

## Koroner akım ve fraksiyonel akım rezervi

### Coronary flow reserve and fractional flow reserve

Dr. Ali Özyol, Dr. Mehmet Birhan Yılmaz

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas

Koroner akım rezervi (KAR) ve fraksiyonel akım rezervi (FAR) koroner arter darlığının fonksiyonel önemini ortaya koymada kullanılan yöntemlerden ikisidir. Her iki parametreye de bazı kısıtlılıklara sahip olmakla birlikte, uygun endikasyonlarda sadece darlığın ciddiyetini ortaya koymakla kalmamakta, aynı zamanda prognostik bilgi de verebilmektedir. Bu derlemede, revaskülarizasyon teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak invaziv KAR ve FAR ölçümü üzerinde durulmuş, özellikle sınırdaki lezyonlarda yönlendirici özellikleri vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: Kan akım hızı; koroner dolaşım; koroner hastalık; koroner darlık; miyokard iskemisi; bölgesel akım hızı.

Coronary flow reserve (CFR) and fractional flow reserve (FFR) are two methods used to provide information for functional significance of coronary artery stenosis. Despite having some limitations, both parameters not only designate severity of stenosis but also provide prognostic information when they are used within appropriate indications. In this review, invasive CFR and FFR measurements were revisited in parallel to improvements in revascularization technologies, with an emphasis on their guiding role in borderline lesions.

Key words: Blood flow velocity; coronary circulation; coronary disease; coronary stenosis; myocardial ischemia; regional blood flow.

Koroner arter darlığının fonksiyonel önemini ortaya koyma konusunda son yıllarda koroner akım rezervi (KAR), fraksiyonel akım rezervi (FAR) gibi kavramlar ileri sürülmüştür. Gerek KAR, gerekse FAR invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılarak değerlendirilebilir. İnvaziv değerlendirmede KAR, koroner darlığın distalinde hiperemik ortalama akım hızının istirahat ortalama akım hızına oranı olarak; FAR ise maksimal hiperemi sırasında koroner darlık distalindeki basıncın aortik basınca oranı olarak hesaplanmaktadır. Genel olarak, KAR için 2-3 arası, FAR için 0.75 ve üzeri değerler normal kabul edilmektedir.<sup>[1,2]</sup>

Yapılan çalışmalar KAR ve FAR'nin sınırdaki koroner darlığı olan hastalara perkütan koroner girişim (PKG) ve cerrahi kararının verilmesinde kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Hatta, sınırdaki sol ana koroner darlığı ve FAR değeri  $\geq 0.75$  olan hastalarda baypas ameliyatının güvenle ertelenebileceği gösterilmiştir. Mikrovasküler hastalık tanısında da KAR ve FAR'nin birlikte kullanımı güvenilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>[3]</sup> Ayrıca, kalp

nakli yapılan hastalarda, özellikle kardiyak allogreft vaskülopati ve rejeksiyonun değerlendirilmesinde KAR ve FAR yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, taşikardi, kan basıncı yüksekliği, sol ventrikül miyokard hipertrofisi gibi bazı durumların ölçüm sonuçlarını etkileyebilmesi ve yanlış yorumlamalara neden olması söz konusu olabilmektedir.<sup>[4,5]</sup>

Bu derlemede, KAR ve FAR kavramları, özellikle sınırdaki koroner lezyonlarda ve kalp nakli yapılan hastalarda klinik kullanımları ve bu yöntemlerin yetersiz kalabildiği klinik durumlar üzerinde durulmuştur.

#### Koroner akım rezervi

**Koroner akım rezervinin değerlendirilmesi.** Koroner darlığın fonksiyonel önemini değerlendirmek için geliştirilmiş parametrelerden olan KAR invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılarak ölçülebilir. İnvaziv ölçümde Doppler akım teli ve koroner termodilüsyon yöntemi kullanılmaktadır. Koroner termodilüsyon yönteminin en önemli avantajı tek kılavuz tel ile KAR ve FAR'nin eşzamanlı olarak ölçülebilmesi-

Geliş tarihi: 29.05.2006 Kabul tarihi: 25.07.2006

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Birhan Yılmaz, Pulur Mah., Atatürk Cad., Harun Efendi Apt., C Blok, Daire 1, 58160 Sivas.  
Tel: 0346 - 219 13 00 Faks: 0346 - 219 12 84 e-posta: cardioceptor@gmail.com

