

# Girişimsel Kardiyolojide Yeni Bir Kavram: Fraksiyonel Akım Rezervi

Y. Doç. Dr. Oğuz CAYMAZ, Prof. Dr. Ahmet OKTAY  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

*Koroner anjiyografi ile (görsel ya da kantitatif değerlendirme) koroner arter lezyonlarının fizyolojik önemlerini doğru olarak değerlendirmek her zaman olası değildir. Bu konuda geleneksel olarak kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerin (egzersiz stres testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve stres ekokardiyografi) tanimsal sınırlılıklarının yanında anjiyografi laboratuvarında uygulanamadıkları için yol açabilecekleri zamansal ve parasal ek yükleri olabilmektedir. Son yıllarda geliştirilen fraksiyonel akım rezervi (FFR) yöntemi girişimsel olmayan yöntemlerin her iki sınırlılığına da çözüm getirebilecek yeni girişimsel bir ölçüttür. FFR, lezyon ardı ve önündeki basınçların intrakoroner uygulanan farmakolojik ajanlarla uyarılmış maksimal hiperemi sırasındaki oranı olarak tanımlanır. Lezyon ardı basınç çok ince kılavuz teller üzerine yerleştirilmiş mikro algaç yardımı ile güvenilir olarak ölçülebilmektedir. Bugüne dek koroner lezyonları fizyolojik önemlerinin anjiyografi laboratuvarında belirlenmesi; bu ölçümlere dayanarak koroner girişimlerin gerçekleştirilmeleri veya ertelenmeleri; balon anjiyoplasti ve koroner stentlerin optimal uygulanması için rehber olmaları konularında güvenilir çalışmalar yayınlanmıştır. Yöntemin sınırlılıklarını ve bir anlamda yeni araştırma alanlarını mikrovasküler yatağı etkileyebilecek miyokard infarktüsü, sol ventrikül hipertrofisi gibi miyokardiyal veya diyabet gibi sistemik hastalıkların varlığı oluşturmaktadır. Bu çalışmada yöntemin kuramsal temeli, uygulama tekniği, kanıtlanmış endikasyonları ve olası araştırma alanlarından söz edilecektir.*

**Anahtar kelimeler:** fraksiyonel akım rezervi, koroner arter hastalığı, koroner balon anjiyoplasti, iskemi, akut miyokard infarktüsü

Koroner anjiyografi ile koroner lezyonların önemliliğinin doğru olarak değerlendirilmeleri her zaman olası değildir (1,2). Koroner anjiyografinin görsel yorumlanması aynı gözlemcinin farklı zamanlardaki değerlendirmelerinde ve gözlemciler arasında değişiklik gösterebilmekte ve kantitatif koroner anjiyografi (KKA) ise yinelenebilir ölçümler yapılmasına olanak sağlamasına karşın lezyonun fizyolojik önemini ortaya koymakta aynı kısıtlılıkları taşımaktadır (3,4). Sözü edilen sınırlılık özellikle %30-70 arası çap

daralması gösteren lezyonlar için geçerlidir (5). Koroner revaskülarizasyon kararlarının lezyonun neden olduğu iskeminin objektif olarak gösterilmesine dayandırılması gerekmektedir (6). Ancak iskemiye ortaya çıkaran girişimsel olmayan yöntemler ancak anjiyografi laboratuvarı dışında uygulanabilir ve ek zaman kaybı ile masraf yaratır. Bu durumun da olumsuz katkısı ile günlük pratikte perkütan revaskülarizasyon uygulanan hastaların önemli bir kısmında işlem öncesi iskemi araştırılmamaktadır (7).

Son yıllarda geliştirilen ve anjiyografi laboratuvarında lezyon önemliliğini belirlemede kullanılan invazif fizyolojik yöntemlerden biri intrakoroner basınç ölçümü ile elde edilen fraksiyonel akım rezervi (FFR) yöntemidir (8-14). Bu yöntemin önceki yıllarda kullanılan lezyon üzerindeki basınç farkı (lezyon önü ve ardındaki basınç farkı) ölçümü yöntemlerinden başlıca farkı basınç ölçümü için, çapları kalın olan infüzyon kateterleri yerine, 0.014 inç kılavuz teli kullanılması ve istirahat basınç farkı yerine maksimal hiperemi (koroner mikrovasküler yatağın maksimal dilatasyonu) sırasındaki basınç farkını gözetmesidir. Kılavuz telin çapının 0.014 inç olması nedeniyle telin kendisi, 2.1 F ve üzerindeki çaplarda olan infüzyon kateterlerinin kullanıldığı önceki yöntemlerin tersine, yapay bir basınç farkı yaratmamakta ve distal basınçları gerçeğe çok yakın ölçmektedir (15,16). Yapılan çalışmalar istirahatte ve normal koşullarda lezyon üzerinden ölçülen basınç gradiyentlerinin lezyonun fizyolojik önemini belirlemede yeterince duyarlı ve güvenilir olmadığını belirlemiştir (17). Buna karşın koroner mikrovasküler yatağın maksimal dilate edilmesini (maksimal hiperemi) izleyerek yapılan basınç farkı ölçümleri lezyonun fizyolojik önemi ile korele bulunmuştur (17).

Anjiyografi laboratuvarı içinde kolayca uygulanabilen FFR ölçümü yöntemi ile lezyonun önemliliğine ve revaskülarizasyonun gerekip gerekmediği kararına hemen varılabilmektedir. Ayrıca bu yöntem, perkütan koroner anjiyoplasti (PTKA) ve stent uygulama-

Alındığı tarih: 4 Kasım 1999, revizyon 11 Nisan 2000  
Yazışma adresi: Dr. Oğuz Caymaz, Yeni Duygu sok. İETT Sitesi C Blok D 4, Acıbadem - İstanbul  
Tlf: (0216) 327 8888 - 327 1010-368 Faks: (0216) 327 6035

ları için yol gösterici ve belirleyici olabilmektedir (18,19).

Bu derlemede, yöntemin kuramsal ve fizyolojik temelleri üzerinde durularak tanısal uygulama alanlarından söz edilecektir.

**FFR'nin kuramsal temeli:** Koroner arter lezyonu olan bir hastanın fonksiyonel durumu, ilgili miyokard alanına ulaşan maksimal kan akımı ile belirlenir. Belli bir egzersiz yükünde miyokard dokusunun oksijen gereksinimini karşılamak üzere miyokard kan akımı daha fazla artırılmadığında miyokard iskemisi oluşur. Miyokard iskemisini, dolayısı ile bir lezyonun fizyolojik önemini, asıl belirleyen etken lezyonlu damarın sulama alanında ulaşılabilen maksimum kan akımı miktarıdır.

FFR, bir koroner lezyon varlığında ulaşılabilen maksimum kan akımının, aynı koroner arterde lezyon olmadığı (damarın normal olduğu) durumda erişilebilecek maksimal kan akımına oranı olarak tanımlanabilir. Bir başka tanımla FFR, normal maksimal koroner kan akımının koroner lezyon nedeniyle ne kadar kısıtlandığının bir göstergesidir. Böylece bu oran, tam olarak, maksimal kan akımı sırasında (maksimal efor) hastanın lezyon nedeniyle ne kadar kısıtlandığını ifade eder.

Bu kavram Şekil-1'de açıklanmaya çalışılmıştır. Sis-

tem rezistansını koroner lezyon ve arteriyoler yatak oluşturur. Maksimal vazodilatasyon altında sistemin rezistansı minimaldir ( $R_{min}$ ) ve koroner lezyonun akım kısıtlayıcı etkisi ile lezyon distalindeki basınç düşüşü maksimaldir. Akım, basıncın dirence oranı olarak tanımlanabilir. Koroner arterde lezyon yoksa aorta basıncı ile distal koroner arter basıncı birbirine eşittir ve maksimal koroner kan akımı aorta basıncı ( $P_a$ ) ile santral venöz basınç ( $P_v$ ) farkının  $R_{min}$ 'a oranına eşittir (Denklem-1). Lezyon varlığında distal koroner basınç aorta basıncından daha düşüktür ve akımı sağlayan basınç asıl olarak lezyon distalindeki basınçtır ( $P_d$ ). Bu durumda yeni maksimal koroner kan akımı (Denklem-2) olur. FFR lezyon varlığında ulaşılabilen maksimal kan akımının normal maksimal kan akımına oranıdır (Denklem-3). Eşit değerlerde olan  $R_{min}$  denkleminden düşer (Denklem-4).  $P_v$  venöz basıncın artmadığı durumlarda 0'a eşittir ve yok sayılabilir (Denklem-5). Böylece basitçe FFR, maksimal hiperemi sırasında ölçülen lezyon distalindeki basıncın aorta basıncına oranı olarak tanımlanabilir.

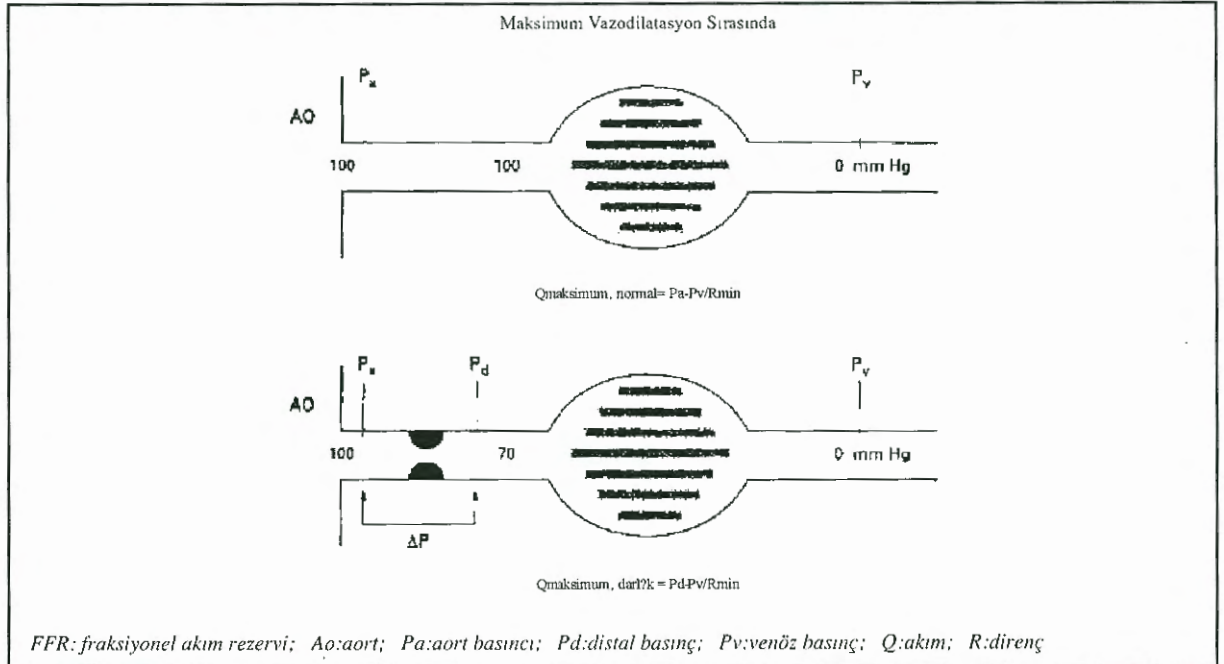
$$\text{Denklem-1 } Q_{max,normal} = (P_a - P_v) / R_{min}$$

$$\text{Denklem-2 } Q_{max,darlık} = P_d - P_v / R_{min}$$

$$\text{Denklem-3 } FFR = [(P_d - P_v) / R_{min}] / [(P_a - P_v) / R_{min}]$$

$$\text{Denklem-4 } FFR = (P_d - P_v) / (P_a - P_v)$$

$$\text{Denklem-5 } FFR = P_d / P_a$$



Şekil 1. FFR yönteminin kuramsal temeli \*



Pd ve Pa maksimal hiperemi sırasında aynı anda , birincisi basınç teli ile ikincisi rehber kateter aracılığı ile ve içi sıvı dolu basınç ölçüm sistemi ile ölçülen basınçlardır.

Kateter laboratuvarlarında pratik sonuç almak amacıyla kullanılan FFR'nin, benzer amaçlarla kullanılan ve maksimal hiperemi sırasında ölçülen koroner akım hızının istirahatte ölçülen koroner akım hızına oranı olarak tanımlanan koroner akım hızı rezervine (KAR) göre bazı avantajları vardır. FFR epikardiyal lezyona özgül ölçüm yaparken KAR'i sonuçları epikardiyal lezyon ve mikrosirkülasyonun yarattığı toplam rezervi ifade eder. FFR ölçümünün normal değeri her damar ve her hasta için mutlak olarak 1'dir ve kan basıncı, nabız sayısı ve kontraktıl durumdan etkilenmez (10,20). Kollateral dolaşım miktarını ölçebilmesi; normal referans arter varlığına gereksinim duyulmaması; çok damar hastalarında kullanılabilir olması ve aynı damarda ardışık lezyonların tek tek fizyolojik önemini ayırd edebilmesi FFR yönteminin avantajlarıdır (8,10,14,21).

