anjiyoskopi ve İVUS çalışmaları akut koroner sendromlu hastalardaki aterosklerotik plaklarda diffüz destabilizasyon varlığını ortaya koymuş, bu nedenle "pankoroneritis" konusunda fikir birliği oluşmuştur.^{3,4,9}

Anjiyografik Olarak Kompleks Lezyonlar

Goldstein ve ark. AMİ'li hastalarda anjiyografik olarak %60.5 oranında tek bir kompleks lezyon, %39.5 oranında ise birden fazla kompleks lezyon saptamışlardır.⁴ Bu ilave kompleks lezyonların da çoğu akut koroner olayla ilişkisiz damarlarda bulunmuştur. Çalışmamızda ise anjiyografide akut koroner sendromdan sorumlu lezyonlarda kompleks lezyon görülme sıklığı %46.4 idi ve infarktla ilgili olmayan arterde kompleks lezyon sadece bir olguda saptandı. Olgu sayısının azlığı bu sonuçları etkilemiş olabilir. Sağ koroner arterdeki sorumlu lezyonların diğer koroner arter lokalizasyonlarındaki sorumlu lezyonlara göre daha komplike olduğu görülmüştür.

Plak Morfolojisi

Fuchs ve ark. troponin I yüksek ve normal olan AKS'li hastalarda İVUS bulgularını karşılaştırdılar. Çalışmada troponin I pozitif AKS'li hastalarda lezyon yeri ve referans segmentlerde damar alanı ve plak alanı daha büyük, plak yükü ve lezyon kompleksitesi daha fazla bulunmuştur. Ayrıca troponin yüksekliği olanlarda daha cid-

di ve diffüz koroner hastalık saptanmıştır.¹⁵ Kotani ve ark. AMİ'li olgularda İVUS ile infarktüstü sorumlu lezyonları, infarktla ilişkili arterdeki sorumlu olmayan ve infarktla ilişkisiz arterlerdeki lezyonlara göre daha hipoeoik yapıda ve lezyon boyunun daha uzun olduğunu saptamışlardır. Ayrıca suçlu lezyonlar daha büyük damar alanı ve plak alanına, daha küçük lümen çapına sahip bulunmuştur.¹⁰ Çalışmamızda ise, infarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyonlarda %85.7 oranında yumuşak plak gözlemlendi. Sert plaklara rastlanmadı. Kalsifikasyon sıklığı %23.8 olup, sıklıkla yüzeyel lokalizasyonda saptandı. Damarda plak yerleşimi 0.30 ± 0.03 olarak belirlediğimiz eksantrik indeksle nedeniyle belirgin şekilde eksantrik lokalizasyon göstermekte idi. Plak yükü ve lezyon uzunluğu da diğer lezyonlardan daha fazla idi. İnfarktla ilişkili arterdeki sorumlu lezyonlardan anlamlı farklılık göstermese de infarktın sorumlu olmayan lezyonlar ile infarktla ilişkili arter dışı lezyonlarda mikst plakların artış gösterdiği ve sert plaklara da rastlandığı saptandı. İnfarktüstü sorumlu lezyonun damar alanı diğer lezyonların damar alanından farklı değildi. Kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyon arkının derecesi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Kalsifikasyon lokalizasyonu sıklıkla yüzeyel olma eğiliminde idi.

Plak Ruptürü

Koroner arter hastalığı nedeniyle ani ölüm gelişen hastalarda yapılan histolojik çalışmalarda sorumlu lezyonlardaki plakların %70'inde ruptür, %30'unda yüzeyel erozyon saptanmıştır.¹⁶ Ge ve ark. İVUS ile ruptür olmuş plakları incelemişler ve suçlu lezyonun darlık derecesi, plak ruptürü olanlarda, ruptür olmayanlara göre daha ciddi bulunmuştur (%68±13 ve %56±16, p=0.01). Plak alanı açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.¹⁷ Fukuda ve ark. AKS'li hastalarda infarktla ilişkili lezyonlarda %37 oranında diseksiyon gözlemişlerdir.¹⁸ Rioufol ve ark. AKS'li hastaların her üç koroner arterini İVUS ile değerlendirmişlerdir.⁹ Suçlu lezyonda plak ruptürü sıklığı %37.5 iken, suçlu lezyondan farklı bir yerde en az bir plak ruptürü %79 oranında saptanmıştır. Hastaların %70.8'inde sorumlu arterden farklı bir arterde en az 1 plak ruptürü gözlenirken, %12.5'inde sorumlu arterden farklı diğer iki arterde birden fazla ruptür bulunmuştur. Sorumlu lezyonlardaki ruptür olmuş plaklar daha küçük lümen çapı, daha fazla plak yükü ve kalsifikasyon göster-

