



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

RADİYAL ARTER KULLANILARAK YAPILAN KORONER
ANJİYOGRAFİNİN RADİYAL ARTER ENDOTEL İŞLEVİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ÖZÇALIK

Ankara-2015



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**RADİYAL ARTER KULLANILARAK YAPILAN KORONER
ANJİYOGRAFİNİN RADİYAL ARTER ENDOTEL İŞLEVİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ÖZÇALIK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Alp AYDINALP

Ankara-2015

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı imkânlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucu rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

Kardiyoloji eğitimimde büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarımın her aşamasında beni destekleyen Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na,

Uzmanlık eğitiminde bilgilerinden faydalandığım, klinik yaklaşımıyla bizlere örnek olan Prof. Dr. Bülent Özın'e

Çalışkanlığıyla hepimize örnek olan, kardiyoloji eğitiminde bizlere büyük destek veren Prof. Dr. L. Elif Sade'ye

Her zaman yanımda olduğunu hissettiren, daha iyi olmamız için çabalamamızı öğütleyen ve davranışlarıyla bize örnek olan Prof. Dr. İlyas Atar'a,

Kardiyoloji eğitiminde bilgi ve deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Aylin Yıldırır'a

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimde ve tezimin yazılmasında desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, saygın kişiliği ile bize örnek olan tez danışmanım Doç. Dr. Alp Aydınalp'e

Ekokardiyografi eğitimimde önemli yer tutan sayın hocalarım Prof. Dr. Melek Uluçam'a, Doç. Dr. Bahar Pirat'a ve Doç. Dr. Serpil Eroğlu'na ve ekokardiyografi teknisyenlerimiz ve sekreterlerimize

Tezimin hasta alımı aşamasında destekleri olan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Yard. Doç. Dr. Kaan Okyay'a, Yard. Doç. Dr. Uğur Abbas Bal'a, Yard. Doç. Dr. Orçun Çiftçi'ye, Yard. Doç. Dr. Emir Karaçaglar'a, Uzm. Dr. Keremcan Yılmaz'a

Çalışmamın istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Canan Yazıcı'ya

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, her zaman ve her durumda birbirimizi desteklediğimiz asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmasındaki yardımlarından dolayı, kateter laboratuvarı teknisyen, hemşire, personel ve sekreterlerine,

Koroner yoğun bakım ünitesi teknisyen, hemşire, personel ve sekreterlerine,

Beni yetiştirirken hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, haklarını asla ödeyemeyeceğimi bildiğim annem İ. Belkıs Özçalık ve babam Ramazan Özçalık'a

Eşsiz karakteri ile ilham ve mutluluk kaynağım eşim Merve Şenay Özçalık'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre Özçalık

Ankara, 2015

ÖZET

RADİYAL ARTER KULLANILARAK YAPILAN KORONER ANJİYOGRAFİNİN RADİYAL ARTER ENDOTEL İŞLEVİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Günümüzde transradyal koroner anjiyografi uygulaması kabul görmüş ve standart bir yöntem haline almıştır. İşleme bağlı olarak gelişen radyal arter endotel işlev bozukluğu, radyal arterin KABG için bir greft veya KBY'li hastalar için bir şant olarak kullanılmasını güçleştirmektedir. Biz bu çalışmamızda radyal arter kateterizasyonunun kısa ve uzun vadede radyal arter endotel işlevi üzerine olan etkisini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızdaki birincil sonlanım noktası radyal arter endotel fonksiyonunun değerlendirilmesidir. Çalışmadaki ikincil sonlanım noktaları ise: koroner anjiyografi sonrası radyal arter tıkanma sıklığının değerlendirilmesi ve tıkanmaya yol açan etmenlerin belirlenmesi, İşlemin konforunun ve kuvvet kaybının değerlendirilmesi, radyal arter endotel işlevine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi, radyal arter çapının işlem öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya prospektif olarak 43 hasta dâhil edilmiştir. Radyal arter endotel işlevi akım aracılı vazodilatasyon testi ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testi ile kateterizasyon öncesinde, ilk 24 saat içinde ve 8. haftada vasküler ultrason ile değerlendirilmiştir. Sol el kuvvet kaybının değerlendirilmesinde jamar el dinamometresi koroner anjiyografi öncesinde, kateterizasyon sonrası ilk 24 saat içinde ve 8. haftada kullanılmıştır.

