

## Klinik Araştırma

# Koroner Arter Hastalığı Şüphesiyle Elektif Koroner Anjiyografi Uygulanan ve Tıkaçıcı Olmayan Koroner Arter Hastalığı Saptanan Kişilerde Klinik Özellikler ve Görüntüleme Testlerinin Önemi

Doç.Dr. Ayşe EMRE\*, Doç.Dr. Sait TERZİ\*, Dr. Daniel NUHAJ\*, Dr. Aysun ERDEM\*, Dr. Selçuk YAZICI\*, Dr. Ufuk S. CEYLAN\*, Doç.Dr. Kemal YEŞİLÇİMEN\*

## Öz

**Amaç:** Çalışmamızda koroner arter hastalığı (KAH) şüphesi ile elektif koroner anjiyografi uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile görüntüleme testi bulgularının tıkaçıcı olmayan KAH ile ilişkileri incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 1-31 Ocak 2014 arasında bilinen KAH olmayan ve elektif koroner anjiyografi uygulanan 369 hasta klinik ve görüntüleme testi bulguları yönünden geriye dönük incelendi. Tıkaçıcı olmayan KAH, epikardiyal koroner arterlerde ya da >2mm çapı olan yarıda < % 50 darlık olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Tıkaçıcı olmayan KAH, 147 hastada (%40) saptandı. 292 hastaya (%79) görüntüleme testi uygulanmıştı. Düşük riskli test, tıkaçıcı olmayan KAH'da ( $p<0,0001$ ), orta riskli test ise tıkaçıcı KAH'da daha fazla görüldü ( $p<0,0001$ ). Yüksek riskli test sadece tıkaçıcı KAH'ta izlendi. Tıkaçıcı olmayan KAH için bağımsız öngördürücüler yaş < 60 yıl (OR [%95 CI]=0,296 [0,173-0,506],  $p<0,0001$ ), diyabet yokluğu ((OR [%95 CI]=0,425 [0,235-0,772],  $p=0,005$ ), hipertansiyon yokluğu (OR [%95 CI]=0,362 [0,206-0,635],  $p<0,0001$ ), atipik angina (OR [%95 CI]=4,114 [2,091-8,071],  $p<0,0001$ ) ve düşük riskli test (OR [%95 CI]=4,461 [2,489-7,994],  $p<0,0001$ ) olarak belirlendi.

**Sonuç:** Düşük riskli test, tıkaçıcı olmayan KAH ile ilişkili en kuvvetli bağımsız etken olarak bulundu. Görüntüleme testlerinin koroner girişim uygulanacak hastaların tayininde klinik bulgulara katkı sağladığı düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Tıkaçıcı olmayan KAH, Görüntüleme testi, Düşük riskli test

## Association Between Clinical and Noninvasive Test Findings and Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Elective Coronary Angiography

## Abstract

**Objective:** We investigated the relationship between demographic, clinical and noninvasive test findings and nonobstructive coronary artery disease (CAD) in patients undergoing elective coronary angiography for suspected CAD.

**Material and Method:** 369 patients without known CAD undergoing elective coronary angiography between 1-31 January 2014 were retrospectively investigated with regard to their clinical and noninvasive test results. Nonobstructive CAD was defined as <%50 stenosis in any epicardial or branch artery with >2mm diameter.

**Results:** Nonobstructive CAD was found in 147 (40%) patients. 292 patients underwent (79%) noninvasive testing. Low risk test was more frequent in nonobstructive CAD ( $p<0.0001$ ), and moderate risk test in obstructive CAD ( $p<0.0001$ ). High risk test was only seen in obstructive CAD. Age < 60 years (OR [%95 CI]=0.296 [0.173-0.506],  $p<0.0001$ ), absence of diabetes ((OR [%95 CI]=0.425 [0.235-0.772],  $p=0.005$ ), and hypertension (OR [%95 CI]=0.362 [0.206-0.635],  $p<0.0001$ ), atypical angina (OR [%95 CI]=4.114 [2.091-8.071],  $p<0.0001$ ) and low risk test (OR [%95 CI]=4.461 [2.489-7.994],  $p<0.0001$ ) were found as independent predictors for nonobstructive CAD.

**Conclusion:** Low risk noninvasive test was found to be the most significant predictor for nonobstructive CAD. Our data suggest that non-invasive tests provide additional benefit to clinical findings for detection of patients who require coronary intervention.

**Keywords:** Nonobstructive CAD, Noninvasive test, Low risk test

\* Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Yazışma Adresi: Ayşe Emre, Dr. Siyami Ersek Hastanesi Tıbbiye Cad. No:13 Üsküdar, İstanbul. e-posta: dremreayse@gmail.com.