mekte idi, ayrıca lezyonlar daha uzun idi.⁹ Çalışmamızda suçlu lezyonlarda plak ruptürü %52.4 oranında, suçlu lezyondan farklı bir yerde en az bir plak ruptürü %53.8 oranında saptandı. Koroner arterlerde birden fazla ruptür sıklığı ise %33.4 idi. Bulgularımıza göre ruptür sıklıkla infarktla ilişkili arter lezyonlarında görülmektedir. Kotani ve ark. AMİ'li hastalarda sorumlu, sorumlu olmayan lezyonlar ve infarktla ilişkisiz arter lezyonlarında ruptür sıklığını kontrol grubu stabil lezyonlara göre daha fazla buldular.¹⁰ Von Birgelen ve ark. spontan olarak ruptür olmuş ve ruptür olmamış koroner plakların özelliklerini, stabil angina kontrol grubu da oluşturarak İVUS ile karşılaştırdılar.¹⁹ Referans çaplar ve lümen alan daralması açısından üç grup arasında belirgin fark gözlemediler. Ruptüre plaklar, ruptüre olmayan plaklara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha eksantrik yerleşimli idi. Ruptür olan ve ruptür olmayan plakların remodeling paterni, kontrol plaklara göre belirgin olarak farklı idi. Pozitif remodeling sıklığı %66 oranında en fazla ruptüre plaklarda saptanırken, bu oran ruptür olmayan plaklarda %48 ve kontrol grubunda %17 idi. Bizim çalışmamızda ruptür olan ve olmayan plaklar arasında eksantrik indeksle, plak morfolojisi bakımından anlamlı fark saptanmadı. Ruptür olan plakların çoğu (%64.5) yumuşak plak yapısındaydı. Ruptür olan plaklar, ruptür olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık kalsifikasyon göstermekteydi (%51.6'ya karşın %29.2, p<0.05). Kalsifikasyon derecesi ve lokalizasyonu bakımından ruptür olan ve olmayan plaklar arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte her iki gruptaki plaklarda kalsifikasyon çoğunlukla yüzeyel lokalizasyonlu idi. Rioufol ve arkadaşları infarktın sorumlu olan ve sorumlu olmayan ruptür olmuş plaklarda benzer oranda pozitif remodeling saptamışlardır.⁹ Bizim çalışmamızda da pozitif remodeling açısından ruptür olan ve olmayan plaklar arasında farklılık saptanmamıştır (%45.2'ye karşın %44.6). Ayrıca çalışmamızda plazma CRP düzeyi plak ruptürü gözlenen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, plaktaki inflamatuvar aktivite derecesinin plak ruptürü gelişiminde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Trombüs

Bocksch ve ark. AMİ'li hastalarda primer PTKA işlemi öncesi suçlu lezyonu İVUS ile incelediler. Suçlu lezyonların %88'inde trombüs saptanmıştır.⁸ Fuchs ve

ark.'nın yaptığı çalışmada troponin I pozitif AKS'lu hastalarda trombus insidansı anlamlı olarak daha sık bulunmuştur.¹⁵ Kotani ve ark.'nın çalışmasında AMİ' den sorumlu lezyonlar, sorumlu olmayan ve infarktla ilişkisiz arterlerdeki lezyonlara göre anlamlı olarak daha fazla trombus içeriyordu.¹⁰ Bizim çalışmamızda suçlu lezyonlarda trombus sıklığı %47.6 iken infarktla ilişkisiz arterlerde bu oran %8.6 olarak bulundu. İnfarktla ilişkili arterdeki suçlu olmayan lezyonlarda trombus saptanmadı. Oranlarımızdaki değişiklik inceleme öncesi uygulanan tedavi ve inceleme zamanı yanısıra İVUS'un trombusu saptamadaki düşük spesifitesi ile ilgili olabilir. Çalışmamızda akut koroner sendromdan sorumlu lezyonlarda serum fibrinojen, homosistein ve d-dimer düzeyleri ile trombus sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Arteriyel Remodeling

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, arteriyel remodeling ile akut koroner sendromlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁰⁻²³ Pozitif remodeling unstabil plakların temel özelliklerinden biridir. Kovarnik ve ark. İVUS ile unstabil anjinalı hastalarda sıklıkla pozitif remodeling, stabil anjinalı hastalarda ise sıklıkla negatif remodeling gözlediler.²⁰ Kotani ve ark. AMİ'li hastalarda İVUS ile sorumlu lezyonlarda, sorumlu olmayan ve infarktla ilişkisiz arterlerdeki lezyonlara göre anlamlı olarak daha fazla pozitif remodeling saptadılar.¹⁰ Bizim çalışmamızda lezyonların yarısından çoğu pozitif remodeling göstermekle birlikte pozitif remodeling bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. AKS'dan sorumlu lezyonların remodeling indeksi ise genel literatür verilerine^{9,19,22} benzer şekilde 1.23 ± 0.81 olarak bulundu.

