

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**FRAKSİYONEL AKIM REZERVİ NORMAL BULUNAN  
SINIRDA KORONER LEZYONLU OLGULARDA UZUN  
DÖNEM KARDİYAK OLAYSIZ YAŞAM SONUÇLARI  
İLE MİKROVASKÜLER DİSFONKSİYONUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali EMİNLATİF  
Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2008**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**FRAKSİYONEL AKIM REZERVİ NORMAL BULUNAN  
SINIRDA KORONER LEZYONLU OLGULARDA UZUN  
DÖNEM KARDİYAK OLAYSIZ YAŞAM SONUÇLARI  
İLE MİKROVASKÜLER DİSFONKSİYONUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali EMİNLATİF  
Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU**

**ESKİŞEHİR  
2008**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ali EMİNLATİF'e ait "Fraksiyonel Akım Rezervi Normal Bulunan Sınırdaki Koroner Lezyonlu Olgularda Uzun Dönem Kardiyak Olaysız Yaşam Sonuçları İle Mikrovasküler Disfonksiyonun Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:07/03/2008

Jüri Başkanı	Prof. Dr.Necmi ATA Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr.Ahmet ÜNALIR Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr.Yüksel ÇAVUŞOĞLU Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun  
...../...../..... Tarih ve .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Bilgin TİMURALP'e, Prof. Dr. Necmi ATA'ya, Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR'a, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK'e, Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, Doç. Dr. Ömer GÖKTEKİN'e, Doç. Dr. Alparslan BİRDANE'ye, tezimin yürütülmesinde katkıları olan tez danışmanım Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, tezimin hazırlanmasında bana yardım eden Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Canan DEMİRÜSTÜ'ye, kliniğimizde birlikte çalıştığım meslektaşlarıma, yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Eminlatif,A. Fraksiyonel akım rezervi normal bulunan sınırda koroner lezyonlu olgularda uzun dönem kardiyak olaysız yaşam sonuçları ile mikrovasküler disfonksiyonun değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2008.**

Koroner arter hastalığı dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak birinci sırada yer almaktadır. Koroner arter hastalığı tanısında noninvaziv testler her zaman yeterli değildir, en önemli tetkik olarak koroner anjiyografi kabul edilmektedir. Ancak koroner anjiyografi orta dereceli koroner lezyonu bulunan olgularda mevcut olan lezyonun koroner iskemiye neden olup olmadığını belirleyemez. Bu nedenle orta dereceli koroner lezyonu bulunan olguları fonksiyonel olarak değerlendirmek amacıyla fraksiyonel akım rezervi ve koroner akım rezervi yöntemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu fraksiyonel akım rezerv değeri 0,75 ve üzeri, fonksiyonel yeterli olarak kabul görmüştür. Sınır koroner akım rezerv değeri ise farklılık göstermekte olup genel kabule göre 2,0 sınır değer olarak kabul görmüştür. Bu çalışmamızdaki amaç koroner anjiyografi sonrası orta dereceli koroner lezyonu bulunan olgularda fraksiyonel akım rezerv değeri 0,75 ve üzeri tespit edilenler, mikrovasküler disfonksiyon ile uzun dönem kardiyak olaysız yaşam sonuçlarını değerlendirmektir. Uzun dönem kardiyak olaysız yaşam sonuçları değerlendirilirken kontrol grubu olarak koroner anjiyografi sonrası nonkritik darlığı bulunan olgular çalışmamıza alındı. Çalışmaya 168 olgu dahil edildi. Birinci grup (yaş ortalaması  $59,46 \pm 1,22$ ) fraksiyonel akım rezerv değeri 0,75 ve üzeri olan 84 olgu, ikinci grup (yaş ortalaması  $56,1 \pm 1,24$ ) koroner anjiyografi sonrası nonkritik koroner lezyonu olan 84 olgudan oluşmaktaydı. Her iki grubun 36 ay süreyle kardiyak olaysız yaşam sonuçları değerlendirildi. FAR grubunda 1 ani kardiyak ölüm, 5 revaskülarizasyon gözlenirken MI gözlenmedi. Kontrol grubunda ise 1 revaskülarizasyon gözlenirken kardiyovasküler ölüm, MI gözlenmedi. MKO, FAR grubunda 6, kontrol grubunda ise 1 olguda gözlendi. Tüm nedenlere bağlı ölüm ise FAR grubunda 5, kontrol grubunda 3 olguda gözlendi. Her iki grupta MKO, kardiyovasküler ölüm, MI, revaskülarizasyon, tüm nedenlere bağlı ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak fraksiyonel akım rezerv bakılan grup ve kontrol grubunun uzun dönem kardiyak olaysız yaşam sonuçlarının benzer ve güvenli olduğu saptandı. Koroner anjiyografi sonrası orta dereceli koroner lezyonu olan olgular içerisinde fraksiyonel akım rezerv değeri 0,75 ve üzeri saptanan olgularda koroner akım rezerv ölçümü yapılarak alt grup çalışması oluşturuldu. 43 olgunun koroner akım rezerv ölçümü yapıldı. Koroner akım rezerv değeri 2,0 ve altı olan olgular mikrovasküler disfonksiyon olarak kabul edildi. KAR ölçümü yapılan altgrupta KAR değeri  $\leq 2$ ; 14 (%33), KAR değeri  $> 2$ ; 29 (%67) olguda saptandı. FAR değeri 0,75-0,80 arası olup KAR ölçümü yapılanlarda KAR değeri  $\leq 2$ ; 2(%33), KAR değeri  $> 2$ ; 4(%67) olguda saptandı. Sonuç olarak koroner akım rezerv ölçümü yapılan olguların %33'ünde mikrovasküler disfonksiyon gözlendi. Fraksiyonel akım rezerv değeri 0,75-0,80 arası olan koroner lezyonların fonksiyonel önemini belirlemede yardımcı özelliği nedeniyle koroner akım rezerv ve fraksiyonel akım rezervin birbirini tamamlayıcı iki yöntem olarak kabul edilmesinin önemi gösterildi.

Anahtar kelimeler: Orta dereceli koroner lezyon, FAR, mikrovasküler disfonksiyon

## ABSTRACT

**Eminlatif,A. Long term uneventfull cardiac life results with microvascular dysfunction evaluation in cases with normal fractionel flow reserve who have limited coronary lesion. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Cardiology, Eskisehir, 2008.**

Coronary arter disease (CAD) is the important cause of mortality and morbidity with the first cause of death around the world. Non invasive tests always are not enough to dignosis CAD. Coronary angiography (CAG) is accepted the most important test for CAD diagnosis. But in cases with intermediate coronary lesion, CAG can't determine the role of this lesion to cause or not ischemia. So in cases with intermediate coronary lesion, fractionel flow reserve (FFR) and coronary flow reserve (CFR) is developed to functional evaluation of these lesions. In several studies  $FFR \geq 0,75$  is accepted enough functionally. Despite different value for CFR, cutt off value 2,0 for CFR is accepted generally. The aim of this study is long term uneventfull cardiac life results with microvascular dysfunction evaluation in cases with intermediate coronary lesion and  $FFR \geq 0,75$  after CAG. 168 cases in two groups entered in study. Group 1: 84 cases (mean age  $59,64 \pm 1,22$ ) with  $FFR \geq 0,75$  and Group 2: 84 cases (mean age  $56,1 \pm 1,24$ ) with non- critical lesion in CAG as control group. Uneventfull cardiac life results are evaluated for 36 months in two groups. In FFR group sudden cardiac death occured in 1 case and during 5 revascularisated observation, no miyocardial infarction (MI) was seen. In control group during 1 revascularisated observation no MI or cardiovascular death was seen. Major cardiac event (MCE) was 6 in FFR group and 1 in control group respectively. Due to all cause mortality 5 cases in FFR group and 3 cases in control group were seen respectively. MCE,cardiovascular death, MI, revascularisation and all cause mortality were not significant in two groups. In conclusion long term uneventfull cardiac life results were similar and safe in two groups. We made a subgroup study in cases with intermediate lesion after CAG who had  $FFR \geq 0,75$ , 43 CFR test was done. Cases with  $CFR \leq 2$  were accepted as microvascular dysfunction. There were 14 (%33) cases with  $CFR \leq 2$  and 29 (%67) cases with  $CFR > 2$ . 2 (%33)cases with  $CFR \leq 2$  and 4 (%67) cases with  $CFR > 2$  were seen in cases who CFR measurment was done and FFR value was between 0,75-0,80. In conclusion there were %33 microvascular dysfunction in cases who CFR were measured. So we showed that FFR and CFR are two important methods which complet together and help to determine the importance of coronary lesion function in cases who have FFR between 0,75-0,80.

Key words: Intermediate coronary lesion., FFR, microvascular dysfunction.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTAMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Fizyoloji	3
2.2. Koroner Anjiyografide Darlıkların Derecelendirilmesi	3
2.3. Koroner Arter Darlıklarının Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi	4
2.4. Koroner Akım Rezervi	5
2.4.1. Doppler Prensibi	5
2.4.2. Normal ve Anormal Koroner Akım Hız Paternleri	7
2.4.3. Hiperemi Oluşturulmasında Kullanılan Ajanlar	8
2.4.4. Koroner Akım Rezervi(KAR)	9
2.5. İtrakoroner Basınç Ölçümleri	11
2.5.1. FAR Ölçüm Tekniği	14
2.5.2. FAR'ın Klinik Kullanımı	14
2.5.3. FAR Yönteminin Sınırlılıkları	15
2.6. Mikrovasküler Disfonksiyon	16
2.6.1 Endotel Disfonksiyonu	16
2.6.2. Mikrovasküler Disfonksiyona Giriş	17
2.6.3. Mikrovasküler Disfonksiyonun Anatomi ve Fizyolojisi	18
2.6.4. Mikrovasküler Disfonksiyonun Patofizyolojisi	20
2.6.5. Mikrovasküler Disfonksiyonda Klinik Prezantasyon ve Tanı Tetkikleri	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
4.BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
6.SONUÇ	35
KAYNAKLAR	36



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
A-V Blok	Atriyoventriküler Blok
C	Sesin Kandaki Hızı
CA	Karsinom
CABG	Koroner Arter Bypass Greft
cm	Santimetre
Cx	Sirkumfleks Arter
F	French
F <sub>0</sub>	Gönderilen Frekans
F <sub>1</sub>	Dönen Frekans
FAR	Fraksiyonel Akım Rezervi
IV	İntravenöz
KAR	Koroner Akım Rezervi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAD	Sol Ön İnen Arter
mFAR	Miyokardiyal Fraksiyonel Akım Rezervi
mg	Miligram
µg	Mikrogram
MI	Miyokard İnfarktüsü
MKO	Major Kardiyak Olay
P <sub>a</sub>	Aort Basıncı
PKG	Perkütan Koroner Girişim
P <sub>distal</sub>	Distal Basınç
P <sub>proksimal</sub>	Proksimal Basınç
PTCA	Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti
P <sub>v</sub>	Venöz Basınç
Q	Darlık Varlığındaki Maksimum Miyokard Akımı
Q <sub>N</sub>	Normal Maksimum Miyokardiyal Akım
R	Direnç
RCA	Sağ Koroner Arter
sn	Saniye
V	Kan Akım Hızı
Θ	Çarpma Açısı

## ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 2.1	Koroner Dolaşımın Şematize Edilmiş Şekli	11
Şekil 4.1	FAR Grubu Nonkritik Koroner Arter Lezyon Dağılımları	25
Şekil 4.2	Kontrol Grubu Nonkritik Koroner Arter Lezyon Dağılımları	25
Şekil 4.3	FAR ve Kontrol Grubunun Uzun Dönem Kardiyak Olaysız Yaşam Takiplerinde MKO(Kardiyovasküler Ölüm, MI, Revaskülarizasyon) Gözlenen Olgu Sayıları	26
Şekil 4.4	FAR ve Kontrol Grubundaki Olguların Kardiyovasküler Ölüm, MI ve Revaskülarizasyon Açısından Karşılaştırılması	27
Şekil 4.5	FAR(n=84) ve Kontrol Grubunun(n=84) Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Açısından Karşılaştırılması	27
Şekil 4.6	FAR ve Kontrol Gruplarının Uzun Dönem Kardiyak Olaysız Yaşam Sonuçlarının Karşılaştırılması	28
Şekil 4.7	FAR Grubu(n=84) Adenozin Sonrası FAR Değerlerinin Dağılımı	29
Şekil 4.8	FAR Değeri 0,75 Üzeri Olupta KAR Ölçümü Yapılan Olgularda KAR Değerlerinin Dağılımı	29
Şekil 4.9	FAR Değeri 0,75-0,80 Arası Olup KAR Ölçümü Yapılan (n=6) Alt Gruptaki KAR Değerlerinin Dağılımı	30
Şekil 4.10	FAR Değeri 0,80 Üstü Olup KAR Ölçümü Yapılan Alt Grubun (n=37) KAR Değerlerinin Dağılımı	30

## TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1 Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon Nedenleri	19
Tablo 4.1 FAR Grubu ile Kontrol Grubu Olgularının Demografik Verileri ve Bu Verilerin Karşılaştırması.	24

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner kalp hastalıkları tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Kalp hastalıkları sonucu meydana gelen ölümlerin üçte ikisi, tüm ölümlerin ise üçte biri koroner kalp hastalıkları sonucu meydana gelmektedir (1).

1960'lı yıllardan itibaren koroner kalp hastalığına bağlı mortalite ve morbiditede belirgin bir azalma saptanmıştır. Koroner kalp hastalığı majör risk faktörlerinin (diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, sigara, dislipidemi gibi) öneminin anlaşılması ve bu risk faktörlerini düzeltmeye yönelik yoğun çalışmaların yapılmasının bu azalmada önemli bir yeri vardır. Bunun yanında kullanılan yeni ilaçlar ve girişimsel kardiyoloji alanındaki yeni gelişmeler (PTCA, stent ve koroner arter bypass cerrahisi gibi) bu mortalite ve morbiditedeki belirgin azalmaya yardımcı olmuştur (2).

Koroner arter hastalığı tanısında efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi noninvaziv testlerin her zaman yeterli olmadığı saptanmıştır. Koroner anjiyografi, koroner arter hastalığı tanısında altın standart tetkik olarak kabul edilmektedir. Ancak restenotik segmentin kesitsel yüzey sınırlarının yeterince belirgin olmaması ve koroner darlıkların fonksiyonel önemi hakkında yeterince bilgi vermemesi nedeniyle koroner anjiyografi gerek görsel, gerek kantitatif değerlendirmede yeterli olmamaktadır (3).

Koroner anjiyografide görülen darlıkların koroner iskemiye neden olup olmadığını belirlemek her zaman mümkün olmamaktadır. Nonkritik görünüş de koroner iskemiye neden olan veya kritik görünüş de koroner iskemiye neden olmayan koroner aterosklerotik darlıkları ile kritik-nonkritik ayrımı anjiyografik olarak yapılamayan restenotik darlıklar söz konusu olabilir. Bu gibi durumlarda, FAR ile koroner darlıkların iskemiye neden olup olmadığının tespiti kritik önem taşır (4). FAR; kısaca koroner darlığın distalindeki basıncın, aort basınca oranı olarak tanımlanır (5). FAR < 0,75 olan lezyonlar kritik darlık olarak, FAR ≥ 0,75 olanlar ise nonkritik darlık olarak kabul edilir. FAR değeri 0,75'in altındaki lezyonlara koroner müdahale düşünülür. FAR ≥ 0,75 olan lezyonlara ise müdahale edilmeyip medikal tedavi uygulanır. FAR hemodinamik parametrelerden etkilenmez.

Dolayısıyla koroner iskemiye göstermedeki özgünlüğü ve duyarlılığı oldukça yüksektir. Özellikle orta dereceli (% 50-70) darlıklarda FAR eşliğinde yapılan girişimler bir çok gereksiz girişimin önlenmesini sağlar. Yapılan çalışmalarda PKG öncesi FAR yapılmasının hem bu gibi darlıklarda gereksiz koroner girişimleri önlediği hem de mortalite ve morbidite üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (6).

Koroner akım rezervi (KAR), koroner sirkülasyonun fonksiyonel, hemodinamik durumunun değerlendirilmesi ve koroner lezyon kritikliğinin belirlenmesi açısından noninvaziv testlerde ortaya konulan iskemik sonuçlarla iyi uyum gösteren bir parametredir. Ancak KAR pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Mikrovasküler disfonksiyon durumunda KAR düşük bulunmaktadır. Normal FAR değerleri varlığında düşük KAR, mikrovasküler disfonksiyonun önemli bir göstergesi olarak nitelendirilmektedir (7).

Biz bu çalışmamızda koroner anjiyografide orta dereceli darlığı (%50-70) olupta klinik olarak anjina benzeri yakınması olan hastalarda (bu hastaların bazılarında efor testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi uygulanmış ancak net bir sonuca ulaşamamıştır) FAR uygulayıp bu lezyonların gerçekte iskemiye neden olup olmadığını araştırdık. FAR  $\geq$  0,75 olanlara medikal tedavi uygulayıp, bu hastaların uzun dönem takiplerinde sorumlu lezyondan koroner bir olay (akut koroner olay, akut miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, revaskülarizasyon) geçirip geçirmediğini ve tüm nedenlere bağlı ölümü de içeren major kardiyak olaylarını takip ettik. Eş zamanlı olarak koroner fonksiyonel değerlendirmede FAR  $\geq$  0,75 olanların KAR değerleri incelenip mikrovasküler disfonksiyon olup olmadığını değerlendirdik. Kontrol grubu olarak koroner anjiyografide nonkritik (%50'den küçük) darlığa sahip olan hastaları takip ettik. Bu hasta grubuna medikal tedavi uygulanıp uzun dönem kardiyak olaysız yaşam takipleri yapıldı. Yapılan takip sonunda her iki grup hastaların sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Koroner Fizyoloji

Koroner kan akımı, miyokardın oksijen gereksinimi ve vazodilatatör yanıtı bağı olarak artış gösterir. Koroner akım normalde prekapiller arterioller direnç damarları tarafından kontrol edilir. Bazı hastalarda kalp ve kalp dışı nedenlerle mikrosirkülasyon bozulabilir(8).

Kritik bir aterosklerotik darlık epikardiyal direnci artırdığında, distal vasküler yatak genişleyerek yeterli akımı sağlamaya çalışır. Kritik darlık olan bölgede sürtünme nedeniyle enerji kaybı meydana gelir ve darlık distalinde basınç azalır. Böylece proksimal (aort basıncı) ve distal koroner arter segmentleri arasında basınç farkı oluşur. Darlıkta koroner akım arttıkça; Gould ve arkadaşlarının tarif ettiği koroner darlık direncinin curvilinear basınç-akım ilişkisi içinde distal akım azalır (9,10). Bu ilişkide koroner akım rezervi ile basınç kaynaklı fraksiyonel akım rezervi gösterilebilir ve koroner akım rezervi koroner değerlendirme için kullanılabilir. Koroner akımın noninvaziv testlerle kuvvetli ilişkisi olması nedeniyle, doğrudan ölçülen fizyolojik değerler koroner lezyonun önemini belirlemesi ve iskeminin objektif kanıtı olması açısından önemlidir (7,11-13).

Koroner arter darlıklarının fizyolojik önemini ortaya çıkarmak ve koroner anjiyografiyi desteklemek amacıyla Gould ve arkadaşları tarafından koroner akım rezervi ve rölatif koroner akım rezervi geliştirilmiştir. 1990'lı yıllarda ise yardımcı tetkik olarak fraksiyonel akım rezervi uygulamaya girmiştir.

### 2.2. Koroner Anjiyografide Darlıkların Derecelendirilmesi

Koroner anjiyografi koroner arter darlıklarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Günümüz anjiyografi laboratuvarlarında her bir arter segmentinin darlık derecesi yüzde olarak ifade edilmektedir. Koroner arter segmentinin darlık derecesinin tespiti için ciddi darlık gösteren diyastol sonu bölüm seçilir. Böylece operatöre bağı farklılıklar ortadan kaldırılmış olur. Çap darlığının derecelendirilmesi, çap metodu (AHA'nın koroner arter darlıklarını derecelendirirken kullandığı metod) yöntemiyle yapılmaktadır (14).

Koroner arter çapında %50 darlık kesitsel alanda %75'lik bir azalmaya ve koroner arter çapında %75'lik bir darlık kesitsel alanda %90'lık bir azalmaya eşittir.

Darlık derecelendirilmesinde kullanılan metod büyük önem arz eder. Cerrahi olarak anlamlı olan darlıklar, koroner arter çapında %50'den fazla azalmaya neden olan veya kesitsel alanda %75'ten fazla azalmaya neden olan darlıklardır. Bu darlıkların miyokardiyal iskemi yaratabileceği kabul edilmiştir. Ardışık ve uzun olan darlıkların ayrı bir önemi vardır. Koroner arter darlıklarını bilgisayar aracılığı ile kantitatif olarak hesaplayan sistemler özellikle klinik çalışmalar için kullanılırken, rutin klinik koroner anjiyografi için kullanımlarında da belirgin bir artış mevcuttur (15).

Koroner anjiyografide darlık derecesi ile birlikte darlık uzunluğu kısa ya da uzun lezyon olarak belirtilir. Ancak objektivite bakımından şu şekilde tarif edilir: Diskret (1 cm'den küçük), tübüler (1-2 cm arası), diffüz (2 cm'den büyük) (16).

Koroner anjiyografide darlıklar değerlendirildikten sonra darlığın derecesine göre nonkritik lezyonlara medikal tedavi, kritik lezyonlara ise PKG veya CABG uygulanır. Orta dereceli lezyonların miyokardiyal iskemiye neden olup olmadığını belirlemek için de koroner anjiyografiye yardımcı inceleme yöntemlerinden faydalanılarak fonksiyonel değerlendirme yapılır (17).

### **2.3. Koroner Arter Darlıklarının Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi**

Koroner anjiyografi, koroner arterlerde mevcut aterosklerotik plakların yerini gösterir. Ancak damar duvarı hakkında bilgi veremez ve lezyonun hemodinamik önemini de gösteremez. Koroner anjiyografiye değerlendiren operatörler arasında değişkenlik olabilmektedir. Kantitatif koroner anjiyografi lezyonun fizyolojik önemini ortaya koymakta aynı kısıtlılıkları taşımaktadır.

Girişimsel kardiyolojide karşılaşılan önemli sorunlardan biri de anjiyografik olarak orta dereceli lezyonu (%50-70) bulunan hastaya girişim açısından tedavi yöntemini belirlemedeki zorluktur. Göğüs ağrısı tarif edip de efor testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisinde net olarak iskemi belirlenemeyen ve yapılan anjiyografide koroner arterinde orta dereceli lezyon tespit edilen hastalarda, klinik olarak şikayetlerin lezyonlardan kaynaklanıp kaynaklanmadığına karar vermek oldukça önemlidir. Koroner anjiyografide orta dereceli lezyonu bulunup fonksiyonel olarak ciddi lezyon saptanan hastalar koroner olay açısından daha fazla riske sahiptir. İskemi yaratmayan lezyonlara uygulanacak PKG işlemi mevcut plak stabilizasyonunu bozmakta, ardından restenoz gelişmesi ihtimaline yol açmakta ve

gereksiz bir şekilde maliyete sebep olmaktadır. Bu nedenle iskemiye neden olmayan lezyonların kateter laboratuvarında fonksiyonel olarak değerlendirildikten sonra, bu lezyonlara müdahale edilip edilmemesine karar verilmelidir (18-21). Koroner arter hastalığı tanısında en önemli yöntem olan koroner anjiyografi, özellikle orta dereceli lezyonların fonksiyonel değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Orta dereceli lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde kullanılan invaziv yöntemler intrakoroner doppler ve FAR'dır.

#### 2.4. Koroner Akım Rezervi

Koroner akım hızı ölçümü koroner darlıkların fonksiyonel önemini belirlemek amacıyla kullanılan yöntemlerin en eskisidir. İlk kez 1974 yılında Gould ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (10).

Koroner kan akımı, koroner arteriyel seviyede damar direncindeki değişiklikler tarafından düzenlenir. Koroner vasküler direncin belirleyicileri bazı fizyolojik faktörler ve farmakolojik ajanlardır. Miyokardın oksijen talebi arttığında damar direncinde bir azalma ve kan akımında bir artış meydana gelmektedir (10).

##### 2.4.1. Doppler Prensibi

Bir vericinin alıcıya olan uzaklığı değiştikçe ses frekanslarında da değişiklik meydana gelir. Ses frekansındaki değişiklik hedefin veya vericinin hızı ile orantılıdır. Bu olay doppler etkisi olarak bilinir. Kılavuz tele yerleştirilmiş olan piezoelektrik kristali yüksek frekanslı ses dalgalarını yayar ve geri alır. Kan akımı hızındaki değişiklikler, hedef olan hareketli eritrositlerden yansıyan dönüş frekansını değiştirir ve buna doppler değişimi denir (8).

$$V = \frac{(F_1 - F_0)(C)}{(2F_0)(\cos\Theta)}$$

Volumetrik akım, damar alanı (cm<sup>2</sup>) ve akım hızının (cm/sn) çarpımıyla hesaplanır. Çıkan sonuç saniyede santimetre küp cinsindedir. Volümetrik koroner akımdaki değişiklikleri gösteren parametre, ölçüm sırasında damar alanı sabit kaldığı sürece mutlak doppler akım hızlarıdır. Doppler kılavuz tel hızı volümetrik ilişkisi Doucette (22) ve arkadaşları ile Labovitz'in yaptığı intravasküler ölçümlerle doğrulanmıştır (23).



Koroner akım hızını ölçebilmek için önce koroner arterin içerisine bir doppler cihazı yerleştirilir ve yerleştirilen cihazdan doppler sinyalleri kaydedilir. Yapılan ilk çalışmalarda kullanılan cihazların en küçüğü 3F çapında olan doppler kateteriydi (24,25). Bu cihazlar profillerinin büyük olması ve sinyal analiz sistemlerinin yeterince gelişmemiş olması nedeniyle yerlerini zaman içinde önce 0,018 inç çaplı daha sonra da 0,014 inç çaplı doppler klavuz tele bırakmışlardır. Günümüzde koroner akım hızını ölçmek için 0,014 inç çaplı klavuz teller kullanılmaktadır (22,26).

Doppler klavuz teli ile elde edilen sinyaller spektral traseler haline getirilip bilgisayar ortamında değerlendirilir ve bazı parametreler hesaplanır (27). Bu parametreler:

1. Maksimum diyastolik hız
2. Maksimum sistolik hız
3. Ortalama hız
4. Diyastolik hız integrali
5. Sistolik hız integrali
6. D/S oranı = maksimal diyastolik hız/maksimal sistolik hız
7. Diyastolik hız integrali/sistolik hız integrali
8. Proksimal ortalama hız/distal ortalama hız.
9. KAR.

İstirahat esnasında doppler transdüseri önce koroner darlığın proksimaline daha sonra da distaline yerleştirilerek yukarıdaki parametreler elde edilir. Dikkat edilmesi gereken husus distal akım hızlarını ölçerken transdüserin darlığın en az 5 referans damar çapı kadar uzağına yerleştirilmesidir.

Koroner akım istirahat esnasında darlık bulunan damarlarda da normal olabilir. Bu nedenle koroner arterler çeşitli vazodilatatör ajanlara maruz bırakılıp ortaya çıkacak akım artışına bağlı olarak darlık bulunan arterlerdeki akım ve hız değişimleri belirgin hale getirilmeye çalışılır. Buna hiperemik stimulus denir. KAR ölçmek için koroner akım hızı önce istirahatte (bazal ölçüm), sonra hiperemik bir stimulusu takiben ölçülür (27).