dir. İntrakoroner Doppler akım teli yönteminde, 0.014 inç'lik Doppler akım teli ile koroner arter içersine girildikten sonra alınan yüksek kalitede Doppler sinyali ile KAR değerlendirilir. Bu şekilde KAR ölçülürken koroner darlığın distalinde hem istirahatte, hem de hiperemik ajan verildikten sonra ortalama akım hızları kaydedilir. Hiperemik ajan olarak en sık intrakoroner papaverin, intrakoroner ya da intravenöz adenozin tercih edilmektedir. Ortalama akım hızları kaydedildikten sonra KAR, hiperemik ortalama akım hızının, bazal ortalama akım hızına bölünmesiyle hesaplanır. Klinik çalışmalarda kullanılan değerler değişmekle birlikte, KAR için 2-3 arası değerler normal, 2'nin altındaki değerler ise anormal olarak kabul edilmektedir.<sup>[2]</sup> Normalde hiperemik ajan verildikten sonra KAR'de üç kat ve üzeri artış gözlenirken, darlığı olan koroner arterde normal koroner arterlere göre KAR önemli derecede düşer. Koroner akım rezervi mutlak ve göreceli olarak ölçülebilir. Mutlak KAR (mKAR), darlık olan arterde maksimal hiperemi sırasındaki akım hızının aynı arterde bazal kan akım hızına oranı olarak; göreceli KAR (gKAR) ise darlık olan arterdeki hiperemik akım hızının, aynı hastanın normal koroner arterindeki hiperemik akım hızına oranı olarak tanımlanır. Aterosklerotik koroner arter hastalığı olanlarda, anjiyografik olarak normal karşı koroner damarda da anormal akımın gözlenmesi nedeniyle gKAR'nin kullanımı pek yaygın değildir.

Noninvaziv olarak KAR'nin değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografisi, transtorasik Doppler ekokardiyografi, transözofajiyal ekokardiyografi gibi yöntemler kullanılabilir. Proksimal sol ön inen arterdeki kan akımının transözofajiyal ekokardiyografi ve invaziv Doppler akım teli ile ölçümü arasında korelasyon saptanmıştır.<sup>[6]</sup> Perkütan koroner girişim planlanan 40 hastanın alındığı bir çalışmada, Tc-99m sestamibi ve intrakoroner Doppler ile değerlendirilen KAR değerleri arasında yakın ilişki gözlenmiştir.<sup>[7]</sup> Başka bir çalışmada, KAR<2.0 değerinin kardiyovasküler olaylar için TI-201 SPECT'ten daha güçlü bir gösterge olduğu ortaya konmuştur.<sup>[8]</sup>

**Epikardiyal koroner darlık dışında KAR'yi azaltan durumlar.** Anormal KAR, epikardiyal koroner darlıktan bağımsız olarak yaş, sol ventrikül hipertrofisi, diyabet, hipertansif kalp hastalığı, son dönem böbrek hastalığı gibi nedenlerle de ortaya çıkabilir.<sup>[4,9]</sup> Koroner anjiyografisi normal olan 73 kişinin alındığı bir çalışmada, KAR'nin hipertansif olanlarda azaldığı ve KAR'deki azalma derecesiyle sol ventrikül hipertrofi boyutu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>[9]</sup>

Başka bir çalışmada, koroner arterleri normal olan hiperlipidemik hastalarda (özellikle ailesel olan grupta) KAR düşük bulunmuştur.<sup>[10]</sup>

Mikrovasküler disfonksiyonu olan kişilerde düşük bulunacağından, bu grup hastalarda KAR'nin tek başına ölçülerek değerlendirme yapılması sağlıklı değildir. Pijl ve ark. mikrovasküler hastalığı değerlendirmede KAR ve FAR'yi birlikte kullanmışlardır.<sup>[3]</sup> Çalışmalar düşük KAR ve normal FAR'nin mikrovasküler hastalık tanısında kullanılabilecek kolay bir indeks olduğunu ortaya koymuştur.

Sendrom X'li hastalarda da, altta yatan mikrovasküler disfonksiyona bağlı olarak KAR düşük bulunabilir.<sup>[11]</sup> Sendrom X'li hastalarda KAR'nin transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildiği bir çalışmada mikrovasküler disfonksiyona bağlı olarak KAR'nin düşük bulunduğu gösterilmiştir.<sup>[12]</sup>

**KAR'nin klinik kullanımı.** Çalışmalar KAR'nin sınırdan anjiyografik koroner darlığı olan hastalarda revaskülarizasyon ihtiyacının gerekli olup olmadığının belirlenmesinde, PKG uygulanan hastalarda gelecek kardiyovasküler olayların ve tekrar hedef damar revaskülarizasyon 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  $\leq$ %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.<sup>[13]</sup> Gelecekteki kardiyovasküler olayların öngörülmesinde yukarıdaki parametrelerin kullanılabileceği sonucu ortaya çıkmıştır. DEBATE II çalışmasında anjiyoplasti yapılan hastalarda KAR için optimal değer  $\geq$ 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.<sup>[14]</sup> Koroner stent uygulanan 150 hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise, girişim sonrası gKAR >0.88 değeri tek başına altı ay takipte olumsuz klinik olayları öngörmeye en güçlü belirteç olarak bulunmuştur.<sup>[15]</sup> Altı aylık takipte olumsuz klinik olay oranı gKAR >0.88 olan grupta %6.8 iken, gKAR >0.88 ile stent implantasyonu sonrası rezidü çap  $\leq$ %11.2 bir arada değerlendirildiğinde %1.5'e düşmüştür.

