T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

ANJİYOGRAFİK OLARAK ORTA CİDDİYETTEKİ LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE FRAKSİYONEL AKIM REZERVİ VE ÇOKLU GÖZLEMCİ İLE YAPILAN ÖLÇÜMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Bilge DURAN KARADUMAN

Ankara, 2015

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

ANJİYOGRAFİK OLARAK ORTA CİDDİYETTEKİ LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE FRAKSİYONEL AKIM REZERVİ VE ÇOKLU GÖZLEMCİ İLE YAPILAN ÖLÇÜMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Bilge DURAN KARADUMAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Murat AKÇAY

Ankara, 2015

ÖNSÖZ

Hekimlik sanatının öğrenilmesi sırasında yürüdüğüm bu uzun yolun bir kademesinin daha sonuna gelmiş bulunuyorum. Fakat biliyorum ki bu meslekte ve hayatta öğrenciliğimiz hiç bitmeyecektir ve bitmemelidir...

Uzmanlık eğitimim süresince; engin bilgilerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan gurur duyduğum, ilgi ve sevgisini her zaman hissettiğim, her zaman sabır ve hoşgörü ile tecrübelerini aktarıp yoluma ışık tutan değerli hocam, eğitim sorumlumuz, sayın Prof. Dr. Engin BOZKURT'a;

Eğitimimde büyük emekleri olan, mesleki disiplinini her zaman kendime örnek aldığım, bilgi ve tecrübesine herkesin hayranlık duyduğu, hastaya yaklaşımı ile hekimliğin bir sanat olduğunu bizlere kanıtlayan değerli hocam sayın Prof. Dr. Telat KELEŞ'e;

Hekimliğin insani tarafını unutmayan ve öğrencilerine de unutturmayan, bana ve çevresindeki herkese uzattığı yardım eli ile, yalnızca mesleğime değil; hayata ve insana dair çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğime inandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Tahir DURMAZ' a;

Tez çalışmamda yönlendirme ve desteklerini benden esirgemeyen, her zaman samimiyetle sorunlarıma çözüm bulan, aynı zamanda hastanemizde verimli ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan tez danışmanım, hastane yöneticimiz sayın Doç. Dr. Murat AKÇAY'a ;

İhtisas sürem boyunca değerli bilgilerinden her zaman faydalandığım, mesleki tecrübelerini benimle paylaşan ve her zaman desteklerini hissettiğim değerli hocalarım; sayın Prof. Dr. Mehmet BİLGE'ye, Doç.Dr. Nihal AKAR BAYRAM'a , Doç.Dr. Emine BİLEN'e ve Doç.Dr. Ayşe SAATÇİ YAŞAR'a;

Başta tez çalışmamı yapmam ve bitirmemde çok emeği olan, asistanlığım süresince her türlü sorunumu kendi sorunu gibi görüp, içtenlik ve samimiyetle çözüm bulmaya çalışan; beraber geçirdiğimiz süre içerisinde sevgisini ve desteğini her zaman bana hissettiren, iyi bir doktor olmak yanında iyi bir 'insan' olan çok kıymetli abim Yrd. Doç. Dr. Hüseyin AYHAN'a; asistanlığım boyunca belki de en uzun süre beraber çalıştığım ve çalışmaktan da zevk aldığım, yoğun bir dönemde olmasına rağmen özveri ile tez çalışmam için zaman ayıran ve yardımlarını esirgemeyen, renkli kişiliği ile her zaman yüzümü güldürmeyi başaran Yrd. Doç. Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA'ya;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım hoşgörülü ve sevgi dolu tüm uzman meslektaşlarım ve asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji kliniğinin değerli hemşire ve personeline; eğitim sürecimde kazanmış olduğum tecrübeler için tüm hastalarıma;

Bugüne ulaşmamda tartışmasız en büyük paya sahip olan, varlıklarını benim bu dünyadaki en büyük şansım olarak gördüğüm; dürüstçe çalışarak bir insanın kazanamayacağı hiçbir şeyin olmadığını çocukluğumdan beri bana öğütleyip bunu hayat felsefesi haline getirmemi sağlayan, her zaman verdikleri sonsuz sevgi, şefkat, maddi ve manevi destekle kendimi özel hissetmemi sağlayan canım annem ve babama; ablalarım Av. Özlem DURAN ORHAN ve Op. Dr. Fatma DURAN'a;

Öğrenciliğimden bu yana, tıp fakültesini bitirmem, Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanmam gibi önemli dönüm noktalarında yıllardır yanımda olan; yaşadığım üzüntüleri paylaşarak azaltan, mutluluk ve güzellikleri paylaşarak daha da arttıran, her zaman fedakarca arkamda olan, bana güç veren, desteğini benden hiç bir zaman esirgemeyen, karakteri ve doktorluğuna ayrıca saygı duyduğum, bana karşı her zaman sevgi dolu olan yol arkadaşım sevgili eşim Op. Dr. Mert KARADUMAN'a ;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.....

Dr. Bilge DURAN KARADUMAN

Ankara, 2015

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER..... iii
ÖZET..... v
ABSTRACT..... vii
KISALTMALAR ix
ŞEKİLLER DİZİNİ..... xi
TABLOLAR(ÇİZELGELER) DİZİNİ..... xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Koroner Arter Embriyolojisi..... 3
2.2. Koroner Arter Anatomisi 3
2.3. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi 6
2.3.1. Koroner kan akımını etkileyen fiziksel faktörler 6
2.3.2. Koroner kan akımını etkileyen metabolik faktörler..... 7
2.3.3. Koroner kan akımını etkileyen hümoral faktörler 8
2.3.4. Koroner kan akımını etkileyen nöral faktörler.....8
2.3.5. Koroner kollateral dolaşım 9
2.3.6. Koroner Kan Akımının Dağılımı 9
2.4. Koroner Akım Hemodinamisi 9
2.4.1. Koroner kan akımının kontrolü 10
2.4.2. Otoregülasyon temelinde koroner rezerv kavramı.....11
2.4.3. Koroner vasküler rezistans 14
2.4.4. Koroner arter darlığı ve basınç-akım ilişkileri 15
2.5. Koroner Akım Rezervi 16
2.5.1. Koroner akım rezervi kavramı ve hesaplanması 16
2.5.2. Koroner akım rezervinin klinik kullanımı 18
2.5.3. Koroner içi doppler ölçümleri 19
2.5.4. Normal koroner akım hızları 20
2.5.5. Koroner içi doppler parametreleri..... 20
2.6. Ateroskleroz 23

2.6.1. Aterosklerozun histopatolojisi 23
2.6.2. Semptomları ortaya çıkaran olaylar..... 27
2.7. Koroner Anjiyografi 28
2.7.1. Koroner anjiyografi endikasyonları 29
2.7.2. Koroner anjiyografinin kontrendikasyonları..... 31
2.7.3. Koroner anjiyografi komplikasyonları 31
2.7.4. Koroner anjiyografinin yorumlanması 33
2.7.5. Koroner anjiyografinin değerlendirilmesindeki tuzaklar ve zorluklar.... 35
2.7.6. Koroner anjiyografi ile lezyon ciddiyetinin değerlendirilmesi 36
2.7.6.1. Kantitatif koroner anjiyografi 37
2.7.7. Orta dereceli koroner arter darlıklarının değerlendirilmesi 38
2.7.7.1. Fraksiyonel akım rezervi 38
2.7.7.2. İntravasküler Ultrasonografi 45
2.7.7.3. Optik Koherens Tomografi (OKT) 48
2.7.7.4. iFR (instantaneous wave-free ratio) 49
2.7.7.5. Orta dereceli darlıkların değerlendirilmesinde kılavuz önerileri.....50
3. GEREÇ ve YÖNTEM 53
3.1. İstatistiksel Analiz 54
4. BULGULAR 56
5.TARTIŞMA 62
6.SONUÇ 73
7. KAYNAKLAR 74

ÖZET

Amaç: Koroner darlık ciddiyetinin, intrakoroner basınç ölçümü yoluyla hemodinamik önemini değerlendirmede 'Fraksiyonel Akım Rezervi' (FAR) önemli bir girişimsel tanı aracıdır. Ancak günlük pratikte FAR uygulanması çok yaygın olmayıp görsel değerlendirme sık kullanılmaktadır. Çalışmamızda KAG'de orta derecedeki darlıkların ciddiyetinin; FAR ile değerlendirilmesinin çoklu gözlemci ile yapılan görsel değerlendirme ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada; hastanemize Ocak 2011 ve Ağustos 2014 yılları arasında başvuran hastalardan; koroner anjiyografisi yapılıp orta dereceli koroner arter lezyonu saptanan ve FAR yapılan tüm hastalar tarandı. Klinik olarak stabil ve unstabil koroner arter hastaları ve STEMİ ile başvurup primer perkütan girişim sonrası enfarktüs ile ilişkili olmayan lezyona FAR yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 359 hastanın anjiyografik görüntüleri, gözlemci olarak belirlenen üç girişimsel kardiyolog (G1, G2, G3) tarafından birbirlerinden bağımsız olarak yorumlandı. Gözlemcilere hastaların demografik bilgileri, risk faktörleri, klinik özellikleri, FAR sonuçları ve FAR işlemi sonrası verilen karar konusunda bilgi verilmedi. Lezyonlar gözlemciler tarafından 'ciddi', 'ciddi değil' ve 'karar verilemeyen' olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 359 hastanın %73.6'sı erkek, ortalama yaşı 62.6±10.1 yıl idi. Diyagnostik KAG sonrası hastaların %43.6'sında tek, %32.5'inde iki, %23.9'unda üç damar hastalığı saptandı. Orta derecedeki darlıklara yapılan FAR'da %37.9'u hemodinamik olarak anlamlı iken, %62.1'i anlamlı değildi. Hastaların %22.2'sinde FAR yapılan lezyona PKG, %17.2'sinde ise KABC kararı verildi. Orta derecedeki darlıkların; G1 %40.3'ünü, G2 %39.9'unu, G3 ise %44.4'ünü ciddi olarak yorumlamıştır. Gözlemcilerin lezyon ciddiyeti konusunda verdikleri kararlar FAR sonuçları ile karşılaştırıldığında; her üç gözlemcinin de ciddi lezyon oranları hem birbirinden hem de FAR sonucundan istatistiksel anlamlı olarak farklı idi (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$). Gözlemcilerin lezyon ciddiyeti açısından FAR ile uyumu için yapılan Kappa analizinde; FAR sonuçları ile G 1,2 ve 3 için ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.001$). Gözlemcilerin kararları ikişerli olarak eşleştirilerek yapılan Kappa uyum analizinde G1 ve G2 arasında iyi derecede, G2 ve G3 ile G1 ve G3 arasında orta derecede uyum olup, istatistiksel olarak anlamlı uyumsuzluk yine de devam etmiştir ($p<0.001$).

Sonuç: Orta derecedeki koroner arter darlıklarının fonksiyonel önemini belirlemede, deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından yapılmış olsa dahi görsel değerlendirme; FAR işlemi ile benzer

sonuçlar vermemektedir. Teknik imkanlar dahilinde orta dereceli koroner lezyonların ciddiyetinin değerlendirilmesinde; çoklu gözlemci ile değerlendirme yerine FAR ölçümü tercih edilmelidir.
Anahtar Kelimeler: Fraksiyonel akım rezervi, görsel değerlendirme, orta ciddiyetteki lezyonlar

ABSTRACT

Aim: "Fractional Flow Reserve" (FFR) is a major interventional diagnosis tool for the assessment of hemodynamic importance of coronary stenosis severance through intracoronary pressure measurement. However, FFR is not a common in daily practice as visual assessment is a more frequently administered method. This study aims at comparing the assessment of severity of moderate stenosis in CAG via FFR to visual assessment through multiple observers.

Method: Patients who applied to our hospital between January 2011 and August 2014 and administered with coronary angiography, diagnosed with a moderate coronary artery lesion, and then administered with FFR were scanned as a part of this study. The study included clinically stable and unstable coronary artery patients, and patients who applied with a complaint of STEMI who were administered with a primary percutaneous intervention, and then with the FFR for the lesion not related to infarction. Angiographic images of 359 patients were separately interpreted by three interventional cardiologists (G1, G2, G3) who were appointed as observers. Observers were not provided with information about demographic details, risk factors, clinical features, FFR results and post-FFR decisions. Lesions were classified by the observers as "severe", "not severe", and "undecidable".

Findings: Out of 359 patients of the study, 73.6% of them were male while their mean age was 62.6±10.1 years. Following the diagnostic CAG, it was concluded that 43.6% of patients suffered from one-vessel disease while 32.5 suffered from two-vessel diseases. And the remaining 23.9% suffered from three-vessel diseases. Administered for moderate stenosis, FFR pointed out that 37.9% of the results were hemodynamically significant while 62.1% were not. Observers decided to go with the PCI for the lesion administered with FFR for 22.2% of the patients, and with CABG for the 17.2%. 40.3%, 39.9% and 44.4% of the moderate lesions were interpreted as severe by G1, G2 and G3 respectively. When observers' decisions with regard to the severity of lesions were compared to FFR results, the severity percentages identified by each of the three observers were significantly different than both each other and the FFR results $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). As a result of Kappa analysis carried out for the agreement of observers with FFR in terms of lesion severity, it turned out that the FFR results and the results for G1, G2 and G3 were significantly different ($p<0.001$). Upon the Kappa analysis carried out by matching the decisions of the observers in doubles, G1 and G2 turned out to have a good agreement between each other while the agreement among the G2 and G3 as well as the

G1 and G3 were moderate, and a statistically significant disagreement persisted ($p<0.001$).

Conclusion: To identify the functional importance of moderate coronary artery stenosis, the visual assessment does not yield similar results with the FFR procedure even if it is conducted by experienced interventional cardiologists. Within the technical bounds of possibility, one should opt for FFR rather than an assessment of multiple observers for the assessment of severity of moderate coronary lesions.

Keywords: Fractional flow reserve, visual assessment, moderate lesions

KISALTMALAR

KAH	Koroner Arter Hastalığı
AKS	Akut Koroner Sendrom
USAP	Unstabil Anjina Pectoris
NSTEMİ	Non-ST segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
STEMİ	ST segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
EKG	Elektrokardiyografi
PKG	Perkütan Koroner Girişim
KABC	Koroner Arter Bypass Cerrahisi
FAR	Fraksiyonel Akım Rezervi
IVUS	İntravasküler Ultrasonografi
LMCA	Ana Koroner Arter (Left Main Coronary Artery)
LAD	Sol Ön İnen Arter (Left Anterior Descending Artery)
Cx	Sirkumflex arter
KAG	Koroner Anjiyografi
RCA	Sağ Koroner Arter (Right Coronary Artery)
KKA	Koroner Kan Akımı
LV	Sol ventrikül (Left Ventricle)
RV	Sağ ventrikül (Right Ventricle)
AMP	Adenozin Mono Fosfat
EDRP	Endotel Derive Büyüme Faktörü
Ag2	Anjiyotensin 2
NO	Nitrik Oksit
TXA2	Tromboksan A2
Ach	Asetilkolin
NE	Norepinefrin
E	Epinefrin
KAR	Koroner Akım Rezervi
APV	Ortalama Zirve Kan Akım Hızı
DDT	Diyastolik Deselerasyon Zamanı

LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
VCAM-1	Vasküler Adezyon Molekülü-1
M-CSF	Monosit-koloni Stimule Edici Faktör
HSP-60	Isı Şok Proteini-60
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-α
bFGF	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
İKH	İskemik Kalp Hastalığı
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
RAO	Sağ Anterior Oblik
LAO	Sol Anterior Oblik
MLA	Minimal Lümen Alanı
i.v.	İntravenöz
iFR	İnstantaneous Wave-free Ratio
NHYA	New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıflaması
CCS	Kanada Kalp Cemiyeti
QCA	Kantitatif Koroner Anjiyografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Koroner anjiyografik olarak LMCA, LAD ve Cx görüntüsü.

Şekil-2.2: Koroner anjiyografik olarak RCA görüntüsü.

Şekil-2.3: Sol ve sağ koroner arterlerdeki fazik koroner kan akımının karşılaştırılması

Şekil-2.4: Subendokardiyal ve subepikardiyal otoregülasyon sınırlarının farklılıkları.

Şekil-2.5: Koroner akımın otoregülasyon ile normal şartlarda ve stres koşullarında düzenlenmesi.

Şekil-2.6: Koroner vasküler rezistans

Şekil-2.7: Epikardiyal darlık ve koroner kan akımı ilişkisi.

Şekil-2.8: Koroner kan akımının otoregülasyonu ve koroner akım rezervi

Şekil-2.9: Koroner akım rezervinin şematizasyonu.

Şekil-2.10: Diyastolik akım deselerasyon zamanı.

Şekil-2.11: Tip I aterosklerotik lezyonların progresyonu

Şekil-2.12: Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu

Şekil-2.13 : Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu

Şekil-2.14: Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu

Şekil-2.15: FAR ölçümünün şematizasyonu

Şekil-2.16: FAR ölçüm örneği

Şekil-2.17: IVUS görüntülemesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-2.1: Ateroskleroz gelişiminde görülen lezyonların histolojik sınıflaması

Tablo-2.2: Koroner anjiyografi kontrendikasyonları

Tablo-2.3: Koroner anjiyografi komplikasyonları

Tablo-2.4: FAR işleminde kullanılan vazodilatörler

Tablo-2.5: IVUS kullanım alanları

Tablo-2.6a: Avrupa 2014 miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu

Tablo-2.6b: Amerikan 2012 perkütan koroner girişim kılavuzu

Tablo-2.6c: Avrupa 2013 stabil koroner arter hastalığı kılavuzu

Tablo-4.1: Hastaların bazal karakteristik özellikleri

Tablo-4.2: FAR işlemine ait özellikler

Tablo-4.3: Gözlemcilerin tek tek değerlendirilmesi

Tablo-4.4: Gözlemcilerin kendi aralarındaki uyumu

Tablo- 4.5: FAR ve gözlemcilerin uyumunun her bir gözlemci için karşılaştırılması

Tablo-4.6: FAR ve çoklu gözlemcilerin uyumu

Tablo-4.7: Kappa değerlerinin yorumlanması

ÖZGEÇMİŞ

Bilge DURAN KARADUMAN 1985 yılında Samsun'da doğdu. İlk öğrenimini Ankara'da; orta ve lise öğrenimini İzmir'de tamamladı. 2003 yılında girdiği Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2009 yılında mezun oldu. 2010 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde asistan doktor olarak görev yapmaktadır. 2012 yılından beri evlidir.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle gelişmiş ülkeler ve batı dünyası olmak üzere tüm dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin büyük bir çoğunluğunu da koroner arter hastalığına (KAH) bağlı olan ölümler oluşturmaktadır. Her yıl yedi milyondan fazla kişi KAH nedeniyle ölmektedir ve bu, tüm ölümlerin %12.8'ini oluşturmaktadır (1). Ülkemizde de ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığına bağlı ölüm birinci sırada gelmektedir. TEKHARF çalışmasının 1990-2012 yıllarını kapsayan takip sonuçlarına göre 45-74 yaş kesiminde koroner kalp hastalığı kökenli ölümler her yıl 1000 erkeğin 7.6'sında, 1000 kadının 3.84'ünde gözlenmektedir ve Avrupa'da en yüksek olan ülkelerden biridir (2).

Kararlı anjina, tıkayıcı koroner arter hastalığının en sık görülen semptomudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 3.1 milyon erkek ve 3.3 milyon kadını etkilemektedir (nüfusun %3.8'i) ve her yıl yeni 400000 vaka eklenmektedir (3). Akut koroner sendrom (AKS), miyonekroz kanıtı olan veya olmayan akut miyokard iskemisinin tanısal ve patofizyolojik bir sürecidir ve unstabil anjina pektoris (USAP), non-ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünü (STEMİ) kapsamaktadır. Göğüs ağrısı öyküsü, elektrokardiyografi (EKG) ve kalp enzimleri testleri ile ayırt edilen klinik tanılardır. Amerika Birleşik Devleti'nde her yıl 1,4 milyon ve dünya çapında 4 milyondan fazla insan NSTE-AKS tanısı ile hastaneye yatırılmaktadır (4,5).

Çağdaş tıptaki gelişmeler koroner arter hastalığı tedavisinde gerek medikal gerekse perkütan koroner girişim (PKG) ve koroner arter bypass cerrahisi (KABC) tedavi metodlarının giderek daha fazla kullanılmasını olanaklı kılmıştır.

Giderek artan oranlarla yapılan koroner anjiyografi (KAG), koroner arter hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesinde bazı handikaplara sahiptir. Bunun önemli bir nedeni KAG sonrası lezyonların klinik pratikte sadece görsel olarak değerlendirilmesidir. Görsel olarak lezyonların anatomik özellikleri belirlenmektedir ancak yeni literatürde lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır.

1990'lı yıllarda epikardiyal koroner darlık ciddiyetinin intrakoroner basınç yoluyla değerlendirilmesi amacıyla 'Fraksiyonel Akım Rezervi' (FAR) geliştirilmiştir. Kalp hızı, kan basıncı gibi hemodinamik parametrelerden etkilenmemesi (6) nedeniyle, koroner arter darlığının fizyolojik

değerlendirilmesinde FAR altın standart olarak kabul edilmektedir. Anjiyografik açıdan ciddiyeti şüpheli olan koroner arter lezyonlarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan, anjiyoplasti işleminde yol gösterici olan, kullanılacak cihaz veya stent seçimi ve işlem sonrası sonucun değerlendirilmesinde etkili olan bir diğer yöntem ise 'İntravasküler Ultrasonografi (İVUS)'dir (7, 8).

FAR kullanımının önemi ile ilgili en önemli çalışmalar Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) ve FAME-2 çalışmaları olup burada elde edilen sonuçlarda; fonksiyonel bir değerlendirme olan ve lezyon sonrası basıncın azalması prensibine bağlı çalışan FAR yöntemi ile görsel olarak ciddi değerlendirilen ancak FAR ile ciddi akım azalmasına yol açmayan lezyonların medikal olarak takibi ile stentlemeye göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (9,10).

Ancak ülkemiz koşullarında her hastaya yoğun iş yükü altında ve teknik imkansızlıklar nedeniyle FAR uygulanması mümkün olamayabilmektedir. Tek operatörle yapılan değerlendirmeyle elde edilen verilerin FAR kadar objektif olmadığı açıktır. Literatürde gözlemciler arası ve hatta gözlemci içi değişken yorumlardan bahsedilmektedir (9). Ancak birden fazla gözlemci hata paylarını azaltarak FAR ile daha tutarlı sonuçlar verip veremeyeceği halen merak edilen ve araştırmaya açık bir konudur.

Bu nedenle çalışmamızda KAG'de orta derecedeki darlıkların ciddiyetinin FAR ile değerlendirilmesinin çoklu gözlemci ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Embriyolojisi

Kalbin vasküler sistemi embriyoda üç komponentten gelişir. İlk komponent intertrabeküler boşluktan dördüncü haftada oluşur. Bu boşluklar, endotelyal çizgi şeklinde ventriküler kaviteden trabekül boyunca uzanırlar. Altıncı haftada sinüs venosus orta kardiyak venden gelişir. Koroner arterler bulbus kordisten tomurculanarak oluşurlar. Sağ koroner arterdeki tomurcuklanma pulmoner konus, sağ ventrikül ve sağ apendiks arasındaki sulkusa doğru uzanır. Bu seyir boyunca sağ ve sol ventriküle müsküler dallarını verir. Sol koroner arter ise aortadan tomurcuklanır. Pulmoner trunkusun arkasından ve sol atriyal apendiksin altından geçer. İnterventriküler sulkusa geniş dallar verir. Sol atriyoventriküler sulkusa sirkumfleks arteri verir. Ana koroner arterlerden çıkan dallar miyokarda penetre olarak intertrabeküler boşlukta anastomozlar yaparlar.

2.2. Koroner Arter Anatomisi

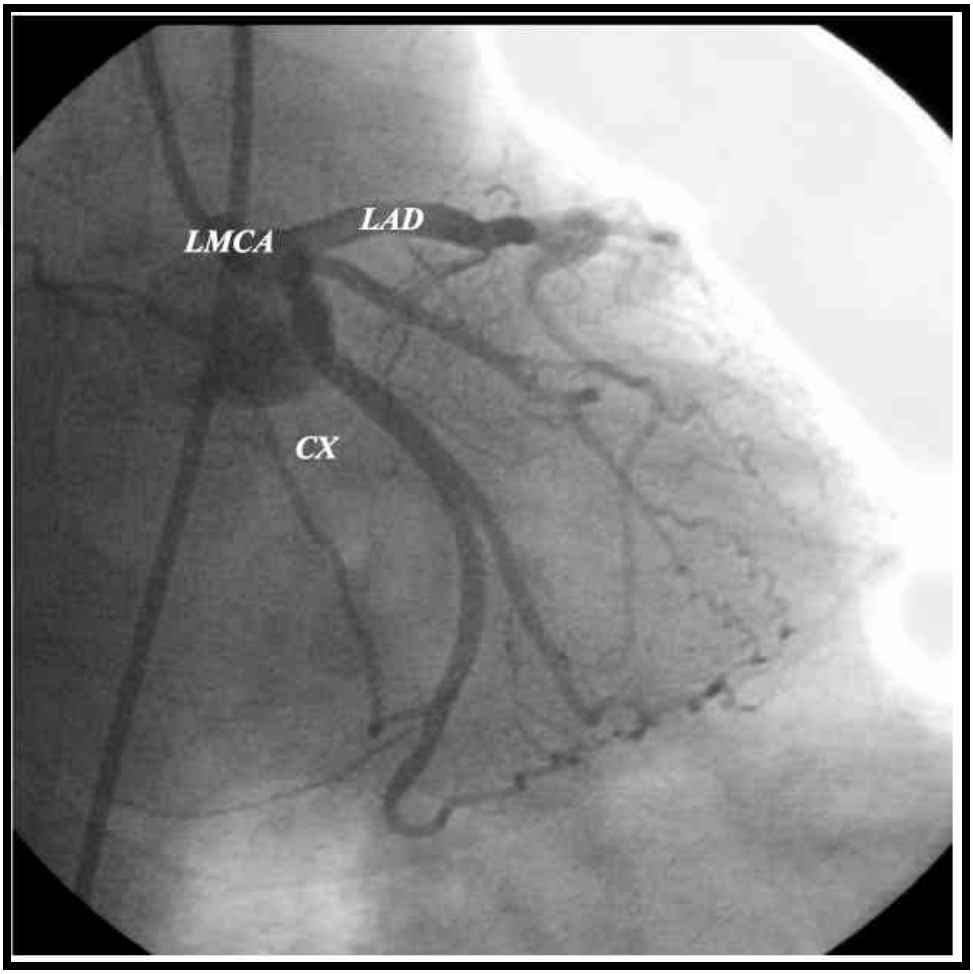
Koroner arterler, aorta ile miyokard içindeki kapiller yatak arasındaki damar yollarıdır. Sağ ve sol iki büyük koroner arter vardır. Sağ ve sol koroner arterler karşılıklı aort kapak yaprakçıklarının arkasından çıkarlar. Orifisleri sık olarak valsalva sinüslerin üst 1/3'ündedir. Aortik kapağın oblik yerleşiminden dolayı sol koroner arterin orifisi daha yukarıda ve arkadadır.

a) Sol ana koroner arter (LMCA, left main coronary artery): LMCA (Şekil-2.1), valsalvanın sol sinüsünden anterior-inferioruna ve pulmoner trunkus ile sol atriyal appendiks arasında sola doğru seyreder.

b) Sol ön inen koroner arter (LAD, left anterior desendan): LMCA'dan çıkar çıkmaz, pulmoner konusun hemen arkasında birinci septal dalını verir. LAD (Şekil-2.1), kalp apeksini dolandıktan sonra 1-2 cm ilerleyerek bifurkasyon şeklinde sonlanır. LAD'nin sol ventriküle verdiği yan dallara diagonal arterler adı verilir. Diagonal damarlar süperiordan inferiora doğru isimlendirilir. LAD birçok septal perforatör dallar ile septumun ön 2/3'ünü ve apikal kısmını besler. Diagonal arterler sol ventrikülün anterolateral bölgesini beslerler. İlk üç diagonal arter genellikle gelişmiştir. Diğerleri çok incedir.

c) Sirkumfleks koroner arter (Cx, circumflex): Sol koroner arterden çıkar (Şekil-2.1), atriyoventriküler oluk boyunca sol atriyal apendiks altına doğru bir rota çizer. Seyri boyunca sol

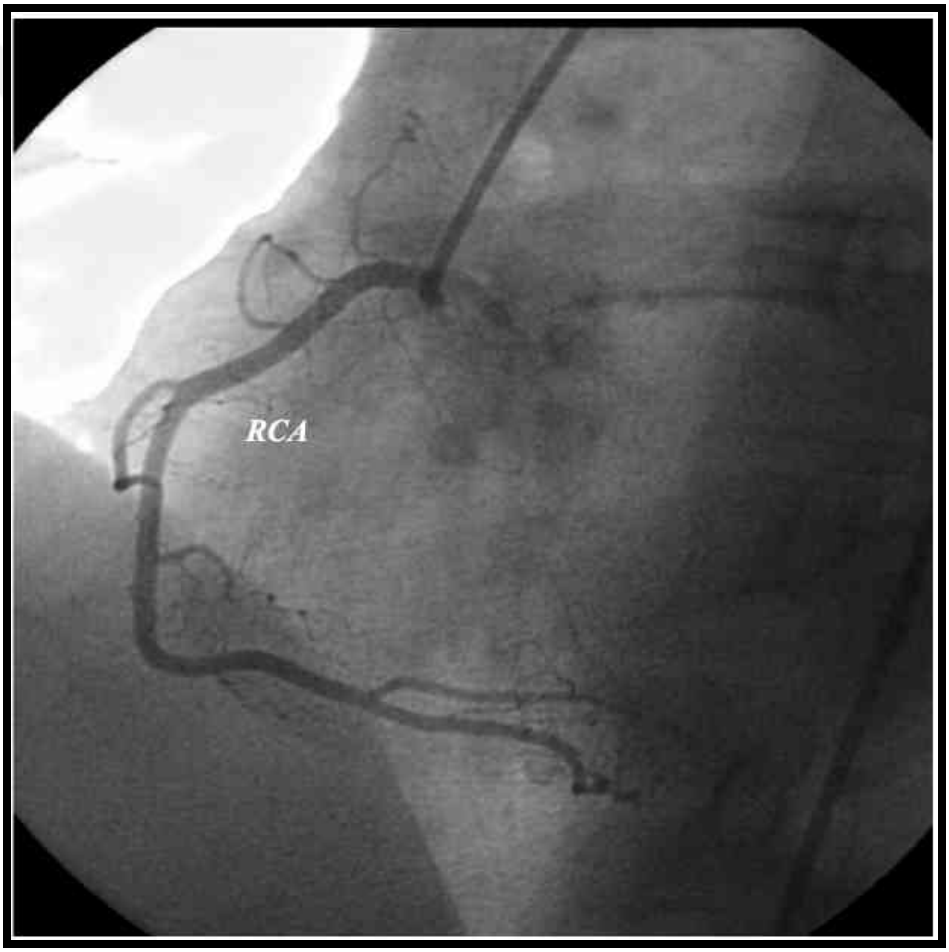
ventriküle çeşitli yan dallar verir. Sirkumfleks arter dalları birinci marjinal, ikinci marjinal gibi isimler alır. Sol koroner arter dominatlığı olanlarda sirkumfleks dal aşağı doğru son bir dal olan posterior desendan koroner arteri verir. İnsanların %10'unda sirkumfleks posterior interventriküler sulkusa kadar uzanabilir ve bu durumda atriyoventriküler nodu besler. Bu tip dolaşım 'sol dominant', 'predominant' olarak tanımlanır.



Şekil 2.1: Koroner anjiyografik olarak LMCA, LAD ve Cx görüntüsü. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivinden alınmıştır.

d) Sağ koroner arter (RCA): RCA (Şekil-2.2), valsalva sinüsünün sağ ön kısmından çıktıktan sonra atriyoventriküler alan boyunca aşağı doğru epikardial yağ dokusu içinde seyreder. Sinoatrial düğüme giden arter sağ koroner arterin ilk 2 cm'sinden çıkar. İnsanların %90'ında atriyoventriküler sulkustan posteriyor interventriküler sulkusa doğru uzanır ve anjiyografik olarak sol anterior oblik pozisyonda 'c' şeklinde görülür. Atriyal dalların çoğu sağ koroner arterden çıkar ve bunların sol koroner arter

dolaşıma etkisi çok azdır. Sağ koroner arterin diğer dalları, akut marjinal dal ile anteriyor ventriküler daldır. Birçok hastada sağ koroner arter bifurkasyon yaparak, posterior desendan arter ve sağ ventriküle posterior dallarını verir. Posterior desendan arter, posterior interventiküler sulkusta ilerleyerek apekse kadar uzanır. Bazı küçük dallar, septumu deler ve septumun 1/3 arka kısmını besler. Atriyoventriküler nod arteri insanların %90'ında sağ koroner arterden çıkar. Sol ventrikülün diyafragmatik yüzü hangi arter tarafından kanlanıyorsa o koronere 'dominat koroner' adı verilir. İnsanların %90'nında sağ dominant, %10'unda sol dominanttır.



Şekil-2.2: Koroner anjiyografik olarak RCA görüntüsü. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivinden alınmıştır.

2.3. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi

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

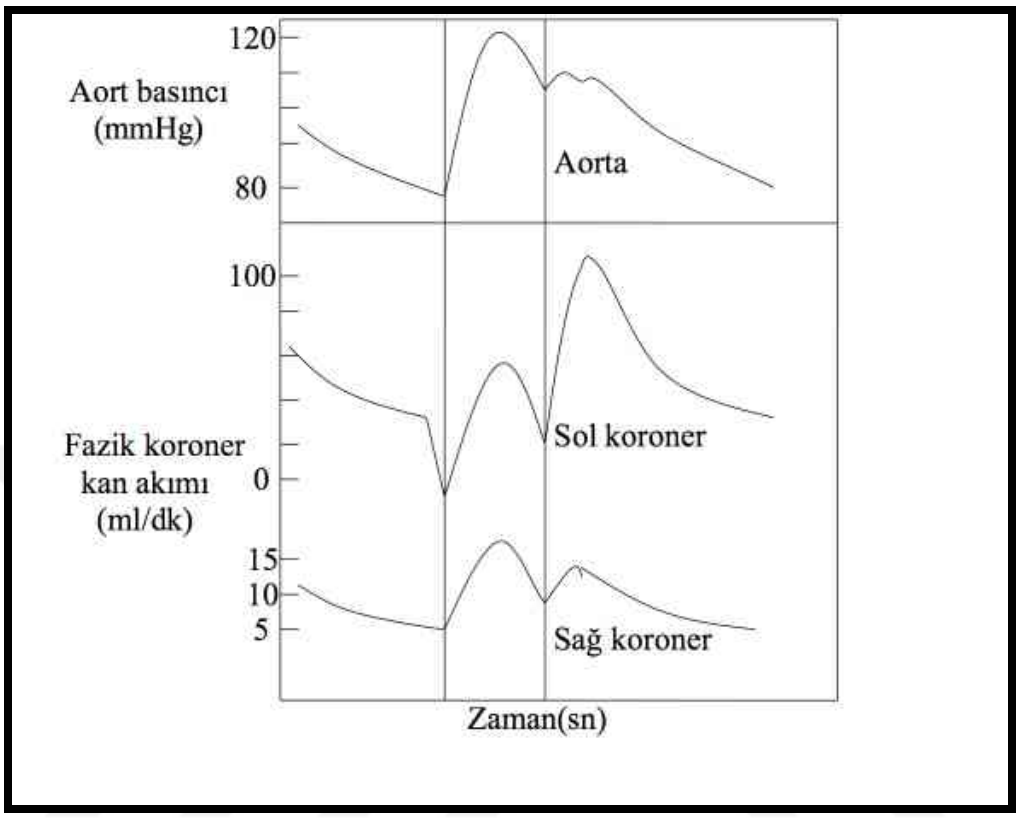
Miyokardiyal oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengesizlik kontraktil disfonksiyon, aritmiler, infarktüs ve olası ölümle ilişkili olan miyokardiyal iskemiye yol açar. Koroner kan akımı ve farklı bölgelerdeki akım mekaniklerinin bilinmesi bize miyokard iskemisinin klinik prezantasyonlarını anlama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

Normal koroner dolaşım, ihtiyaç halinde 5-6 kat arttırabilir (11). Koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine *'koroner vasküler rezerv'* denir. Koroner kan akımı (KKA) 70-90 ml/100gr/dk, O_2 tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Koroner sinüs O_2 içeriği 5 ml/100 ml kan, $\%O_2$ satürasyonu %30, pO_2 18- 20mmHg'dır. O_2 isteğindeki artış KKA artışıyla karşılanır (12).

2.3.1. Koroner kan akımını etkileyen fiziksel faktörler

KKA'nın major belirleyicileri arteryel basınç gradyenti (aortik-sol ventrikül diastolik basınç farkı) ve diyastol süresidir. Bununla birlikte aşırı yüksek diyastolik basınç, otoregülasyondan dolayı gereksiz perfüzyona neden olmaz. Diğer bir deyişle, perfüzyon basıncı çok düşük olduğu zaman koroner dolaşım maksimal dilatedir ve KKA lineer olarak perfüzyon basıncı ile ilişkilidir (13). KKA, miyojenik değişikliklerle sağlanan otoregülasyon ile oldukça geniş bir perfüzyon basıncı aralığında devam eder. KKA, ateroskleroz, konjenital anomaliler, tromboz ve vazokonstrüksiyon gibi efektif perfüzyon basıncını azaltan bazı faktörlerle azalabilir (14).

Ventrikül sistolü sırasında, sol ventrikül (LV) intramiyokardiyal basıncı, LV kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşar ve miyokard içine penetre olan damarlar belirgin şekilde kompresyona uğrarlar, ileri akım engellenir; hatta bazen geri akım oluşur (15). Sistol sırasında koroner damarların kıvrılma hareketi yapması (twisting) ile oluşan sıyrılma (shear) stresinin artışı ile de KKA engellenir (16). Bunların sonucunda LV, kan akımının çoğunluğunu diyastolde alır; oysa RV sistol ve diyastolde hemen hemen eşit derecede kanlanır (Şekil 2-3). Buna bağlı olarak da taşikardi esnasında O_2 tüketimi artışı yanında diyastol süresi de azalarak miyokard iskemisi kolaylaşır.



Şekil-2.3: Sol ve sağ koroner arterlerdeki fazik koroner kan akımının karşılaştırılması (Copyright 2008 by Saunders an inprint of Elsevier Inc.)

2.3.2. Koroner kan akımını etkileyen metabolik faktörler

KKA, normalde miyokard O_2 gereksiniminin artmasıyla doğrusal olarak artar ve bu artışın çoğu metabolik otoregülasyona sekonder olarak gelişen koroner vazodilatasyon ile gerçekleşir. Bu metabolik otoregülasyondan bazı metabolik vazodilatörler ve mediyatörler sorumludur. Adenozin monofosfatın (AMP) yıkım ürünü ve güçlü vazodilatör özelliği olan adenozin, koroner direncin (resistans) metabolik kontrolünde major rol oynar. Diğer potansiyel mediyatörler, diğer nükleotidler, CO_2, EDRF (Endothelium-derived relaxing factor) ve pH konsantrasyonudur (12). Koroner dolaşımın normal kontrolünde mediyatör olarak K^+, Ca^{++} veya osmolalite rol almaz. Parsiyel oksijen basıncının (pO_2'nin) düşmesi, koronerlere direkt etkiden ziyade diğer mediyatörlerinin salınımını etkileyerek koroner resistansı etkiler. Lokal olarak üretilen Anjiyotensin 2 (AgII), inotropik ve koronotropik etkilerinin yanında koroner akımı da modüle eder (17). Endotel, nitrik oksit (NO) ve endotelin gibi maddeleri

salarak koroner tonusun modülasyonunda önemli rol alır.

Çoğu prostoglandinler koroner vazodilatasyon yapmalarına rağmen koroner dolaşımın normal kontrolünde bir rolleri olup olmadığı bilinmemektedir. Tromboksan A2 (TXA2), seratonin ve vazopresin vazokonstrüktör etki yaparlar (18). Lokal ateroskleroz, bu vazokonstrüktör etkileri arttırabilir (19). Lokal olarak endotel kaybı veya endotel fonksiyonu kaybı EDRF mekanizmasını bozar; bu durumda Asetilkolin (Ach) paradoks etkiyle vazokostriksiyon yapar (20).

2.3.3. Koroner kan akımını etkileyen hümoral faktörler

KKA'yi etkileyen humoral faktörler şöyle sıralanabilir:

- Koroner damarlarda, katekolaminlerden noreinefrin (NE) ve epinefrin (E), direkt etkiyle vazokonstrüksiyon, inotropi ve kronotropiyi arttırarak, indirekt etkiyle vazodilatasyon yapar; dopaminin etkileri doza bağlı olarak değişir, genelde hafif vazodilatasyon yapar. AgII direkt vazokonstriktör etki gösterirken prostaglandin (PG) E2 ve F salınımını arttırarak bu etkisini bir miktar azaltır. Vazopresinin yüksek konsantrasyonları direkt koroner vazokonstriksiyon yaparken tiroid hormonları ve glukagon indirekt etkiyle vazodilatasyon yaparlar (21).
- Adenozin ve Ach belirgin koroner vazodilatasyon yaparlar.
- Polipeptidler de olasılıkla KKA regülasyonunda önemlidirler. Bradikinin, Substans P ve vazointestinal peptid (VIP) vazodilatör etkiyle akımı arttırırlar. Nöropeptid tirozin Y, sinir uçlarından NE ile birlikte salınır; bazı durumlarda koroner spazmda önemli rol oynar. Kalsitonin gen ilişkili peptid, endotel bağımlı vazodilatasyon yapar; ancak bu peptidin rolü tam olarak bilinmemektedir (22,23,24).
- Prostaglandinlerden TXA2 vazokonstrüksiyon yaparken prostasiklin I_2 vazodilatasyon yapar (21).

2.3.4. Koroner kan akımını etkileyen nöral faktörler

Sempatik sinirler yaygın olarak koroner arter ve venlerde sonlanırlar. Büyük damarlarda α ve β2, küçük damarlarda ise dominant olarak β2 adrenerjik reseptörler vardır; bu damarlar β1 reseptör içermezler (25).

Sempatik sinirlerin uyarılması direkt vazokonstrüktör etki gösterir; ancak bu etkileri pozitif inotropik ve kronotropik etkiyle oluşan miyokard metabolizma artışına sekonder vazodilatasyonla yok edilir (26).

Deneysel olarak parasempatik liflerin uyarılması Ach aracılı vazodilatasyon oluşturmasına rağmen intakt organizmada negatif inotropik ve kronotropik etkiyle sekonder vazokonstriksiyona neden olur. Ancak vasküler parasempatik innervasyon çok az olduğu için bu etkisi de çok küçüktür.

2.3.5. Koroner kollateral dolaşım

Koroner kollateral dolaşımın gelişiminin mekanizması ve uyarıcıları kesin olarak bilinmemektedir (27). Hipoksinin major etkisi vardır. Hipoksi, vazodilatör metabolitlerin salınımına yol açar. Önceden var olan, düz kas içermeyen mikroskopik kollateral damarlarda duvar stresi ve basınç artar ve damar duvarında hasar meydana gelir. Bu başlangıç hasar-onarım proçesleri ve konstrükte ve dilate edici ajanlara cevap verebilen düz kas hücrelerine sahip geniş lümenli-kalın duvarlı damarların gelişmesiyle takip edilir. Fibroblast uyarıcı faktör, bu kollateral akımı arttırıcı etki gösterir. Önceden hipoksi ile oluşan kollateraller, sonradan akımda yeterli düzelme olsa bile devam edebilirler.

2.3.6. Koroner kan akımının dağılımı

Son kanıtlar, LV'ye olan kan akımının O_2 isteğiyle yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde, subendokardiyumun subepikardiyumdan %10-30 daha fazla O_2 tükettiği ve bu yüzden daha fazla kan aldığı gösterilmiştir (28). Ancak miyokard O_2 ihtiyacının arttığı durumlarda bu oran eşitlenir. İnsanda olan KKA, istirahatte her tabakada eşit orandadır. O_2 ihtiyacı arttığında (taşikardi, hipertrofi, yaşlanma, diyastolik basınç artışı gibi) ise subendokardiyal miyokard tehlikeye düşer.

2.4. Koroner Akım Hemodinamisi

Koroner anjiyografi ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri koroner arter darlığının bu arterin suladığı miyokardiyal segmentte yarattığı hemodinamik etki konusunda bilgi sağlamamaktadırlar. Öte yandan, koroner arter darlığının şiddetinin fizyolojik/hemodinamik yönden değerlendirilmesinin sağlayacağı bilgiler koroner arter hastalığının tedavi ve takibinde ileri derecede yol göstericidir. Öyle ki, bir koroner arter darlığının tespiti durumunda; bu lezyon hastanın semptomlarından sorumlu mudur ve lezyonun tedavi edilmesi (perkütan koroner girişim veya cerrahi revaskülarizasyon ile) hastanın semptomlarını iyileştirir mi sorularına yanıt aranması gerekir. Bu sorulara yanıt vermede yetersiz kalan konvansiyonel ve yeni gelişen görüntüleme yöntemlerinin yanı

sıra koroner akım mekanikleri ve miyokardiyal kan akımını hesaba katan koroner içi hemodinamik ölçümlerin yapılması koroner lezyonun fizyolojik açıdan değerlendirilmesi bakımından son derece önemli bilgiler sağlar. Bu amaçla kullanılan en önemli 2 inceleme yöntemi basitçe özel mikrosensörler ile koroner içi basınçların ölçülmesi yoluyla hesaplanan *'miyokardiyal fraksiyonel akım rezervi'* ve koroner içi akım hızlarının ölçülmesi ile saptanan *'koroner akım rezervi'* dir.

Koroner arter hastalığı kavramı yalnızca epikardiyal koroner arteri ilgilendiren aterosklerotik/aterotrombotik patolojileri değil, koroner arterin suladığı miyokardiyal segmentin kapiller dolaşımının patolojilerini de kapsar. Bir koroner arterdeki epikardiyal darlığın bu koroner arterin suladığı miyokardiyal segmentte yarattığı hemodinamik etkinin tespitinde kullanılan yöntemler de bu bölgedeki mikrodolaşımın dilatasyon kapasitesinin sınanması temeline dayanır. Maksimal miyokardiyal perfüzyonu azaltan, yani miyokardiyal iskemiye yol açan faktör koroner rezistansı arttıran bir epikardiyal darlık olabileceği gibi mikrodolaşımın kontrol mekanizmalarındaki bozulma da olabilir. Dolayısıyla, koroner anjiyografi gibi görüntüleme yöntemlerinin ve hemodinamik ölçümlerin bir arada kullanılması tedavi stratejisinde major değişikliğe yol açabilecek olan koroner arter hastalığının epikardiyal ve mikrovasküler komponentlerinin miyokardiyal iskemiye bağımsız katkılarının belirlenmesinde de ileri derecede fayda sağlar.

2.4.1. Koroner kan akımının kontrolü

Diğer tüm organların aksine, koroner kan akımı baskın olarak diyastol sıranda sağlanır. Sistol sırasında akım düşüktür. Maksimum vazodilatasyon sırasında; diastolik akım daha da artar. Sistolik akımda ise artış diastole göre daha azdır. Genelde hiperemide sistolik komponent total akımın %25'inden azdır. Tersi de koroner venöz akımda olur: Sistol sırasında yüksek, diastol sırasında düşüktür (29,30). Böylece; her ne kadar miyokardiyal kontraksiyonun devamı için koroner perfüzyon gerekse de koroner perfüzyon için de bir resistan etki gerekir. Bu resistan etki ventrikül basıncı ya da değişen miyokardiyal esneklikle ilgilidir.

a) Ventrikül basıncının etkileri: Sağ ve sol akım sinyalleri arasındaki farklar sistolik inhibisyonun ventriküller arasındaki basınçla ilgili olduğunu gösterir. Küçük bir sağ koroner arterde kan akımı kalp siklusu üzerinde eşit dağılır. İntraventriküler basınçla kan akımının sistolik inhibisyonu konsepti; pulmoner hipertansiyonda sağ koroner arterdeki sistolik kan akımının bozulması ile de desteklenmektedir (31). Transmural miyokardiyal akım bozukluğu ile doku basıncı arasındaki ters ilişki

de bu konsepti güçlendirmektedir (32).

b) Zamanla değişen elastikiyet: Atan kalpte bypass cerrahisinde olduğu gibi kalp atarken koroner akımın pulsatil ama boş olması ventriküldeki deformasyonun doku basıncına atfedilir (33). Geçmişte yapılan deneyler; koroner arter kan akımının, sol ventrikül basıncından ziyade ventrikül duvarının kontraktilitesi ile ilgili olduğunu göstermiştir (34,35).

c) Miyokard kan akımının düzenlenmesi: Kalbin mekanik ve elektiriksel aktivitesinin devamlılığı, bazal durumda kardiyak debinin yaklaşık %5'i olan miyokard perfüzyonun devamlılığına bağlıdır. Normal epikardiyal koroner arterlerin varlığında, koroner akım miyokard akımına ya da beslenme akımına eşittir. Dinlenme durumunda bile miyokardın oksijen ihtiyacı (8-10 ml/dk/100 gr doku) iskelet kasının oksijen ihtiyacından (0, 5 ml/dk/100 gr doku) fazladır (36). Koroner arterlerin yapısı yüksek oksijen tüketimine uygundur. Miyokard dokusunun oksijen tüketiminin yüksek olmasına bağlı olarak koroner sinüsteki oksijen satürasyonu diğer venöz sistem oksijen satürasyonuna göre %20 daha düşüktür.

Miyokard dokusunda oksijen ekstraksiyonu maksimum düzeydedir. Bu yüzden miyokardın artan oksijen ihtiyacında oksijen ekstraksiyonu daha fazla artamayacağından artan oksijen ihtiyacını koroner dolaşım ancak koroner kan akımını artırarak karşılayabilir. Bu nedenle artan metabolik aktivite ile miyokard kan akımı arasında lineer bir ilişki vardır (37). Miyokard kan akımı internal otoregülasyon, eksternal kompresif etkiler, nöral regülasyon, metabolik ihtiyaç ve endotel içi faktörlere bağlı olarak düzenlenir.

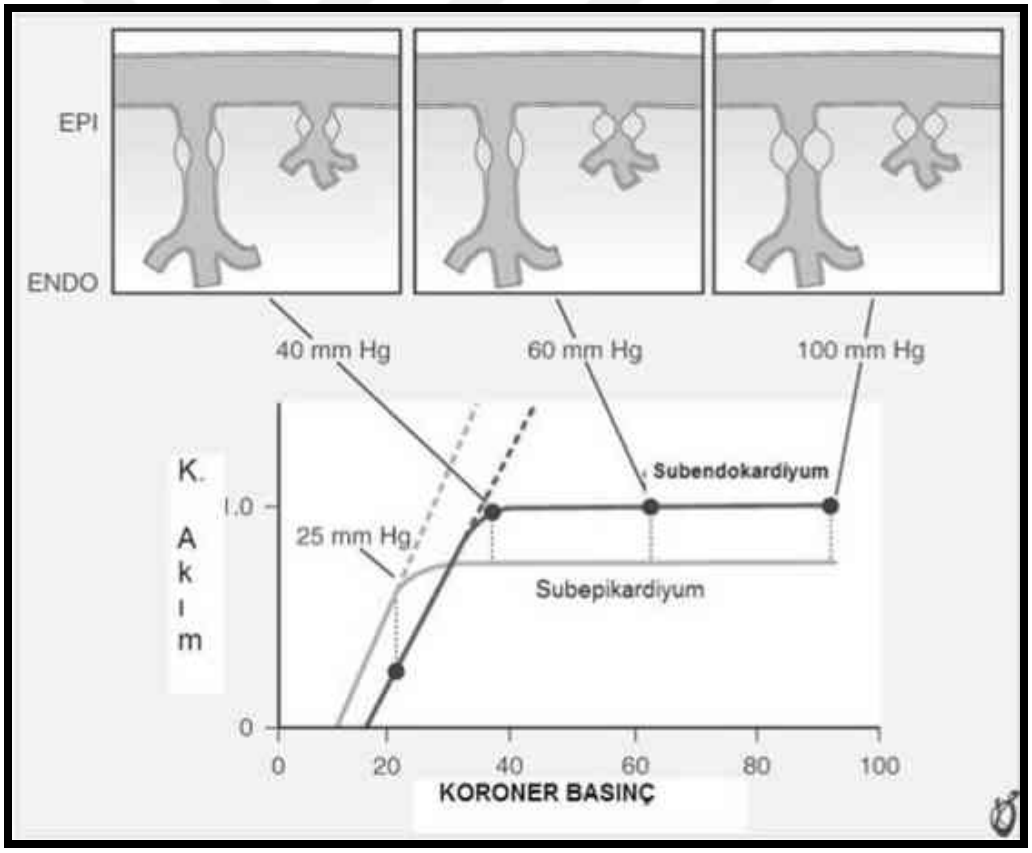
2.4.2. Otoregülasyon temelinde koroner rezerv kavramı

MVO_2 sabit kalmak koşuluyla koroner kan akımı, koroner arter basıncı aortik basıncın altına düşse de (örneğin koroner arterde ciddi epikardiyal darlık varlığında bu darlığın distalinden basınç teliyle kaydedilen basınç aort basıncının çok altındadır) otoregülatuar mekanizmalar sayesinde geniş bir aralıkta sabit kalır (38).

Yani normal otoregülatuar sınırlar içerisinde koroner akım perfüzyon basıncından bağımsızdır. Fakat ortalama koroner basıncı otoregülasyonun alt sınırının ötesinde düşer ise koroner akım basınç bağımlı hale gelir ve subendokardiyumda iskemi oluşur. Otoregülasyonun alt sınırı ise subendokardiyum için 40 mmHg (ortalama koroner basınç), subepikardiyum için 25 mmHg (Şekil-2.4) ve üst sınırı ortalama 130 mmHg'dır. Ortalama koroner içi basıncın bu derecede düşmesine rağmen

koroner akımın sabit kalmasını sağlayarak miyokardı iskemiden koruyan temel otoregülatuar mekanizma koroner rezistans arterlerin vazodilatasyon kabiliyetidir. Epikardiyal koroner arterler ve prearteriyoler damarlar koroner kan akımına anlamlı bir rezistans oluşturmazlar (39).

İstirahat koroner kan akımı normal hemodinamik koşullarda 0.7-1 ml/dk/gm olup farmakolojik vazodilatör uyaranlar (adenozin, papaverin) bu miktarı rezistans damarların/prearteriyoler sfinkterlerin relaksasyonu yoluyla beş katına dek arttırabilirler. Yani, koroner rezistans damarlar vazodilatasyon kabiliyeti ile koroner kan akımının normal hemodinamik koşullar altında 3-5 katına çıkmasını sağlayabilirler. Bu durum, yani akımın farmakolojik vazodilatör uyaranlar ile normal istirahat değerlerinin üzerine çıkarılması, *koroner rezerv* kavramının temelini oluşturur (40).

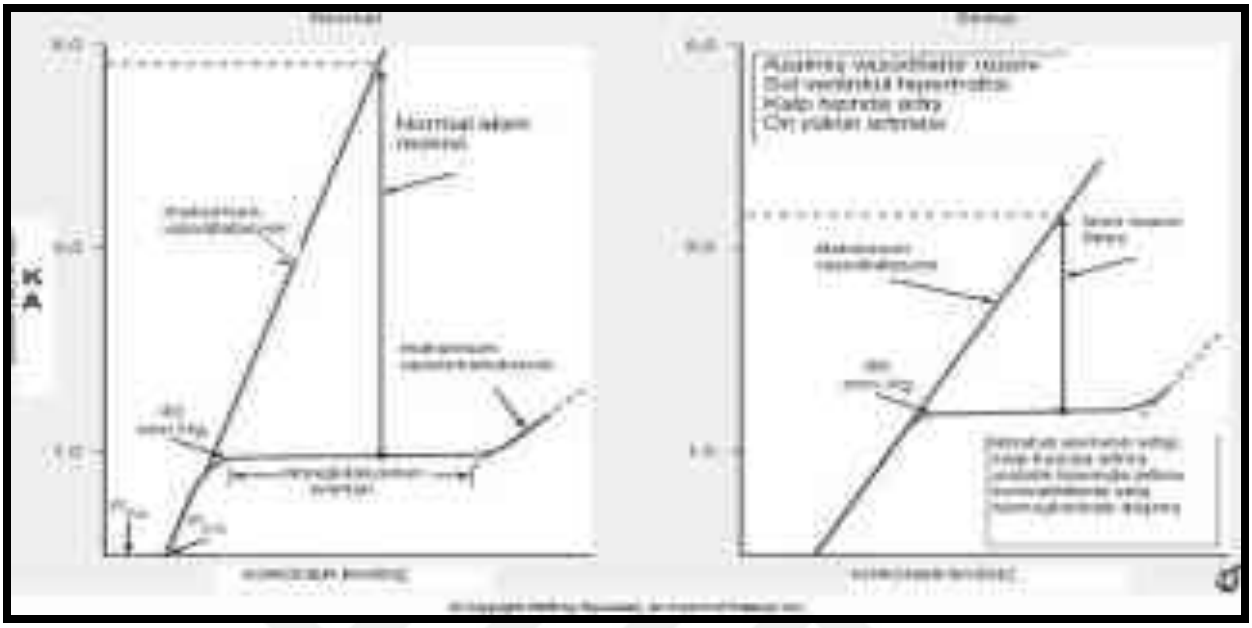


Şekil-2.4: Subendokardiyal ve subepikardiyal otoregülasyon sınırlarının farklılıkları. Subendokardiyumda sistolik kompresif etkiler daha fazladır. 60 mmHg'lik bir ortalama koroner arter basıncı varlığında prearteriyoler sfinkterler kısmen kasılı iken basımç 40 mmHg'ye düştüğünde tüm subepikardiyal rezistans arteriyoller maksimum dilate olmuştur. Subepikardiyumda ise ortalama koroner basınç 25 mmHg'nin altına düşmedikçe rezistans arteriyollerde tam relaksasyon gerekmez. (Copyright 2008 by Saunders an inprint of Elsevier Inc.)

Düşük perfüzyon basıncı durumunda özellikle rezistans damarlar ve prearterioler seviyede bulunan sfinkterler maksimum seviyede dilate olarak koroner kan akımını fizyolojik sınırlar içerisinde tutmaya çalışır. Fakat perfüzyon basıncı 40 mmHg'nin altına düşer ise zaten maksimal dilatasyon durumunda olan rezistans damarlar daha fazla kompansasyon gösteremeyeceklerinden koroner akım süratle ve lineer olarak düşer. Yani, maksimum vazodilate kalpte koroner akım koroner perfüzyon basıncına bağımlı hale gelir (Şekil-2.5).

Bu noktada koroner akım rezervini maksimal vazodilatasyondaki koroner kan akımının istirahat halindeki koroner kan akımına oranı şeklide tarif edersek istirahat kan akımını arttıran faktörlerin koroner akım rezervini azaltması beklenebilir. İstirahattaki koroner akımını arttıran faktörler ise MVO_2'yi arttıran sistolik kan basıncının artması, kalp hızının artışı veya kontraktilitenin artışı gibi faktörlerdir. Ayrıca, anemi ve hipoksi gibi oksijen sağlanımının azaldığı durumlar da istirahat koroner akımını arttırarak koroner akım rezervini azaltır. Koroner vazodilatör rezerv diyastol zamanının kısalması (taşikardi) veya diyastolik perfüzyonun kompresif belirleyicilerinin (ön yük: sol ventrikül diyastol sonu basıncı) arttığı durumlarda azalır (Şekil-2.5).

Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı da vazodilatör kapasiteyi önemli ölçüde azaltarak koroner akım rezervini düşürür. Bu sayılan durumların varlığı otoregülasyonun alt sınırını 60 mmHg'ye dek arttırarak epikardiyal koroner arterlerde major bir daralma olmaksızın iskemi oluşmasına sebep olabilirler. (36)

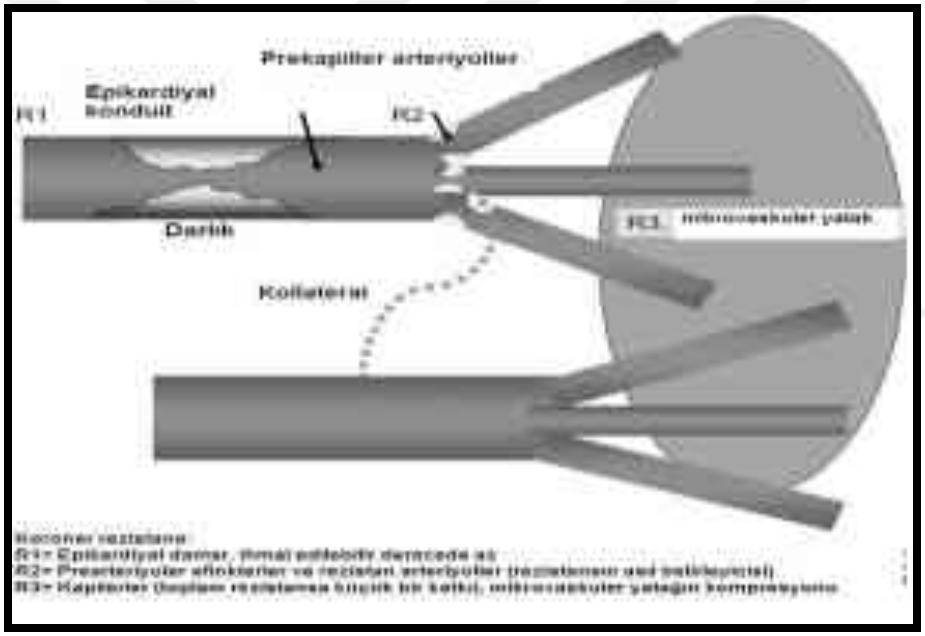


Şekil-2.5: Koroner akımın otoregülasyon ile normal şartlarda ve stres koşullarında düzenlenmesi. Normal kalp koroner kan akımını koroner perfüzyon basıncının geniş bir aralık içerisinde (otoregülasyon sınırları) değişmesine rağmen sabit tutar. Koroner kan akımı vazodilatör uyaran altında 5 kata dek artabilir (koroner rezerv). Otoregülasyonun alt sınırı olan 40 mmHg sınırı aşıldığında koroner akım (KA) hızla düşer. Koroner içi basınç sağ atriyum basıncına gerilediğinde koroner kan akımı durur (Pf : sıfır akım basıncı). İstirahat koroner akımının artışı veya azalmış vazodilatör rezerv koroner akım rezervini azaltır (stres). (Copyright 2008 by Saunders an inprint of Elsevier Inc.)

2.4.3. Koroner vasküler rezistans

Toplam koroner vasküler rezistans birbiri ile seri bağlı 3 dirençten oluşur (Şekil-2.6). İlki olan epikardiyal koroner arteri ilgilendiren rezistans pratik olarak yok sayılabilir. Öyle ki, epikardiyal koroner arterler koroner kan akımına karşı bir rezistans yaratmazlar. Ancak, epikardiyal koroner arterdeki darlık %90 ve üzerinde daralma yapması durumunda toplam koroner rezistansın artışına katkıda bulunabilir. Koroner vasküler rezistansın en önemli komponentini mikrosirkülasyonun rezistans arter ve arteriolleri oluşturur. Bu komponent aynı zamanda dinamik özellikler gösterir ve dokunun artan metabolik ihtiyaçları ve fiziksel etkiler (intraluminal basınç artışı, shear stres vb) gibi değişkenlerin etkisi ile toplam vasküler rezistansın ana ayarlayıcısıdır. Koroner kapilerlerin toplam rezistansa katkısı maksimum vazodilate kalpte ancak %20 olacak şekilde çok azdır. Üçüncü komponenti ise kompresif rezistans olarak adlandırabiliriz ve isminden de anlaşılacağı üzere kalp siklusu boyunca sürekli değişir. Sol ventrikül içerisindeki sistolik basınç ve kardiyak kontraksiyon ile ilişkilidir. Örneğin kalp yetersizliğinde artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncının subendokardiyal

mikrosirkülasyon üzerine yapacağı pasif kompresyon total koroner rezistansı arttırabilir. Mikrosirkülasyonun rezistansının (ki total vasküler rezistansın ana belirleyicisidir) belirlenmesi için gereken koroner içi basınç ve akım ölçümlerinin eş zamanlı olarak yapılabilmesi de son zamanlarda geliştirilen teknolojiler ile mümkün olmuştur. Tek bir 0.014 inçlik kılavuz tel üzerine yerleştirilmiş basınç ve akım sensörleri veya basınç ve ısı sensörleri (termodilüsyon prensibi) vasıtasıyla mikrosirkülatuar direnç kantifiye edilebilmektedir. Ohm kanunundan yola çıkarak *rezistans: basınç farkı/akım* formülü uygulanarak mikrovasküler rezistans hesaplanabilir ki bu bulunan değer epikardiyal lezyon varlığında bile geçerlidir (mikrovasküler rezistans epikardiyal darlığın şiddetinden etkilenmez).



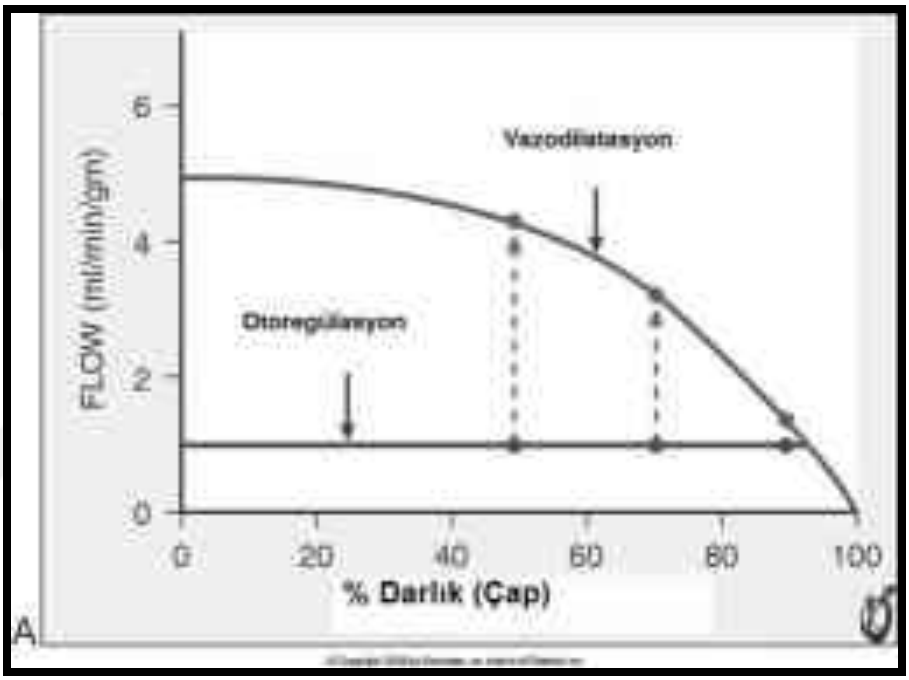
Şekil-2.6: Koroner vasküler rezistans (Copyright 2008 by Saunders an inprint of Elsevier Inc.)

2.4.4. Koroner arter darlığı ve basınç-akım ilişkileri

Epikardiyal koroner arterde stenoz rezistansının major belirleyicisi lezyon bölgesindeki minimum kesitsel alandır. Rezistans kesitsel alanın karesiyle ters orantılı olduğu için, kesit alanındaki ufak bir değişiklik rezistansı ileri derecede arttırabilir.

Stenotik segmentin uzunluğunun rezistans ile ilişkisi ise daha kabadır. Koroner arter lezyonunun yarattığı daralma derecesi arttıkça transstenotik gradient artar. Transstenotik gradientte artış darlık %50 ve üzerinde ise daha belirgindir. Transstenotik gardient artışı mikrosirkülasyonun

perfüzyonunun temel belirleyicisi olan distal koroner basıncının düşmesine yol açar. Benzer şekilde, istirahat şartlarında epikardiyal koroner arter darlığının ciddiyeti koroner akım üzerine otoregülatuar mekanizmaların devreye girmesiyle negatif etki yapmaz iken, darlığın ciddiyetinin %50 ve üzerine ulaşması koroner vazodilatör rezervin azalması yoluyla maksimal hiperemik koroner akımın azalmasına yol açacaktır (Şekil-2.7).



Şekil-2.7: Epikardiyal darlık ve koroner kan akımı ilişkisi. Epikardiyal darlığın şiddeti artmakla birlikte istirahat halinde koroner kan akımı otoregülatuar mekanizmaların devrede olması sebebiyle sabit kalır. Ancak %50 ve üzerine ulaşan daralma durumunda vazodilatör yanıt azalmaya başlayıp koroner akım rezervinin azalmasına sebep olur. (Copyright 2008 by Saunders an inprint of Elsevier Inc.)

2.5. Koroner Akım Rezervi

2.5.1. Koroner akım rezervi kavramı ve hesaplanması

Koroner akım rezervi (KAR) veya diğer bir adlandırma ile 'koroner vazodilatör rezerv' koroner rezistans damarların vazodilatör kapasitesini ifade eder. *'KAR = Maksimum koroner kan akımı/bazal koroner kan akımı'* formülü ile hesaplanabilir. Bu index (KAR), koroner arter lezyonlarının fizyolojik önemini belirlemede sıklıkla kullanılan bir parametredir (Şekil-2.8). Koroner arterde kan akım hızlarının ölçümünü mümkün kılan koroner içi doppler telleri vasıtasıyla bazal şartlarda ve

farmokolojik vazodilatasyon altında (adenozin veya papaverin) koroner içi akım hızları ölçülmesi esasın dayanır (41). Basitçe maksimum vazodilatasyonda ölçülen hızın bazal şartlarda tespit edilen hıza bölünmesi ile hesaplanır. Önemli olarak, kullanılan vazodilatörlerin (adenozin veya papaverin) epikardiyal koroner arter çaplarında değişme yapmaksızın sadece mikrosirkülasyonun vazodilatasyonunu sağladığı düşüncesinden hareket edilir. Bu durumda oransal bir ifade olan KAR formülünün pay ve paydasında yer alan koroner kan akımı, *hız x alan* formülü ile bulunacağından ve epikardiyal koroner arterin kan akım hızının kaydedildiği noktadaki alanının bazal ve hiperemik şartlarda değişmediği noktasından yola çıkarak formül kısaca hiperemik akım hızı/bazal akım hızı şeklinde basitleştirilir.

Normalde KAR değerleri 3-5 arasında olmakla birlikte darlık derecesi %50'yi geçmeye başlamasıyla süratle düşer. Bu fiks epikardiyal lezyonun yarattığı darlık derecesi arttıkça arteriyoler rezistans damarlar ve kapilerler istirahat halinde iken bile koroner kan akımını normal sınırlarda tutmak için dilate haldedirler. Dolayısıyla, intrakoroner doppler teli ile lezyonun fizyolojik önemini belirlemeye yönelik ölçümler esnasında uygulanan eksternal vazodilatatör ajanlar (papaverin, adenozin) ile yaratılan mikrovasküler dilatasyona yanıt verirlilikleri sınırlıdır ve KAR'i ciddi darlıklarda normal değerinin alt sınırının altında bulunur (<2). KAR değerinin <2 olması indüklenebilir miyokardiyal iskemiyi %90'ın üzerinde özgüllük ve duyarlılık ile tayin eder. Epikardiyal darlığın %90'ı geçmesi ise bazal akım hızının da düşmesine sebep olarak otoregülasyonun sınırları aşılır ve koroner vazodilatör rezerv tamamen tüketilir. KAR değerinin 2'nin altında bulunması indüklenebilir miyokard iskemisinin varlığının ifadesidir.

Yapılmış nispeten geniş katılımlı bir çalışmada çeşitli hasta gruplarına göre KAR değerleri; normal hastada 3,3, Sendrom X'de 2,2, hipertansiyonda 2,4, hipertrofik kardiyomiyopatide 2,2, aort darlığında 2,1, aort yetersizliğinde 2,5, dilate kardiyomiyopatide 1,9, miyokard infarktüsünden 3 ay sonraki ölçümlerde 1,9 olarak saptanmıştır (42).

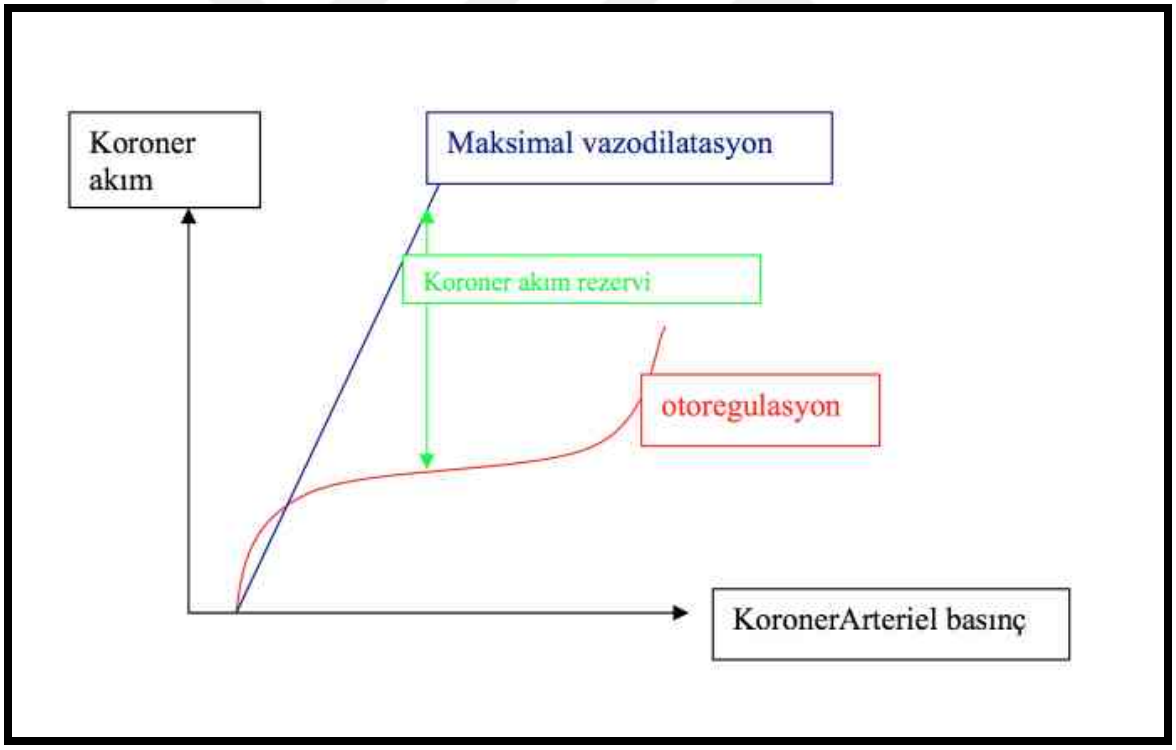
a) Absolut akım rezervi: Koroner akım artışı genellikle absolut koroner akım rezervi olarak adlandırılır. Gould'un önceden tanımladığı hipereminin kalan koroner akımına oranı, kesin koroner akım rezervi olarak adlandırılır (43).

Maksimum vazodilatör uyarıdan sonra akımdaki 4-6 kat artış normal koroner akım rezervini gösterir. Stenozun varlığında %80-85 çap daralmasına ulaşıncaya kadar, kalan akım değişmez. Fakat %50'den az tıkanma varlığında, hiperemik koroner akım düşmeye başlar. Kalp hızı, kan basıncı ve sol

ventrikül hipertrofisi gibi faktörler kalan akım seviyesini etkiler ve dolasıyla kesin akım rezervininde hesaba katılması gerekir.

b) Rölatif akım rezervi: Stenotik arterdeki maksimum kan akımının, komşuluğunda normal arterdeki maksimum kan akımına oranına rölatif akım rezervi denir. Perfüzyon sintigrafisi yapılırken rölatif akım rezervi referans alınabilir. Rölatif akım rezervi, temel akımdan bağımsızdır. Dolayısıyla kardiyak iş yükündeki değişikliklerden daha az etkilenir (41).

c) Fraksiyone akım rezervi: Stenotik koroner arterdeki hiperemik akımın, normal olduğunu varsaydığımız halindekine oranına fraksiyone akım rezervi (FAR) denir (44). Bir başka deyişle FAR maksimum hiperemik kan akımını normal değerin bir fraksiyonu olarak gösterir. Maksimum hiperemi sırasında elde edilen, intrakoroner basınç ölçümleri bulunarak fraksiyone akım hesaplanır.



Şekil-2.8: Koroner kan akımının otoregülasyonu ve koroner akım rezervi

2.5.2. Koroner akım rezervinin klinik kullanımı

Çalışmalar KAR'ın sınırda anjiyografik koroner darlığı olan hastalarda revaskülarizasyon ihtiyacının gerekli olup olmadığının belirlenmesinde, PKG uygulanan hastalarda gelecek

kardiyovasküler olayların ve tekrar hedef damar revaskülarizasyonu ihtiyacının saptanmasında kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, mikrovasküler disfonksiyonun değerlendirilmesinde FAR ile birlikte kullanımının duyarlılığı arttırdığı ortaya konmuştur. DEBATE çalışmasında (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe), anjiyoplasti sonrası distal KAR>2,5 ve rezidü darlık çapı ≤%35 olan hastalarda, bu ölçütlere uymayan hastalarla karşılaştırıldığında, birinci ve altıncı aylardaki tekrarlayan semptom sıklığı, yeniden darlık oranı ve tekrar revaskülarizasyon ihtiyacının daha düşük olduğu gösterilmiştir (45).

Gelecekteki kardiyovasküler olayların öngörülmesinde yukarıdaki parametrelerin kullanılabileceği sonucu ortaya çıkmıştır. DEBATE II çalışmasında anjiyoplasti yapılan hastalarda KAR için optimal değer ≥2,5 ve rezidü darlık çapı <%35 olarak alınmış; KAR <2,5 değerinin 30 gün ve bir yıllık majör koroner olaylar için öngördürücü olduğu saptanmıştır (46).

Koroner stent uygulanan 150 hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise, girişim sonrası KAR>0.88 değeri tek başına 6 aylık takipte olumsuz klinik olayları öngörmede en güçlü belirteç olarak bulunmuştur (47). Altı aylık takipte olumsuz klinik olay oranı KAR >0.88 olan grupta %6.8 iken, KAR >0.88 ile stent implantasyonu sonrası rezidü çap ≤%11.2 bir arada değerlendirildiğinde %1.5'e düşmüştür. Yukarıda belirtilen üç çalışma, KAR, KAR-rezidü darlık çapı kombinasyonunun koroner anjiyoplasti ve stent implantasyonu uygulanan hastalarda gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmede kullanılabileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada, anjiyografik sınır koroner lezyonlarda PKG öncesi KAR ölçümüne göre işlemin ertelenebileceği ve bunun da gelecekteki olumsuz klinik olaylar ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (48).

2.5.3. Koroner içi doppler ölçümleri

Koroner içi doppler telleri standart 0.014 inç anjiyoplasti teli kalınlığında olup; bu telin ucuna yerleştirilmiş bir piazoelektirik ultrason kristalinden oluşur. Koroner doppler bu telin ucunda yer alan ultrason alıcısından geçen kırımızı kan hücrelerinin hızını ölçer. Tele monte edilmiş ultrason alıcısı telin ucundan itibaren 5,2 cm'lik mesafede akımın merkezinden 28 derecelik açı içerisinden örnekleme yapar. Doğru ve sağlıklı akım hızı ölçümü için telin ucunda yer alan piazoelektrik kristal kan akımına olabildiğince paralel olacak şekilde konumlandırılır. Doppler telinin kesitsel alanı 0.164 mm^2 olup, bu düşük profili sayesinde ince koroner arterlerde veya sıkı lezyonlarda obstrüksiyon yaratmadığı gibi kaydedilen akım profillerinde de bir dağılmaya yol açmaz. Telin bağlı olduğu konsol (analizör) spektral

analizler için Fourier transformasyon analizini kullanarak eş zamanlı grafiklerde koroner akımın fizik profilini sunar. Bu fazik akım profilleri üzerinden ortalama zirve kan akım hızı (average peak blood flow velocity=APV), diastolik ve sistolik hızlar ve oranları, diyastolik koroner akımın deselerasyon zamanı (DDT) gibi parametreler hesaplanabilir. Ayrıca, *volümetrik akım damar çapı x akım hızı* formülü ile belirlenebilir. Bir epikardiyal lezyonun fizyolojik önemini değerlendirmek söz konusu ise kısaca, lezyonun distalindeki APV hiperemik ajan ile sağlanan vazodilatasyon altında ve bazal şartlarda kaydedilerek oranlanır ve KAR tespit edilebilir.

2.5.4. Normal koroner akım hızları

Koroner akım hızı ve paterni kardiyak siklus içindeki fazına ve ölçüm yapılan segmentin koroner ağacındaki lokalizasyonuna göre farklılık gösterir. Anjiyografik olarak normal olan koroner arterlerde yapılan ölçümlerde diyastolik zirve akım hızı LAD arter proksimalinde 49+20 cm/sn, distalinde 35+16 cm/sn ve RCA proksimalinde 37+12 cm/sn, distalinde 28.8+8 cm/sn olarak bildirilmiştir. İntrakoroner adenozin hiperemisi ile sağ koroner ortalama diyastolik zirve akım hızı 72+13 ve LAD arterde 104 + 28 cm/sn olarak saptanmıştır. Proksimal/distal akım hızı oranı normal koroner arterlerde yaklaşık 1.4'tür. Safen greftlerde ve mammaria interna'da akım profili sistemik ile koroner akım profili arasındadır.

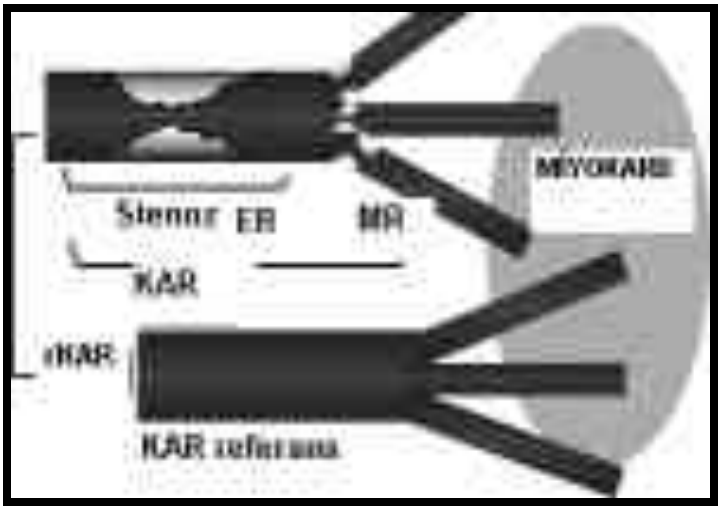
2.5.5. Koroner içi doppler parametreleri

Yukarıda bahsedilen ortalama APV ve üzerinden türetilen KAR gibi parametrelerin yanı sıra proksimal/distal hız oranı, diyastolik/sistolik hız oranı, DDT gibi koroner içi doppler ölçümlerinin sağladığı ve klinik uygulamada ve araştırmalarda kullanılabilecek parametrelerin kısaca gözden geçirilmesinde yarar vardır.

a) Proksimal/distal hız oranı: Bir koroner arterde eğer bir yan dal ayırımı sonrasında stenotik bir segment söz konusu ise kan akımı öncelikli olarak yan dala sapar. Bu sapmanın şiddeti darlığın ciddiyeti ile doğru orantılı olarak artacaktır. Stenozun distalindeki kan akım hızı da proksimalinden ve proksimal yan daldakinden daha düşük seviyelerde olacaktır. Bu durumda doppler teli ile ölçülen darlığın proksimalindeki akım hızı/darlık distalindeki akım hızı oranı eğer 1.7'nin üzerinde tespit edilirse bu hemodinamik olarak şiddetli bir darlıkla karşı karşıya olduğumuzu kanıtlar. Fakat, bu oran yan dal vermeyen bir koroner arterdeki darlık ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılamaz.

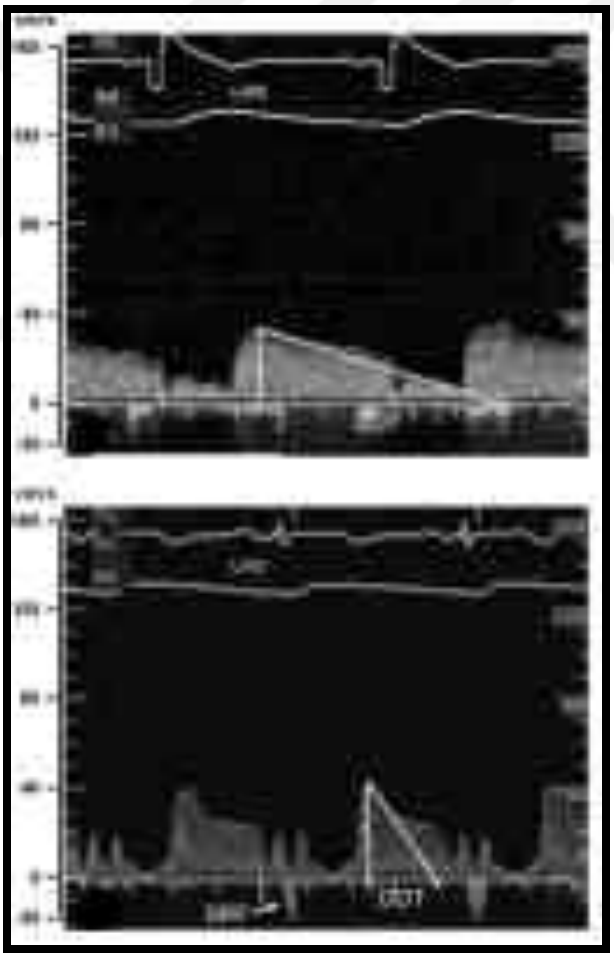
b) Diyastolik/sistolik hız oranı: Koroner arter darlığının şiddeti arttıkça stenozu geçen diyastolik basınç gradienti giderek akıma olan rezistansı yenmeye yetemeyecek duruma gelir. Bu durumda akımın diyastolik komponenti giderek azalır ve sistolik komponent daha belirgin hale gelir. Koroner lezyonun distalinde doppler telinden kaydedilen diyastolik/sistolik hız oranı 1.8'den küçük ise darlığın hemodinamik açıdan önemli olduğu sonucuna varılabilir. Fakat, bu parametre de diyastolik/sistolik akım oranlarının birbirine yakın olduğu RCA'nın proksimal segmentinde uygulanamaz.

c) Koroner akım rezervi: Daha önceden de bahsedildiği gibi intrakoroner doppler teli ile sağlanan verilerin en sık kullanım alanı olan KAR'ın en önemli kısıtlılığı iki major seri bağlı rezistansın (epikardiyal ve mikrovasküler) toplam yanıtını ifade etmesidir. Bir başka deyişle KAR'ın anormal değerinin (<2) artmış epikardiyal rezistansa mı yoksa bozulmuş mikrovasküler akıma mı bağlı olduğunu bilemeyiz. KAR mikrovasküler hastalık durumunda epikardiyal darlığın hemodinamik önemi yüksek olmasa da normalden düşük bulunacaktır. Bu noktada, koroner akımın epikardiyal seviyede mi yoksa mikrovasküler seviyede mi bozulduğunu anlayabilmek için rölatif koroner akım rezervi kavramı ortaya atılmıştır (Şekil-2.9). Bu oran ölçüm yapılan iki damarda da bazal akım hızlarının eşit ve mikrodolaşımın yanıtının da aynı olduğu varsayımına dayanır. Rölatif KAR'ın normal değerleri 0.8 ile 1 arasındadır. Bulunan daha düşük değerler epikardiyal darlığın mikrovasküler rezistanstan bağımsız olarak anlamlı olduğunu gösterir.



Şekil-2.9: Koroner akım rezervinin şematizasyonu. KAR hem epikardiyal rezistansı (ER) hem de mikrovaskuler rezistansı (MR) hesaba katar. Dolayısıyla, KAR'daki düşüklük spesifik olarak epikardiyal lezyonun hemodinamik olarak anlamlı olduğu sonucunu ortaya çıkarmaz. Epikardiyal lezyona spesifik tanımlanan relatif KAR (rKAR): referans sağlam damardaki KAR/stenotik damardaki KAR. (40)

d) Diastolik akımın deselerasyon zamanı (DDT): Koroner içi doppler kayıtlarından elde edilen koroner arterin diyastolik akım paterni üzerinden diyastolik akımın deselerasyon zamanı hesaplanabilir. Epikardiyal darlığa sahip olmayan bir koroner arterde deselerasyon zamanının ileri derecede hızlı olması (<600ms) durumu mikrovasküler hastalığı (artmış mikrovasküler rezistansın) önemli bir göstergesidir. Kompliyansı azalmış ve rezistansı artmış distal mikrovasküler yatağa kanın diyastolik fazın başında hızlı bir şekilde dolması sonucu oluşur. Ayrıca, intrakoroner kan akımı kayıtlarında sistolik akımda geri dönme (sistolic flow reversal) görülmesi ciddi mikrovasküler obstrüksiyon göstergesidir (Şekil-2.10).



Şekil-2.10: Diyastolik akım deselerasyon zamanı. Epikardiyal obstruksiyona sahip olmayan normal koroner arterlerde yapılan intrakoroner dopler kayıtlarından üstte görülen örnekte diyastolik akımın deselerasyon zamanın normal olduğu görülür iken alttaki örnekte ise diyastolik koroner akımın ilk fazda süratle düştüğü (DDT'nin son derece hızlı olduğu) ve beraberinde sistolik akımın geri dönüşünün (sistolik flow reversal= SRF) olduğu görülüyor. Üstteki Doppler örneği normal fonksiyone eden mikrodolaşımın varlığını, alttaki ise ileri derecede harap olmuş, obstrükte mikrodolaşımı işaret etmektedir. (40)

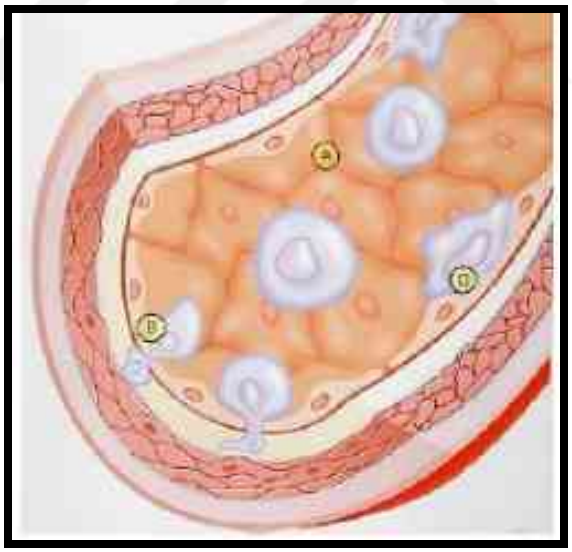
2.6. Ateroskleroz

Ateroskleroz; koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis ve daha düşük sıklıkla intrakraniyal arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin fokal intimal hastalığıdır. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuar ve fibroproliferatif yanıttan meydana gelir (49).

2.6.1. Aterosklerozun histopatolojisi

Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesi lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran histolojik sınıflama öne sürmüştür (50,51).

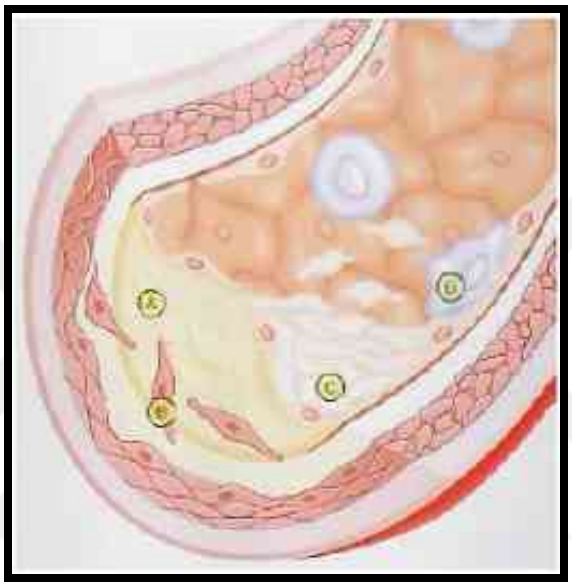
a) Tip I Lezyon: En erken aterosklerotik lezyondur ve minor lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Koroner arterlerde bu lezyonlar çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunurlar. Doğumdan hemen sonra bebeklerin yaklaşık yarısında tip I lezyon vardır (Şekil-2.11).



Şekil-2.11: Tip I aterosklerotik lezyonların progresyonu. A-Endotel geçirgenliği, B-Lökosit göçü, C-lökosit adezyonu.(49)

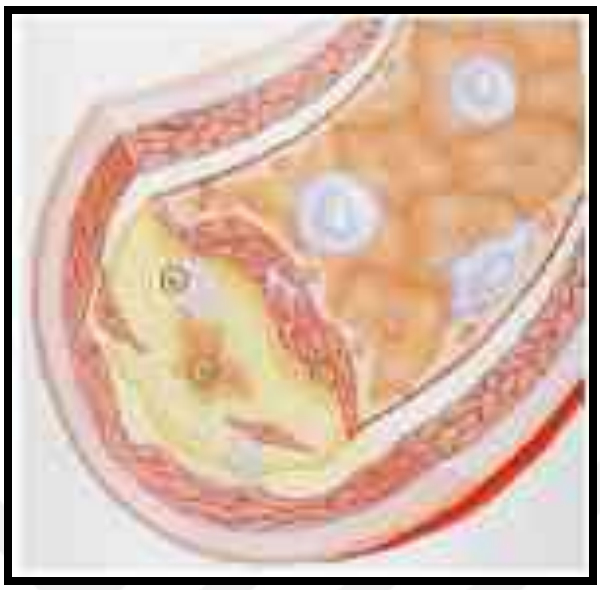
b) Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık çizgi olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde görünürler. Bu lezyonlarda az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri bulunur. Tip II lezyonlar çocuklarda sık görülür. Tip II lezyonlar ilerlemeye eğilimli olup risk faktörlerinin devamı halinde yıllar sonra kalıcı aterosklerotik lezyonlara dönüşürler (Şekil-2.12).

c) Tip III lezyon: Küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin varlığı söz konusudur. Lipidler makrofaj ve T hücrelerinin altında lezyonun en derin bölgelerinde birikir. Lipid depozitleri intimanın hücresel organizasyonunu bozar ve ekstrasellüler matriks kompartmanını genişletir. Bu lezyonlar zaman içerisinde mutlaka aterom plağına dönüşürler. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik semptoma yol açmazlar (50,51).



Şekil-2.12: Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu. A-Köpük hücre gelişimi, B-Kas hücresi göçü, C-Trombosit adezyon ve agregasyonu, D-Lökosit adezyonu ve girişi (49)

d) Tip IV lezyon: Ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden, hem de lipoprotein lipidlerin direk birikiminden kaynaklanır. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Normal görülen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiği zaman yırtılmış tip IV lezyonlarda trombüs oluşumu söz konusudur (Şekil-2.13). Tip IV lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu evrede orjinal lümen çapını korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur (49,52).



Şekil-2.13 : Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu. A-Makrofaj birikimi, B-Nekrotik çekirdek oluşumu, C-Fibröz tabaka oluşumu (49)

e) Tip V lezyon: Yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümenden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile kompansasyon gelişemediğinden lümen daralır (Şekil-2.14).

Şekil-2.14: Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu. A-Plak rüptürü, B-Fibröz plak kalınlaşması, C-Plak Kanaması (49)

f) Tip VI lezyon: Çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir (Şekil-2.14). Akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar bir kaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır (49,52).

g) Tip VII lezyon: Tip VII lezyonda yoğun kalsifikasyon vardır.

h) Tip VIII lezyon: Tip VIII plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (49). İleri Tip IV ve Tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar.

Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste iskemik kalp hastalığı (İKH) gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet gibi faktörler semptoma yol açabilecek plakların sayısını artırırlar.

Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde mediya incelip atrofiye olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İntravasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır. Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromüsküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve uniform olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10-70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır.

Tablo-2.1: Ateroskleroz gelişiminde görülen lezyonların histolojik sınıflaması (49)

	Histolojik sınıflama	Çıplak gözle görünüm
Tip I lezyon	Erken lezyon	-
Tip II lezyon	Progresyon eğilimli erken lezyon	Yağlı çizgi
Tip III lezyon	Preaterom	İntermediate lezyon
Tip IV lezyon	Aterom	Fibröz plak
Tip V lezyon	Fibroaterom	Fibröz plak
Tip VI lezyon	Hemorajik/Trombotik lezyon	Komplike lezyon
Tip VII lezyon	Kalsifik lezyon	Kalsifiye plak
Tip VIII lezyon	Fibrotik lezyon	Fibröz plak

2.6.2. Semptomları ortaya çıkaran olaylar

Klinik semptomlara üç major mekanizma yol açar. Birincisi, trombozun koroner akımda ani azalmaya neden olmasıdır. İkincisi, plağın efor sırasında akımı azaltacak düzeyde lümen çapını daraltmasıdır. Koroner ateroskleroz olan kişilerde koroner vazomotor tonal yanıtlar normal değildir. Kısmen endotel disfonksiyonu olarak beliren tonustaki kötü kontrol sonucu, eksantrik bir plak bölgesinde bulunan rezidü normal damar duvar segmentinde bölgesel bir spazm oluşabilir ya da lokal gelişen vasospazm daha yaygın bir hal alabilir (52).

Kreşendo kararsız anjina, akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümlerin büyük kısmında akut iskemiyi başlatan major etken ülsere aterosklerotik plağa bağlı gelişen ve arter lümenini tıkayan bir trombüstür (52,53). Tromboz tek etken değilse de nekropsi çalışmaları ve fibrinolitik tedavinin enfarktüs sonrası arterde akımı sağlamada başarılı olması, trombozun baskın önemini ortaya koymaktadır (52). İntraluminal tombüsler akut koroner sendromlarda en sık rastlanan bulgudur. Trombüslerin çoğu farklı oranlarda trombosit ve fibrin içerir ve sıklıkla akımı sınırlamayan koroner darlıkların olduğu yerde oluşurlar. Trombüsün kendisi kan akımını azaltabilir veya lokal ya da distal vazokonstrüksiyonla (tromboksan, seratonin ve trombinle tetiklenir) birlikte kan akımını azaltabilir. Taze trombüs, büyüyerek arteri tıkayabilir, tamamen eriyebilir ya da organize olarak plak büyümesine

katkıda bulunur (54). Koroner trombüslerde endotel erozyonu ve plak yırtılması olarak iki farklı süreç saptanmış olup semptomları ortaya çıkaran esas nokta, bu iki süreçtir.

2.7. Koroner Anjiyografi

Her yıl pek çok insan kardiyoloji poliklinikleri ve acil servislere KAH düşündüren şikâyetler ile başvurmakta bunların birçoğunda invaziv olmayan tanı araçları ile yapılan incelemelerde KAH dışlanmakta, ancak kalan olgularda tanının kesinleştirilmesi ve tedavi için koroner anjiyografi (KAG) işlemine karar verilmektedir. Sağlık bakanlığı kaynaklarına göre Türkiye'de 2009 yılında gerçekleştirilen KAG sayısı 333.004 tür (55).

30 Ekim 1958 tarihinde hastasına aortografi yapmak isteyen Mason Sones kateteri yanlışlıkla sağ koronere oturttup ve tarihteki ilk selektif KAG filmini çekmiştir. Sones bilahare brakiyal cutdown tekniği ile sol kalp kateterizasyonu ve selektif KAG tekniğini geliştirmiş olup ve uzun yıllar bu teknik koroner anjiyografinin metodu olarak kullanılmıştır.

KAG halen koroner arter hastalığı tanısında altın bir standarttır. Koroner BT anjiyografi de dahil olmak üzere bu yöntemlerin hiçbiri koroner anatomiyi ve obstrüktif koroner lezyonların ciddiyet ve lokalizasyonlarını invaziv koroner anjiyografi kadar yüksek uzaysal çözünürlük ile gösterememektedir (56).

Yaşayan hastalarda koroner anatomiyi belirlemenin öncelikli metodudur. Bu işlemi güvenli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirmek için bazı uygulama ve yorumlama prensiplerine uymak gerekir (57,58).

Koroner anjiyografi koroner arterleri ve buradaki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kollateral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir (59,60). İntrakoroner trombüsler görülebilir, ancak anjiyoskopik çalışmalar KAG'nin trombüs saptanması için duyarsız bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak, koroner spazm provakasyonlar ile kesinleştirilebilir (61,62). Bir koroner darlığın fonksiyonel önemi istirahat halinde ve koroner dilatatör uyarısı sonrası koroner akım ölçülerek belirlenebilir. İstirahat ve maksimal koroner akım arasındaki fark koroner vasküler yatağın koroner akım rezerv kapasitesini belirler. KAR, KAG laboratuarında digital çıkarım veya intrakoroner doppler teknikleri ile ölçülebilir (63).

2.7.1. Koroner anjiyografi endikasyonları

Koroner anjiyografi invaziv bir tanı aracı olduğundan mutlaka sağlam kriterlere dayanılarak talep edilmelidir. Hastaya ait bir klinik mecburiyet olmadıkça ön değerlendirmenin invaziv olmayan testler ile yapılması gereklidir. Non invaziv testlerin sonuçları belirlenen riskin derecesine göre değerlendirilir (64). Bu derecelendirme şöyle yapılır (65).

a) Yüksek risk (yıllık mortalite > %3)

- İstirahatte ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (Ejeksiyon fraksiyonu (EF) <%35)
- Treadmill EKG'de yüksek Duke skoru (-11'den düşük)
- Stres ile ciddi LV fonksiyon bozukluğu (LVEF <%35)
- Stres sırasında geniş perfüzyon defekti (özellikle anteriyor)
- Stres sırasında orta derecede ve çok sayıda perfüzyon defektleri
- Ta^{201} sintigrafisinde geniş sabit perfüzyon defekti yanında LV dilatasyonu veya artmış akciğer tutulumu
- Ta^{201} sintigrafisinde stres ile orta derece perfüzyon defekti yanında LV dilatasyonu veya artmış akciğer tutulumu
- Ekokardiyografide düşük doz (<10 mcg/dk) dobutamin veya düşük (<120 vuru/dk) kalp hızlarında ortaya çıkan ikiden fazla segmenti etkileyen duvar hareket bozukluğu
- Stres ekokardiyografide geniş alanda iskemi görülmesi

b) Orta risk (yıllık mortalite %1-3)

- İstirahatta hafif orta LV fonksiyon bozukluğu (LVEF %35-49)
- Treadmill EKG'de orta derecede Duke skoru (- 11 ile 5 arası)
- Ta^{201} sintigrafisinde stres ile ortaya çıkan LV dilatasyonu veya artmış akciğer tutulumu yapmayan orta derecede perfüzyon defektleri
- Ekokardiyografide yüksek dobutamin dozları ile ortaya çıkan iki ya da daha az segmenti etkileyen duvar hareket bozukluğu

c) Düşük risk (yıllık mortalite < %1)

- Treadmill EKG'de düşük Duke skoru (5 ya da yüksek)
- İstirahatte veya streste normal ya da küçük miyokardiyal perfüzyon defekti
- Normal stres ekokardiyografi yada istirahat duvar hareket bozukluğunda yeni bir değişiklik

olmaması

Kardiyak patolojilerde koroner anjiyografi endikasyonları Amerikan Kalp Cemiyeti uygunluk kriterlerine (66) göre şöyledir;

a) Akut koroner sendrom düşünülen durumlar

AKS'den kaynaklandığı düşünülen kardiyojenik şok, STEMI, USAP ve NSTEMI, yeni tanı konmuş duvar hareket bozukluğu veya istirahat miyokardiyal perfüzyon defekti ile birlikte AKS şüphesi olmasıdır.

b) Koroner arter hastalığı düşünülen durumlar

1. Yüksek olasılıklı semptomatik hastalar (non-invaziv testler olmaksızın)
2. Non-invaziv test uygulananlar (Bilinen koroner arter hastalığı olmayanlar)
   - Stres EKG: Yüksek Duke skoru olan ya da ST segment elevasyonu, hipotansiyon, ventriküler taşikardi (VT), uzamış ST segment depresyonu gibi diğer yüksek risk bulguları olan semptomatik ve asemptomatik hastalar
   - Stres görüntüleme yapılanlar: Stres miyokard perfüzyon sintigrafisi (SMPS) ya da stres pozitron emisyon sintigrafisi (SPET) %10'dan fazla miyokardın iskemik olduğu, geçici LV dilatasyonu gösteren ya da stres kardiyak manyetik rezonans (SKMR) veya stres ekokardiyografide (SE) 2'den fazla segmentte hareket kusuru belirlenen, tüm tetkiklerde stres ile birlikte ciddi LV fonksiyon bozukluğu tespit edilen, semptomatik yada asemptomatik hastalar
   - SMPS veya SPET %5-10 miyokardın iskemik olduğu, SKMR ya da SE'de tek segmentte hareket bozukluğu oluşan, bu testlerde düşük riskli olmasına rağmen semptomları devam eden, görüntülemede düşük risk olarak sınıflanmasına karşılık EKG'de yüksek risk kriterleri belirlenen yada stres ile tipik angina gelişen, yorumu engelleyen durumları olan semptomatik hastalar.
   - Başlangıçta LV fonksiyon bozukluğu (LVEF≤ %40) ilgili segmentte görüntüleme testlerinde canlılık belirlenen semptomatik ya da asemptomatik hastalar
3. Ekokardiyografi : Yeni tanı sebebi bilinmeyen LV fonksiyon bozukluğu (LVEF≤%50) veya LV duvar hareket bozukluğu olan semptomatik hastalar, iskemik mitral yetersizliği veya ventriküler septal rüptür gibi koroner arter hastalığı ile ilişkili ciddi komplikasyonların varlığı
4. Koroner çok kesitli bilgisayarlı tomografi: Sol ana koroner ve diğer koroner damarlarda %50 ve daha fazla darlık ya da muhtemelen tıkayıcı darlığı olan semptomatik hastalar, sol ana koronerde net

değerlendirilemeyen ancak muhtemelen tıkayıcı darlığı olan semptomatik ve asemptomatik hastalar

c) Bilinen koroner arter hastaları

- Medikal takip edilenler: Semptomlarda kötüleşme ya da kısıtlanmayla beraber non invaziv testlerde orta veya yüksek risk bulguları olan hastalar ve non invaziv testlerde yüksek risk belirlenen asemptomatik hastalar
- PKG veya KABC sonrası: Semptomlarda kötüleşme yada kısıtlanma ile beraber non invaziv testlerde orta ve yüksek risk bulguları

d) Aritmiler

- Başarı ile resüste edilmiş kardiyak arrest hikâyesi olanlar
- Ventriküler taşikardi ya da fibrilasyon belirlenenler

e) Kapak hastaları :

- Cerrahi öncesi preoperatif değerlendirme
- Non-invaziv testler LV fonksiyon bozukluğu ya da pulmoner hipertansiyon ile uyumsuz ise

f) Kardiyomiyopatiler

- İskemik etiyolojiyi ekarte etmek için

2.7.2. Koroner anjiyografinin kontrendikasyonları

Şu anda koroner anjiyografi için tek kontrendikasyon mental olarak yeterli bir hastanın işleme onay vermemesidir. Bunun dışında düzeltilebilen ve düzeltildiğinde işlemin güvenliğini arttıran faktörlerlerden oluşan nispi kontrendikasyonlar vardır. Bunlar Tablo-2.2'de gösterildiği şekilde özetlenebilir (56,67).

2.7.3. Koroner anjiyografi komplikasyonları

Her invaziv işlem gibi KAG'nin de komplikasyonları olabilmektedir. Oldukça nadir görülen ciddi ve hayatı tehdit edici olanları saymazsak bunların çoğu hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilmektedir. Amerikan istatistiklerine göre önemli komplikasyonların oranları Tablo-2.3'de belirtilmiştir (56).

Tablo-2.2: Koroner anjiyografi kontrendikasyonları (56)

1. Kontrolsüz ventriküler aritmiler
2. Düzeltilmemiş hipokalemi veya dijital toksititesi
3. Tedavi edilmemiş anemi (Hb<8 gr)
4. Aktif endokardit
5. .Yeni gelişmiş inme
6. Düzeltilmemiş hipertansiyon
7. Eşlik eden ateşli hastalık
8. Dekompanse kalp yetersizliği
9. Koagülasyon bozuklukları (INR > 2)
10. Kontrast maddeye karşı şiddetli allerji
11. Şiddetli renal yetersizlik ve/veya anüri

Tablo-2.3: Koroner anjiyografi komplikasyonları (56)

Mortalite	%0,11
Miyokardiyal infarktüs	%0,05
Serebrovasküler hadiseler	%0,07
Aritmiler	%0,38
Vasküler komplikasyonlar	%0,43
Kontrast reaksiyonları	%0,37
Hemodinamik komplikasyonlar	%0,26
Kalp perforasyonları	%0,03
Diğer komplikasyonlar	%0,28
Major komplikasyonlar toplamı	%1,7

2.7.4. Koroner anjiyografinin yorumlanması

Koroner anjiografi sistematik bir şekilde değerlendirilmelidir. Anjiyografik lümen daralması sıklıkla stenoz (darlık) olarak adlandırılır ve stenoz; ateroskleroza, vazospazma ve nadiren artefaktlara bağlı olabilir. Bir darlığın değerlendirilmesi, damarın darlık oluşan bölgesinin öncesi ve sonrasındaki normal damar çaplarıyla karşılaştırılarak yapılır. Bu daralma, yüzde darlık olarak ifade edilir. Damardaki darlık, çeşitli projeksiyonlarda görülen darlıkların yüzde olarak en yüksek olanı kabul edilir. Gözle yapılan ve tecrübeye dayalı değerlendirme mutlak olmayıp, bazen darlığın mutlak derecesi sisteme yüklenmiş özel programlarla belirlenir (kantitatif ölçüm).

Aynı gözlemcinin farklı zamanlarda yaptığı ölçümler arasında %20-40 (intraobserver), aynı lezyona aynı zamanda bakan farklı gözlemciler (interobserver) arasında %20 yorum farkı bilimsel sınırlar içinde kabul edilir. Bu farklılıklar nedeniyle geliştirilen kantitatif metotlar, dijital kalibrasyon ve otomatik ya da manuel damar sınırlarını ölçen sistemler ya da dijital anjiyografide kullanılan dansitometrik sistemlerdir (68,69).

a) Koroner arter spazmı

Koroner arter spazmı kateterlerin oluşturabildiği mekanik uyarının ya da soğuk, stres veya adrenalin, kokain gibi bazı ilaçların provoke ettiği ani ve çoğunlukla geçici anjiyografik daralmalardır (70). Anjiyografi sırasında katetere bağlı olarak oluşan spazmı engellemenin yolu, kontrast maddenin ostiyuma oturmadan uzaktan verilmesi, farklı ya da daha düşük çaplı (4-5F) bir kateter kullanılmasıdır. Koroner arter spazmı anjiyografi laboratuvarında asetilkolin, ergonovin maleat ya da hiperventilasyon ile provoke edilebilir. Kesin tanı, oluşan darlığın spontan olarak ya da intrakoroner nitrat verilmesi sonucu ortadan kaybolmasıyla konulur. Koroner spazmdan şüphelenildiğinde, provokasyon amacıyla sıklıkla intrakoroner asetilkolin kullanılır. Bu hastalar varyant (Prinzmetal) angina pektoris tarif eden ve koroner anjiyografileri normal saptanmış olgulardır. Asetilkolin normal koronerlerde vazodilatasyona, endotel disfonksiyonu olanlarda vazokonstriksiyona yol açar. Asetilkolin testi sırasında spazm oluştuğunda, beklenmeden intrakoroner 100-200 mcg nitrogliserin verilmeli ve 1-2 dakika sonra koroner anjiyografi tekrarlanmalıdır. Aterosklerotik darlıklar veya müsküler bridge üzerine bazen spontan koroner spazm eklenebilir ve kritik olmayan darlığı kritik hale getirebilir, hatta miyokard infarktüsüne bile yol açabilir. Koroner arter spazmının endotel disfonksiyonuna bağlı olduğu, sigara, kokain, hipertansiyon ve hiperkolesteroleminin en önemli risk faktörleri olduğu kabul edilmektedir (71).

b) Koroner kan akımının anjiyografik olarak değerlendirilmesi (TIMI Akımı)

Miyokardiyal kan akışı, miyokard infarktüsü sırasında uygulanan trombolitik tedavinin etkinliğini ya da akut koroner sendromlarda uygulanan primer PKG'nin yararlılığını değerlendirmede kullanılan koroner akımın kalitatif bir derecelendirilmesidir. TIMI akım basamakları 0'dan 3'e kadar olup;

- TIMI 0: Total oklüzyonun ötesinde hiçbir akım belirtisi yoktur.
- TIMI1: Sorumlu lezyonun ötesinde bir doluş izlenmekte, ancak antegrad akım görülmemektedir.
- TIMI 2: İnfarkt arterindeki distal akım öteki arterlerden daha yavaş ve azdır.
- TIMI 3: İnfarkt arterindeki akım diğer arterlerdeki akımlarla eşdeğerdir.

Koroner kan akımı kantitatif metotlarla da değerlendirilmektedir.

c) Kollateral dolaşım

Total (%100) ya da subtotal (%99) tıkalı bir damarın komşu damarlarla anastomozlar oluşturarak antegrad veya retrograd dolarak belirli hale gelmesi (reopasifikasyon) kollateral doluş olarak adlandırılır. Kollateral doluş normal koronerler veya hafif-orta derece darlıklarda oluşmaz. Darlığın iki tarafı arasında basınç farkı arttıkça, anastomoz kanallarının açılması kolaylaşır; giderek genişleyen kılcallar nihayet görünür hale gelir. Kollateral dolaşım, anjiyografik olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılır (Rentrop):

- Grade 0: Kollateral dolaşım yoktur.
- Grade 1: Çok zayıf (hayal-meyal) reopasifikasyon izlenmektedir. Epikardiyal damar görülmemektedir.
- Grade 2: Reopasifiye segmentteki opak tutulumu, kendisini besleyen damardan daha az yoğun olup, doluş oldukça yavaştır. Epikardiyal damar kısmen dolmaktadır.
- Grade 3: Reopasifiye segmentteki opak tutulumu, kendisini besleyen damarla aynı yoğunluktadır ve distal epikardiyal doluş hızlıdır.

Kollateral dolaşım, ipsilateral (bridge kollateraller ile antegrad olarak) ya da kontralateral (karşı damarlardan kollateraller ile doluş) olabilir. Kollateral değerlendirme, koroner anjiyoplasti esnasında hangi damarın korunması gerektiğini göstermesi bakımından oldukça önemlidir.

2.7.5. Koroner anjiyografinin değerlendirilmesindeki tuzaklar ve zorluklar

Koroner anjiyografinin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken bir takım sorunlar ve tuzaklar bulunmaktadır. Koroner damarların kontrast madde ile yeterli şekilde ve uygun hızda doldurulamaması bazen lezyonu gizler ya da olduğundan fazla gösterebilir. Eksantrik darlıklar, asimetrik plak dağılımı nedeniyle olduğundan az değerlendirilebilir. Bu lezyonlarda çap daralmasından ziyade alan daralması dikkate alınmalıdır.

- *Kısa LMCA ya da LAD ve Cx'in ayrı orifislerden çıkması:* Sol ana koroner yokluğunda ya da çok kısa olduğunda LAD ve Cx orifisleri selektif olarak kanüle edilmelidir. Rutin anjiyografi esnasında LAD ya da Cx arterin dolmaması, ayrı orifislere işaret edebilir.
- *Osteal lezyonlar:* Sol ya da sağ koroner orifisleri, aort sinüslerinden tanjansiyal bir açıyla görülmelidir. Normal şartlarda kanülasyon sonrası kontrast verildiğinde bir miktar kontrastın aortaya kaçması gereklidir ve bu durum izlenmiyorsa, kateterin damar ostiyumuna sıkıca oturduğu ve osteal bir darlığın olduğu düşünülmelidir. Bu sırada kateter basıncındaki düşme (ventrikülarizasyon), osteal darlığı gösteren önemli bir bulgudur. Bu sırada hastanın anjina pektoris tarif etmesi ve EKG'de iskemik bulguların ortaya çıkması, anjiyografi yapan doktoru uyarmalı ve kateteri biraz geri çekerek ventrikülarizasyon kaybolduğunda anjiyografi işlemine devam etmelidir.
- *Miyokardiyal bridge'ler:* LAD gövdesi, diyagonal dalları ile Cx'in marjinal dalları bazen miyokard içinden (tünel gibi) seyrederler. Bu durumda sistol esnasında kasılan miyokard dokusu, damar duvarına baskı yaparak damarı sıkıştırıp darlığa yol açar. Sistol sırasında oluşan bu darlık, diyastol esnasında neredeyse tamamen kaybolur. Damardaki kan akışı sistol ve diyastolde ayrı ayrı izlenmeyip, sadece sistolde değerlendirilirse darlık varmış gibi anlaşılabilir ve yanlış yorumlara yol açar. Bazı koroner arter segmentlerinin miyokard içinden seyretmesi konjenital bir durumdur ve koroner beslenmenin büyük oranda diyastolde olması nedeniyle iskemiye yol açmaz. Ancak miyokard içi seyreden segment proksimalde ise, sistoldeki daralma ileri derecede ise (%90 ve üzerinde) ya da bu segmente ateroskleroz eklenip darlığı kritik hale getirirse veya diyastolü kısaltan taşikardi durumunda medikal ya da girişimsel-cerrahi bir yolla tedavi edilmesi gerekir.
- *Foreshortening (olduğundan kısa görünmek):* Bir damarın uzun eksendeki görünümü ile ortaya çıkar. Lezyon boyu olduğundan çok daha kısa görünür veya hiç görünmez. Bu hataya düşülmemesi için kraniyal ya da kaudal açılardan farklı projeksiyonlarda görüntüler alınmalıdır.
- *Total tıkalı arterler ve ven greftler:* Kalbin bilinen bir alanında damarlanmanın hiç olmaması o bölge

damarının total olarak tıkandığını gösterir. Bazen kollateral kanallar bu bölgenin vaskülaritesini sağlayabilir. Sol ana koronerin kısa olması ve kateterin selektif olarak LAD ostiyumuna oturması, Cx arterin tıkalı olduğu yanılgısına, kateterin selektif olarak Cx ostiyumuna oturması ise LAD arterin total tıkalı olduğu yanılgısına yol açabilir. Benzer yanılgı, bazen ayrı bir ostiyumdan çıkan RCA-konus arterin selektif kanülasyonu ile RCA'nın total tıkalı olduğu yanılgısına düşürebilir. Bu durumda yapılması gereken, aortik küspisten kontrast verilmesi ve konjenital bir anomali olabileceğinin de düşünülmesidir.

- *Koroner arter anomalileri:* Koroner arterlerin çıkış (orijin), seyir ya da epikardiyal dağılım anomalileri, normal popülasyonda %1-2 oranında görülmektedir. Koroner arter çıkışları anormal lokalizasyonlar gösterebilir. Bazen üç koroner tek bir ostiyumdan başlar. Bazen sol ana koroner, sağ koroner küspisten orijin alabilir. Koroner anomalilerin bazıları klinik olarak önemli olmadığı halde bazıları miyokard iskemisine hatta bazen miyokard infarktüsüne kadar götürebilir. Anjiyografiyi yapan hekimin bu durumda koroner anomalileri iyi tanıması, gerektiğinde farklı kateter ve projeksiyonları da kullanarak anomalileri gözden kaçırmaması gerekir. Koroner arterlerin sağ sinüs valsalvadan tek ostiyumdan çıkması halinde (tek koroner), septal seyir, anteriyor serbest duvar seyri, retroaortik seyir ve interarteriyel seyir gösterebilir. Tek koronerin aort kökü ile pulmoner arter kökü arasında seyretmesi, ciddi bir iskemi ve erken yaşlarda görülen kalp krizlerinin önemli nedenlerinden biridir. Sağ ya da sol koroner arter atrezisi (yokluğu) da nadir, ancak yenidoğan veya çocukluk döneminde miyokard iskemisi-infarktüsüne yol açabilen önemli bir konjenital koroner anomalidir. Yenidoğan ve çocuklarda iskemi veya infarktüsle seyreden önemli bir koroner anomali de koroner arterlerden biri veya ikisinin de pulmoner trunkusdan orijin almasıdır.

