

Bridging Coronary Physiology Into Clinical Application of Acute Coronary Syndrome

Hardi Darmawan

Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Sitasi: Hardi D. 2019. *Bridging Coronary Physiology Into Clinical Application of Acute Coronary Syndrome*. Prosiding Ilmiah Dies Natalis FK Unsri Vol. 57. Palembang: Unsri Press

ABSTRACT

Normal arteries have three layers of structure, tunica intima, tunica media, and tunica adventitia. Intima tunica is the deepest layer of coronary arteries in which there are antithrombotic molecules such as heparin sulfate, thrombomodulin, and plasminogen activator. In addition, tunica intima also contains substances that regulate the contraction of tunica smooth muscle cell media, called nitric oxide (vasodilators) and prostacyclin (vasoconstrictors). Tunica intima and tunica media seem to be directly related to the atherosclerosis process. Meanwhile, the role of tunica adventitia is unknown. The accumulation of atherosclerotic lesions and hemodynamic stress factors and the degradation of extracellular matrix will cause susceptibility of atherosclerotic plaque fibrous capsules to rupture and form thrombus. Thrombus that occurs in the coronary condition causes acute coronary syndrome, characterized by typical symptoms such as chest pain depending on the thrombus formed. In studying acute coronary syndromes, of course it cannot be separated from understanding the physiology of coronary arteries and the process of atherosclerosis. Therefore, this article aims to briefly explain coronary physiology.

Keywords: physiology, application, acute coronary syndrome

ABSTRAK

Arteri normal memiliki tiga struktur lapisan yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Tunika intima merupakan lapisan terdalam dari pembuluh darah koroner yang didalamnya terdapat molekul yang bersifat antitrombotik seperti heparin sulfat, trombomodulin, dan *plasminogen activator*. Selain itu, tunika intima juga mengandung zat-zat yang mengatur kontraksi sel otot polos tunika media, yaitu nitrit oksida (vasodilator) dan prostasiklin (vasokonstriktor). Tunika intima dan tunika media tampaknya berhubungan langsung dalam terjadinya proses aterosklerosis. Sedangkan, peranan tunika adventisia belum diketahui secara pasti. Terakumulasinya lesi arteriosklerotik dan faktor stres hemodinamik dan degradasi matriks ekstraseluler akan menyebabkan kerentanan kapsul fibrosa plak aterosklerotik sehingga menjadi ruptur dan membentuk thrombus. Thrombus yang terjadi di koroner menyebabkan kondisi sindrom koroner akut, ditandai gejala yang khas seperti nyeri dada tergantung thrombus yang terbentuk. Dalam mempelajari sindrom koroner akut tentu tidak dapat dipisahkan dari pemahaman fisiologi pembuluh darah koroner dan proses aterosklerosis. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk menjelaskan secara singkat mengenai fisiologi koroner.

Kata kunci: fisiologi, aplikasi, sindrom koroner akut

PENDAHULUAN

Arteri koroner terdiri dari tunika intima, tunika media dan tunika adventisia. Tunika intima merupakan lapisan terdalam dari pembuluh darah koroner yang didalamnya terdapat molekul yang bersifat antitrombotik seperti heparin sulfat, trombomodulin, dan *plasminogen activator*. Selain itu, tunika intima juga mengandung zat-zat yang mengatur kontraksi sel otot polos tunika media, yaitu nitrit oksida (vasodilator) dan prostasiklin (vasokonstriktor). Tunika intima dan tunika media tampaknya berhubungan langsung dalam terjadinya proses aterosklerosis. Sedangkan, peranan tunika adventisia belum diketahui secara pasti dalam aterosklerosis.^{17,20}

Aterosklerosis merupakan proses inflamasi yang didahului disfungsi endotel dan penumpukan oksidasi lipid terutama terjadi pada arteri ukuran sedang dan besar seperti aorta, arteri karotis, arteri koroner dan arteri pada ekstremitas bawah. Aterosklerosis diawali dengan akumulasi lipid ekstraseluler dalam bentuk LDL (*low density lipoprotein* yang menembus tunika intima dan

berikatan dengan matriks proteoglikan intima arteri kemudian menyatu membentuk agregat. Ikatan inilah yang menyebabkan adanya LDL teroksidasi. LDL yang teroksidasi bersifat imunogenik menyebabkan aktivasi sel endotel, sel monosit/makrofag dan sel T yang selanjutnya akan terjadi proses perekrutan leukosit. Inisiasi dan perkembangan plak aterosklerotik umumnya memerlukan proses yang berlangsung bertahun-tahun dengan tanpa gejala yang dirasakan pasien. Komplikasi plak seperti kalsifikasi, ruptur, hemoragik dan emboli dapat mengakibatkan berkurangnya aliran darah secara akut atau perubahan integritas dinding pembuluh darah sehingga menunjukkan gejala klinis yang berbeda pada setiap sistem organ.^{13,17,20}

Trombosis merupakan komplikasi dari plak yang terjadi di miokardium menyebabkan terjadinya sindrom koroner akut. Dalam mempelajari sindrom koroner akut tentu tidak dapat dipisahkan dari pemahaman fisiologi pembuluh darah koroner dan proses aterosklerosis.