#### 2.4.2. Normal ve Anormal Koroner Akım Hız Paternleri

Karakteristik olarak, belirgin bir diyastolik dalga yanında daha küçük bir sistolik dalga formu intrakoroner doppler ile kaydedilen normal koroner akım hızını gösterir. Diyastolik baskınlık gösteren bu normal patern, RCA'da daha az ancak LAD ve Cx'de rutin olarak gözlenmektedir. Bunun nedeni sağ koroner arterin beslediği sağ ventrikülün, sol ventriküle oranla daha az akım empedansı yaratmasına bağlıdır. Normal bir sol ventrikülde diyastolik/sistolik akım hızı oranı 1,5'in üzerindedir. LAD ve Cx'de elde edilen ortalama diyastolik akım hızı 30 cm/sn'dir. Pik diyastolik hızlar 30-40 cm/sn ve pik sistolik hızlar 10-20 cm/sn arasındadır. RCA'da ve koroner arterlerin distal kesimlerinde bu akım hızları yaklaşık %20 kadar azalmaktadır (27).

Lezyonlu koroner arterlerde normale yakın bir sistolik akımla beraber distal diyastolik akımda azalma ortaya çıkar. Lezyonlu damarların %70'inde belirgin sistolik akım mevcutken, bu duruma normal koronerlerde rastlanmaz. Kritik darlıklarda bu nedenle sistolik akım korunabilir. Normal koronerlerde proksimal/distal oranı  $1,1 \pm 0,2$  cm/sn olarak saptanmıştır. Kritik darlık bulunan damarlarda bu oran  $2,4 \pm 0,7$  cm/sn olarak gösterilmiştir (28). Artan oksijen ihtiyacını karşılamak için miyokardiyal kan akımı yaklaşık 3-6 kat artış gösterir. Bu etki, vasküler direnci azaltan ve dolayısıyla akımın artışına yol açan arteriyoler seviyedeki vazodilatasyonla sağlanır.

Koroner akım hızı ölçümlerinin kısıtlayıcı yanları da mevcuttur. İyi kalitede doppler sinyali alınabilmesi için transdüser kan akımına olabildiğince paralel yerleştirilmesi gerekir. Damarda bulunan duvar düzensizlikleri problem yaratabilir. Özellikle proksimal ölçümlerde mutlak bazal hız değerlerinde belirgin çakışma vardır (27). Koroner akım rezervi ölçümleri, ölçüm esnasındaki hemodinamik parametrelerden etkilenir, örneğin taşikardi ve preload artışı koroner arter rezervini azaltabilir (29). Koroner akım rezervi ölçümleri lezyona değil damara spesifiktir ve koronerlerdeki tüm darlıklardan ve mikrovasküler hastalıklardan (sol ventrikül hipertrofisi, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi) etkilenir. Vazomotor değişikliklerin normal koroner akım rezervi varlığında bile iskemi ortaya çıkarabileceği de unutulmamalıdır (30).

Darlık bulunan koroner arterlerde proksimal/distal akım hızı oranında normal koroner arterlere nazaran bir artma olduğu tespit edilmiştir. Bu oranla ilgili normal ve anormal değerlerin belirgin şekilde çakışması ve proksimal ölçüm noktası ile koroner darlığın olduğu yer arasından ayrılan dalların etkisi bu oranın klinik kullanımını kısıtlamıştır (31).

Yapılan çalışmalar sonucunda hemodinamik önemi olan lezyonları saptamada 1.7'lik bir diyastolik/sistolik oranı değerinin anlamlı olabileceği ileri sürülmüşse de, kontraktilite değişikliklerinden etkilenmesi ve farklı koroner arterlerde farklı değerler olması nedeniyle bu parametrenin de klinik kullanımı büyük ölçüde sınırlı kalmıştır (31).

Normal koroner arter ve mikrovasküler koroner yatak varlığında papaverin ve adenzin gibi kuvvetli vazodilatatör ajanların verilmesini takiben koroner kan akımında üç katın üzerinde bir artış olur (32). Stenotik bir koroner darlık varlığında ise rezistans damarlarda kompensatuar bir genişleme meydana gelmiş olduğundan koroner vazodilatatöre yanıt azalmış olacaktır. Bu durumda koroner akım rezervi cevabı azalacaktır. Azalan koroner rezerv cevabını sadece epikardiyal darlığa bağlamak doğru olmamaktadır. Çünkü distaldeki mikrovasküler dolaşımda meydana gelebilecek bir bozukluk da koroner rezerv cevabını azaltabilir. Bu nedenle mikrodolaşımı etkilediği bilinen faktörlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Koroner anjiyografi sonrası damarlar normal olarak bulunup koroner akım rezervi 2,0'nin altında bulunabilir. Bu durum mikrovasküler hastalık belirtisidir. Tipik veya atipik göğüs ağrısı sonrası koronerleri normal tespit edilen hastaların yaklaşık %10'unda koroner akım rezervi düşük bulunmaktadır (30).

#### **2.4.3. Hiperemi Oluşturulmasında Kullanılan Ajanlar**

Koroner arter darlığının ciddiyeti her zaman maksimal hiperemi sırasında yapılan akım ölçümlerinde değerlendirilmelidir. Sıklıkla kullanılan ajanlar papaverin ve adenzindir (33-35).

Intrakoroner papaverin maksimal koroner hiperemi oluşturulmasında altın standart ajan olarak kabul edilir. Dozu sol koroner arter için 15 mg, sağ koroner arter için 10 mg'dır. Hiperemik cevabın piki intrakoroner olarak uygulanmasından 30-60 saniye sonra meydana gelir. En önemli yan etkisi QT segment uzaması sonucu

gelişen malign ventriküler aritmilerdir. Ancak bu yan etki çok nadir görülür. Papaverinin noniyonik kontrast maddelerle birlikte kullanılması gerekir. Avrupada papaverin maksimal hiperemi için en çok seçilen ajandır. ABD’de ise maksimal hiperemi için en sık adenozin tercih edilir. Adenozinin etkisi hemen hemen papaverinle aynıdır. Bunun yanında adenozinin intrakoroner enjeksiyonla verilmesi sonrası oluşan maksimal etki ile hiperemik cevabın toplam süresi, papaverine göre oldukça kısadır ve yan etki profili daha iyidir. Hafif hipotansiyon, bradikardi, kızarıklık, göğüs ağrısı, baş ağrısı ve AV blok görülebilir. Ancak yan etkiler çok nadir gözlenir. Yan etkilerinin az olması ve kullanım kolaylığı sebebiyle adenozinin intrakoroner yolla verilmesi en uygun yoldur. Adenozin, intrakoroner yolla sağ koroner arter için 6-10 µg, sol koroner arter için 12-20 µg olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir. Tekrarlayan boluslarda 200 µg’a kadar çıkılabilir. Hiperemik cevap 5-10 saniye içinde oluşur ve 30 saniye sonra etkisi kaybolur. Papaverin gibi noniyonik kontrast ajanların kullanımını gerektirmez (36). Hiperosmolar iyonik ve düşük osmolar noniyonik kontrast ajanlar maksimal vazodilatasyona neden olmazlar. İntrakoroner adenozin maksimal hiperemi sağlamak amacıyla yeterli miktarda yan delikleri olmayan bir kateterden enjekte edilmelidir. Yan delikleri olan kateterlerde enjeksiyon sırasında kaybolması nedeniyle yeterli miktara ulaşması için intrakoroner dozu iki katına çıkarılmalıdır (37).

#### **2.4.4. Koroner Akım Rezervi (KAR)**

Koroner akım rezervi, miyokardın artan oksijen ihtiyacını karşılamak için vasküler yatağın koroner akımını artırmada göstermiş olduğu maksimum kapasite olarak tanımlanır. Maximum kapasite, bazal akımın maksimum hiperemiye oranı olarak ifade edilir. Orta dereceli lezyonlarda akımın maksimum artışında sınırlama meydana gelmektedir. Bu nedenle orta derecedeki lezyonların fonksiyonel önemini araştırırken rezistans koroner damarların maksimal vazodilatasyonunu sağlamak gerekir. Koroner akım rezervini ölçmek için koroner akım hızı önce istirahatte, sonra bir koroner vazodilatatör ajanın (intrakoroner papaverin, intrakoroner veya intravenöz adenozin) verilmesini takiben kaydedilir. Koroner akım rezervi,

$$\text{Koroner Akım Rezervi} = \frac{\text{Hiperemik Ortalama Akım Hızı}}{\text{Bazal Ortalama Akım Hızı}}$$

olarak değerlendirilir (10). Bu formül hesaplanırken doppler sinyalleri darlık proksimalinden veya distalinden alınabilir. Ancak koroner lezyon ciddiyetini saptamada distalden alınan akım hızları üzerinden hesaplanan koroner akım rezervleri, proksimalden alınan akım hızları üzerinden hesaplanan koroner akım rezervlerine oranla daha güvenilirdir.

Yapılan hayvan çalışmalarında koroner akım rezervinin anjiyografik lezyon ciddiyetiyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır (27). Fakat koroner akım rezervi mikrovasküler hastalıklardan da etkilenir (38).

Koroner arter sınır lezyonlarında iskemi varlığının sintigrafik yöntemler ve koroner akım rezervi ölçümleriyle korele edilmesini amaçlayan çalışmalar vardır. Bir çalışmada koroner arter sınır lezyonu olan 33 olguda  $KAR > 2$  normal kabul edildiğinde, farmakolojik stresle yapılan Tc-99m sestamibi görüntülemesi ile koroner akım rezervi arasında %89 uyum olduğu saptanmıştır (7).

Başka bir çalışmada koroner arter sınır lezyonu (%50-70 darlık) bulunan 30 hasta ve 6 normal koroner olgusunda  $KAR < 2$  anormal kabul edildiğinde, stres Tl-201 SPECT sonuçları referans alınarak koroner akım rezervinin fizyolojik önemi olan koroner lezyonları saptamadaki doğruluğu %94 olarak tespit edilmiştir (13).

Bir diğer çalışmada ise sınır lezyonların (%50- 70 darlık) önemini saptamada 1,7'nin altındaki koroner akım rezervi değerinin stres Tl-201 SPECT ile saptanan indüklenebilir iskemi varlığı ile %88 oranında uyum gösterdiği saptanmıştır (11).

Bu çalışmaların hepsinde koroner arter sınır lezyonların önemini saptamada koroner akım rezervi ölçümü değerli gibi görünse de her çalışmada kullanılan ve saptanan sınır koroner akım rezervi değerleri farklılık göstermektedir. Bununla beraber koroner akım rezervi değerleri çeşitli hemodinamik durumlardan (kalp hızı, kan basıncı, kontraktilite gibi) etkilenir. Bu nedenlerle koroner akım rezervinin kullanımının belirgin sınırlılıkları olduğu söylenebilir (11).

Hemodinamik faktörlerden etkilenmeyen ve koroner iskemiye daha doğru şekilde gösteren yöntemler araştırılmaya başlanmıştır. 1980'li yılların başından itibaren fraksiyonel akım rezervi yöntemi bulunmuş ve kullanılmaya başlanılmıştır.

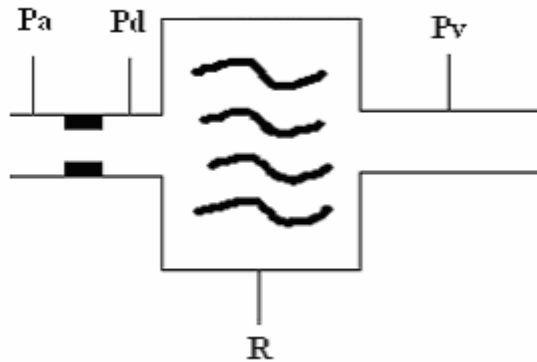
## 2.5.İntrakoroner Basınç Ölçümleri

Koroner arter hastalığının invaziv değerlendirilmesinde son yıllarda giderek popüler hale gelen fonksiyonel ve fizyolojik ölçüm yöntemlerinden biri fraksiyonel akım rezervi yöntemidir.

İntrakoroner transstenotik basınç gradiyenti ölçümü ile lezyon ciddiyetini belirleme amacıyla yapılan ilk çalışmalardan olumlu sonuçlar alınamamıştır. Bunun bazı nedenleri vardır. Bu nedenlerden ilki basınç ölçmek amacıyla kullanılan cihazın boyutu ile ilgilidir. 2.5-3 mm çaplı bir koroner arterdeki %50'lik bir darlığın üzerinden basınç gradiyenti ölçmek için kalın bir basınç teli geçirildiği zaman, basınç teli kesit alanı darlık alanını belirgin şekilde artırır. Bu nedenle intrakoroner basınç ölçümlerinin sağlıklı sonuç verebilmesi için çok ince ve düşük profilli basınç kaydedici cihazlar kullanılmalıdır. İkinci neden transstenotik basınç gradiyenti ölçümlerinin sadece istirahat sırasında alınmış olmasıyla ilgilidir. Birçok koroner darlık istirahatte basınç gradiyenti oluşturmazken maksimum koroner hiperemi esnasında belirgin gradiyent oluşmasına neden olur. Üçüncü neden ise miyokard perfüzyonunu belirleyen asıl etkenin transstenotik basınç gradiyenti değil, darlık distalindeki intrakoroner basınç olduğunun ihmal edilmiş olmasıdır (39).

Günümüzde 0,014 inç çapında basınç kaydedici kılavuz tellerinin kullanıma girmesiyle miyokardiyal fraksiyonel akım rezervi kavramı tanımlanmıştır (40-42). Bu durumda:

Fraksiyonel Akım Rezervi =  $\frac{\text{Darlık Varlığındaki Maksimum Miyokard Akımı} = Q}{\text{Normal Maksimum Miyokardiyal Akım} = Q_N}$  olarak belirlenmiştir.



Şekil 2.1: Koroner dolaşımın şematize edilmiş şekli

Şekil 2.1’de bir koroner arter, onun beslediği miyokardiyal yatak, bir koroner darlık ve venöz sistem şematize edilmiştir.

