



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

Klinik Sorumlusu: Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU

**FRAKSİYONE AKIM REZERVİ DEĞERLENDİRİLEN
KORONER ARTER HASTALARINDA DARLIK CİDDİYETİNİN
DİLEMMMA SKORU İLE ÖNGÖRÜLEBİLİRLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed SÜLEYMANOĞLU

ANKARA 2015



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

Klinik Sorumlusu: Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU

**FRAKSİYONE AKIM REZERVİ DEĞERLENDİRİLEN
KORONER ARTER HASTALARINDA DARLIK CİDDİYETİNİN
DILEMMA SKORU İLE ÖNGÖRÜLEBİLİRLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed SÜLEYMANOĞLU

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Zehra GÖLBAŞI**

ANKARA 2015

TEŞEKKÜRLER

Eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım yakın ilgilerinden dolayı asistanı olarak çalışmaktan onur duyduğum özellikle Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU'ya, Doç. Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU'na, Doç. Dr. Halil KISACIK'a, Doç. Dr. Hatice ŞAŞMAZ'a ve diğer çok değerli hocalarıma

Tezimin konusunda ve işlenmesinde benden tecrübesini ve birikimini esirgemeyen, bana yardımlarıyla ışık tutan, Doç. Dr. Zehra GÖLBAŞI'na

Her fırsatta bizlere değerli bilgilerini aktarmaktan büyük keyif alan ve onu dinlemekten büyük zevk duyduğumuz Doç. Dr. Özcan ÖZEKE'ye

Tezimin özellikle veri analizi aşamasında çok büyük yardımını gördüğüm Uzm. Dr. Barış ŞENSOY'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzmanlar, asistan arkadaşlarım, hemşire ve hastane personeline

Öğrenimim boyunca desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen, moral ve motivasyon kaynağım olan çok değerli aileme

Yardımını, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim biricik eşim Zehra'ya ve bana yasama sevinci veren doğacak kızımız ZEYNEP'e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Muhammed SÜLEYMANOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.	3
2.1.1. Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojik Ve Fizyolojik Özellikleri	3
2.1.2. Koroner Arter Hastalığı	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Ateroskleroz.....	5
2.1.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	6
2.2.	6
2.2.1. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi	6
2.2.2. Koroner Kan Akımının Otoregülasyonu.....	8
2.2.3. Koroner Dolaşım ve İskemi	9
2.2.4. Koroner Arter Hastalığı Varlığında Koroner Dolaşım Fizyopatolojisi.....	10
2.3.	13
2.3.1. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Tanı Yöntemleri	13
2.3.2. Koroner Arter Darlıklarının Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi.....	16
2.3.3. Koroner Akım Rezervi (KAR).....	16
2.3.4. Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR)	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23

3.1. HASTA SEÇİMİ.....	23
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR.....	37

KISALTMALAR

BARI MJI	: Bypass Anjiyoplasti Revaskularizasyon Çalışması Miyokardiyal Jeopardi İndeksi
ÇKBT	: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
FAME	: Fractional Flow Reserve vs Angiography in Multivessel Evaluation
FFR	: Fraksiyone Akım Rezervi
IVUS	: İntravasküler ultrasonografi
KAG	: Koroner Anjiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAR	: Koroner Akım Rezervi
KKA	: Kantitatif Koroner Anjiyografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
PTCA	: Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

ÖZET

Amaç: Koroner arter darlıklarının değerlendirilmesinde, kantitatif koroner anjiyografinin darlığın fonksiyonel önemini tespit etme gücü fraksiyone akım rezervi (FFR) ile karşılaştırıldığında orta düzeydedir. Daralmış koroner arterin lezyon uzunluğu ve risk altındaki miyokard alanı (Bypass Anjiyoplasti Revaskülarizasyon Çalışması (BARI) Miyokardiyal Jeopardi İndeksi (MJI)) da koroner darlığın fonksiyonel önemi konusunda öngördürücü olabilir. Sunulan bu çalışmada minimal lümen çapı, lezyon uzunluğu ve BARI MJI'den oluşan DILEMMA skorunun azalmış FFR'yi (≤ 0.8) öngörme açısından tanısal doğruluğu değerlendirildi.

Metot: Çalışmaya koroner anjiyografi ve FFR ölçümü yapılan stabil koroner arter hastaları alındı. Lezyon uzunluğu, minimal lümen çapı kantitatif koroner anjiyografi ile değerlendirilirken, koroner arter darlığına bağlı risk altındaki tahmini miyokard alanı BARI MJI ile belirlendi.

Bulgular: Toplam 266 hasta (yaş 62 ± 11 , 64% (169) erkek) çalışmaya dahil edildi. FFR değeri anlamlı azalmış olanlarda DILEMMA skoru önemli derecede daha yüksek saptandı (6.7 ± 2.4 ; 3.4 ± 1.8 ($P < 0.0001$)). ROC analizi ile değerlendirildiğinde eğri altında kalan alanlar sırasıyla DILEMMA skoru için 0.85, BARI MJI için 0.69, lezyon uzunluğu için 0.73 ve minimal lümen çapı için 0.72 bulundu. DILEMMA skorunun fonksiyonel iskemi tahmin gücü diğer parametrelere göre daha fazlaydı ($P < 0.0001$).

Sonuç: Lezyon uzunluğu, minimal lümen çapı ve BARI MJI'yı içeren DILEMMA skoru fonksiyonel olarak önemli olan koroner arter darlıklarını öngörmeye her bir parametreye göre daha değerli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter darlığı; Fraksiyonel akım rezervi; Fonksiyonel iskemi

SUMMARY

Background And Aim: Angiographic evaluation of diameter stenosis has modest predictive value for functionally significant coronary artery stenoses as assessed by fractional flow reserve (FFR). Lesion length and assessment of area of myocardium at risk (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation [BARI] Myocardial Jeopardy Index [MJ]) subtended by the stenotic coronary arteries are also predictors of functionally significant coronary artery stenoses. We sought to assess the diagnostic accuracy of DILEMMA score, which combines minimal lumen diameter (MLD), lesion length, and BARI MJ in prediction of significantly reduced FFR (≤ 0.8).

Methods: We assessed patients who underwent coronary angiography and FFR. Lesion length and MLD were assessed by quantitative coronary angiography. Estimation of area of myocardium at risk subtended by coronary stenoses was performed using the BARI MJ.

Results: A total of 266 patients (age 62 ± 11 years, 64% (169) male) were included. DILEMMA score was significantly higher in vessels with significant FFR, 6.7 ± 2.4 versus 3.4 ± 1.8 ($P < 0.0001$). By ROC analysis area under curve (AUC) for DILEMMA score was 0.85 compared with 0.69 for BARI MJ, 0.73 for lesion length and 0.72 for MLD. The DILEMMA score was a better predictor of FFR ≤ 0.8 compared with MLD, lesion length, and BARI MJ individually ($P < 0.0001$).

Conclusion: DILEMMA score, taking into account MLD, lesion length, and BARI MJ, may have incremental predictive value beyond the individual indices alone for detecting functionally significant coronary artery stenosis.

Keywords: Coronary artery stenosis; Fractional flow reserve; Functional ischemia

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Normal bir kalpte koroner rezistansın 3 fonksiyonel komponenti	8
Şekil 2.	Koroner kan akımının otoregülasyonu	8
Şekil 3.	Koroner kan akımı ile darlık bölgesinden geçen basınç düşmesi arasındaki ilişki.....	11
Şekil 4.	Epikardiyal koroner arter darlığında otoregülatuar rezistanstaki değişime bağlı olarak koroner kan akımının sabit tutulması.....	12
Şekil 5.	DILEMMA skoru hesaplanması.....	25
Şekil 6.	BARI MJI ve DILEMMA skorunun hesaplanması.....	26
Şekil 7.	Fonksiyonel iskemi tanısı için anjiyografik parametrelerin karşılaştırılması.....	31
Şekil 8.	FFR ve DILEMMA skorunun saçılım grafiği	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	28
Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar özellikleri	29
Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların koroner anjiyografi özellikleri	30
Table 4. Fraksiyone akım rezervi ve anjiyografi parametreleri arasındaki korelasyon	30



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemiye sebep olan koroner darlıkların revaskülarizasyonu hastaların işlevsel durumlarına ve iyilik hallerine olumlu yönde katkıda bulunur (1). Günümüzde koroner darlığın fonksiyonel önemini belirlemek için FFR standart kriter olarak kullanılmaktadır (2). FAME (Fractional Flow Reserve vs Angiography in Multivessel Evaluation) çalışmasında; FFR kılavuzluğunda yapılan perkütan koroner girişim FFR yapılmadan sadece anjiyografik görüntü ile yapılan perkütan koroner girişime göre ölüm, nonfatal miyokard enfarktüsü ve tekrarlayan revaskülarizasyon sonlanım noktaları açısından daha iyi saptanmıştır (3). Tüm bunlara rağmen koroner anjiyografi koroner darlığın ciddiyetini belirlemede köşe taşı olarak yerini korusa da; FAME çalışması öncesi yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi revaskülarizasyon öncesi invazif olmayan testler veya FFR nin yeterince kullanılmadığını görüyoruz (4). Bunun da sonucu olarak anjiyografik olarak saptanan koroner darlıkların fonksiyonel önemi bazen olduğundan fazla bazen de olduğundan daha az olarak değerlendirilmiştir (5, 6). RIPCORDER çalışmasında rutin FFR eşliğinde yapılan koroner anjiyografide hastaların 32% sine revaskülarizasyon yapılmış ve hastaların 26% sında müdahale kararının FFR sonucuna göre değiştiği saptanmış (7). Ancak bütün hastalara rutin FFR eşliğinde koroner anjiyografi yapılması ekonomik açıdan kabul edilemez bir durumdur. Bundan dolayı, FFR ile yapılan koroner darlığın fonksiyonel değerlendirilmesini, var olan anjiyografi parametreleriyle daha iyi tahmin edebilen bir indeks kullanılarak ekonomik kazanç sağlanabilir. Bu düşünceyle yakın zamanda anjiyografi parametrelerinden bir indeks geliştirilmiş ve kullanışlılığı değerlendirilmiştir (8).

Bugüne kadar fonksiyonel darlığı tahmin etmede bir kaç anjiyografik parametre değerlendirildi. Daha önceki çalışmalarda minimum lümen çapının FFR ciddiyetini tahmin etmede ortalama bir gücünün olduğu saptanmıştır (5). Son yayınlanan çalışmaların birinde lezyon uzunluğunun koroner darlığın fonksiyonel ciddiyetini öngörmeye önemli bir parametre olduğu da gösterilmiştir (9). Ek olarak, anjiyografik olarak değerlendirilen risk altındaki miyokardiyumun MRG ile belirlenen miyokardın iskemi yükü ile güçlü bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (10). Yapılan bu çalışmalarda koroner darlığın fonksiyonel ciddiyetinin

değerlendirilmesinde kullanılan bu anjiyografik parametrelerin her birinin kendi içerisinde anlamlı olması farklı bir patofizyolojik mekanizma olabileceği düşüncesini akla getirmiş ve bu anjiyografik parametrelerin birlikte değerlendirilmesiyle darlıkların fonksiyonel öneminin belirlenmesindeki tahmin gücünün artabileceği gösterilmiştir (8). Bu çalışmadaki amaç, koroner darlığın ciddiyetinin tahmin edilmesinde var olan anjiyografik parametrelerden türetilen ve bir çalışmada değerlendirilmiş olan; minimum lümen çapı, lezyon uzunluğu ve risk altındaki miyokard dokusu (BARI MJI skoru) skorlarının birleşiminden oluşan DILEMMA skorunu valide etmek ve doğruluğunu değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.

2.1.1. Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojik Ve Fizyolojik Özellikleri

İnsan vücudundaki arterler damar duvarındaki yapısal farklılıklara bağlı olarak, elastik ve musküler arterler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Elastik arterler genellikle büyük arterlerdir ve yapılarındaki elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasiteleri yüksektir. Sistol sırasında genişleyen arterler, diyastol sırasında tekrar eski hallerine dönerek kan akımının devamlılığını sağlarlar. Elastik arterlere örnek olarak aorta, karotis ve iliak arterler gösterilebilir. Musküler arterler, orta büyüklükteki damarlar olup, daha az düz kas hücresi içerirler ve genişleyebilme kapasiteleri daha azdır. Ancak elastik arterlerden farklı olarak metabolik ihtiyaçlar değiştiğinde buna cevap olarak damar çapını otoregülasyonla artırıp azaltabilmektedir. Musküler arterlere örnek olarak koroner, brakial, femoral ve radial arterler verilebilir.