2.7.6. Koroner anjiyografi ile lezyon ciddiyetinin değerlendirilmesi

Laboratuarımızda, her bir arteryel segmenti analiz eden bir sistem kullanılmakta ve darlığın derecesi % olarak ifade edilmektedir (total oklüzyon-%100). Sineanjiyografilerin ölçümü programlanabilir, dijital ölçüm sistemi ile yapılmaktadır. Ölçüm için diyastol sonu en ciddi darlığı gösteren kare seçilir. Bu metod gözlemciye bağlı değişkenleri ortadan kaldırmıştır. Kesitsel alandaki azalma fizyolojik önem taşırken, çap darlığı Amerikan Kalp Cemiyeti'nin koroner arter darlıkları derecelendirirken çap metodu kullanılması önerisi ile uyumludur (72). Çapta % 50 darlık kesitsel alanda % 75'lik bir azalma ve çapta %75'lik bir azalma alanda %90'lık bir azalmaya eşittir. Darlık

derecelendirilmesinde hangi metodun kullanıldığının bildirilmesi büyük önem taşır. Cerrahi olarak anlamlı olan darlıklar açısından, çapta % 40'dan fazla azalmaya neden olan veya % 75'den fazla kesitsel alanda azalmaya neden olan darlıkların miyokardiyal iskemi yaratabileceği kabul edilmiştir. Seri halinde ve uzun olan darlıkların ek önemi vardır. Koroner arter darlıklarını bilgisayar aracılığı ile kantitatif olarak hesaplayan sistemler klinik çalışmalar için kullanılırken rutin klinik koroner anjiyografi için kullanımları artmaktadır (73). Klinik olarak genellikle kenar tanıma algoritimleri uygulanmaktadır. Koroner anjiyografi sonrası lezyonların anatomik öneminin belirlenmesinde halen vizüel değerlendirme ön planda yer almaktadır.

2.7.6.1. Kantitatif koroner anjiyografi

Sineanjiyografi ile elde edilen dijital koroner arter görüntüleri üzerinde, çeşitli yazılımlar vasıtasıyla lezyonun proksimal ve distal segmentlere göre ölçümünün otomatik ya da manuel olarak yapılması mümkündür. Bu yazılımlar önceden uzunluğu bilinen bir yapıya göre (anjiyografi kateteri) görüntüyü kalibre ederek koroner arterlerin ölçümüne izin verir. Anjiyografi sistemlerine entegre edilmiş olan çeşitli yazılımların ve ölçüm algoritmalarının yeterliliğiliği in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (74,75). İki boyutlu görüntülerle çalışılırken, lezyonun yerleşimine ve alınan görüntünün açısına göre koroner arter segmentinin olduğundan daha kısa (foreshortening) ve lezyonun olduğundan daha az görülebileceğini akılda tutmak gerekir (76). İki planlı anjiyografi cihazlarının gerçek lezyon boyutu ile korelasyonu tek planlı cihazlara göre daha iyi olabilir (77). Bu durumun çözümü olarak yeni geliştirilen teknolojilerden bir tanesi, üç boyutlu kantitatif koroner anjiyografidir. Birden fazla plandan alınan koroner anjiyogramlar yardımıyla koroner lezyonların ve lezyonun bulunduğu segmentin üç boyutlu rekonstrüksiyonu ve ölçümü mümkündür (76). Üç boyutlu koroner anjiyografi, iki boyutlu ölçümlere göre daha hassas ve doğru ölçümlere olanak vermektedir (77). Özellikle İVUS ya da optik koherans tomografi (OKT) gibi intravasküler değerlendirme araçlarının kullanılamadığı durumlarda, üç boyutlu kantitatif KAG ölçümleri anatomik değerlendirmeye yardımcı olabilir (79).

Kantitatif KAG vasıtasıyla elde edilen veriler de vizüel değerlendirmeye benzer olarak anatomiktir ve özellikle orta dereceli lezyonlarda iskeminin varlığına dair yeterince bilgi vermez (80,81).

2.7.7. Orta dereceli koroner arter darlıklarının değerlendirilmesi

KAH tanısında halen anjiyografi, altın standart olmakla birlikte önemli sınırlamaları mevcuttur. Anjiyografi yapılırken ulaşılmak istenen temel bilgi lezyonun iskemiye yol açıp açmadığı ve yol açıyorsa yaygınlığıdır. Anjiografi özellikle ara lezyonların (anjiyografi %30-70 arasındaki darlıklar) kritik olmaığı konusunda bize net bir bilgi sunamamaktadır. Bu lezyonların değerlendirilmesinde başlangıçta miyokardiyal perfüzyon sintigrafi testleri kullanılmıştır, ancak bu testler ardışık lezyonların değerlendirilmesinde veya dengeli iskemi yapan yaygın damar hastalığında doğru sonuç vermemektedir.

2.7.7.1. Fraksiyonel akım rezervi

1990'lı yıllarda epikardiyal koroner darlık ciddiyetinin intrakoroner basınç yoluyla değerlendirilmesi amacıyla FAR geliştirilmiştir. Kalp hızı, kan basıncı gibi hemodinamik parametrelerden etkilenmemesi nedeniyle (6), koroner arter darlığının fizyolojik değerlendirilmesinde FAR altın standart olarak kabul edilmektedir.

Geri döndürülebilir iskeminin kanıtlanmasında FAR kavramı, gelişen dünyada birçok kardiyoloğun ilgi odağı olmuştur. FAR, temelde istirahat ve maksimal hiperemi anında koroner arterde anatomik olarak saptanan bir darlığın distalindeki ortalama basıncın (Pd), ortalama aort basıncına (Pa) oranı olarak hesaplanmaktadır (FAR=Pd/Pa). FAR, kesin olarak lezyon spesifik hemodinamik bilgi sağlamaktadır (44,82). Son yıllarda yapılan geniş ölçekli çalışmalar göstermiştir ki; lezyonların FAR kılavuzluğunda değerlendirilerek girişimsel tedavi ya da konservatif olarak yönetimi mükemmel klinik sonlanımlarla birliktedir (44,83,84). FAR ölçümü işlemine başlarken, koroner arter enstrümantasyonu gerektiğinden normal rutin PKG işlemindeki kullanılan dozda antikoagülan önerilir. Bu nedenle ACT değeri 250-350 sn arasında olacak şekilde fraksiyone olmayan heparin dozu en çok tercih edilen antikoagülandır. Teknik olarak bir diğer nokta; seçilecek kateterdir. Genellikle diagnostik kateter yeterli olmaktadır ancak aynı seansta "Ad hoc PKG'' işlemine devam edilme ihtimali varsa kılavuz kateter tercih edilmelidir. Ölçümün esas enstrumanı olan basınç teli, distal 30 mm ucu radyoopak olan ve gerektiğinde kılavuz tel görevi yapabilecek yumuşak tellerdir. FAR ölçümü alınırken dikkate değer bir diğer konu ise maksimal hipereminin sağlanarak ihtiyaç halindeki iskemik durumun simüle edilmesidir. Bu amaçla epikardiyal vazodilatasyon için intrakoroner isosorbid dinitrat ve mikrovasküler

vazodilatasyon için de altın standart olarak intravenöz adenozin infüzyonu veya intrakoroner adenozin bolus ile intrakoroner papaverin bolus kullanılmalıdır (85,86). Pijls ve arkadaşları (87) invaziv olmayan yöntemler ile iskemiyi saptayarak bunun FAR değerleri ile korele etmişlerdir. Temel olarak FAR <0,75 değeri mevcut lezyonun yol açtığı indüklenebilir iskemiyi gösterirken, FAR>0,80 değeri daima iskemi olmadığını oldukça güvenle kanıtlar. Ölçümün bu iki değer arasında saptanması durumunda ise "Gri zon" dan bahsedilir ki; karar aşamasında semptom, invaziv olmayan testler ve lezyonun fokal ya da diffüz olması, damarın beslediği miyokard miktarı gibi anatomik parametrelere ihtiyaç duyulur. FAR ölçümünü güvenli kılan parametre, fizyolojik bir basınç oranı olduğundan sistemik hemodinamik durumdan etkilenmeyişidir (6). DEFER çalışması FAR değeri>0.75 olan hastalarda perkütan koroner girişim yapılmamasının güvenilir olduğunu ve rutin revaskülarizasyon stratejisine göre daha az (yıllık<%1) ölüm ve miyokard infarktüsü riski olduğunu göstermiştir (84). FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) ve FAME-2 çalışmalarında ise FAR değeri<0.80 olan ve FAR eşliğinde PKG yapılan hastalarda 1 yıllık kombine sonlanım noktaları açısından istatistiksel anlamlı olarak daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (9,10,88).

Bu çalışmalar ve mevcut kılavuzlar (89,90,91) ışığında, revaskülarizasyon için en uygun FAR değerini<0.80 olarak kabul etmek doğru olacaktır. Fakat FAR değeri gri zonda (0.75-0.80) olan hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda bilgiler tutarlı değildir. Petraco ve arkadaşları FAR değeri gri zonda olan hastalarda testin 10 dakikada bir tekrarlanmasını önermişlerdir (92).

Anjiografik olarak %30-70 stenoza yol açan lezyonu olan 45 hastanın dahil edildiği bir çalışmada invaziv olmayan testlerden daha özgün olarak iskemiyi predikte ettiği gözlemlenmiştir (87). Diffüz koroner arter hastalığında koroner basınç ve akımdaki azalma konvansiyonel anjiografide bazen net olarak değerlendirilememektedir ve bu durumda da FAR sağladığı hemodinamik bilgilerle ön plana geçmektedir (93,94) .Yaklaşık olarak diffüz koroner arter hastalarının %10 kadarında anormal epikardiyel rezistans geri döndürülebilir (reversbl) iskemiden sorumlu olmaktadır. Anjiografide fokal lezyon saptanmadığından da yanlışlıkla semptomları kardiyak olmayan nedenlere bağlanmakta ve miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi yanlış pozitif olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalığın tanısında tek yöntem FAR'dır ki; maksimal hiperemi anında basınç telini distalden proksimale dikkatlice geri çekerek alınan FAR değerleri giderek yükselir ve lezyonun hemodinamik anlamını ortaya koyar (95,96). Ardışık lezyonlarda da yine her bir lezyon için ayrı ayrı FAR ölçümü olanağı bulunmaktadır. LMCA lezyonu saptanan vakalarda gerek anjiografide anatomik nedenlerden, gerekse

non invaziv testlerin özellikle "eşlik eden RCA lezyonunda" kaldığı yetersizlikten ötürü FAR ın bir diğer önemli endikasyonunu teşkil etmektedir (97).

Teknik açıdan akıllara gelen bir durum da FAR'ın miyokard infarktüsündeki ölçümüdür. Akut dönemde özellikle ilk 5-6 gün içerisinde mikrovasküler yatağın fizyolojik hemodinamik yanıtı bozulduğundan FAR ölçümü önerilmemektedir. Ölçüm yapılırsa eğer total myokard kütlesi de azaldığından genellikle lezyon şiddeti olduğundan daha düşük tespit edilmiş olur (98). FAR, akut dönemin ardından güvenle yapılabilir. Hatta skar dokusu olan bölgeyi besleyen bir arterdeki darlığın hemodinamik (FAR ile) olarak değerlendirilmesi distal koroner yataktaki basınç hakkında oldukça değerli bilgiler sağlamaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda FAR'da elde edilen eşik değerlerin klinik gidişi oldukça iyi gösterdiği anlaşıldığından İVUS ile ölçülen eşik minimal lümen alanı (MLA) da yeniden gözden geçirilmiştir. FAR'ın gold standart alındığı çalışmalarda LMCA, LAD proksimal segment, mid ve distal segmentler için MLA'nın sınır değerleri bulunmuştur (99).

a) Kateter laboratuarında FAR ölçümü :

Kateter laboratuarlarında FAR ölçümü için şu an için 3 sistem mevcuttur: Radiwire sistemi, St. Jude Medical; Volcano Pressure wire sistemi; ve the Navvus catheter-ACIST RXi Sistemi (Bracco, MN, USA). Kulanılan basınç teli 0.014 inç PKG teli olup ucunda bir basınç sensörü mevcuttur. Basınç telinin tanamının heparinize (flush) salin ile yıkanmasından sonra, hem kılavuz kateterin transdüseri, hemde basınç telinin sensörü sıfırlanarak kalibre edilir. Uygun antikoagülasyon sonrası, uç kısmına şekil verilmiş basınç teli künt uçlu bir iğne yardımı ile Y konnektörden, sensör kateterin uç kısmına gelecek şekilde ilerletilir. Ardından künt uçlu iğne çekilir. Asendan aortada eşitleme işlemi yapılır. İlgili koroner artere selektif giriş yapıldıktan sonra, intrakoroner nitrogliserin (200-400 mikrogram) uygulanır. Basınç telinin uç kısmı koroner lezyonu en az 3 cm geçecek şekilde ilerletilir. Koroner arter ostiyumundan bazal Pd/Pa değeri ölçülür ve kaydedilir. Maksimal hipereminin oluşturulması için Tablo-2.4'de belirtilen ajanlar uygulanır ve ortalama Pd ve Pa basınçları kararlı hale geldiğinde minimum Pd/Pa oranı FAR değeri olarak kabul edilir. Eğer intravasküler (i.v.) adenozin ya da regadeonson uygulandı ise tel geri çekilirken ani basınç düşüşüne karşı uyanık olunmalı ve yavaşça çekilmelidir. Ardışık birden çok lezyonu olan hastalarda geri çekerken basınç düşüşlerinin kaydedilmesi her bir lezyonun değerlendirilmesi açısından fikir verir. Ardışık lezyonu olan hastalarda basıncın en çok düştüğü lezyon öncelikle tedavi edilmeli ve FAR rezidü darlıklar için tekrarlanmalıdır.

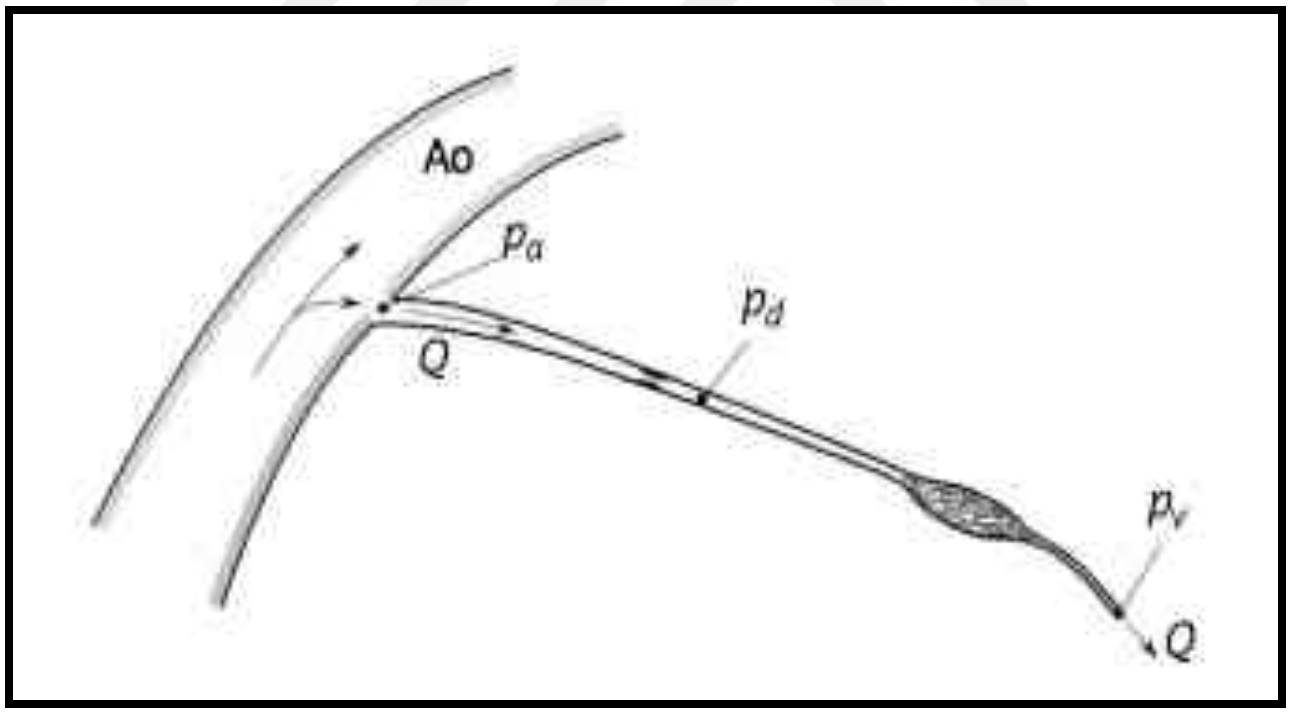
Bu hastalarda adenozin daha uzun hemodinamik etkisi olduğundan regadeonson'a tercih edilmelidir. Sınırda kan basıncı olanlarda, hipotansiyon etkisi nedeni ile yine regadeonson'dan uzak durulmalıdır. İntravenöz infüzyon her durumda geçerlidir; intrakoroner bolus ise bazı şartlar sağlandığı takdirde geçerli ve güvenilirdir. Osteal lezyonlarda, sol ana koroner lezyonlarında, diffüz hastalık varlığında veya aynı damar üzerinde çoklu darlıklar söz konusuysa intrakoroner bolus adenozin ile ölçüm yapılmamalı, mutlaka intravenöz adenozin infüzyonu kullanılmalıdır. Eğer lezyon bu sayılan özellikleri taşımıyorsa, kısa, osteal olmayan tekli bir lezyon ise intrakoroner bolus adenozin ile de ölçüm yapılabilir. İntravenöz adenozin dozu 140 µgr/kg/dk olup, 1-2 dakikalık infüzyon maksimal hiperemi için yeterlidir. Burada önemli olan, adenozinin geniş bir santral venden verilmesidir. Bu amaçla 4F veya 5F venöz bir damar kılıfının diğer kasıktan yerleştirilmesi ve adenozin infüzyonunun oradan yapılması tercih edilmektedir. Adenozin infüzyonuna başlandıktan sonra sistemik basınçta oluşan hafif ve geçici yükselme adenozin etkisinin başladığını gösterir ve takiben transstenotik basınç gradiyenti artar. Hastada göğüste sıkıntı hissi, çarpıntı, nefes darlığı, anjina benzeri yakınmalar gibi semptomlar ortaya çıktığında, hasta ölçüm için hazır demektir. Verilen doza rağmen bu semptomlar ortaya çıkmıyorsa, doz iki katına çıkarılabilir. Bu yan etkiler hastayı ve hekimi endişelendirmemelidir; ilaç kesildikten hemen sonra ortadan kalkacaktır. Lezyon distalindeki Pd/Pa görüldükten sonra, basınç teli skopi eşliğinde geri çekilerek, basınç gradiyentine neden olan darlık bölgesinin neresi olduğu, basınç sıçramasının nerede ve ne oranda gerçekleştiği belirlenmelidir (Şekil-2.15).

İntrakoroner bolus adenozin uygulamasına karar verilen durumlarda önerilen adenozin dozu 60-150 µgr arasındadır. Ölçüm yapılan damarın büyüklüğü ve beslediği alan adenozin dozunu belirlemede önemlidir. Sağ koroner için genellikle 60 µgr yeterlidir; şüphe varsa 100 µgr doza çıkılabilir. Sol sistem için genellikle tek doz 100 µgr yeterlidir, eğer şüphe varsa ikinci kez 150 µgr uygulanmalıdır. Daha düşük dozlardan başlayıp, 20-30 µgr artan dozlar ile ölçümü çeşitli defalar tekrarlamaya gerek yoktur (Şekil-2.16). Eğer ikinci ölçüm için tekrar intrakoroner adenozin verilmesi planlandıysa, iki ölçüm arasında 30 sn beklemek yeterlidir. Önemli olan, hacmi fazla (en az 10 ml), serum fizyolojik ile sulandırılmış adenozinin çok hızlı bir şekilde koroner dolaşıma 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.

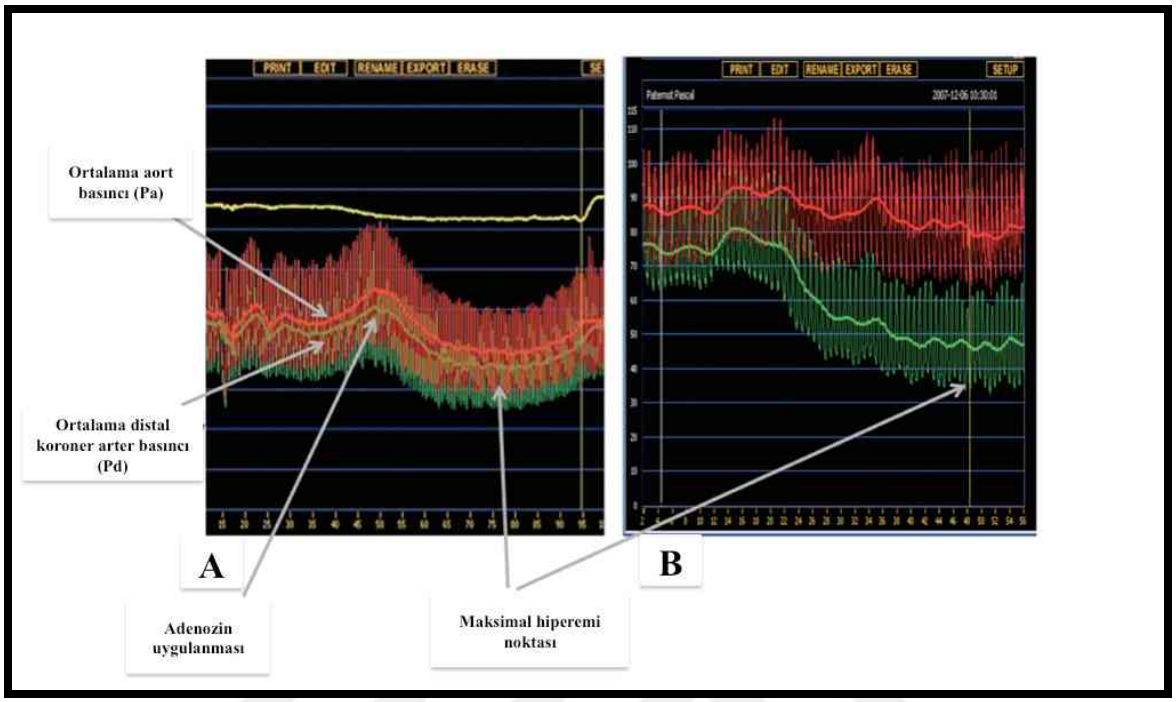
Tablo-2.4: FAR işleminde kullanılan vazodilatörler

Epikardiyal vazodilatörler Nitrogliserin: 200-400 mcg, ilk ölçümden 30 sn sonra tekrarlanabilir.
Microvasküler vazodilatörler Adenozin ya da ATP: ≥ 40 mcg, i.k. (RCA), ≥ 80 mcg i.k. (LAD) Adenozin ya da ATP: 140 mcg/kg/dk i.v. (tercihen santral venöz kateterden) Regadeonson (Rapiscan): 400 mcg tek bir doz bolus i.k. ya da i.v. Papaverin: 10-12 mg (RCA), 15-20 mg LAD

i.k.: intrakoroner, i.v.: intravenöz, ATP: adenozin trifosfat



Şekil-2.15: FAR ölçümünün şematizasyonu (6)



Şekil-2.16: FAR ölçüm örneği. A) İskemiye neden olmayan fraksiyonel akım rezervi (FAR:0.90). İstirahat ve maksimal hiperemi esnasında Pa ve Pd değerleri. B) İskemiye neden olan fraksiyonel akım rezervi (FAR:0.60).

b) FAR kullanım alanları ve güncel kılavuz önerileri

- *Tek damar hastalığı:* DEFER çalışmasında tek bir koroner arterde orta dereceli darlığı olup FAR değeri>0.75 olan hastaların uzun dönem klinik sonuçları mükemmel olup, PKG yapılan kol ile karşılaştırıldığında Mİ ve kardiyak ölüm açısından farklılık saptanmamıştır (6). Buna benzer olarak Muller ve arkadaşları proksimal LAD lezyonu olan ve FAR değeri>0.80 olan hastaların 5 yıllık takiplerin sonuçlarını yayınlamışlardır ve sonuçlar önceki çalışmalar ile koreledir (100). Damar çapı küçük olan (<2.8mm) hastalarda da FAR güvenle uygulanabilir. Bununla ilgili yapılan PHANTOM (Physiologic and Anatomical Evaluation Prior to and After Stent Implantation in Small Coronary Vessels) çalışmasında hastalar FAR değeri 0.75'i üstü ve altı olarak gruplandırılmış ve bir yıllık takip sonuçlarında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (101). Bunun yanında FAR değeri<0.75 olan ve PKG uygulanan hastaların %24'üne tekrarlayan revaskülarizasyon uygulanmış, FAR>0.75 olan hastaların ise yanlızca %2.6'sında revaskülarizasyon ihtiyacı olmuştur.

- *Tandem lezyonlar:* Aynı koroner arterde birbirinden bağımsız ve sağlam bir segment ile ayrılan, %50 den fazla darlığa yol açan iki ayrı lezyona verilen isimdir. Böyle lezyonlarda FAR ölüçmü yapılırken

devamlı basınç kaydı alınmalıdır ve FAR değeri<0.75 ise distaldeki lezyon revaskülarize edilmeli ve ölçüm tekrarlanmalı, FAR değeri <0.75 olarak sebat ediyorsa proksimal lezyona PKG, FAR değeri>0.80 ise medikal tedavi uygulanmalıdır (102).

- *Sol ana koroner arter hastalığı*

- *Çoklu damar hastalığı:* Birçok çalışmanın sonucu çoklu damar hastalığında FAR değerleri ile diskordans olduğunu göstrmiştir (103,104). Bu diskordans çoklu damar hastalarında, tüm arterlerdeki akım kısıtlamasına bağlı olan balanse olmuş iskemi ile açıklanabilir ki; bu durum nükleer görüntüleme yöntemlerinde de iskemiyi maskelemektedir. FAME çalışmasında çoklu damar hastaları FAR eşliğinde PKG ve anjiyografi ile karar verilen PKG kollarına randomize edilmiştir ve FAR kılavuzluğunda PKG yapılan grupta Mİ oranı %0.2, revaskülarizasyon oranı %3.2 olup istatistiksel anlamlı olarak anjiyografi ile karar verilen PKG kolundan düşüktür (9).

- *Hapsedilmiş yan dal lezyonları:* Koroner bifurkasyon lezyonlarının tedavisi uzmanlık ve tecrübe gerektiren bir sahadır ve hapsedilmiş yan dal lezyonlarındaki darlıkların görsel olarak hatasız değerlendirilmesi oldukça zordur. FAR bu konuda uygulanabilir bir tekniktir. Koo ve arkadaşları ana dal stentlemesi sonrası, 97 adet görsel olarak >%50 darlık saptnanan 2 mm üzerinde çaplı hapsedilmiş yan dal lezyonunu FAR ile değerlendirmiş olup, bunların yanlızca 20 sinde FAR değerini<0.75 olarak bulmuşlardır (105).

- *Koroner arter bypass greftlerinin açıklığının değerlendirilmesi:* Bypass greftlerindeki fonksiyonel olmayan darlıkların, kan akımının düşük akımlı ven grefti yerine düşük rezistanslı nativ damarı tercih etmesi nedeni ile, bypass gretflerinin tıkanmasına yol açtığı düşünülmektedir (106). Preoperatif olarak nativ damarda FAR değeri>0.80 saptandığında bypass greftlerinin %20-25 oranında tıkandığı bildirilmiştir (107). Çoklu damar hastası olup KABC planlanan hastalarda FAR değerli bir tanısal yöntemdir.

- *Akut koroner sendromlar:* Hatasız bir FAR ölçümümün ilk basamağı maksimal hiperemi sağlamaktır. Mİ hastalarında ise mikrovasküler injuriye bağlı olarak hiperemi suboptimaldir (108). Buna rağmen birçok çalışma, USAP ve NSTEMİ hastalarında FAR'ın güvenle sorumlu olmayan lezyonda güvenle kullanabileceğini göstermiştir (109,110). STEMİ hastalarında ise infarktla lişkili olmayan orta dereecli darlık bulunan koorner artere 4-7 gün sonra FAR yapılması önerilmektedir (111).

c) FAR kullanımının kısıtlılıkları: Özellikle sınırda koroner darlığı olan hastalarda çok önemli kullanım alanına sahip olmakla birlikte, intrakoroner fraksiyonel akım rezervinin yetersiz kaldığı bazı

durumlar söz konusudur. Mikrovasküler disfonksiyonu olan koroner arter hastasında, sınırda koroner lezyon ciddiyetinin değerlendirilmesi için tek başına yeterli bir yöntem olarak gözükmemektedir. Öte yandan, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda artan miyokard kitlesine bağlı olarak akım rezervi azalacağından, bu grup bireylerde indüklenebilir miyokard iskemisinin belirlenmesi için sınır FAR değeri tam olarak bilinmemektedir. Mikrovasküler hastalık tanısında FAR ile KAR birlikte kullanıldığında güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Belirgin mikrovasküler disfonksiyonu olan hastalarda, tek başına FAR kullanımının koroner lezyon ciddiyetini göstermede yeterli olmadığı ve lezyon ciddiyetini olduğundan daha düşük gösterdiği saptanmıştır (112).

Diyabetiklerde mikrovasküler hastalığın FAR değerini etkileyip etkilemediğine yönelik yapılan bir çalışmada, SPECT ile miyokard iskemisi değerlendirilmiş, diyabetik olan ve olmayan kişilerde miyokard iskemisinin gösterilmesinde FAR için duyarlılık ve özgüllük benzer bulunmuştur (sırasıyla, diyabetik olanlarda %83 ve %75, olmayanlarda %79 ve %83) (113).

Aynı koroner arterde ardışık darlık durumunda FAR değerlendirmesi güçtür. Çünkü, proksimaldeki darlık, distalde öteki darlık için hiperemik akımı sınırlamaktadır ve bir darlık için FAR değeri öteki darlık için FAR değerini etkilemektedir.

2.7.7.2. İntravasküler Ultrasonografi

İVUS; lümen, damar çapları, mevcut plak sahası ve kompozisyonu, arteryel remodelling ve implante edilmiş stentlerin vizüel kalitatif ve kantitatif olarak ayrıntılı değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Şekil-2.17) (69,114). Klinik kullanımda tercih edilen iki tip İVUS sistem mevcut olup bunlardan biri; 'Mekanik single element rotasyonel transduser sistem,' diğeri ise; 'Solid state elektronik faz array transduser sistem'dir. Mekanik sistem 6 french katater ile uyumlu olup daha uniform geri çekme ve yüksek ultrason frekansı sayesinde daha iyi çözünürlüğe sahiptir. 'Solid state elektronik faz array' transdüserli sistemin avantajı; 5 french kateter ile uyumlu olması, koaksiyel dizaynı sayesinde yüksek hareket kabiliyeti ve mekanik sistemde oluşabilen rotasyonel distorsiyon artefaktlarının olmayışıdır. Dezavantajı ise, 40 MHz'lik ultrasound frekansına sahip olan mekanik sistemden daha düşük (20 MHz) bir ultrasound frekansı sağlamasıdır. Bu da görüntünün çözünürlüğüne direkt yansımaktadır. IVUS ise damar duvarı ve lümeni hakkında crossectional kesitsel görüntü sağlamaktadır. Bu sayede gerçek lümen çapı, plak yükü ve damar duvar anormallikleri hakında fikir verebilmektedir. Lezyon karakteristiği, minimal ve maksimal lümen çapları, kesitsel alan ölçümü, plak

alanı ile ilgili değerli bilgiler sunmaktadır.