Koroner arter darlığı varlığındaki maksimum miyokardiyal akım

$$Q = \frac{Pd-Pv}{R}$$

olarak, normal maksimum miyokardiyal akım ise;

$$Q_N = \frac{Pa-Pv}{R}$$

olarak hesaplanır. Buna göre

$$mFAR = \frac{Q}{Q_N} = \frac{Pd-Pv}{R} \times \frac{R}{Pa-Pv}$$

olarak ortaya çıkar.

Yukarıda da vurgulandığı gibi bu hesap maksimum hiperemi esnasında yapılacağı için miyokardiyal rezistansı minimum ve sabittir. Bundan dolayı

$$mFAR = \frac{Pd-Pv}{Pa-Pv}$$

olarak basitleştirilir.

Santral venöz basınç artışı bulguları ve sağ kalp yetmezliği olmayan bir hastada Pv değeri çok düşük olacağından pratikte ihmal edilebilir. Sonuç olarak,

$$mFAR = \frac{Pd}{Pa}$$

gibi basit bir formülle hesaplanabilir (5).

mFAR hesaplayabilmek için anjiyografi laboratuvarındaki ekipmana ilaveten maksimum hiperemi yaratacak bir uyarıcı ve distal koroner basıncı sağlıklı bir şekilde kaydedecek profili düşük, ince bir cihaza ihtiyaç vardır.

İntrakoroner basınç kaydedici cihazlar ise iki ana başlık altında toplanır:

1. Sıvı dolu basınç kaydedici kılavuz teller.
2. Mikromanometre uçlu kılavuz teller.

Bu kılavuz teller içinde ülkemizde de en fazla kullanılmakta olan Pressure Wire Sensor’dür. Uzunluğu 175 cm, çapı 0,014 inç olan bu telin 3 cm’lik radyoopak

ucu ve radyopak olmayan gövdesinin birleşiminde bulunan basınç algılayıcı ile algılanan sinyaller, bir ara terminal aracılığı ile basınç kaydedici monitöre gönderilir. Kılavuz tel istendiği takdirde arka ucu ayrılarak balon değişimine veya stent yerleştirilmesine olanak sağlamaktadır.

mFAR hesaplamak için basınç kaydedici tel ve maksimum hiperemi uyarımı gerekir. Heparinizasyon sonrası ilgili koroner arter ostiumuna kılavuz kateter ile yerleşilir ve basınç kaydedici tel ile lezyon geçilir. Hiperemik ajanın (adenozin gibi) verilmesini takiben kılavuz kateterden (Pa) ve basınç kaydedici telden (Pd) alınan basınç sinyalleri eş zamanlı olarak kaydedilerek mFAR Pd/Pa formülüyle hesaplanır (5).

Kollateral dolaşımdan distal koroner basınç (Pd) etkilenir. Bu nedenle mFAR kollateral akımın miyokard perfüzyonuna etkisini de içermektedir. İntrakoroner basınç ölçümleri ile koroner arteriyel ve kollateral akımların miyokard perfüzyonuna yaptıkları katkıları ayrı ayrı incelemek mümkündür (42-44).

Normal bir koroner arterde, teorik olarak, mFAR'ın 1,0 olması beklenir. Fakat bu; basıncın normal koroner trasesi boyunca azalmaması, dolayısıyla Pd'nin Pa'ya eşit olması varsayımına dayanmaktadır. Bu varsayımın doğruluğuna ilişkin çalışmalarda koroner arterleri tamamen normal olan 8 olguda toplam 33 koroner arterde mFAR hesaplanmış ve ortalama  $0,98 \pm 0,02$  bulunmuştur. Böylece teorik olarak 1,0 olan normal mFAR değerinin pratikte de normal bir koroner arterde 1,0 olduğu gösterilmiştir (45).

Normal değeri 1,0 olan mFAR'ın hangi değerlerde iskemiye gösterdiğine yönelik yapılan çalışmalarda, 0,74 ve altındaki mFAR değerlerinde indüklenebilir iskemi varlığı gösterilmiştir (6,42). 0,75 ve üzerindeki mFAR değerlerinde ise indüklenebilir iskemi olmadığı saptanmıştır. 0,75 altında mFAR değerlerinin indüklenebilir iskemiye saptamadaki sensitivitesi %88, spesifitesi %100 olarak gösterilmiştir (6).

Fraksiyonel akım rezervi maksimum koroner hiperemi altında hesaplanır. Bu nedenle teorik olarak fraksiyonel akım rezervinin hemodinamik koşullardan etkilenmemesi beklenir. De Bruyne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mFAR'ın kan basıncı, kalp hızı ve kontraktıl durum değişikliklerinden etkilenmediği



gösterilmiştir. Sonuç olarak mFAR, doppler wire ile hesaplanan ve hemodinamik koşullardan büyük ölçüde etkilenen koroner akım rezervine göre daha güvenilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (46).

### **2.5.1. FAR Ölçüm Tekniği**

FAR, anjiyografi laboratuvarında işlem süresini biraz uzatarak ölçülebilir. FAR öncesi 5000 ünite veya 10000 ünite heparin yapılıp heparinizasyon sağlanır. Ölçüm için 0,014 inçlik basınç teli kullanılır. Basınç teli kalibre edilir. Koroner arter ostiumuna yerleştirilmiş 7F veya 8F yan deliği olmayan kılavuz kateterin içinden ilerletilir. Kateterin ucuna kadar ilerlenir ve koroner damarın ostiumuna yakın bir yerde bırakılır. Bırakılan yerde hem kateterden, hem de basınç telinden alınan basınç kayıtlarının aynı değerinde ve morfolojide olması sağlanır. Sonra basınç teli ile lezyon geçilir ve bu sırada telin radyoopak kısmının lezyonu bütünüyle geçmiş olmasından emin olunmalıdır. Bazal basınç kayıtlarının alınmasından sonra hiperemik ajan intrakoroner veya intravenöz olarak verilir. Ortalama aort basıncı kılavuz kateterden, ortalama distal basınç da basınç telinin ucundan ölçülür. FAR cihazı ortalama distal basıncın, ortalama aort basıncına oranından FAR değerini direk olarak verir (36).

### **2.5.2. FAR'ın Klinik Kullanımı**

Klinikte en önemli kullanım endikasyonu, koroner arter darlığının fizyolojik öneminin belirlenmesidir. Elde edilen değerle koroner arter darlığının revaskülarize edilip edilmeyeceği kararı verilebilir. FAR'ın koroner arter için normal değeri 1,0'dir. Darlık olan bölgede ise 0,75 değeri eşik değer olarak kabul edilir. FAR 0,75'in altında, mikrovasküler yatak hastalığı olmayan damar lezyonları kritik olarak kabul edilir. 0,75 üzerindeki bir FAR değerinde revaskülarizasyon işlemi güvenli bir şekilde ertelenebilir. Koroner anjiyografik sınır lezyonlarında FAR kullanım endikasyonları:

- 1) Birden fazla damar hastalığında iskemiden sorumlu damarın veya lezyonun belirlenmesi
- 2) Anjiyografik olarak kritik darlıktan şüphelenilen lezyonların değerlendirilmesi
- 3) PKG yapılması veya ertelenmesine karar verilmesi

- 4) Optimal PKG işlemi için rehber olarak kullanılması
- 5) Restenozların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi'dir (36).

FAR'ın temel özellikleri:

- 1- Koroner arter darlığın değerlendirilmesinde lezyona spesifik bir indekstir
- 2- Kan basıncı, kalp hızı ve kontraktiliteden etkilenmemektedir
- 3- Tüm koroner arter ve tüm miyokardiyal dağılım için 1,0 gibi normal bir değere sahiptir
- 4- Belirgin bir standardı vardır. Bu standart değer tanısal amaçla 0,75, girişimin başarısı için de 0,90 dır
- 5- Kollateral dolaşımın katkısını da içine almaktadır
- 6- Bir koroner arterde veya birden fazla koroner arterde ölçülebildiği gibi, aynı arterde birçok darlık olduğunda her bir darlığı ayrı ayrı değerlendirebilir
- 7- Hem tanısal hem de girişimsel prosedürlerde kullanılmaktadır.

### **2.5.3. FAR Yönteminin Sınırlılıkları**

Miyokard infarktüsü sonrası infarkt sahasını besleyen koroner arterdeki darlığın fonksiyonel değerlendirilmesinde 0,75'lik sınır mFAR değeri olarak kullanılabilir. Bu grup hastalardaki mFAR sonuçları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Çünkü elimizde miyokard infarktüsü sonrası fonksiyonel değerlendirme için 0,75'lik mFAR değerinin güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Mikrovasküler disfonksiyon varlığında iskemiye yol açan faktör koroner arter darlığı olabileceği gibi mikrovasküler disfonksiyonun kendisi de olabilmektedir. Mikrovasküler disfonksiyon ve koroner arter darlığında, mFAR ve intrakoroner doppler ile yapılan koroner akım rezervi değerlendirmeleri birbirini destekler. mFAR değeri ile koroner arter darlığının, koroner akım rezervi değeri ile de mikrovasküler disfonksiyonun iskemiye neden olup olmadıkları ayrı ayrı tespit edilebilir.

Sol ventrikül hipertrofisi varlığında mFAR değerlerinin güvenilirliği azalmaktadır.

Intrakoroner basınç ölçümleri ve mFAR değerleri, koroner vazospazm varlığını ortaya koyamaz (47).

Bir koroner arterde birden fazla lezyon varlığında, her bir darlığın iskemiye katkısını belirlemeye yönelik formüller bulunsa da, bu hastalarla ilgili yeterli çalışmalar olmadığı için bu grup hastalarda ve kollateral dolaşım varlığında mFAR değerlerinin güvenilirliği düşüktür.

## **2.6. Mikrovasküler Disfonksiyon**

### **2.6.1 Endotel Disfonksiyonu**

Koroner endotel disfonksiyonu; mikrovasküler disfonksiyon, koroner arter hastalığı ve koroner arter hastalığı risk faktörleri ile yakın ilişki içerisinde (48). Endotel hücre tabakası damarların iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelir. Vasküler endotel hücreleri ve hematopoetik hücreler hemanjioblastlardan gelişirler. Endotel, kan hücreleri ve kandaki diğer moleküllerin damar duvarından serbest geçişine karşı önemli bir bariyer görevi yapar (49). İhtiyaç duyulan makromoleküllerin damar duvarına geçişini sağlamak için, endotelin özel taşıma sistemleri mevcuttur. Daha önce sadece mekanik bir bariyer olduğu düşünülen endotel hücrelerinin; vazokonstrüksiyon, vazodilatasyon, transport, permeabilite, inflamasyon ve koagülasyon gibi birçok olayın içinde aktif olarak yer aldığı tespit edilmiştir. Vasküler endotel hücreleri çok çeşitli mediatörler sentezlemekte ve sentezlenen mediatörler aracılığıyla bu olaylara katılıp; inflamasyon, tromboz veya damar hasarını izleyerek hücreler arası iletişim ve etkileşimi yönetmektedirler. Endotel hücrelerinde sentezlenen mediatörler aşağıda görülmektedir (50).

Normal endotel fonksiyonunu ve vasküler hemostazı sağlamak için salınan mediatörler:

Vasküler tonusu düzenleyenler:

- Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör
- Prostaglandinler (prostosiklin, tromboksan A<sub>2</sub>)
- Nitrik oksit
- C- tip natriüretik peptid
- Renin anjiyotensin sistemi (Anjiyotensin II)
- Endotelin (Endotelin I)

Koagülasyon sürecini düzenleyenler:

- Von Willebrand faktör
- Plazminojen aktivator inhibitörü I
- Trombomodülin
- Doku plazminojen aktivator
- Doku faktör
- Heparin
- Nitrik oksit
- Prostoglandin

Vasküler inflamatuvar süreci düzenleyenler:

- Interlökin 1,6 ve 18
- Tümör nekrozis faktör
- Adenozin molekül ekskresyon
- Monosit kemotaktik faktör I

Vasküler endotel sağlıklı kişilerde kalp-damar işlevlerinin devamlılığını sağlayan önemli bir organdır. Herhangi bir nedenle endotelde bir hasar meydana geldiği zaman, endotel normal düzenleyici görevlerini yerine getiremez ve endotel disfonksiyonu oluşur. Endotelin görevini yerine getirememesi nedeniyle vazospazm, tromboz ve ateroskleroz tabloları meydana gelir. Fizyolojik şartlarda endotel, damar düz kas tabakasını ve dolaşımdaki kan hücrelerini korumakta, vasküler tonusu dengelemekte ve büyümeyi etkileyen faktörler salgılamaktadır. Endotel disfonksiyonunda, bahsedilen yararlı etkiler ortaya çıkamaz ve ateroskleroz görülme ihtimali artar (51,52). Günümüzde endotel disfonksiyonu ile mikrovasküler disfonksiyon kavramları birbiriyle iç içe iki kavramdır.

### **2.6.2. Mikrovasküler Disfonksiyona Giriş**

Mikrovasküler disfonksiyon, en sık olarak koroner mikrodolaşımı bozan veya miyokard iskemisini provoke eden kardiyak veya jeneralize hastalıklara sekonder olarak gelişir. Anjina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastaların %10-30'unda, anjiyografide koroner arterler normal gözükür. Tekrarlayan anjina pectorisi

olan ve koroner anjiyografisi normal gözüken hastalara ek tanı yöntemleri uygulanmalıdır (53).

### **2.6.3. Mikrovasküler Disfonksiyonun Anatomi ve Fizyolojisi**

Koroner arterlerin mikrovasküler yatağı, proksimal ve distal bölümlerden oluşmuştur. Proksimal bölüm, büyük bağlantı arterleri arasında bulunan prearteriyollerden oluşurken; distal bölüm, arteriyoller ve kapillerlerden oluşur. Prearteriyollerin temel fonksiyonu, arteriyollerin kaynaklandığı yerde optimal perfüzyon basıncını devam ettirmektir. Bu, prearteriyollerin aortik basınç arttığında konstrükte olması ve aortik basınç azaldığında gevşemesiyle sağlanır. Prearteriyollerin görev yapmasından nöral, humoral ve lokal vazoaaktif faktörler sorumludur. Prearteriyoller, yaygın olarak sempatik sinir lifleri tarafından innerve edilir (53).