Koroner arterler iyi gelişmiş, üç tabakalı bir yapıya sahiptir. Arter duvarındaki bu temel yapıyı intima, media ve adventisya tabakaları oluşturur. İntima; iç kısımda endotel, dışta ise internal elastik lamina tarafından sınırlanır. Media; internal elastik lamina ile eksternal elastik lamina arasında kalan tabakadır. Adventisya ise eksternal elastik laminanın dışında kalan tabakadır.

Endotel, damarsal yapıların iç yüzeyini döşeyen, kan elemanları ile direkt temas halinde bulunan, yaşam boyunca travmaya maruz kalan, vücudun en büyük parakrin organı olarak tanımlanabilecek, içte ekstraselüler matrikse gömülü tek sıralı hücre tabakasıdır. İntimanın iç yüzeyini döşer ve metabolik olarak aktiftir. Endotel hücrelerinin gömülü olduğu ekstraselüler matriks, tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks moleküllerinden oluşur. Bu matriks damar düz kasları tarafından üretilir. Endotel hücreleri hemostaz mekanizmalarında da önemli görevlere sahiptir. Yüzeyinde bulunan heparan sülfat sayesinde antitrombin III'un trombine bağlanarak, onu inaktif hale getirmesini sağlar. Ayrıca endotel hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin, trombine bağlanarak protein S ve C'yi aktive ederek, antitrombotik özellikler gösterir.

Trombüs oluşmaya başladığında, normal endotel hücreleri fizyolojik fibrinolitik mekanizmaları açığa çıkartırlar. Bu durumda doku plazminojen aktivatörlerini üretirler. Bu enzimler plazminojenin fibrinolitik bir enzim olan plazmine aktivasyonunda katalizör görevi görürler. Tanımlanan bu mekanizmalar sayesinde endotel, damar içerisinde kanın akışkanlığının devamlılığını sağlar.

Media; neredeyse tamamen düz kas hücrelerince oluşturulan, internal ve eksternal elastik laminalar arasında bulunan tabakadır. Düz kas hücrelerinin esas fonksiyonu damar tonusunu ayarlamak ve metabolik ihtiyaca göre kan akımını düzenlemektir. Diğer bir fonksiyonu da yukarıda belirtilen ekstraselüler matriks proteinlerini üretmektir. Arter çapı arttıkça mediadaki düz kas hücrelerinin sayısı da artmaktadır. Her katman arasında da elastik bir tabaka bulunur. Media tabakasının iç 1/3 bölgesi damar lümeninden, dış 2/3 kısmı da vasa vasorumlar tarafından beslenmektedir. Adventisya; gevşek konnektif dokudan meydana gelir ve arterlerin en dış tabakasını oluşturur. Fibroelastik doku, vasa vasorum ve sinir dokusunu içerir (11).

2.1.2. Koroner Arter Hastalığı

KAH, endüstrileşmiş dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya popülasyonunda ölüm nedenleri arasında KAH, 45 yaş altındakiler için ikinci, 45 yaş üstündekiler için ilk sırada yer alır. Her yaşta, önemli bir morbidite etkenidir ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Tıkalıcı KAH'ı genellikle epikardiyal koroner arterlerin aterom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Nadiren konjenital anomaliler, miyokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da aterom harici, darlığa neden olan koroner arter hastalığı sendromları görülebilmektedir.

KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipid birikmesi ve fibromusküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle neticelenir. Bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna son derece meyillidir.

Hastalarda tek bir bulgu ve semptomatoloji yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak genelde göğüs ağrısı (anjina pectoris) bulunur.

Koroner arter hastalığının önemi, toplumdaki yaygınlığından, neden olduğu miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümektedir (11).

2.1.3. Epidemiyoloji

Framingham çalışması, KAH'nın klinik yelpazesi ve prognozunu anlamamızda oldukça faydalıdır. Çünkü veri toplanması 1949 da, daha henüz KAH'ında sınırlı etkin tedavilerin olduğu ve olan tedavi seçeneklerinin de yeterli kullanılamadığı bir dönemde başlamıştır. KAH'ın önemli bir bölümü, hızlı bir şekilde, açığa çıkmamış hastalıktan miyokard enfarktüsüne ve hatta ölüme ilerleyebilir. Toplumda, bu zamansız ölümlerin çoğu, değiştirilebilir, önlenabilir risk faktörlerine bağlı gelişen hızlanmış ateroskleroza bağlıdır. ABD'de 2001 yılında KAH, tüm kardiovasküler ölümlerin % 54'ünden sorumludur. KAH, tek başına bayan ve erkeklerde tüm ölümlerin en sık nedeni olarak saptanmıştır (her beş ölümün birinden fazlası KAH'a bağlı bulunmuştur). 35 yaşından büyüklerde, KAH tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur (12) Bayanlar için, yaşa göre düzenlenen risk durumu, göreceli olarak anjina dışında tüm olaylarda daha da yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni, miyokard enfarktüsü geçiren bayanların, genellikle daha yoğun risk faktörlerine sahip olmalarındandır (12).

İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, DM ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığı giderek artacaktır (13).

2.1.4. Ateroskleroz

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir (14). Multifaktöryel bir hastalık olan ateroskleroz, çeşitli organlarda kan akımının bozulmasına yol açan, fetal

yaşamda başlayan kompleks bir hastalıktır (14). O halde ateroskleroz, nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilir veya geriletebilir.

Çocukluk ve ergenlik döneminde yavaş bir ilerleme gösterir. Erişkin yaşamda ise, daha hızlı bir progresyona ulaşarak yüksek morbiditeye ve ölümcül olabilen klinik durumlara yol acar. Dislipidemi, ateroskleroz gelişiminde primer bir risk faktörüdür (15). Ancak aterosklerotik süreçte arter duvarında lipid birikimi ile beraber enflamatuvar bir yanıtın varlığı da söz konusudur (15).

2.1.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Aterogenezin başlangıcında ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, tedaviyle normale döndürülebilir. Genellikle, klinik olarak ateroskleroz tanısı konduğunda, primer tedavi yerine, sekonder tedavi uygulanarak ancak hastalığın ilerlemesi önlenir (16). Bu nedenle, hastalığın risk faktörlerinin ve bunların KAH oluşumuna katkılarının doğru belirlenmesi, toplum sağlığı açısından yararlı olacaktır (16). Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, hipertansiyon, enfeksiyon gibi), bazıları da değiştirilemez (aile hikayesi, yaş, genetik ve ırksal faktörler gibi). Bazen bir kaç beraber bulunabilir: Metabolik sendrom ve hipertansiyon halindeki dislipidemi beraberliği gibi. Risk faktörleri, gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarla yapılan şüpheli risk faktörleri ölçümlerinin ardından, KAH 'ın ortaya çıkışıyla, bu ölçümlerin kıyaslanması esasına dayanır (16).

2.2.

2.2.1. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi

Rijit boru sistemlerinde olduğu gibi koroner arterlerde de kan akımını belirleyen iki faktör, sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı ve akıma karşı olan dirençtir. Koroner yatakta sistemin bir ucunda aort, diğer ucunda ise koroner arterlerin kapiller ve koroner venleri sonrasında koroner sinüs aracılığı ile drene olduğu sağ atrium vardır. Dolayısıyla aort basıncı ile sağ atrium basıncı arasındaki fark koroner perfüzyon basıncını oluşturmaktadır.

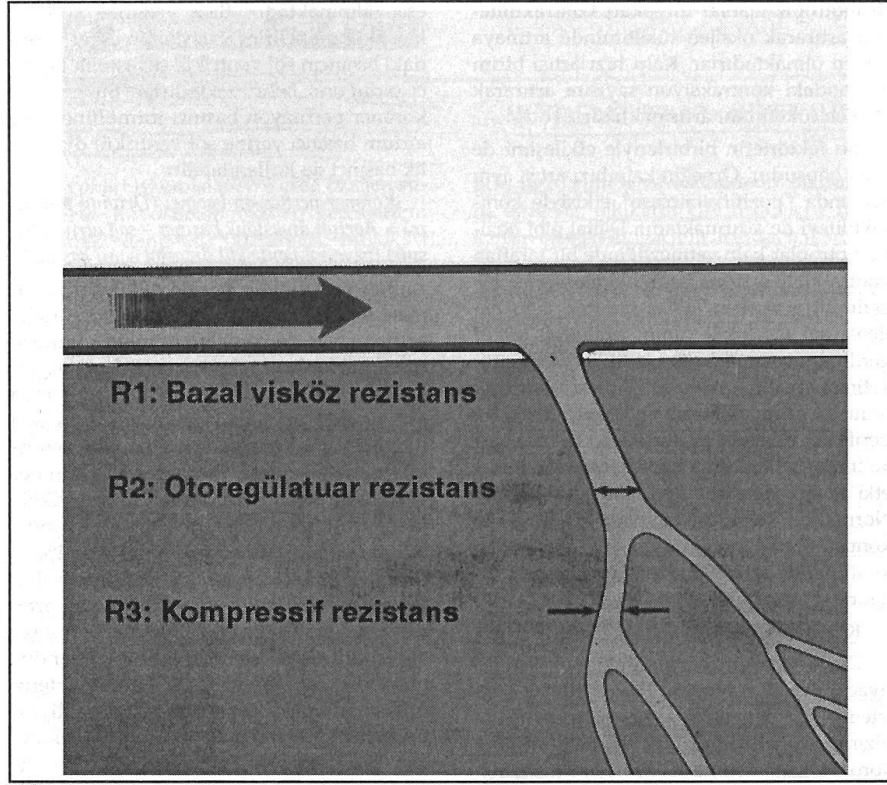
Koroner kan akımını belirleyen ikinci faktör akıma karşı olan dirençtir. Koroner arterlerdeki rezistans koroner kan akımını kontrol eden en önemli faktör olup üç fonksiyonel komponenti vardır.

1. bazal visköz rezistans (R1), 2. otoregülatuar rezistans (R2), 3. kompressif rezistans (R3) (Şekil 1).

Bazal visköz rezistans koroner arteriyel yataktaki minimum rezistans olup, koroner arteriyel yatağın tam dilatasyonu halinde akıma karşı direnci yansıtmaktadır. Esas olarak kanın viskozitesine ve maksimal vasküler kesit alanına bağlıdır. Hematokrit ve viskoziteyi etkileyen diğer faktörlerdeki değişikliklerin olmaması halinde sabit bir değer olduğu varsayılabilir.

Otoregülatuar rezistans, kalbin metabolik ihtiyacının artması halinde koroner kan akımını ayarlayan primer mekanizmadır. Otoregülatuar rezistansı belirleyen faktörler arteriollerin çapı ve açık olan kapillerlerin sayısıdır. Esas sorumlu olan bölge prekapiller sfinkterler veya arteriollerdir. Poiseulle yasasına göre arterioller rezistans arteriel yarıçapın dördüncü kuvveti ile ters orantılıdır.

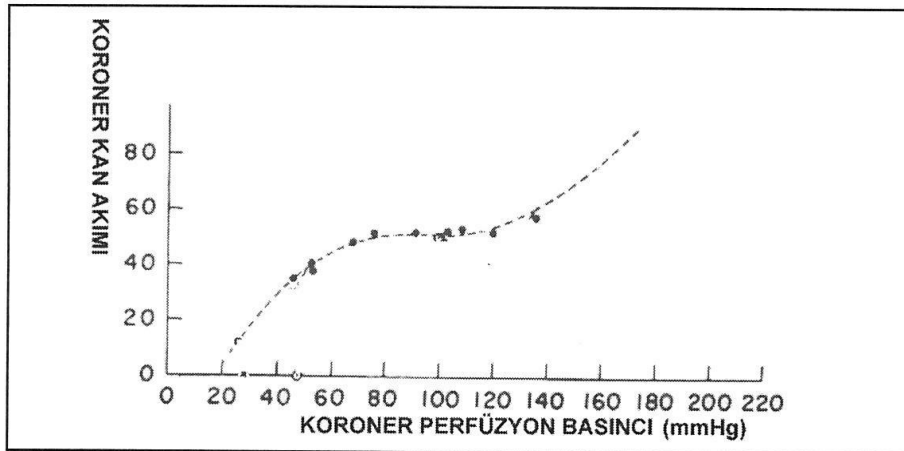
Miyokardın metabolik ihtiyacının artması halinde otoregülatuar rezistans azalarak aynı arteriel basınçta koroner kan akımını dört –altı kat artırabilir. Kompressif rezistans ventrikül duvarındaki lokal faktörler ve ventrikül içi basıncın koroner arterlerdeki kompressif etkisi ile oluşan rezistansdır (17).