Geliş Tarihi: 28.10.2015 Kabul Tarihi: 18.12.2015

## Giriş

Güncel kullanım kılavuzları, anamnez ve fizik muayene sonrası test öncesi koroner arter hastalığı (KAH) olasılığının yaş, cinsiyet ve semptomla göre belirlenmesini, orta riskli grupta görüntüleme testlerinin uygulanmasını; CCS III-IV angina, ani kalp ölümü, konjestif kalp yetersizliği ve ciddi ventriküler aritmi saptanan yüksek riskli grupta doğrudan koroner anjiyografi yapılmasını önermektedir.<sup>1-3</sup>

Tanısal koroner anjiyografi, koroner revaskülarizasyondan klinik fayda görecek hastaların tespiti açısından önem taşır. Bazı hasta gruplarında (genç hastalar, kadın hastalar, atipik anginalı hastalar) vasküler spazm, endotel disfonksiyonu ve mikrodolaşım hastalığına bağlı görüntüleme testleri pozitif sonuç verebilmekte ve bu hastalarda koroner anjiyografide tıkalı olmayan KAH görülebilmektedir.

Elektif koroner anjiyografi uygulananlarda tıkalı olmayan KAH'ın yüksek oranlarda görüldüğü ve hastanelere göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir.<sup>4</sup> Bu hastaların çoğunun görüntüleme testinin bulunmaması, günlük klinik uygulamada kardiyak görüntüleme testlerinden yeterince faydalanılmadığını düşündürmektedir.<sup>5,6</sup>

Çalışmamızdaki amaç, ardışık tanısal amaçlı elektif koroner anjiyografi uygulanan hastalarda tıkalı olmayan KAH'nın görülme sıklığının; anjiyografi öncesi görüntüleme testlerinin kullanım oranının; görüntüleme testlerinin tıkalı olmayan KAH ile ilişkisinin; klinik bulgu, semptom ve görüntüleme test sonuçları içerisinde tıkalı olmayan KAH için bağımsız öngördürücü parametrelerin ortaya konulmasıdır.

Bu sonuçların görüntüleme testleri için uygun hastaların tespiti ve görüntüleme test sonuçlarının girişimsel işlem bakımından değerlendirilmesi yönünde katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Ayrıca gerek görüntüleme gerekse girişimsel tetkik maliyetleri de verimli kullanım sonucu düşürülebilecektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma hastane bilimsel danışma kurulunun onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmaya hastanemiz Erişkin Anjiyo ünitesinde 1-31 Ocak 2014 arasında tanısal amaçlı ilk kez koroner anjiyografi uygulanan ardışık hasta grubu alındı. Araştırmaya dahil olmama kriterleri: 1) Miyokard enfarktüsü, perkütan koroner girişim ya da koroner bypass cerrahi öyküsü olanlar, 2) Transplant ya da valvüler

cerrahi öncesi değerlendirme amaçlı anjiyografi uygulananlar, 3) Kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetersizliğini değerlendirme amaçlı alınanlar, 4) Akut koroner sendrom, ST segment elevasyonlu MI ya da kardiyojenik şok nedeniyle acil anjiyografi uygulananlar olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, risk faktörleri ve anjiyografik bulguları ile görüntüleme testi sonuçları, hastane veri tabanından geriye dönük olarak araştırıldı. Tıkalı olmayan KAH, epikardiyal koroner arterlerde ya da >2 mm çapı olan yan dalda <%50 darlık saptanması olarak tanımlandı.<sup>7</sup> Tıkalı KAH  $\geq$  %50 darlık olarak tanımlandı. Koroner anjiyografiler işlemi yapan kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Görüntüleme testi olarak hastanemizde uygulanan treadmill egzersiz testi, SPECT miyokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner BT anjiyografi sonuçları incelendi. Test sonuçları pozitif, negatif ve şüpheli olarak sınıflandırıldıktan sonra, pozitif test sonuçları ayrıca düşük, orta ve yüksek risk olarak alt gruplar halinde değerlendirildi.

Treadmill egzersiz testi değerlendirilirken Duke treadmill skoruna göre risk belirlenmesi yapıldı. SPECT görüntülemesinde perfüzyon defektinin ciddiyeti ve yaygınlığı, sol ventrikül dilatasyonu ve artmış akciğer tutulumu değerlendirildi.<sup>7</sup> BT koroner anjiyografide hasta damar sayısına göre risk değerlendirildi. Düşük risk: Treadmill skoru  $\geq 5$ , normal sintigrafi ya da küçük perfüzyon defekti, BT anjiyografide 1 damar hastalığı olarak tanımlandı. Orta risk: Treadmill skoru -11 ve +5 arası, orta perfüzyon defekti (LVEF %35-49), BT anjiyografide 2 damar hastalığı ve yüksek risk, treadmill skoru  $\leq -11$ , ciddi perfüzyon defekti (özellikle anterior alanda), birden fazla orta perfüzyon defekti, sol ventrikül dilatasyonu veya artmış akciğer tutulumu (LVEF <%35), BT anjiyografide 3 damar hastalığı olarak tanımlandı.<sup>7</sup>

### İstatistiksel analiz

Demografik, kardiyovasküler risk faktörleri, semptom ve görüntüleme test bulgularının karşılaştırılması amacıyla hastalar tıkalı ve tıkalı olmayan KAH olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD, kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenler Student t testi, kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. Çoklu değişken lojistik regresyon analizi kullanılarak tıkalı olmayan KAH için bağımsız öngördürücüler belirlendi. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 20 (SPSS, Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı.

## Bulgular

Hastanemiz Erişkin Anjiyo ünitesinde 1-31 Ocak 2014 arasında 661 hastaya koroner anjiyografi uygulandı. Perkütan koroner girişim yapılan 102, bilinen KAH öyküsü olan 32, opere KAH öyküsü olan 34, valvüler cerrahi öncesi değerlendirilen 36, akut koroner sendrom tanısı olan 73, konjestif kalp yetersizliği olan 4, ASD kapama öncesi değerlendirilen 5, miyokardit tanısı olan 1, AV fistül girişimi öncesi değerlendirilen 1, AV blok öyküsü olan 2, kardiyak tümör cerrahi öncesi değerlendirilen 1 ve mitral kapak balon valvüloplasti öncesi değerlendirilen 1 hasta çıkarıldıktan sonra kalan 369 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Yüz kırk yedi hastada (%40) tıkayıcı olmayan KAH saptandı (ort yaş  $54,6 \pm 9,4$  yıl). Bunların %22'si normal koroner anjiyogram olarak değerlendirildi. Tıkayıcı olmayan KAH saptananların daha genç olduğu, bu grupta kadın cinsiyetinin daha sık, diyabet, hipertansiyon ve dislipideminin daha az görüldüğü ve sigara içiminin benzer sıklıkta olduğu saptandı (Tablo 1). Tıkayıcı olmayan KAH olanlarda atipik angina daha sık görüldü (% 88'e karşı %51,  $p<0,0001$ ).

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Tıkayıcı olmayan KAH (n=147)	Tıkayıcı KAH (n=222)	p değeri
Yaş (yıl)	54,6±9,4	60,9±8,7	.000
Kadın (%)	64 (44)	72 (32)	.03
Diyabet (%)	30 (20)	94 (42)	.000
Hipertansiyon (%)	35 (24)	131 (59)	.000
Dislipidemi (%)	51 (35)	123 (55)	.000
Sigara içimi (%)	65 (44)	102 (46)	AD
Kronik renal yetersizlik (%)	2 (1)	13 (6)	.032
Anemi (%)	9 (6)	9 (4)	AD
Asemptomatik (%)	1 (1)	5 (2)	AD
Atipik angina (%)	130 (88)	112 (50)	.000
Tipik angina (%)	16 (11)	105 (47)	.000

Hastalarda görüntüleme testlerinin kullanım yüzde-leri Şekil 1'de gösterilmiştir. 292 hastada (%79) görüntüleme testi uygulanmıştır. Hastalarda görüntüleme testi olarak en sık miyokard perfüzyon sintigrafisinin (%50) kullanıldığı saptandı. Hastaların görüntüleme test bulguları Tablo 2'de verilmiştir. Düşük riskli test, tıkayıcı olmayan KAH olanlarda daha sık saptandı ( $p<0,0001$ ). Orta riskli test, tıkayıcı KAH olanlarda daha fazla görüldü ( $p<0,0001$ ). Yüksek riskli test ise sadece tıkayıcı KAH olanlarda izlendi.