KAR'nin normal değeri ise büyük farklılıklar gösterir ve hemodinamik etkenlerden etkilenir (10). Lezyona özgül sonuçlar veremediği için mikrosirkülasyondaki olası anormalliklerin sonuç üzerine etkisini gidermek üzere relatif koroner arter rezervi (rKAR) kavramı oluşturulmuştur. rKAR hasta damardaki ölçüm sonucunun normal damardaki ölçüm sonucuna oranı olarak ifade edilmektedir. Bu kavram, miyokardın her bölgesinin olası mikrosirkülatur hastalıktan (diyabet, hipertrofi, infiltrasyon gibi) eşit derecede etkilenmiş olduğu varsayımına dayanmakta ve kullanılabilmesi için bulunacak normal koroner damarda ikinci bir ölçümün yapılmasını gerektirmektedir. Yapılan çalışmalarda rKAR ve FFR sonuçları birbiri ile oldukça korele bulunmuştur (22). Ancak bu yöntem 3 damar hastalarında ölçüm yapılacak normal koroner damar olmadığı için kullanılamaz ve hipertrofi gibi miyokardın her bölgesini farklı boyutlarda etkileyebilen hastalıklarda kullanımı da kuşkuludur.

FFR değerinin 0.75'ten küçük bulunması bir çok çalışmada fonksiyonel olarak önem taşıyan lezyonları istikrarlı olarak ayırabilmektedir (10,11,23,24). Yeni bir çalışmada sözü edilen ölçüt halen kullanılan tüm girişimsel olmayan tanısal testlerle karşılaştırılmış ve tanısal doğruluğu %95 bulunmuştur (11). Ayrıca

planar miyokard perfüzyon sintigrafisi ve dobutamin stres ekokardiyografiden daha yüksek tanısal doğruluğa ulaşmıştır (11). Yazarlarca yapılan ve sınır koroner lezyonlarda SPECT miyokard perfüzyon sintigrafisi kullanılan bir çalışmada ise iki yöntem 20 hastadan birinde farklı, 19'unda aynı sonucu vermiştir (25).

**Ölçüm yöntemi:** FFR yöntemi için maksimal hiperemi sırasında elde edilmesi gereken iki ayrı basınca gereksinim vardır. Bunlardan biri ölçüm yapılan damarda lezyon olmaması halinde damarın aynı lokalizasyonunda bulunacak olan basınç değeridir. Sözü edilen basınç aorta basıncına eşittir. Zira, epikardiyal koroner damarların her segmentinde istirahat ya da hiperemik durumdaki basınç epikardiyal lezyon olmaması halinde ortalama aort basıncına eşittir (26). Bu nedenle kılavuz kateter ve sıvı dolu basınç sistemi aracılığı ile ortalama aort basıncı (Pa) elde edilir. Pa, damarın normal olması halinde koroner akımı sağlayan basıncı ifade eder. Elde edilmesi gereken ikinci basınç, lezyon varlığında koroner kan akımını sağlayan lezyon distalindeki basınçtır (Pd). Lezyon 0.014 inç çapındaki, distal uca 3 cm uzaklıkta elektronik basınç transdüseri yerleştirilmiş klavuz tel aracılığı ile geçilir. Kullanılan kılavuz tel yumuşak (floppy) kılavuz teller ile aynı teknik özellikleri taşır ve PTKA için kullanılabilir. Değişik teknik özelliklere ve basınç ölçüm sistemine sahip kılavuz teller bulunmaktadır (en yaygın kullanılanı: PressureWire, Radi Medical systems, Uppsala, Sweden) Ayrıca lezyonu kılavuz telle geçtikten sonra kılavuz tel distal ucunu lezyondan çıkmadan, distal uca 3 cm proksimalde yerleşmiş olan basınç transdüserini lezyonun proksimal ve distaline ilerleterek lezyon içi basınç ölçümleri birçok kez elde edilebilir. Böylece ardışık lezyonlar için ayrı ayrı basınç kayıtları da alınabilir.

Maksimal hiperemi, intrakoroner verilen papaverine (sağ koroner arter için 8, sol koroner arter için 12 mg), adenosine (sağ koroner arter için 12, sol koroner arter için 20 mikrogr) ile sağlanır. Yan etkilerinin nadir görülmesi ve çok kısa etkili olması nedeniyle adenosine yaygın olarak kullanılan hiperemik ajandır.