Yukarıda belirtilen üç çalışma, KAR, gKAR-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.<sup>[16]</sup>

Akut anterior ve/veya anteroseptal miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren ve koroner stent uygulanan hastaların alındığı küçük çaplı bir çalışmada, stent işleminden sonraki ilk günde infarktla ilişkili arterde KAR'deki artış (transtorasik Doppler ekokardiyografi ile bakılan) sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme ve infarkt bölgesinde mikrovasküler fonksiyonlarda korunma ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[17]</sup> Akut Mİ'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise koroner stent işleminden hemen sonra bakılan KAR'nin duvar hareket iyileşmesi göstergesi olabileceği bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Bu çalışmada, duvar hareket iyileşmesini göstermede 1.4'lük KAR değerinin duyarlılığı %85, özgülüğü %94 bulunmuştur.

Perkütan koroner girişim sonrasında kardiyak enzimlerinin yüksek seyretmesi, gKAR düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur. Başarılı koroner stent işlemi uygulanan 55 hastada, gKAR <0.78 olanların %52.6'sında kardiyak troponin T artışı, %36.8'inde CK'de normalin üzerinde olan bir yükseklik gözlenirken; daha yüksek gKAR değeri olan grupta her iki oran da %5.6 bulunmuştur (değerlendirmeler işlem den hemen sonra yapılmıştır).<sup>[19]</sup>

**KAR'nin kullanım kısıtlılıkları.** Her ne kadar KAR değerlendirmesi klinikte önemli bir yere sahip olsa da, bu işlemin birtakım kısıtlılıkları vardır. Öncelikle invaziv yöntemle KAR ölçümünde yeterli Doppler sinyali elde edilememesi ölçümü olumsuz etkileyebilir. Kalp hızı, kan basıncı, önyük artışı gibi hemodinamik parametreler KAR'yi etkiler.<sup>[4]</sup> Taşikardi, kan basıncı yüksekliği, önyük artışı gibi durumlarda KAR yanıtı azalabilir. Aynı koroner arterdeki ardışık lezyonlarda sınırdaki bir lezyon hakkında yorum yapmak KAR değerlendirmesi ile sağlıklı olmayabilir. Daha önce bahsedildiği gibi, epikardiyal koroner darlık olmasa da, mikrovasküler disfonksiyona bağlı olarak KAR azalabilir.

Sonuç olarak, KAR sağlıklı değerlendirilmeyi engelleyen birtakım faktörlerden etkilenmekle birlikte, gerek tek başına gerekse FAR gibi akım rezervinin değerlendirildiği başka yöntemlerle birlikte klinikte başarıyla kullanılabilir. Fraksiyonel akım rezervi ka-

dar olmasa da, sınırdaki koroner lezyonlara PKG kararının verilmesinde, PKG uygulanan hastalarda olumsuz klinik olayların öngörülmesinde ve mikrovasküler hastalık tanısında KAR değerlendirmesi önemli bir yere sahip görünmektedir.

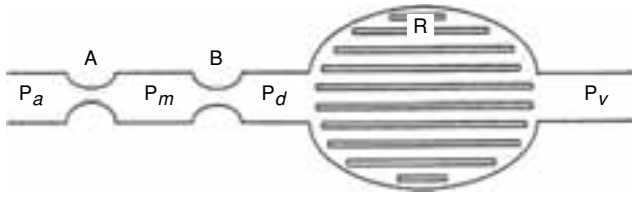
### Fraksiyonel akım rezervi

**FAR'nin değerlendirilmesi.** 1990'lı yıllarda epikardiyal koroner darlık ciddiyetinin intrakoroner basınç yoluyla değerlendirilmesi amacıyla FAR geliştirilmiştir. Kalp hızı, kan basıncı gibi hemodinamik parametrelerden etkilenmemesi<sup>[20]</sup> nedeniyle, koroner arter darlığının fizyolojik değerlendirilmesinde FAR altın standart olarak kabul edilmektedir.

Sistemik heparinizasyon sonrası kılavuz kateterle ortalama aortik basınç ve basınç kaydedici tel ile (0.014 inç çapında) ortalama darlık distalindeki basınç ölçülerek FAR hesaplanır. Ölçümler istirahat ve maksimal hiperemi sırasında yapılır. Hiperemik ajan olarak en sık intrakoroner papaverin ile intrakoroner ve intravenöz adozin tercih edilmektedir.

Şekil 1'de gösterilen şemaya göre FAR değerlendirilecek olursa (B darlığı yok varsayıldığında, dolayısıyla  $P_m = P_d$  olduğunda), "FAR= darlık varlığında maksimum miyokardiyal akım (Q)/normal maksimum miyokardiyal akım (QN)" olarak değerlendirilir. " $Q = P_d - P_v / R$ " ve " $QN = P_a - P_v / R$ " olarak hesaplanır. Aksini gösteren bazı çalışmalar<sup>[21]</sup> olsa da, miyokardiyal direncin koroner darlık varlığı ve yokluğunda maksimal hiperemi sırasında sabit olduğu varsayılmaktadır. Santral venöz basınç ( $P_v$ ) ise normal koşullarda düşük olduğundan ihmal edilebilir. Dolayısıyla Q/QN oranlaması yapıldığında, R sabit kabul edildiğinde ve  $P_v$  ihmal edildiğinde, "FAR=  $P_d / P_a$ ", yani maksimal hiperemi sırasında darlık distalindeki basıncın aortik basınca oranı olarak hesaplanır. Normal koroner arterlerde FAR için normal değer 1.0 olarak kabul edilmektedir; 0.75 altındaki FAR değerinin indüklenabilir miyokard iskemisi ile ilişkili, fonksiyonel olarak ciddi lezyonu gösteren güvenilir bir indeks olduğu gösterilmiştir.<sup>[1]</sup>

Ancak, 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. Şekil 1'deki şemada A ve B ardışık darlığı varlığında sağlıklı FAR ölçümü pek mümkün gözükmemektedir. Şekil 2, FAR ve KAR'nin lezyon ciddiyetinden ba-

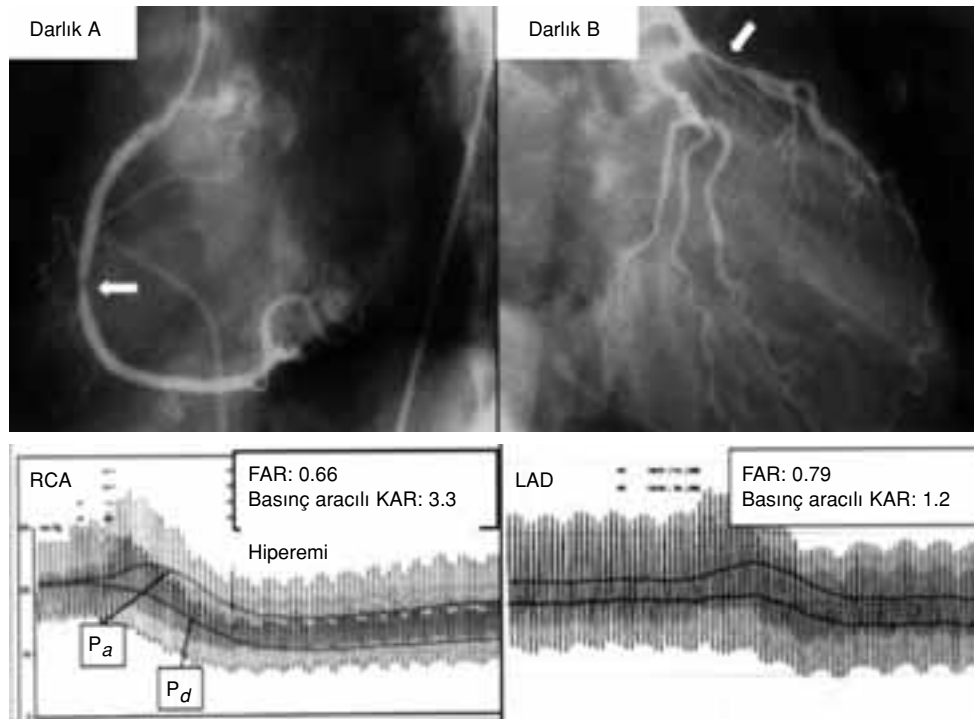


**Şekil 1.** Koroner arter darlığında FAR'nin değerlendirilmesi ile ilgili şematik görünüm. (Pa: Aortik basınç; Pm: A ve B darlıkları arasındaki basınç; Pd: B darlığı distalindeki basınç; R: Miyokard direnci; Pv: Santral venöz basınç)

ğimsız olarak ilişkili olmadığını; Şekil 3 ise FAR ile gKAR arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

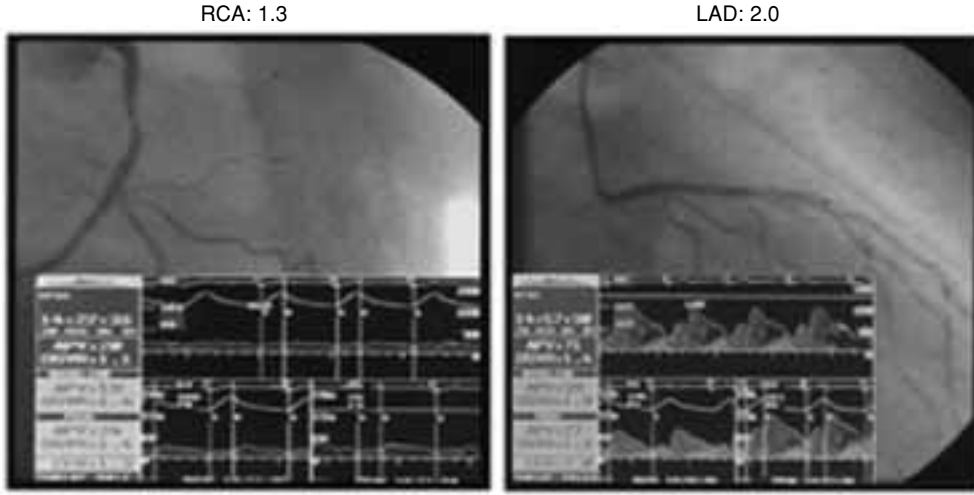
**FAR'nin klinik kullanımı.** Klinik çalışmalar FAR'nin sınırdaki tek damar, çoklu damar, hatta sol ana koroner arter darlığı olan hastalarda lezyon ciddiyetinin saptanmasında kullanılabileceğini göstermektedir.<sup>[22,23]</sup> Genel olarak sınırdaki lezyon, görsel anjiyografik değerlendirmede %40-70 arası olan lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır.<sup>[24]</sup> Epikardiyal koroner darlığın görsel değerlendirmesinin, darlığın fizyolojik ciddiyeti ile zayıf bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Sınırdaki koroner lezyonu olan kararlı angina pectorisli hastalarda, anjiyoplasti işleminin FAR'ye dayanarak ertelenebileceği ve işlemi ertelenen hastaların %90'dan fazlasının asemptomatik ol-

duğu gösterilmiştir.<sup>[11]</sup> Wongpraparut ve ark.<sup>[24]</sup> koroner anjiyografileri yapılan, kararlı angina pectorisli 137 hastayı iki gruba ayırmışlardır. Birinci grupta PKG kararı FAR'ye göre verilmiş ve FAR <0.75 olanlar işleme alınırken, ≥0.75 olanlara PKG uygulanmamıştır. İkinci grupta ise lezyon ciddiyeti görsel değerlendirilmiş ve >%70 olanlar PKG'ye alınmıştır. Çalışma sonunda FAR ≥0.75 olan hastalarda olay oranı düşük gözlenirken; FAR'ye göre alınan PKG kararının PKG uygulanan damar sayısını, olay oranını ve işlem maliyetini önemli derecede azalttığı gözlenmiştir. Berger ve ark.<sup>[25]</sup> görsel anjiyografik değerlendirmeye göre en az bir koroner damara PKG uygulanmış olan hastalar ile, FAR >0.75 olmasına dayanarak, başlangıçta anjiyografik sonuca göre planlanmış olsa da en az bir koroner damar için PKG'den vazgeçilmiş hastaları 29±18 ay takip etmişlerdir. Takipte, PKG uygulanan koroner damarla ilişkili majör koroner olay oranı %12.3 bulunurken, FAR >0.75 olması üzerine işlemden vazgeçilen grupta majör koroner olay oranı ilgili damar için %6.3 bulunmuş ve bu grupta ölüm görülmemiştir. Çalışma, başlangıçta anjiyografik değerlendirmeye göre planlanmış olsa da, FAR ile değerlendirilip hemodinamik olarak ciddi bulunmayan lezyonlarda PKG'nin ertelenebileceğini göstermektedir. Yedi yüz elli hastanın katıldığı çok



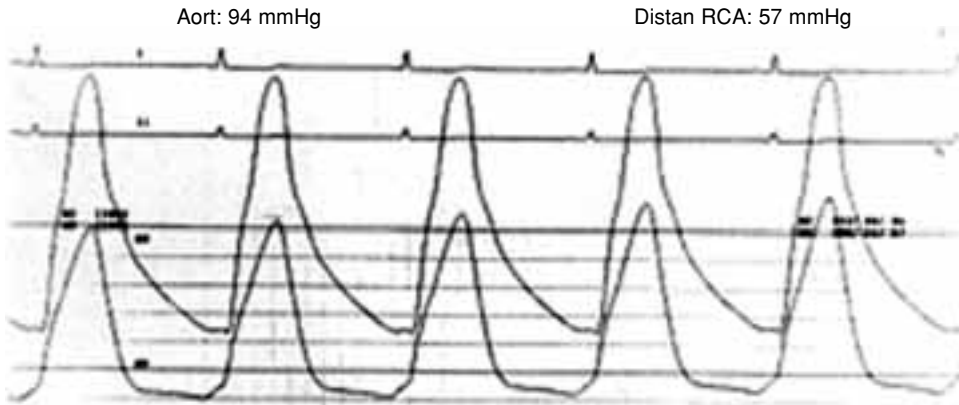
**Şekil 2.** (A) Sağ koroner arterde (RCA) sınırdaki lezyonu olan hastada distal basınç gradiyenti düşük iken hiperemi sonrası basınç artışı fazla. (B) Sol ön inen arterde daha ciddi ve uzun lezyonu olan hastada distal basınç gradiyenti yüksek iken hiperemi sonrası basınç artışı daha az gerçekleşmekte.