Tıkayıcı olmayan KAH için bağımsız öngördürücüler Tablo 3'te verilmiştir. Yaş  $<60$  yıl (OR [%95 CI]=0,296

[0.173-0,506],  $p<0,0001$ ), diyabet yokluğu (OR [%95 CI]=0,425 [0,235-0,772],  $p=0,005$ ), hipertansiyon yokluğu (OR [%95 CI]=0.362 [0.206-0.635],  $p<0,0001$ ), atipik angina (OR [%95 CI]=4,114 [2,091-8,071],  $p<0,0001$ ) ve düşük riskli test (OR [%95 CI]=4.461 [2,489-7,994],  $p<0,0001$ ) tıkayıcı olmayan KAH ile bağımsız ilişkili bulunurken, tekli analizde anlamlı bulunan kadın cinsiyeti ve dislipidemi yokluğu çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bağımsız etken olarak saptanmadı.



Şekil 1: Görüntüleme testlerinin kullanım sıklığı

Tablo 2: Hastaların görüntüleme testi bulguları

	Tıkayıcı olmayan KAH (n=147)	Tıkayıcı KAH (n=222)	p değeri
Görüntüleme testi (%)	108 (74)	184 (83)	.029
Şüpheli test (%)	4 (3)	13 (6)	.042
Negatif test (%)	32 (22)	2 (1)	.000
Pozitif test (%)	72 (49)	169 (76)	.000
Düşük riskli pozitif test (%)	66 (45)	29 (13)	.000
Orta riskli pozitif test (%)	6 (4)	102 (46)	.000
Yüksek riskli pozitif test (%)	0	38 (17)	.000

Tablo 3: Çoklu değişken logistik regresyon analizinde tıkayıcı olmayan KAH için bağımsız öngördürücüler

Tıkayıcı olmayan KAH	Odds oranı (OR)	%95 alt sınır	%95 üst sınır	p değeri
Yaş<60	0,296	0,173	0,506	.000
Kadın	0,971	0,565	1,668	AD
Atipik angina	4,114	2,097	8,071	.000
Dislipidemi yokluğu	0,790	0,453	1,377	AD
Hipertansiyon yokluğu	0,362	0,206	0,635	.000
Diyabet yokluğu	0,425	0,235	0,772	.005
Düşük risk test	4,461	2,489	7,994	.000

## Tartışma

Çalışmamızda KAH şüphesi ile elektif koroner anjiyografi uygulanan hastaların %40'ında tıkayıcı olmayan KAH olduğu görüldü. Görüntüleme testi kullanım oranı %79 olarak belirlendi ve görüntüleme test sonuçlarının düşük, orta ve yüksek risk olarak ayrılarak değerlendirilmesinin koroner revaskülarizasyondan fayda görecektir anlamlı koroner darlığı olan hastaların tayininde ek fayda sağlayabileceği düşünüldü. Tıkayıcı olmayan KAH'ı öngörmede yaş, diyabet yokluğu, hipertansiyon yokluğu, atipik angina ve düşük riskli test bulguları bağımsız etken olarak saptandı. Düşük riskli test, tıkayıcı olmayan KAH ile ilişkili en kuvvetli bağımsız öngördürücü idi.

Hasta bakım kalitesinin yükseltilmesinde gereksiz işlem riski ve koroner anjiyografi maliyetinin önlenmesi önemli yer tutmaktadır.<sup>8,9</sup> Öte yandan KAH tanısında gecikmenin hekime doğurabileceği sorunlardan kaynaklanan endişe ya da hasta ve/ya hasta yakınlarının girişimsel tedavi beklentileri koroner anjiyografi uygulama kararını etkileyebilmektedir.<sup>10</sup>

Bradley ve arkadaşları<sup>11</sup> emeklilerde uygulanan sağlık sisteminde (Veterans Affairs Healthcare System) her beş hastadan birinde normal koroner anjiyogram olduğunu göstermişlerdir. Çoğunluğunu erkek ve komorbiditesi yüksek hastaların oluşturduğu bu hasta grubuna göre, Amerika genelinde bu oran %39 olarak bildirilmiş, bazı merkezlerde %70'e ulaştığı gösterilmiştir.<sup>4,6</sup> Çalışma grubumuzda normal koroner anjiyogram % 22 olarak saptanmış olup, Bradley ve ark'nın sonuçlarıyla benzerdir.

Patel ve arkadaşları<sup>7</sup> 1128 hastanede gerçekleştirdikleri incelemelerinde elektif koroner anjiyografi uygulanan hastaların %57'sinde tıkayıcı olmayan KAH olduğunu göstermişlerdir. Bu oran çalışmamızda daha düşük (%39,8) saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların üçte ikisine görüntüleme testi uygulandığı belirtilmektedir.