İVUS tanısal olarak; anjiografik olarak orta dereceli lezyonlarda, stent restenozu ve trombozunun mekanizması, kardiyak transplantasyon sonrası kullanılabilir. Stent trombozu sonrası İVUS ile değerlendirme stent malopozisyonu ya da az açılması hakkında bilgi verebilir. İVUS'un diffüz immun aracılı kardiyak allogreft vaskulopati değerlendirmede anjiogarfiye göre belirgin üstünlüğü vardır. Tablo-2.5'de İVUS kullanım alanları özetlenmiştir

Tablo-2.5: İVUS kullanım alanları (69)

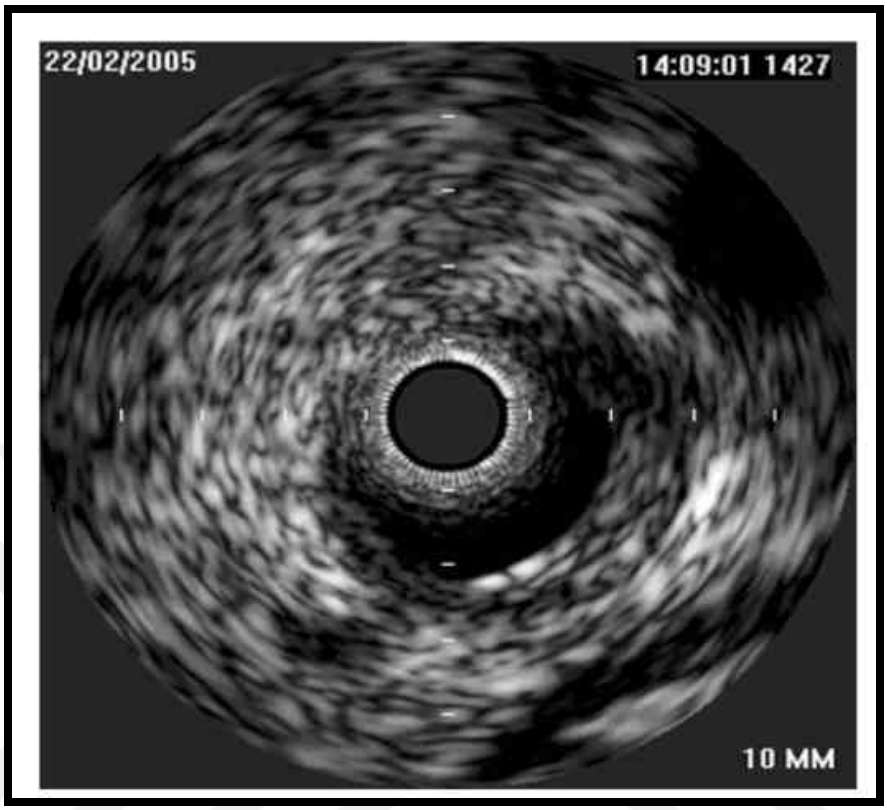
	Ne zaman İVUS	Neden İVUS
PKG öncesi	Anjiyografik olarak orta dereceli lezyonlar	Stenozun kritik olup olmadığını değerlendirmek
	Ana koroner hastalığı	Ana koronere yapılan PKG başarısını artırmak
	Bifurkasyon	Bifurkasyon morfolojisine göre yan dal korumasının gerekliliğini değerlendirmek
	Atipik lezyon morfolojisi	Anjiyografik şüpheleri (kompleks plak, psodöanevrizma, trombüs, kalsiyum) açıklığa kavuşturmak
	İleri girişim	Arteriyal duvardaki plak içeriğinin belirlenmesi
	Tekrar girişim	Önceki tedavinin/stentin kesin olarak değerlendirilmesi
PKG sonrası	Stent sonuçları	Stent yerleşiminin genişlemesinin diseksiyonun kontrolü

İVUS ile MLA hesaplanarak iskemi eşiği için araştırma çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda altın standart olarak başlangıçta miyokard perfüzyon sintigrafisi ve daha sonra FAR kullanılmıştır. İVUS'un klinik kullanımda henüz yaygınlaştığı dönemde yapılan bir çalışmada; hesaplanan MLA≥4 mm^2 sınır değerinin %89 doğrulukla yeterli distal akımın bir göstergesi olan koroner akım rezervin ≥2,0 değeri ile ve MLA<4 mm^2 ölçülen grupta ise SPECT ile saptanan iskemi ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (115). 43 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada İVUS ile ölçülen MLA<4 mm^2

değeri %92 duyarlılık ve %56 özgüllük ile FAR<0,75 değerini orta dereceli predikte etmiştir (116). Tek başına İVUS'un klinik sonlanıma katkısını değerlendiren 300 hastanın alındığı çalışmada ise; MLA≥4 mm^2 saptanan lezyonlar medikal izleme alınmış ve oldukça iyi klinik sonlanım gözlemlenmiştir. Ancak Nascimento ve arkadaşları, yakın zamanda yayınladıkları bir metaanalizde sınır değerinin giderek azalma eğiliminde olduğu sonucuna varmışlardır (99). Bu çalışmaların sonucunda ana koroner arter için MLA'nın 6 mm^2'nin altında olması, diğer bölgeler için ise 4 mm^2'in altında olması iskemi eşiği olarak kabul görmüştür. 2014 yılında Park ve ark.larının yayınladığı bir çalışmada ana koroner lezyonları için MLA'nın 4.5 mm^2'in altında olmasını iskemi eşiği olarak belirtmişlerdir (117).

Ancak bu iskemi eşik değerinin tüm damar çapları için doğru olup olmayacağı tartışma konusudur. Örneğin çapı 2,5 mm ve altında olan damarlarda iskemi eşik değerinin (İVUS ile ölçülen MLA) daha düşük olması beklenebilir. Bu limitasyonlara çözüm olması açısından, lezyona anatomik kritiklik değil fonksiyonel kritiklik açısından yaklaşmak gerektiği fikri ön plana çıkmıştır. Bunun için koroner akım rezervi (koroner içi doppler teli ile ya da termodilüsyon tekniği ile) hesaplanması ön plana çıkmıştır.

Virtual histoloji İVUS; değişik özelliklerde ultrasonografi dalgaları yayan dokular değişik renklerde kodlanarak görsel bir histopatoloji elde edilmektedir. Sinyal özelliklerinin radyofrekans analizi ile aterom plağını oluşturan dokuların özellikleri tespit edilmeye çalışılmaktadır. 'Sanal histoloji' adı verilen radyofrekans geriye saçılım (backscatter) yöntemini temel alan plak bileşimi analizinde, plaklar fibrotik, nekrotik çekirdek bulunan ya da bulunmayan fibro yağlı veya kalsifik olarak tanımlanmıştır. Girişimsel kardiyolojide İVUS bu kadar önemli bir araştırma aracı olmasına rağmen rutin İVUS kullanımı ile MACE veya restenoz oranlarında düşüş izlenmemiştir.



Şekil-2.17: IVUS görüntülemesi (69)

2.7.7.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Son yıllarda çözünürlüğü İVUS'dan daha iyi olan başka bir koroner içi görüntüleme yöntemi olan OKT klinik kullanıma girmiştir. İVUS'dan yaklaşık 10 kat daha iyi çözünürlüğe sahip olan OKT'nin temel olarak çalışma prensibi İVUS'a benzer. Ancak İVUS'da ultrason dalgaları, OKT'de near infrared ışık kullanılmaktadır. Bu yüksek rezolüsyonlu teknikte aksiyal rezolüsyon yaklaşık 15-20 mikron iken, İVUS'da bu değer 100-200 mikrondur (118,119).

OKT'nin rezolüsyonu invaziv olmayan koroner görüntüleme yöntemlerinden de yüksektir. Bununla beraber OKT'de doku penetresyonu 1-2,5 mm iken, İVUS'da doku penetrasyonu plak hacmini ölçmeye imkan sağlayacak (10 mm) derecededir. İVUS'a kıyasla OKT daha yüksek rezolüsyon (aksiyel 10-20 mikrometre) sağlamaktadır. Ancak penetrasyon oranı İVUS'a kıyasla daha düşüktür. (1-1.5mm). Fakat endomluminal konturların daha ayrıntılı görünmesini sağlar. İVUS aksine OKT ile koroner arter görüntü alımı sırasında salin yada kristaloid ile perfüze edillir. Bu nedenle osteal lezyonlar hakkında bilgi vermez. Klinik uygulamalarda OKT ile komplikasyon oranı İVUS ile benzer

saptanmıştır. İkisinde de düşük oranlarda komplikasyon izlenmiştir. Mükemmel çözünürlüğü sayesinde in vivo olarak detaylı iki boyutlu plak morfolojisi hakkında bilgi sunmaktadır. Plak morfolojisi hakkında, kalsifikasyon, lipid yükü, trombüs, fibröz kap kalınlığı, ülserasyon, plak rüptürü gibi değerli bilgilere ulaşılabileceği gibi; stent değerlendirmesi ile ilgili, stent çerçevesinde neointimal kalınlaşma, stent apozisyonu, makrofaj birikimi değerlendirilebilir.

Çözünürlüğünün daha iyi olması nedeniyle MLA'yı daha iyi ölçeceği ve FAR ile çok daha iyi bir korelasyon göstereceği ön görülmüştür. Bu konuda da bir takım çalışmalar yapılmıştır. Ancak yine de sonuçlar beklendiği ölçüde bulunamamıştır. Ancak bir darlığın iskemi oluşturup oluşturmadığı sadece ciddiyeti (MLA) ile ilişkili olmayıp lezyonun uzunluğu da oldukça önemlidir. Bunun dışında mikrovasküler yatağın fonksiyonu da bir başka bileşendir. Bu parametreler göz önüne alındığında tüm bu limitasyonları nispeten aşan FAR, lezyon ciddiyetinin değerlendirmede öne çıkan bir yöntem olup son zamanlarda adenozin gibi reaktif hiperemik ajan olmadan da bu ölçümün mümkün olduğunu gösteren iFR (instantaneous wave-free ratio) klinik kullanıma girmiştir.

2.7.7.4. iFR (instantaneous wave-free ratio)

FAR ölçümü; bir vazodilatör (çoğunlukla intravenöz/intrakoroner adenozin) uygulanmasını takiben mikrovasküler rezistansın minimalize edilmesi ve koroner basınç örneğinde olduğu gibi istirahat dinamiklerinin myokardiyal akımla orantılı hale gelmesine dayanır. Son zamanlarda ortaya çıkan diğer bir görüş ise, diyastolik basınç ölçümünün koroner stenozun yaygınlığını belirlemede faydalı olabileceğidir.

Pd/Pa; distal koroner arter basıncının bütün kardiyak siklus boyunca olan, aortik basınca oranıdır. Aksine *instantaneous wave-free ratio* (iFR) ise, basıncın en düşük olduğu diyastoldeki spesifik bir periyottaki oran ölçümüdür. iFR, diyastoldeki kan akımının olmadığı spesifik bir periyotta ölçülen Pd/Pa oranıdır. Diyastol başlangıcı dikrotik çentik olarak belirlenmiş ve diyastolik pencere diyastolin başlangıcının ilk %25'lik bölümü ve diyastolün bitmesinden 5 ms öncesi olarak ölçülmüştür. Prosedür uzunluğu ve maliyetini azaltarak, farmakolojik olarak indüklenen hipereminin hastada yarattığı rahatsızlık hissini gidererek ve devamlı online ölçümlere olanak sağlayarak (ve bu sayede aynı anda birden çok damar ölçümü yaparak), koroner arterlerdeki stenozun derecesini belirlemek hem cazip bir yöntemdir, hem de tanısal kesinlik sağlar. Daha önceki çalışmalarda FAR'a oranla iFR'ın tanısal doğruluğunun %60 ile %91 arasında değiştiği ve Pd/Pa ölçümü ile karşılaştırıldığında

sonuçların tartışmalı olduğu belirtilmiştir. Bu konuda daha önce yapılan karşılaştırmalı çalışmalar; farklı çalışma metotları ve iFR'ın hesaplanmasındaki farklı algoritmler nedeniyle sınırlıdır.

RESOLVE çalışması; iFR ve Pd/Pa'nın laboratuvarda standart referans yöntem olan FAR'la karşılaştırılması ve en azından %90 doğrulukla sonuç verdiği hasta oranınının belirlenmesi amacı ile tasarlanmıştır (120). RESOLVE çalışması, lezyon ciddiyetini gösteren indeksler olan hiperemik ve istirahat basınç analizi yapan ilk koroner fizyoloji çalışmasıdır.

RESOLVE çalışmasının sonuçlarına göre; iFR değeri ≤0.88 (FFR ≤0.80'i kestirmek için) ve iFR değeri ≥ 0.97 (FAR >0.80'i kestirmek için) alınırsa iFR'nin doğruluk oranı ≥ %90 olduğu ve çalışmaya alınan 1593 lezyondan 1034'ünün bu aralığa girdiği saptanmıştır. Yani iFR'nin doğruluğunun ≥%90 olmasını FAR yerine iFR kullanmak için yeterli kabul edersek, lezyonların yaklaşık %65'inde adenozin kullanmadan iFR ile karar vermek mümkündür. Bu durumda iFR değeri ≤0.88 ise lezyonun önemli olduğu yani FAR≤0.80 olduğu, iFR değeri ≥0.97 ise lezyonun önemsiz olduğu yani FAR değeri >0.80 olduğu kabul edilebilir. iFR'nin FAR yerine kullanılabilmesi için ≥%90 doğruluk yerine ≥%95 veya ≥%99 doğruluk olsun istenirse adenozine gerek kalmadan karar verilebilecek hasta oranı sırasıyla %28.6 ve %18'dir. Yani iFR'ın FAR'la neredeyse birebir doğru olmasını istersek çok az hastada iFR'yi kullanılabilmektedir.

Pd/Pa değeri ≤0.92 (FFR ≤0.80'i kestirmek için) alınırsa Pd/Pa'nın doğruluğu ≥%90 olduğu ve çalışmaya alınan 1593 lezyondan 769'unun (%48.3) bu aralığa girdiği saptanmıştır. Buna karşın doğruluk ≥%90 olacak şekilde FAR >0.80'si kestirecek bir Pd/Pa değeri bulunamamıştır. Yani Pd/Pa değeri 1 olan lezyonlardan %10'dan fazlasının FFR değeri ≤0.80'dir. Pd/Pa'nın doğruluğunun ≥%90 olmasını, FAR yerine Pd/Pa kullanmak için yeterli kabul edersek, lezyonların yaklaşık yarısında adenozin kullanmadan iFR ile karar vermek mümkündür. Pd/Pa'nın FAR yerine kullanılabilmesi için ≥%90 doğruluk yerine ≥%95 veya ≥%99 doğruluk olsun istenirse adenozine gerek kalmadan karar verilebilecek hasta oranı sırasıyla %36 ve %19.5'dir. Yani Pd/Pa'nın FAR'ya neredeyse birebir doğru olmasını istersek çok az hastada Pd/Pa'yı kullanabiliriz. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; iFR veya Pd/Pa'nın FAR'ı kestirmedeki doğruluğu yaklaşık %80'lerdedir ve bu rakamlar FAR yerine iFR veya Pd/Pa'nın kullanılması için yeterli değildir. Buna rağmen tüm hastalarda değil ama belli bir iFR veya Pd/Pa değerlerinde, FAR yerine iFR veya Pd/Pa kullanılabilir.

2.7.7.5. Orta dereceli darlıkların değerlendirilmesinde güncel kılavuz önerileri

FAR, İVUS ve OKT ile ilgili güncek kılavuz önerileri Tablo-2.6a, Tablo-2.6b ve Tablo-2.6c'de belirtilmiştir.

Tablo-2.6a: Avrupa 2014 miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu (121)

Öneriler	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Stabil hastalarda iskemi kanıtı gösterilememişse koroner lezyonun hemodinamik önemini anlamak için FAR yapılmalıdır	1	A
Çok damar hastalarında FAR eşliğinde PKG kullanılabilir	2a	B
İVUS; seçilmiş hastalarda stent implantasyonunu optimize etmek için kullanılabilir	2a	B
Korumasız ana koroner lezyonlarında, lezyon ciddiyetini değerlendirmek ve stent implantasyonunu optimize etmek için İVUS kullanılabilir	2a	B
İVUS ve OKT stent başarısızlığı nedenini araştırmada kullanılabilir	2a	C
OKT; seçilmiş hastalarda stent implantasyonunu optimize etmek için kullanılabilir	2b	C

Tablo-2.6b: Amerikan 2012 perkütan koroner girişim kılavuzu (64)

Öneriler	Sınıf
Stabil koroner hastalarında anjiografik olarak %50-70 lezyonu olan, hastalarda FAR eşliğinde revaskülarizasyon kararı vermek faydalıdır	2a
Anjiografik olarak karar verilemeyen ana koroner hastalarında İVUS uygulanabilir	2a
Kardiyak transplantasyon 4 veya 6 hafta sonra ve 1 yıl sonra donördeki koroner arter hastalığını dışlamak için İVUS uygulanabilir	2a
Stent restenozu mekanizmasını değerlendirmek için İVUS uygulanabilir	2a
Anjiografik olarak %50-70 lezyonu olan ana koroner olmayan lezyonlarda İVUS uygulanabilir	2b
Ana koroner lezyonlarına stent implantasyonuna rehber olarak İVUS kullanılabilir	2b
Stent trombozunun mekanizmasını değerlendirmek için kulanılabilir	2b
KABC veya PKG ile revaskülarize edilecek hastalara rutin İVUS kullanımı önerilmemektedir	3

Tablo-2.6c: Avrupa 2013 stabil koroner arter hastalığı kılavuzu (80)

Öneriler	Sınıf	Kanıt Düzeyi
İskemi kanıtı yoksa koroner lezyonların hemodinamik önemini belirlemede FAR kullanımı önerilir	1	A
Pozitif stres testi veya iskemi semptomları olanlarda FAR<0.80 ise revaskülarizasyon önerilir	1	B
Lezyon karakteristiklerini belirlemek için İVUS veya OKT düşünülebilir	2b	B
Stent yerleşimini iyileştirmek için İVUS veya OKT düşünülebilir	2b	B
Angiografik olarak orta dereceli lezyonların revaskülarizasyonu eğer iskemi kanıtı yoksa veya FAR<0.80 ise değilse önerilmez	3	B

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2011 ve Ağustos 2014 yılları arasında başvuran hastalardan KAG yapılıp orta dereceli koroner lezyonu olan ve FAR yapılan tüm hastalar tarandı. Klinik olarak stabil ve unstabil koroner arter hastaları çalışmaya dahil edilmiş olup, STEMİ hastalarında primer perkütan girişim sonrası, bir sonraki seansta kademeli PKG planlanan ve enfarktüs ile ilişkili olmayan lezyona FAR yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastanemizin veritabanı FAR işlemi açısından retrospektif olarak taranarak KAG görüntülerine ulaşılan 400 hastadan 30'u anjiyografik görüntü kaydedilmeden sadece FAR uygulandığı için, 11 hasta ise yeterli demografik bilgilere ulaşılamadığından çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolü için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan izin alındı.

Çalışmaya dahil edilen 359 hastanın yaş, cinsiyet, risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara öyküsü), KAH öyküsü (geçirilmiş KABC, miyokard enfarktüsü, stent implantasyonu), klinik durum (stabil angina pektoris, unstabil angina pectoris, NSTEMİ ya da STEMİ), laboratuar parametreleri, kullandığı ilaçlar, New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması (NHYA) ve Kanada Kalp Cemiyeti (CCS) anjina sınıflaması arşiv taraması yapılarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen 359 hastanın koroner anjiografik görüntülemesi, femoral perkütan yolla Judkins tekniği kullanılarak, kateter laboratuarımızda bulunan Siemens Artis Zee Floor (Siemens AG Healtcare, Germany) anjiyografik X-ray sistemi ile geleneksel standart tekniklere uygun şekilde yapıldı. Koroner arterler, sağ ve sol oblik planda kraniyal ve kaudal açılarla saniye de 12 kare hızda görüntülendi. Opak madde olarak iopromide (Ultravist-370) kullanıldı. Dijital ortamda DICOM^{R} standardında CD'lere kaydedildi. Değerlendirilen damarlar (Sol ön inen arter = LAD, Circumflex arter = Cx, Sağ koroner arter = RCA) ve kaydedilen poz sayısı verileri toplandı.

Tüm anjiyografiler kliniğimizde görev yapmakta olan deneyimli üç girişimsel kardiyolog (Gözlemci G1, G2, G3) tarafından, birbirlerinden bağımsız olarak, Philips Inturis Suite Lite 2.1.1 DICOM görüntüleme versiyonu kullanılarak, yüksek rezolüsyonlu 19″ düz ekranda yorumlandı.

Tüm gözlemciler en az 1000 girişimsel işlem yapmış, FAR, İVUS görüntülemesi, aterektomi, rotablasyon ve intrakoroner basınç ölçümleri gibi işlemler konusuda deneyimli kardiyologlar arasından

belirlendi.

Gözlemcilere hastaların demografik bilgileri, risk faktörleri, klinik özellikleri, FAR sonuçları ve FAR işlemi sonrası verilen karar konusunda bilgi verilmedi. Lezyonlar gözlemciler tarafından *'anlamlı'*, *'ciddi değil'* ve *'karar verilemeyen'* olarak yorumlandı. Sonrasında kararları *'medikal takip'*, '*PKG'* ya da *'KABC'* olarak kaydedildi.

Fraksiyonel Akım Rezervi Ölçümü

Diyagnostik koroner anjiyografi sonrası, 6,7 ya da 8F deliksiz kılavuz kateter, orta dereceli darlık saptanan koroner artere selektif yerleştirildi. İntravenöz sistemik heparizasyonu (2000 - 5000 U bolus doz, ACT 250- 350 sn olacak şekilde) takiben, 0.014 inç sensör uçlu basınç kaydedici tel (Pressure- Wire Certus, St. Jude Medical Systems AB, Uppsala, Sweden) sıfırlandı ve kalibre edildi. Basınç teli (Pd) ve koroner kateter (Pa) aynı basıncın ölçüldüğüne emin olacak şekilde aynı hizaya getirildi ardından transdüser uç (basınç telinin ilk 3 cm'sinde bulunan basınç sensörü) hemen darlığın distal kısmına ilerletildi. Ölçümler alınmadan önce doğru pozisyonda olduğumuzu doğrulamak amacı ile kontrast madde ile görüntü alındı. 200 mikrogram izosorbid dinitrat bazal ölçümler öncesi rutin olarak intrakoroner uygulandı. Bazal kalp hızı, fazik ve ortalama aort basınçları, stenoz distalindeki fazik ve ortalama koroner basınçlar kaydedildi. İstirahatteki ölçümler alındıktan sonra maksimal hiperemi elde etmek amacı ile intrakoroner 100-150 mikrogram bolus adenozin uygulamasından 15 sn sonra ölçümler kaydedildi. Maksimal hiperemi sağlanmadığı düşünüldüğünde 30 sn sonra adenozin uygulaması tekrarlandı. Maksimal transstenotik gradiyent olarak da adlandırılan FAR değeri, maksimal hiperemi esnasında, ortalama distal intrakoroner basıncın ortalama aortik basınca oranlanması ile hesaplandı. Tüm hemodinamik veriler bilgisayar sisteminde (St. Paul, Minn., St. Jude Medical) offline olarak kaydedildi. FAR değeri >0.80 saptanan hastalarda lezyon kesin olarak hemodinamik anlamsız kabul edilirken, <0.75 ise hemodinamik olarak anlamlı kabul edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri bilgisayara kaydedilerek değerlendirmede paket program olan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren

parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Wilcoxon test kullanıldı. Kategorik verilerde çapraz tablo ve "Ki-kare" analizi kullanıldı. Gözlemcilerin lezyon ciddiyeti açısından FAR ile uyumu için Kappa analizi yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda FAR işlemi yapılan hastaların %73.6'sı erkekti. Hastaların ortalama yaşı 62.6±10.1 yıl idi. Hastaların %61.1'i hipertansif, %36.4'ü diyabetik, %36.4'ü sigara içicisi olup %66.1'i si stabil anjina ,%17.2'si unstabil anjina, %8.1'i NSTEMİ, %4.2'si STEMI ile başvurdu. % 65'i asemptomatik olup, %58.1 CCS sınıf 1 anjina, %39.2'sinde sınıf 2, %2.8'inde ise sınıf 3 anjina mevcuttu. Hastaların %32.5'inde daha önceden bilinen koroner arter hastalığı (PKG ya da KABC hikayesi) mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo-4.1'de gösterilmiştir.

Diyagnostik KAG sonrası hastaların %43.6'sında tek, %32.5'inde iki, %23.9'unda üç koroner arterde kritik darlık saptandı (Tablo-4.1).

Tablo-4.1: Hastaların bazal karakteristik özellikleri

Hastaların Karakteristik Özelikleri	
Erkek/Kadın (%)	73.6/26.4
Yaş (yıl)	62.6±10.1
VKİ (kg/m2)	26.6±3.1
Kalp hızı (atım/dk)	77.8±12.2
NYHA sınıfı (%) - I - II - III	 65 30.3 4.7
CCS sınıfı (%) - I - II - III	 58.1 39.2 2.8

VKİ: Vücut kitle indeksi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, CCS: Kanada Kalp Cemiyeti

Tablo-4.1: Hastaların bazal karakteristik özellikleri (devamı)

Başvuru Tanısı	
SAP (%)	66.1
USAP (%)	17.2
NSTEMİ (%)	8.1
STEMİ (%)	4.2
Diğer (%)	4,4
Hipertansiyon (%)	61.1
Diyabetes mellitus (%)	36.4
Hiperlipidemi (%)	29.7
Sigara içiciliği (%)	36.4
Aile Öyküsü (%)	16.7
LVEF (%)	56.3±11.5
LDL (mg/dl)	108.7±37.6
Üre (mg/dl)	19.6±9.8
Kreatinin (mg/dl)	1.0±0.9
Hb (gr/dl)	13.8±2.1
Koroner anjiyografi sonucu (%)	
- Tek damar	43.6
- İki damar	32.5
- Üç damar	23.9
IVUS yapılan (%)	5.6

SAP: Stabil anjina pectoris, USAP: Unstabil anjina pectoris, NSTEMİ: Non-ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, STEMİ: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Hb: Hemoglobin, IVUS: İntravasküler ultrasonografi

FAR ölçümü yapılan lezyonların çoğunluğu LAD arterde idi (%68.7). Lezyonlar %17.5 osteal, %58.5 proksimal, %15.5 gövde lezyonu, %8.5 ise distal yerleşimli idi. Tüm lezyonların %5.3'ü instent lezyonlardı. FAR ile değerlendirilen lezyonlardan %37.9'u hemodinamik olarak anlamlı iken, %62.1'i anlamlı değildi. Hastaların %22.2'sinde FAR yapılan lezyona PKG, %17.2'sinde ise KABC kararı verildi. FAR işlemine ait özellikler Tablo-4.2'de gösterilmiştir.

Tablo-4.2: FAR işlemine ait özellikler

FAR yapılan arter (%)	
- LMCA	2.6
- LAD	68.7
- Cx	11.4
- RCA	11.4
- IM	1.8
- Diagonal	4.1
FAR Lezyon yerleşimi (%)	
- Osteal	17.5
- Proksimal	58.5
- Gövde	15.5
- Distal	8.5
İnstent lezyon (%)	5.3
FAR giriş değeri	0.89±0.06
FAR çıkış değeri	0.82±0.08
FAR Sonucu (%)	
- Anlamlı	37.9
- Anlamsız	62.1
Karar (%)	
- Medikal	38.6
- PKG	22.2
- KABC	17.2
- Başka lezyona PKG	21.9

LMCA: Ana koroner arter, LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkumflex arter, RCA: Sağ koroner arter, IM: İntermediate arter, PKG: Perkütan koroner girişim, KABC: Koroner arter bypass cerrahisi, FAR: Fraksiyonel akım rezervi

Tablo-4.3'te de gösterildiği üzere gözlemcilerin değerlendirmelerine tek tek bakıldığında; 1.

gözlemci lezyonların %40.3'ünü, 2. gözlemci %39.9'unu, 3. gözlemci ise %44.4'ünü anlamlı bulmuştur. Gözlemcilerin lezyon ciddiyeti konusunda verdikleri kararlar FAR sonuçları ile karşılaştırıldığında; her üç gözlemcinin de ciddi lezyonları tahmin etme oranları hem birbirinden hem de FAR değerlendirmesinden istatistiksel anlamlı olarak farklı idi ($p<0.001$). Gözlemcilerin lezyon ciddiyetini değerlendirmesi açısından FAR ile uyumu için yapılan Kappa analizinde FAR sonuçları ile gözlemci 1,2 ve 3 için ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılık mevcuttu ($p<0.001$) . Gözlemcilerin kararları ikişerli olarak eşleştirilerek yapılan Kappa uyum analizinde 1. ve 2. gözlemci arasında iyi derecede, 2 ve 3. gözlemci ve 1.ve 3. gözlemci eşleşmelerinde orta derecede uyum olup, istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılık yine de devam etmiştir ($p<0.001$) (Tablo-4.3 ve 4.4).