PEMBAHASAN

Struktur Arteri Normal

Arteri normal memiliki tiga struktur lapisan yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Tunika intima merupakan lapisan terdalam dari pembuluh darah yang terdiri dari selapis sel endotel. Sel endotel mempertahankan darah tetap cair dengan terdapatnya molekul yang bersifat antitrombotik seperti heparin sulfat, trombomodulin, dan *plasminogen activator*. Heparin sulfat berfungsi sebagai koofaktor untuk antitrombin III, yang mengikat dan menonaktifkan thrombin. Trombomodulin berfungsi mengikat molekul thrombin, sedangkan *plasminogen activator* mengkatalisasi plasminogen untuk membentuk plasmin yang berguna untuk melisis fibrin. Selain itu sel endotel juga mengandung zat-zat yang mengatur kontraksi sel otot polos tunika media, yaitu nitrit oksida (vasodilator) dan prostasiklin (vasokonstriktor).^{17,20}

Sel endotel yang sehat akan menolak adhesi leukosit sehingga tidak akan terjadi peradangan lokal. Tunika media terdiri atas lapisan konsentris sel-sel otot polos yang terdapat lapisan matriks ekstraseluler kaya elastin, bentuk sel otot polos yang pipih berkontribusi terhadap integritas struktur arteri. Tunika intima dan tunika media tampaknya berhubungan langsung dan berperan penting dalam terjadinya proses aterosklerosis, sedangkan tunika adventisia belum diketahui secara pasti peranannya dalam aterosklerosis meski terdapat banyak jenis sel di lapisan ini termasuk fibroblast, sel dendrit, sel monosit/makrofag, sel mast dan sel T. Ujung saraf dan vasa vasorum terdapat juga pada lapisan ini dan mungkin berperan penting dalam komponen inflamasi aterosklerosis.^{13,17,20}

Arteri koroner merupakan suatu pembuluh darah yang bermuara di pangkal aorta, tepatnya berada di belakang katup aorta. Arteri koroner memiliki fungsi yaitu mengatur aliran darah koroner agar pasokan (supply) maupun kebutuhan (demand) jaringan tetap seimbang agar oksigenisasi jaringan terpenuhi, sehingga setiap jaringan mampu melakukan fungsi secara optimal.¹³

Kebutuhan Oksigen Miokard

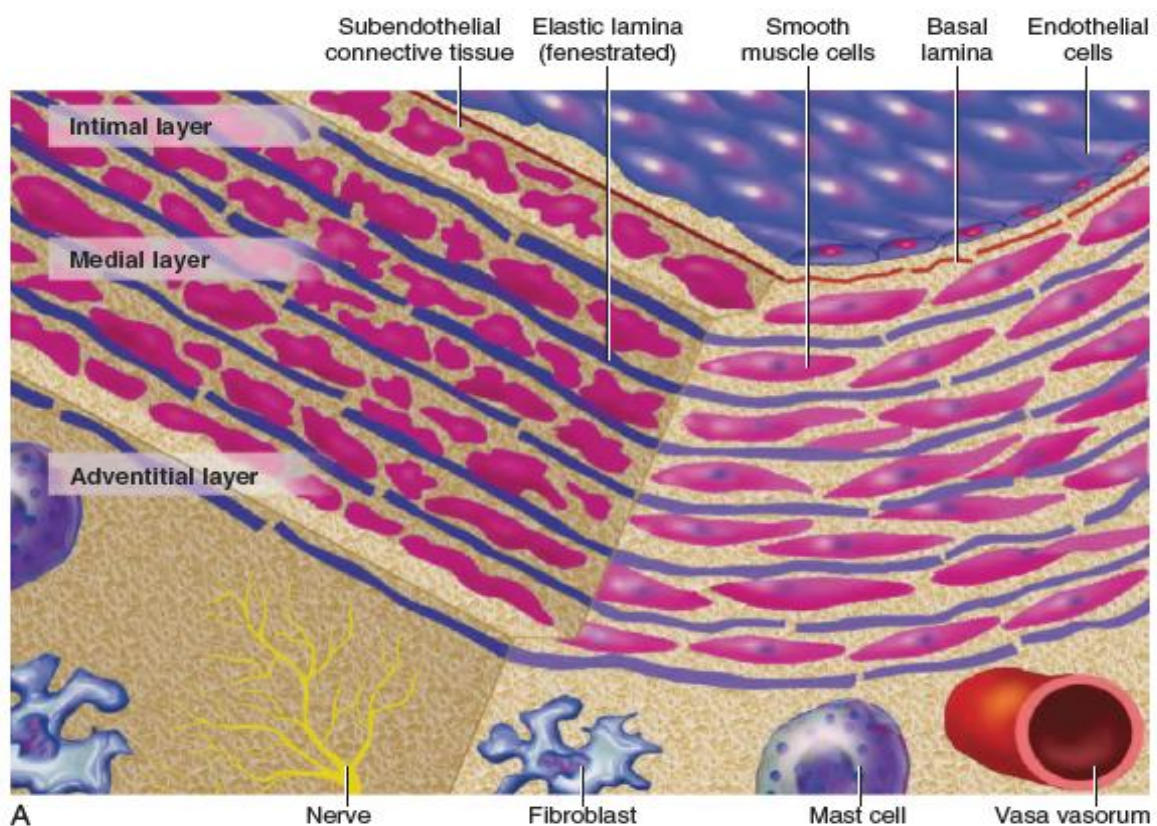
Terdapat tiga faktor utama yang mempengaruhi kebutuhan oksigen miokard, yaitu regangan ventrikel, denyut jantung, dan kontraktilitas (inotropik). Selain itu sejumlah kecil oksigen dikonsumsi untuk memproduksi energi metabolisme basal jantung dan deopalarisasi elektrik. Faktor pertama, regangan dinding ventrikel adalah gaya tangensial yang bekerja pada serat miokard yang cenderung menarik dan memisahkan miokard tersebut, dan energi yang dihasilkan untuk melawan gaya tersebut. Regangan dinding berhubungan dengan tekanan intraventrikel (P), radius ventrikel (r), dan ketebalan dinding ventrikel (h). Sehingga regangan dinding berbanding lurus dengan tekanan sistolik ventrikel. Contohnya keadaan yang meningkatkan tekanan di ventrikel kiri seperti stenosis aorta atau hipertensi, meningkatkan regangan dinding dan konsumsi oksigen. Faktor kedua adalah denyut jantung, jika denyut jantung meningkat, maka akan meningkatkan jumlah kontraksi

dan ATP yang dikonsumsi per menit, sehingga meningkatkan juga kebutuhan oksigen. Sebaliknya dengan memperlambat denyut jantung (seperti obat beta bloker) akan menurunkan penggunaan ATP dan konsumsi oksigen.¹³

Faktor ketiga yaitu kontraktilitas miokard, katekolamin yang bersirkulasi atau pemberian obat inotropik positif akan meningkatkan gaya kontraksi secara langsung yang meningkatkan penggunaan oksigen. Mekanisme autoregulasi dalam keadaan normal menyesuaikan tonus koroner untuk memenuhi suplai oksigen miokard dengan kebutuhan oksigen. Selama tekanan perfusi aorta sekitar 60 mmHg atau lebih, mekanisme ini menjaga kecepatan aliran koroner cukup konstan. Pada aterosklerosis koroner yang lanjut, akan terjadi penurunan perfusi di distal dari stenosis arteri diikuti disfungsi endotel akan membuat ketidakseimbangan antara suplai darah dan kebutuhan oksigen.¹³