Şekil 1. Normal bir kalpte koroner rezistansın 3 fonksiyonel komponenti (17)

2.2.2. Koroner Kan Akımının Otoregülasyonu

Perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen miyokardın bölgesel kan akımını sabit seviyede tutabilme özelliğine koroner kan akımının otoregülasyonu denir (17) (Şekil 2).



Şekil 2. Koroner kan akımının otoregülasyonu (17)

Deneysel çalışmalarda perfüzyon basıncının 60-130 mmHg gibi değerler arasında değişiminin koroner kan akımında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Koroner kan akımının otoregülasyonundan esas sorumlu olan yapı otoregülatuar rezistansı sağlayan arterioller ve prekapiller sfinkterlerdir.

Subendokardiyumun metabolik ihtiyacın ve ekstravasküler kompressif etkinin yüksek olması nedeni ile otoregülatuar rezistans bu bölgede düşüktür. Subendokardiyal, subepikardiyal akım oranı yaklaşık 1,25: 1 kadardır. Bu şekilde subendokardiyum yüksek oksijen ihtiyacı artan kan akımı ile kompanse edilmektedir. Diğer taraftan otoregülatuar rezervin bir kısmının subendokardiyumda kullanılmış olması, kalan otoregülatuar rezervin daha az olması nedeni ile, kalbin oksijen ihtiyacını artıran durumlarda bu bölgeyi iskemiye daha duyarlı hale getirmektedir (17).

Koroner kan akımının otoregülasyonundan esas sorumlu olan otoregülatuar rezistansdaki değişiklikler olup, otoregülatuar rezistansı kontrol eden faktörler 4 başlık altında toplanabilir.

1. Metabolik faktörler: Başta adenosin olmak üzere pO_2 , pCO_2 , PH, laktik asit, potasyum ve fosfat sayılabilir.
2. Endotelial faktörler: Endotelde üretilip salınan vazodilatör maddeler bu etkiden sorumludur. Bunlardan başta geleni NO 'dur.
3. Miyojenik kontrol: İntraluminal basınç değişiklikleri rezistans damarlarda değişikliklere neden olmaktadır.
4. Nörohumoral faktörler: Sempatik ve parasempatik sistem reseptörleri üzerinden koroner damarlarda değişiklikler yapabilmektedir (17).

2.2.3. Koroner Dolaşım ve İskemi

Miyokard iskemisi miyokarda oksijen sunumu ile miyokardın oksijen gereksinimi arasındaki dengenin bozulması ile oluşan bir durumdur. Miyokardın oksijen ihtiyacını belirleyen faktörler: Miyokardın oksijen ihtiyacı veya tüketimi (MVO_2), Fick eşitliğine göre $MVO_2 = KKA \times (A-V) O_2$ olarak tanımlanır. KKA (koroner kan akımı), (A-V) O_2 (koroner yataktaki arteriyo-venöz oksijen farkı).

Koroner arterler aracılığı ile kanlanan miyokardın venöz drenajı koroner sinüse olmaktadır. Diğer dokulardan farklı olarak istirahat halinde miyokard koroner arterlerden oksijeni maksimale yakın derecede ekstrakte etmektedir. Yani (A-V) O₂ değeri istirahat halinde bile maksimuma yakındır. Koroner sinüsdeki oksijen saturasyonu %30, pO₂ 18-20 mmHg civarındadır. Bu nedenle miyokard oksijen ihtiyacının artışı halinde Fick eşitliğine göre sunumu artırmanın tek yolu koroner kan akımını artırmaktır.

Miyokard oksijen tüketimini belirleyen faktörler sırası ile; duvar gerilimi (wall stres), kontraktilite, kalp hızı, yüke karşı kılma (Fenn etkisi), bazal koşullarda hücre canlılığının devamı, depolarizasyon, aktivasyon, aktif durumun devamı şeklinde sıralanabilir.

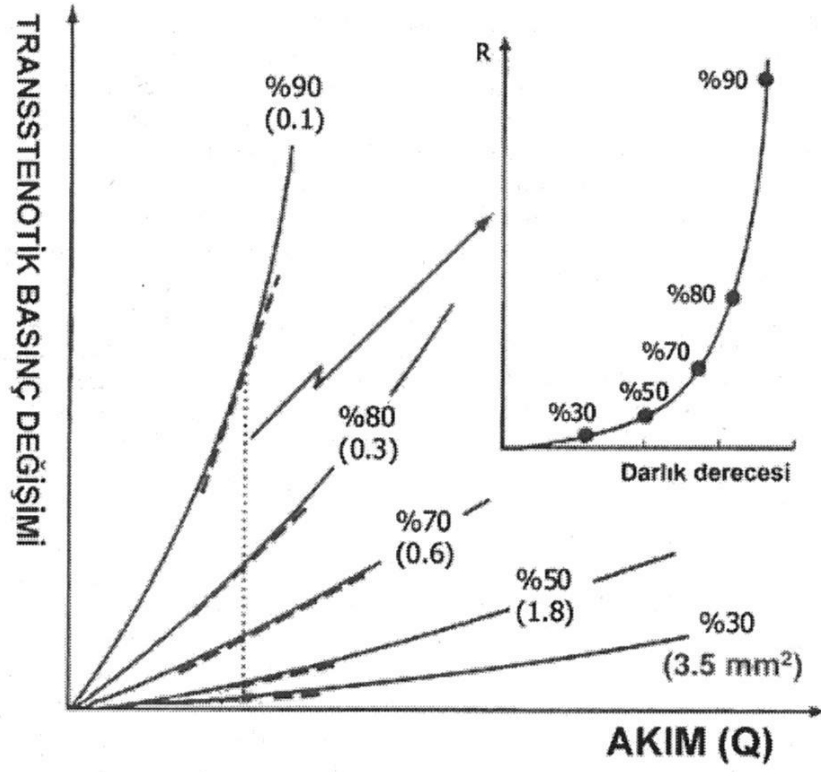
2.2.4. Koroner Arter Hastalığı Varlığında Koroner Dolaşım Fiziopatolojisi

Koroner arterlere darlık olması halinde, kan akımı darlığı geçerken enerji kaybına uğrar ve darlığın distalinde basınç düşer. Darlık distalindeki basıncın düşmesinin iki ana nedeni vardır. Bunlar visköz kayıp ve seperasyon kaybıdır. Visköz kaybın derecesi lezyonun uzunluğu ve transstenotik akım ile doğru orantılı, darlığın kesit alanının karesiyle ters orantılıdır. Seperasyon kaybının derecesi ise transstenotik akımın karesi ile doğru orantılı, lezyonun kesit alanının karesi ve darlık distalindeki normal segment kesit alanının karesiyle ters orantılıdır. Sonuçta darlık distalinde visköz ve seperasyon kayıplarının toplamı kadar basınç düşmesi olmaktadır.

Buna göre darlık sonrası basınç düşmesinde en çok sorumlu olan faktörler o bölgeden geçen akımın miktarı ve darlığın derecesidir. Lezyon uzunluğun katkısı ise daha azdır (18).

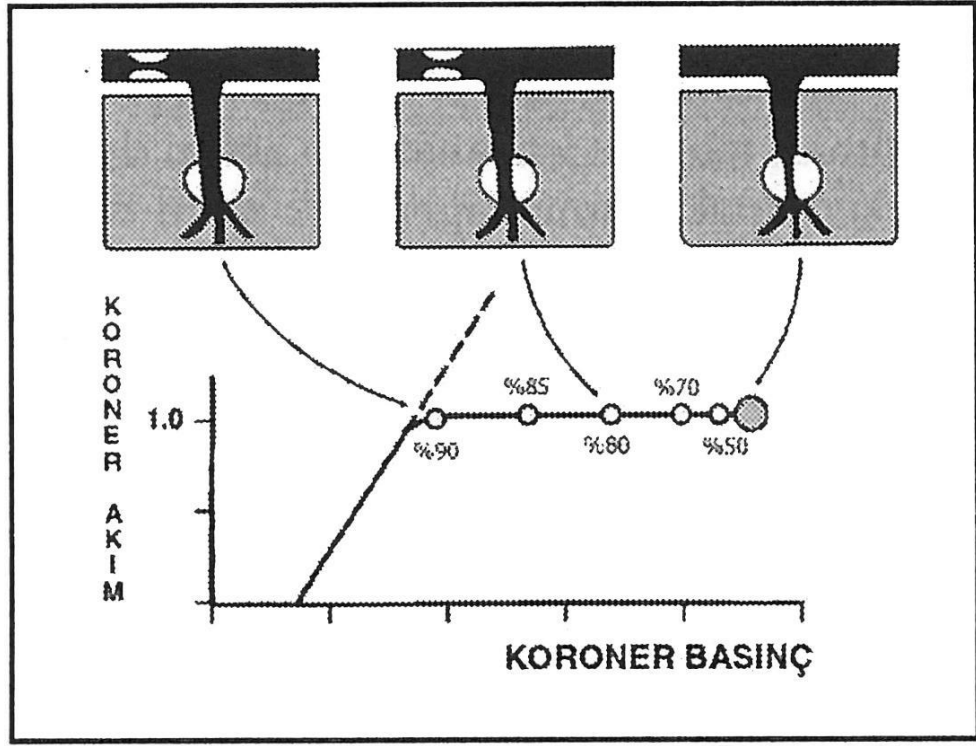
Koroner kan akımının artması özellikle seperasyon kaybı nedeni ile (akımın karesiyle doğru orantılı olduğu için) distalde basıncın düşmesine neden olmaktadır. Akım artışı transstenotik basınç farkında belirgin olarak artmaya neden olmakta ve bu artış özellikle darlık derecesi önemli olan lezyonlarda daha belirgin olmaktadır.

Transtenotik basınç farkının artması darlık distalinde perfüzyon basıncının düşmesi demektir (Şekil 3).



Şekil 3. Koroner kan akımı ile darlık bölgesinden geçerken oluşan basınç düşmesi arasındaki ilişki (17)

Epikardiyal koroner arterlerdeki darlığa bağlı olarak oluşan perfüzyon basıncındaki azalma da darlığın derecesi ile orantılı olarak otoregülatuar rezervin kullanılmasıyla kompanze edilir. Bu şekilde epikardiyal stenozun oluşturacağı perfüzyon basıncındaki azalmanın istirahat halinde koroner kan akımında azalmaya yol açması önlenmiş olur. Burada otoregülatuar rezervin bir kısmının istirahat halinde kullanılmış olması, kalan rezervin azalması anlamına gelir. Bu da oksijen ihtiyacının artması durumunda, koroner kan akımının yeterince artırılamamasına bağlı olarak istem-sunu dengesinin bozulmasına ve iskeminin ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 4).



Şekil 4. Epikardiyal koroner arter darlığında otoregülatuar rezistanstaki değişime bağlı olarak koroner kan akımının sabit tutulması (17)

Dipiridamol, adenozin gibi vazodilatör ilaçlar ile egzersiz ve anemi koroner kan akımını artırmaktadır. Özellikle vazodilatör rezervin önemli ölçüde kullanıldığı ve dolayısı ile koroner perfüzyonun basınca bağımlı olduğu ciddi darlıklarda, adenozin, dipiridamol, anemi, egzersiz gibi nedenler ile total koroner kan akımının artması distal basıncı daha fazla düşürerek o bölgede perfüzyonun azalmasına ve iskemiye neden olmaktadır.

Obstrüktif koroner lezyon varlığında metabolik ihtiyacın herhangi bir nedenle artması istem-sunu dengesini bozar ve iskemi oluşur. Kararlı (stable) anginaların çoğundan bu mekanizma sorumludur. Koroner vasküler tonusun artması, trombosit agregasyonu veya trombüs nedeni ile koroner akımın azalmasına bağlı oluşan iskemi ise sunu iskemisini oluşturmaktadır. Kararsız (unstable) angina ataklarının çoğunda bu mekanizma sorumludur. Ancak genellikle iskemi oluşumundan hem istem artışı hem de sunu azalmasının ikisi birden değişik derecelerde sorumludur (17).

2.3.

2.3.1. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Tanı Yöntemleri

Egzersiz Stres Testi: Egzersiz istirahatta var olmayan kardiyovasküler anormallikleri ortaya çıkarmak ve kalp fonksiyonunun yeterliliğini belirlemede sık kullanılan bir fizyolojik stres testidir (19).