## Koroner hız rezervleri



Göreceli koroner akım rezervi (gKAR):  $1.3/2.0 = 0.65$

## Ortalama basınçlar



Fraksiyonel akım rezervi (FAR):  $57/94 = 0.61$

**Şekil 3.** Sağ koroner arter (RCA) orta bölgede ciddi darlığı olan hastada, sol ön inen arter (LAD) referans alınarak hesaplanan göreceli KAR (gKAR) ile FAR değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren anjiyografik analiz.

merkezli Post Stent FFR çalışmasında, stent işlemi sonrası altı ay takipte klinik olay oranları FAR >0.95 olan hastalarda %4.9, 0.90-0.95 olanlarda %6.2, <0.90 olanlarda %21 bulunmuştur.<sup>[26]</sup> Stent yerleştirilmesi sonrası FAR <0.90 değerinin olumsuz klinik olaylar için öngördürücü olduğu sonucuna varılmıştır. Başka bir çalışmada, sınırda stent içi restenozu ve FAR  $\geq 0.75$  olan hastalarda revaskülarizasyon ile karşılaştırıldığında, konservatif tedavinin güvenilir olduğu saptanmıştır.<sup>[27]</sup> Sınırdaki sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda FAR'nin değerlendirildiği küçük çaplı çalışmalar vardır. Elli dört hastanın katıldığı bir çalışmada, FAR  $\geq 0.75$  olan hastalar tıbbi olarak takip edilirken, <0.75 olan hastalara baypas cerrahisi uygulanmıştır. Yaklaşık üç yıl takip so-

nunda tıbbi tedavi kolunda sağkalım ve olumsuz yaşam oranları sırasıyla %100 ve %87, cerrahi kolunda %97 ve %83 bulunmuştur.<sup>[23]</sup> Kollateral FAR, kollateral kan akımının koroner basınç ölçümlerinden hesaplandığı bir indekstir. Pijls ve ark.<sup>[28]</sup> tekdam koroner arter hastalığı olan 120 olguda, kollateral FAR  $\geq 0.24$  değerinin, kollateral FAR'nin 0.24'ten düşük olmasıyla karşılaştırıldığında, balon şişirilmesi sırasında daha düşük oranda elektrokardiyografik iskemi gelişimi ve takipte sekiz kat daha az kararsız angina ve Mİ gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Küçük çaplı başka bir çalışmada, izole sol ön inen arter darlığı olan 24 hastada kollateral FAR'nin, tıkalı arter bölgesindeki miyokard perfüzyon defektinin boyutu ve ciddiyeti

ile yüksek derecede ilişki gösterdiği saptanmıştır.<sup>[29]</sup> Ayrıca, kollateral gelişimi açısından defektif görülen diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada, ardışık balon oklüzyonları ile yapılan kollateral FAR ölçümüyle, bu grupta sadece kollateral ağın yetersiz olmadığı, kollateral damar açılma kapasitesinin de bozuk olduğu ortaya konmuştur.<sup>[30]</sup>

İntrakoroner basınç ölçümleriyle, koroner darlık derecesinin ortaya konması yanı sıra, lezyon uzunluğu ve transstenotik basınç gradiyenti arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla, epikardiyal koroner akıma karşı direnç, darlık ciddiyeti yanında lezyon uzunluğundan da etkilenebilir. Sınırdaki lezyonu olan (%40-70) kararlı angina pektorisli 63 hastanın alındığı bir çalışmada, FAR'nin darlık çapı ile orta derecede; darlık uzunluğu ile zayıf derecede ters yönlü ilişkide olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, 10 mm ve üzerinde lezyon uzunluğunun <0.75 FAR'yi göstermede duyarlı bir gösterde olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[31]</sup>

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.<sup>[32]</sup> Diyabetiklerde mikrovasküler hastalığın FAR değerini etkileyip etkilemediğine yönelik yapılan bir çalışmada, Tl SPECT ile miyokard iskemisi değerlendirilmiş, diyabetik olan ve olmayan kişilerde miyokard iskemisinin gösterilmesinde FAR için duyarlılık ve özgüllük benzer bulunmuştur (sırasıyla, diyabeti olanlarda %83 ve %75, olmayanlarda %79 ve %83).<sup>[33]</sup> Chamuleau ve ark.<sup>[34]</sup> çokdamar hastalığı olanlarda stres perfüzyon sintigrafisi bulguları negatif olsa bile FAR <0.75 değerinin olay oranındaki artışla bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir. Koroner yavaş akımı olan hastalarda, epikardiyal koroner arter direncine bağlı olarak FAR'nin düştüğü ve bu durumun intravasküler ultrasonografiyle gösterilmiş difüz koroner arter hastalığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[35]</sup>

**FAR kullanımının kısıtlılıkları.** Özellikle sınırdaki koroner darlığı olan hastalarda çok önemli kullanım alanına sahip olmakla birlikte, intrakoroner FAR'nin yetersiz kaldığı bazı durumlar söz konusudur. Mikrovasküler disfonksiyonu olan koroner arter hastasında, sınırdaki koroner lezyon ciddiyetinin değerlendirilmesi için tek başına yeterli bir yöntem olarak gözükmemektedir. Öte yandan, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda artan miyokard kitlesine bağlı olarak akım re-

zervi azalacağından, bu grup bireylerde indüklenbilir miyokard iskemisinin belirlenmesi için sınır FAR değeri tam olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak, sınırdaki koroner darlığı olan kişilerde lezyon ciddiyetinin belirlenmesinde ve bunlar için PKG, hatta cerrahi kararı verilmesinde FAR ölçümü güvenilir bir indeks olarak kabul edilmektedir. FAR <0.75 değerinin indüklenbilir miyokard iskemisi ile ilişkili, fonksiyonel olarak ciddi lezyonu gösterdiği ve FAR ≥0.75 olup, sınırdaki lezyonu olan hastalarda revaskülarizasyonun güvenle ertelenebileceği söylenebilir.