**Lezyonun fizyolojik öneminin belirlenmesi:** FFR yönteminin şu anda kesin kullanım alanı olan tek endikasyon lezyonun fizyolojik öneminin, yani geri

dönücü iskemiyeye neden olup olmadığının, belirlenmesidir. Bu sayede lezyonun revaskülarize edilip edilmeyeceği kararı anjiyografi laboratuvarında verilebilir. FFR < 0.75 eşik değeri mikrovasküler yatak hastalığı olmayan damar lezyonları için iskemiyeyi %95 tanısalla doğrulukla ayırabilir (10,14). Anjiyografik sınır koroner lezyonlar, çok damar hastalığında iskemiden sorumlu damarın belirlenmesi, anjiyografik olarak önemliliğinden kuşku duyulan lezyonların değerlendirilmesi, anjiyografi öncesi iskekiye belirlemek için girişimsel olmayan testler, bir nedenle, yapılmamış ve PTKA yapılması ya da ertelenmesi kararı verilemeyen hastalar FFRmyo yönteminin kullanılabilceği endikasyonlardır. Bütün bu endikasyonlarda FFR < 0.75 ise revaskülarizasyon kararı verilebilir (5,6,14). Eğer FFR > 0.75 ise PTKA güvenle ertelenebilir ya da vazgeçilebilir (11,27,28). Bu konuda öncü çalışmalar ülkemizde de yayınlanmış bulunmaktadır (25,29).

**PTKA sonuçları için rehber:** Koroner girişimlerden hemen sonra bakılan FFR sonuçları uzun dönem klinik sonuçları öngörmekte anjiyografiye ek olumlu yararlar sağlayabilir. Bir çalışmada başarılı PTKA sonrası FFR > 0.90 bulunması halinde 6, 12, 24. ay restenoz oranları sırası ile %11, %12, %15 bulunmuştur (18). Benzer anjiyografik sonuçlara karşın FFR ölçümü 0.90 altında bulunan hastalarda ise aynı sonuçlar sırası ile %29, %32, %42 rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada ise PTKA sonrası 60 hastaya FFR ve KKA ölçümleri yapılmış ve optimal anjiyografik ve basınç ölçümü sonuçları olan 26 hasta (% darlık <35 ve FFR >90) ile KKA ve FFR sonuçlarından herhangi biri optimal olmayan 32 hastanın 6, 12, 24 aylık olaysız sağkalımları sırası ile %92, %92, %88 ve %72, %69, %59 olarak bulunmuştur (p: 0.047, p: 0.028, p: 0.014) (28). Bu bulgular, PTKA sonrası hastaların prognozlarının belirlenmesinde FFR ölçümlerinin, KKA ile saptanan erken damar açıklığı ölçümlerine anlamlı ek katkılar sağladığını ortaya koymuştur (28).

**Koroner stentler için rehber:** Optimal stent uygulaması için de FFR ölçümleri rehber olarak kullanılabilir. Optimal stent uygulaması epikardiyal ileti damarlarının yarattığı direncin normale, yani sifıra, indirilmesi olarak da tanımlanabilir. Bu durumda stent proksimali ile distali arasında, hiperemik durumda, basınç gradiyenti sıfır olmalıdır. Basınç transdüseri tel ucundan 3 cm proksimalde yerleşmiş olduğu için

hiperemi sırasında kılavuz tel kolaylıkla stent içinden geri çekilebilir ve gradiyent bakılabilir. Yeni yayınlanan bir çalışmada intrakoroner ultrason (İKUS) ile basınç teli ölçümleri optimal stent uygulaması için korele edilmişler ve 81 çift ölçümde mükemmel korelasyon göstermişlerdir (19). Buna karşın kantitatif koroner anjiyografik ölçüm sonuçları her iki yöntemle de kötü derecede korelasyon göstermişlerdir. Optimal stent uygulaması tanımı için işlem sonrası FFR değerinin 0.95'ten yüksek olması önerilmektedir. Bu değer elde edilemediğinde yine İKUS yapılarak başarısızlığı mekanik nedenleri anlaşılabilir.