Arteriyollerin fonksiyonu, kan basıncını kapiller düzeyde regüle etmektir. Bu mikrovasküler mekanizmalar sayesinde koroner kan akımı, miyokardın oksijen gereksinimi ile orantılı olarak regüle olmaktadır. Bu mekanizmalar değişik perfüzyon basınçlarında, koroner akımı idame ettiren koroner otheregölasyonu sağlamaktadır. Koroner arter darlığı yokluğunda mikrovasküler damarların koroner dirence katkısı, büyük epikardiyal arterlere nazaran daha fazladır. Normal insanlarda mikrodamarlar, miyokard kan akımında bazal düzeylerin 3-6 katı artış sağlayabilir. Koroner akım rezervi maksimal arteriyoler dilatasyona yanıt olarak koroner kan akımındaki artış miktarıdır. Yaş, cinsiyet, kalp hızı ve kan basıncı koroner akım rezervi değerini etkiler (54).

**Tablo 2.1:** Koroner mikrovasküler disfonksiyon nedenleri (53).

<b>Damar Hastalıkları</b>
Tunika mediada hipertrofi, arteriyollerde remodelling ve displazi
Arteriyel hipertansiyon Hipertrofik kardiyomiyopati Diyabetik mikroanjyopati
Hipertrofi gelişmiş miyositlerle ilişkili olarak mikrodamarların yetersiz oluşması Hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati
Damar duvarında proteinlerin birikmesi Amiloidoz İmmünkompleks hastalıkları
Koroner mikrodolaşımda endotelyal disfonksiyon X sendromu
<b>Miyokard Hastalıkları</b>
Miyositlerde hipertrofi Arteriyel hipertansiyon Aort darlığı Hipertrofik kardiyomiyopati
Miyokardın anormal bileşimi Depo hastalıkları
İnfiltran interstisyel süreçler Kollajen Amiloidoz Parazitoz
Enflamatuvar süreçler Vaskülit Miyokardit
<b>Metabolik Hastalıklar</b>
Oksijen tüketiminde artış Ventriküler duvar stresinde artış Hipertiroidizm
<b>Reolojik Hastalıklar</b>
Kan viskozitesinde artış Paraproteinemi Poliglobüli ve polisitemi Hiperlipidemi

#### **2.6.4. Mikrovasküler Disfonksiyonun Patofizyolojisi**

Koroner vazodilatasyon kapasitesinde azalma, koroner kan akımının yetersiz kalmasına neden olabilir. Bazı hastalıklar, kan akımını mikrovasküler düzeyde azaltabilir (Tablo 2.1). Bu hastalıklar kalp ve kalp dışı nedenler olabilir. Bu hastalıklar içinde en sık olarak gözlenenler; hipertansiyon, kardiyomiyopatiler ve diyabetes mellitustur. Bu hastalıklarda, koroner akım rezervindeki bozukluk, vasküler ve miyokardiyal nedenleri içermektedir. Arteriyel hipertansiyonda medial duvar kalınlaşması, mikrovasküler disfonksiyon açısından en önemli mekanizma olarak kabul edilir. Çünkü anjina pektoris ve koroner akım rezervinde bozukluk, miyokard hipertrofisi olmaksızın bulunabilir (38). Ancak ventriküler genişleme ve dilatasyonla birlikte görülen hastalıklar duvar geriliminde artışa neden olur ve miyokardiyal nedenli, koroner akım rezervini azaltır (38).

#### **2.6.5. Mikrovasküler Disfonksiyonda Klinik Prezantasyon ve Tanı Tetkikleri**

Mikrovasküler disfonksiyona bağlı olan anjina pektoris, kronik stabil anjina pektoris olarak gözlenebilir.

Tekrarlayıcı anjina pektoris ve normal koroner anjiyogramı bulunan hastalarda, aşağıdaki maddelerin gerçekleşmesi için ek tanı yöntemleri gereklidir:

- Tanı koymak
- Semptomların kardiyak bir hastalığa bağlı olup olmadığını belirlemek
- Hastada mikrovasküler disfonksiyon olup olmadığını belirlemek.

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene jeneralize hastalıkların tanısını koymak için önemlidir. ST-segment depresyonunun olup olmadığını saptamak için egzersiz stres testi gereklidir. Koroner spazmlar, hiperventilasyon testi veya anjiyografi esnasında intrakoroner asetilkolin veya ergonovin enjeksiyonu gibi provakatif testlerle ekarte edilmelidir.

Koroner akım rezervinin ölçülmesiyle mikrovasküler dolaşım bozukluğu tanısı konulur. Koroner darlık olmaksızın koroner akım rezervi düşük saptanan hastalarda anjina pektoris görülebilir. Maksimal koroner vazodilatasyonu sağlamak için dipiridamol, papaverin ve adenosin kullanılmaktadır. Bunların etki mekanizmaları ve uygulamadan sonra pik akım için gereken süreleri farklıdır.

Maksimal koroner vazodilatasyon altında koroner akım rezervleri ölçülür, bulunan koroner akım rezerv değeri 2,0'den küçük ise mikrovasküler disfonksiyon olarak değerlendirilir (53).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 17.07.2001 ile 30.09.2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü anjiyografi laboratuvarı ve polikliniğinde retrospektif ve prospektif olarak yapılmış ve Etik Kurulu'nun 13.02.2008 tarih ve 49 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Koroner anjiyografi endikasyonu konan olgularda işlem sonrası koroner lezyonların anjiyografik analizleri iki girişimsel uzman kardiyolog tarafından yapıldı. Tüm olgulara ait koroner arter darlığının % değerleri görsel olarak değerlendirildi. Koroner anjiyografi sonrası değerlendirmede orta dereceli lezyonların (%50-70 darlık) fonksiyonel olarak iskemiye neden olup olmadıkları araştırıldı. Göğüs ağrısı ile başvurup koroner anjiyografide orta dereceli lezyonu bulunan olgularda FAR işlemine geçildi. İşlem öncesi her hasta bilgilendirilerek, işlemi kabul ettiklerine dair imzaları alındı.

FAR ölçümü için önce 7F guiding kateter ile, ilgili koroner arter ostiumuna yerleşildi. Her olguya işlem öncesi 5000 ünite heparin intrakoroner olarak uygulandı. Ardından 100-200 mikrogram intrakoroner gliserotrinitrat uygulaması yapıldı. Her bir darlığın en iyi görüntülediği pozisyonlarda görüntüleri alındı. Koroner basınç ölçümü 0,014 inçlik basınç telleri kullanılarak yapıldı. Basınç teli external olarak kalibre edildi. Kılavuz kateter ucunda hem kılavuz kateterin hem basınç telinin basınçları eşitlendi. Ardından basınç teli ile koroner arter darlığı geçildi. Basınç telinin sensörü hedef lezyonun en az 10 milimetre uzağına yerleştirildi. Ardından tekrar 100-200 mikrogram gliserotrinitrat intrakoroner olarak verildikten sonra bazal ölçümler alındı. Bazal ölçümler sonrası maksimal hiperemi oluşturmak amacıyla sağ-sol koroner arter için artan dozlarda 30-200 mikrogram bolus adenozin intrakoroner olarak verildi. FAR değeri; basınç telinden ölçülen lezyonun distalindeki ortalama basıncın (Pd), kılavuz kateterden ölçülen ortalama aort basıncına (Pa) oranından hesaplandı.

FAR değeri 0,75 ve üstü olan olgular fonksiyonel açıdan yeterli nonkritik lezyon olarak değerlendirildi. Bu olgular medikal tedaviye alındı. Çalışmamıza FAR değeri 0,75 ve üstü olan 84 olgu dahil edildi. FAR değeri 0,75'ten küçük olan 39 olguya girişim yapılarak bu olgular çalışma dışı tutuldu.

FAR değeri 0,75 ve üstü olan olgulardan 43'ünde KAR ölçümü yapıldı. KAR yöntemi de aynı seansta, aynı guide wire üzerinden termodilüsyon yöntemiyle ölçüldü. Bu amaçla oda sıcaklığında üçer ml serum fizyolojik en az üç kez 5-10 saniye aralıklarla intrakoronar yolla bolus olarak yapıldı. Ardından intrakoronar papaverin bolus olarak yapıldı. Papaverin sağ koroner arter için 10 mg, sol koroner arter için 15 mg dozunda verildi. Papaverin bolus yapıldıktan sonra aynı miktarda serum fizyolojik intrakoronar yolla bolus olarak uygulandı. KAR, bazal ortalama transit zamanının hiperemik ortalama transit zamanına oranı olarak hesaplandı.

KAR, 43 olguda ölçüldü. KAR değeri 2,0 ya da 2,0'nin altında çıkanlarda koroner mikrovasküler disfonksiyon varlığı kabul edildi.

Kontrol grubu olarak koroner anjiyografi sonrası koroner arter darlığının görsel ölçüm değerleri nonkritik (%50'nin altı darlıklar) olan 84 olgu alındı. Bu olgulara da medikal tedavi uygulandı.

Bu işlemler sonrasında FAR ölçülen grup ve kontrol grubu olgular, uzun dönem kardiyak olaysız yaşam sonuçları değerlendirilmek üzere takibe alındı. Her 6 ayda bir poliklinik kontrollerine çağrılarak akut koroner olay, akut miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, revaskülarizasyon ve tüm nedenlere bağlı ölümü de içeren major kardiyak olay açısından takipleri yapıldı. FAR grubu ve kontrol grubunda bulunan olgular ortalama 36 ay takip edildi. Takip sonucunda elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

### **İstatistiksel analiz**

Bu çalışmada istatistiksel analizleri yapmak için "SPSS 13.0 İstatistik Paket Programı" kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart hata) yanı sıra iki ortalamalı T testi, Pearson ki-kare, Fisher ki-kare, oranlar T testi uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar, ortalama, standart hata, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 168 olgu mevcuttu. Bu olgular 2 farklı grubu oluşturmaktaydı. Birinci grup olgular FAR değeri 0,75 ve üstü saptanıp medikal tedaviye alınanlardı. Birinci grupta toplam 84 olgu mevcuttu. İkinci grup olgular koroner anjiyografi sonrası girişimci kardiyolog tarafından darlıkları %50 nin altında değerlendirilip nonkritik kabul edilen olgulardı. İkinci grupta bulunan 84 olgu medikal tedaviye alındı. Birinci ve ikinci grup olgular 36 ay süre ile kardiyak olaysız yaşam açısından takibe alındı. Her iki grup olguların kardiyak olayları 6 ayda bir not edildi.

Her iki grubun verileri grup içi ve gruplar arası olarak karşılaştırıldı. Olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi, hiperlipidemi, heredite, eski miyokard infarktüsü) karşılaştırıldı. Aşağıda Tablo 4.1’de her iki grubun demografik verileri görülmektedir.

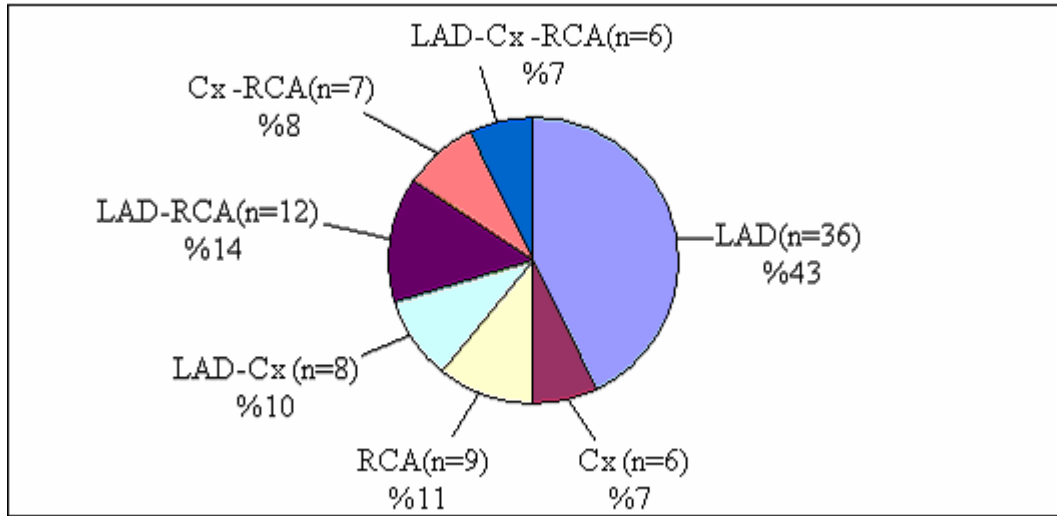
**Tablo 4.1:** FAR grubu ile kontrol grubu olgularının demografik verileri ve bu verilerin karşılaştırması.