Egzersiz elektrokardiyografisi (EKG), hastanın kuşku edilen veya kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığının değerlendirilmesi için en sık kullanılan invazif olmayan yöntemlerden biridir. Test esas olarak prognozu tahmin etmek, fonksiyonel kapasiteyi, koroner arter hastalığının olasılığını ve yaygınlığı ile tedavi etkilerini belirlemek için kullanılır.

Egzersiz testlerinin en sık görülen endikasyonları koroner arter hastalığı tanısını koyma, fonksiyonel kapasitesi belirleme ve prognozu tahminde yardımcı olmaktır. Kısıtlı tanısı ve prognostik değere sahip olduğu, yalancı pozitif egzersiz testleri istenmeyen sonuçlara yol açabildiği için çok düşük riskli asemptomatik bireylerin taranması için kullanılmamalıdır (20, 21).

Koroner anjiyografi için seçilen hastalarda KAH tanısı için egzersiz EKG'nin duyarlılığı yaklaşık %68 ve özgüllüğü ise %77 düzeyindedir (22).

Stres Ekokardiyografisi: Stres ekokardiyografisi iki boyutlu ekokardiyografik izlemin kardiyovasküler stresten önce, stres sırasında ve stres sonrasında değerlendirilmesinden oluşur. İstirahatta miyokard duvar hareketlerini değerlendirip stres altındaki miyokard performansı ile karşılaştırması koroner arter segmentlerinin belli bölümlerine atfedilebilen, indüklenbilir iskemi belirteci olarak değerlendirilebilir (23). Fiziksel egzersiz yapamayan hastalar için çoğu kez dobutamin infüzyonu ile farmakolojik stres testi uygulanır. Talyum sintigrafisinin duyarlılık derecesi egzersiz ekokardiyografisinden biraz daha yüksek olmakla birlikte egzersiz ekokardiyografisinin özgüllük derecesi tipik olarak talyum sintigrafisinden daha yüksektir. Tüm kardiyovasküler stres testlerinde olduğu gibi egzersiz ekokardiyografisinin de bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Deneyimli laboratuarlarda bile optimal olmayan görüntüler nedeni ile %5 oranında başarısızlık söz konusu olabilir.

Koroner arter hastalık tanısına ilaveten miyokard enfarktüsünden sonra hastanın prognozunun belirlenmesinde ve perkütan girişimlerin sonuçlarını takipte de stres ekokardiyografisi kullanılabilmektedir (24, 25).Egzersiz ekokardiyografisinin havuzlanmış verilerinde duyarlılık ve özgüllüğün sırası ile %80-85 ve %84-86 olduğu bildirilmiştir (26).

Nükleer Görüntüleme: Nükleer kardiyoloji, invaziv olmayan bir biçimde koroner arter hastalığının saptanmasında, miyokard canlılığının değerlendirilmesinde ve risk incelemesinde tamamlayıcı bir role sahiptir. Standart egzersiz testlerine göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha iyidir. Teknesyum 99 m ile yapılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisinde (SPECT) ortalama duyarlılık %90, ortalama özgüllük %74 olarak bildirilmektedir.Çeşitli radyofarmasötikler (talyum 201, teknesyum 99m) farklı stres protokolleri (egzersiz, farmakolojik stres) eşliğinde günümüzde sıkça kullanılmaktadır (27).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):Koroner arter hastalığının saptanması açısından miyokardiyal perfüzyon PET'in tanısal değeri oldukça yüksektir. Pozitron Emisyon Tomografisi, perfüzyon görüntülemesi karşılaştırmaları PET 'in SPECT 'e üstün olduğunu göstermiştir (28). Pozitron Emisyon Tomografisi ile elde edilen verilerin meta-analizlerinde, KAH'nın saptanması açısından %92 duyarlılık ve %85 özgüllük gösterilmiştir (28).

Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT): Koroner arter hastalığını saptamak için kullanılan ÇKBT ile ilgili çalışmalar ve meta-analizler, genel olarak yüksek negatif prediktif değerler göstermiştir. Bu durum, ÇKBT'nin önemli koroner darlık varlığını ekarte etmek açısından mükemmel olduğunu düşündürmektedir (29, 30). Pozitif prediktif değerler ise yeterince tatmin edici değildir. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile önemli olarak sınıflandırılan darlıkların sadece yarısı iskemi ile ilişkilidir (31). Bu durum, ÇKBT anjiyografisinin koroner darlıkların hemodinamik önemini doğru bir şekilde öngöremediğini göstermektedir.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Veriler MRG koroner anjiyografisinin, koroner arter hastalığı saptanması açısından ÇKBT'den daha düşük başarı oranı olduğunu ve ÇKBT 'den daha az güvenli sonuç verdiğini göstermektedir (29).

Koroner Anjiyografi: Aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı arter daralmalarını veya yokluğunu tanımlamada koroner anjiyografi hala altın standarttır. İskemik kalp hastalığında perkütan koroner girişim (PKG), koroner baypas greft cerrahisi veya medikal tedavinin uygunluğunu belirlemede en güvenilir anatomik bilgiler verir. Koroner anjiyografi koroner stenozların varlığı ve yokluğunu, tedavi seçeneklerini ve iskemik kalp hastalığı bulunanlarda prognozu belirleyebilmektedir (32). Ancak bazen görüntü elde etme ve yorumlamadaki hatalar tedavi stratejilerini olumsuz biçimde etkileyebilmektedir. Anjiyografik görüntülerin yorumlanmasını etkileyen faktörler sırası ile; damarların yetersiz opasifikasyonu, dış merkezli (ekzantrik) stenozlar, arter görüntülerinin birbirinin üstüne binmesi ve miyokardiyal köprülerdir. Günümüzde anjiyografi laboratuvarında her arter segmentinin darlık derecesi yüzde olarak ifade edilmektedir. Darlık derecesi ile birlikte darlık uzunluğu kısa ve uzun lezyonlar olarak ya da diskret, tübüler ve diffüz darlıklar olarak ifade edilmektedir (33).

Kantitatif Koroner Anjiyografi (KKA): Koroner anjiyografinin görsel yorumlanmasındaki değişkenlikler bilgisayar aracılığı ile kantitatif olarak hesaplamaları gündeme getirmiştir. 1980'li yıllarında kullanılmaya başlanan KKA, koroner anjiyografi sırasında elde edilen görüntülerden ölçümler yapılması prensibine dayanmaktadır. Koroner arter darlıklarını bilgisayar aracılığı ile kantitatif olarak hesaplayan sistemler gerek klinik çalışmalarda gerekse rutin pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (33). Kantitatif koroner anjiyografi ile koroner anjiyografi sırasında elde edilen görüntülerde darlık derecesi, darlık uzunluğu, minimal lümen çapı, referans lümen çapı gibi parametreler hesaplanabilmektedir. Kantitatif koroner anjiyografi özellikle müdahale edilecek lezyon bölgesi için uygun boyutlarda balon ve stent seçimi ile balon ve stentleme sonrası işlem başarısının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (34).

Teknik donanımdaki gelişmeler bilgisayar aracılığı ile yan dal ve bifurkasyon lezyonlarını kantitatif olarak daha net değerlendirmeyi olanaklı kılmıştır. Özellikle bifurkasyon lezyonlarında yan dallarda bifurkasyon lezyonları için kullanılan KKA modeli ile yapılan ölçümler yüz güldürücü sonuçlar vermiş olup, konvansiyonel KKA'ya göre daha başarılı bulunmuştur (35). Üç boyutlu KKA sistemleri stentlenecek lezyon bölgesi hakkında intra vasküler ultrasonografi (IVUS) ile

korelasyon gösterecek düzeyde kaliteli bilgi vermektedir (36). Ancak lezyon çapı hakkında IVUS gerek üç boyutlu gerekse iki boyutlu KKA'ya göre daha iyi bilgi vermektedir (37).

2.3.2. Koroner Arter Darlıklarının Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi

Gerek koroner anjiyografi (KAG) öncesi non-invazif stres testlerinin günlük pratikte çok fazla uygulanmaması, gerekse bu testlerin tanısal kısıtlılıkları, KAG sırasında tespit edilen koroner darlıklara tedavi yaklaşımı noktasında KAG'a yardımcı inceleme yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Koroner arter darlığının fonksiyonel önemini belirlemede kullanılan yöntemlerden birisi koroner akım rezervidir.

2.3.3. Koroner Akım Rezervi (KAR)

Koroner darlığın fonksiyonel önemini değerlendirmek için geliştirilmiş uygulamalardan olan KAR invazif ve noninvazif olarak ölçülebilmektedir. İnvazif ölçümlerde doppler akım teli ve koroner termodilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır. Koroner Akım Rezervi ölçülürken koroner darlığın distalinde hem istirahat, hem de hiperemik ajan verildikten sonra ortalama akım hızları kaydedilir. Hiperemik ajan olarak intrakoroner papaverin, intrakoroner adenozin ve intravenöz adenozin tercih edilmektedir.

Koroner Akım Rezervi, hiperemik ortalama akım hızının, bazal ortalama akım hızına bölünmesi ile hesaplanır. Klinik çalışmalarda kullanılan değerler değişmekle birlikte, KAR için 2-3 arası değerler normal 2'nin altındaki değerler ise anormal kabul edilmektedir (38). Koroner Akım Rezervi mutlak ve göreceli olarak ölçülebilir. Mutlak KAR, darlık olan arterde maksimal hiperemi sırasındaki akım hızının aynı arterde bazal kan akım hızına oranı olarak; göreceli KAR ise darlık olan arterdeki hiperemik akım hızının, aynı hastanın normal koroner arterindeki hiperemik akım hızına oranı olarak tanımlanır.

Koroner Akım Rezervinin noninvazif olarak ölçümü pozitron emisyon tomografisi, transtorasik doppler ekokardiyografisi ve transözofajiyal ekokardiyografi gibi yöntemler ile yapılabilmektedir.

Koroner Akım Rezervinin Kullanım Kısıtlılıkları: Öncelikle invazif yöntemle KAR ölçümlerinde yeterli doppler sinyali elde edilememesi ölçümü olumsuz etkileyebilir. Kalp hızı, kan basıncı, önyük artışı gibi hemodinamik parametreler KAR ölçümünü etkiler (39). Taşikardi, kan basıncı yüksekliği, önyük artışı gibi durumlarda KAR yanıtı azalabilir. Aynı koroner arterdeki ardışık lezyonların KAR ile değerlendirmesi sağlıklı olmayabilir. Diğer yandan sol ventrikül hipertrofisi, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi nedenlere bağlı gelişen mikrovasküler disfonksiyona bağlı olarak KAR azalabilir. Bahsedilen kullanım kısıtlılıkları nedeni ile hemodinamik faktörlerden etkilenmeyen ve koroner iskemiye daha doğru şekilde gösteren yöntemler araştırılmaya başlanmıştır.

2.3.4. Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR)

Anjiyografi laboratuvarında lezyon önemliliğini belirlemekte kullanılan invazif fizyolojik yöntemlerden biri intrakoroner basınç ölçümü ile elde edilen FFR yöntemidir. FFR lezyon ardı ve önündeki basınçların farmakolojik ajanlarla uyarılmış maksimal hiperemi sırasındaki oranı olarak tanımlanır (40). Anjiyografi laboratuvarı içinde kolayca uygulanabilen FFR ölçümü ile lezyonun önemliliğine ve revaskülarizasyon gerekip gerekmediği kararına varılabilmektedir (41, 42).

Fraksiyonel Akım Rezervinin Kuramsal Temeli: Koroner arter lezyonu olan bir hastanın fonksiyonel durumu, ilgili miyokard alanına ulaşan maksimal kan akımı ile belirlenir. Belli bir egzersiz halinde miyokard dokusunun oksijen gereksinimini karşılamak üzere miyokard kan akımı daha fazla artırılamadığında iskemi oluşur. Miyokard iskemisini, dolayısı ile bir lezyonun fizyolojik önemini asıl belirleyen etken lezyonlu damarın sulama alanında ulaşılabilen maksimum kan akımı miktarıdır.

FFR, bir koroner lezyon varlığında ulaşılabilen maksimum kan akımının, aynı koroner arterde lezyon olmadığı (damarın normal olduğu) durumda erişilebilecek maksimal kan akımına oranı olarak tanımlanabilir. Bir başka tanımla, normal

maksimal koroner kan akımının koroner lezyon nedeni ile ne kadar kısıtlandığının bir göstergesidir. Böylece bu oran, tam olarak maksimal kan akımı sırasında (maksimal efor) hastanın lezyon nedeni ile ne kadar kısıtlandığını ifade eder (40).