Sonuç olarak akut koroner olaydan sorumlu lezyonlar sıklıkla yumuşak yapıda, eksantrik lokalizasyonlu ve uzun olma eğilimindedir. Trombus %47.6 oranında, plak rüptürü ise %52.4 oranında görülmüştür. Plak yükü fazla olup, pozitif remodeling sıklığı %52.4'dür. Akut koroner olayla ilgili damardaki sorumlu olmayan aterom plakları ile akut koroner olayla ilişkisiz koroner arter plakları da benzer morfolojik özellikler taşımaktadır. Bu lezyonlarda da yumuşak ve eksantrik plaklara sık rastlanmaktadır ve pozitif remodeling lezyonların %50'sinden fazlasında gelişmektedir. Ancak plak yükleri sorumlu lezyonlara göre daha

azdır, trombus sıklığı çok düşüktür. Damar alanı yönünden lezyonlar arasında farklılık saptanmamıştır. Akut koroner sendrom olgularında rüptür infarktla ilişkili arterdeki sorumlu veya sorumsuz plaklarda yoğunluk göstermektedir. Rüptür olan plaklar rüptür olmayan plaklara göre daha sık kalsifikasyon göstermektedir ve kalsifikasyon sıklıkla yüzeysel yerleşimlidir. Rüptür saptanan olgulardaki yüksek plazma CRP düzeyleri artan inflamatuvar aktivitenin rüptürle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985; 53:363-73.
2. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:155-225.
3. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, 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.
4. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343:915-22.
5. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS): a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1478-92.
6. Di Mario C, Gorge G, Peters R, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound: Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1998; 19:207-29.
7. Kearney P, Erbel R, Rupprecht HJ, et al. Differences in the morphology of unstable and stable coronary lesions and their impact on the mechanisms of angioplasty. An in vivo study with intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 1996; 17:721-30.
8. Bocksch WG, Scharlt M, Beckmann SH, Dreyse S, Paepre H. Intravascular ultrasound imaging in patients with acute myocardial infarction: comparison with chronic stable angina pectoris. *Coron Artery Dis*. 1994; 5:727-35.
9. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002; 106:804-8.

10. Kotani, Jun-ichi MD, Mintz, Gary S, et al. Intravascular Ultrasound Analysis of Infarct-Related and Non-Infarct-Related Arteries in Patients Who Presented With an Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003; 107:2889-93.

11. Toutouzas K, Stefanadis C, Vavouranakis M, et al. Arterial remodelling in acute coronary syndromes: correlation of intracoronary ultrasound characteristics with temperature of the culprit lesion. *Eur Heart J*. 2002; 4:368.

12. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*. 1984; 310:1137-40.

13. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92:657-71.

14. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996; 94:2013-20.

15. Fuchs S, Stabile E, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound findings in patients with acute coronary syndromes with and without elevated troponin I level. *Am J Cardiol*. 2002; 89:1111-3.

16. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997; 336:1276-82.

17. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart*. 1999; 81:621-7.

18. Fukuda K, Kawarabayashi T, Tanaka A, et al. Lesion characteristics of acute myocardial infarction: an investigation with intravascular ultrasound. *Heart*. 2001; 85:402-6.

19. von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS, et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1864-70.

20. Kovarnik T, Reznicek V, Novackova K, et al. Comparison of the occurrence of positive and negative vascular remodeling in patients with stable vs unstable angina pectoris. *Vnitř Lek*. 2003; 49:103-8.

21. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000; 101:598-603.

22. Smits PC, Pasterkamp G, Quarles van Ufford MA, et al. Coronary artery disease: arterial remodeling and clinical presentation. *Heart*. 1999; 82:461-4.

23. Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:63-9.

Geliş Tarihi: 24.01.2004

Kabul Tarihi: 07.02.2004

Yazışma Adresi: Berkten Berkalp, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Merkezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara