



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RADİAL YOLDAN KORONER ANJİOGRAFİ YAPILAN
HASTALARDA, RADİAL ARTER VAZOSPAZMI VE ADROPİN
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fuat BİCE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet EYÜBOĞLU

TOKAT

2021

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, bir abi olarak gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Mehmet EYÜBOĞLU' na, kardiyoloji asistanlığı eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kıymetli hocam Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ataç ÇELİK'e ve Doç. Dr. Arif ARISOY, Dr. Öğr. Üy. Metin KARAYAKALI, Dr. Öğr. Üy. Kayıhan KARAMAN, Dr. Öğr. Üy. Çağrı ZORLU hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Adropin kitinin biyokimya laboratuvarında çalışılmasında yardımcı olan Dr. Öğr. Üy. Zeliha Cansel ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, anjiyografi teknikerlerimize ve personel arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürecimin her aşamasında yanımda olan hayat arkadaşım, sevgili eşime bu zor çalışma döneminde her zaman yanımda olduğu ve umutsuz anlarımın umudu olduğu için, kardeşlerime hep benim arkamda olduklarını hissettirdikleri için, canım anem ve babama tüm eğitim, öğretim ve meslek hayatım boyunca desteklerini esirgemeyip beni bugünlere getirdikleri ve bu gururu ve mutluluğu yaşattıkları için teşekkür ederim.

ÖZET

RADİAL YOLDAN KORONER ANJİOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA, RADİAL ARTER VAZOSPAZMI VE ADROPİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Koroner anjiyografi; koroner arter anomalisi ya da aterosklerotik koroner arter hastalığı olup olmadığını gösteren, tanı ve tedavinin planlanmasında kullanılan ve koroner arter hastalığı tanısında altın standart olmaya devam eden bir görüntüleme yöntemidir. Koroner anjiyografi birçok arteriyel yol ile yapılabilmekte (femoral, radial, brakial vs) olup genel olarak radial anjiyografi ile, femoral yoldan anjiyografiye kıyasla kanama komplikasyonları başta olmak üzere komplikasyon sıklığı daha az olup daha iyi sonuçları ile ilişkili gibi görünmektedir. Ancak, radial anjiyografide de başta radial arter spazmı olmak üzere, radial arter perforasyonu, radial arter psödoanevrizması, arteriyovenöz fistül, granülom oluşumu, erişim bölgesi kanaması, sinir hasarı, bölgesel kompleks ağrı sendromu, kompartman sendromu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Radial arter spazmı transradial yolun en yaygın komplikasyonu olup başarısızlığın ve transfemoral girişime geçişin sık bir nedenidir. Adropin, esas olarak kalp, beyin, karaciğer ve koroner endotel hücrelerinde eksprese edilen endojen bir biyoaktif maddedir. Adropin, endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesini artırarak nitrik oksit salınımını arttırmakta, indirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yapmaktadır ve potansiyel bir endotel koruyucu rolü vardır. Dolaşımdaki düşük adropin seviyeleri endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Çalışmamızın amacı adropin düzeyinin, radial yoldan koroner anjiyografi yapılacak hastalarda radial arter vazospazmı ile olan ilişkisini araştırmaktır. Böylelikle, serum adropin düzeyinin radial vazospazm gelişmesini öngördürüp öngördürmediği araştırılmış olacaktır.

Çalışma Planı: Çalışmamıza, 15/02/2020 tarihi ile 01/01/2021 tarihi arasında, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine anjina ve anjina ekivalanı ile başvurmuş, değerlendirme sonucunda stabil koroner arter hastalığı tanısı alan ve koroner anjiyografi endikasyonu almış hastalar arasından radial yoldan koroner anjiyografi sırasında radial arter spazmı gelişen ardışık 39 hasta ile radial arter spazmı oluşmayan yaş ve cinsiyet kontrollü ardışık 42 hasta prospektif olarak dahil edilmiştir. Bütün hastaların demografik verileri ve risk faktörleri hasta kabulünde kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların adropin düzeyleri ölçülmüş olup serum adropin düzeyleri ve RAS arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bulgular: Adropin düzeyleri radial arter spazmı grubunda daha düşük saptanmasına rağmen, spazm olan ve olmayan hastalar arasında adropin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.105$). İnflamatuar parametreler açısından bakıldığında ise monosit sayısı ve MHR (monocyte/HDL kolesterol ratio) düzeyleri radial arter spazmı grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.010$).

Sonuç: Serum adropin seviyesi radial arter spazmı olan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Ancak, monosit sayısı ve MHR düzeyleri radial arter spazmı olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiş olup, her iki belirteç ile radial arter spazmı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, endotel fonksiyoları üzerine etki edebilen inflammatuar belirteçlerin radial girişim uygulanacak hastalarda faydalı bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Koroner arter hastalığı, koroner anjiyografi, radial anjiyografi, radial arter vazospazmı, adropin

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN RADIAL ARTERIAL SPASM AND ADROPIN LEVELS IN PATIENTS UNDERGOING RADIAL CORONARY ANGIOGRAPHY

Objectives: Coronary angiography is the gold standard imaging method for the diagnosis of atherosclerotic coronary artery disease and coronary artery anomalies. Coronary angiography can be performed through various arterial sites (femoral, radial, brachial, etc.) and the frequency of complications, especially bleeding complications, is less frequent with radial angiography compared to femoral angiography, and transradial procedure seems to be associated with better outcomes. However, radial artery spasm, radial artery perforation, radial artery pseudoaneurysm, arteriovenous fistula, granuloma formation, access site bleeding, nerve damage, regional complex pain syndrome and compartment syndrome can be seen during radial angiography. Radial artery spasm is the most common complication of the transradial procedures and is a common cause of failure and transition to transfemoral intervention. Adropin is an endogenous bioactive substance that is mainly expressed in heart, brain, liver and coronary endothelial cells. Adropine increases the release of nitric oxide by increasing endothelial nitric oxide synthetase activity, induces vasodilation in the vascular wall with an indirect effect, and has a potential endothelial protective role. Low circulating levels of adropine are associated with endothelial dysfunction. The aim of our study is to investigate the effect of adropine levels on radial artery vasospasm in patients undergoing transradial coronary angiography. Therefore, the main goal was to describe whether adropin levels predict radial artery spasm in patients undergoing transradial coronary angiography.

Methods: Between 15 February 2020 and 01 January 2021, among patients referred for coronary angiography in cardiology department of Tokat Gaziosmanpaşa University hospital, 39 consecutive patients who experienced radial artery spasm during transradial coronary angiography and 42 consecutive age and gender matched controls who did not experienced radial artery spasm were prospectively included in the study. Demographic characteristics of patients were recorded on admission. The serum

adropin levels of all study participants were measured and the association between adropin levels and radial artery vasospasm was investigated.

Results: Although adropine levels were found to be lower in the radial artery spasm group, no statistically significant difference was observed between the groups regarding the adropin levels ($p = 0.105$). However, monocyte count and MHR (monocyte / HDL cholesterol ratio) levels were found to be statistically significantly higher in the radial artery spasm group compared to controls ($p = 0.001$ and $p = 0.010$, respectively).

Conclusion: Although serum adropin levels were found to be lower in patients with radial artery vasospasm, there was no statistically significant difference between the groups regarding the adropin levels. However, monocyte count and MHR levels were significantly higher in patients with radial artery vasospasm compared to controls, and both inflammatory markers had a statistically significant positive correlation with radial artery vasospasm. The results of our study demonstrated that inflammatory markers that are associated with endothelial functions may provide useful information in patients undergoing transradial procedures.

Keywords: Coronary artery disease, coronary angiography, radial angiography, radial artery vasospasm, adropin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİLLER	X
TABLolar.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Aterosklerotik Kalp Hastalığı.....	2
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2 Ateroskleroz patofizyolojisi	3
2.1.2.1 Plak yapısı ve Tromboze Plaklar.....	6
2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	8
2.1.3.1 Yaş.....	9
2.1.3.2 Cinsiyet.....	10
2.1.3.3 Aile Öyküsü	10
2.1.3.4 Sigara Ve Tütün Kullanımı	10
2.1.3.5 Hipertansiyon.....	10
2.1.3.6 Diyabet	11
2.1.3.7 Dislipidemi.....	12
2.1.3.8 Obezite.....	12
2.1.3.9 Sedanter Yaşam Tarzı	13
2.1.3.10 Yeni Kardiyovasküler Risk Göstergeleri	13
2.1.4 İskemik Kalp Hastalığı	15
2.1.4.1 Kronik (stabil) Koroner Sendromlar	17
2.1.4.1.1 Tanım.....	17
2.1.4.1.2 Epidemiyoloji	18
2.1.4.1.3 Belirti Ve Bulgular	18
2.1.4.1.4 Tetkikler	22

2.1.4.1.5 Doğal Seyir Ve Prognoz	23
2.1.4.2 Akut Koroner Sendromlar	23
2.2 Koroner Anjiyografi	23
2.3 Radial Arter Anatomisi ve Spazmı.....	25
2.3.1 Anatomi ve Histolojisi.....	25
2.3.2 Radial Arter Spazmı	27
2.4 Adropin	28
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1 Radial Anjiyografi Prosedürü	31
3.2 Adropin Düzeylerinin Çalışılması	32
3.3 İstatistiksel Analiz.....	32
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA.....	38
6.ÇALIŞMA SINIRLILIKLARI	42
7.SONUÇ	43
KAYNAKÇA	44

KISALTMALAR

AKS: Akut Koroner Sendrom

AMİ: Akut Miyokart İnfarktüsü

AP: Anjina Pektoris

CRP: C-Reaktif Protein

EKG: Elektrokardiyografi

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz

ERK1/2: Extracellular Signal-Regulated Protein Kinases 1 And 2

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

hsCRP: High Sensitif C-Reaktif Protein

ICAM-1: intraselüler Adezyon Molekülü-1

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

İL: İnterlökin

KAG: Koroner Anjiyografi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KKS: Kronik Koroner Sendrom

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

MHR: Monocyte/HDL Cholesterol Ratio

NO: Nitrik Oksit

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitör

PDGF: Trombositten Salınan Büyüme Faktörü

PI3K-Akt: Fosfoditilinozitol-3-Kinaz-Akt/Protein Kinaz B

RAS: Radial Arter Spazmı

SAP: Stabil Anjina Pektoris

sCAM-1: Sitokinler ile Eriyebilir İntraselüler Adezyon Molekülü-1

TGF: Transforming Büyüme Faktörü

TRA: Transradial Koroner Anjiografi

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

USAP: Unstabil Anjina Pektoris

VCAM-1: Damar Hücre Adezyon Molekülü-1

VGFR-2: Vasküler Endoteliyal Growth Factor-2



ŞEKİLLER

Şekil 1.TEKHARF Çalışmasında Ölüm Sebebi Dağılımı (1990-2016, n= 906)

Şekil 2. Ateroskleroz Evreleri

Şekil 3. Stabil ve Unstabil plak

Şekil 4. Koroner Anjiyografik Görüntü

Şekil 5. Radial Arter Anatomisi

Şekil 6. Nitrik Oksit Sentezi ve Adropin Molekülü



TABLÖLAR

Tablo 1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Tablo 2. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2018 Hipertansiyon Kılavuzu: HT Sınıflandırması

Tablo 3. İskemik Kalp Hastalığının Ateroskleroz Dışı Etyolojileri

Tablo 4. İskemik Kalp Hastalığının Klinik Tabloları

Tablo 5. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2019 kronik koroner sendromlar (KKS) kılavuzu: KKS klinik sınıflaması, KKS Şüphesi Olan Hastalarda En Sık Karşılaşılan Klinik Tablolar

Tablo 6. Anjina Pektoris Ayırıcı Tanısı

Tablo 7. Göğüs Ağrısının Klinik Sınıflaması

Tablo 8. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Anjina Pektoris Fonksiyonel Kapasite Sınıflaması

Tablo 9. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Tablo 10. Hastaların Temel Ekokardiyografik Verileri

Tablo 11. Erkek ve Kadın Cinsiyetin Adropin Düzeyi Açısından Karşılaştırılması

Tablo 12. Erkek ve Kadın Cinsiyet Alt Gruplarına Göre Adropin Düzeyleri

Tablo 13. Çok Değişkenli Analizde Radial Spazm Belirteçleri

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner anjiyografi (KAG), koroner arter anomalisi ya da aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) olup olmadığını gösteren, tanı ve tedavinin planlanmasında kullanılan ve KAH tanısında altın standart olmaya devam eden bir görüntüleme yöntemidir. Koroner prosedürler için transradial koroner anjiyografi (TRA), transfemoral yaklaşıma göre birçok avantaja sahip olsa da, hala koroner girişimlerde kullanılan baskın yol değildir. Radial arter spazmı (RAS) TRA'nın önemli bir komplikasyonu ve kısıtlamasıdır. Radial arter benzer arter grupları ile karşılaştırıldığında geniş müsküler mediası, daha küçük kalibrasyonu ve daha yüksek reseptör aracılı vasküler hareketi olduğundan, spazm gelişimine daha yatkındır (1). RAS'ın tüm transradial prosedür başarısızlıklarının %38'ine kadar sorumlu olabileceği gösterilmiştir (2,3). RAS klinik olarak ciddi ön kol ağrısı ve alışılmadık şekilde kataterin veya kılıfın manipülasyonunun zorlaşması ile kendini gösterir.

76 aminoasitten oluşan bir protein olan adropin, enerji dengesi ile ilgili genler tarafından kodlanır ve enerji homeostazında yer alan bir düzenleyici polipeptittir (4). Adropin, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde, insülin direncinin azaltılmasında, vasküler endotel hücrelerinin korunmasında ve anti-inflamatuar etkilerde rol oynamaktadır (4,5). Dolaşımdaki düşük adropin seviyeleri endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (4).

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda koroner yavaş akım fenomeni (6), kardiyak sendrom X (7) ve aterosklerotik KAH (4) ile adropin düzeyi arasında ilişki bulunmuştur. Fakat endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen RAS ile adropin düzeyleri arasındaki ilişki herhangi bir çalışmada araştırılmamıştır. Çalışmamızın amacı, radial yoldan KAG yapılacak hastalarda, serum adropin düzeyinin RAS'ı öngördürüp öngör-dürmeyeceğini araştırmaktır ve KAG'da girişim yolu için serum adropin düzeyinin yol gösterici olup olmayacağının anlaşılması amaçlanmaktadır.

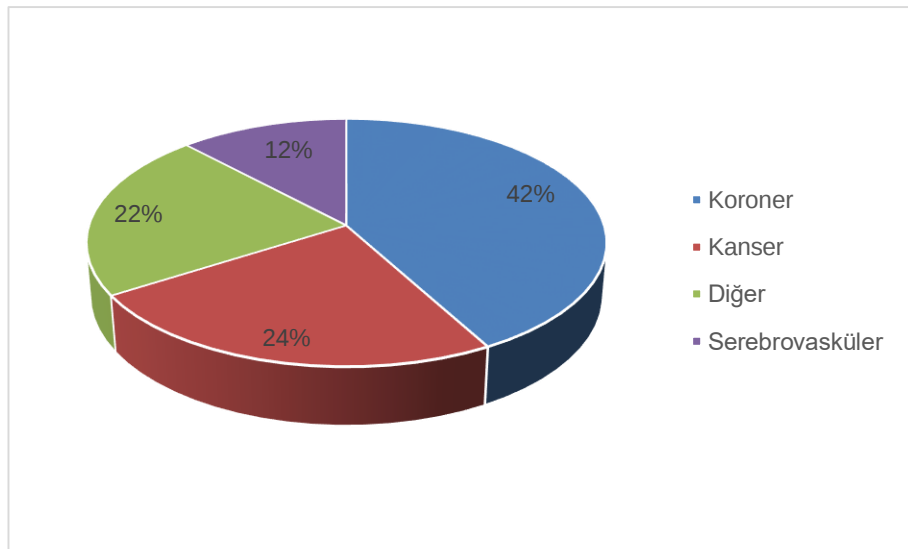
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aterosklerotik Kalp Hastalığı

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Ateroskleroz arteriyel duvarın ilerleyici, lipit bağımlı, kronik inflamatuvar hastalığı olup, multifokal plak gelişimi ile karakterizedir. KAH epikardiyal arterlerde aterosklerotik plak birikimi ile karakterize edilen patolojik bir süreçtir. Hastalığın ilerleme hızı hastadan hastaya çok değişmektedir. KAH, gelişmiş ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Kardiyovasküler hastalıkların oranı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir (8). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında 1990-2016 arasındaki ölümlerin % 42'sinin KAH'dan kaynaklandığı gösterilmiştir (9). Avrupa ülkelerinde Koroner kalp hastalığından (KKH) yıllık ölüm oranının 45-74 yaş aralığında erkeklerde binde 2-8, kadınlarda binde 0.6-3 arasında değiştiği bildirilmiştir (9,10). Yine ülkemizdeki TEKHARF kohortunda 45-74 yaş aralığında bu oranın erkeklerde binde 7.6, kadınlarda binde 3.8 olduğu görülmüştür (9). Ülkemizde her yıl 180 bin yeni koroner olay, 215 bin koroner nedeni ölüm izlenmekte ve KAH tanılı birey sayısı her yıl 140 bin artmaktadır (9). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için nedensel ve modifiye edilebilir risk faktörleri (sigara, dislipidemi, hipertansiyon (HT), diyabet, kötü diyet, fiziksel hareketsizlik, psikososyal stres, abdominal obezite vb.) iyi bilinmektedir ve her iki cinsiyet için kalp hastalıklarının birçoğuna neden teşkil etmektedir (11).

Şekil 1. TEKHARF çalışmasında ölüm sebebi dağılımı (1990-2016, n= 906)



2.1.2 Ateroskleroz patofizyolojisi

Ateroskleroz başlıca elastik arterlerin intimal tabakasını etkiler. Koroner arterler, serebral, renal arterler, karotis, aorta ve alt ekstremité arterlerinde daha sıklıkla gözük-mektedir. Aterosklerozun anne karnında başladığı düşünülmektedir. Aterosklerozda ana etmen endotelial disfonksiyondur. Aterosklerozun gelişim evreleri yağlı çizgilen-meler, fibroaterom ve komplike lezyonlardır (şekil 2).

Şekil 2. Ateroskleroz Evreleri



Aterosklerozun bebeklerde ve çocuklarda yağlı çizgilenmeler şeklinde ortaya çıktığı saptanmıştır (12). Buna karşılık fibröz plak ve komplike lezyonlara daha çok 3.dekad ve sonrasında rastlanmaktadır. Histolojik olarak en erken lezyon, lipid yüklü makrofaj köpük hücrelerinin ve T lenfositlerin subendotelial birikmesidir. İkinci aşamada darlık oluşturmayan lezyonlar olan yağlı çizgiler yaşamın ilk dekadının sonunda aortada, ikinci dekadda koroner arterlerde ve üçüncü dekadda serebral dolaşımda görülmeye

başlar. Bu lezyonlar ilerleyerek hücrel yıkıntılar, kolesterol kristalleri ve köpük hücreleri başta olmak üzere inflamatuvar erken plak çekirdeğini gösterir. Plak çekirdeğinin lümenine bakan kısmı fibroz bir tabaka ile örtülüdür. Fibröz kapsül adını alan bu tabaka temelde vasküler düz kas hücrelerinden oluşur (13). Aterosklerotik plağın gidişatını fibroz kapsül ve plağın içindeki inflamasyonun yoğunluğu belirlemektedir. İnflamasyonun gelişme hızına bağlı olarak plakta kalsifikasyonlar, ülserasyon ve erozyonlar izlenir (14). Başlıca fibröz kapsülün omuz adı verilen plak kenarındaki bölgelerde inflamasyonun yoğunlaşması plağın yırtılmasına neden olur. Plağın yırtılma olasılığı plağın büyüklüğünden çok plağın içeriğine bağlıdır. Yırtılmaya daha yatkın plakların fibröz kapsülü ince ve lipit çekirdeği büyüktür. Düz kas hücreleri, elastin ve kollajen içeriği azalmıştır. Bunlara ek olarak, fibröz kapsülün gerilimi, plağın sürekli kıvrılması ve esnemesi gibi dış ve iç faktörler de plağın yırtılmasında önemli rol oynamaktadır (15).

Aterojenezde rol oynayan hücreler; endotelial hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri, trombositler ve T lenfositlerdir.

Endotelial hücreler; arteriyel duvar ile kan arasındaki ara yüzeyde yerleşmiş olup, ateroskleroz gelişimde anahtar rol oynar (16). Normal endotel kan ve damar duvarı arasındaki geçişlerde seçici görev yapar, nontrombojenik bir yüzey oluşturur (17). Endotelin önemli özelliklerinden olan, anti-inflamatuvar ve nontrombojenik etkilerinin birçoğu, nitrik oksit (NO) molekülü ile kontrol edilir. NO, endotel hücreleri tarafından kontrol edilen endotelial NO sentetaz (eNOS) enziminin kontrolü altında gerçekleşir. NO, güçlü trombosit agregasyon inhibitörüdür ve aterosklerotik süreçte intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), damar hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), P-selektin ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) genleri gibi genlerin ekspresyonunu ortadan kaldırarak intima içine inflamatuvar hücre toplanmasını azaltabilir (18).

Makrofajlar; Monosit kökenli makrofajlar aterosklerotik plağın başlamasında, progresyonunda ve destabilizasyonunda anahtar rol oynar (19,20). Makrofajlar düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi maddeleri uzaklaştırma çabasına girer ve lipo-oksidasyon gibi enzimler aracılığı ile LDL'nin oksidasyonuna katkıda bulunur. Hücre içine alınan

okside LDL hidrolize edilmeye çalışılır ve bu sırada değişik en az 6 çeşit büyüme faktörü ve serbest oksijen radikalleri salınır ve dokudaki inflamasyonu ve LDL oksidasyonunu artırır (21). Ateroskleroz gelişiminde makrofajlar tarafından fagosite edilen ancak hidrolize uğratılamayan okside LDL lipid dolu granüller içinde birikir ve köpük hücreleri oluşur. Bu şekilde fonksiyon kaybeden makrofaj bir süre sonra nekroza uğrayarak içindeki lipid açığa çıkar ve üst üste yığılarak endotel altındaki lipid birikintileri meydana getirir.

Düz kas hücreleri; Aterosklerozun orta dereceli ve ileri lezyonlarının temeli düz kas hücrelerinin kaynağı olan mediadır. İntimal bir hasar oluşunca sentetik fenotipe dönüşür ve fibroblast benzeri fonksiyon gösterirler. Düz kas hücreleri ürettikleri kollajen bakımından zengin matriks, plaklara stabilite kazandırır ve plak rüptürü ve tromboza karşı korur (22). Düz kas hücrelerinin toplanması, çoğalması ve aktiviteleri plak erozyonu ve rüptürüne karşı koruyucu iken, bu hücrelerin yaşlanması ve işlev bozukluğu ise plakta kararsızlık riskini artırmaktadır (20).

Trombositler; Aterosklerozda sekel bırakan en önemli faktör olan trombozda rol oynamaktadır. Trombositler içlerindeki granüllerde pıhtılaşmada rol oynayan mitojenleri bulundurmaz. Bu mitojenler arasında trombositlerden salınan büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü (TGF) bulunur. Aterogenez sırasında birden çok endotelial soyulma ve plak yırtılma bölgesi gelişir ve iyileşir. Subendotelial doku açığa çıktığında trombositler yapışır ve fibrin oluşur. Bu trombotik yanıtın büyüklüğü trombojenik uyarana bağlıdır; plak kopması plak erozyonundan daha trombojeniktir (20).

T lenfositler; Aterogenezdeki en erken hücrel tepkilerden biri, dolaşımdaki monositlerin ve daha az ölçüde T lenfositlerin fokal olarak toplanmasıdır (19,23). B lenfositleri ve plazma hücreleri intimal plakta nadir olmakla birlikte ilerlemiş aterosklerozda adventisyada bol miktarda bulunabilir. Hem CD-8+ hem de CD-4+ tipi T lenfositler insanlardaki aterogenezin her aşamasında görülürler ve bu hücrelerin aterosklerotik lezyonlarda bulunması immün, belki de oto-immün bir tepki sonucu ortaya çıkabileceğini destekler niteliktedir.

2.1.2.1 Plak yapısı ve Tromboze Plaklar

Aterosklerotik lezyonlar, damar lümeninde trombüs oluşumunu başlattıklarında ve kan akımında kesinti meydana getirdikleri zaman hayatı tehdit ederler.

Fibröz kapsül rüptürü; Plağın nekrotik çekirdeği ile lümen arasındaki bölgeye fibröz kapsül denir. Kararsız plaklarda aşırı derecede ince gözükme (24).

Endotelial erozyon; Fibröz şapkayı kaplayan endotel hücrelerinin erozyonu trombo-sitten zengin trombüs oluşumuna yol açar. Akut koroner sendromların (AKS) %30 undan sorumludur.

Kararlı plaklar (stabil); komplike olma ihtimalinin düşük olduğu anlamına gelmektedir. Stabil plakların özellikleri şunlardır:

1-Kalın fibröz kapsül

2-Küçük lipit çekirdek (lipit çekirdek plağın hacminin %50 sinden azdır)

3-Fibröz kapsül vasküler düz kas hücreleri ve kollajenden zengindir (25).

Plağa kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz kapsülün temel elemanı düz kas hücreleridir. Düz kas hücreleri plağın mekanik gücünü artırmakla kalmayıp proliferasyon olarak ve kollajen salgılayarak yaralanmış plağın onarılmasını da sağlar (26).

4-Duvarın konstrüktif yeniden yapılanması

5-Doku talebinin karşılanamamasına bağlı iskemi

Kararsız (unstabil) plaklar; Semptomatik koroner trombüslerin büyük çoğunluğu (yaklaşık %75) plak parçalanması ile oluşur. Kararsız plaklar, plak parçalanması ve tromboze plaklar majör koroner arterlerin proksimal segmentlerindeki hassas noktalarda kümelenme eğilimindedir (27,28). Kadınlarda plak erozyonu AKS fizyopatolojisinde daha sık görülürken, plak parçalanması erkeklerde daha fazla gözükme (26). Kararsız plakların özellikleri şunlardır:

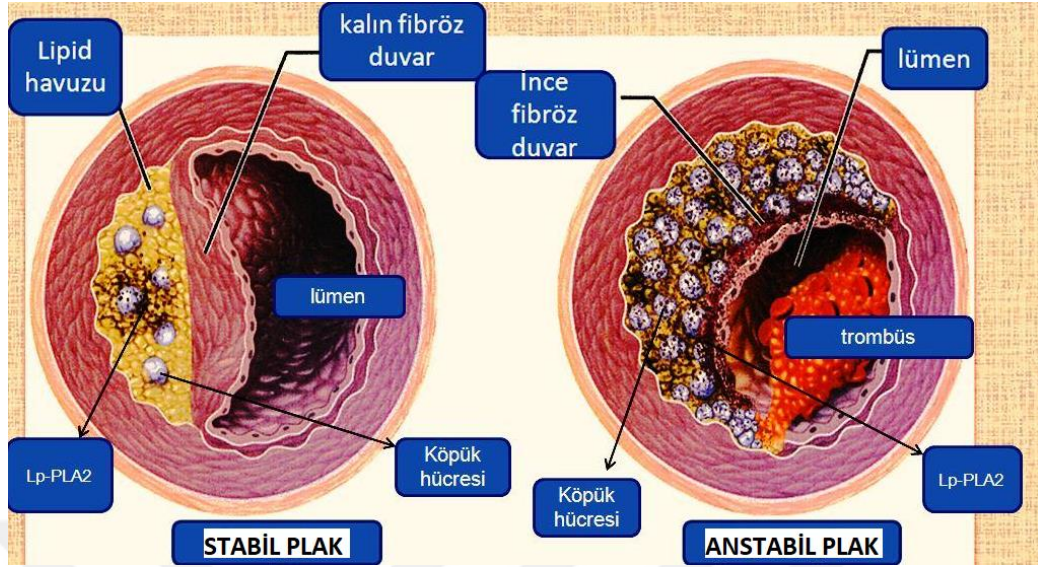
1-Düz kas hücreleri ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz kapsül. Fibröz kapsül kalınlığı <65 mikron'dur (29).

- 2-Çok sayıda inflamasyon hücresi mevcuttur (makrofaj ve T lenfosit) (30).
- 3-Plağın toplam hacminin % 50'ından daha büyük olan lipid çekirdek vardır.
- 4-Fibröz kapsül üzerindeki çevresel duvar stresi artmıştır (31).

Ağır inflamatuvar hücre infiltratı ve nispeten daha az sayıda vasküler düz kas hücreleri içeren plaklarda rüptür riski en yüksek düzeyde olmaktadır. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken AKS'lerden %80-90 oranında bunların sorumlu olduğuna inanılmaktadır (32). Plak rüptürü sonrasında gelişen sonuçlardan biri de kalsifikasyondur. Aterosklerotik plaklardaki fokal kalsifikasyonlar oldukça yaygındır ve yaş ile artma eğilimi göstermektedir (33). Plaktaki kalsiyum birikimi rüptüre plakta iyileşme anlamına gelmesiyle birlikte, damar içinde akım karakteristiğini bozma ve vazomotor cevapları engelleyerek hemodinamik sorunlara yol açmakta olup, komşu plaklardaki rüptüre gidişi hızlandırır.

Koroner damarlardaki kalsifikasyon miktarı bir kantitatif bilgisayarlı tomografi tekniği olan *koroner arter kalsiyum skorlaması* ile ölçülmektedir. Ölçülen kalsifikasyon miktarı yeni koroner olay gelişiminin önemli göstergesidir. Endotel hasarı ile başlayan trombosit adezyonu, agregasyonu ve aktivasyonu ile devam eden bu süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilesi gibi faktörlere de bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi unstabil angina pectoris (USAP), akut miyokard infarktüsü (AMİ) veya ani ölümle sonuçlanabilir. Plak yırtıldıktan sonra oluşan AKS 'lerin ciddiyeti oluşan trombüsün miktarı ile yakından ilişkilidir (34)

Şekil 3. Stabil ve Anstabil plak



Lp-PLA2: lipoprotein fosfolipaz A2

2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

KAH'da değiştirelemeyen risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, birinci derece akrabalarında erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşın altında iskemik kalp hastalığı (İKH) varlığıdır. Değiştirilebilen risk faktörleri arasında tütün ve sigara kullanımı, HT, dislipidemi, diyabet, obezite, metabolik sendrom, insülin direnci, sedanter hayat tarzı, mental stres yer almaktadır. Yeni diye tabir edilen risk faktörleri arasında inflamasyon göstergeleri (c-reaktif protein (CRP)), adezyon molekülleri), hiperkoagülasyon göstergeleri (Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI), doku plazminojen aktivatörü (t-PA), fibrinojen), LDL partikül büyüklüğü, homosistein, lipoprotein(a) yer almaktadır.

Tablo 1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Konvansiyonel Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri
<u>DEĞİŞTİRİLEMEYEN RİSK FAKTÖRLERİ</u> 1. Yaş(erkek>45, kadın>55) 2. Erkek cinsiyet 3. Birinci derece akrabalarda erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşın altında iskemik kalp hastalığı bulunması	<u>İNFLAMASYON GÖSTERGELERİ</u> 1. CRP 2. Diğer göstergeler(adezyon molekülleri, İL miyeloperoksidaz)
<u>DEĞİŞTİRİLEBİLEN RİSK FAKTÖRLERİ</u> 1. Sigara ve tütün kullanımı 2. Hipertansiyon 3. Dislipidemi 4. Diyabet 5. Obezite 6. Metabolik sendrom, insülin direnci 7. Sedanter hayat tarzı 8. Mental stres, depresyon	<u>HİPERKOAGULASYON GÖSTERGELERİ</u> 1. PAI 2. t-PA 3. Fibrinojen <u>LDL PARTİKÜL BÜYÜKLÜĞÜ</u> <u>HOMOSİSTEİN</u> <u>LİPOPROTEİN(a)</u>

İL: İnterlökin; PAI: Plazminojen aktivatör inhibitör; tPA: Doku plazminojen aktivatörü, CRP: C-reaktif protein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein

2.1.3.1 Yaş

Erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş üzeri olması İKH için risk faktörü olarak kabul edilir (35). KAH riskindeki bu artış yaş ile beraber diğer risk faktörlerine maruz kalma süresinin artması ile de açıklanmaktadır (36). İKH daha erken yaşlarda da ortaya çıkabilir fakat bu yaşlardan itibaren belirgin bir şekilde artmaktadır.

2.1.3.2 Cinsiyet

Erkeklerde kadınların menopoz dönemine kadar İKH 4 kat fazla gözükmekte olup, postmenopozal dönemde prevelans erkek ve kadında eşitlenmektedir. Premenopozal dönemde kadınlarda İKH'ın daha seyrek görülmesinin nedeni östrojenin lipit profiline olumlu etkisine bağlanmaktadır (37). Bununla birlikte postmenopozal östrojen tedavisinin kardiyovasküler riski azaltmadığı gözlemlenmiştir.

2.1.3.3 Aile Öyküsü

Aile öyküsü en önemli risk faktörlerinden birisidir ve aile öyküsü olan hastalar daha dikkatli incelenmelidir. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH varlığı, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır (38). Erken yaşta KAH'a sahip akraba sayısı arttıkça veya ailede KKH'a yakalanma yaşı düştükçe, aile öyküsünün önemi daha da artar (39).

2.1.3.4 Sigara Ve Tütün Kullanımı

Sigara değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Dünyada sigara ile ilişkilendirilen ölümlerin en büyük kısmını (%42-44) kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır. Günde 20 adet sigara içen bir kişinin İKH'a yakalanma ihtimali, hiç içmeyenlere oranla iki-üç kat daha fazla olmaktadır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sigara içiminin doz ve zamana bağlı olarak kardiyovasküler olay riskini artırdığını göstermiştir (40). Sigarayı bırakmak KAH hastalarında AMİ ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmak için etkili bir önlemdir (41,42). Sigaranın aterosklerozu hızlandırmasındaki mekanizmalardan en önemlileri LDL kolesterol oksidasyonunun artması, endotel disfonksiyonu, artmış fibrinojen seviyeleri ve trombositlerin agregasyona eğiliminin artışı ve inflamatuvar göstergelerin artışıdır. Aynı zamanda sigara maruziyeti ile HDL kolesterol ters orantılıdır (43). Sigara sadece İKH'ın değil, inme, periferik arter hastalığı (PAH) ve aort anevrizması için de ciddi risk faktörüdür. Koroner vazospazm için de sigaranın risk faktörü olduğu bilinmektedir.

2.1.3.5 Hipertansiyon

HT tüm popülasyonlarda sıktır ve KAH'ın yanı sıra inme, atriyal fibrilasyon, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, PAH ve böbrek yetmezliği için de ciddi bir risk

faktörüdür. 2015 yılında HT prevalansı Avrupa’da yaklaşık 150 milyonun üzerindeyken, Dünya’da 1.13 milyar prevalansa ulaştığı gözlenmiştir (44). HT ateroskleroz için hem bir risk faktörüdür, hem de aterosklerozun bir sonucudur. HT -shear stres- mekanizması ile endotel fonksiyonlarını bozmakta, plak oluşumunu ve rüptüre gidişi hızlandırmaktadır. HT ile ilgili bazı çalışmalarda artan ateroskleroz riskinin diyastolik arter basıncının yüksekliğinden kaynaklandığı düşünülmekte iken, bugün artık sistolik arter basıncı yüksekliğinde en az diyastolik HT kadar ve hatta daha fazla risk teşkil ettiği anlaşılmıştır (45). Ayrıca yüksek kan basıncının KAH için bir risk faktörü olmasının yanı sıra düşük diyastolik kan basıncı da aynı şekilde bir risk faktörüdür (46). Düşük diyastolik kan basıncı artmış anjina ile ilişkili bulunmuştur (47).

Tablo 2. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2018 hipertansiyon kılavuzu: HT sınıflandırması (48)

Kategori	Sistolik(mmHg)		Diyastolik(mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120–129	ve/veya	80–84
Yüksek normal	130–139	ve/veya	85–89
Grade 1 hipertansiyon	140–159	ve/veya	90–99
Grade 2 hipertansiyon	160–179	ve/veya	100–109
Grade 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

2.1.3.6 Diyabet

Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin başlıca etmenlerinden birisi olan diyabet, KKH gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir (49). Günümüzde toplumun yaklaşık %5-10 unda diyabet bulunmaktadır. Diyabetik hastalar aynı yaş ve ırktaki diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 2-8 kat daha fazla kardiyovasküler olay riskine sahiptir ve diyabetik hastalarda ölümlerin dörtte üçünden KAH sorumludur (50). Diyabetin aterogeneze yol açması ve hızlandırması çok yönlüdür. Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid/artmış lipoprotein kalıntı

partikülleri, artmış LDL, yüksek lipoprotein(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (51). Diyabetik hastalar koroner anjioplasti ve stent implantasyonu sonrası diyabeti olmayanlara göre çok daha yüksek oranlarda restenoz ve komplikasyon riski ile karşı karşı kalmaktadırlar. Diyabetik hastalarda KKH riskinin azaltılmasında kan şekerinin etkin kontrolü önemli olmakla birlikte, bu hastalarda KKH riskinin azaltılması daha çok kilo fazlalığı, HT, sigara, fizik aktivite azlığı, kan lipid anormallikleri gibi birlikte bulunan diğer risk faktörlerinin de kontrolüne bağlıdır.

2.1.3.7 Dislipidemi

LDL kolesterol yüksekliği ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik veriler düşük LDL kolesterol düzeyleriyle karşılaştırıldığında yüksek LDL kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler riskin artması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu desteklemektedir ve bu ilişkiyi destekleyen epidemiyolojik, genetik ve klinik çalışmalara ait veri setleri arasında yüksek düzeyde uyum vardır (52). Aterogenezde arter duvarında biriken LDL kolesterol ve apolipoprotein B'nin anahtar rol oynadığı kanıtlarla desteklenmiştir (53). KKH'dan ölen çoğu hastanın artmış kan kolesterol seviyeleri vardır (54). Framingham Kalp Çalışması hem kadın hem de erkeklerde toplam kolesterol ile KKH arasında ilk pozitif ilişkiyi tespit etmiştir (55). Kolesterol KKH'nın merkezi lezyonu olan aterosklerotik plak için bir ön koşuldur. Erken bir yaştan itibaren diyet ile alınan ve endojen olarak üretilmekte olan kolesterol koroner arterlerin intima ve iç mediasında birikip enflamasyon ve endotel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Aşamalı olarak lipid birikimi ve düz kas proliferasyonu plak büyümesine yol açıp, koroner arterlerin lümenlerini sınırlar ve sonunda arteriyel kan akımını engeller.

2.1.3.8 Obezite

Obezite HT, dislipidemi, diyabet dahil olmak üzere majör KKH risk faktörlerini olumsuz yönde etkiler, metabolik sendromun ana bileşenidir ve ateroskleroz ve KKH olayları için bağımsız bir risk faktörüdür (56,57). Obezitenin türü ve derecesi de önemlidir. Tür olarak abdominal (santral) obezitenin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, metabolik sendromun bir parçası olduğu ve KAH için artmış risk göstergesi olduğu bilinmektedir (58). İKH bulunan obezlerin gerek takiplerinde, gerekse revaskülarizasyon işlemleri daha komplike olmaya meyillidir ve hastaneye yatma ihtiyaçları daha fazladır.

Dolayısıyla uygun kiloya inilmesi hem primer, hem sekonder korumada alınacak tedbirler arasında yer almaktadır.

2.1.3.9 Sedanter Yaşam Tarzı

Sedanter hayat tarzı İKH için bir risk kabul edilmektedir. Fiziksel hareketsizlik hem metabolik sendrom hem de KAH ile ilişki içerisinde. Fiziksel aktivite azaldıkça metabolik sendrom bileşenlerinin prevalansı artar (59). Düzenli ve orta derecede zorlu egzersizin kardiyovasküler riski azalttığı bilinmektedir. En çok tavsiye edilen günlük orta-hızlı tempo ile 30 dk'lık bir yürüyüş veya buna denk aerobik egzersizdir. Ağırlık kaldırmak gibi izometrik egzersizler genellikle tavsiye edilmemektedir. Egzersiz endotel fonksiyonunu iyileştirir, lökositlerde ve plateletlerde anti-aterojenik etkileri sebebiyle koroner darlığın ilerleyişini durdurur (60). Ek olarak egzersizin, arter basıncının düşmesi, lipid profilin ve diyabet regülasyonunu olumlu yönde etkilenmesi ve CRP seviyelerinin azalması gibi çok sayıda olumlu etkileri de bulunmaktadır.

2.1.3.10 Yeni Kardiyovasküler Risk Göstergeleri

KKH'da lipidlerin önemi çok iyi bilinmesine rağmen AMİ'lerin yaklaşık yarısı hiperlipidemisi olmayanlarda meydana gelmektedir. KKH bulunan hastaların yaklaşık %20 sinde sigara, HT, kolesterol yüksekliği ve diyabet bulunmamaktadır. Son yıllarda -majör risk faktörlerinin dışında- İKH ile ilişkili olduğu gösterilen bazı faktörler bulunmuştur. İnflamasyon ile ilgili faktörler (CRP yüksekliği, interlökinler, adezyon molekülleri), tromboz ile ilişkili olanlar (t-PA, PAI, homosistein, fibrinojen) ve bazı lipid faktörleri (LDL partikül büyüklüğü, lipoprotein(a)) söz konusu yeni faktörlerin en önemlileridir.

CRP'nin kardiyovasküler olaylar için LDL seviyesinden daha güçlü bir belirleyici olduğu bildirilmektedir (61). High sensitif CRP (hsCRP) seviyeleri kardiyovasküler olayları öngörmedeki başarısı birçok majör risk faktöründen daha başarılı bulunmuştur. CRP'nin şiddetli kararsız anjina da yükseldiği ve prognostik değeri olduğu da bilinmektedir (62). AMİ'yi takiben spesifik olarak yüksek CRP seviyeleri, sol ventrikül yetmezliği (63), kardiyak ölüm ve ventrikül rüptüründe artmış oranlar (64) gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. CRP düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki kategorize edilmiştir. Buna göre, 1mg/L altındaki düzeyler düşük riski, 1-3 mg/L arası orta riski ve 3-10 mg/L arası yüksek riski işaret etmektedir. 10-20 mg/L arası düzeyler

çok yüksek riski göstermekle birlikte, 20 mg/L üzerindeki değerler akut sistemik inflamatuvar yanıt olarak değerlendirilerek risk hesabının dışında bırakılması önerilir. CRP sirkadiyen değişiklik göstermez, yemekten etkilenmez, günün herhangi bir zamanında örnek alınabilmektedir ve ölçüm için plazma veya serumun her ikisi de kullanılabilir.

Homosistein, metionin metabolizması sırasında ortaya çıkan bir yan üründür. Homosistein, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinir. Hiperhomosisteinemi; HT, sigara, lipid ve lipoprotein metabolizması gibi aterosklerotik risk faktörlerinin ve receği zararların ve inflamasyon gelişiminin artmasına neden olmaktadır (65,66). Hiperhomosisteineminin endotel hücre hasarı, damarların esnekliğinde azalma ve homeostaz sürecinde değişiklikler yaptığı düşünülmektedir (66). Endotel disfonksiyonunda homosisteinin rolüne oksidatif stres, nükleer faktör-kb aktivasyonu, inflamasyon ve eNOS inhibisyonu gibi mekanizmaların aracılık ettiği düşünülmektedir (67).

Liporotein a, apolipoprotein A ve B'ye kovalent bağ ile bağlı olan bir LDL partikül tipidir (68). Çapı <70 nm ve endotelyal bariyeri kolaylıkla geçebilir, LDL gibi arteriyel duvara katılıp aterosklerotik kalp hastalığı riskini artırabilir.

Fibrinojen, vasküler hasara yanıt olarak trombosit agregasyonuna neden olur, kan viskozitesini artırır, plazminojen bağlayıcı proteinle etkileşime geçer ve trombin yapısına katılır. Bunun yanında fibrinojen, yaş, obezite, sigara, diyabet, LDL kolesterol ile pozitif ilişkili iken; HDL kolesterol, fiziksel aktivite düzeyi ile negatif ilişkilidir (69). Fibrinojen yüksekliği stroke ve PAH riskini de artırır (70). Bütün bu çalışmalara rağmen günlük klinik pratikte fibrinojen kullanımı sınırlıdır.

t-PA, PAI-1 trombozla ilişkili olan belirteçlerdir. Bu belirteçlerin seviyeleri, sirkadiyen ritm göstermektedir ve dolayısıyla bu belirteçlerin kanda direk ölçümleri zordur. Bu nedenle klinik pratikte kullanımları sınırlıdır.

Ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun öneminin anlaşılması ile birlikte, inflamatuvar belirteçlerin de önemi vurgulanmaya başlanmıştır. İnflamasyon belirteçleri arasında olan interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler ile eriyebilir intraselüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1), P-selectin ve eriyebilir CD40 ligand gibi hücre adezyon moleküllerine ek olarak makrofaj inhibitör sitokin-1, lipoproteine bağlı

fosfolipaz A2 ve lökosit sayımı sonuçları bu kapsamda incelenmiş ve ateroskleroz ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Bunlardan, interlökin-6 büyük ölçüde aktive edilmiş makrofajlar ve lenfositler tarafından salgılanan dolaşımdaki bir sitokindir (71).

2.1.4 İskemik Kalp Hastalığı

İKH miyokarda yeterince kan ve oksijenin ulaşamamasına bağlı ortaya çıkan klinik durumları ifade etmektedir. İKH akut ve kronik olarak ortaya çıkmaktadır. Akut klinik tablolar AKS (USAP, ST segment yükselmesiz miyokart infarktüsü, ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü) ve fatal ventriküler aritmileri içerir. İKH'ın kronik formlarını ise stabil anjina pektoris (SAP) veya sessiz iskemi ile seyreden kronik koroner sendromlar (KKS) oluşturur. İKH gelişmiş ülkelerde ölüme en çok neden olan hastalık grubunu oluşturur. İskemi genelde aterosklerozdan kaynaklanan koroner darlık nedeniyle gelişmesine rağmen taşikardi, anemi, sol ventrikül hipertrofisi, sendrom x, koroner arter spazmı vs ile de ilişkili olabilir (tablo 3). İKH klinik durumları tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. İskemik Kalp Hastalığının Ateroskleroz Dışı Etyolojileri

● Konjenital anomaliler - Koroner arterlerin çıkış anomalileri -Koroner fistüller -Miyokardiyal köprüleme ● Koroner artere emboliler ● Disseksiyon -Aort disseksiyonu -Koroner arter disseksiyonu ● Koroner arter spazmı ● Travma -Dış travmalar -Cerrahi/kateterizasyon ● Trombositoz /hiperkoagülopati ● Burger hastalığı ● Sifiliz	● Vaskülitler/ Kollajen doku hastalıkları -Takayasu hastalığı -Sistemik lupus eritematozus -Kawasaki sendromu ● Kokain kullanımı ● Koroner arterlere dış bası -Tümör -Aort anevrizması ● Miyokard oksijen ihtiyacı artışı -Ciddi aort darlığı -Hipertrofik kardiyomiyopati -Karbonmonoksit zehirlenmesi -Tirotoksikoz ● Metabolik hastalıklar -Amiloidoz -Homosistinüri
--	---

Tablo 4. İskemik Kalp Hastalığının Klinik Tabloları

● Ani ölüm ● Stabil anjina pektoris ● Akut koroner sendromlar ● Sessiz iskemi ● Kalp yetersizliği

2.1.4.1 Kronik (stabil) Koroner Sendromlar

2.1.4.1.1 Tanım

Anjina pektoris (AP), yunanca-anthon (boğucu) ve latince-pectus (göğüs)- kelimelelerinden oluşan, miyokart iskemisi sonucu gelişen göğüste retrosternal rahatsızlık hissini ifade etmektedir. Anjina semptom paternine göre kararlı (stabil) veya kararsız (unstable) olabilir. Kronik koroner sendromlar birkaç çeşit klinik tablo oluşturur (tablo 5)

Tablo 5. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2019 kronik koroner sendromlar (KKS) kılavuzu: KKS klinik sınıflaması

KKS Şüphesi Olan Hastalarda En Sık Karşılaşılan Klinik Tablolar

1	KAH'dan şüphelendiğimiz, SAP tarifleyen ve/veya dispne olan hastalar
2	KAH'dan şüphelendiğimiz yeni başlangıçlı kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar
3	AKS geçirmiş üzerinden <1 yıl zaman geçmiş olan veya yakın zamanda revaskülarizasyon yapılmış olup, SAP tarifleyen semptomatik ve asemptomatik hastalar
4	Yeni tanı almış veya revaskülarizasyon yapılmış üzerinden >1 yıl zaman geçmiş semptomatik ve asemptomatik hastalar
5	Vazospastik anjina ya da mikrovasküler hastalıktan şüphelendiğimiz anjina tarifleyen hastalar
6	Taramalarda KAH olduğu ortaya çıkan asemptomatik hastalar

KAH:koroner arter hastalığı, SAP:stabil anjina pektoris, AKS:akut koroner sendrom

2.1.4.1.2 Epidemiyoloji

SAP'ın KAH olan kişilerin %58'ini etkilediği tahmin edilmektedir (72). Anjina prevalansı iki cinsiyette de yaş ile beraber artarak, kadınlarda 45 ile 64 yaş aralığında %5-7 olurken, 65 ile 84 yaş aralığında %10-12'ye, erkeklerde 45 ile 64 yaş aralığında %4-7 iken 65 ile 84 yaş aralığında %12-14'e çıkmaktadır (73).

2.1.4.1.3 Belirti Ve Bulgular

İKH'in en önemli teşhis aracı anamnezdir. İyi bir anamnez tanıyı tek başına koydurabilir. Hastanın fonksiyonel kapasitesin değerlendirilmesi anamnezin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır.

Anjinanın yanı sıra KAH risk faktörleri de mutlaka sorgulanmalıdır. Alışkanlıklar arasında özellikle genç popülasyonda AP, MI, fatal aritmiler ve ani ölüm yapabilen kokain kullanımı muhakkak sorgulanmalıdır.

AP -tüm visceral ağrılarda olduğu gibi- hasta tarafından tam olarak lokalize edilememektedir. Miyokardiyal iskemi kaynaklı ağrılar genelde göğüs ya da sternum yanında (retrosternal bölge) lokalizedir. Bunun yanında epigastrium, alt çene, dişler, omuzlar, kollar, dirsek veya parmaklarda da hissedilebilir. Mandibular bölgede diş ağrısını, omuz ve kollarda romatizmal hastalıkları, epigastriumda ülseri taklit edebilmektedir. En sık yayılım yeri her iki omuz, sol kol veya her iki kol ve elin ulnar kesimleri, boyun ve sırt bölgelerine olmaktadır. Bazı durumlarda da retrosternal ağrı olmadan sadece diğer bölgelerde ağrı gelişebilir (74). Bu ağrı basınç, sıkışıklık, ağırlık hissi olarak tarif edilir ve bazen de boğulma, yanma, daralma, tıkanma, nefes darlığı şeklinde tarif edilir. Yine bazı hastalarda herhangi bir göğüs rahatsızlığı olmadan artan yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, bulantı, kusma, aşırı terleme, mental durum değişikliği ve senkop ortaya çıkabilir. Nefes darlığı KAH için tek belirti olabilir, nefes darlığı yapan diğer hastalıklarla ayrımı zor olabilir.

Ağrının süresi vakaların çoğunda 10 dakika ya da daha kısadır. Birkaç dakika ya da daha az olduğu da görülür ama saniyeler süren göğüs ağrısının-özellikle tipik semptomları da yoksa- KAH nedeniyle olması muhtemel değildir (75). Ağrıdaki en önemli karakter egzersizle olan ilişkisidir. Semptomların egzersiz düzeyinin artmasıyla şiddetlenmesi klasik tipik bir durumdur. Neden olan faktörler azaldığında ağrının birkaç dakika içinde hızlıca kaybolması anjina için tipiktir. SAP’da gün içerisinde anjina eşiği değişiklik gösterebilir. Sabah saatlerinde anjina eşiği en düşük seviyelerde olmaktadır. Bundan dolayı sabah saatlerinde anjina oluşturmakta olan efor düzeyi, gün içerisinde tekrarlandığında anjina oluşturmaz. Rüzgarlı ve soğuk havalarda yürümekte ve yemek yedikten sonra yapılan efor da anjina eşiğini düşürebilir.

Dil altı nitrat uygulaması anjinanın daha hızlı geçmesine yardımcı olmaktadır. Fakat bu durumun AP’ye özgü olmadığı bilinmelidir ve özafagus kontraksiyon bozukluğu hastalıklarında bazen bu tedaviye cevap verebilmektedir.

Anjina paradoksal olarak daha fazla egzersizle (yürüme anjinası) veya ikinci eforla (warm-up fenomeni) azalabilir (76).

Miyokart iskemisine bağlı göğüs ağrısının ayırıcı tanısında çok sayıda hastalığı birlikte düşünmemiz gerekir (Tablo 6).

Tablo 6. Anjina Pektoris Ayırıcı Tanısı

Kardiyovasküler/Pulmoner Hastalıklar	● Perikardit ● Aort disseksiyonu ● Pulmoner Emboli ● Ciddi pulmoner hipertansiyon ● Plörezi ● Pnömotoraks
Gastrointestinal Hastalıklar	● Özafajiyal hastalıklar ● Peptik ulkus ● Pankreatit ● Safra kesesi hastalıkları
İskelet Sistemi/Nöromusküler Hastalıklar	● Kostokondrit (tietze sendromu) ● Torasik”outlet”sendromu ● Servikal/torakal dejeneratif spondiloz ● Bisipital tendinit ● Herpes Zoster ● Toraks Travmaları ● Akut miyozit
Diğer sebepler	● Mediastinal lezyonlar ● Psikojenik

AP'nin başlıca tipik üç özelliği tanımlanır:

1-Retrosternal lokalizasyonda ve yanma, baskı hissi veya sıkıştırıcı vasıfta olması

2-Egzersiz veya emosyonel stres ile gelmesi

3-İstirahat veya dilaltı nitrat ile geçmesi

Bu üç özelliğin bulunduğu göğüs ağrısına **tipik (kesin) anjina**, ikisinin bulunduğu göğüs ağrısına **atipik (muhtemel) anjina**, göğüs ağrısı ile birlikte bu özelliklerden hiçbirinin bulunmamasına **non-kardiyak göğüs ağrısı** olarak tanımlanır. Sınıflandırma, öznel olmasına rağmen, pratiktir ve obstrüktif KAH olasılığını belirlemede kanıtlanmış değere sahiptir (77).

Tablo 7. Göğüs Ağrısının Klinik Sınıflaması

Tipik Anjina	● Aşağıdaki 3 özelliğin de bulunması: -Karakteristik özellik ve süreye sahip substernal göğüs ağrısı -Göğüs ağrısının egzersiz veya emosyonel stresle artması -Göğüs ağrısının istirahat ve nitrat ile rahatlaması
Atipik Anjina	● Tipik anjina özelliklerinin ikisinin bulunduğu göğüs ağrısı
Non-kardiyak göğüs ağrısı	● Tipik anjina özelliklerinin birini karşılayan veya hiçbirini karşılamayan göğüs ağrısı

Anjinal semptomların fiziksel aktiviteyle olan ilişkisini belirlemede Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti anjina sınıflaması halen yaygın olarak kullanılmaktadır (78) (Tablo 8).

Tablo 8. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Anjina Pectoris Fonksiyonel Kapasite Sınıflaması

Anjina Derecesi	
Sınıf I	Yürümek, merdiven çıkmak gibi alışılmış günlük fiziksel aktiviteler anjınaya yol açmaz Anjina, zorlu veya hızlı veya uzamış aktivitelerde meydana gelir
Sınıf II	Günlük sıradan aktiviteyi hafifce kısıtlayan anjina; Günlük sıradan aktivitelerin hızlı yapıldığında hafif kısıtlanma olması, yemeklerden sonra, soğukta, rüzgarda, emosyonel stres altında veya yürüyüşten sonra ilk birkaç saat süresince olması, bunun yanında yokuş çıkmak, normal durumlarda ve normal hızlarda bir kattan fazla merdiven çıkmak
Sınıf III	Günlük sıradan aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan anjina; Bir ya da iki blok yürüme zorluğu ve normal hız ve durumda bir kat merdiven çıkmak
Sınıf IV	Herhangi bir fiziksel aktivitenin anjina olmaksızın yapılamaması veya istirahatte bile anjinanın olması

2.1.4.1.4 Tetkikler

KKS tanısı koyarken elektrokardiyografi (EKG), teleröntgenografi, biyokimyasal testler, ekokardiyografi, non-invaziv iskemi testleri (egzersiz testi, stres ekokardiyografi, radyonüklid inceleme, kardiyak manyetik rezonans, kardiyak bilgisayarlı tomografi) tanı için yardımcı olur. Kronik İKH'ın yarısından fazlasında istirahat EKG'si tamamen normaldir. Önemli bir kısmında ise EKG değişiklikleri non-spesifiktir. En sık görülen değişiklikler non-spesifik ST-T değişiklikleri ve anormal Q dalgalarıdır. İstirahat EKG'si normal olan kronik İKH'ın yarısından fazlasında anjina esnasında ST segment depresyonu görülür. Supraventriküler taşikardiler esnasında görülen ST depresyonu

obstruktif KAH için prediktif değildir (79). T dalgası değişikliklerinin spesifikliği, ST çökmesine göre daha azdır. KKS’de en sık görülen ileti bozuklukları sol anterior fasikül bloğu ve sol dal bloğudur.

2.1.4.1.5 Doğal Seyir Ve Prognoz

KKS’de tahmini yıllık mortalite oranı %1,2-2,4 arasındadır (80). Genellikle, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşmüş, kalp yetersizliği olan, çok damar hastalığı olan, koroner stenozları daha çok proksimal kısımlarda yerleşmiş, lezyonun darlık derecesi daha yüksek, iskemisi yaygın, işlevsel kapasitesi kötü, yaşı ileri, şiddetli depresyon ve ciddi anjinası olanlarda prognoz kötüdür (81,82). Hastalık şüphesi ya da tanısı olan hastalarda kalp hızının fazla olması durumunda da prognoz kötü olmaktadır.

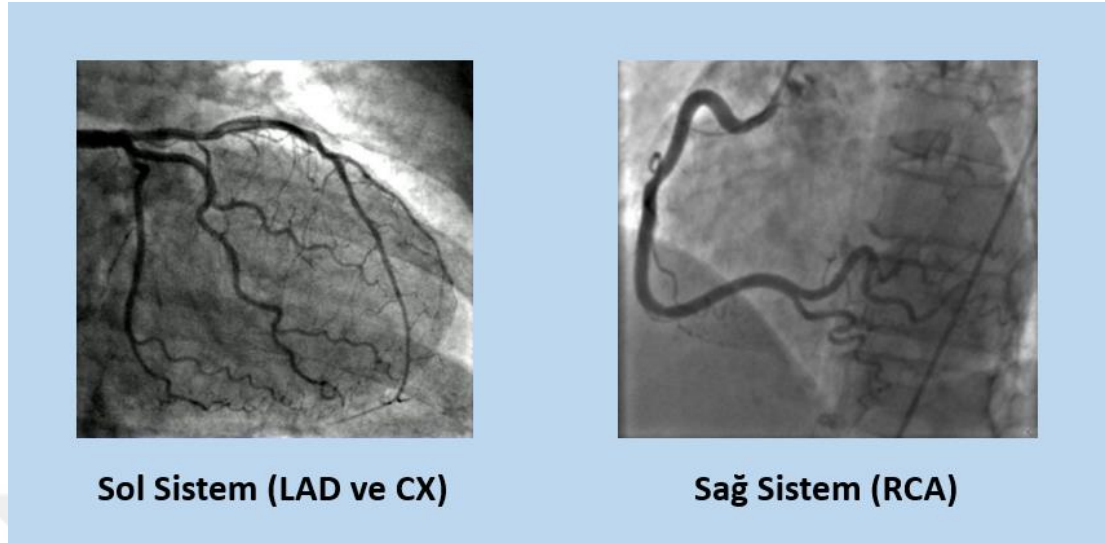
2.1.4.2 Akut Koroner Sendromlar

İKH’in bir sonucu olarak saatler, dakikalar içinde ortaya çıkan ve genellikle aterosklerotik plaktaki rüptür ya da erozyon sonucu plak üzerinde trombüs oluşması sonucu koroner kan akımında total ya da subtotal okluzyon oluşması ile karakterize tabloların geneline ‘*akut koroner sendromlar*’ denir. Temelde **ST segment yükselmeli miyokard İnfarktüsü**, **ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü** ve **USAP** olmak üzere 3 klinik tabloyu içerir. AKS’ler hayatı tehdit eden patolojilerdir ve hızlıca tanı konulup tedavi edilmesi gerekmektedir.

2.2 Koroner Anjiyografi

KAG; koroner arterlerde aterosklerotik hastalığın varolup olmadığını anatomik olarak gösteren, tanı ve tedavinin planlanmasında kullanılan güvenilir ve altın standart olmaya devam etmekte olan bir yöntemdir. KAG periferik bir arterden yerleştirilen kateterlerin, koroner arterin ostiumuna kadar ilerletilmesi ve kateter içerisinden verilmekte olan radyoopak madde ile floroskopi altında koroner arter lümeninin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir (şekil 4). Başlangıçta KAG işlemleri kontrast maddenin aort köküne nonselektif olarak verilmesi ve daha sonra sağ koroner ve sol koroner arterlerin görüntülerinin film şeritlerine kaydedilmesi şeklindeydi (83).

Şekil 4. Koroner Anjiyografik Görüntü



LAD: left anterior descending, CX: circumflex, RCA: right coronary artery

1958 yılında Dr Mason Sones ilk selektif KAG'ı gerçekleştirdi. Türkiye de ilk KAG sones yöntemi ile 1974 yılında gerçekleştirildi. İnsanda ilk perkütan translüminal koroner anjioplasti 1977 yılında Andreas Gruentzig tarafından yapılmıştır.

KAG sadece lümenin değerlendirilmesi ile sınırlı olup, endotel yüzeyi, plak tipi ve içeriği, damar duvarının veya koroner fizyolojinin değerlendirilmesinde faydalı olmaktadır. Damar duvarının ve koroner fizyolojinin değerlendirilebilmesi için intravasküler ultrasound, optik koherens tomografi, anjiyoskopi, veya intrakoroner akım veya basınç ölçümleri ile destek verilmesi gerekir.

KAG, en sık olarak koroner aterosklerozun yüksek ihtimalle varolduğu düşünülen hastaların daha ileri değerlendirilmesi ve darlığın anatomik olarak perkütan koroner girişim veya bypass operasyonu ile tedavisi planlandığında kullanılmaktadır. KAG'ın ikinci kullanım alanı ise KAH varlığından emin olunamayan hastalardan oluşmaktadır (84). Bu grupta göğüs ağrısı olan fakat noninvaziv testlerde net tanı elde edilemeyen hastalar, nedeni açıklanamayan ventriküler aritmi veya kalp yetersizliği olan hastalar bulunmaktadır. Bunlara ek olarak bu grupta hastane dışı arrestten kurtulan (85), varyant anjina tanısı kesinleşen veya şüpheli bulunan hastalar da bulunmaktadır (86). Son

grup olarak koroner girişim veya bypass cerrahisi sonrası tekrarlayıcı göğüs ağrısı olan hastalarda (restenoz ya da ven greft daralmasını tespit etmek amacıyla) KAG yapılmaktadır.

KAG esnasında görüntüleme için verilen kontrast madde damar doluşunu ve seyrini değerlendirebilecek miktarda verilirken kontrast nefropatisi yönünden de dengede tutulmalıdır. Ekzantrik lezyonların olabileceği veya koroner damarların birbiri üzerine süperpose olarak lezyonun varlığı ile ciddiyetini gölgeleyebileceği göz önünde bulundurularak birbirine dik en az iki farklı düzlemden görüntü almak gerekmektedir.

KAG birçok arteriyel yol ile yapılabilmektedir (femoral, radial, brakial vs). Brakial yol günümüzde çok nadir tercih edilmektedir. Son zamanlarda radial arter yolundan yapılan KAG, ciddi PAH ve bilinen aort anevrizması varlığında özellikle avantajlıdır. Bunun yanında hastanın erken mobilize olmasında ve kanama komplikasyonu azalması gibi avantajlar da mevcuttur.

Prosedür ile ilişkili majör komplikasyon (ölüm, felç, AMİ, aritmiler, kalp ve büyük damar perforasyonu) <0.1 dir (87). Femoral arterden yapılan girişimler sonrası gelişen vasküler komplikasyonlar psödoanevrizma, derin ven trombozu, tromboemboli, arteriyovenöz fistül, retroperitoneal kanama ve hematomdur (88). Diğer komplikasyonlar ise ortostatik hipotansiyon, kontrast nefropatisi, kontrast madde allerjisi ve enfeksiyonlardır. Ateroskleroza eğilimli, yaşlı, kadın, antikoagülan kullanımı, obezite ve HT gibi nedenler komplikasyon sıklığını arttıran önemli risk faktörlerindendir (89).

2.3 Radial Arter Anatomisi ve Spazmı

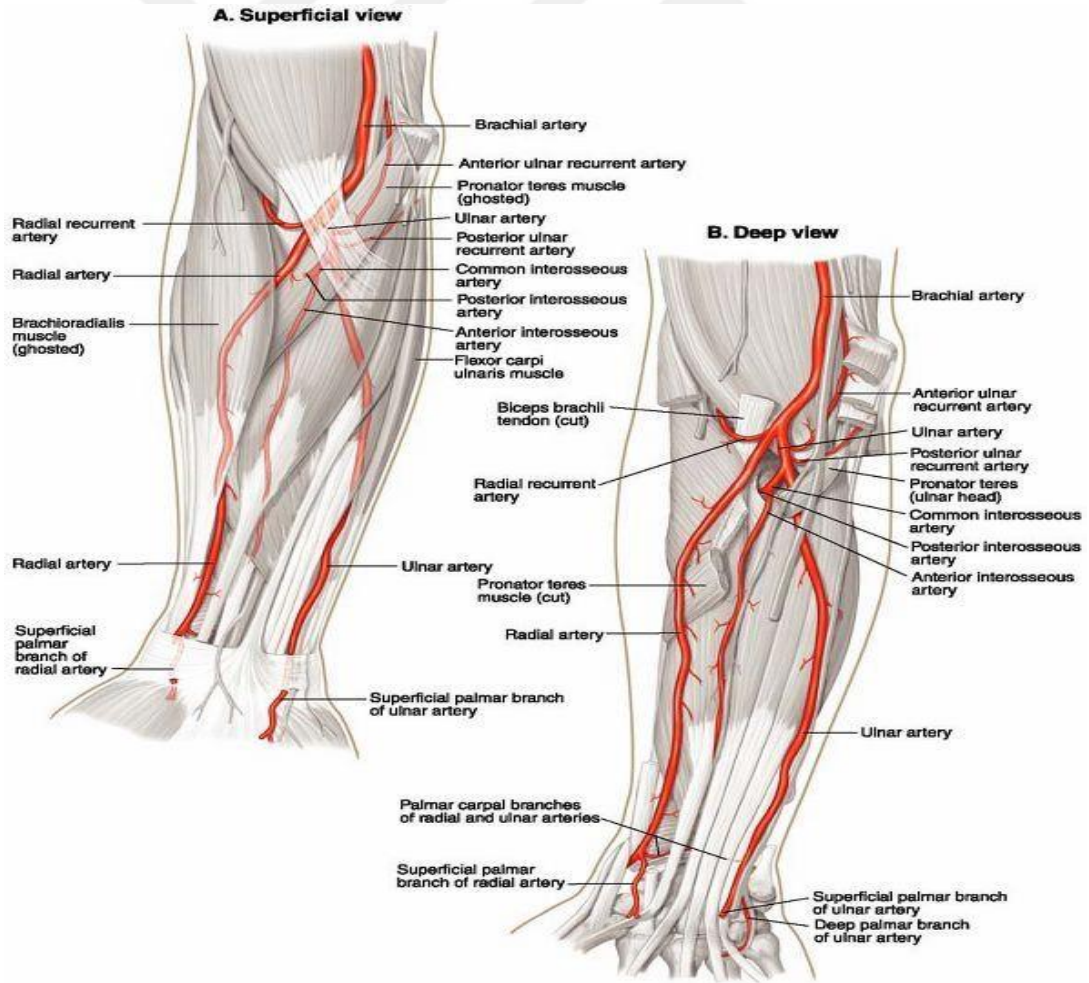
2.3.1 Anatomi ve Histolojisi

Radial arter hemen hemen 20 cm uzunluğunda, ortalama kadınlarda 2.8 mm, erkeklerde 3.1 mm çapında olan müsküler bir arterdir. Brakial arter, kübital fossada, radius boyun seviyesinde ve dirsek ekleminin 1 cm altında, ulnar ve radial arterlere ayrılmaktadır (90). Radial arter bisipital kılıfın altında seyreder. Önkolun anterior kompartmanının 2/3 proksimal kısmında, radial arter çoğunlukla brakioradial adalenin altında seyretmektedir. Radial arter distal 1/3 kısmında yüzeyelleşir ve cilt altında yol alır. Bu

kısımda m. brachioradialis ve m. flexor carpi radialis'in tendonu arasında yer alır. Distal kısımda dallanarak ulnar arterin dallarıyla birleşerek elin vaskularizasyonunu sağlamaktadır.

Bazı anatomik özellikler KAG için radial arter yaklaşımının femoral artere göre avantajlarını açıklar. Radius düz kemik çıkıntısı kılıf çekiminden sonra kompresyon ve hemostaz imkanı sağlar. Palmar ark boyunca radial arterin kollateralizasyonu el bölgesindeki iskemiye önlemektedir. Ponksiyon yeri ekleme denk gelmediği için bileğin veya elin kanama riskini artırmamaktadır ve bitişik majör sinir yapısı olmadığından nörolojik sekel riski belirgin olarak daha azdır (91). Bunun aksine, ulnar arter derin seyretmekte olup, mobildir ve ulnar sinire bitişik ve sonuç olarak giriş yeri için uygun olmayan yapıdadır.

Şekil 5. Radial Arter Anatomisi



Arterler çaplarına göre büyük, orta ve küçük boy arterler olmak üzere üç gruba, histolojik yapılarına göre de elastik tip (büyük boy arterler) ve müsküler tip (orta ve küçük tip arterler) olarak iki gruba ayrılırlar. Vasküler yapılar esas olarak üç tabakadan oluşur. Bunlar iç tabaka olan tunika intima, orta tabaka tunika media ve en dış tabaka tunika adventisyadır. Tip 3 grupta yer alan radial arterin internal mamaryan arter, inferior epigastrik arter gibi tip 1 elastik arterlerden yapısal farkı, media tabakasının daha kalın ve bu tabaka içindeki miyositlerin çok sıkı organize olmasıdır (92). Media tabakası orta boy arterlerin en kalın tabakası olup 40 kat kadar sirküler seyreden düz kas hücre tabakalarından oluşmuştur. Düz kas hücreleri arasında kollajen lifler ve ince elastik lif ağları bulunur. Radial arter, adventisyel tabakadan mediaya penetre olan, tip 1 kollajen liflerin varlığı ile karakterizedir. Kadınların radial arterleri erkeklere kıyasla belirgin olarak daha küçük lümen ve evre boyutlarına sahiptir, ancak cinsiyetler arasındaki intima ve medianın kalınlığında anlamlı bir fark yoktur (93).

2.3.2 Radial Arter Spazmı

TRA'da RAS, radial arter perforasyonu, radial arter psödoanevrizması, areriovenz fistül, granülom oluşumu, erişim bölgesi kanaması, sinir hasarı, bölgesel kompleks ağrı sendromu, kompartman sendromu ve diğer nadir komplikasyonlar görülebilir. RAS, TRA'nın en yaygın komplikasyonu olup başarısızlığın ve femoral girişime geçişin sık bir nedenidir. Radial arter giriş yeri radial stiloid çıkıntının yaklaşık 2 cm proksimalidir. Radial arter bu alanda çok yüzeyseldir. Radial arter benzer arter grupları ile karşılaştırıldığında daha küçük kalibrasyonu, geniş müsküler mediası ve daha yüksek reseptör aracılı vasküler hareketi olduğundan, spazm gelişimine daha yatkındır (1).

RAS, klinik ciddi ön kol ağrısı ve farklı şekilde kateter veya kılıfın zor manipülasyonu ile kendini gösterir. RAS genelde ciddi etkilere neden olmamakla birlikte hastada sıklıkla rahatsızlık ortaya çıkarır ve operasyon sürecini etkiler. Nadir görülen olgularda, radial kılıfın zorlanarak geri çekilmesi sonrası ters döndürülen (eversiyon) radial endarterektomi rapor edilmiştir (94).

RAS'ın bağımsız prediktörleri radial arter anomalileri varlığı, çok fazla kateter değiştirme, radial kanülasyon sırasında ağrı, daha geniş çaplı kataterler ve küçük radial arter çapını içerir (95). Yine, Prevention of arterial spasm during percutaneous coronary interventions through radial artery (SPASM) alışması gençlerin ve kadınların

RAS'ın bağımsız belirleyicileri olduğunu göstermiştir (96). Ek olarak in vitro çalışmalar diyabetli hastaların ciddi endotel disfonksiyonuna sahip olduğunu ve RAS'a eğilimli olduğunu göstermiştir (97).

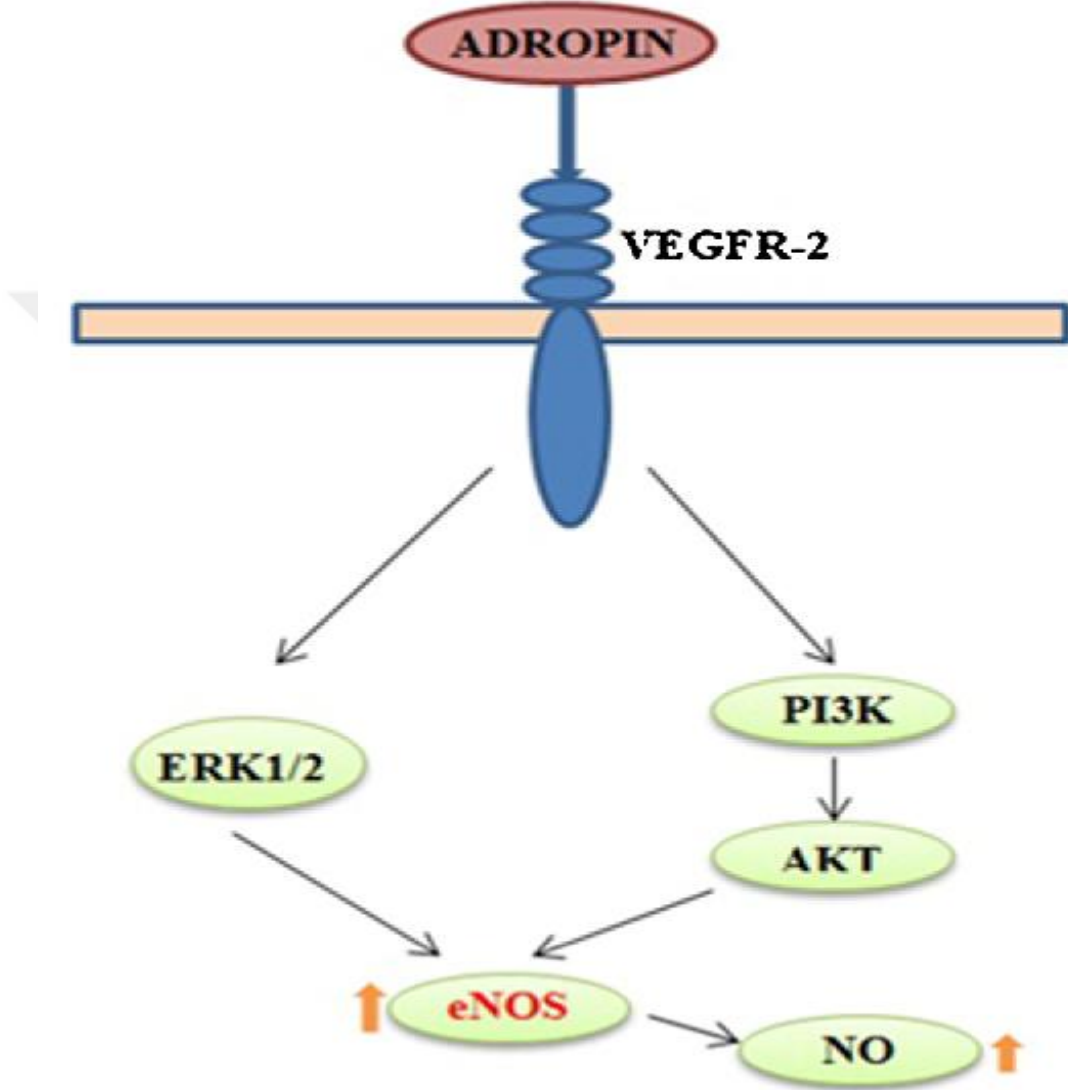
Bazı operatörler katater manipülasyonlarının neden olabileceği spazmdan kaçınmak için, uzun kılıfları tercih ederler. Hidrofilik kılıfların radial spazmlarda anlamlı azalma ve hasta konforu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, fakat aynı çalışmada kılıf uzunluğunun radial spazmı azaltmada etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (98). İşlem öncesinde korku ve emosyonel stres sebebiyle artan ve RAS'a katkıda bulunabilen katekolamin salınımından sakınmak için sedasyon uygulanmalıdır. Spazmı önlemek için vazodilatör kokteyli veya tek bir vazodilatör uygulanmalıdır. Genelde kullanılan vazodilatörler verapamil ve nitrogliserin kombinasyonu, sadece verapamil veya nitrogliserin, nikardipin, lidokain veya papaverin içermektedirler. Birkaç başarısız ponksiyondan sonra spazma bağlı olarak nabızın kaybolduğu durumlar olur. Bu durumda operatör hastanın sedasyon durumunu tekrar değerlendirmeli, radial nabızın kaybolduğu bölgeye 200-400 mcg cilt altı nitrogliserin uygulamayı düşünmeli ve yeni bir ponksiyon denemeden önce nabız tekrar hissedilene kadar 5-10 dk sabırla beklemelidir (99). Spazmdan dolayı kılıf veya kataterin tuzağa sıkışarak kalması durumunda üst ekstremitte cildi üzerine sıcak ıslak kompresyon uygulanabilir ve katater ya da kılıf yavaşça çekilir veya çok ciddi vakalarda bölgesel sinir blokajı uygulanabilmektedir.

2.4 Adropin

Adropin, esas olarak kalp, beyin, karaciğer ve koroner endotel hücrelerinde (100) eksprese edilen endojen bir biyoaktif maddedir. Adropin 9. kromozomda bulunan Energy Homeostasis Associated Gene (Enho) ile kodlanan ve 76 aminoasitten oluşan 4,9 kDa ağırlığında bir peptiddir (101). Adropin başlıca insulin cevabı ile enerji dengesinin korunmasına katılmak için salınan peptid hormondur. Adropinin vucutta salınımı açlık ve beslenmeyle düzenlenmektedir (101). Adropin, eNOS aktivitesini arttırarak NO salınımını arttırmakta, indirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yapmaktadır ve potansiyel bir endotel koruyucu rolü vardır. Adropinin eNOS Ekspresyonunu VEGFR-2 (Vasküler Endotelial Growth Factor 2) ve PI3K-Akt (fosfoditilinozitol-3-kinaz-Akt/protein kinaz B) ile ERK1/2 (Extracellular signal-regulated protein kinases

1 and 2) yolağıyla regüle ederek, endotel disfonksiyona karşı koruyucu nitelikte olduğu çıkarımı yapılmıştır (101) (şekil 6).

Şekil 6. Nitrik oksit sentezi ve Adropin Molekülü



VEGFR-2: vasküler endoteliyal growth factor 2, PI3K-Akt: fosfoditilinozitol-3-kinaz-Aktin/protein kinaz B, ERK1/2: Extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2, eNOS: endotelyal nitrik oksit sentetaz, NO: nitrik oksit

Adropin endotelial hücrelerin proliferasyonunu, migrasyonunu ve kapiller benzeri yapıların oluşma potansiyelini artırır (102). Adropin düzeylerinin endotelial disfonksiyona sahip grupta daha düşük olduğu saptanmıştır (103). İnsanlarda serum adropin düzeylerinin kadın ve erkek arasında farklılık göstermediği ortaya konmuştur ve ayrıca adropin düzeyleri ve yaş arasında belirgin korelasyon izlenmemiştir (104). Bir çalışmada adropin hormonunun eksikliğinin, artmış yağ dokusu ve insulin direnciyle ilişkili olduğu bulunmuştur ve adropin molekülünün glukoz metabolizması, insülin direnci, dislipidemi ve metabolik sendromla ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır (105). Serum adropin düzeyi ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel risk faktörü olan homosisteinin serum düzeyi ile ve koroner ateroskleroz şiddeti ile ters ilişkilidir (106). Serum adropin düzeyi kardiyak sendrom X ve stabil KAH olanlarda azalmaktadır (107).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 15 Şubat 2020 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine anjina ve anjina ekivalanı ile başvurmuş, değerlendirme sonucunda stabil KAH tanısı alan ve KAG endikasyonu almış hastalar prospektif olarak dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan etik onay alındı. Sonra tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verilerek hasta onam formu dolduruldu. Çalışmamıza sadece radial yoldan KAG uygulanmış hastalar dahil edildi. 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olan hastalar ve AKS hastaları çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda TRA sırasında RAS gelişen ardışık 39 hasta RAS grubunda, yine TRA sırasında RAS gelişmeyen yaş ve cinsiyet kontrollü ardışık 42 hasta ise kontrol grubunda yer almaktadır. Çalışmamızda RAS, hastanın KAG yapılan ön kol ya da kolunda ağrı olması ve/veya kılavuz telin veya kataterin ilerletilememesi veya zor manipülasyonu olarak tanımlandı. Bütün hastaların demografik verileri ve risk faktörleri hasta kabulünde kayıt altına alındı. TRA uygulanan hastalara rutin muayene ve tetkiklere ek olarak KAG laboratuvarında veya yataklı serviste bir biyokimya tüpüne ekstra kan alındı. Biyokimya tüpleri hastanemiz laboratuvarında santrifüj edilerek kan numunelerinden serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplerde -80 °C’de derin dondurucuda çalışma gününe kadar donduruldu. Çalışma günü serum örneklerinin oda ısısında çözünmesi sağlanıp adropin düzeylerine bakıldı. Adropin düzeyleri Tıbbi Biyokimya Araştırma laboratuvarında ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Çalışma ve kontrol grupları serum adropin düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

3.1 Radial Anjiografi Prosedürü

İşleme başlamadan önce radial arter bölgesine 5cc’lik (200mcg gliseril trinitrat ve 3cc prilokain) lokal anestezi uygulandı. Radial arter nabızı palpe edildikten sonra 3,8 cm’lik seldinger iğnesi ile radial artere ponksiyon yapıldı. Daha sonra 6F’lik radial sheat (7cm) radial artere yerleştirildi. Sheat yerleştirildikten sonra tüm hastalara rutin olarak 5000 ünite iv heparin ve 200 mcg gliseril trinitrat uygulandı. İşlemlerde 0,035 inç’lik hidrofilik veya 0,032 inç’lik teflon kaplı kılavuz teller kullanıldı. Anjiografi kateteri olarak 5F terumo radial kateter veya 5F sağ ve sol diyagnostik kataterler kullanıldı. Radial anjiografi işlemi tamamlandıktan sonra sheat çekilerek, kolluk ile radial

artere bası uygulandı. İki saatlik bası sonrası kolluk radial arter bölgesinden çıkarıldı. Hastalar işlem gününün akşamı taburcu edildi.

3.2 Adropin Düzeylerinin Çalışılması

Adropin düzeyi için, RAS olan ve olmayan kontrol grubundan alınan kan örnekleri rutin venöz kan alma tekniği ile toplanarak biyokimya tüplerine konuldu. Alınan biyokimya tüpleri örneğin elde edilmesinden sonra santrifüj cihazında $+4^{\circ}\text{C}$ 'de çevrilererek şekilli kan hücreleri ve plazması ayrıldı. Santrifüj edilen kan örneklerinin plazması eppendorf tüpler içine konuldu ve bu eppendorf tüpler örnekler çalışılncaya kadar -80°C 'de saklandı. Plazma örnekleri çalışılacağı gün kademeli olarak çözdürüldü ve homojen hale getirildi. Plazmalar çalışılacağı gün oda ısısında bekletilerek işleme alındı. Adropin düzeyleri Çin'in Hubei Eyaletinin Wuhan şehrinde bulunan Wuhan Fine Biotech Co. Ltd.şirketinin FineTest marka Human ENHO (Adropin) ELİSA Kiti ile Elisa yöntemi Sandwich prensibiyle ölçülmüştür. Human ENHO (Adropin) ELİSA Kitin intra-assay CV $\leq 8\%$, inter-assay CV $\leq 10\%$ olarak belirtilmiş olup hassasiyeti 9.375pg/ml 'dir.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (versiyon 22.0; SPSS Inc) istatistik programı aracılığıyla yapıldı. Devamlı değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (25–75 persantil) değer olarak, kategorik değişkenler ise yüzde ve sayı olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk ya da Kolmogorov–Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Hasta gruplarının karşılaştırılması, devamlı değişkenler için 'Student t' testi ya da 'Mann-Whitney U' testi kullanılarak, kategorik değişkenler için ise 'chi-square' testi ya da 'Fisher exact' test kullanılarak yapıldı. RAS varlığı ile ilişkili parametreler ile RAS gelişimi arasında korelasyon ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile incelendi. RAS bağımsız belirteçlerini tanımlamak için çok değişkenli analiz uygulandı. Univariate analizde $p < 0.05$ saptanan tüm değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 39 hasta RAS grubunda, 42 hasta kontrol grubunda yer almaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastaların median yaşı 63'tür. Hastalarda kadın cinsiyet oranı %59.3 olarak tespit edildi. Kardiyovasküler risk faktörlerinden diyabetes tüm hastaların %44.4 ünde, HT %64.2 sinde, sigara kullanma %19.8 inde mevcut olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Adropin düzeyleri RAS grubunda daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.105$). İnflamatuvar parametreler açısından bakıldığında monosit sayısı ve MHR (monocyte/HDL cholesterol ratio) RAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (**sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.010$**). Biyokimyasal parametreler ve lipid parametreleri incelendiğinde yine her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RAS grubunda kontrol grubuna göre BMI daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.204$). Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Değişken	Tüm Hastalar(n=81)	Spazm Var (n=39)	Spazm Yok (n=42)	P
Yaş, median (IQR)	63.0 (55.0, 67.0)	63 (54.5, 66.0)	61.5 (55.0, 67.0)	0.943
Kadın Cinsiyet, n(%)	48 (59.3%)	24 (61.5%)	24 (57.1%)	0.687
Diabetes n(%)	36 (44.4%)	20 (51.3%)	16 (38.1%)	0.233
Hipertansiyon n(%)	52 (64.2%)	27 (69.2%)	25 (59.5%)	0.363
Önceki KAH, n(%)	16 (19.8%)	6 (15.4%)	10 (23.8%)	0.341
Sigara, n(%)	16 (19.8%)	8 (20.5%)	8 (19.0%)	0.869
Stenotik Kah n(%)	28 (34.6%)	13 (33.3%)	15 (35.7%)	0.822
Adropin (ng/ml)median (IQR)	15.9 (11.9, 18.2)	14.9 (6.6, 17.5)	16.1 (12.1, 18.6)	0.105
Kreatinin (mg/dl)median (IQR)	0.79 (0.69, 0.95)	0.80 (0.69, 0.95)	0.77 (0.63, 0.95)	0.640
BMI (kg/m ²)	29.4 (25.9, 32.1)	30.1 (27.0, 32.8)	27.9 (25.6, 31.2)	0.204
AST(U/L)	18.3 (14.7, 23.0)	18.3 (14.6, 22.3)	18.3 (15.1, 23.1)	0.813
WBC(10 ³ /mL)	7.2 (6.0, 8.6)	7.8 (6.8, 8.7)	6.9 (6.0, 8.0)	0.070
HGB(gr/dl)	13.1 (12.2, 14.5)	12.8 (12.0, 14.9)	13.3 (12.6, 14.2)	0.561
PLT(10 ³ /uL)	265 (217,313)	248 (212, 304)	269 (223, 323)	0.182
TSH	1.39 (0.85, 1.99)	1.56 (0.82, 2.09)	1.27 (0.87, 1.89)	0.319
Total Kolesterol(mg/dl)	177 (147, 198)	182 (152, 201)	169 (137, 196)	0.123
LDL-Kolesterol(mg/dl)	120 (91, 142)	124 (103, 141)	112 (81, 140)	0.151
HDL-Kolesterol(mg/dl)	41.2 (36.5, 47.9)	41.4 (35.9, 47.5)	41.1 (36.6, 48.2)	0.777
Trigliserid(mg/dl)	142 (112, 222)	165 (119, 232)	128 (109, 210)	0.183
Nötrofil(10 ³ /uL)	4.27 (3.53, 5.30)	4.50 (3.95, 5.46)	3.90 (3.17, 5.10)	0.072

Lenfosit(10^3 /uL)	2.12 (1.73, 2.52)	2.02 (1.71, 2.54)	2.13 (1.75, 2.48)	0.839
NLR	1.85 (1.50, 2.78)	2.17 (1.58, 2.84)	1.63 (1.46, 2.49)	0.127
PLR	125 (93, 161)	120 (94, 151)	126 (96, 161)	0.593
Monosit(10^3 /uL)	0.52 (0.40, 0.66)	0.58 (0.45, 0.73)	0.44 (0.34, 0.56)	0.001
MHR	12.5 (9.2, 17.4)	13.4 (10.9, 18.1)	10.6 (7.4, 15.4)	0.010

IQR: interquartile range, KAH: koroner arter hastalığı, BMI: vücut-kitle indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, WBC: white blood cell, HGB: hemoglobin, PLT: platelet, TSH: tiroit stimulan hormon, LDL-kolesterol: low density lipoprotein kolesterol, HDL-kolesterol: high density lipoprotein kolesterol, NLR: nötrofil/lenfosit ratio, PLR: platelet/lenfosit ratio, MHR: monosit/ high density lipoprotein kolesterol ratio

Hastaların ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül çapları, sol atrium çapları ölçülmüş olup her iki grup arasında bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Temel ekokardiyografik veriler tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların Temel Ekokardiyografik Verileri

Değişken	Tüm Hastalar	Spazm Var	Spazm Yok	P
LVEF(%) median (IQR)	60 (60, 60)	60 (57.5, 60)	60 (60, 60)	0.164
LA(mm) median (IQR)	40 (38, 42)	41 (37.5, 43)	40 (38, 41.8)	0.269
Septum(mm) median (IQR)	11 (10,11)	10 (10, 11)	11 (10,12)	0.215
LVDD(mm) median (IQR)	48 (45, 50)	48 (45, 50)	47 (45, 49)	0.233

IQR: interquartile range, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: sol atrium, LVDD: sol ventrikül diyastolik çapı

Hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek ve kadın hastaların adropin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.475$). Detaylar tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Erkek ve Kadın Cinsiyetin Adropin Düzeyi Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Adropin	P
Erkek (n=33)	15.9 (9.3, 18.2)	0.475
Kadın (n=48)	15.8 (12.4, 18.2)	

Cinsiyet altgrupları incelendiğinde; kadın hastalarda adropin düzeyi RAS grubunda olanlarda kontrol grubunda olanlara göre düşük saptanmıştır, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0.053$). Erkeklerde de yine her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olup detaylar tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Erkek ve Kadın Cinsiyet Alt Gruplarına Göre Adropin Düzeyleri

Değişken	Adropin	P
Kadın Cinsiyet (n=48);		
Spazm Var (n=24)	14.8 (6.8, 17.5)	0.053
Spazm Yok (n=24)	16.6 (14.6, 18.5)	
Erkek Cinsiyet (n=39);		
Spazm Var (n=15)	16.0 (8.7, 17.3)	0.797
Spazm Yok (n=18)	14.4 (9.6, 18.6)	

Çok değişkenli analizde monosit sayısı ve MHR, RAS gelişiminin **bağımsız belirteçleri** olarak saptanmışlardır (**sırasıyla $p=0.022$ ve $p=0.001$**). Detaylar tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Çok Değişkenli Analizde Radial Spazm Belirteçleri

Değişken	Odds Ratio	95% Confidence İnterval	P
MHR	1.116	1.054-1.448	0.022
Monosit	1.671	1.312-2.094	0.001

MHR: monosit/ high density lipoprotein kolesterol ratio

Korelasyon analizinde monosit sayısı ve radyal spazm arasında zayıf ancak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r:0.360$, $p < 0.001$).

Aynı şekilde MHR ile radyal spazm arasında zayıf ancak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r:0.288$, $p = 0.009$).

5.TARTIŞMA

KAH tanısında altın standart görüntüleme yöntemi olan KAG, çeşitli arteriyel girişim bölgelerinden (femoral, radial, aksiller vs) uygulanabilmektedir. Günümüzde en sık olarak femoral girişim uygulanmakta olsa da, TRA perkütan koroner prosedürler için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Femoral arter yolu ile birçok komplikasyon gelişebilmekte olup vasküler komplikasyonları psödoanevrizma, derin ven trombozu, tromboemboli, arteriyovenöz fistül, retroperitoneal kanama ve hematomdur. TRA'nın avantajları iyileştirilmiş hasta konforu, kanama sıklığında azalma, kardiyovasküler komplikasyonlarda azalma, erken mobilizasyon ve hastanede kalış süresinin azalmasıdır (108). Ayrıca TRA, özellikle bilinen aort anevrizması varlığında ve PAH tanılı hastalarda avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte TRA komplikasyonsuz bir işlem değildir ve RAS, TRA girişimleri zorlaştıran önemli bir komplikasyondur. RAS'ın bağımsız prediktörleri radial arter anomalileri varlığı, çok fazla kateter değiştirme, radial kanülasyon sırasında ağrı, daha geniş çaplı kataterler ve küçük radial arter çapını içerir (95). Radial arter ince olduğundan ve esas olarak $\alpha 1$ adrenerjik sinir ile kontrol edilmesinden dolayı spazm eğilimine yatkındır. Özellikle, işlem süresi uzadıkça, kullanılan kateter sayısı ve manipülasyon arttıkça RAS daha fazla görülmektedir. Aynı zamanda katekolamin deşarjına yol açabilen durumlar, başta anksiyete olmak üzere RAS sıklığında artışa yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada radial artere ilk denemede başarısız girişin RAS'ın bağımsız belirleyicisi olduğu bulunmuştur (109). Endotel disfonksiyonunun tetiklediği NO seviyelerinin düzensizliği RAS gelişimine katkıda bulunabilir.

NO, endotelden üretilen vazoaktif bir maddedir ve vasküler tonus, trombosit aktivitesi ve ateroskleroz fizyopatolojisinde önemli bir rol oynar. NO, eNOS etkisiyle L-arginin'den sentezlenen güçlü bir vazodilatördür ve azalmış NO seviyeleri, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ilişkilidir. NO düzeylerinin azalması vasküler tonusta artışa yol açan bir durum olup spazm gelişmesine yatkınlık oluşturabilir. Bu nedenle, NO düzeyleri ve NO üzerinden etki eden parametrelerin RAS gelişimi ile olan ilişkilerinin incelenmesi, TRA girişimlerin en önemli kısıtlaması olan RAS'ın daha iyi tanınması ve RAS gelişimini önleyici tedbirlerin alınması konusunda klinik pratikte oldukça faydalı bilgiler sağlayabilir.

Adropin, eNOS aktivitesini arttırarak NO salınımını arttırmakta, indirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yapmaktadır ve potansiyel bir endotel koruyucu rolü vardır. Adropinin eNOS ekspresyonunu çeşitli büyüme faktörleri ve proteinler aracılığıyla regüle ederek, endotel disfonksiyona karşı koruyucu rol oynamaktadır (101). Adropin, esas olarak kalp, beyin, karaciğer ve koroner endotel hücrelerinde (100) eksprese edilen endojen bir biyoaktif maddedir. Adropinin endotel üzerindeki olumlu etkileri aterosenez ve kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel bir koruyucu olarak hareket etmesini sağlar (110). Daha öncede belirttiğimiz gibi yapılan bazı çalışmalarda koroner yavaş akım fenomeni (6), kardiyak sendrom X (7) ve aterosklerotik KAH (4) ile adropin düzeyi arasında ilişki bulunmuştur. Bu hastalarda adropin düzeyleri kontrol gruplarına göre düşük tespit edilmiş olup, bu durum adropinin vasküler hasara karşı koruyucu rolünün önemli bir göstergesidir. Benzer şekilde, AMİ hastalarında yapılan bir çalışmada adropin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (111). Yine yapılan başka çalışmada obez hastalarda dolaşımda daha düşük adropin konsantrasyonu olduğu görülmüştür (112). Tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, adropin düzeylerindeki azalmanın vasküler hasar ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Vasküler endotelyal sistem üzerinde böyle önemli etkileri olan bir molekülün RAS gelişimi ile olan ilişkisinin incelenmesi, günümüzde diagnostik ve terapötik koroner girişimler için önerilen yol olan TRA prosedürler için önemli bilgiler verebilir.

Çalışmamızda serum adropin düzeyi genel olarak RAS grubunda kontrol grubuna göre beklediğimiz gibi düşük bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır. RAS gelişimi ile ilişkili parametreleri inceleyen birçok çalışma yapılmıştır fakat RAS ile serum adropin düzeyi arasındaki ilişki daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışma literatürde ilk kez serum adropin düzeyi ile RAS arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamıştır ve endotel düzenleyici ve vasküler koruyucu bir molekül olan adropin düzeylerinin RAS gelişimi ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda serum adropin düzeyindeki azalma ile RAS gelişimi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamasındaki en önemli etkenin hasta sayısının düşük olması olduğunu düşünmekteyiz. Her ne kadar çalışmamız sonucunda adropin düzeyi ile RAS arasından istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş olsada adropinin etki

mekanizması göz önünde bulundurulduğunda daha büyük hasta grupları içeren çalışmalarla bu ilişkinin incelenmesi yararlı bilgiler sağlayabilir.

Çalışmamızın en önemli bulgularından birisi de monosit sayısı ve MHR ile RAS arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olmasıdır. İnflamasyon aterosklerozun fizyopatolojisinde önemli bir rol oynamakta ve vasküler tonus üzerinde belirgin bir etki göstermektedir (113). Monositler, endotelial hücreler ile etkileşime giren çeşitli sitokinlerin ve moleküllerin bir kaynağıdır ve inflamatuvar sürecin en önemli hücrelerinden biridir. Monositlerin inflamasyon ve aterosklerozda önemli rol oynadığı bilinmektedir (114). Son çalışmalar, aterosklerotik hastalığı olan kişilerde dolaşımdaki monosit sayısının arttığını göstermiştir ve ayrıca artmış monosit sayısı, kardiyovasküler olayları bağımsız olarak öngörebilir (115,116). Antiinflamatuvar, antioksidan ve antitrombotik özelliklere sahip olan HDL, adhezyon moleküllerinin endotel ekspresyonunu inhibe etmede ve monositlerin arter duvarına katılımını önlemede oldukça etkilidir (117). Dahası, HDL, makrofajların göçünü ve LDL moleküllerinin oksidasyonunu inhibe ederek ve bu hücrelerden kolesterol akışını teşvik ederek monositlerin proinflamatuvar ve prooksidan etkilerini azaltır (118). Bu sebeple, monositler proinflamatuvar etki gösterirken, HDL ise tersine işlev görür. MHR, inflamatuvar durum için basit bir değerlendirme yöntemidir (119). MHR ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir prognostik belirteç olarak bildirilmiştir. Bir çalışmada MHR'nin, ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarında primer perkütan koroner girişim sonrası stent trombozu ve mortaliteyi içeren majör kardiyovasküler advers olaylar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (120). Yapılan başka bir çalışmada monosit sayısı ile koroner ektazi arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir (121). Yine yapılan bir çalışmada ise MHR ile miyokardiyal bridge arasında ilişki izlenmiştir (122). Artmış bir MHR'nin daha kötü kardiyovasküler sonuç ile ilişkili olduğu ve kronik böbrek hastalığı hastalarında majör advers kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu bildirilmiştir (123). KAH olan stabil hastalarda MHR'nin SYNTAX skoru ile pozitif ilişkisi çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir (124). Tüm bu bilgiler dikkate alındığında güçlü inflamatuvar etkileri, aterosklerotik özellikleri ve vasküler tonus üzerinde önemli etkileri olan monosit ve MHR ile endotel disfonksiyonu sonucu oluştuğu düşünülen RAS arasında bir ilişki olması oldukça olası bir durum gibi görünmektedir.

Çalışmamızda RAS ile vasküler tonus üzerinde etkisi olan monosit sayısı ve MHR arasında anlamlı pozitif ilişki izlenmiştir. Adropin ve RAS arasındaki ilişkiye benzer şekilde, çalışmamızda tespit edilen monosit sayısı ve MHR ile RAS arasındaki ilişki de literatür de ilk olma özelliği taşımaktadır. İnflamasyonun önemli belirteçleri olan ve vasküler tonus üzerinde önemli etki gösterebilen monosit sayısı ve MHR ile RAS gelişimi ile arasında anlamlı bir ilişki tanımlanmıştır. Monosit sayısının ve MHR değerinin artması RAS ile ilişkili gibi gözükmemektedir ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Monosit sayısının artışı ve MHR artışı ile RAS arasında zayıf ancak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Önceki birçok çalışma MHR'nin sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermiş olsa da, bu çalışma monosit sayısının ve MHR'nin RAS ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmıştır. Bu bulgular, inflamasyonun ve inflamatuvar belirteçlerin RAS fizyopatolojisindeki önemini göstermekte olup, TRA girişim planlanan hastalarda önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir.