Sistemik direnci, koroner lezyon ve arterioler yatak oluşturur. Maksimal vazodilatasyon altında direnç minimaldir (R_{min}) ve koroner lezyonun kısıtlayıcı etkisi ile lezyon distalindeki basınç düşüşü maksimaldir. Akım, basıncın dirence oranı olarak tanımlanabilir. Koroner arterde lezyon yoksa aorta basıncı ile distal koroner arter basıncı birbirine eşittir ve maksimal koroner kan akımı aorta basıncı (P_a) ile santral venöz basıncı (P_v) farkının R_{min} 'e oranına eşittir (Q_{max} , normal: $P_a - P_v / R_{min}$).

Lezyon varlığında distal koroner basınç aorta basıncından daha düşüktür ve akımı sağlayan basınç asıl olarak lezyon distalindeki basınçtır (P_d). Bu durumda yeni maksimal koroner kan akımı; Q_{max} , darlık: $P_d - P_v / R_{min}$ olur.

FFR lezyon varlığında ulaşılabilen maksimal kan akımının normal maksimal kan akımına oranıdır. $FFR = (P_d - P_v) / R_{min} / (P_a - P_v) / R_{min}$. Eşit değerde olan R_{min} denklikten düşer. $FFR = (P_d - P_v) / (P_a - P_v)$. P_v venöz basıncın artmadığı durumlarda sifıra eşittir ve yok sayılabilir. Neticede $FFR = P_d / P_a$ formülü ortaya çıkar. Özetle FFRmaksimal hiperemi sırasında ölçülen lezyon distalindeki basıncın aorta basıncına oranı olarak tanımlanabilir (40).

Hiperemi Oluşturulmasında Kullanılan Ajanlar: Koroner arter darlığının ciddiyeti maksimal hiperemi sırasında yapılan akım ölçümlerinde değerlendirilmelidir. Bu iş için sıklıkla kullanılan ajan adenoindir. Bulunamadığı durumlarda papaverin uygulanabilir (43). Adenozinin intrakoroner enjeksiyonla verilmesi sonrası oluşan maksimal etki ile hiperemik cevabın toplam süresi papaverine göre oldukça kısadır ve yan etki profili daha iyidir. Hafif hipotansiyon, bradikardi, kızarıklık, göğüs ağrısı, baş ağrısı ve AV blok görülebilir. Ancak yan etkileri çok nadir ve kısa sürelidir.

Intrakoroner papaverin kullanımında hiperemik cevabın piki 30-60 saniye sonra meydana gelir. En önemli yan etkisi QT segment uzaması sonucu gelişen malign ventrüküler aritmilerdir. Ancak bu yan etki çok nadir görülür. Hiperemi oluşturulmasında kullanılan ajanların incelendiği çalışmada kullanılan ajan ve dozları

şu şekildedir; adenozin (20 ve 40 mikrogram intrakoronar), papaverin (20 mg intrakoronar), adenozin 5 trifosfat (ATP) (20 ve 40 mikrogram intrakoronar), iohexol (6 ml intrakoronar), adenozin ve ATP periferik venden infüzyon şeklinde (140-180 mikrogram / kg / dk). Çalışma sonuçları incelendiğinde maksimal hiperemi oluşturmak için kontrast madde dışındaki diğer ajanların etkilerinin benzer olduğu tespit edilmiştir, diğer yandan diffüz lezyonlarda geri çekiş yapabilmek için ılımlı hiperemi oluşturmada intravenöz adenozin, intrakoronar papaverin ve intravenöz ATP kullanımı uygun bulunmuştur (44).

FFR Ölçüm Tekniği ve Pratik İpuçları: İşlemin deneyimli bir ekip tarafından uygun teknik kullanılarak gerçekleştirilmesi sonuçların güvenilirliği açısından son derece önemlidir. İşleme başlamadan önce basınç transdüserinin hastanın kalbi ile aynı seviyede olduğu (sternum hizasının yaklaşık 5 cm altı) ve basınç sistemine ilişkin yeterli yıkama işlemlerinin yapıldığı kontrol edilmelidir. Hasta işlem öncesinde anjiyoplasti işleminde önerilen dozlarda heparinize edilmelidir. Tanısal katater içinden FFR ölçümü yapmak mümkün olsa da, daha iyi bir basınç trasesi elde edilmesi, tel manipülasyonunun daha kolay olması ve ciddi darlık saptanması durumunda katater değiştirmeye gerek kalmadan girişimsel işlemin sürdürülebilmesi gibi avantajları nedeni ile kılavuz katater kullanılmalıdır. Yan delik içeren kılavuz kataterlerden FFR ölçümü yapılmamalıdır. Basınç teli, standart girişimlerde kullanılan kılavuz tellerde olduğu gibi 0,014 inç çapındadır. Uç 3 cm'lik kısmı radyoopaktır ve basınç sensörü bu 3 cm'in bitiminde yer almaktadır. Basınç teli kılavuz kataterden çıktıktan ve ilgili damara yönlendikten sonra, basınç sensörü kataterin ostiyumunda iken basınç eşitlemesi (normalizasyon) yapılmalı, yani Pd/Pa oranının 1'e eşit olduğu görülmelidir. Basınç eşitlemesi ve FFR ölçümü yapılırken uzun iğne geri alınmalıdır.

FFR ölçüm işleminden en az 30 saniye önce intrakoronar nitrat bolus olarak en az 200 mikrogram dozunda verilmelidir. Basınç telindeki sensörün lezyonun en az 1-2 cm distaline geçtiğinden emin olunmalıdır. FFR ölçümündeki en önemli noktalardan biri de ölçüm sırasında maksimal hipereminin sağlanmasıdır. Intrakoronar bolus adenozin uygulamasında önerilen doz 60-150 mikrogram arasındadır. Ölçüm yapılan damarın büyüklüğü ve beslediği alan adenozin dozunu belirlemede önemlidir. Sağ koroner için genellikle 60 mikrogram yeterli olsa da

şüphe durumunda 100 mikrogram dozuna çıkılabilir. Sol sistem için genellikle tek doz 100 mikrogram yeterlidir, yine şüphe varsa ikinci kez 150 mikrogram uygulanabilir. Eğer ikinci ölçüm için tekrar intrakoroner adenozin verilmesi planlandıysa, iki ölçüm arasında 30 sn beklenmelidir. Önemli olan, hacmi fazla (en az 10 ml) serum fizyolojik ile sulandırılmış adenozinin çok hızlı bir şekilde koroner darlığa ulaştırılmasıdır. Adenozin içeren enjektörün içeriği hızlı bir şekilde enjekte edilir edilmez, yıkama amaçlı benzer hacimde serum fizyolojik de intrakoroner olarak verilmeli, hemen basınca dönülmeli ve üç sistoli takiben ölçüm başlatılmalıdır. İntravenöz adenozin dozu 140 mikrogram/ kg / dk olup, 1-2 dakikalık infüzyon maksimal hiperemi için yeterlidir. Burada önemli olan adenozinin geniş bir santral venden verilmesidir.

Osteal lezyonlarda, sol ana koroner lezyonlarda, diffüz hastalık varlığında veya aynı damar üzerinde çoklu darlıklar söz konusu ise intrakoroner bolus adenozin ile ölçüm yapılmamalı, mutlaka intravenöz adenozin infüzyonu kullanılmalıdır. İntrakoroner papaverin dozu olarak sol koroner için 15 mg, sağ koroner için 10 mg önerilmektedir. FFR ölçümü alındıktan sonra, basınç teli kılavuz kataterin ostiyumuna geri çekilmeli ve Pd/ Pa oranının 1 olduğu kontrol edilerek işlem sağlanması yapılmalıdır (40).

Fraksiyonel Akım Rezervinin Klinik Kullanımı: Klinikte en önemli kullanım endikasyonu, koroner arter darlığının fizyolojik öneminin belirlenmesidir. Elde edilen değerle koroner arter darlığının revaskülarize edilip edilmeyeceğine karar verilebilir. FFR kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;

1. Çoklu damar hastalığında iskemiden sorumlu damarın veya lezyonun belirlenmesi
2. Anjiyografik olarak kritik darlık yaratabileceğinden şüphelenilen lezyonların değerlendirilmesi.
3. Perkütan koroner girişim yapılması veya ertelenmesine karar verilmesi.
4. Optimal perkütan koroner girişim için rehber olarak kullanılması.
5. Restenozların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi.

FFR kullanıma girdiği dönemlerde yapılan güvenlik ve sınır değer saptama çalışmasında lezyona PTCA yapılmadan önce ve sonra non-invazif stres testi ile iskemi araştırılmış ve $FFR < 0,75$ değerler iskemi gösterme ölçütü olarak anlamlı kabul edilmiştir. Elde edilen veriler $FFR < 0,75$ değerinin iskemiye %95 tanısallıkla doğrulukla ayırabildiğini ortaya koymuştur (45).

FFR ile non-invazif stres testlerini (egzersiz EKG, dobutamin ile stres ekokardiyografi, talyum sintigrafisi) indüklenabilir miyokardiyal iskemi korelasyonunu inceleyen küçük çaplı çalışmada $FFR < 0,75$ değerlerin indüklenabilir miyokardiyal iskemiye göstermede duyarlılığının %88, özgüllüğünün %100, pozitif prediktif değerinin %100 negatif prediktif değerinin %88 olduğu tespit edilmiştir (2).

Son dönemde elde edilen veriler ise koroner lezyonlarda $FFR \leq 0,80$ değerlerin iskemi indüklenilebilirliğini %90 doğrulukla belirlediğini ortaya koymuştur (46, 47).

FFR değeri 0,75-0,80 arası olan koroner lezyonlarda PKG ertelenmesinin revaskülarizasyona göre daha kötü sonlanıma neden olabileceğine ilişkin veriler, günümüzde $FFR \leq 0,80$ değerlerinin eşik değer olarak kabul edilmesini sağlamıştır (48).

FFR uygulamalarının çeşitli hasta gruplarında incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Gerek stabil koroner arter hastalığında gerekse çoklu damar hastalığında FFR sonucu ile tedavi kararı vermenin kısa ve uzun dönem sonuçlarının güvenilir olduğu saptanmıştır (49-51). Birçok çalışmada darlık derecesi anjiyografik olarak $\geq 50\%$ olan lezyonlara FFR uygulanmasının yanı sıra $\geq 70\%$ darlık saptanan lezyonlarda bile FFR sonucu ile tedavi kararının verilmesinin maliyet açısından avantajlı olduğu tespit edilmiştir (52).

İlaç kaplı stentlerin yaygın kullanıldığı günümüzde, ilaç kaplı stentler ile planlanan revaskülarizasyon işlemleri için FFR'ın rehber seçilmesinin kısa ve uzun dönem sonuçları yüz güldürücüdür (3, 53). Unstabil angina ve ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsünde FFR güvenle kullanılabilir (54).

Anjiyografik olarak tespit edilen darlıklara tedavi kararında görsel değerlendirme ve FFR uygulamalarının ilişkisi inceleyen çalışmalarda, operatör tarafından revaskülarizasyon düşünülen lezyonlara FFR rehberliğinde tedavi kararı

vermenin, tek başına görsel değerdendirmeye göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir (55, 56).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde iskemik kalp hastalığı şüphesi nedeniyle koroner anjiyografi ve FFR yapılan 18 yaş üzeri kişiler retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Anjiyografide herhangi bir damarında %30-70 koroner darlığı olan ve ilişkili miyokard bölgesinde kasılma kusuru olmayan bireyler çalışmaya alındı. Bu çalışma Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından 10.07.2015 tarihinde 334 numaralı karar ile onaylandıktan sonra yapıldı. Çalışmaya Ocak 2011 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 266 kişi dahil edildi. KAH risk faktörleri: Aile öyküsü (1. Derece akrabada <55 yaşında KAH öyküsü), HT (sistolik ve diyastolik kan basıncının >140/90 olması veya antihipertansif tedavi alanlar), DM (açlık kan şekerinin >126 mg/dL olması, HbA1c>6.5 olması veya antidiyabetik tedavi alanlar), HL (düşük yoğunluk lipoprotein (LDL) kolesterol seviyesinin ≥ 130 mg/dl olması veya antihiperlipidemik tedavi alanlar) olarak tanımlandı.