Aterosklerosis

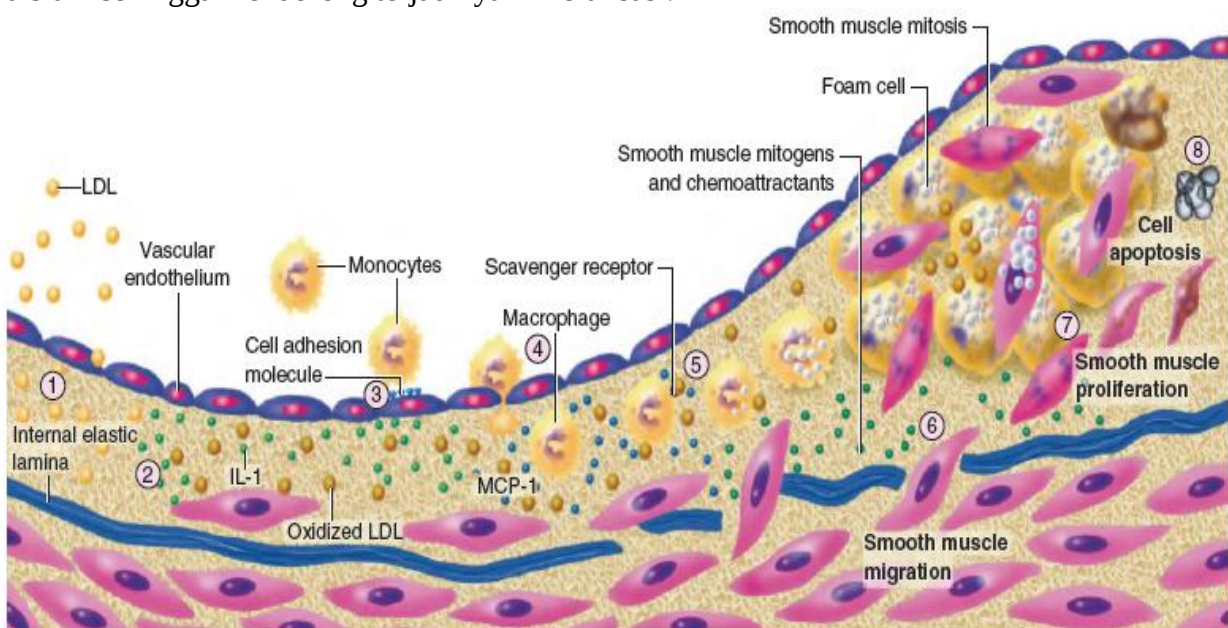
Aterosklerosis merupakan proses inflamasi yang didahului disfungsi endotel dan penumpukan oksidasi lipid terutama terjadi pada arteri ukuran sedang dan besar seperti aorta, arteri karotis, arteri koroner dan arteri pada ekstremitas bawah. Proses penyembuhan yang terjadi di dalam endotel dan otot polos terhadap inflamasi yang terjadi itulah menimbulkan aterosklerotik, sehingga terjadi penebalan dan kekakuan dinding arteri serta pembentukan kalsifikasi dan plak. Akumulasi sel, serat matriks, lipid dan jaringan di intima menandakan terjadinya proses aterosklerosis tersebut selanjutnya mengakibatkan penyempitan lumen dan obstruksi aliran darah, ulserasi, embolisasi, dan thrombosis. Arteri terdiri dari tiga lapisan yaitu tunika intima, tunika media dan tunika adventitia. Tunika intima diikuti sel endotel, leukosit dan sel otot poloslah yang paling berperan penting pada proses aterosklerosis.^{13,17,20}



Gambar 1. Lapisan arteri yang terdiri dari tunika intima, tunika media dan tunika adventisia.¹⁷

Aterosklerosis diawali dengan akumulasi lipid ekstraseluler dalam bentuk LDL (*low density lipoprotein*) yang menembus tunika intima dan berikatan dengan matriks proteoglikan intima arteri kemudian menyatu membentuk agregat. Ikatan inilah yang menyebabkan adanya LDL teroksidasi. LDL teroksidasi bersifat imunogenik yang menyebabkan aktivasi sel endotel, sel monosit/makrofag dan sel T yang selanjutnya akan terjadi proses perekrutan leukosit. Perlekatan tersebut diatur oleh suatu ekspresi molekul adhesi leukosit tertentu dalam permukaan sel endotel, yaitu molekul adhesi seperti P-selektin, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) dan intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1). Lokasi perkembangan lesi aterosklerosis bervariasi, tergantung seperti riwayat genetik, imunitas, hiperkolestolemia dan stress oksidatif, namun cenderung terjadi di tempat dengan *shear stress* yang rendah dan tempat dengan pola aliran darah yang bergerak secara turbulen.^{13,17,20}

Tingginya kolesterol terjebak dalam sel dan jumlah yang dilepaskan ke akseptor ekstraseluler diyakini menyebabkan pembentukan sel busa (*foam cell*) oleh karena adhesi monosit dalam lapisan intima arteri yang selanjutnya berubah menjadi makrofag fagosit dan menyerap OxLDL. Selanjutnya terjadi proses atheroma dan mineralisasi plak. Mineralisasi plak ini pada gambaran mikroskopik memiliki ciri-ciri morfologi seperti pembentukan tulang. Beberapa bagian sel otot polos dapat mendorong peningkatan sekresi sitokin, seperti protein tulang morfogenetik dan mengandung protein dengan residu *gamma carboxylated glutamic acid* khususnya dalam eksekusi kalsium sehingga mendorong terjadinya mineralisasi.^{1,2,17,20}