6.ÇALIŞMA SINIRLILIKLARI

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması, tek bir merkezde yürütülmesi ve covid pandemi-sine denk gelmesi sebebiyle nispeten küçük örneklem büyüklüğü içermesidir. Adropin düzeyi ile RAS arasındaki ilişkiyi doğrulamak için daha büyük ölçekli çok merkezli çalışmalar gerekmektedir. Bir diğer kısıtlılık, hastalara işlem öncesi veya sonrasında rutin radial arter anjiyografisi yapılmadığı için RAS için önemli bir risk faktörü olan radial arter çapının değerlendirilememiş olmasıdır. Bu çalışmada RAS, birçok klinik çalışmada uygulandığı gibi klinik bulgulara ve hastada yeni gelişen semptomlara göre belirlenmiştir.



7.SONUÇ

Çalışmamızda vasküler tonus üzerinde etkili ve endotel koruyucu molekül olan adropin ile, endotel disfonksiyonu sonucu oluştuğu düşünülen RAS arasındaki ilişki incelenmiş olup, serum adropin seviyesi RAS grubunda kontrol grubuna göre beklenildiği gibi düşük bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda, vasküler tonus üzerinde etkisi olan ve inflamatuvar belirteçler olan monosit sayısı ve MHR ile RAS arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup, monosit ve MHR düzeyleri ile RAS arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Çalışmamızın bulguları, endotel fonksiyonunu belirgin olarak etkileyebilen inflamasyon ve inflamatuvar belirteçlerin RAS ile ilişkili olabileceği ve TRA girişim uygulanan hastalarda bu belirteçlerin faydalı bilgiler sağlayabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

1. He GW, Yang CQ. Radial Artery Has Higher Receptor-Mediated Contractility But Similar Endothelial Function Compared With Mammary Artery. *Ann thorac Surg* 1997;63:1346-52.
2. Chugh SK, Chugh Y, Chugh S. How to Tackle Complications in Radial Procedures: Tip and Tricks. *Heart J.* 67(2015)275-281.
3. Ball WT, Sharieff W, Jolly SS, et al. Characterization of Operator Learning Curve for Transradial Coronary Interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:336-341.
4. Zheng J, Liu M, Chen L, et al. Association between serum adropin level and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2019;9(1):1-7.
5. Gao S, McMillan RP, Jakas J, et al. Regulation of Substrate Oxidation Preferences in Muscle by the Peptide Hormone Adropin. *Diabetes* 2014;63:3242-3252.
6. Zhao ZW, Ren YG, Liu J. Low Serum Adropin Levels Are Associated With Coronary Slow Flow Phenomenon. *Acta Cardiol Sin* 2018;34:307-312.
7. Yosae S, Soltani S, Sekvahatı E, et al. Adropin-A Novel Biomarker Of Heart Disease: A Systematic Review Article. *İran J Public Health*, Vol 45, No.12, 2016, pp.1568-1576.
8. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1861.

9. Onat A, Can G, Yüksel H, ark. TEKHARF 2017,Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. İstanbul, 2017.
10. TÜİK Haber Bülteni, Ankara Sayı:16050,30 Nisan 2014.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART study Investigators. Effect of potentially modifiable risks factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
12. Stary, HC. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*. 1983; 3: 471.
13. Michael A, Gimbrone J, Guillermo GC. Endothelial Cell Dysfunction And The Pathobiology Of Atherosclerosis. Published in final edited form as: *Circ Res*. 2016; 118(4): 620–636.
14. Van OO, Velema E, Schoneveld AH et al. Age-related changes in plaque composition: a study in patients suffering from carotid artery stenosis. *Cardiovasc Pathol*. 2005; 3: 126-34.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
16. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role Of Endothelial Shear Stress In The Natural History Of Coronary Atherosclerosis And Vascular Remodeling: Molecular, Cellular, And Vascular Behavior. *J Am Cardiol*. 2007;49:2379-2393
17. Adalet K. Klinik Kardiyoloji Tanı Ve Tedavi. İstanbul Tıp Kitabevleri. 2019. Sayfa, 394.

18. Adalet K. Klinik Kardiyoloji Tanı Ve Tedavi. İstanbul Tıp Kitabevleri. 2019. Sayfa, 395.
19. Libby P. İnflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420:868-874
20. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006;47(suppl):C7-C12
21. Adalet K. Klinik Kardiyoloji Tanı Ve Tedavi. İstanbul Tıp Kitabevleri. 2019. Sayfa, 395.
22. Schwartz SM, Virmani R, Rosenfeld ME. The good smooth muscle cells in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2000;2:422-429.
23. Hansson GK. İnflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:1685–95.
24. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation. 1995;92:657-671.
25. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. NEJM 1986; 314: 488.
26. Libby P, Warner SJ, Saloman RN, et al. Production of platelet-derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. NEJM 1988; 318: 1493-8.
27. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. J Am Coll Cardiol. 2007;50:940-949.

28. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. The site of plaque rupture in native coronary arteries: a three -vessel intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:261-265.
29. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1261-1275.
30. Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J.* 1993; 69 Suppl 1: 19-29.
31. Grignani G, Soffiantino F. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83 Suppl 2: 128.
32. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, et al. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1024.
33. Bolick Le, Blankenhorn DH. A quantitative study of coronary arterial calcification. *Am J Pathol.* 1961;39:511-519.
34. Kültürsay H. The concept of high risk in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002; 2: 61-4.
35. Hajar R. Risk faktors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart views.* 2017;18(3):109-114.
36. Sniderman AD, Curt DF. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet.*2008;371(9623):1547-9.
37. Vera RZ. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(5):425-38.

38. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, ark. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003.Sayfa, 449- 474.
39. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in Preventive Cardiology. Dallas: American Heart Association; 1994: 93.
40. Hong-Ying Chen, Shi-Cheng Li, Lian-Feng Chen, Wei Wang, Yu Wang, Xiao-Wei Yan. The effects of cigarette smoking and smoking cessation on high-density lipoprotein functions: implications for coronary artery disease. Ann Clin Biochem. 2019;56(1):100-111.
41. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. BMJ (Clinical Research Ed) 2015; 350: h1551.
42. Critchley JA and Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003; 290: 86–97.
43. Song W, Wang W, Dou LY, et al. The implication of cigarette smoking and cessation on macrophage cholesterol efflux in coronary artery disease patients. J Lipid Res 2015; 56: 682–691.
44. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. Lancet. 2017;389(10064):37-55.
45. Adalet K. Klinik Kardiyoloji Tanı Ve Tedavi. İstanbul, 2019. Sayfa 405.

46. Senthong V, Kukongviriyapan U, Settasatian N, et al. Low diastolic blood pressure is associated with a high atherosclerotic burden in patients with obstructive coronary artery disease. *Cardiology Journal*. 2018;25(3),345-352.
47. Poghni AP, Krishna KP, Philip GJ, et al. Low diastolic blood pressure is associated with angina in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Cardiol*. 2018;72(11):1227-1232.
48. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 39(33), 3021-3104.
49. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
50. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*. 2002;105(18):e132-7.
51. Valentin F, R. Wayne Alexander, Robert OR. Hurt's The Heart. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
52. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.

53. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472.
54. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-897.
55. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk development of coronary heart disease- six year follow-up experience: the Framingma Study. *Ann Intern Med*.1961;55:33-50.
56. Carl LL, Richard VM, Hector OV. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Cardiol*. 2009;53(21):1925-32.
57. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity, heart disease, and favorable prognosis—truth or paradox? *Am J Med* 2007; 120:825–6.
58. Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what’s wrong with being fat? *Eur Heart J* 2001; 22:10-1.
59. Mohan V, Gokulakrishnan K, Deepa R, et al. Association of physical inactivity with components of metabolic syndrome and coronary artery disease-the Chennai Urban Population Study (CUPS no. 15). *Diabetic Medicine*.2005; 22(6),1206-1211
60. Winzer E.B, Woitek F, and Linke A. Physical activity in the prevention and treatment of coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7(1),725-734.

61. Ridker P.M, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(20),1557-1565.
62. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331(7):417-24.
63. Mahmoud S, Rania K, Yoram A, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction: predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):962-8.
64. M. Suleiman, D. Aronson, S. A. Reisner et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2003;115(9):695-701.
65. Paul G, Sreyoshi FA. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14:6.
66. Aleksandra B, Zygmunt K. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014;68:579-89.
67. Arpita B, Alicia JJ, Julie AS, et al. Plasma total homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: a prospective study. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):188-195.
68. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57(11):1953-1975.

69. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost.* 1998;80(5):805-10.
70. Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, et al. Fibrinogen, factor VII and PAI-1 genotypes and the risk of coronary and peripheral atherosclerosis: Edinburgh Artery Study. *Thromb Haemost.* 1999;81(4):553-60.
71. Hongyu L, Kai S, Ruiping Z, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Front Biosci(Schol Ed)*. 2018;10:185-196.
72. Ohman EM. Clinical practice. Chronic stable angina. *New England Journal of Medicine* 2016;374(12):1167-76.
73. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
74. Edmonstone WM. Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis *BMJ* 1995; 311: 1660-1.
75. Bogaty P, Poirier P, Boyer L, et al. What induces the warm-up ischemia / angina phenomenon: Exercise or myocardial ischemia? *Circulation* 2003; 107: 1858-63.
76. Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, et al. 'Warm-up Angina': harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart* 2014;100:106-114

77. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485.
78. Smith ER. The angina grading system of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):439-442.
79. Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(6):777-85.
80. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012; 33:2831–2840.
81. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1007–1019.
82. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270:1819–1825.
83. Conti CR. Coronary arteriography. *Circulation* 1977; 55:227.

84. 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 Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1995-2027.
85. Spaulding CM, Joly L, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Eng J Med*. 1997;336(23):1629-33.
86. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 293–301.
87. Kırmacı C. Grossman & Baim Kardiyak Kataterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. Güneş Tıp Kitapevleri. 2018;(8):296.
88. Filis K, Arhontovasilis F, Theodorou D, et al. Management of early and late detected vascular complications following femoral arterial puncture for cardiac catheterization. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48(3): 134-42.

89. Erentuğ V, Bozbuğa N, Mansuroğlu D, et al. Surgical treatment of peripheral vascular injuries after cardiac catheterization *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3(3): 216-220.
90. Snell RS. *Clinical Anatomy*. Boston; Little Brown and Company, 1981: 407.
91. Cohen MG, Alfonso C. Starting a transradial vascular access program in the cardiac catheterization laboratory. *J Invasive Cardiol*. 2009;21(8 suppl A):11A-17A.
92. He GW, Yang CQ. Comparison among arterial grafts and coronary artery. An attempt at functional classification. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(4):707-15.
93. Mong K, Duggan JA, Tabrizchi R. Comparative study of functional responses and morphometric state of distal radial arteries in male and female. *Ann Thorac Surg* 2002; 4(6): 2126–31.
94. Dieter RS, A Kef A, Wolff M. Eversion endarterectomy complicating radial artery access for left heart catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58(4):478-80.
95. Ruis-Salmeron R, Mora R, Masotti M, et al. Assessment of the efficacy of phentolamine to prevent radial artery spasm during cardiac catheterization procedures: a randomized study comparing phentolamine vs. verapamil. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;66(2):192-8.
96. Varenne O, Jegou A, Cohen R, et al. Prevention of arterial spasm during percutaneous coronary interventions through radial artery: the SPASM study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 231-235.

97. Choudhary BP, Antoniadou C, Brading AF, et al. Diabetes mellitus as a predictor for radial artery vasoreactivity in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1047-1053.
98. Rathore S, Stables RH, Pauriah M, et al. Impact of length and hydrophilic coating of the introducer sheath on radial artery spasm during transradial coronary intervention: a randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):475-83.
99. Pancholy SB, Coppola J, Patel T. Subcutaneous administration of nitroglycerin to facilitate radial artery cannulation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(3):389-91.
100. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010;122(11 Suppl):S185–192.
101. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008; 8(6): 468–481.
102. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122 (11 Suppl. 1): p185-192.
103. Topuz M, Celik A, Aslantas T, et al. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Investig. Med.* 2013; 61 (8): 1161–1164.

104. Sayin O, Tokgoz Y, Arslan N, Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014; 27(5–6): 479–484.
105. Ganesh KK, Zhang J, Gao S, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1394–1402.
106. Zhao LP, You T, Chan SP, et al. Adropin is associated with hyperhomocysteine and coronary atherosclerosis. *Exp Ther Med.* 2016; 11(3): 1065–1070.
107. Celik A, Balin M, Kobat MA, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther.* 2013; 31: 174–178.
108. Feldman DN, Swaminathan RV, Kaltenbach LA, et al. Adoption of radial access and comparison of outcomes to femoral access in percutaneous coronary intervention: an updated report from the national cardiovascular data registry (2007-2012) *Circulation.* 2013;127:2295–306.
109. De-An Jia, Yu-Jie Zhou, Dong-Mei Shi, et al. Incidence and predictors of radial artery spasm during transradial coronary angiography and intervention. *Chin Med J(Engl).* 2010;123(7):843-7.
110. Wu L, Fank J, Chen L, et al., Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2014. 52(5): p. 751-758.

111. Yu HY, Zhao P, Liu J, et al. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul rept.* 2014;190-191:46-9.
112. Andrew AB, Charmaine ST, Kimber LS, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3783-91.
113. Paolo R, Jacques G, Jon TG, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis.* 2018;276: 98-108.
114. Ozaki Y, Imanishi T, Taruya A, et al. Circulating CD14+CD16+ monocyte subsets as biomarkers of the severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. *Circ J.* 2012;76(10):2412–2418. doi: 10.1253/circj. CJ-12-0412.
115. Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1638–1643. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.054.
116. Olivares R, Ducimetiere P, Claude JR. Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? *Am J Epidemiol.* 1993;137(1):49–53.
117. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2045–2051.
118. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation.* 1999;99(1):44–52

119. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of Monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(5):476–482.
120. Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2015;9(10):967–977.
121. Demir M, Demir C, Keceoglu S. The relationship between blood monocyte count and coronary artery ectasia. *Cardiol Res*. 2014;5(5):151-154.
122. Enhos A, Cosansu K, Huyut MA, et al. Assessment of the Relationship between Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio and Myocardial Bridge. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(1): 12–17.
123. Kanbay M, Solak Y, Ünal HU, et al. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda monosit sayısı / HDL kolesterol oranı ve kardiyovasküler olaylar. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1619–25.
124. Akboğa MK, Balcı KG, Maden O, ark. Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek SYNTAX skorunu tahmin etmek için monosit-HDL-kolesterol oranının kullanışlılığı. *Biomark Med* 2016;10 375–83.