Tablo-4.3: Gözlemcilerin tek tek değerlendirilmesi

	FAR	**G1**	**G2**	**G3**
Ciddi (%)	37.9	40.3	39.9	44.4
Ciddi değil (%)	62.1	58.9	60.1	52.8
Karar verilemeyen (%)		0.8	1.4	2.8
Karar (%)				
- **Medikal**	38.6	59.4	60.4	56.0
- **PKG**	22.2	34.7	34.6	37.7
- **KABC**	17.2	5.9	5.1	6.3

G: Gözlemci, PKG: Perkütan koroner girişim, KABC: Koroner arter bypass cerrahisi, FAR: Fraksiyonel akım rezervi

Tablo-4.4: Gözlemcilerin kendi aralarındaki uyumu

	Kappa Değeri
Gözlemci 1-2	0.673
Gözlemci 1-3	0.570
Gözlemci 2-3	0.468

Gözlemcilerin FAR ile uyumuna anlamlı ve anlamsız lezyonlar açısından bakıldığında; hemodinamik olarak FAR ile anlamlı kabul edilen lezyonların gözlemciler tarafından anlamlı bulunması istatsitiksel anlamlı olarak farklı idi. 1. gözlemci, FAR ile hemodinamik olarak anlamlı olan lezyonların % 73.3'ünü anlamlı, 2. gözlemci %85.9'unu anlamlı, 3. gözlemci %71.9'unu anlamlı olarak belirtmiş olup, gözlemcilerin FAR ile ayrı ayrı uyumlarına bakıldığında sadece gözlemci 2 ile FAR arasında iyi derecde uyum olup, istatistiksel anlamlı farklılık sebat etmekte idi. (Tablo-4.5)

Tablo- 4.5: FAR ve gözlemcilerin uyumunun her bir gözlemci için karşılaştırılması

FAR						
		Ciddi Lezyon	**Lezyon ciddi değil**	**Toplam***		
		%	**%**	**%**	**Kappa**	**p değeri**
Gözlemci 1	**Ciddi lezyon**	73.3	20.7	40.3	0.500	<0.001
	Lezyon ciddi değil	26.7	77.9	58.7		
Gözlemci 2	**Ciddi lezyon**	85.9	11.3	39.2	0.707	<0.001
	Lezyon ciddi değil	14.1	86.5	59.3		
Gözlemci 3	**Ciddi lezyon**	71.9	28.4	44.5	0.406	<0.001
	Lezyon ciddi değil	24.4	69.4	52.6		

Gözlemcilerin kararlarının ikişerli olarak eşleştirilerek yapılan Kappa uyum analizinde 1. ve 2. gözlemci, 1 ve 3. gözlemci ile 2 ve 3. gözlemci eşleşmelerinde orta dereceli uyum bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık devam etmekte idi. (Tablo-4.6). Gözlemcilerin üçünün de aynı kararı verdiği sonuçlar incelendiğinde ise "ciddi lezyon" tahmin oranı %58,9 ve "ciddi olmayan lezyon" oranı %61,6 idi. Bu sonuçlar için yapılan Kappa uyum analizinde düşük orta düzeyde uyum olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık devam etmekte idi ($p<0,05$) (Tablo-4.6). Kappa değerlerinin yorumlanması Tablo-4.7'de gösterilmektedir.

Tablo-4.6: FAR ve çoklu gözlemcilerin uyumu

FAR					
		Ciddi Lezyon	Lezyon ciddi değil		
		%	%	Kappa	p değeri
Gözlemci 1 ve 2	**Ciddi lezyon**	68.1	7.8	0.532	0.035
	Ciddi değil	9.9	76.7		
Gözlemci 1 ve 3	**Ciddi lezyon**	63.1	12.3	0.393	0.034
	Ciddi değil	13.5	63		
Gözlemci 2 ve 3	**Ciddi lezyon**	64.5	6.4	0.454	0.031
	Ciddi değil	4.3	66.2		
Gözlemcilerin oy birliği ile ciddi lezyon	**Ciddi lezyon**	58.9	5.5	0.399	0.029
	Ciddi değil	5	61.6		

Tablo-4.7: Kappa değerlerinin yorumlanması

Kappa Değerleri	Anlamı
0,00-0,20	Düşük veya Önemsiz Uyum
0,21-0,40	Düşük Orta Düzeyde Uyum
0,41-0,60	Orta Derecede Uyum
0,61-0,80	İyi derecede Uyum
0,81-1,00	Mükemmel Uyum

5. TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu çalışmadan elde edilen sonuçlara baktığımızda; FAR en çok LAD arterdeki lezyonlara yapılmıştır. FAR yapılan lezyonlardan %37.9'u hemodinamik olarak anlamlı saptanmıştır. Aynı lezyonlara gözlemcilerin yaptığı yorum ise 1. gözlemci lezyonların %40.3'ünü, 2. gözlemci %39.9'unu, 3. gözlemci ise %44.4'ünü ciddi bulmuştur. Her üç gözlemcinin de ciddi lezyonları tahmin etme oranları hem birbirinden hem de FAR değerlendirmesinden istatistiksel anlamlı olarak farklı idi. FAR ile gözlemciler arasında uyum düşük iken, gözlemcilerin kendileri arasında orta-iyi derecede uyum vardı. 1. gözlemci, FAR ile hemodinamik olarak anlamlı olan lezyonların %73.3'ünü ciddi, 2. gözlemci %85.9'unu ciddi, 3. gözlemci %71.9'unu ciddi olarak değerlendirmiştir.

Bilindiği gibi mortalitenin tüm dünyada önde gelen nedeni koroner arter hastalıklarıdır (122,123). Koroner arter hastalıklarına tanı koyma bir dizi yöntemle mümkündür. İnvaziv olmayan testler koroner arter hastalığını kabul edilebilir kesinlik derecesinde belirleyebilir. Ama tanının kesin bir şekilde dökümante edilmesi gerektiğinde KAG ilk sıraya yerleşmektedir. Koroner arter hastalığının tanısında KAGhalen altın standart olma özelliğini sürdürmektedir (80).

Günlük pratikte koroner anjiyografiler, hemen daima görsel olarak okunur. Kantitatif ölçümle karşılaştırıldığında, görsel okumada darlık yüzdelerinin daha yüksek okunduğu çok iyi bilinen bir gerçektir. Vizüel olarak koroner arterlerin değerlendirilmesi, uzman gözlemciler tarafından yapıldığı zaman dahi, gözlemciler arası varyasyon oldukça yüksek olabilir (90). Bu gerçek çok iyi bilinmesine rağmen, bu konu ile ilgili son çalışmalar 1990'lı yılların başlarında yapılmıştır ve o zamandan beri dijital görüntüleme teknolojilerinde önemli gelişmeler olup, anjiyografide okunan darlık yüzdesinin tedavi kararını etkileyen en önemli parametre olduğunu belirterek bu konudaki güncel durumu ortaya koymak için, Nallamothu ve arkadaşlarıları "Assessing Angiography (A2) Project" adını verdikleri bir proje ile Amerika Birleşik Develetleri'nde 7 büyük hastanede, perkütan koroner girişim yapılan hastaların koroner anjiyografileri rastgele seçilerek, girişim yapılan darlık kantitatif yöntemle (Quantitative Coronary Angiography-QCA) ölçülüp, işlemi yapan doktorun görsel değerlendirmesi ile karşılaştırılmıştır (124). Çalışmaya 175 hastanın 216 lezyonu dahil edilip, lezyonların görsel olarak okuyan doktorların verdiği yüzde darlık oranı ortalama 84.2±10.1 bulunmuş ve 216 hastanın 213'ünde lezyon ciddiyeti ≥%70 olarak değerlendirilmiştir. QCA olarak ölçüldüğünde yüzde darlık oranı

ortalama %76.1±10.9 olarak bulunmuştur. QCA ile görsel değerlendirme arasında ortalama 8.2±8.4 fark bulunmuştur (p<0.001). İşlemi yapan hekim tarafından ≥%70 darlık olarak değerlendirilen 213 lezyonun 56'sı (%26.3) QCA'de <%70, QCA'de darlık yüzdesi %50-70 arası olan 58 hastanın 50'si görsel olarak %70-90 arası, 6'sı %90-<100 grubunda; QCA'de %70-<90 olan 134 hastanın 70'i görsel değerlendirmede %90-<100 grubunda okunduğu tespit edilmiştir. Bu rakamlar görsel değerlendirmede en çok hata yaptığımız grubun orta derece darlığı olan kişiler olduğunu göstermektedir. Zaten okuma yüzdesine göre kararın değiştiği grupta bu gruptur. Çalışmaya görsel değerlendirmede %50-70 arası okunan darlıkların alınmaması dikkat çeken bir noktadır. Bu aralıktaki darlıklar da alınmış olsaydı, muhtemelen QCA ile görsel değerlendirme arasındaki fark bu grupta çok daha bariz olacaktır.

Anjiyografik olarak orta derecede (%40-70 arası) saptanan darlıkların hemodinamik önemini değerlendirmede FAR önemli bir girişimsel tanı aracıdır. İsminden de anlaşıldığı üzere, aslında akım yedeği ölçümünü sağlayan FAR, sadeleştirilmiş formülünde basitçe hiperemik distal koroner basıncın (Pd) aort basıncına (Pd) oranı (Pd/Pa) olarak hesaplanmaktadır. Dolayısıyla FAR, basınç ölçümüne dayalı epikardiyal koroner darlığı değerlendiren bir parametredir. İşlemin deneyimli bir ekip tarafından uygun teknik kullanılarak gerçekleştirilmesi sonuçlarının güvenirliği açısından son derece önemlidir. FAR kılavuzluğunda yapılan perkütan girişimlerin; orta dereceli darlıklarda (102), koroner yan dallara girişim esnasında (125,126), ana koroner lezyonlarında (127), bypass greftlerinin anastomoz bölgelerinde (128,129), instent restenozlarda (130) faydası gösterilmiştir. FAR eşliğinde yapılan balon anjiyoplasti ile (131), çıplak stent implantasyonu (132) ve ilaç salınımlı stent implantasyonunda (100,133) hastaların klinik sonuçların iyileşme gösterilmiş olup, bu fayda cerrahi revaskülarizasyon (134) yapılan hastalarda da sebat etmektedir.

İVUS ve OKT tekniklerinin her ikisi de koroner arter lezyonlarının ve bulunduğu segmentin net anatomik detaylarını ortaya koyan yöntemlerdir. Bu yöntemlerin her ikisi de, lezyon karakteristiklerini gösterebilmekte ve invaziv koroner anjiyografi ile "saptanamayan" lezyonları ortaya çıkarabilmekte ise de, hemodinamik veri sağlamadıklarından dolayı her iki yöntemin de stabil KAH ya da AKS tedavisinde kullanımları sınırlıdır (119,135). Fakat FAR, AKS hastalarında sorumlu olmayan lezyonlarda başvuru esnasında kullanılabileceği gibi, sorumlu lezyonlarda hastaneye yatıştan 7 gün sonra uygulanması daha doğru bir yaklaşımdır (136).

Her iki yöntemin (İVUS ve OKT) de olası bir kullanım alanı stent implantasyonu sonrası stent optimizasyonunun sağlanmasıdır. Bu yaklaşımın, anjiyografik stenoz yüzdesi %70 ve üzerinde olan ya

da hedef damar çapı 2,5 cm ve üzeri ölçülen hastalarda bir yıl içerisinde tekrar revaskülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir (137). Ancak FAR'ın aksine bu yaklaşımın hedef damar revaskülarizasyonu hariç prognoz üzerinde bir etkisi olup olmadığı belirsizdir.

Johnson ve arkadaşları yakın geçmişte yayınladığı bir metanalizde 20 yıl geriye dönük olarak FAR hastalarının verileri incelenmiş olup, FAR kılavuzluğunda ve revaskülarizasyon ile anjiyografi kılavuzluğunda revaskülarizasyon stratejisi ile karşılaştırıldığında; hastalarda PKG ihtiyacının %50 azalmasının yanında, anjinal semptomarda %10, klinik sonlanım noktalarında ise %20 iyileşme izlenmiştir (138). Özellikle LMCA lezyonu olan, diyabetik ve AKS kliniği ile başvuran hastalarda bu iyileşme çok daha belirgin ve istikrarlı saptanmıştır.

FAR ile ilgili yapılmış olan geniş çaplı, günlük pratiğimizde bu yöntemi kullanmamızı yaygınlaştıran çalışmalara bakacak olursak; bunlardan ilki DEFER (Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis) çalışması ve beş yıllık sonuçlarıdır (84). Bu çalışmada; 325 hasta, FAR değeri 0.75 sınır kabul edilerek gruplandırılmıştır. FAR< 0.75 olan yani koroner arter lezyonu fonksiyonel olarak değerlendirilen grup referans alınmış, FAR >0.75 olan grup ise, PKG işlemi yapılan (n:90) ve ertelenen (n:91) grup olmak üzere randomize edilmiştir. Kardiyovasküler olaysız zaman FAR değeri >0.75 olan grupta, referans gruba göre istatistiksel anlamlı olarak üstün saptanmıştır, uzun dönem 5 yıllık takiplerde ise FAR değeri >0.75 olup PKG işlemi ertelenen grupta sonuçlar mükemmeldir. Kardiyak ölüm ve Mİ riski yıllık <%1 olup, stentleme işlemi ile bu riskin azalmadığı görülmüştür. Bu çalışmadan çıkarılabilecek iki önemli sonuç vardır. Birincisi; FAR değeri >0.75 olup, lezyon fonskiyonel olarak anlamlı değilse, PKG güvenle ertelenebilir. İkincisi; fonksiyonel olarak anlamlı lezyonu olan hastalar (FAR<0.75) PKG yapılsa dahi kardiyak ölüm ve Mİ açısından daha büyük risk altındadır. DEFER çalışması bize objektif iskemi kanıtı olmayan koroner arter hastalığı olan hastalarda FAR değeri 0,75 üzerinde ise PKG işlemi uygulanmadan medikal tedavi ile güvenle takip edilebileceğini göstermiştir. DEFER çalışmasının en önemli kısıtlılıkları, yanlızca tek damar hastalarının çalışmaya dahil edilmesi ve çalışmanın yapıldığı zaman ilaç salınımlı stent kullanımının yaygınlaşmamasıdır.

FAR kılavuzluğunda yapılan perkütan girişimlerin hem anjiyografik değerlendirmeden hem de yalnız optimal medikal tedaviden üstün olduğu FAME (Flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) I ve II çalışmaları ile gösterilmiştir (9,10,88). FAME çalışmasında çok damar hastası 1005 hasta, anjiyografi kılavuzluğunda ve FAR kılavuzluğunda PKG kollarına randomize

edilmiştir. DEFER çalışmasından farklı olarak FAR sınır değeri 0.80 olarak alınmıştır. Kompozit sonlanım noktaları olan ölüm, ölümcül olmayan Mİ ve acil revaskülarizasyon isttaistiksel anlamlı olarak FAR kılavuzluğunda PKG kolunda daha az saptanmıştır (sırasıyla %13.2, %18.3, p: 0.02). Maliyet-etkinlik açısından değerlendirildiğinde yine dikkat edilmesi gereken önemli bir durum FAR kolunda maliyetin daha düşük olmasıdır (sırasıyla $14 315, $16 700, p<0.001). Fakat FAME çalışmasından çıkarılacak en önemli sonuç; anjiyografik olarak koroner arter darlığı ciddiyeti %50-70 arasında olan lezyonlar, FAR ile tekrar değerlendirildiğinde sadece %35'i fonksiyonel olarak ciddi, %65'i ise ciddi değildir. Bizim çalışmamızda da, bu çalışma ile örtüşen sonuçlar elde edilmiş olup; FAR ile değerlendirilen lezyonlardan %37.9'u hemodinamik olarak anlamlı iken, %62.1'i anlamlı değildi. Gözlemciler ise sırası ile tüm lezyonların %40.3'ünü, %39.9'unu ve %44.4'ünü anlamlı bulmuştur. Aynı zamanda FAME çalışmasında %71-90 arasındaki lezyonların %20'sinin geri dönüşümlü iskemiye neden olmadığı gösterilmiştir. FAME çalışmasının 2 yıllık takip sonuçlarıda çoklu damar hastalarında revaskülarizasyon öncesi FAR yapılmasını destekler niteliktedir. Bu çalışma ile beraber; eğer invaziv olmayan yöntemler ile miyokardiyal iskemi kanıtı elde edilemiyor ise koroner anjiyografi sırasında koroner arter lezyonlarının fonksiyonel önemini belirlemek için FAR kullanılması Sınıf 1 olarak önerilmektedir (80).

Her ne kadar FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) çalışması görece küçük bir örneklem ile yapılmış olsa dahi; daha eski ve geniş randomize kontrollü çalışmalarda anjiyografi kılavuzluğunda yapılan perkütan girişimlerin optimal medikal tedaviye üstünlüğünün olmadığının gösterilmiş olduğu düşünülürse FAR ölçümünün önemi bu çalışma ile daha iyi anlaşılabilir (10). FAME-2 çalışmasında stabil koroner arter hastalarında FAR kılavuzluğunda yapılan girişimin, koroner anjiyografi kılavuzluğunda yapılan girişime üstün olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmaya PKG planlanan stabil koroner arter hastaları alınıp, en az bir koroner arterde FAR ile darlık ciddieti ≤0.80 saptanan hastalar FAR veya ilaç tedavisi grubuna randomize edilmiştir. FAR grubuna da medikal tedavi grubunda olduğu gibi "optimal medikal tedavi" uygulanmıştır. FAR sonucu tüm darlıkları >0.80 bulunan hastalar randomize edilmeden kayıt edilip medikal tedavi ile takibe alınmıştır. Primer sonlanım noktası ise, ölüm, Mİ veya acil revaskülarizasyon ihtiyacının toplamı olarak kabul edilmiştir. Anjiyografik değerlendirmeye göre FAR grubundaki hastaların %56.2'sinde tek damar, %34.9'unda iki damar, %8.9'unda üç damar hastalığı olup, medikal tedavi grubunda bu oranlar sırası ile %59.2., %33.1 ve %7.7'dir. FAR yapıldıktan sonra ciddi darlık

olan damar sayısı FAR grubunda sırasıyla %74, %22.8, %3.1, medikal tedavi grubunda %77.8, %19.3 ve %2.9'dir. Yani tek damar hastalığı oranı yükselirken, çok damar hastalığı azalmıştır. PKG sadece FAR<0.80 olan lezyonlara yapılmış olup, takip süresi yaklaşık 200 gündür. FAR'a randomize edilenlerde primer sonlanım, medikal tedaviye randomize edilenlere göre daha düşük bulunuştur (%4.3'e karşı %12.7, p<0.001). Primer sonlanımın farklı olmasının nedeni acil revaskülarizasyonun FAR grubunda daha düşük olmasıdır (%1.6 karşı %11.1). Beklendiği gibi anjina kontrolü PKG grubunda daha iyi bulunmuştur. Çalışmanın önemli bulgularından biri de, anjiyografik olarak ciddi olduğu değerlendirilen ve PKG planlanan hastaların yaklaşık %25'inde FAR ile ciddi darlık tespit edilememiş olması ve bu hastalarda olay sıklığının düşük olmasıdır. Önceki çalışmaların aksine neden PKG, medikal tedaviye üstün bulundu sorusu akılları kurcalamaktadır. Birincisi, çalışmaya iskemisi olmayan hastalar alınmamıştır. Önceki çalışmalarda hastaların önemli bir bölümüne iskemi incelemesi yapılmamıştır. İkincisi; iskemiye neden olmayan darlıklara PKG yapılmamış olması da sonuçların olumlu olması üzerinde rol oynamış olabilir. Ayrıca çalışmada acil revaskülarizasyon dışında fark yoktur. Önceki çalışmalarda genel olarak revaskülarizasyon çaılşamaların sonlanım noktaları arasına alınmamıştır.

FAME 2 çalışmasının iki yıllık takip sonuçları ise; primer sonlanım PKG grubunda %8.1, optimal medikal tedavi grubunda %19.5 bulunmuştur (p<0.001). Bu fark yine acil revaskülarizasyonun PKG grubunda daha az olmasından kaynaklanmıştır (%4'e karşı % 16.3, p<0.001). Ölüm ve Mİ'da fark yoktur. EKG'de iskemik değişiklik veya Mİ nedeniyle acil revaskülarizasyon PKG grubunda daha düşüktür (%3.4'e karşı %7, p: 0.01). İki yılda, tıbbi tedaviye alınan hastaların %40.6'sına PKG yapılmış olup, buna karşın PKG grubunda %8.1 hastaya tekrar revaskülarizasyon uygulanmıştır. FAME-2 çalışmasının 2 yıllık takip sonuçlarındaki fark, yine acil revaskülarizasyondan kaynaklanmakla birlikte bu sefer, Mİ veya EKG'deki iskemik değişiklikler nedeniyle acil revaskülarizasyon da PKG lehine (%3.4'e karşı %7) bulunmuştur. Ancak acil revaskülarizasyondaki fark büyük oranda kararsız anjina nedenli (%4'e karşı %16.3) olmaya devam etmiştir (9).

FAME 3 (A Comparison of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease) çalışması, çok damar hastalarında FAR eşliğinde PKG ile KABC'sini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma olarak dizayn edilmiştir (139). Kalp takımı tarafından hem PKG'e hemde KABC'ne uygun ana koroner lezyonunu içermeyen çok damar hastaları çalışmaya alınmakta olup,

hastalar klasik ve fonksiyonel SYNTAX skorları ile değerlendirilip, FAR eşliğinde yapılan PKG'in en az KABC kadar iyi olduğunu göstermek çalışmanın hipotezidir. 1 ay, 1 yıl, 3 ve 5 yıllık takipler alınmakta olup, bu yeni jenerasyon ilaç salınımlı stentler ile yapılan çalışmanın uzun dönem sonuçları beklenmektedir.

Stabil koroner arter hastalarında FAR için Sınıf 1 öneri varken AKS'de bu konu ile ilgili geniş ölçekli bir çalışma bulunmamakta idi. 2014 yılında 1 yıllık sonuçları yayınlanan, FAMOUS-NSTEMI (Fractional flow reserve versus Angiography in guiding Management to optimize OUtcomeS in non-ST-elevation myocardial infarction) çalışmasında, akut koroner sendrom hastalarında FAR'ın yararı değerlendirilmiştir (140). Çalışmaya NSTEMI ile başvuran 350 hasta alınmış olup, tüm hastalarda >%30 darlık olan damarlara FAR yapılmıştır. FAR öncesi doktorların hasta hakkındaki tedavi kararları öğrenilip, hastalar FAR sonucunun doktorlara bildirildiği (n=176) ve bildirilmediği (n=174) gruplarına randomize edilmiştir. Sonuçta FAR sonucunun doktora bildirildiği grupta hastalardan %22'sinde verilen karar değişmiştir. Tıbbı tedavi oranı FAR sonucu bildirilen grupta %22.7, bildirilmeyen grupta %13.2'dir (p=0.022). FAR kullanımı NSTEMI'de de girişimsel veya cerrahi tedavi oranında azalma sağlamıştır ve bir yıllık maliyet ve kardiyovasküler sonlanım noktaları iki grupta aynı bulunmuştur.

Bu çalışmalardan da anladığımız gibi, KAG koroner arter lezyonlarının fonksiyonel ciddiyetini çoğu kez daha az ya da daha fazla tahmin etmektedir (141). FAME çalışmasının alt grubunda, lümen çapının %50'sinden fazla koroner arter darlığı olan hastaların üçte ikisinde; bu lezyonların iskemiye neden olmadığı gösterilmiş olup, diğer yandan, ana koronerde lümen çapının %50'sinden az koroner arter darlığı olan hastaların beşte birinde ise bu lezyonların iskemiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu 'görsel-fonksiyonel uyumsuzluğun' nedeni halen net olarak aydınlatılabilmiş değildir. Park ve arkadaşlarının 2012 de yayınladığı IRIS FFR-DEFER (Natural History of FFR-Guided Deferred Coronary Lesions) çalışmasında (142) 1000 hasta ve 1219 lezyon, kantitatif yöntemlerle ölçülen koroner arter darlığı ile bu lezyonun İVUS ve FAR ile fonksiyonel önemi açısından karşılaştırılmıştır. %50 den fazla lümen çapında daralmaya yol açan fakat FAR değeri >0.80 olan ve uyumsuz olarak nitelendirilen lezyonlar LMCA lezyonlarının %35'inde , LMCA lezyonu olmayanların ise %57'sinde saptanmıştır. Ters uyumsuzluk olarak belirlenen, %50'den az lümen çapında daralmaya yol açıp FAR değeri< 0.80 olan lezyonlar ise ana koroner lezyonlarının %40'ında, ana koroner lezyonu olmayanların ise %16'sında saptanmıştır. Bu çalışmada uyumsuzluğun bağımsız belirteçleri olarak yaş, non-LAD lezyon lokalizasyonu, plak rüptürünün olmayışı, kısa lezyonlar, geniş MLA, daha az plak yükü

belirtilmiştir. Bu çalışma bize göstermiştir ki, KAG ve FAR arasındaki çelişki bir çok klinik ve anatomik faktöre bağımlı olup, FAR ile iskeminin değerlendirilmesi yapılırken bir çok lokal faktörün de değerlendirildiği bir iskemi indeksi geliştirilmesi gerekmektedir. Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer olarak orta dereceli koroner arter darlıklarının fonksiyonel öneminin belirlenmesinde yaş ve lezyon lokalizasyonunun belirleyici olduğu bildirilmiştir (143).

Koroner arter darlıklarının anjiyografik olarak değerlendirilmesi sırasında özellikle ana koroner, osteal ve bifurkasyon lezyonlarında gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik mevcuttur. Bunun yanında anatomik olarak aynı derecedeki lezyonların; lezyonun uzunluğu, beslediği canlı miyokard alanı, lezyon distalindeki diffüz hastalık, diğer arterlerden sağlanan kollateral dolaşım gibi durumlara göre fonksiyonel önemi değişmektedir.

Güncel kılavuzlar ve yapılmış olan geniş çaplı çalışmalar invaziv olmayan testler tanısal değil ya da ulaşılamıyorsa FAR kullanımını önermektedir (80,91,121). Buna rağmen FAR kullanımı halen beklendiği kadar yaygın değildir. Yapılan bir çalışmada (144) 2005-2009 yılları arasında koroner anjiyografi yapılan hastaların yanlızca %1'inde, başka bir Avrupa kökenli çalışmada ise yanlızca %6,3'ünde (145) FAR kullanıldığı belirtilmiştir. Bu çalışmaların FAME çalışmalarından önce yapılması rölatif olarak düşük oranları açıklayabilir. Fakat başka nedenleri de göz önünde bulundurmak gerekir. Birincisi bazı kardiyologlar bu işlemi zaman kaybı olarak görmekte ve geleneksel anjiyografi ile koroner lezyonların ciddiyetine karar vermektedir. İkinci bir neden ise FAR işleminin maliyetidir. Yapılan bir çalışmada FAR kılavuzluğunda PKG yapılan her hasta başına, nükleer görüntüleme yöntemi uygulandıktan sonra PKG yapılmasına göre $1795, konvansiyonel koroner anjiyografi ile yapılan PKG'e göre $3830 daha az maliyetli olduğu gösterilmiştir (146). Üçüncü olarak bazı klinisyenler, sınırda koroner arter darlığı olan hastalarda, PKG yapmanın plak stabilizasyonu sağlayıp istenmeyen klinik olayların önüne geçtiğini düşünmektedirler. Fakat DEFER çalışmasında; iskemiye neden olmayan koroner arter darlıklarının ek bir yarar sağlamadığı gibi, girişimsel işlemlere bağlı meydana gelebilecek komplikasyonlarla zararlı olabileceği gösterilmiştir.

Ancak ülkemiz koşullarında her hastaya yoğun iş yükü altında ve teknik imkansızlıklar nedeniyle FAR uygulanması mümkün olamayabilmektedir. Tek operatörle yapılan değerlendirmeyle elde edilen verilerin FAR kadar objektif olmadığı açıktır ve yukarıda bahsedildiği gibi kantitatif koroner anjiyografi ile de bu durum gösterilmiştir. Literatürde gözlemciler arası ve hatta gözlemci içi değişken yorumlardan bahsedilmektedir. Ancak birden fazla birbirinden bağımsız ve deneyimli

gözlemcinin hata paylarını azaltarak FAR ile daha tutarlı sonuçlar verebilme ihtimali düşünülerek, çalışmamızda koroner arter hastalığında orta dereceli lezyonların ciddiyetinin değerlendirilmesinde, çok gözlemci ile yapılan değerlendirmenin FAR ile benzer sonuçlar elde edip edemeyeceği amaçlanmıştır. Fakat sonuçlarımız göstermiştir ki, birbirinden bağımsız 3 gözlemci ile yapılan değerlendirme ile FAR sonuçları arasında hem tek tek gözlemcilerle, gözlemcilerin ikili değerlendirilmesinde ve üç gözlemcinin ortak kararı olarak değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı olarak farklılık bulunmaktadır.

Literatürde çalışmamız ile önemli ölçüde benzeşen dört çalışma dikkati çekmektedir. Brueren BR ve arkadaşaları (147) tarafından yapılan 52 hastalık çalışmada FAR değerleri ile görsel değerlendirme, hastaların sadece %69,2'sinde (36 vaka) tutarlı olarak değerlendirilmiştir, çalışmamızda bu oran ciddi lezyonlar açısından gözlemcilerin ikili ve ortak karararı açısından karşılaştırıldığında maksimum %68,1, ciddi olmayan lezyonlar açısından maksimum %76,7'dir ve oranlar çalışmalar arasında örtüşmektedir. Yine bu çalışmada hemodinamik ciddiyeti 6 hastada olduğundan az, 10 hastada ise olduğundan fazla değerlendirilmiştir. Sonuç olarak görsel değerlendirme FAR için %63 olumlu, %76 olumsuz öngördürüye sahip bulunmuş, orta ciddiyetteki lezyonlarda deneyimli gözlemciler tarafından bile doğru yorum yapılamayabileceği vurgulanmıştır ancak çalışmada birden fazla gözlemci bulunmamaktadır ve çalışma popülasyonu bizim çalışmamıza oranla oldukça küçüktür.

Literatürdeki 51 hastalık ikinci çalışmada ise, orta derecede ciddi lezyonlar ve ana koroner lezyonları değerlendirilmiştir (148). Lezyonlar farklı hastanelerden dört bağımsız gözlemci tarafından yorumlanmış ve ciddi, ciddi değil, karar verilemeyen olarak üç gruba ayrılmıştır. FAR eşik değeri ister 0.75 ister 0.80 alınsın, gözlemcilerin doğru tahmin yüzdeleri %50'yi geçmemiştir. İki gözlemcinin verilerinin kesişmesi ile doğru tahmin oranlarında sadece %16'lık artış saptanırken, ciddi gözlemciler arası farklılık nedeniyle üç gözlemcinin ortak kararının temel alındığı durumda doğruluk oranları %29'a düşmüştür. Bizim çalışmamızda da iki gözlemcinin verileri ile varılan kararda anlamlı iyileşme olmadığı gözlenmiş, hatta üç gözlemcinin ortak kararı ile alınan kararların yine istatistiksel olarak anlamlı derecede FAR ile uyumsuz ve uyum analizlerinde uyum oranının da azaldığı görülmüştür (kappa değeri: 0.399). Yine bu çalışmada ana koroner hastalarında lezyonun hemodinamik önemini değerlendirmede FAR tetkikinin önemini vurgulamıştır.

Fischer ve arkadaşlarının, 83 hastalık çalışmasında ise orta ciddiyetteki koroner lezyonlar görsel ve kantitatif olarak aynı zamanda FAR ile değerlendirilmiştir (114). Gözlemciler tarafından yapılan

değerlendirmeler sonucunda gözlemcilerin değerlendirmeleri ile FAR sadece hastaların yarısında örtüşmüştür duyarlılık ve olumsuz öngörü değeri (%80-%91) yüksek saptanırken, özgüllük ve olumlu öngörü değeri (%47-%25) bir hayli düşük saptanmıştır.