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası olan radyal arter endotel işlevi ilk 24 saat içinde bozulmuştur ($p<0,05$). Ancak 8. haftadaki kontrolde kateterizasyon öncesi düzeyine dönmüştür ($p>0,05$). İkincil sonlanım noktası olan radyal arter tıkanma sıklığı %23 (10 hasta) saptanmıştır. Radyal arter tıkanıklığına yol açan bağımsız bir risk faktörü saptanmamıştır. Çalışmaya alınan hastaların sol el kavrama kuvvetinde kateterizasyon öncesine göre 8. haftadaki kontrolde bir azalma izlenmiştir ($p<0,05$). İşlem öncesi değere göre ilk 24 saat içinde bakılan radyal arter çapı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır ($p < 0,05$). 8. haftada bakılan kontrolde radyal arter çapı tekrar bazal değerine gerilemiştir ($p>0,05$). Sekizinci haftada hastaların tüm risk faktörleri göz önüne alındığında sadece sigaranın tek başına bağımsız bir faktör olarak radyal arter endotel işlevini bozduğu saptanmıştır ($p=0,002$).

Sonuç olarak çalışmamızda endotel fonksiyonunun koroner anjiyografi sonrası ilk 24 saat içinde bozulduğu; ancak 8 haftada normal işlevini tekrar kazandığı izlendi. Radyal arter tıkanıklığı, vasküler ultrason ile rutin olarak değerlendirildiğinde, oldukça yüksek oranda saptandı. Transradyal koroner anjiyografi sonrası radyal arterin, KABG’de greft olarak ve KBY’li hastalarda fistül olarak kullanılmasında sakınca olmadığı düşünöldü. Ancak radyal arterde anjiyografi sonrası tıkanıklığın sık görölmesinin greft sayısını sınırlayacağı düşünöldü. Hastalarda fonksiyonel olarak bir şikâyet yaratmasa da, 8. haftadaki kontrolde sol elde kuvvet kaybı izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Radyal anjiyografi, endotel disfonksiyonu, akım aracılı ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon

ABSTRACT

THE IMPACT OF TRANSRADIAL CORONARY PROCEDURE ON ENDOTHELIAL FUNCTION OF RADIAL ARTERY

Transradial approach has become a popular method for coronary angiography. Endothelial dysfunction of the radial artery due to the procedure can cause problems for the use of the radial artery as grafts for CABG and shunt operations. In this study, we aimed to show the short and long term effects of the catheterization to the radial artery endothelial function.

The primary endpoint of this study is the evaluation of the radial artery endothelial function after catheterisation. The secondary endpoints are as follows: The frequency of the radial artery occlusion, the determining factors causing occlusion, evaluating the loss of arm strength, procedure comfort, the factors affecting the radial artery endothelial function, artery diameter before and after the coronary angiography.

43 patients were admitted in prospective manner. The radial artery endothelial function has been assessed by means of the flow-mediated and by the nitroglycerin-mediated vasodilation tests and arm strength was assessed by Jamar hand dynamometer prior to catheterization. These tests were repeated at 24 hours and 8 weeks after the procedure.

The radial artery endothelial function has been impaired in the first 24 hours ($p<0,05$). However at the 8 week controls, the radial artery endothelial functions returned to the prior catheterization levels ($p>0,05$). The frequency of radial artery occlusion was 23% (10 patients). There were no independent risk factors for predicting the radial artery occlusions. There were statistically significant losses in the left hand grip strength at 8 weeks after the procedure. The radial artery diameters were significantly enlarged at 24 hours ($p<0,05$) but returned to baseline at 8 weeks after the catheterisation. At 8 weeks including the radial artery catheterisation procedure, smoking was the only independent risk factor which impaired the radial artery endothelial function ($p=0,002$).