Dışlanma Kriterleri

- 1- Koroner bypass ameliyatı geçirenler
- 2- Ciddi sol ana koroner arter lezyonu (50%) olanlar
- 3- Diğer damarlara kollateral veren lezyonlar
- 4- Miyokard enfarktüsü esnasında saptanan lezyonlar
- 5- Teknik nedenlerle lezyondan FFR basınç telinin geçmemesi
- 6- Miyokard enfarktüsü sonrası 48 saat içinde değerlendirilen hastalar

Koroner Lezyonların Anjiyografik ve FFR ile Tanımlanması:

Koroner anjiyografi standart Judkins tekniğiyle sağ femoral yolla gerçekleştirildi. Değişik pozisyonlarda koroner arterlerin görüntülenmesi yapıldı. Normal koroner arterler aterosklerotik plak, trombus veya konjenital koroner anomali gözlenmeyenler olarak kabul edildi. Anormal koroner arterler ise en az bir

epikardiyal koroner damarda darlık olarak kabul edildi. Damar çapında izlenen azalma derecesi koroner daralmadan sorumluydu. Majör koroner damarlarda %30-70 daralma olan anormal anjiyografiler orta-ciddi lezyon olarak tanımlandı. FFR değerlerinden habersiz tek bir kardiyoloji uzmanı tarafından minimal lümen çapı, lezyon uzunluğu ve BARI MJI skoru ölçüldü. FFR değeri ≤ 0.8 olan lezyonlar hemodinamik açıdan anlamlı darlık olarak tanımlandı. FFR ölçümü için önce 7F guiding kateter ile, ilgili koroner arter ostiumuna yerleşildi. Her olguya işlem öncesi 5000 ünite heparin intrakoroner olarak uygulandı. Ardından 100-200 mikrogram intrakoroner gliserotrinitrat uygulaması yapıldı. Her bir darlığın en iyi görüntülendiği pozisyonlarda görüntüleri alındı. Koroner basınç ölçümü 0,014 inçlik basınç telleri kullanılarak yapıldı. Basınç teli external olarak kalibre edildi. Kılavuz kateter ucunda hem kılavuz kateterin hem basınç telinin basınçları eşitlendi. Ardından basınç teli ile koroner arter darlığı geçildi. Basınç telinin sensörü hedef lezyonun en az 10 milimetre uzağına yerleştirildi. Ardından tekrar 100-200 mikrogram gliserotrinitrat intrakoroner olarak verildikten sonra bazal ölçümler alındı. Bazal ölçümler sonrası maksimal hiperemi oluşturmak amacıyla artan dozlarda 60-200 mikrogram bolus adenozin intrakoroner olarak verildi. FFR değeri; basınç telinden ölçülen lezyonun distalindeki ortalama basının kılavuz kateterden ölçülen ortalama aort basınına oranından hesaplandı.

BARI MJI:

BARI MJI risk altındaki miyokardın boyutu ve yerleşim yeri göz önüne alınarak hesaplandı (57). Bu index tüm terminal arterlere uygulandı (sol ön inen arter, sol sirkumfleks ve sağ koroner arterin terminal kısımları; ayrıca ramus, diagonal, optus marginal, arka inen arter ve posterolateral arter dallarına da). Bu index uygulanırken arterlerin uzunluk ve genişliklerine göre belirli kriterler uygulanarak hesaplandı (57). Arter yan dallarının çok önemsiz sayılabilecek kadar ince ve kısa olanlarına 0 (sıfır) değeri verilirken; 3 değeri geniş damarlara ve uzunluğu kalbin bazali ve apeksi arasındaki mesafenin üçte ikisinden daha uzun olan damarlara verildi. Diğer damarlara da çapına ve uzunluğuna göre 1 ve 2 değerleri verildi. Sağ ventrikül marginal arteri ve arka inen arterin septal dalları bu index hesaplamasında yer almadı. Sol ön inen arterin septal dallarına toplamda en fazla 3 puan verildi. BARI MJI skoru, sorumlu lezyonun distalinde kalan arterlerin almış

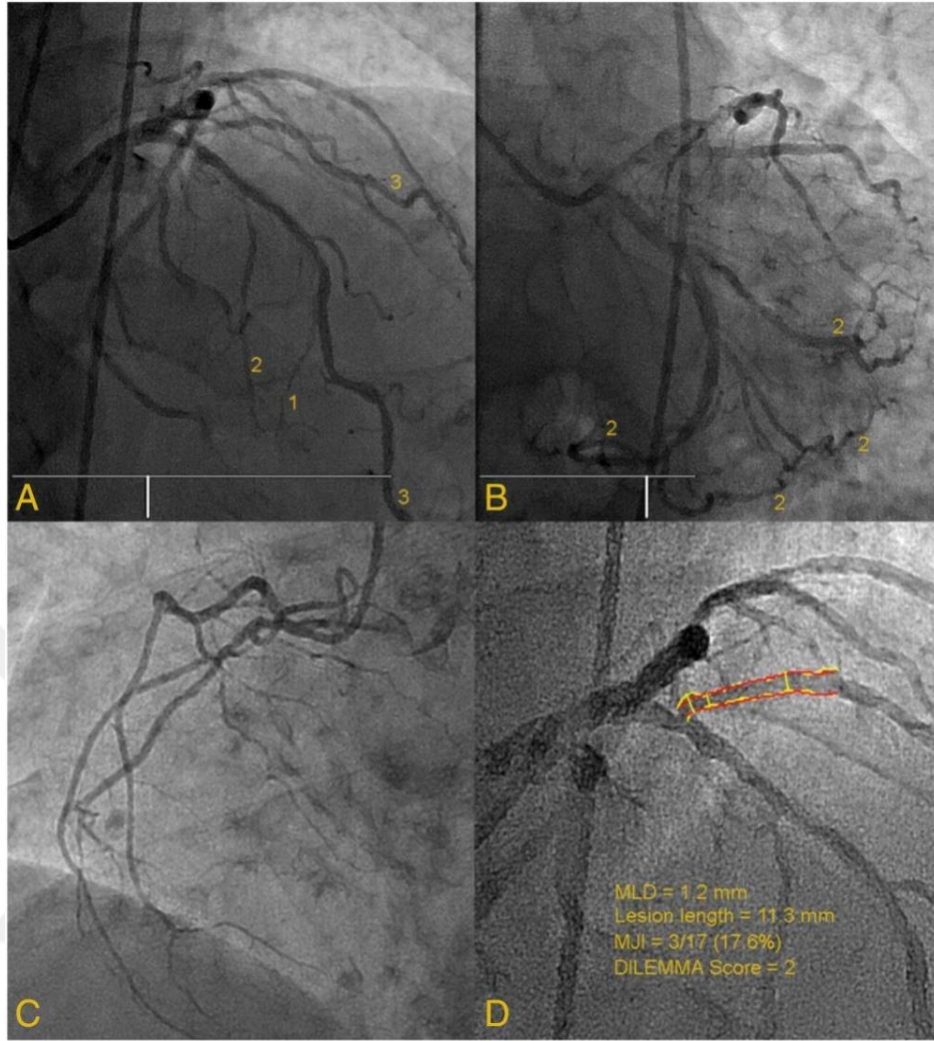
olduğu puanlar toplanıp; sol ventrikülü besleyen tüm arterlerin almış olduğu toplam skora bölünmesiyle elde edildi. Böylelikle lezyon distalinde kalan sol ventrikül miyokard alanın oranı tahmin edilmiş oldu (57).

DILEMMA Skoru:

Minimal lümen çapı, lezyon uzunluğu ve BARI MJI hesaba alınarak herbiri için regresyon katsayılarına göre puanlar verilerek (maksimum 12 puan alabilen) hesaplanan anjiyografik bir indekstir (8).

Parametreler	Değer	Puan
MLD (mm)	<1.1	4
	1.1-1.5	1
	>1.5	0
Lezyon uzunluğu (mm)	>18	3
	9-18	1
	<9	0
BARI MJI (%)	>35	5
	18-35	1
	<18	0
Toplam		Max = 12

Şekil 5. DILEMMA skoru hesaplanması



Şekil 6. BARI MJI ve DILEMMA skorunun hesaplanması

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin İstatistiksel analizi IBM SPSS 14 istatistik programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Bazal özelliklerin fonksiyonel koroner iskemik duruma göre analizi normal dağılan veriler için Student's t testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ise Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Fonksiyonel iskemi ile anjiyografi parametreleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile

değerlendirildi. Anjiyografi parametrelerinin fonksiyonel iskemiye belirleyici gücü ve cutoff değerleri ROC analizi ve eğri altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Anjiyografi ve FFR ile değerlendirilen 266 hastanın (ortalama yaş 62 ± 11 ve 64% erkek) karakteristik özellikleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Tüm grup (n=266)	FFR ≤ 0.8 (n=94)	FFR ≥ 0.8 (n=172)	p-değeri
Yaş, (yıl)	62 ± 11	62 ± 11	62 ± 10	0.98
Erkek, n (%)	169 (64)	66 (70)	103 (60)	0.09
KAH aile öyküsü, n (%)	71 (27)	23 (24)	48 (28)	0.54
Diabetes mellitus, n (%)	46 (42)	32 (34)	56 (33)	0.81
Hipertansiyon, n (%)	67 (61)	40 (43)	73 (42)	0.98
Hiperlipidemi, n (%)	54 (49)	50 (53)	76 (44)	0.16
ASA n (%)	240 (90)	88 (94)	152 (88)	0.17
Beta-Bloker n (%)	226 (85)	79 (84)	147 (85)	0.76
Ca-kanal bloker n (%)	28 (11)	7 (7)	21 (12)	0.23
ACEİ/ARB n (%)	194 (73)	70 (74)	124 (72)	0.68
Diüretik n (%)	38 (14)	16 (17)	22 (13)	0.25
Statin n (%)	183 (69)	65 (69)	118 (69)	0.93

KAH, koroner arter hastalığı; ASA, asetil salisilikasit; Ca-kanal bloker, kalsiyum kanal bloker; ACEİ/ARB, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör bloker; Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya sayı (%) olarak gösterildi.

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar özellikleri

	Tüm grup (n=266)	FFR ≤ 0.8 (n=94)	FFR ≥ 0.8 (n=172)	p-değeri
Hemoglobin g/dL	14.1 $\pm$ 1.7	13.8 $\pm$ 1.8	14.2 $\pm$ 1.5	0.04
Lökosit, 10 ³ / μ L	7912 $\pm$ 2109	7824 $\pm$ 1820	7960 $\pm$ 2255	0.62
Glukoz (mg/dL)	126 $\pm$ 55	120 $\pm$ 44	129 $\pm$ 59	0.16
Kreatinin (mg/dL)	0.9 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.4	0.35
Kolesterol (mg/dL)	196 $\pm$ 49	193 $\pm$ 50	198 $\pm$ 49	0.45
Trigliserit (mg/dL)	157 $\pm$ 84	157 $\pm$ 91	156 $\pm$ 79	0.92
LDL-K (mg/dL)	121 $\pm$ 43	120 $\pm$ 41	121 $\pm$ 44	0.85
HDL-K (mg/dL)	44 $\pm$ 16	42 $\pm$ 12	45 $\pm$ 17	0.07

KAH, koroner arter hastalığı; LDL-K, Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HDL-K, Büyük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi.

Lezyonlu damarların tama yakını LAD idi. Ortalama minimal lümen çapının FFR değerleriyle korelasyonu zayıf ve FFR >0.8 grubuna göre FFR ≤ 0.8 (fonksiyonel iskemisi) olan hastalarda daha düşük saptandı. Ortalama lezyon uzunluğu, BARI MJI ve DILEMMA skoru ise FFR ≤ 0.8 olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ve FFR ile negatif korelasyonları izlendi (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların koroner anjiyografi özellikleri

	Tüm grup (n=266)	FFR $\leq$ 0.8 (n=94)	FFR $\geq$ 0.8 (n=172)	p-değeri
Lezyonlu Damar, n (%)				0.69
LAD	257 (96)	92 (98)	165 (96)	
CX	5 (2)	1 (1)	4 (2)	
RCA	4 (1)	1 (1)	3 (2)	
Minimal Lümen Çapı	1.5 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.3	<0.0001
Lezyon Uzunluğu	15.1 $\pm$ 5.8	17.7 $\pm$ 5.1	13.7 $\pm$ 5.6	<0.0001
MJI	31.3 $\pm$ 7.3	34.6 $\pm$ 6.5	29.4 $\pm$ 7.1	<0.0001
DILEMMA <u>Skoru</u>	4.6 $\pm$ 2.5	6.7 $\pm$ 2.4	3.4 $\pm$ 1.8	<0.0001
DILEMMA <u>Skoru</u> , n (%)				<0.0001
≤ 2	76 (29)	4 (4)	72 (42)	
3-8	163 (61)	66 (70)	97 (56)	
≥ 9	27 (10)	24 (25)	3 (2)	
FFR	0.82 $\pm$ 0.07	0.74 $\pm$ 0.05	0.86 $\pm$ 0.04	<0.0001
FFR $\leq$ 0.8, n (%)	94 (35)	94 (100)	0 (0)	-

KAH, koroner arter hastalığı; AKS, akut koroner sendrom; FFR, fraksiyone akım rezervi; MJI, Miyokard Jeopardi İndeksi.