Yapılan diğer bir çalışma Berilgen ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (149). 46 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışma, literatürde daha önceden bildirilen verilerle örtüşmemektedir. Diğer çalışmalardan farklı olarak üç gözlemci ile yapılan değerlendirmede "ciddi olmayan lezyon" lezyonların tahmin edilme oranı %90.5 olarak bildirilse de, yine de üç gözlemcinin ortak kararı ile ciddi olarak değerlendirilen lezyon oranı %50.5 gibi düşük oranlarda kalmıştır ve ciddi olmayan lezyonları tahmin etmede gözlemciler arası uyum oldukça düşüktür (kappa: 0,370). Bizim çalışmamızda tek gözlemci ile yapılan değerlendirmelerde tutarlılık oranları daha yüksek saptanmıştır. Gözlemci 2 ile yapılan değerlendirmede 'ciddi' lezyonların tahmin oranı %85,9 olup, iyi derecede uyum oranı mevcuttur, fakat buna rağmen istatistiksel anlamlı olarak FAR ile korelasyon elde edilememiştir.

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre FAR hangi durumlarda yapılmalıdır sorusu yine klinisyenler için en önemli noktadır. Bu konuyla ilgili yapılmış olan geniş çaplı bir Fransız kayıt çalışmasında, tanısal amaçlı anjiografi esnasında görsel olarak %35-65 arası en az bir koroner darlığı olan 1075 hasta alınmış olup, koroner anjiyografi yapan hekimlerin, FAR öncesi, koroner anjiyografiye göre verdikleri revaskülarizasyon stratejileri kararları ve FAR yapıldıktan sonraki son kararları kaydedilmiştir (133). FAR yapılmadan önce hastaların %55'inde tıbbi tedavi, %38'inde PKG kararı, %7'sinde bypass kararı verilmiş olup, FAR sonrası hastaların %58'inde tıbbi tedavi, %32'sinde PKG, %10'unda bypass kararı verilmiştir. Genel olarak revaskülarizasyon kararının oranı pek değişmesede (FAR öncesi %45, sonrası %42), PKG kararında ise hafif bir azalma mevcuttur (FAR öncesi %38, sonrası %32). Ancak hangi hastalara tıbbi tedavi, PKG veya cerrahi tedavi uygulanacağı büyük oranda değişmiştir. Hastaların %43'ünde FAR sonrası karar FAR öncesi karardan farklı bulunmuştur. Bu kayıt çalışmasına benzer olarak RIPCORD çalışmasında (150) koroner anjiyografi esnasında rutin FAR yapılmış olup, yanlızca anjiyografik değerlendirmeye göre hastaların %32'sinde lezyonun fonksiyonel öneminin değiştiği, %26'sında ise tedavi planının değişmek zorunda kaldığı sonucuna varılmıştır. Çalışmaların sonuçları, klinik pratikte FAR kullanıldığında, koroner anjiyografiye göre verilen kararların yarıya yakınında değişikliğe gidildiğini ve karar değişikliğinin klinik olayları kötü yönde etkilemediğini göstermektedir.

Ancak FAR gibi pahalı bir yöntemin PKG öncesi rutin kullanımının maliyet etkinliği

düşünüldüğünde, FAR işleminin gerçekten değerli bilgiler verebileceği lezyon grubunu belirlemek daha akılcı bir yaklaşım olacaktır. Yeni bir skorlama sistemi olan DILEMMA skoru; kantitatif anjiyografi ile elde edilen MLA, lezyon uzunluğu, risk altındaki miyokardiyum (BARI-MJI, (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation [BARI] Myocardial Jeopardy Index [MJI]) değişkenleri kullanılarak oluşturulmuş olup , orta dereceli koroner arter darlığı olan hastalarda FAR işlemi gereksimini belirlemek için tasarlanmıştır (151). Bu yeni skorlama sisteminde toplam skor 12 olup; DILEMMA skoru≤2 olan hastalarda >95% sensitivite ile FAR değeri>0.80, DILEMMA skoru≥9 olanlarda ise >%95 spesifite ile FAR değeri<0.80 saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan önemli bir sonuç DILEMMA skoru düşük (≤2) ve yüksek (≥9) olanlarda lezyon ciddiyeti tahmin edilebilmekte iken skor ≤2 ve ≥9 arasında olan lezyonlarda FAR işlemi lezyonun fonksiyonel önemini belirlemek için faydalı olabilir. Her lezyona FAR işlemi uygulamak yerine, lezyon önemini tahmin etmekte zorlandığımız lezyonlarda FAR uygulamak maliyet-etkinliği artıracaktır.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi Biasco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da FAR yapılan arter lokalizasyonu en fazla LAD arter olup, orta dereceli darlıklarda akımı kısıtlayan, 5 anjiyografik parametreyi bağımsız prediktör olarak belirtmişlerdir (152). İlgili lezyonun proksimalinde %30-50 darlığa yol açan başka bir lezyon olması, lezyon uzunluğu >20 mm olması, distaldeki tüm diagonel dalların >2mm olması, LAD arterin apeksi dolanması, oklüde Cx ya da RCA'ya kollateral vermesi bağımsız prediktörler olarak gösterilmiş olup bu parametrelerle P20-DAC2 risk skoru oluşturulmuş olup , daha geniş çaplı çalışmalar ile bu risk skorunun geliştirilmesi ve yayınlanması beklenmektedir

Bazı özel durumlarda FAR kullanımı ile yapılan güncel çalışmalara baktığımızda; Chen ve arkadaşlarları DKCRUSH-V çalışmasında gerçek koroner bifurkasyon lezyonlarında (medina 1,1,1 ve 0,1,1) yan dalın stentlenmesinde anjiyografi kılavuzluğunda PKG ile FAR kılavuzluğunda PKG karşılaştırmış olup, 1 yılın sonunda her iki yaklaşım arasında hedef lezyon revaskülarizasyonu, kardiyak nedenleri bağlı ölüm ve Mİ arasında fark saptanmamıştır (153). Bu çalışma bize gerçek bifurkasyon lezyonlarında rutin FAR kullanımın maliyet-etkinliği açısından soru işaretleri yaratsada, daha geniş çaplı ve daha kompleks işlemler için yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Yedi yüz elli hastanın katıldığı çok merkezli stent implantasyonu sonrası FAR çalışmasında, stent işlemi altı aylık takipler klinik olay oranları FAR >0.95 olan hastalarda %4.9, 0.90-0.95 olanlarda %6.2, <0.90 olanlarda %21 bulunmuştur (154).

FAR uygulaması ile ilgili gelecekte karşımıza daha sık çıkacak bazı yeni modaliteler

geliştirilmektedir. Umut vaadeden yeni teknolojilerden biri, invaziv olmayan yöntemlerle yapılan FAR uygulaması olan bilgisayarlı tomografi ile yapılan FAR-BT yöntemidir. Bu konuyla ilgili yapılmış 2 geniş çaplı prospektif çalışma olan DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) ve DeFACTO (the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography) çalışmaları, FAR-BT'nin invaziv FAR'a göre oldukça hatasız ve sensitif olduğunu göstermiştir (155,156). Fakat gelecekte invaziv FAR'ın yerini alması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önceden bahsettiğimiz iFR ise beklenen sonuçları vermemiş olup, iFR ilgili önemli bir sonuç VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice) çalışmasından elde edilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, iFR'nin FAR ile korele olmadığı, hiperemiden bağımsız olmadığı ve klinik olarak karar vermede diğer non invaziv testlerin yerine geçemeyeceği gösterilmiştir (157).

Çalışmamız bugüne kadar yapılmış olan FAR ile görsel değerlendirmeyi çoklu gözlemciler ile karşılaştıran en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmadır. Bu bilgiler ışığında literatürdeki çalışmalarla tutarlı olarak gerek tek gözlemci, gerek iki ayrı, gerekse çoklu gözlemci ile yapılan değerlendirmeler FAR ile uyumlu değildir. Anatomik değerlendirme ile hemodinamik önemin aynı olmadığı unutulmamalıdır. Yeni teknolojik gelişmeler ve randomize klinik çalışmalarla endikasyon dahilinde FAR işlemini uygulamak maliyet-etkin bir yaklaşımdır.

6. SONUÇ

Orta dereceli koroner arter darlıklarının fonksiyonel önemini belirlemede, deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından yapılmış olsa dahi görsel değerlendirme; FAR işlemi ile benzer sonuçlar vermemektedir. Görsel olarak yapılan değerlendirmede, özellikle orta ciddiyetteki lezyonlarda, lezyonun hemodinamik etkisi saptanamamaktadır ve uzman gözlemciler tarafından yapıldığı zaman dahi, gözlemciler arası varyasyon oldukça yüksek olabilmektedir. Bu yüzden özellikle orta dereceli darlıklarda doğru tedavi kararı verebilmek için fonksiyonel değerlendirme yöntemlerine başvurulmasının gerekli olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmamızın randomize kontrollü daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, http://www.who.int/mediacen-tre/ factsheets/fs310/en/index.html.
2. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu A, Aydın M, Çakmak HA et al. Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. Türk Kardiyol Dern Arş 2013; 41:373-378.
3. Heart and stroke statistical update (report). Dallas, TX. American Heart Association, 2005.
4. Kleiman NS, White HD. The declining prevalence of ST elevation myocardial infarction in patients presenting with acute coronary syndromes (editorial). Heart 2005; 91:1121-3.
5. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers. Circulation 2005; 111:2699-710.
6. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. Circulation 1996; 94:1842-9.
7. Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, Kent KM, Satler LF, Javier SP, et al. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. Am J Cardiol 1994; 73: 423-30.
8. Di Mario C, Gil R, Camenzind E, Ozaki Y, von Birgelen C, Umans V, t al. Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. Am J Cardiol 1995; 75:772-7.
9. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, 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. J Am Coll Cardiol. 2010; 56:177-184.

10. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserveeguided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. (FAME-2) study. N Engl J Med. 2012; 367:991-1001.
11. Bassenge E, Heush G. Endothelial and neurohumoral control of coronary blood flow in healh and disease. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1990; 116:77-165.
12. Marcus ML. The Coronary Circulation in Health and Disease New York:McGraw- Hill; 1983.
13. Hanley FL, Messina LM, Grattan MT, Hoffman IE. The effect of coronary inflow pressure on coronary vascular resistance in the isolated dog heart. Circ Res 1984; 54:760-772.
14. Bevan JA. Vascular myogenic or stretch-dependent tone. J Cardiovasc Pharmacol 1985;7(suppl 3): S129-S136.
15. Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM. Inotropic effects of calcitonine gene- related peptide, vasoactive intestinal peptide and somatostatin on the human right atium in vitro. Eur J Pharmacol 1987; 134:69-76
16. Bache RJ, Dymek D. Local and regional regulation of coronary vascular tone. Prog Cardiovasc Dis. 1981; 24:191-212.
17. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: Moleculer and functional aspects Am J Med 1988 ; 84:22-27.
18. Rose CP, Goresky CA. İnteractions between capillary exchange, cellular entry, and metabolic sequestration processes in the heart. In: Renkin EM, Michel CC, eds. Handbook of Physiology, sec: The Cardiovascular System, vol IV:Microcirculation, part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society; 29:293-323.
19. Yokoyoma M, Goldman M, Henry PD. Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine is partially mediated by seratonergic mechanism(abs). Circulation 197, 60(suppl 2): 100.
20. Yause H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, et al. İnduction of coronary artery spasm by acethylcholine in patient with variant angina: Possible role of the parasympathetic nerve sysytem in the pathogenesis of coronary artery spasm. Circulation 1986; 74:955-963.
21. O'Rourke ST, Vanhoutte PM. Vascular Pharmacology. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. Vascular Medicine:A Textbook of Vascular Biology and Diseases. Boston: Little, Brown; 1992:133-135.
22. Olsson RA, Bunger R, Spaan JAE. Coronary Circulation.In:Fozzard HA, Haber H, Jennings RB,

Katz AM, Morgan he, EDS. The heart and cardiovascular system, 2nd ed. New York: Raven; 1991: 1393-1425.

23. Franco-Cerecada A, Lundberg JM, Dahlof J. Neuropeptide Y and sympathetic control of heart contractility and coronary vascular tone. Acta Physiol Scand. 1985; 124: 361-365.
24. Needleman P, Marshall GR, Sobel PE. Hormone interactions in the isolated rabbit heart: Synthesis and coroonary vasomotor effects of prostaglandine, angiotensine, and bradykinin. Circ Resp 1975; 37: 802-808.
25. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Cardiac adrenergic receptors. Annu Rev Med 1984; 35:149-165.
26. Armour JA. Anatomy and function of intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, eds. The Heart and Cardiovacular System, 2d ed. New York: Raven; 1991:1-37.
27. Schaper W. Collateral Circulation. In: Schaper W, ed. The Paraphysiology of Myocardial Perfusion. Amsterdam .Elsevier/North-Holland; 1979:1-76.
28. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. Prog Cardiovasc Dis 1987; 29:429-464.
29. Sabiston DC Jr, Gregg De. Effect of cardiac contraction on coronary flow. Circulation1957; 15:14-20.
30. Katz SA, Feigl EO. Systole has little effect on diastolic coronary blood flow. Circ Res 1988; 62:443-451.
31. Lowensohn HS, Khouri EM, Gregg DE, Pyle RL, Patterson RE. Phasic right coronary artery flow in conscious dogs with normal and elevated right ventricular pressures. Circ Res 1976; 39:760-766.
32. Bruinsma P, Arts T, Dankelman J, Spaan JAE. Model of coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance. Basic Res Cardiol 1988; 83:510-524.
33. Reneman RS. Cited by spaan, in spaan JAE. Coronary blood flow. Kluwer Academic Publishers 1991.
34. Marzilli M, Goldstein S, Sabbah HN, Lee T, Stein PD. Modulating effect of regional myocardial performance on local myocardial perfision in the dog. Circ Res 1979; 45:634-640.
35. Krams R, Sipkema P, Westerhof N. Varying elastance concept may eksplain coronary aystolic flow impediment. Am J Physiol 1989; 257:1471-1479.

36. Camibici P, Ferranini E, Opie LH Myocardial metabolizm in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by PET. Prog Cardiovasc Dis 1989; 32:217-38.
37. Eckenhoff JE, Hafkenschiel JH, Landmesser CM, Harmel M. Cardiac oxygen metabolism and control of the coronary circulation. Am J Physiol 1947; 149:634-639.
38. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Interaction of pressure and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. Am J Physiol 1991; 261:H1706-H1715.
39. Sambucetti G, Marzullo P, Giorgetti A, Neglia D, Marzilli M, Salvadori P, et al. Global alteration in perfusion response to increasing oxygen consumption in patients with single-vessel coronary artery disease. Circulation 1994; 90:1696-1705.
40. Guyton AC Textbook of Medical Physıology, 7.basım .cilt 1,bölüm 25, Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı Sayfa: 423-435.
41. Gould KL , Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiological measure of stenosis severity. J Am Coll Cardiol 1990; 15:459-474.
42. Voci P, Pizzuto F, Romeo F: Coronary flow: a new asset for the echo lab? Eur Heart J 2004; 25:1867-1879).
43. Gould KL. Coronary artery stenosis. Elsevier Science Publishing Co. Inc 1991.
44. Pijls NHJ, Van Son JAM, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determinining maximum coronary myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after PTCA. Circulation 1993; 87:1354-1367.
45. Serruys PW, di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). Circulation 1997; 96:3369-77.
46. Albertal M, Voskuil M, Piek JJ, de Bruyne B, Van Langenhove G, Kay PI, et al. Coronary flow velocity reserve after percutaneous interventions is predictive of periprocedural outcome. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. Circulation 2002; 105:1573-8.

47. Haude M, Baumgart D, Verna E, Piek JJ, Vrints C, Probst P, et al. Intracoronary Doppler and quantitative coronary angiography derived predictors of major adverse cardiac events after stent implantation. Circulation 2001; 103:1212-7.
48. Lesser JR, Wilson RF, White CF. Physiologic assesment of coronary stenoses of intermediate severity can facilitate patient selection for coronary angioplasty. Coron Artery Dis 1990; 1:697-705.
49. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
50. Wu AHB, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of coronary syndromes. Eur Heart J 1998; 19 (SupplN):25-29.
51. Rottbauer W, Greten T, Muller-Bardoff M, et al. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac damage. Eur Heart J 1997; 17(Suppl F):3-8.
52. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw Hill Medical Publishing Division; 2001.
53. Homoscysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta analyisis. JAMA 2002; 288:2015.
54. Maseri A, Lanza GA, Sanna T, Rigattieri S. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001, p. 1123- 1125.
55. Kervan Ü, Paç M, Şener M, Özatik MA, 4. Yekeler İ, Çağlı K ve ark. Kalp ve Damar Hastalıkları. Türkiye'de özellikli planlama gerektiren sağlık hizmetleri 2011-2023. Akdağ R, editör. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı yayın no: 836; Ankara 2011. p.113-43.
56. Coronary Arteriography. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.p.406-40.
57. Pepine CJ, Allen HD, Bashore TM, et al. ACC/AHA guidelines for cardiac catheterization laboratories. Circulation 1991; 84:2213-2247.
58. Bashore TM. State of the art of coronary angiography. J Invas Cardiol 1991; 3(suppl B):47B-59B.

59. Sones FM Jr, Shirey EK . Cine coronary arteriography. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1962; 31:735-738.
60. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. New Engl J Med 1971; 284:1277-1281.
61. Heupler FA Jr. Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms. Am J Cardiol 1980; 45:873-881.
62. Waters DD, Szlachcic J, Bonan R. Comparative sensitivity of exercise, coldpressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. Circulation 1983; 67:310–315.
63. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: Analysis of translesional pressure flow velocity relations in patients. J Am Coll Cardiol 1993; 22:449–458.
64. CE, Chan PS, Dehmer GJ, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/ HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization. J Am Coll Cardiol 2012; 59:1995-2027.
65. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 61:e179-347.
66. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 23;64(24):e139-228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017. Epub 2014 Sep 23. No abstract available. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 23; 64:2713-4.
67. Baim DS. [Cardiac catheterization history and current practice standards]. Şahin M, çeviri editörü. Grossman's Kardiyak Kateterizasyon Anjiyografi ve Girişim. 7. Baskı. İstanbul: Nobel

Kitapevi; 2007. p.3-13.

68. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, et al. Limitations of Angiography in the Assessment of Plaque Distribution in Coronary Artery Disease. A Systematic Study of Target Lesion Eccentricity in 1446 Lesions Circulation 1996; 93: 924-31.
69. Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assesment of intermediate severity of coronary lesions in the catheterization laboratory. J Am Coll Cardiol 2007; 49:839-48.
70. Kern MJ. The Cardiac Catheterization Hand- book. 5 th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elseiver; 2011.
71. Kern MJ, de Bruyne B, Pijls NH. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. J Am Coll Cardiol 1997; 30:613-20.
72. Austınwg, Edwards JE, Frye RL, et al. A reportıng system on patients evaluated for coronary arter disease: Report of the ad hoc commitee for grading coronary arter disease, Counsil on Cardiovaskuler Surgery, American Heart Association. Circulation 1975; 51(suppl 4):5-40.
73. Hermiller JB, Cusma JT, Spero LA, et al. Quantitative and qualitative coronary angiographic analysis: Review of methods, utility and limitations. Cathet Cardiovasc Diagn1992; 25:110–131.
74. Hausleiter J, Jost S, Nolte CW, Dirschinger J, Kastrati A, Stiel GM, et al. Comparative in-vitro validation of eight first and second generation quantitative coronary angiography systems. Coron Artery Dis 1997; 8:83-90.
75. Mancini GB, Yeoh E, Kamimura C, Abbott D. A comparison of quantitative coronary angiography systems using a unique set of in vivo coronary stenosis images. Can J Cardiol 2001; 17:785-91.
76. Bitar S, Kern MJ. Angiographic data. In: Kern MJ, ed. The cardiac catheterization handbook, 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2003.p.217-325.
77. Bourantas CV, Tweddel AC, Papafaklis MI, Karvelis PS, Fotiadis DI, Katsouras CS, et al. Comparison of quantitative coronary angiography with intracoronary ultrasound. Can quantitative coronary angiog- raphy accurately estimate the severity of a luminal stenosis? Angiology 2009; 60:169-79.
78. Three-dimensional vessel analyses provide more accurate length estimations than the gold standard QCA. J Interv Cardiol 2010; 23:152-9.

79. Porto I, Dato I, Todaro D, Calabrese M, Rigattieri S, Leone AM, et al. Comparison of two and three dimensional quantitative coronary angiography to intravascular ultrasound in the assessment of intermediate left main stenosis. Am J Cardiol 2012; 109:1600-7.
80. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34:2949-3003.
81. Sant'Anna FM, da Silva ER, Batista LA, Brito MB, Ventura FM, Ferraz HA, et al. What is the angiography error when defining myocardial ischemia during percutaneous coronary interventions? Arq Bras Cardiol 2008; 91:162-7, 179-84.
82. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. Circulation 1994; 89:1013-22.
83. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asympto- matic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two year follow-up; outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation 1997; 95:2037-43.
84. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally non-significant stenosis: 5-year follow up of the DEFER study. J Am Coll Cardiol 2007; 49:2105-11.
85. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, Bartunek J, Bech JW, Wijns W, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 50-triphosphate, papaverine, and contrastmedium to assess factional flow reserve in humans. Circulation 2003; 107:1877-83.
86. McGeoch RJ, Oldroyd KG Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. Catheter Cardiovasc Interv 2008; 71:198-204.
87. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med. 1996; 334:1703-1708.
88. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding PCI in the patients with multivessel coronary disease (FAME) study. N Engl J Med. 2009; 360:213-224.
89. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical

Cardiology. Circulation. 2006; 114:1321-1341.

90. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al, for the Task Force on Myocardial Revascularization of the ESC and EACTS, the EAPCI. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010; 31:2501-2555.
91. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/ AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate Use criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol. 2012; 59:857-881.
92. Petraco R, Sen S, Nijjer S, et al. Fractional flow reserve guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6:222–225.
93. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "normal" coronary angiography. Circulation 2001; 104:2401-6.
94. Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, Sdringola S, Hess MJ, Haynie M, et al. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion abnormalities by non invasive positron emission tomography emission tomography. Circulation 2000; 101:1931-9.
95. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False negative myocardial scintigraphy in balanced three vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. Int J Cardiovasc Intervent 2003; 5:67-71.
96. Koolen JJ, Pijls NH. Coronary pressure never lies. Catheter Cardiovasc Interv 2008; 72:248-56.
97. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe threevessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003; 42:64-70.

98. 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; 104:157-62.
99. Nascimento BR, de Sousa MR, Koo BK, Samady H, Bezerra HG, Ribeiro AL, et al. Diagnostic accuracy of intravascular ultrasound derived minimal lumen area compared to fractional flow reserve meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2013. doi:10.1002/ccd.25047.
100. Muller O, Mangiacapra F, Ntalianis A, et al. Long-term follow-up after fractional flow reserve guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2011; 4:1175–1182.
101. Costa MA, Sabate M, Staico R, et al. Anatomical and physiologic assessments in patients with small coronary artery disease: final results of the Physiologic and Anatomical Evaluation Prior to and After Stent Implantation in Small Coronary Vessels (PHANTOM) trial. Am Heart J. 2007; 153:296.e1–296.e7.
102. Hirota M, Iwasaki K, Yamamoto K, et al. Coronary pressure measurement to identify the lesion requiring percutaneous coronary intervention in equivocal tandem lesions. Coron Artery Dis. 2006; 17:181–186.
103. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv. 2010; 3:307–314.
104. Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. Am J Cardiol. 2007; 99:896–902.
105. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. J Am Coll Cardiol. 2005; 46:633–637.
106. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Effects of coronary bypass surgery and angioplasty on coronary blood flow and flow reserve. Prog Cardiovasc Dis. 1988; 31:95–114.450.
107. Botman CJ, Schonberger J, Koolen S, et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve–guided study. Ann Thorac Surg. 2007; 83:2093–2097.

108. Agosta M, Powers ER, Samady H, et al. Relationship between extent of residual myocardial viability and coronary flow reserve in patients with recent myocardial infarction. Am Heart J. 2001; 141:456–462.
109. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, et al. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina: effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. J Am Coll Cardiol. 2003; 41:1115–1121.
110. Potvin JM, Rode´s-Cabau J, Bertrand OF, etal. Usefulness of fractional flow reserve measurements to defer revascularization in patients with stable or unstable angina pectoris, non–ST-elevation and ST-elevation acute myocardial infarction, or atypical chest pain. Am J Cardiol. 2006; 98:289–297.
111. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. JACC Cardiovasc Interv. 2010; 3:1274–1281.
112. Tamita K, Akasaka T, Takagi T, Yamamuro A, Yamabe K, Katayama M, et al. Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 57:452-9.
113. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Usui Y, Takazawa K, Yamashina A. Application of pressure derived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus. Circ J 2004; 68:993-8.
114. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarem- bock IJ, Powers ER, Gimple LW, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of mod erate severity. Am J Cardiol 2002; 90:210-5.
115. H, Kim CJ, Nagai T, et al. Clinical validation of ntravascular ultrasound imaging for assessment of coronary stenosis severity: comparison with stress myocardial perfusion imaging. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1870-8.
116. Briguori C, Anzuini A, Airoldi F, Gimelli G, Nishida T, Adamian M, et al. Intravascular ul trasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. Am J Cardiol 2001; 87:136-41.

117. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, Koo BK et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2014 Aug; 7(8):868-74.
118. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, DeJoseph Gauthier D, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. Heart 2003; 89:317-20.
119. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, et al; Expert's OCT Review Document. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. Eur Heart J 2010; 31:401-15.
120. Jeremias A, Maehara A, Généreux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. J Am Coll Cardiol. 2014 Apr 8; 63:1253-61.
121. StephanWindecker, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015 Feb; 68:144.
122. Lopez A, Mathers C, Ezzati M, Jamison D, Murray C. Global and regional burden of dis- ease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367:1747-57.
123. Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, Yoder RD. Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. Circulation 1972; 46:640-8.
124. Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, Cohen DJ, Jones PG, Kureshi F, et al. Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the assessing angiography (A2) project. Circulation. 2013 Apr 30; 127:1793-800.
125. Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. Eur Heart J 2008; 29:726–32.
126. Shin DH, Koo BK, Waseda K, et al. Discrepancy in the assessment of jailed side branch lesions by visual estimation and quantitative coronary angiographic analysis: comparison with fractional flow reserve. Catheter Cardiovasc Interv 2011; 78:720–6.

127. Courtis J, Rodes-Cabau J, Larose E, et al. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses. Am J Cardiol 2009; 103:943–9.
128. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. Catheter Cardiovasc Interv 2004; 63:184–91.24.
129. Pijls NH, Bech GJ, De Bruyne B, van Straten A. Clinical assessment of functional stenosis severity: use of coronary pressure measurements for the decision to bypass a lesion. Ann Thorac Surg 1997; 63:S6–11.
130. Kruger S, Koch KC, Kaumanns I, et al. Clinical significance of fractional flow reserve for evalua- tion of functional lesion severity in stent restenosis and native coronary arteries. Chest 2005; 128:1645–9.
131. Bech GJ, Pijls NH, De Bruyne B, et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. Circulation 1999; 99:883–8.
132. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. Circulation 2002; 105:2950–4.
133. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, 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; 129:173–85.
134. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography guided coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2013; 128:1405–11.
135. Porter TR, Sears T, Xie F, Michels A, Mata J, Welsh D, et al. Intravascular ultrasound study of angiographically mildly diseased coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1858-65.
136. Shah NR, Lamee R, Davies J. Fractional flow reserve in acute coronary syndromes: a review. IJC Heart Vasc. 2015; 5:20-25.
137. Davidson CJ, DeFranco AC, et al.A randomized controlled trial of angiography versus intravascular ultrasound-directed bare-metal coronary stent placement (the AVID Trial). Circ Cardiovasc Interv 2009 ;2:113-23.
138. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2014; 64:1641–54.

139. A Comparison of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease (FAME 3). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02100722.
140. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R,et al; FAMOUS–NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. Eur Heart J. 2015 Jan 7; 36:100-11.
141. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol Intv 2010; 3:307–14.
142. 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 Cardiovasc Interv. 2012 Oct; 5:1029-36.
143. Sun LJ, Wang GS, Cui M, Guo LJ, Zhang YZ, Zhang FC, Niu Jet al. Factors influencing the functional significance in intermediate coronary stenosis. J Geriatr Cardiol. 2015 Mar; 12:107-12.
144. Riley RF, Don CW, Powell W, et al. Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011; 4:193–197.
145. Legalery P, Schiele F, Seronde MF, et al. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. Eur Heart J. 2005; 26:2623-2629.
146. Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, etal. Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. Am Heart J. 2003; 145:882–887.
147. Brueren BR, Mast EG, Suttorp MJ, et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. Int J Cardiovasc Imaging 2002; 18:73-76.
148. Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? Int J Cardiol 2007; 120:254-261.

149. Berilgen R, Eren NK, Ertaş F, Acet H, Kırdok AH. Comparison between fractional flow reserve and visual assessment by multiple observers in patients with moderate coronary artery lesions. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2013; 4:184-188.
150. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: The RIPCORD study. Circ Cardiovasc Interv 2014; 7:248-55.
151. 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. Am Heart J. 2015 Apr; 169:564-571.
152. Biasco L, Pedersen F, Lønborg J, Holmvang L, Helqvist S, Saunamäki K, et al. Angiographic Characteristics of Intermediate Stenosis of the Left Anterior Descending Artery for Determination of Lesion Significance as Identified by Fractional Flow Reserve. Am J Cardiol. 2015 Mar 11. pii: S0002-9149(15)00891-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.047.
153. Chen SL, Ye F, Zhang JJ, Xu T, Tian NL, Liu ZZ, et al. Randomized Comparison of FFR-Guided and Angiography-Guided Provisional Stenting of True Coronary Bifurcation Lesions: The DKCRUSH-VI Trial (Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions VI). JACC Cardiovasc Interv. 2015 Apr 20; 8:536-46.
154. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. Circulation 2002; 105: 2950-4.
155. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. J Am Coll Cardiol. 2011; 58:1989–1997.
156. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. JAMA. 2012; 308:1237–1245.

157. Berry C, van 't Veer M, Witt N, Kala P, Bocek O, Pyxaras SA, et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice): a multicenter study in consecutive patients. J Am Coll Cardiol. 2013 Apr 2; 61:1421-7.