Görüntüleme testlerin kullanımı hastanemizde daha yüksek oranda (%79) gerçekleştirilmiş olup, ağırlıklı olarak stres miyokard perfüzyon sintigrafisinin kullanıldığı, bunu treadmill egzersiz testinin takip ettiği görülmüştür. Stres ekokardiyografi laboratuvar yoğunluğu nedeniyle hastanemizde KAH tanı amaçlı kullanılmamaktadır.

Görüntüleme test sonuçları pozitif olup, tıkayıcı olmayan KAH saptanan hastalarda test sonuçları yanlış pozitif olabileceği gibi mikrovasküler iskemiden kay-

naklanıyor olabilir. Ayrıca aterosklerozun başlangıç evrelerinde izlenen endotel disfonksiyonu da görüntüleme testlerinde iskemik bulguya neden olabilir. Zira WISE çalışması, tıkayıcı olmayan KAH bulunan kadınlarda, IVUS ile pozitif yeniden şekillenmeye bağlı aterosklerozun ilerlemiş olabileceğini göstermiştir.<sup>12</sup>

Çalışmamızda düşük riskli test, tıkayıcı olmayan KAH olanlarda daha sık saptanırken, orta riskli test tıkayıcı KAH olanlarda daha fazla görüldü. Yüksek risk görüntüleme testi ise sadece tıkayıcı KAH olanlarda izlendi. Patel ve ark.<sup>7</sup> elektif koroner anjiyografi öncesi görüntüleme testi uygulanan hastaların sadece %9'unda yüksek risk bulguları saptanmış olup, bu hastaların da üçte birinde tıkayıcı olmayan KAH olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda Patel ve ark.'nın bulgularından farklı olarak yüksek riskli testi olanlarda tıkayıcı olmayan KAH saptanmamıştır.

Sonuç olarak, KAH şüphesi bulunan hastalarda, elektif koroner anjiyografi öncesi görüntüleme testi kullanımının doğru hastalarda uygulandığı ve test sonuçlarına göre risk tayininin doğru şekilde gerçekleştirildiği düşünülmüştür. Düşük riskli testin, tıkayıcı olmayan KAH ile ilişkili en kuvvetli bağımsız etken bulunması başta olmak üzere, elde edilen bulgular ışığında, görüntüleme testlerinin perkütan koroner girişim ya da koroner baypas cerrahiden fayda görecektir hastaların belirlenmesinde demografik ve klinik bulgulara ek fayda sağladığı düşünülebilir. Sonuçlarımız normal koroner anjiyogram oranının düşük olduğu merkezlerde işlem öncesi görüntüleme test kullanımının yüksek düzeyde olduğunu gösteren Bradley ve ark'nın bulgularını desteklemektedir.<sup>11</sup> Öte yandan test öncesi KAH olasılığı düşük hastalarda görüntüleme testlerinin sıkça kullanımının da yanlış pozitif test sonuçlarının artmasına, buna bağlı girişimsel uygulamaların çoğalmasına ve normal koroner anjiyogram oranının yükselmesine neden olabileceği unutulmamalıdır.<sup>13,14</sup>

Çalışmamızın tek merkezli olması ve retrospektif olarak gerçekleştirilmesi sınırlayıcı unsurlar olup, farklı merkezlerin dahil edildiği prospektif çalışmalar ile tıkayıcı olmayan koroner arter hastalığını öngörme ve tıkayıcı olmayan KAH saptanan olguların uzun dönem sonuçlarının ortaya konması yönünde çalışmalar planlanabilir.

## Kaynaklar

1. Fraker Jr TD, et al. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(23):2264-74
2. Klocke FJ, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1318-33
3. Cheitlin MD, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(10):1091-1110
4. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95
5. Lin GA et al. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008;300(15):1765-73
6. Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, et al. Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:801-9
7. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J* 2014;167:846-52
8. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-164
9. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/ SCAI/ AATS/ AHA/ ASE/ ASNC/ HFSA/ HRS/ SCCM/ SCCT/ SCMR/STS 2012 Appropriate Use Criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1995-2027
10. Lucas FL, Sirovich BE, Gallagher PM, Siewers AE, Wennberg DE. Variation in cardiologists' propensity to test and treat; is it associated with regional variation in utilization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:353-360
11. Bradley SM, Maddox TM, Stanislawski MA, et al. Normal coronary rates for elective coronary angiography in the Veterans affairs healthcare system. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:417-426
12. Khuddus MA, pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol* 2010;23(6):511-9
13. Diamond GA, Kaul S. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;363:93, author reply 94-95
14. Borges SM, Ferreira AM, de Araujo GP, et al. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease: an analysis of the ACROSS registry. *Rev Port Cardiol* 2013; 32:483-488