		FAR Grubu (n= 84)	Kontrol Grubu (n= 84)	P
1	Yaş	59,46 ± 1,22	56,1 ± 1,24	0,056
2	Erkek Cinsiyet	66 (%79)	56 (%67)	0,084
3	Bayan Cinsiyet	18 (%21)	28 (%33)	0,084
4	Hipertansiyon	41 (%49)	46 (%55)	0,440
5	Diabetes Mellitus	20 (%24)	24 (%29)	0,483
6	Sigara İçimi	33 (%39)	37 (%44)	0,531
7	Hiperlipidemi	32 (%38)	42 (%50)	0,120
8	Heredite	20 (%24)	16 (%19)	0,452
9	Geçirilmiş MI	27 (%32)	12 (%14)	0,007*

Yukarıda Tablo 4.1’de görüldüğü gibi her iki grup demografileri arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi, hiperlipidemi, heredite

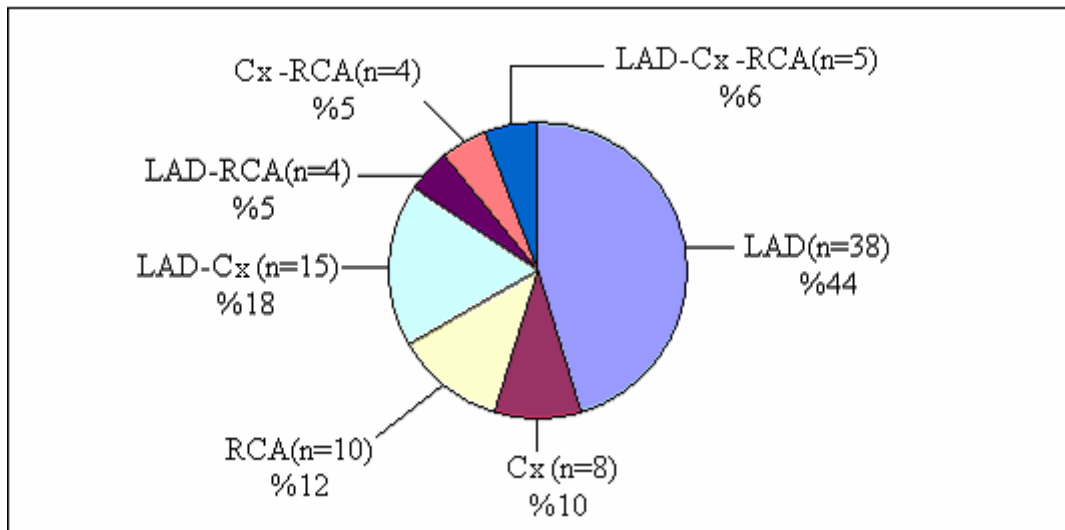
açısından istatistiksel bir fark saptanmadı. Ancak geçirilmiş miyokard infarktüsü FAR grubunda 27, kontrol grubunda ise 12 olguda mevcut olup; istatistiksel olarak iki grup arasında FAR grubu lehine önemli düzeyde fark olduğu tespit edildi ( $P=0,007$ ).

FAR değeri 0,75 ve üstü tespit edilip nonkritik koroner arter lezyonu belirlenen birinci gruptaki olgular uzun dönem kardiyak olaysız yaşam açısından takip edildiler. Birinci grupta nonkritik koroner arter lezyon dağılımları aşağıda Şekil 4.1'de görülmektedir.



**Şekil 4.1:** FAR Grubu Nonkritik Koroner Arter Lezyon Dağılımları

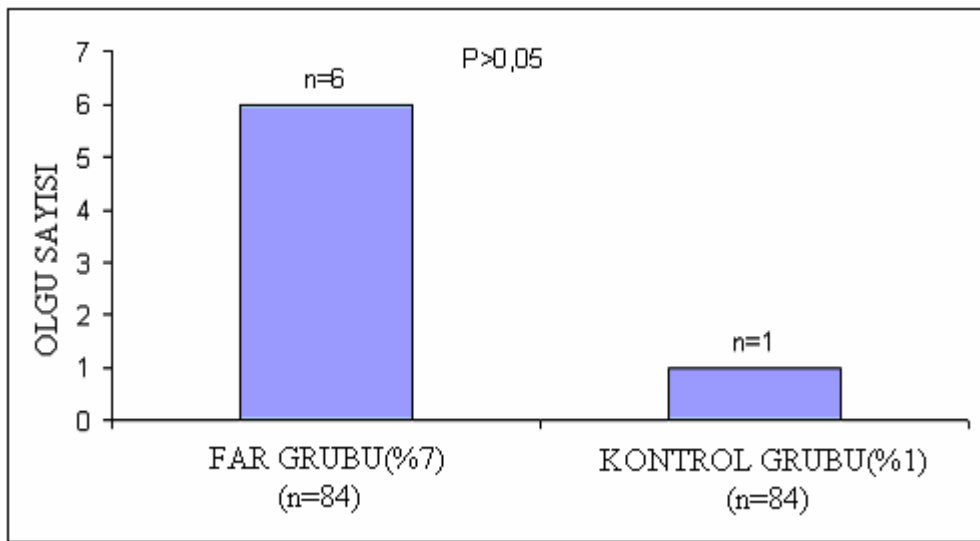
Kontrol grubu nonkritik koroner arter dağılımı Şekil 4.2 de gösterilmiştir.



**Şekil 4.2:** Kontrol Grubu Nonkritik Koroner Arter Lezyon Dağılımları

Her iki grubun, nonkritik koroner arter lezyon dağılımları açısından istatistikleri yapıldı. LAD, LAD-Cx-RCA, Cx-RCA, LAD-Cx, RCA, Cx'teki nonkritik koroner lezyon dağılımları arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı ( $P>0,05$ ). Ancak FAR grubunda LAD-RCA'da nonkritik koroner lezyonu bulunan 12, kontrol grubunda ise 4 olgu mevcuttu ( $P<0,05$ ). İstatistiksel olarak FAR grubu lehine anlamlı bir fark olduğu kabul edildi.

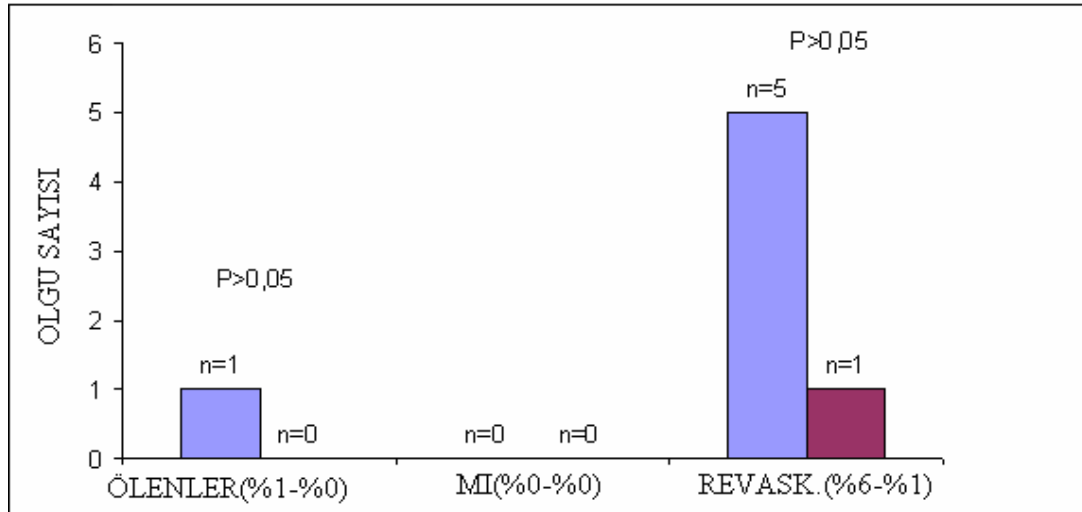
Her iki grupta 36 ay takip sürelerinde FAR grubunda 6, kontrol grubunda ise 1 olguda MKO geliştiği tespit edildi. Bu durum aşağıda Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.3:** FAR ve Kontrol Grubunun Uzun Dönem Kardiyak Olaysız Yaşam Takiplerinde MKO(Kardiyovasküler ölüm, MI, revaskülarizasyon) Gözlenen Olgu Sayıları

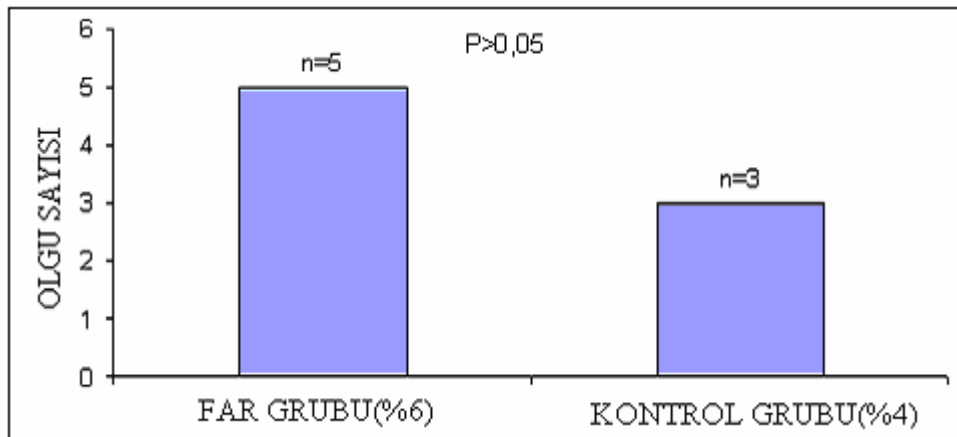
FAR ve kontrol grubu arasında MKO yönünden her iki grup karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0,05$ ).

FAR ve kontrol grubu uzun dönem kardiyak olaysız yaşam takipleri süreleri boyunca kardiyovasküler ölüm, MI, revaskülarizasyon açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde, FAR grubunda 1 ani kardiyak ölüm ve 5 revaskülarizasyon gözlenirken, MI meydana gelmediği gözlemlendi. Kontrol grubunda ise kardiyovasküler ölüm ve MI gözlenmezken 1 olguda revaskülarizasyon tespit edildi. Her iki grup ayrı ayrı kardiyovasküler ölüm, MI, revaskülarizasyon açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı tespit edildi ( $P>0,05$ ). FAR ve kontrol grubunun kardiyovasküler ölüm, MI ve revaskülarizasyon açısından karşılaştırılması Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



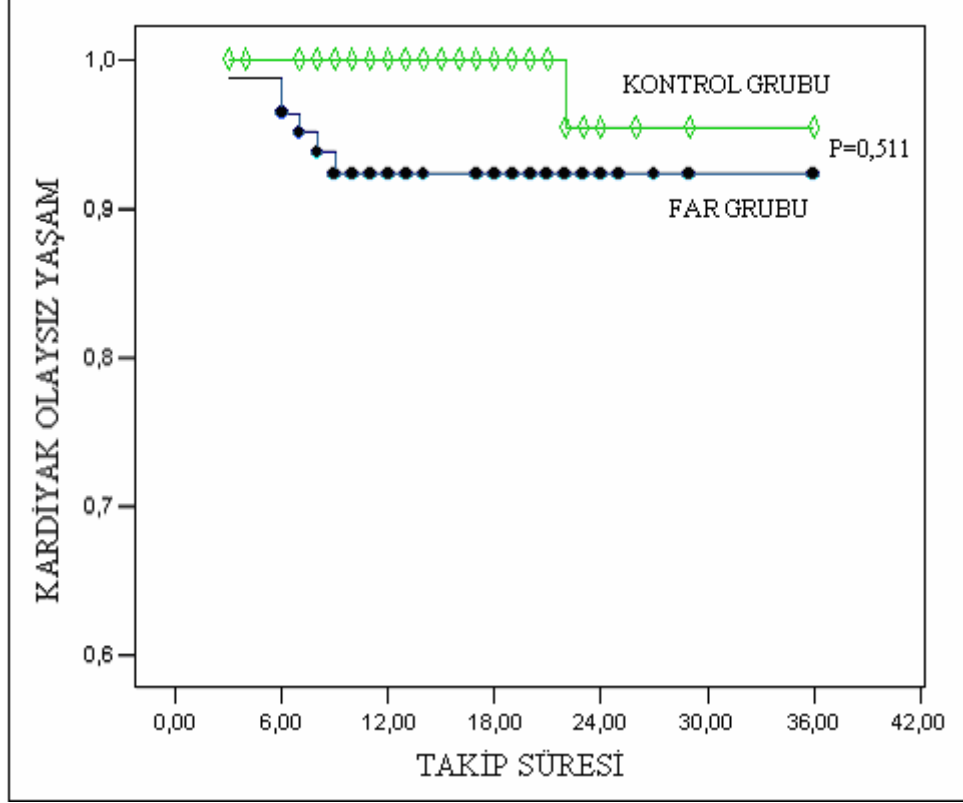
**Şekil 4.4:** FAR ve Kontrol Grubundaki Olguların Kardiyovasküler Ölüm, MI ve Revaskülarizasyon Açısından Karşılaştırılması

FAR ve kontrol grubunun uzun dönem kardiyak olaysız yaşam takiplerinde FAR grubunda 5, kontrol grubunda ise 3 olguda tüm nedenlere bağlı ölüm gözlemlendi. FAR grubunda 4 olguda nonkardiyak ölüm, 1 olguda ani kardiyak ölüm gözlemlendi. Nonkardiyak ölüm sebepleri 1 olguda larinx CA, 1 olguda karaciğer CA, 1 olguda KOAH alevlenmesi ve 1 olguda cerebral tümördü. Kontrol grubundaki nonkardiyak ölüm sebepleri ise 1 olguda gastrointestinal sistem kanaması, 1 olguda akciğer CA ve 1 olguda KOAH alevlenmesiydi. Her iki grubun tüm nedenlere bağlı ölümleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ( $P>0,05$ ). FAR grubunda ve kontrol grubunda meydana gelen tüm nedenlere bağlı ölüm sayıları Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



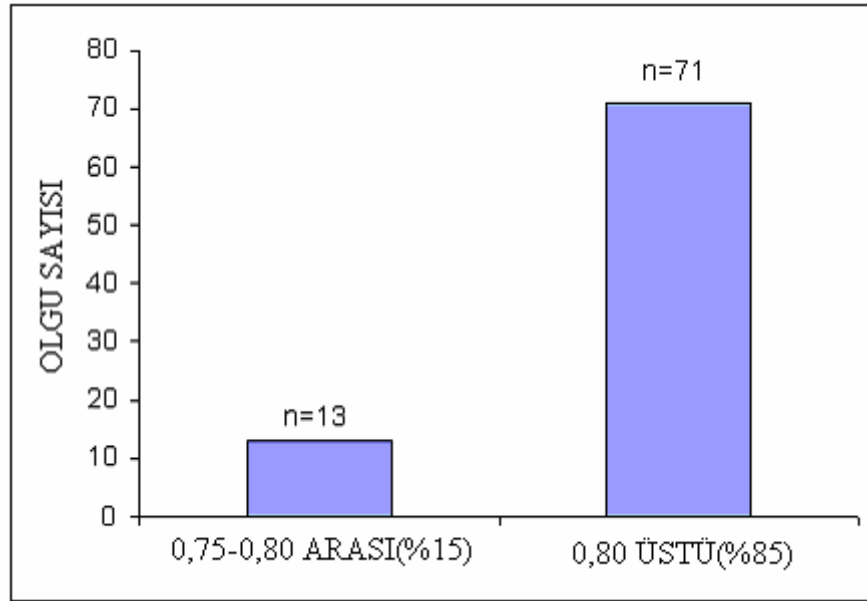
**Şekil 4.5:** FAR(n=84) ve Kontrol Grubunun(n=84) Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Açısından Karşılaştırılması

FAR ve kontrol grubunun 36 ay takip sürelerinde kardiyak olaysız yaşam istatistiği yapıldı ve aralarında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı tespit edildi ( $P=0,511$ ). Ancak FAR grubunda ilk 6 ayda, kontrol grubunda ise 20. ayda kardiyak olay olduğu gözlemlendi. Aşağıdaki şekilde her iki grubun uzun dönem kardiyak olaysız yaşam sonuçları gösterilmiştir (Şekil 4.6).