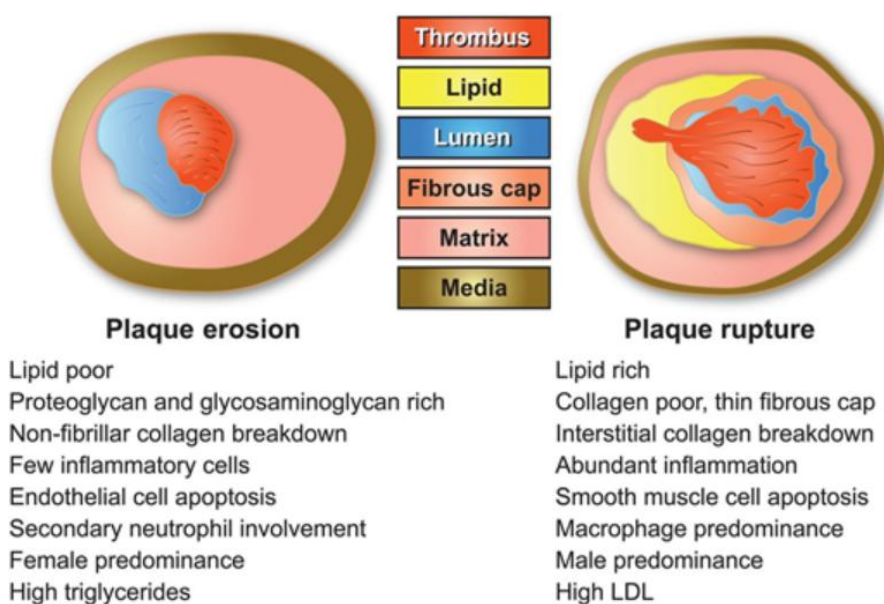
Gambar 2. Proses aterosklerosis..¹⁷

Inisiasi dan perkembangan plak aterosklerotik umumnya memerlukan proses yang berlangsung bertahun-tahun dengan tanpa gejala yang dirasakan pasien. Terdapat dua tipe plak pada aterosklerosis, yaitu plak nonstenosis atau plak rupture dan plak stenosis atau plak stabil. Plak nonstenosis atau dikenal plak yang rentan rupture (*vulnerable plaque*), memiliki kapsul fibrosa yang tipis, sedangkan plak stabil atau plak stenosis, memiliki ciri kapsul fibrosa yang tebal, inti lipid yang kecil dan mengandung banyak kolagen yang mensintesis sel otot polos dan sel inflamasi yang sedikit. Lesi dengan plak stenosis >60% dapat menyebabkan hambatan aliran saat kebutuhan darah meningkat. Komplikasi plak seperti kalsifikasi, ruptur, hemoragik dan emboli dapat mengakibatkan berkurangnya aliran darah secara akut atau perubahan integritas dinding pembuluh darah sehingga menunjukkan gejala klinis yang berbeda pada setiap sistem organ. Gejala yang terlihat yaitu

klaudikasio intermiten pada ekstremitas bawah, stroke pada otak, angina pectoris dan infark miokard pada miokard, hipertensi dan infark pada ginjal, serta nyeri abdomen pada intestinal. Semua tergantung dengan derajat stenosis dan adanya pembuluh darah kolateral yang tersedia.^{17,20}

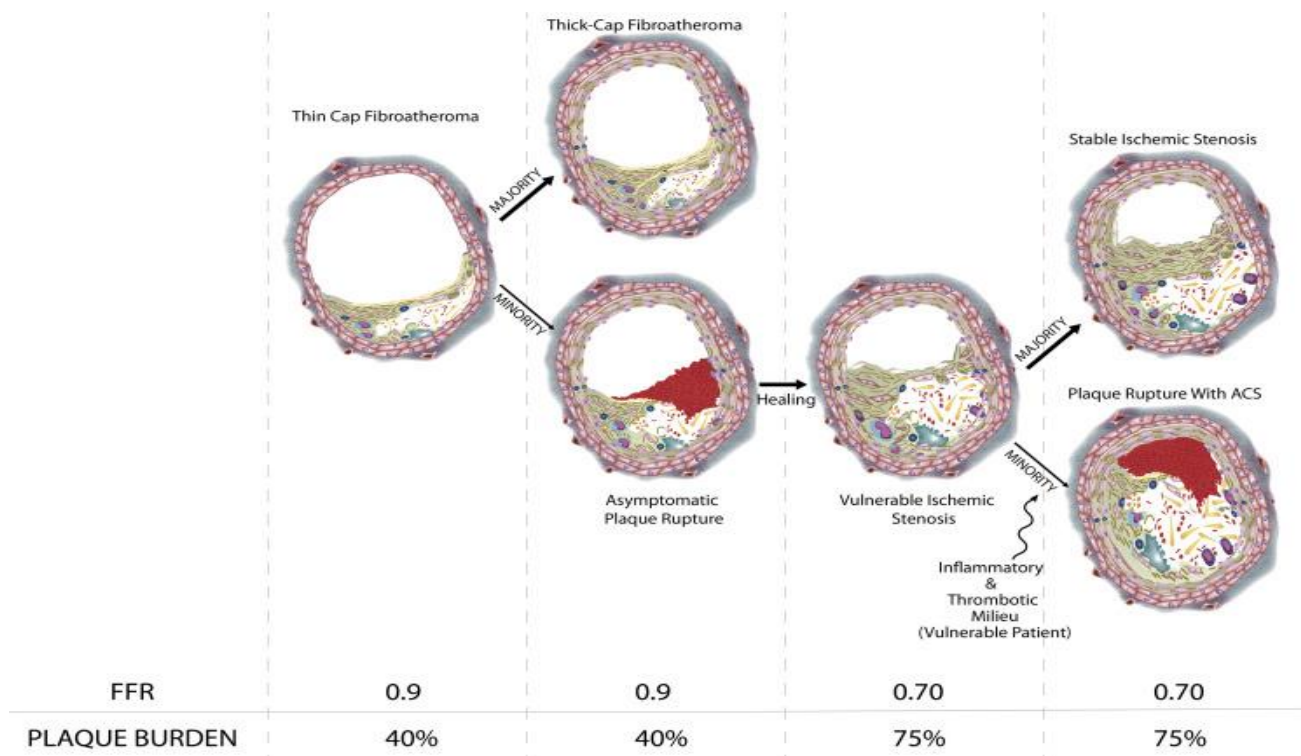
Sindrom Koroner Akut

Patogenesis sindrom koroner akut saat ini menekankan trombosis sebagai mekanisme penting transisi aterosklerotik yang kronis menjadi akut. Plak yang memiliki kapsul fibrosa yang tipis, akumulasi lipid besar, sel inflamasi yang banyak, dan relatif sedikit sel otot polos diketahui penyebab terjadinya trombosis koroner yang fatal. Terdapat tiga penyebab terjadinya trombosis akut yang disebabkan gangguan plak aterosklerosis. Pertama, sekitar dua pertiga infark miokard akut terjadiruptur dari kapsul fibrosa plak. Apoptosis dari makrofag menghasilkan mikropartikel trombogenik yang menyebabkan gangguan plak sehingga trombosis. Kedua adalah terjadinya erosi superfisial plak ditandai dengan thrombus yang besar terdiri dari sel otot polos serta inflamasi yang sangat sedikit. Ketiga adalah nodul kalsifikasi yang tidak diketahui namun sering terdapat fibrin, osteoklas diantara kalsifikasi. Lesi aterosklerotik dengan nodul kalsifikasi umumnya terjadi pada laki-laki, dan dapat ditemukan di pertengahan arteri koroner kanan atau arteri koroner desendens anterior kiri.^{17,20}