### Kalp nakli sonrasında KAR ve FAR kullanımı

Kalp nakli sonrasında mikrodolaşımı değerlendirmek amacıyla intrakoroner Doppler akım ölçümleri artan sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada 77'sini kalp nakli yapılan hastaların oluşturduğu 906 hastada, intrakoroner Doppler akım hızı ve akım rezervi ölçümlerinin güvenilirliği Doppler akım teli yöntemiyle değerlendirilmiştir.<sup>[36]</sup> Kalp nakli yapılanlarda, özellikle sağ koroner arter Doppler ölçümlerinde olmak üzere, daha fazla bradikardi ve koroner spazm komplikasyonuna rastlanmıştır. Her ne kadar bu çalışmada nakil yapılan hastalarda işlemle ilişkili daha fazla komplikasyona rastlanmış olsa da, günümüzde intrakoroner KAR ve FAR analizleri başarılı olarak uygulanmaya devam etmektedir.

Miyokarda yapısal değişikliklere neden olan subklinik rejeksiyon epizodu ve sol ventrikül hipertrofisi ile mikrovasküler dolaşımı etkileyen kardiyak allogreft vaskülopati gelişimi, transplantasyon sonrası KAR ve FAR'de bozulmaya neden olan önemli faktörlerdir. Bazı çalışmalarda kalp nakli sonrası ilk iki yıl içinde KAR'nin değişmediği görülmüştür.<sup>[37,38]</sup> Ancak, nakil sonrası uzun süreli takiplerde farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[39]</sup> Akut rejeksiyon epizodu KAR'yi azaltan bir unsur olmakla birlikte, intrakoroner Doppler kateter ile KAR'nin değerlendirildiği bir çalışmada, rejeksiyon epizodunun tedavisinden sonra akut rejeksiyondan kaynaklanan KAR'deki bozulmanın geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir.<sup>[40]</sup> Kalp nakli sonrasında koroner anjiyografide ciddi darlığı olmayan 53 asemptomatik hastada, sol ön inen arterden basınç teli ile ölçülen FAR ve intravasküler ultrasonografide anlamlı derecede anormal bulgular saptanmıştır.<sup>[41]</sup>

Koroner akım rezervi ölçümü, kardiyak allogreft vaskülopatisinin fonksiyonel ciddiyetini değerlendirmede kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, kalp nakli sonrası takiplerde allogreft vaskülo-

patili hastalarda KAR'nin azaldığı görülmüştür.<sup>[39]</sup> Kalp nakli sonrasında KAR'nin intrakoronar Doppler ile değerlendirildiği ve  $\leq 2.5$  değerinin anormal kabul edildiği bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofisi ve ileri yaşın, kardiyak allogreft vaskülopati gelişiminden bağımsız olarak KAR düşüklüğüne katkıda bulunduğu gösterilmiştir.<sup>[42]</sup> Bir başka çalışmada, seri intrakoronar Doppler analizinin morfolojik ve fonksiyonel kardiyak allogreft vaskülopatisindeki ilerlemeyi göstermede yararlı olmadığı ortaya konmuştur.<sup>[43]</sup>

Sonuç olarak, intrakoronar Doppler analizi, kalp nakli yapılan hastalarda, özellikle mikrovasküler hastalığın ve allogreft vaskülopatisinin değerlendirilmesinde önemli bir yöntem olarak, gelecekteki yeni yaklaşımlara yön gösterecektir.