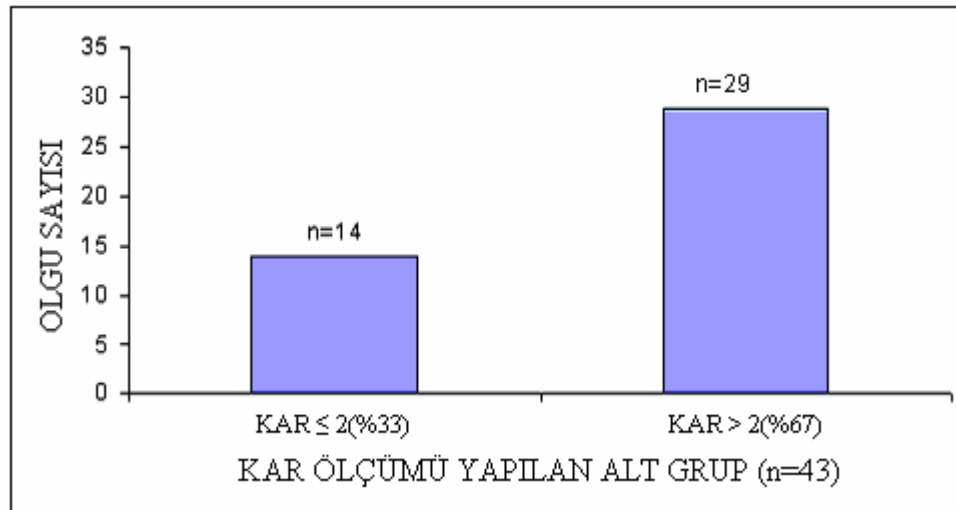
**Şekil 4.6:** FAR ve Kontrol Gruplarının Uzun Dönem Kardiyak Olaysız Yaşam Sonuçlarının Kaplan-Meier Yaşam Analizi Yöntemi ile Karşılaştırılması

Birinci grupta adenzin sonrası FAR değeri 0,75-0,80 arası olan 13(%15), 0,80 üstü olan 71(%85) lezyon vardı. FAR değeri 0,75-0,80 arası olanlar borderline bölgesini oluşturmaktaydı. Bu durum Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



**Şekil 4.7:** FAR Grubu(n=84) Adenozin Sonrası FAR Değerlerinin Dağılımı

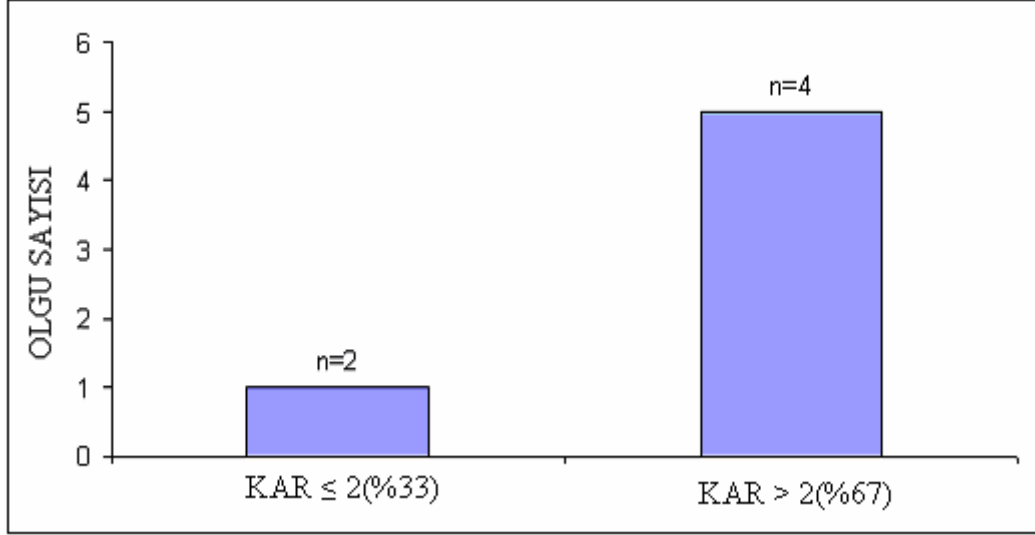
Çalışmamızda birinci grupta FAR değeri 0,75 ve üstü olarak saptanan olgulardan, KAR ölçümü yapılan alt grupta 43 olgu mevcuttu. 43 olgunun KAR değeri 2,0 ve altı olan 14 olgu izlendi ve bu olgularda mikrovasküler disfonksiyon varlığı kabul edildi. 29 olguda da KAR değeri 2,0'den büyüktü. Bu grup olgularda da mikrovasküler disfonksiyon olmadığı kabul edildi. Bu durum aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8:** FAR Değeri 0,75 Üzeri Olupta KAR Ölçümü Yapılan Olgularda KAR Değerlerinin Dağılımı

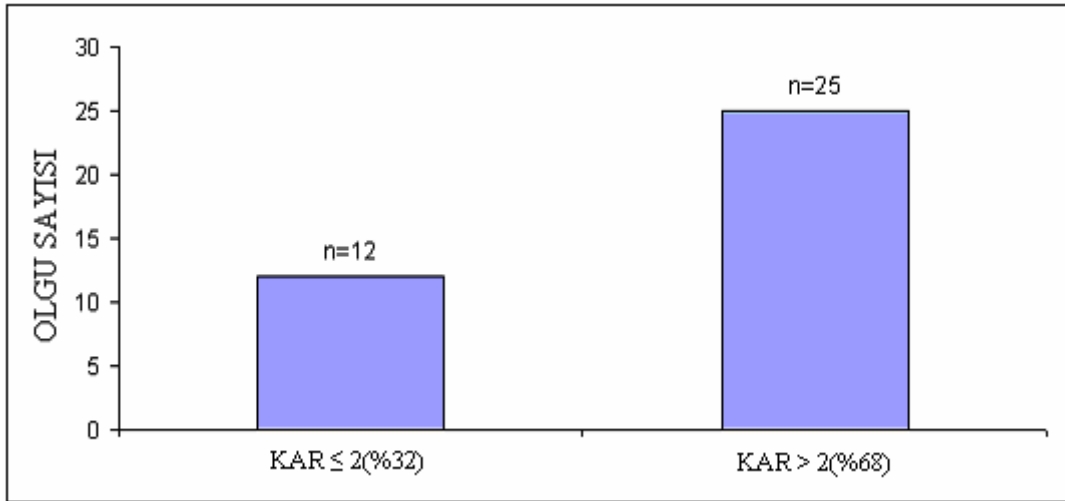


KAR ölçümü yapılan alt grupta FAR değeri borderline zone'da bulunan (0,75-0,80 arası) ve  $KAR \leq 2$  olan 2 ve KAR değeri 2,0'den büyük olan 4 olgu mevcuttu. Bu durumla ilgili şekil aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.9).



**Şekil 4.9:** FAR Değeri 0,75-0,80 Arası Olup KAR Ölçümü Yapılan(n=6) Alt Gruptaki KAR Değerlerinin Dağılımı

FAR değeri 0,80 üstü olupta KAR ölçümü yapılan alt grupta  $KAR \leq 2$  olan 12, KAR değeri 2,0'den büyük olan 25 olgu saptandı. Bununla ilgili şekil aşağıda belirtilmiştir (Şekil 4.10).



**Şekil 4.10:** FAR Değeri 0,80 Üstü Olup KAR Ölçümü Yapılan Alt Grubun (n=37) KAR Değerlerinin Dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Koroner anjiyografi, koroner arter hastalığı tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak koroner arter darlık segmentinin kesitsel yüzey sınırlarının yeterince belirgin olmaması sebebiyle görsel, kantitatif değerlendirmede her zaman yeterli olmamaktadır. Koroner arter darlıklarının fonksiyonel önemini ortaya koyamaz (3). Bu nedenlerden dolayı girişimsel kardiyolojide orta dereceli koroner lezyonların iskemiye neden olup olmadıklarını belirlemek amacıyla koroner akım rezerv ve fraksiyonel akım rezerv geliştirilmiştir. FAR ve KAR orta dereceli koroner lezyonların fonksiyonel önemini bizlere objektif olarak verir. Buna yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Pijls ve arkadaşlarının normal ve patolojik değerler arasında sınır FAR değerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada; iskemiye neden olan ve olmayan lezyonlu koroner arterler ile normal koroner arterlere sahip olguları çalışmaya dahil etmişler. Bu olgular stabil anjina pectoris, tek damar hastalığı ve sol ventrikül fonksiyonları normal olgulardı. Sonuçta koroner arterleri normal olan bireylerde FAR değerleri 1.00 olarak, patolojik FAR değeri ise 0.74 olarak belirlenmiştir. Başarılı PTCA sonrası FAR değeri ortalama 0.88 olarak belirlenmiştir. Yaptıkları diğer bir çalışmada ise göğüs ağrısı olup koroner anjiyografide orta dereceli koroner lezyonu bulunan hastalara non- invaziv testler uygulamışlardır (efor testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, dobutamin stres ekokardiografi). Noninvaziv testler FAR değeri ile karşılaştırılmış. FAR değeri 0.75'ten büyük olan olgular noninvaziv testlerle iyi bir uyum gösterip bu olgulara perkütan koroner girişim uygulanmamış, FAR değeri 0.75'ten küçük olup noninvaziv testleri pozitif olanlara revaskülarizasyon uygulanmıştır. Perkütan girişim uygulanmayıp tıbbi takipte kalan olgular 5-21 ay takip edilmiş, bu olguların takiplerinde herhangi bir iskemik olaya rastlanmamıştır. Sonuç olarak sınır kabul edilen 0,75 FAR değerinin duyarlılığı %88, özgüllüğü %100 ve doğruluğu %93 olduğu belirlenmiştir (6,43).

Bizim çalışmamızda ise FAR değeri 0,75 ve üzeri olan grup 36 ay takip edildi. Kontrol grubu olarak da koroner anjiyografide nonkritik lezyonu tespit edilen olgular alınarak karşılaştırma yapıldı. FAR değeri 0,75 ve üzeri olan grupta, kontrol grubunun yapılan uzun dönem kardiyak olaysız yaşam takiplerinde koroner olayları benzer olarak tespit edildi.

Bech ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise koroner anjiyografi sonrası orta dereceli lezyonları bulunan, fonksiyonel değerlendirme sonrası FAR değeri 0,75'ten büyük olan olgular çalışmalarına dahil edilmiştir. Bu olgular FAR değeri 0,75'ten büyük olduğu için revaskülarizasyon uygulanmamış olup 18 ay boyunca retrospektif takipleri yapılmıştır. 100 olgudan 8 olguda koroner olaya rastlanırken 2 olguda nonkardiyak ölüm gözlenmiş, 90 olguda ise koroner olay meydana gelmediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak göğüs ağrısı sonrası yapılan koroner anjiyografide orta dereceli koroner darlığı olan olgulardan FAR değeri 0,75'ten büyük saptananlarda perkütan koroner girişim uygulamamanın güvenilir olduğu tespit edilmiştir (55). Bu çalışma retrospektif yapılmış olup gerçek bir randomizasyon yapılmamıştır.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise göğüs ağrısı sonrası koroner anjiyografi endikasyonu konulan hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi sonrası orta dereceli koroner lezyon tespit edilen olgular FAR ile fonksiyonel olarak değerlendirildi. FAR değeri 0,75 ve üstü olanlar 36 ay süreyle koroner olay açısından takibe alındı. FAR grubunu karşılaştırmak üzere koroner anjiyografi yapılan ve koroner anjiyografi sonrası koroner arterlerinde %50 den az darlığı olup, iskemiye neden olmayan olgular alındı. Bu olgulara da tıbbi takip uygulandı, her iki grup koroner risk faktörleri arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. Koroner arterlerdeki nonkritik lezyon dağılımları her iki grupta benzer saptandı. 36 aylık takiplerinde FAR grubunda 1 olguda ani kardiyak ölüm, 5 olguda perkütan koroner girişim izlendi, miyokard infarktüsü gözlenmedi. Kontrol grubunda ise 1 olguda perkütan koroner girişim işlemine gerek duyulurken kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsü gözlenmedi. Tüm nedenlere bağlı ölüm FAR grubunda 5 olguda kontrol grubunda ise 3 olguda gözlendi. Yapılan değerlendirmede FAR değeri 0,75 ve üstü olan olgular ile nonkritik lezyonları olan olguların kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve uygulanan perkütan koroner girişimler arasında istatistiksel anlamda önemli bir fark saptanmadı. Sonuç olarak koroner anjiyografide orta dereceli lezyonu bulunan ve fonksiyonel olarak iskemi yaratmayan olguların uzun dönem kardiyak olaysız yaşam takibine alınmasının güvenilir olduğu ve yapılan bu takibin koroner anjiyografide nonkritik lezyonu bulunan olguların uzun dönem kardiyak olaysız yaşam takipleriyle benzer olduğu tespit edilmiştir.