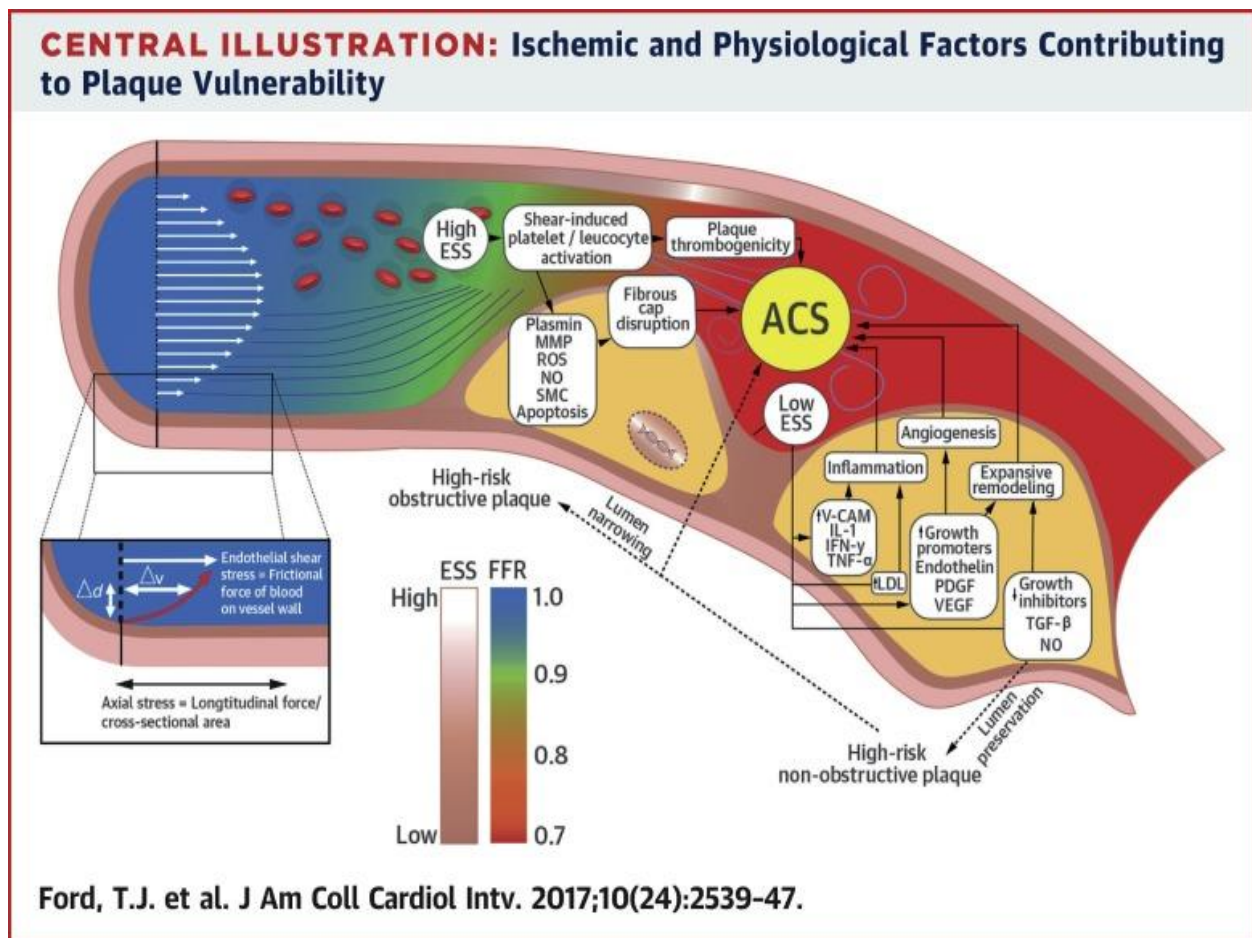


Gambar 3. Perbedaan plak erosi dan plak rupture.¹⁶

Ruptur plak dianggap pemicu utama trombosis. Ruptur plak ini terjadi pada plak yang rentan atau *vulnerable plaque*, yang memiliki kapsul fibrosa tipis (<65 mikrometer), inti nekrotik besar (30% lebih besar dari plak) dan banyaknya sel inflamasi terutama makrofag dan limfosit T. Ciri yang lain adalah berkurangnya sel otot polos, yang menyebabkan melemahnya kapsul fibrosa dan cenderung terjadinya ruptur plak trombus koroner. Stres hemodinamik dan degradasi matriks ekstraseluler meningkatkan kerentanan kapsul fibrosa untuk ruptur dan membentuk thrombus. Erosi plak superfisial yaitu trombus akut yang berhubungan dengan intima, kaya sel otot polos dan matriks proteoglikan serta tidak memiliki lapisan endotel, dengan inflamasi minimal dengan ciri sedikit atau tidak adanya makrofag dan limfosit. Plak yang mengalami robekan menyebabkan agregasi trombosit. Spasme arteri koroner juga berperan penting dalam patofisiologi sindrom koroner akut.^{17,20}



Sindrom koroner akut adalah spectrum kondisi klinis dalam rangkaian kesatuan berhubungan dengan kerusakan miokard. Sindrom koroner akut dibedakan berdasarkan klinis, elektrokardiogram, dan hasil temuan laboratorium yaitu infark miokard akut dengan ST elevasi (IMA-EST) dan infark miokard akut tanpa ST elevasi (dibedakan menjadi angina pectoris tidak stabil (APTS) dan IMA-NEST. Prinsip tataaksana pada APTS dan IMA-NEST terdiri dari obat-obatan anti iskemia dengan tujuan mengembalikan keseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard, terapi anti trombotik untuk mencegah penambahan dan memfasilitasi penghancuran koroner yang menutup secara parsial. Nitrat meringankan angina melalui venodilatasi dengan menurunkan kebutuhan oksigen miokardium dengan aliran balik vena ke jantung, sehingga menurunkan regangan dinding ventrikel dan mencegah vasospasme melalui venodilatasi Koroner. Terapi anti iskemia lain adalah beta bloker dan CCB. Pada terapi anti trombotik meliputi obat-obat antiplatelet dan antikoagulasi bertujuan mencegah progresifitas thrombus intrakoroner yang menutup secara parsial. Berbeda dengan APTS dan IMA-NEST, arteri yang terkena pada IMA-EST, tersumbat total, untuk mengurangi kerusakan miokard, fokus utama penanganan adalah mencapai reperfusi dengan sangat cepat, baik secara mekanis dengan revaskularisasi perkutan atau secara medikamentosa dengan fibrinolitik.⁹