**FFR yönteminin sınırlılıkları:** İnkoronere basınç ölçümü ile ilgili çalışmaların hemen tümü sol ventrikül fonksiyonu normal olan ve miyokardiyal mikrovasküler yatak hastalığı bulunmayan hasta gruplarında yapılmıştır. Kuramsal temelde her ne kadar FFR yönteminin epikardiyal ileti için özgül olduğu ve direnç yaratan damar yapılarından etkilenmeyeceği ileri sürülmüş olsa da sol ventrikül hipertrofisi, akut ya da kronik dönemde miyokard infarktüsü, diyabetes mellitus gibi mikrovasküler yatağı etkileyen hastalıklarda yöntemin geçerliliği henüz çalışılmamıştır.

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sonrası infarktüsle ilgili arterde (İİA) FFR tek bir çalışmada rapor edilmiş ve PTKA öncesi ve başarılı PTKA sonrası benzer lezyon özelliklerine sahip, biri İİA değeri infarktüse yol açmamış arterlerden oluşmuş iki grup arasında FFR ölçümleri arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (30). Ancak bu çalışmada ölçüm yapılan arterlerin ortalama minimal lümen çapları 0.62 mm dir ve FFR ölçümü, bizzat kendisinin basınç gradienti yaratması büyük olasılık olan 2.1 F (0.7 mm) çapında infüzyon kateterleri kullanılarak yapılmıştır. Bu nedenle özellikle PTKA öncesi ölçülen FFRmyo değerleri olasıdır ki normalde bulunması gereken değerlerden daha düşüktür (daha önemli). Kliniğimizde yapılan ve 0.014 inç kılavuz tel kullanılan çalışmada PTKA öncesi İİA'de elde edilen FFR değerlerinin, infarktüse neden olmamış ve benzer lezyon özelliklerine sahip arterlerdeki FFR ölçümlerine göre daha yüksek olduğunu ve PTKA işlemi sonrası her iki grupta eşdeğer FFR ölçümü sonuçlarına ulaşıldığını saptadık (31). Bir başka anlatımla miyokard nekrozuna yol açmış olan lezyon anjiyografik olarak önemli görünse de nekroz alanı varlığı (hiperemik ajana olan yanıt küntleşeceği için) FFR değerle-



rinin olduğundan daha yüksek ölçülmesine (lezyonun önemsiz görünmesine) neden olmaktadır. Bu konu intrakoronar fizyolojik ölçüm yöntemlerinin son derecede güncel bir çalışma alanıdır.

AMİ ve FFR yöntemi için bir başka kuramsal yaklaşım, miyokardiyal infarktüs alanının canlı, sersemlemiş ve nekrotik alanların bir karışımı olduğu ve her bir bileşenin hiperemik ajana farklı yanıtlar vereceği düşüncesinden hareket eder. Toplam yanıt canlı dokuların miktarı ile orantılı olmalıdır. Koroner kan akımı ve koroner rezerv lezyon nedeniyle mutlak anlamda azalmış olsa da artakalan canlı dokular için yeterli olabilir. Bu nedenle lezyonun fizyolojik önemi aslında yalnızca canlı dokular için saptanmalıdır. Bu durumda normal damarlar için geçerli olan eşik değer İİA için de kullanılabilir. Bu kuramın doğruluğu henüz çalışmalarla doğrulanmamıştır.

Sol ventrikül hipertrofinde miyokardiyal kas kitlesi damar yatağına göre orantısız bir büyüme gösterir. Bu durumda koroner rezerv kas kitlesi arttıkça azalacak ve normal miyokard kitlesi için öngörülen FFR eşik değeri olan 0.75 hipertrofik miyokard için geçerli olmayacaktır.

Diyabetes mellitus gibi mikrovasküler hastalık yaratan başka hastalıklarda da yöntemin geçerliliği henüz bilinmemektedir. Yine kuramsal olarak hiperemik ajana yanıt beklenenden az olacağı için FFR bu tür hastalık varlığında olduğundan yüksek ölçülebilir (2,10,12). Ayrıca koroner spazm varlığı yine yöntemin kısıtlılıklarındandır.