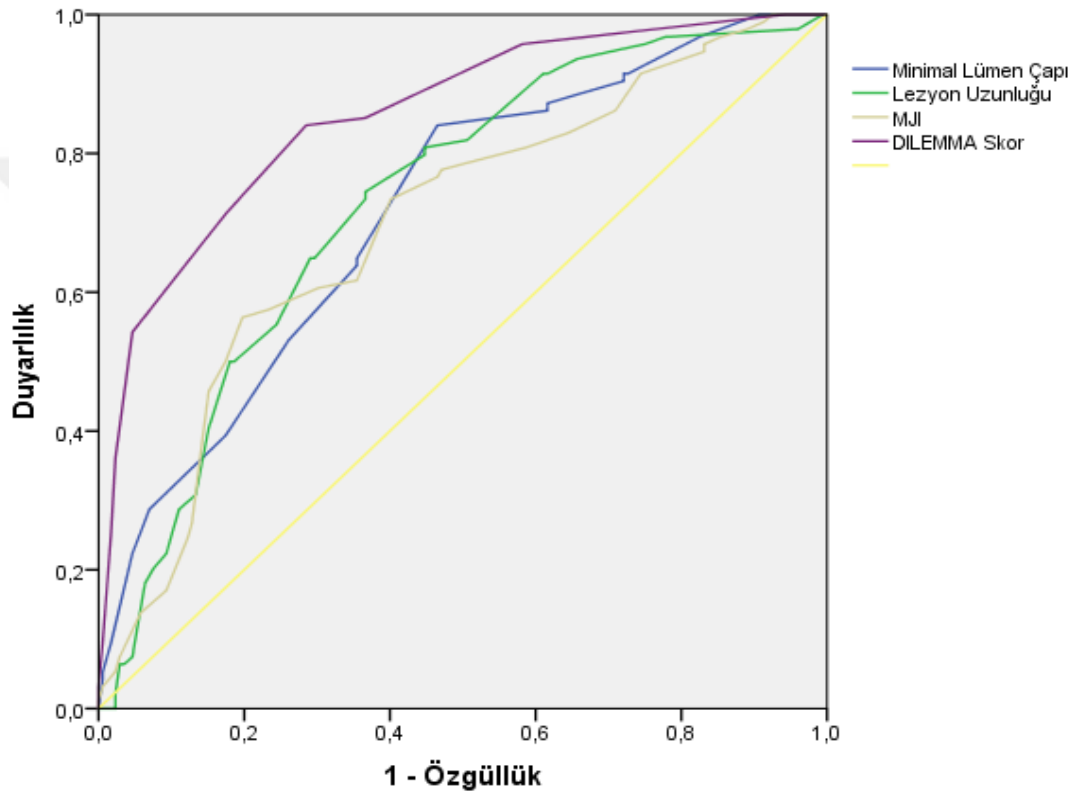
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya sayı (%) olarak gösterildi.

Table 4. Fraksiyone akım rezervi ve anjiyografi parametreleri arasındaki korelasyon

	FFR	
	r-değeri	p-değeri
Minimal Lümen Çapı	0.36	<0.0001
Lezyon Uzunluğu	-0.31	<0.0001
MJI	-0.31	<0.0001
DILEMMA <u>Skoru</u>	-0.54	<0.0001

MJI; miyokard Jeopardi indeksi.

Fonksiyonel iskeminin belirlenmesinde ROC analizi ile anjiyografi parametrelerinin kestirim değerleri ve eğri altında kalan alanları değerlendirildi. Minimal lümen çapının 1.35 değeri için 53% duyarlılık ve 75% özgüllük; lezyon uzunluğunun 14.1 mm değeri için 74% duyarlılık ve 64% özgüllük; BARI MJİ %33.5 değeri için 60% duyarlılık ve 70% özgüllük saptandı. Anjiyografi parametreleri ve bu parametrelerden türetilmiş DİLEMMMA skorunun fonksiyonel iskemiye öngörme yeteneği *şekilde* gösterilmiştir (Şekil 5).

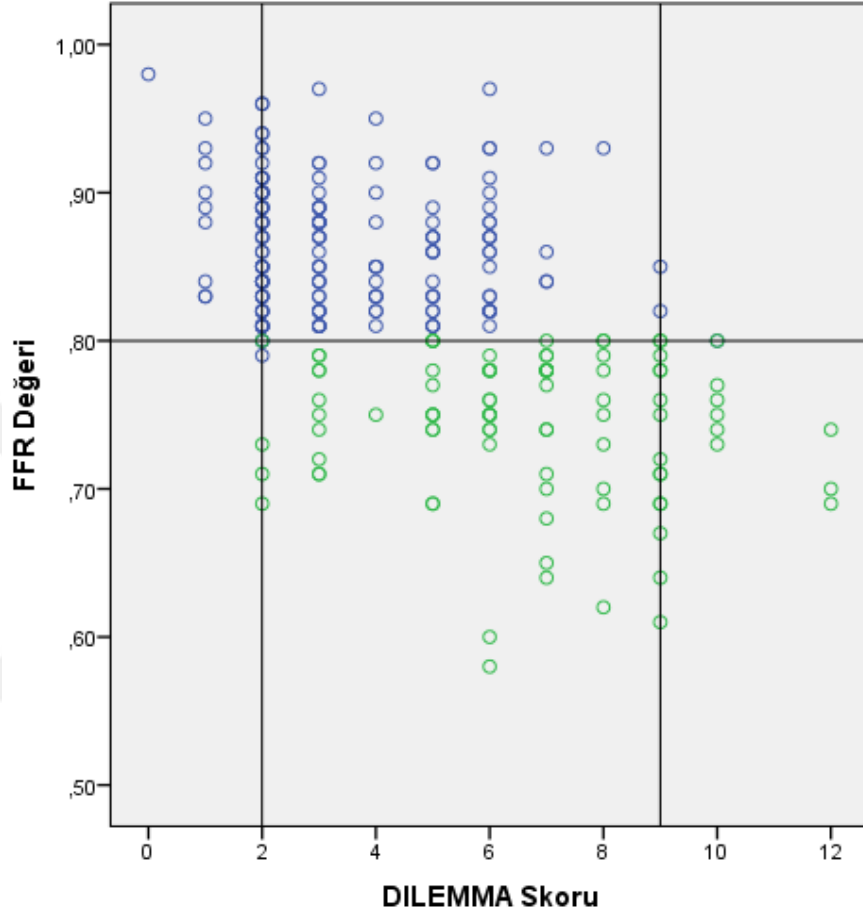


	AUC (95% CI)	p-value
Minimal Lümen Çapı	0.72 (0.65-0.78)	0.0001
Lezyon Uzunluğu	0.73 (0.67-0.79)	0.0001
MJİ	0.69 (0.63-0.76)	0.0001
DİLEMMMA <u>Skoru</u>	0.85 (0.81-0.90)	0.0001

Şekil 7. Fonksiyonel iskemi tanısı için anjiyografik parametrelerin karşılaştırılması

MJİ; miyokard Jeopardi indeksi; AUC, eğri altındaki alan; CI, güven aralığı.

Hastalarımızın 39%'sinde (n=103) DILEMMA skoru ≤ 2 veya ≥ 9 bulundu (Tablo 4 ve Şekil 6). DILEMMA skorunun ≤ 2 olmasının fonksiyonel iskemiye belirlemedeki duyarlılığı $>95\%$ ve ≥ 9 olmasının özgüllüğü $>90\%$ bulundu.



Şekil 8. FFR ve DILEMMA skorunun saçılım grafiği

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda fonksiyonel olarak anlamlı koroner arter darlığını öngörmede yeni bir skarlama olan DILEMMA skorunun tanısallı doğruluğu değerdendirildi. Minimum lümen çapı, lezyon uzunluğu ve BARI MJİ'den oluşan DILEMMA skorunun koroner arter darlığının fonksiyonel önemini tahmin etmedeki gücünün, bu değışkenlerin her birinin tek tek kullanılmasına göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Böylelikle lezyon uzunluğu, minimum lümen çapı ve BARI MJİ'nin DILEMMA skoru içindeki kombinasyonlarının fonksiyonel olarak anlamlı koroner darlığının belirlenmesindeki önemini de doğrulanmış oldu.

Koroner perfüzyon basıncı miyokard doku perfüzyonunun önemli bir belirleyicisidir. Epikardiyal koroner arterlerdeki basınç düşmesi aterosklerotik daralmadan başka volümetrik koroner kan akımından da etkilenir (58). Poiseuille sıvı dinamikleri kanununda belirtildiği üzere, basınç gradiyenti koroner kan akımı, minimum çap ve lezyon uzunluğundan etkilenir. Koroner arter stenozaındaki basınç gradiyenti lezyon yarıçapının dördüncü dereceden üssü (r^4) ile ters orantılı, lezyon uzunluğu ile doğru orantılıdır (59). FFR minimum lümen çapı ve lezyon uzunluğundan başka koroner arterin beslediği miyokard dokusunun kütlesine de bağılıdır (60). BARI MJİ da iskemik açıdan risk altındaki miyokard dokusunu belirlemede kullanılan bir skordur (61). Bazı çalışmalarda minimum lezyon çapı ve lezyon uzunluğu ayrı ayrı FFR ile karşılaştırılmış olsa da bu parametreleri kombine eden çalışmalar az sayıdadır (5, 8, 9). Wong ve arkadaşlarının (8) araştırmasında değerdendirilen DILEMMA skoru minimum lezyon çapını, lezyon uzunluğunu ve BARI MJİ nin her üçünü de içeren yeni bir skarlama sistemidir. Bu çalışmadan hareketle biz de DILEMMA skorunun doğruluğunu kendi hasta popülasyonumuzda retrospektif olarak test etmeyi amaçladık.

Koroner anjiyografideki lezyon çapı ile lezyonun FFR ile değerdendirilen fonksiyonel ciddiyeti arasında orta derecede bir korelasyon gösterilmiş fakat anjiyografide 50% den fazla darlığı olan ve FFR >0,80 olan ana koroner arter (LMCA) dışı damarlarda 57%'lik uyumsuzluk saptanmıştır (5). Bulgularla uyumlu olacak şekilde bizde minimum lezyon çapı ile FFR arasında zayıf bir ilişki saptadık

($r=0.36$). Lezyondaki basınç gradiyentinin lezyon uzunluğu ile doğru orantılı olarak artışı da, Brosh ve arkadaşları tarafından anjiyografik olarak orta ciddiyette darlığı olan 63 hastada değerlendirilmiştir (62). FFR ile lezyon uzunluğu arasında zayıf bir ters korelasyon olduğu saptanmış ($r= -0,31$) ve bizim çalışmamızın bulguları ile paralellik göstermiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda kullanılan 14.1 mm lik cutoff değeri Iguchi ve arkadaşlarının (9) kullandığı duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %94 saptanan değer ile uyumluluk göstermiştir. Moral ve arkadaşları (61) ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsli hastalarda, BARI MJI skorunun manyetik rezonans görüntüleme ile gösterilmiş iskemik risk altındaki miyokard dokusunu tahmin etmedeki doğruluğunu göstermişlerdir. Araştırmamızda da uygulandığı üzere, BARI MJI koroner darlığın etkilediği sol ventrikül miyokard alanının toplam yüzdesini göstermek için kullanılmıştır. FFR'nin minimum lümen çapı ve lezyon çapının yanı sıra risk altındaki miyokard doku miktarına da bağlı olması ile FFR ve BARI MJI arasındaki pozitif ilişki açıklanmaya çalışılmıştır (8, 57, 60). Daha önceki çalışmalarda da vurgulandığı gibi, anjiyografik koroner darlık ciddiyeti ile FFR arasındaki zayıf ilişkinin sebebi risk altındaki miyokard dokusunun hesaba katılmaması olabilir (5). BARI MJI'nın, anjiyografik parametrelerin FFR yi öngörme etkisini modüle ettiği gösterilmiştir (8). Anjiyografik olarak daha ciddi görünen ve BARI MJI görece daha düşük olan lezyonların beklenen ciddiyetini azaltmış; tersi yönde de anjiyografik olarak daha az ciddi görünen ancak BARI MJI görece daha yüksek olan lezyonların beklenen ciddiyet oranını arttırmıştır. Bizim bulgularımız da BARI MJI ile FFR arasında bir korelasyon olduğunu doğrulamıştır. Böylece FFR'nin ciddiyeti ile daha uyumlu olacak iskemi riski altındaki miyokard kütle oranını da dahil ederek oluşan DILEMMA skorum sisteminin önemini pekiştirmiş olduk.