KESIMPULAN

Arteri normal memiliki tiga struktur lapisan yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Tunika intima merupakan lapisan terdalam dari arteri yang berhubungan langsung dengan kejadian arterosklerosis. Hal ini disebabkan karena akumulasi LDL hingga terbentuknya LDL teroksidasi menyebabkan aktivasi sel endotel dan ekspresi dari banyak faktor proinflamasi yang merangsang terbentuknya lesi aterosklerotik. Terakumulasinya lesi arterosklerotik disertai faktor hemodinamik dan degradasi matriks ekstraseluler akan menyebabkan kerentanan kapsul fibrosa plak aterosklerotik sehingga menjadi nekrotik dan membentuk thrombus. Thrombus di dalam arteri inilah yang akan menyebabkan kondisi sindrom koroner akut, ditandai gejala yang khas seperti nyeri dada tergantung lokasi yang terbentuk. Manajemen pencegahan yang sebenarnya dilakukan sesuai dengan konsep *Vulnerable Plaque* terutama kondisi sindrom koroner akut tanpa ST elevasi yaitu dengan pemberian anti iskemik, anti trombotik dan terapi tambahan seperti pemberian statin dan ACE-inhibitor. Namun pada kondisi sindrom koroner akut dengan ST elevasi fokus utama adalah reperfusi untuk mencegah kerusakan lebih dari miokard.

DAFTAR PUSTAKA

1. B.R. Kwak, M. Back, M.L. Bochaton-Piallat, *et al.* Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications *Eur Heart J*, 35 (2014), pp. 3013-3020 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
2. A.P. Burke, F.D. Kolodgie, A. Farb, *et al.* Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression *Circulation*, 103 (2001), pp. 934-940 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
3. E. Falk, M. Nakano, J.F. Bentzon, A.V. Finn, R. Virmani Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view *Eur Heart J*, 34 (2013), pp. 719-728 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
4. F.J. Gijzen, J.J. Wentzel, A. Thury, *et al.* Strain distribution over plaques in human coronary arteries relates to shear stress *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295 (2008), pp. H1608-H1614 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
5. G. Manoharan, A. Ntalianis, O. Muller, *et al.* Severity of coronary arterial stenoses responsible for acute coronary syndromes *Am J Cardiol*, 103 (2009), pp. 1183-1188 [ArticleDownloadPDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
6. G.W. Stone, A. Maehara, A.J. Lansky, *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 226-235 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
7. Hinsberg VWM, editor. Physiology of Blood Vessels. In: Krams R, Bäck M, editors. The ESC Textbook of Vascular Biology. Oxford, UK ; 2017; p 18
8. Hansson GK. Libby, P. Inflammation and Plaque Vulnerability. *Journal of Internal Medicine*. 2015
9. Ibanez B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2018. *Ehj*. Available at: doi:10.1093/eurheartj/ehx393. p 119-177
10. J.J. Wentzel, Y.S. Chatzizisis, F.J. Gijzen, G.D. Giannoglou, C.L. Feldman, P.H. Stone Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res*, 96 (2012), pp. 234-243 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
11. K. Fujii, Y. Kobayashi, G.S. Mintz, *et al.* Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: a comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes *Circulation*, 108 (2003), pp. 2473-2478 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
12. Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease. 6th ed. Wolters Kluwer (Philadelphia). 2016.
13. Libby, P. Requiem for the "Vulnerable Plaque". *EHJ*, 36(3). 2015. 2984-7
14. M.A. Gimbrone Jr., J.N. Topper, T. Nagel, K.R. Anderson, G. Garcia-Cardena Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis *Ann N Y Acad Sci*, 902 (2000), pp. 230-239 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
15. M. Takano, D. Murakami, M. Yamamoto, Y. Seino, K. Mizuno Natural history of a thin-cap fibroatheroma: serial observations by optical coherence tomography *Circ Cardiovasc Interv*, 4 (2011), pp. 638-639 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
16. Moreno, R. Vulnerable Plaque: Definition, Diagnosis, and Treatment. 2010.
17. Man DL, Zipes, et al. Braunwald's Heart Disease A textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Elsevier (Philadelphia). 2015. p141.
18. N.P. Johnson, G.G. Toth, D. Lai, *et al.* Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. 1641-1654 [ArticleDownloadPDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
19. P.H. Stone, S. Saito, S. Takahashi, *et al.* Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque



- characteristics: the PREDICTION study *Circulation*, 126 (2012), pp. 172-181 [View Record in Scopus](#)[Google Scholar](#)
20. Sunu I. Buku Ajar Kardiovaskular Jilid 2. Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular. Sagung Seto. 2017.
 21. Y.S. Chatzizisis, A.U. Coskun, M. Jonas, E.R. Edelman, C.L. Feldman, P.H. Stone Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior *J Am Coll Cardiol*, 49 (2007), pp. 2379-2393 [ArticleDownloadPDF](#)[View Record in Scopus](#)[Google Scholar](#)
 22. Y. Li, J.L. Gutiérrez-Chico, N.R. Holm, *et al.* Impact of side branch modeling on computation of endothelial shear stress in coronary artery disease *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 125-135 [ArticleDownloadPDF](#)[CrossRef](#)[View Record in Scopus](#)[Google Scholar](#)