#### KAYNAKLAR

- 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; 334:1703-8.
- Ragosta M. The clinical assessment of coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004;11:651-5.
- Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002; 105:2482-6.
- McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990;81:1319-30.
- Nemes A, Neu K, Forster T, Kovacs Z, Csanady M. Coronary flow velocity reserve is diminished in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol* 2005; 62:1-5.
- Gadallah S, Thaker KB, Kawanishi D, Mehra A, Lau S, Rashtian M, et al. Comparison of intracoronary Doppler guide wire and transesophageal echocardiography in measurement of flow velocity and coronary flow reserve in the left anterior descending coronary artery. *Am Heart J* 1998;135:38-42.
- Storto G, Cirillo P, Vicario ML, Pellegrino T, Sorrentino AR, Petretta M, et al. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J Nucl Cardiol* 2004;11:682-8.
- Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, et al. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1316-22.
- Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR Jr, Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1654-60.
- Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996;94:3232-8.
- Reczuch K, Jankowska E, Porada A, Telichowski A, Derkacz A, Banasiak W, et al. Long-term outcome of conservatively treated patients with borderline coronary lesions-role of the fractional flow reserve measurement. *Kardiol Pol* 2005;62:6-11;12-3.
- Sestito A, Galiuto L, Shuegla GA, Infusino F, Lotrionte M, Crea F, et al. Coronary flow reserve impairment is not related to inflammation in syndrome X patients. *Eur J Echocardiography Eur J Echocardiogr* 2005;6 Suppl 1:S153.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lesser JR, Wilson RF, White CF. Physiologic assessment of coronary stenoses of intermediate severity can facilitate patient selection for coronary angioplasty. *Coron Artery Dis* 1990;1:697-705.
- Djordjevic-Dikic A, Ostojic M, Beleslin B, Stepanovic J, Giga V, Vjiscic-Tesic B, et al. Relationship between extent of myocardial viability and coronary flow reserve after stenting in patients with previous myocardial infarction: transthoracic Doppler echocardiography study. *Eur J Echocardiogr* 2005;6 Suppl 1:S1-S277.
- Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Yamaguchi K, Tomokane T, Ogura R, et al. Usefulness of coronary flow reserve immediately after primary coronary stenting in predicting wall motion recovery in patients with anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94: 1033-7.

19. Herrmann J, Haude M, Lerman A, Schulz R, Volbracht L, Ge J, et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation. *Circulation* 2001; 103:2339-45.
20. 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.
21. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol* 1999;277(6 Pt 2):H2363-72.
22. Legutko J, Dudek D, Rzeszutko L, Wiziminski M, Dubiel JS. Fractional flow reserve assessment to determine the indications for myocardial revascularisation in patients with borderline stenosis of the left main coronary artery. *Kardiol Pol* 2005;63:499-506.
23. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, De Bruyne B, Bonnier JJ, Michels HR, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001;86: 547-52.
24. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, Satran A, Chandra M, Masden R, et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005;96:877-84.
25. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:438-42.
26. 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.
27. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004;25:2040-7.
28. Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1522-8.
29. Matsuo H, Watanabe S, Kadosaki T, Yamaki T, Tanaka S, Miyata S, et al. Validation of collateral fractional flow reserve by myocardial perfusion imaging. *Circulation* 2002;105:1060-5.
30. Sezer M, Nişancı Y, Umman B, Umman S, Yılmaz E, Erzengin F ve ark. Diyabetes mellitus'ta azalmış koroner kollateral damar açılma kapasitesi: Defektif iskemik tolerans için bir kanıt. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:54-58.
31. Brosh D, Higano ST, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Lerman A. Effect of lesion length on fractional flow reserve in intermediate coronary lesions. *Am Heart J* 2005;150:338-43.
32. 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.
33. 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.
34. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, van Eck-Smit BL, Tio RA, Tijssen JG, et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002;89:377-80.
35. Donmez Y, Kanadasi M, Usal A, Zeren H. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis: contribution of FFR and IVUS. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003;31:270-8.
36. Qian J, Ge J, Baumgart D, Oldenburg O, Haude M, Sack S, et al. Safety of intracoronary Doppler flow measurement. *Am Heart J* 2000;140:502-10.
37. Treasure CB, Vita JA, Ganz P, Ryan TJ Jr, Schoen FJ, Vekshtein VI, et al. Loss of the coronary microvascular response to acetylcholine in cardiac transplant patients. *Circulation* 1992;86:1156-64.
38. Nitenberg A, Aptekar E, Benvenuti C, Benhaïem N, Tavolaro O, Loisançe D, et al. Effects of time and previous acute rejection episodes on coronary vascular reserve in human heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1333-8.
39. Mazur W, Bitar JN, Young JB, Khalil AA, Vardan S, Short BC, et al. Progressive deterioration of coronary flow reserve after heart transplantation. *Am Heart J* 1998;136:504-9.
40. Nitenberg A, Tavolaro O, Benvenuti C, Loisançe D, Foults JM, Hittinger L, et al. Recovery of a normal coronary vascular reserve after rejection therapy in acute human cardiac allograft rejection. *Circulation* 1990;81:1312-8.
41. Fearon WF, Nakamura M, Lee DP, Rezaee M, Vagelos RH, Hunt SA, et al. Simultaneous assessment of fractional and coronary flow reserves in cardiac transplant recipients: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy (PITA Study). *Circulation* 2003;108: 1605-10.
42. Klauss V, Spes CH, Rieber J, Siebert U, Werner F,



Stempfle HU, et al. Predictors of reduced coronary flow reserve in heart transplant recipients without angiographically significant coronary artery disease. *Transplantation* 1999;68:1477-81.

43. Konig A, Spes CH, Schiele TM, Rieber J, Stempfle HU,

Meiser B, et al. Coronary Doppler measurements do not predict progression of cardiac allograft vasculopathy: analysis by serial intracoronary Doppler, dobutamine stress echocardiography, and intracoronary ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:902-5.