DILEMMA skoru koroner arter darlığı boyunca oluşan basınç gradiyentinin öngördürücülerini içinde barındıran anjiyografik bir indekstir. Koroner arter darlığının fonksiyonel önemi, belirgin ölçüde darlıktaki basınç gradiyenti ile belirlendiği için; koroner kan akımı, lezyon çapı ve lezyon uzunluğu gibi basınç gradiyenti belirleyicilerinin FFR ciddiyetini tahmin etmede bir arada kullanılmalarını zorunlu hale getirmiştir. Tüm bu basınç gradiyenti belirleyicilerinin tek bir skorda kullanılması ile bunların bireysel olarak kullanılmalarına oranla lezyon ciddiyetinin tahmin gücünün arttığı gösterilmiştir (8). Daha önce yapılan lezyon ciddiyeti ve FFR

arasındaki zayıf ilişkiyi açıklamasının ötesinde anjiyografik darlık ile iskemi ilişkisi zayıf ve orta ciddi anjiyografik lezyonları (%30-%70 darlık olanlar) olan hastaların revaskülarizasyon kararı üzerine de önemi vardır (3, 5, 8, 63). DILEMMA skorunun FFR ile hemodinamik değerlendirmenin yerini alması beklenmemekle beraber FFR yapılması planlanan lezyonların seçiminde kılavuzluk yapması beklenebilir. DILEMMA skoru bazı durumlarda koroner arter darlığı fonksiyonel önemini değerlendirmek için FFR nin gerekli olup olmadığı konusunda klinisyenin kararını değiştirebilir. Çalışmamızda da Wong ve arkadaşlarının (8) çalışmasına benzer şekilde DILEMMA skorunun ≤ 2 olması >95% duyarlılıkla $FFR > 0,80$ ile ilişkili olduğu; DILEMMA skorunun ≥ 9 olması >90% özgüllükle $FFR \leq 0,80$ ile ilişkili olduğu saptandı (Şekil 6). RIPCORD çalışmasında (7) FFR eşliğinde yapılan değerlendirme ile fonksiyonel darlığın yeri ve sayısında %32 lik bir değişime ve bu da revaskülarizasyon kararında %26 lik bir değişmeye sebep olmuştur. Bilindiği gibi FFR ile rutin olarak lezyon ciddiyeti değerlendirmesi ekonomik değildir. DILEMMA skorunun bu konuda katkısı, hastaları DILEMMA skoru yüksek (≥ 9), orta (3-8) ve düşük (0-2) olarak sınıflandırması olacaktır. Bizim çalışmamızda ve indeks çalışmada da gösterildiği gibi DILEMMA skoru ≤ 2 ya da ≥ 9 olan hastalara FFR yapılması düşünülmeyebilir. Klinisyenleri yönlendirmesi açısından sadece skoru 3-8 arasında olan hastalara FFR yapılması düşünülebilir. FFR yapılacak lezyonların seçiminde daha iyi kılavuzluk yapması için çalışmamızda bulduğumuz bu bulguların daha büyük prospektif çalışmalarla doğrulanması, DILEMMA skorunun uygulanması için daha farklı algoritmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bizim çalışmamız 266 hasta içeren tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Bu yüzden daha büyük, prospektif, çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca çalışmaya belli bir tarih aralığında hastanemizde yapılan tüm FFR sonuçları dahil edilmiş ve çoğunun LAD lezyonu olduğu görülmüştür. Hastaların 90%'ında lezyon orta ciddi olmakla beraber hasta seçiminde yanlılık olması bir kısıtlılık olabilir. Yaygın damar hastalığı olan, koroner arter bypass grefti olan, ciddi sol ana koroner arter lezyonu olan, diğer damarlara kollateral dal veren kulprit lezyonu olan hastaların değerlendirmesinde DILEMMA skorunun kullanılabilirliği net değildir. Çünkü kantitatif koroner anjiyografi (QCA) ve FFR nin kompleks aterosklerotik lezyonlarda değerlendirilmesi zordur.

6. SONUÇ

Araştırmamız, koroner arter darlığının fonksiyonel önemini belirlemede anjiyografik olarak değerlendirilen minimum lümen çapı, lezyon uzunluğu ve BARI MJİ'den oluşan DILEMMA skorunun gücünün, her bir değişkenin tek tek kullanılmasına göre daha yüksek olduğunu doğrulamıştır. DILEMMA skorunun tanısal gücü daha büyük çalışmalarda da doğrulanabilirse FFR gibi invazif ve fazladan ekonomik yük getiren bir yöntemin daha az hastada kullanılmasının yolu açılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297 (18):1985-91.
2. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *The New England journal of medicine*. 1996;334 (26):1703-8.
3. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2009;360 (3):213-24.
4. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *Jama*. 2008;300 (15):1765-73.
5. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Shim EB, Kim YT, Yun SC, et al. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5 (10):1029-36.
6. Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, Hara K, Ishiwata S, Itoh T, et al. Prevalence of visual-functional mismatch regarding coronary artery stenosis in the CVIT-DEFER registry. *Cardiovascular intervention and therapeutics*. 2014;29 (4):300-8.
7. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCORDER study. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2014;7 (2):248-55.

8. Wong DT, Narayan O, Ko BS, Leong DP, Seneviratne S, Potter EL, et al. A novel coronary angiography index (DILEMMA score) for prediction of functionally significant coronary artery stenoses assessed by fractional flow reserve: A novel coronary angiography index. *American heart journal*. 2015;169 (4):564-71 e4.
9. Iguchi T, Hasegawa T, Nishimura S, Nakata S, Kataoka T, Ehara S, et al. Impact of lesion length on functional significance in intermediate coronary lesions. *Clinical cardiology*. 2013;36 (3):172-7.
10. Jogiya R, Kozerke S, Morton G, De Silva K, Redwood S, Perera D, et al. Validation of dynamic 3-dimensional whole heart magnetic resonance myocardial perfusion imaging against fractional flow reserve for the detection of significant coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60 (8):756-65.
11. Crawford kardiyoloji Cilt -1;1-1.2, 2003.
12. Unstable Angina and NSTEMI: The Early Management of Unstable Angina and Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London 2010.
13. Braunwald's Heart Disease, Textbook of cardiovascular medicine, 7th edition, p-1281, p1243
14. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of internal medicine*. 1994;236 (5):567-73.
15. Steinberg D, Gotto AM, Jr. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *Jama*. 1999;282 (21):2043-50.
16. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the

European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European heart journal. 2011;32 (14):1769-818.

17. Candan İ, Oral D. Koroner kalp hastalıkları. Kardiyoloji. Ed: Candan İ, Oral D. Antıp A.Ş. yayınları, Ankara, 2002. Bölüm 7, ss: 630-646.
18. Ganz P, Braunwald E. Coronary Blood Flow and myocardial ischemia. In: Heart Disease a textbook of Cardiovascular Medicine. 5th edition, Ed: Braunwald E: WB Saunders Comp, 1997. Chapter 5, pp: 1161-1183.
19. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Journal of the American College of Cardiology. 2002;40 (8):1531-40.
20. Ellestad MH: Stres Testing: Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia, FA Davis, 1996.
21. Froelicher VF, Myers J. Exercise and the heart, 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000.
22. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. Exercise stress testing. In: Heart Disease A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th edition, Ed: Braunwald E. WB Saunders Comp, 2008. Chapter 13, pp: 195-226.
23. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. Echocardiography. In: Heart Disease A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th edition, Ed: Braunwald E. WB Saunders Comp, 2008. Chapter 14, pp: 227-312.
24. Carlos ME, Smart SC, Wynsen JC, Sagar KB. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. Circulation. 1997;95 (6):1402-10.

25. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of predischARGE risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *The American journal of cardiology*. 1996;78 (12):1327-37.
26. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2006;27 (11):1341-81.
27. Griffin BP, Topol EJ. Nuclear imaging. In: *Manual of cardiovascular Medicine*. 3th edition, Ed: Griffin BP, Topol EJ. Lippincott Williams, 2009. Chapter 43, pp: 618-632.
28. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2006;13 (1):24-33.
29. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the american heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation*. 2008;118 (5):586-606.
30. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *European heart journal*. 2008;29 (4):531-56.

31. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, De Bruyne B, Hamilos M, Cuisset T, et al. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009;2 (6):550-7.
32. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33 (6):1756-824.
33. Hermiller JB, Cusma JT, Spero LA, Fortin DF, Harding MB, Bashore TM. Quantitative and qualitative coronary angiographic analysis: review of methods, utility, and limitations. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1992;25 (2):110-31.
34. Garrone P, Biondi-Zoccai G, Salvetti I, Sina N, Sheiban I, Stella PR, et al. Quantitative coronary angiography in the current era: principles and applications. *Journal of interventional cardiology*. 2009;22 (6):527-36.
35. Sarno G, Garg S, Onuma Y, Girasis C, Tonino P, Morel MA, et al. Bifurcation lesions: Functional assessment by fractional flow reserve vs. anatomical assessment using conventional and dedicated bifurcation quantitative coronary angiogram. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2010;76 (6):817-23.
36. Tu S, Huang Z, Koning G, Cui K, Reiber JH. A novel three-dimensional quantitative coronary angiography system: In-vivo comparison with intravascular ultrasound for assessing arterial segment length. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2010;76 (2):291-8.

37. Lee JB, Chang SG, Kim SY, Lee YS, Ryu JK, Choi JY, et al. Assessment of three dimensional quantitative coronary analysis by using rotational angiography for measurement of vessel length and diameter. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2012;28 (7):1627-34.
38. Ragosta M. The clinical assessment of coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2004;11 (6):651-5.
39. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation*. 1990;81 (4):1319-30.
40. Yildirim A. [Suggestions on how to do: practical tips for the measurement of fractional flow reserve (FFR)]. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2011;39 (5):433-5.
41. Bech GJ, Pijls NH, De Bruyne B, Peels KH, Michels HR, Bonnier HJ, et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation*. 1999;99 (7):883-8.
42. Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NH, Michels HR, Bonnier HJ. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation*. 1999;99 (8):1015-21.
43. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation*. 1986;73 (3):444-51.
44. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, Bartunek J, Bech JW, Wijns W, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107 (14):1877-83.

45. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92 (11):3183-93.
46. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104 (2):157-62.
47. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2014;371 (13):1208-17.
48. Legallery P, Schiele F, Seronde MF, Meneveau N, Wei H, Didier K, et al. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *European heart journal*. 2005;26 (24):2623-9.
49. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49 (21):2105-11.
50. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46 (3):438-42.
51. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367 (11):991-1001.
52. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, Satran A, Chandra M, Masden R, et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus

conventional multivessel percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology. 2005;96 (7):877-84.

53. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56 (3):177-84.
54. Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. JACC Cardiovascular interventions. 2011;4 (11):1183-9.
55. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55 (25):2816-21.
56. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. Circulation. 2014;129 (2):173-85.
57. Alderman E, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Coron Artery Dis. 1992;3:1169-207.
58. Bache RJ, Schwartz JS. Effect of perfusion pressure distal to a coronary stenosis on transmural myocardial blood flow. Circulation. 1982;65 (5):928-35.

59. Kimball BP, Dafopoulos N, LiPreti V. Comparative evaluation of coronary stenoses using fluid dynamic equations and standard quantitative coronary arteriography. *The American journal of cardiology*. 1989;64 (1):6-10.
60. Bishop AH, Samady H. Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography. *American heart journal*. 2004;147 (5):792-802.
61. Moral S, Rodriguez-Palomares JF, Descalzo M, Marti G, Pineda V, Otaegui I, et al. Quantification of myocardial area at risk: validation of coronary angiographic scores with cardiovascular magnetic resonance methods. *Revista espanola de cardiologia*. 2012;65 (11):1010-7.
62. Brosh D, Higano ST, Lennon RJ, Holmes DR, Jr., Lerman A. Effect of lesion length on fractional flow reserve in intermediate coronary lesions. *American heart journal*. 2005;150 (2):338-43.
63. Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *The American journal of cardiology*. 2007;99 (4):450-6.