Koroner anjiyografide nonkritik koroner lezyonu olan olguların uzun dönem kardiyak olaysız yaşamları üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur. Buna yönelik yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi sonrası nonkritik lezyonu olan olguların uzun dönemde sağ kalımları araştırılmıştır. Çalışmada koroner arterleri normal olan 3342 olgu (grup 1A) ve nonkritik darlığı olan 2184 olgu (grup 1B) karşılaştırılmıştır. Diğer yandan koroner anjiyografi sonrası bir veya daha fazla kritik darlığı olan 1128 olgu (grup 2A) ve koroner anjiyografi sonrası koroner arterlerinde kritik-nonkritik lezyonları olan 5944 olgu (grup 2B) karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak nonkritik koroner lezyonu olan olguların normal koroner arterleri olan olgulara nazaran koroner olay açısından daha fazla riske sahip oldukları, kardiyak risk faktörlerinin uzun dönem sağ kalım üzerine önemli etkileri olduğu ortaya konulmuştur. Kritik darlığı olan olgularda, nonkritik darlığın uzun dönem sağ kalım üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (56). Bizim yaptığımız çalışmada ise 36 aylık takiplerde nonkritik lezyonu olan olgular, FAR değeri 0,75 ve üstü olan olgularla karşılaştırılmış ve fark bulunmamıştır.

Anjina pektoris nedeniyle koroner anjiyografi uygulanan olgularda, koroner lezyonlar fonksiyonel olarak iskemiye sebep olmuyorsa anjina pektoris nedeninin belirlenmesi gerekmektedir. Koroner veya jeneralize hastalığa sekonder olarak gelişebilen mikrovasküler disfonksiyon düşünülen olgularda KAR ölçümü yapılması gerekmektedir. Buna yönelik yapılan bir çalışmada orta dereceli koroner lezyonu bulunan olgularda mikrovasküler rezistansta meydana gelen değişikliklerin FAR ve KAR üzerine olan etkileri incelenmiştir. Çalışmaya orta dereceli koroner lezyonu olan 126 olgudaki 150 koroner lezyon dahil edilmiş, sınır değeri FAR için 0,75 ve KAR için de 2,0 olarak alınmıştır. FAR ve KAR değeri arasında 109 lezyonda iyi bir uyum gözlenmiştir. 41 lezyonda uyumsuzluk gözlenirken bu lezyonların 26'sında FAR < 0,75 ve KAR > 2, diğer 15 lezyonda ise FAR > 0,75 ve KAR < 2 bulunmuştur. Mikrovasküler rezistans indeksi olgular arasında geniş bir değişkenlik göstermiş olup FAR > 0,75 ve KAR < 2 olan grupta minimum mikrovasküler rezistansın, FAR < 0,75 ve KAR > 2 olan gruba göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada orta dereceli koroner lezyonu bulunan olgularda, mikrovasküler disfonksiyon varlığının FAR değerinde bir miktar artışa sebep olması nedeniyle, koroner lezyonu gerçekte olduğundan daha önemsiz gösterebileceği vurgulanmıştır.

Çalışmanın sonucu olarak koroner arter lezyonu perkütan koroner girişim açısından değerlendirilirken, mikrovasküler rezistansın etkisinin de göz önüne alınması gerektiği belirtilmiştir (57). Biz de bu çalışmamızda yukarıdaki çalışmadan farklı olarak koroner anjiyografide orta dereceli lezyonu bulunan olgularda FAR değeri 0,75 ve üstü olanlarda mikrovasküler disfonksiyon oranını araştırdık. FAR değeri 0,75 ve üstü olan olgularda KAR ölçümü yapılarak alt grup analizleri oluşturuldu. 29 olguda KAR değerinin 2,0 nin üzerinde olduğu gözlemlendi ve FAR değeriyle uyumluydu. Ancak 14 olguda KAR 2,0 nin altı olarak tespit edildi. FAR ile nonkritik darlık olarak tanımlanan lezyona sahip olguların %33'ünde mikrovasküler disfonksiyon bulunduğu gözlemlendi. Borderline zone'da (FAR değeri 0,75-0,80 olan olgular) KAR  $\leq$  2 olan 2, KAR  $>$  2 olan 4 olgu mevcuttu. Borderline zone'daki olgulara koroner invaziv girişim uygulaması yapıp yapılmayacağına karar vermede FAR ve KAR'nin hekime büyük ölçüde yardımcı olduğu tespit edildi.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda, koroner anjiyografi sonrası orta dereceli koroner lezyonu bulunan olgular fonksiyonel olarak değerlendirildi. Fonksiyonel değerlendirme sonrası FAR değeri 0,75 ve üstü olan olgular tıbbi takibe alındı. Kontrol grubu olarak da koroner anjiyografi sonrası %50'nin altında koroner lezyona sahip olan olgular çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun tıbbi takip altında uzun dönem kardiyak olaysız yaşam sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza 168 olgu alındı. FAR ve kontrol grubunda 84'er olgu mevcuttu. FAR değeri 0,75 ve üstü olan olgular ile koroner anjiyografi sonrası nonkritik lezyonu bulunan olguların 36 aylık takiplerinde kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyonlarının benzer olduğu tespit edildi. Her iki grubun tüm nedenlere bağlı ölümleri arasında fark yoktu. Sonuç olarak FAR  $\geq$  0,75 olan ve koroner anjiyografi sonrası nonkritik koroner lezyona sahip olan olguların uzun dönem kardiyak olaysız yaşamlarının benzer ve güvenli olduğu tespit edildi.

FAR ölçümü ile fonksiyonel olarak iskemiye neden olmadığı düşünülen olgularda KAR ölçümü yapılarak alt grup oluşturuldu. KAR ölçümü 43 olguya yapıldı. KAR değeri  $\leq$  2 olan olgular mikrovasküler disfonksiyon kabul edildi. KAR ölçümü yapılan olguların %33'ünde mikrovasküler disfonksiyon varlığı tespit edildi. FAR değeri 0,75-0,80 arası olan ve KAR  $\leq$  2 olan 2 (%33), KAR  $>$  2 olan 4 (%67) olgu mevcuttu. Mikrovasküler disfonksiyon değerlendirmesi ve FAR değeri 0,75-0,80 arası olan koroner lezyonların ciddiyetine karar vermede yardımcı özelliği nedeniyle KAR ve FAR'ın birbirini tamamlayıcı yöntemler olarak kabul edilmesinin önemi belirlendi.

**KAYNAKLAR**

1. Thom TJ, Kannel WB, Silbershatz H. Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular diseases in the United States. In: Alexander RW. The Heart. New York: McGraw-Hill; 1998. pp. 3-18
2. Frye RL, Gibbons RJ, Schaff HV, Vlietstra RE, Gersh BJ, Mock MB. Treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 13:957-968, 1989.
3. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92:2333-2342.
4. Cavusoglu Y, Kuskus S, Latif A, Birdane A, Unalir A, Ata N, Gorenek B, Timuralp B. Fractional flow reserve has the critical role for the decision of reintervention to the angiographically significant in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2006;98:175.
5. Andrew H, Bishop MD, Samady H: Fractional flow reserve: Critical review of an important physiologic adjunct to angiography *Am Heart J* 2004;147:792-802
6. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334:1703-1708.
7. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, Bach RG, Aguirre FV, Wittry MD, Goodgold HM, Chaitman BR, Kern MJ. Correlation of pharmacological <sup>99m</sup>Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994; 89:2150-2160.
8. Franch RH, Douglas JS, King III SB, Kern MJ. Cardiac Catheterization, Coronary Arteriography and Coronary Blood Flow and Pressure Measurements. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. The Heart. 10th Edition, volume 1. United States of America; 2001; pp.511-513.

9. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:459-474.
10. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis of assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33:87-94.
11. Heller LI; Cates C, Pompa J, Deckelbaum LI, Joye JD, Dahlberg ST, Villegas BJ, Arnold A, Kipperman R, Grinstead WC, Balcom S, Ma Y, Cleman M, Steingart RM, Leppo JA. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation* 1997; 96:484-490.
12. Deychak YA, Segal J, Reiner JS, Rohrbeck SC, Thompson MA, Lundergan CF, Ross AM, Wasserman AG. Doppler guide wire flow velocity indexes measured distal to coronary stenoses associated with reversible thallium perfusion defects. *Am Heart J* 1995; 129:219-227
13. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichel N. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:940-947.
14. Austin WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: Report of the ad hoc committee for grading coronary artery disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51(suppl 4):5-40.
15. Hermiller JB, Cusma JT, Spero LA, Gortin DF, Harding MB, Bashore TM. Quantitative and qualitative coronary angiographic analysis: Review of methods, utility and limitations. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1992; 25:110-131.



16. Pompa JJ, Bittl J. Coronary Angiography and Intravascular Ultrasonography  
In: Libby BZ editors. Heart Disease. 6th Edition. United States of America  
2001; pp.407-409.
17. Çavuşoğlu Y. Koroner anjiyografi sırasında kullanılabilen yardımcı inceleme  
yöntemleri. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Karidoloji 2007;42:73-79.
18. Wilson RF. Assessing the severity of coronary arter stenosis. N Engl J Med.  
1996; 334:1735-1737.
19. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT,  
Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a  
subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary  
artery disease? Circulation 1988; 78:1157-1166.
20. İschinger T, Gruentzig AR, Hollman J, King S 3rd, Douglas J, Meier B,  
Bradford J, Tankersley R. Should coronary arteries with less than 60%  
diameter stenosis be treated by angioplasty? Circulation 1983;68:148-154.
21. Hamon M, Bauters C, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-  
month quantitative angiographic follow-up of < 50% diameter stenoses  
dilated during multilesion percutaneous transluminal coronary angioplasty.  
Am J Cardiol 1993;71:1226-1229.
22. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J.  
Validation for a Doppler guide wire for intravascular measurement of  
coronary artery flow velocity. Circulation 1992; 85:1899-1911.
23. Labovitz AJ, Anthonis DM, Cravens TL, Kern MJ. Validation for volumetric  
flow measurements by means of a Doppler-tipped coronary angioplasty guide  
wire. Am Heart J 1993; 126:1456-1461.
24. Wilson RF, Laughlin DE, Holida MD, Hartley CJ, Marcus ML, White CW,  
Ackell PH, Chilian WM, Armstrong ML. Transluminal subselective  
measurement of coronary blood flow velocity and vasodilator reserve in man.  
Circulation 1985; 72:82-92.

25. White CW, Marcus ML, Wilson RF. Methods of measuring coronary flow in humans *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31:79-94.
26. Ofili EO, Karim AM, Kern MJ, Deligönül U, Aguirre F, Serota H, Tatineni S. Simultaneous comparison of intracoronary spectral and zero-cross flow velocity measurements by Doppler angioplasty guidewire and catheter techniques. (Abstr) *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:124A.
27. Ofili EO, Labovitz AJ, Kern MJ, Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries. *Am J Cardiol* 1993; 71:3D-9D.
28. Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, St Vrain JA, Segal J, Aguirre FV, Castello R. Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endoluminal enlargement by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:308-316.
29. Mc Ginn A, White CW, Wilson RF; Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure and ventricular preload. *Circulation* 1990; 81:1319-1330.
30. White CW, Clinical applications of Doppler coronary flow reserve measurements. *Am J Cardiol* 1993; 71:10D-16D.
31. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Wolford J, Bell CA, Segal J. 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.
32. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75:723-732.
33. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986;73:444-451.

34. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; 82: 1595-1606.
35. Caracciolo EA, Wolford TL, Underwood RD; Donohue TJ, Bach RG, Miller LW, Kern MJ. Influence of intimal thickening on coronary blood flow responses in orthotopic heart transplant recipients: A combined intravascular Doppler and ultrasound imaging study. *Circulation* 1995; 92(suppl 9):II-182-II-190.
36. Pijls NH, De Bruyne B. *Coronary Pressure*. Second edition. Kluwer academic Publishers 2000.
37. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Picahrd AD, Kent KM, Satler LF, Pompa JJ, Bramwell O, Leon MB. Influence of guiding catheter selection on the measurement of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1997; 79:703-704.
38. Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:775-783.
39. Auerson FM, Gruentzig AR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Indication and current status. *Primary Cardiol* 1984; 10:97-107.
40. 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; 30:613-620.
41. 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.
42. Pijls NH, Van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary myocardial and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after PTCA. *Circulation* 1993; 87:1354-1367.

43. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, El Gamal MI. Fractional Flow Reserve. A Useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92:3183-3193.
44. Pijls NH, Bech GJ, El Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1522-1528.
45. Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve in normal coronary arteries. In: Pijls NH, De Bruyne B, eds. *Coronary Pressure*. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1997:179-187.
46. 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; 94:1842-1849.
47. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart* 1998; 80:539-542.
48. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-549.
49. Choi K, Kennedy M, Kazarov A, Papadimitriou JC, Keller G. A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* 1998; 125: 725- 732.
50. Michael EW, Noyan G. The clinical implication of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149- 1160.

51. Cleland SJ, Petrie JR, Small M, Eliot HL, Connel JM. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2000; 35: 507-511.
52. Rubanj GM. The role of endothelin in cardiovascular homeostasis and disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: S1-14.
53. Botker HE. Microvascular Angina Pectoris and Cardiac Syndrome X. In: Crawford MH, Dimarco JP, editors. *Cardiology*. London; 2001; pp. 2.8.1-4.
54. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998;136:136-149.
55. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NH. Long term follow up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841-847.
56. Crenshaw JH, el-Zeky F, Vander Zwaag R, Sullivan JM, Ramanathan KB, Mirvis DM. The effect of noncritical coronary artery disease on long-term survival. *Am J Med Sci* 1995;310: 7-13.
57. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, Bax M, de Jong A, Spaan JA, Piek JJ. Role of variability in microvascular resistances on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001;103: 184-187.