FFR yöntemi iskemiye belirlemekteki yüksek duyarlılık ve özgüllüğü ve kolay uygulanabilirliği ile yaygın kullanım alanı bulması beklenen yeni bir yöntemdir. Mikrovasküler yatağı etkileyen birçok hastalıkta güvenilirliğinin henüz araştırılmamış olması, özellikle AMİ geçirmiş hastalardaki kullanımının belirsizliği hem kullanım alanını kısıtlayan hem de bu konudaki yeni araştırmaları uyaran bir eksiklik olarak görülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Topol EJ, Nissen SE: Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 233-42
2. Kern JM, De Bruyne B, Pijls NHJ: From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologi-

cally based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *Am Coll Cardiol* 1997; 30: 613-20

3. Meier B, Gruentzig AG, Goebel N, et al: Assessment of stenoses in coronary angioplasty: inter- and intraobserver-ability. *Int J Cardiol* 1983; 3: 159-69

4. Gurley JC, Nissen SE, Booth DC, DeMaria AN: Influence of operator and patient dependent variables on the suitability of automated quantitative coronary angiography for routine clinical use. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1237-43

5. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, et al: Intracoronary Doppler guidewire versus stress SPECT thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 940-7

6. ACC/AHA Task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 2033-54

7. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, et al: Analysis of coronary angioplasty practice in United States with an insurance-claims database. *Circulation* 1993; 87: 1489-97

8. Pijls NHJ, van son JAM, Kirkeeide RL, et al: 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: 1354-67

9. De Bureyne B, Baudhuin T, JA et al: Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron tomography. *Circulation* 1994; 89: 1013-22

10. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van Der Voort P, et al: Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183-93

11. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, et al: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl Med* 1996; 334: 1703-8

12. Wilson RF: Assessing the severity of coronary artery stenoses. *N Engl Med* 1996; 334: 1735-37

13. Lederman SJ, Menegus MA, Greenberg MA: Fractional flow reserve. *ACC Current Journal Review* 1997; 2: 34-35

14. Pijls NHJ, De Bruyne B: *Coronary Pressure*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 1997: 206

15. De Bruyne B, Sys SU, Heyndrickx GR: PTCA catheters versus fluid-filled pressure monitoring guidewires for coronary pressure measurements and correlation with quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1101-6

16. Pijls NHJ, De Bruyne B: Pitfalls in coronary pressure measurements. In: *coronary pressure*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997:105-8

17. Pijls NHJ, De Bruyne B: Pitfalls in coronary pressure measurements. In: *coronary pressure*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997: 49-79

18. Pijls NHJ, Bech GJW, De Bruyne B, et al: Prognostic value of pressure-derived fractional flow reserve to predict restenosis after regular balloon angioplasty (abstr.). *Circulation* 1997; 96: 1-649
19. Hanekamp C, Koolen JJ, Pijls NHJ, et al: Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and pressure-derived fractional flow reserve to assess optimal stent deployment. *Circulation* 1999; 99: 1015-21
20. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SK, et al: Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurement in humans. *Circulation* 1996; 94: 1842-49
21. Pijls NHJ, Bech GJW, el Gamal MIH, 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
22. Baumgart D, Haude M, George G, et al: Improved assessment of coronary stenoses severity using the relative flow velocity reserve. *Circulation* 1998; 98: 40-6
23. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU et al: Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 92: 39-46
24. Bartunek J, Marwick Th, Rodriques ACT, et al: Dobutamine-induced wall motion flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1429-36
25. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, ve ark: Koroner arter anjiyografik sınır lezyonlarında miyokard perfüzyon sinigrafisi ile fraksiyonel akım rezervi korelasyonu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1999; 27: 462-8
26. Pijls NHJ, De Bruyne B: Pitfalls in coronary pressure measurements. In: coronary pressure. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997: 179
27. Bech GJW, Pijls NHJ, De Bruyne B, et al: Long-term follow-up after deferral of PTCA of intermediate stenosis, based on coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841-7
28. Bech GJ, Pijls NHJ, De Bruyne B, et al: Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 99: 883-8
29. Badak Ö, Kırıklı Ö, Güneri S, ve ark: Borderline koroner lezyonlarda girişim kararı verilmesinde operatör deneyimine karşılık koroner içi basınç ölçümü. XV. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet kitabı p.381, 1999
30. Takeuchi M, Himeno E, Sonoda S, et al: Measurement of fractional flow reserve during coronary angioplasty in patients with old myocardial infarction. *Cath Cardiovasc Diag* 1997; 42: 19-25
31. Caymaz O, Tezcan H, Fak AS, ve ark: İnfarktüsle ilgili olan ve olmayan koroner arter lezyonlarında anjiyoplasti öncesi ve sonrasında fraksiyonel akım rezervi ölçümü karşılaştırması. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 1999 (Baskıda).