In conclusion; the radial artery endothelial function is impaired in the first 24 hours but returned to normal at follow up after radial angiography. The ultrasonographic incidence of radial artery occlusion is high after radial angiography. It is safe to use radial arteries as grafts in CABG and shunt operations but the high number of radial artery occlusions may

limit the use of grafts after catheterisation. There is a loss of arm strength after radial catheterisation which does not cause any functional symptoms.

Keywords: Radial angiography, endothelial dysfunction, flow-mediated and nitroglycerin-mediated vasodilatation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kan Damarlarının Histolojisi.....	3
2.1.1 Büyük arterler (Elastik arterler).....	4
2.1.2 Orta arterler (Musküler arterler).....	4
2.1.3. Küçük arterler.....	5
2.2. Vasküler Endotel Tabakasının Histolojisi.....	6
2.3. Kan Damarlarının Fizyolojisi.....	9
2.4. Koroner Anjiyografi.....	15
2.4.1. Koroner anjiyografi endikasyonları.....	15
2.4.2. Kontraendikasyonlar.....	19
2.4.3. Koroner anjiyografi komplikasyonları	20
2.5. Damar Girişi.....	22
2.5.1. Radyal koroner anjiyografi.....	22
2.5.2. Elin ikili dolaşımının test edilmesi ve hazırlanması.....	24

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışma Dışlama Kriterleri.....	26
3.2. Ekokardiyografik Yöntem.....	26
3.2.1. Akım aracılı vazodilatasyon testi (endotel bağımlı vazodilatasyon).....	26
3.2.2. Nitrogliserin aracılı vasodilatasyon (endotel bağımsız vasodilatasyon)	
3.3. Koroner Anjiyografi.....	27
3.4. İstatistik.....	28
3.5. El kuvvet kaybının değerlendirilmesi.....	28
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	44
6.SONUÇLAR.....	50
7.KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

AAV: Akım aracılı vazodilatasyon

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü

ASA: Asetilsalisilik asit

BUN: Kan üre azotu

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

KABG: Koroner arter bypass greft

KAG: Koroner anjiyografi

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Mİ: Mitokart enfarktüs

NAV: Nitrogliserin aracılı vazodilatasyon

PKG: Perkütan koroner girişim

TG: Trigliserid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Aort damarının histolojik kesitleri.....	4
Şekil-2: Radyal arter histolojik kesiti.....	5
Şekil-3: Damar içi koagülasyonun düzenlenmesinde etkili faktörler.....	8
Şekil-4: NO etki mekanizması.....	13
Şekil-5: Akım aracılı ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testi.....	27
Şekil-6: Kateter ve kontrol grubunda akım aracılı vazodilatasyon testindeki çap yüzde değişim seyri.....	34
Şekil-7: Kateter ve kontrol grubunda nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testindeki çap yüzde değişim seyri.....	38
Şekil-8: Kontrol gurubuna göre (sağ el), sol el kavrama kuvveti.....	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Stabil İskemik Koroner Arter Hastalığı.....	17
Tablo-2: Unstabil anjina ve ST eleve olmayan Mİ.....	18
Tablo-3: Revaskülarizasyon sonrası KAG endikasyonları	18
Tablo-4: ST eleve Mİ sonrası KAG endikasyonları.....	19
Tablo-5: Koroner anjiyografiye bağlı gelişen komplikasyon yüzdeleri.....	22
Tablo-6: Çalışmaya katılan hastaların temel karakteristik özellikleri.....	30
Tablo-7: Radyal Arter Çap değişimi.....	31
Tablo-8: Kateterizasyon öncesi akım aracılı vazodilatasyon.....	32
Tablo-9: Kateterizasyon sonrası ilk 24 saat içinde bakılan akım aracılı vazodilatasyon.....	33
Tablo-10: Kateterizasyon sonrası 8. haftada bakılan akım aracılı vazodilatasyon.....	33
Tablo-11: Kateterizasyon ve kontrol kolunda akım aracılı vazodilatasyon değişim seyri.....	35
Tablo-12: Kateterizasyon öncesi bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon.....	36
Tablo-13: Kateterizasyon sonrası ilk 24 saat içinde bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon.....	36
Tablo-14: Kateterizasyon sonrası 8. haftada bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon.....	37
Tablo-15: Kateterizasyon ve kontrol kolunda nitrogliserin aracılı vazodilatasyon.....	39
Tablo-16: İlk 24 saatteki akım aracılı vasodiltasyona etkileyen faktörler.....	40
Tablo-17: Radyal arter tıkanıklığına etki eden faktörler.....	41
Tablo-18: Transradyal koroner anjiyografi öncesi ilaç kullanımının radyal arter tıkanıklığı üzerindeki etkisi.....	41
Tablo-19: İşlem öncesi laboratuvar değerlerinin radyal arter tıkanıklığı üzerindeki etkisi.....	42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada erişkinlerdeki morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (1). Aterosklerotik damar hastalığı ise kardiyovasküler hastalıkların en önemli kısmını oluşturmaktadır. Ateroskleroz genelde orta ve büyük çaplı arterlerin daralmasına sebep olan ve bu şekilde doku perfüzyonunun bozulmasına yol açan sistemik kronik enflamatuvar bir hastalıktır.

Aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı arter daralmalarının varlığının ve ciddiyetinin gösterilmesinde koroner anjiyografi altın standart yöntemdir. İskemik kalp hastalığında perkütan koroner girişim, koroner arter bypass grefti cerrahisi veya medikal tedavinin uygunluğunun belirlenmesinde koroner anjiyografi en yaygın kullanılan invaziv prosedürdür. Pek çok merkezde sık olarak uygulanan transfemoral yaklaşım başta giriş yeri kanamaları olmak üzere retroperitoneal kanama, arteriovenöz fistül, psödoanevrizma gibi daha nadir izlenen komplikasyonlara yol açabilmektedir (2). Giriş yeri komplikasyonlarının zararlı etkileri: artmış morbidite, cerrahi gereksinim, kan nakli, uzun hastane yatışı gibi durumları içerebilir(2).

Transradial yaklaşım ile yüksek başarı oranları elde edilmesi ve ayrıca daha az giriş yeri komplikasyonlarının izlenmesi, işlem sonrası erken dönemde mobilizasyon sağlanabilmesi, hastanede yatış süresinin kısalması gibi nedenlerle tercih edilen yöntem haline gelmiştir . Bu sebeple günümüzde radial anjiyografi hem hasta hem hekimler tarafından daha sık tercih edilmeye başlanmıştır.

Transradial koroner anjiyografi sonrasında arter yapısında anatomik ve fizyolojik değişiklikler ortaya çıkabilmektedir (3). Radial arter vazodilatör işlev bozukluğunun önemli bir sebebi de tunika intimanın koroner anjiyografi sırasında zedelenmesidir. Arteriyel duvarın kasılma derecesini esas olarak endotel hücrelerinden salgılanan faktörler belirler. Bu faktörlerden en önemlisi endotel kaynaklı gevşetici faktördür (NO) (4). NO sentez sürecinin bir şekilde sekteye uğraması halinde lokal kan akımı kontrol mekanizmalarının etkinliğinin azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı görülecektir. Radial arter vazodilatör işlevinin bozulması hem ilgili extremitede fonksiyon

bozukluğuna yol açabilmekte hem de koroner anjiyografi sonrası KABG yapılan hastalarda cerrahi işlemin başarısını olumsuz etkileyebilmektedir.

Koroner anjiyografi sonrası tedavi seçeneklerinden bir tanesi olan KABG'te, radyal arter sol internal torasik arterden sonra tercih edilen en sık ikinci arter grefttir (5). Bu nedenle transradyal koroner anjiyografinin radyal arter vazodilatör işlevi üzerindeki kısa ve uzun dönem etkileri önem arz etmektedir.

Transradyal koroner anjiyografi yaygın kullanılmakta ve transfemoral anjiyografiye tercih edilebilmektedir. Koroner anjiyografi sırasında meydana gelen radyal arter hasarının normal hayat üzerindeki etkileri ve radyal arter vazodilatasyon yetisi üzerindeki etkileri KAG planlanan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Biz bu çalışmamızda; transradyal koroner anjiyografi sırasında meydana gelen damar kılıfına ve tekniğe bağlı endotel hasarının, radyal arter endotel işlevinin önemli bir göstergesi olan vazodilatasyon yetisi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

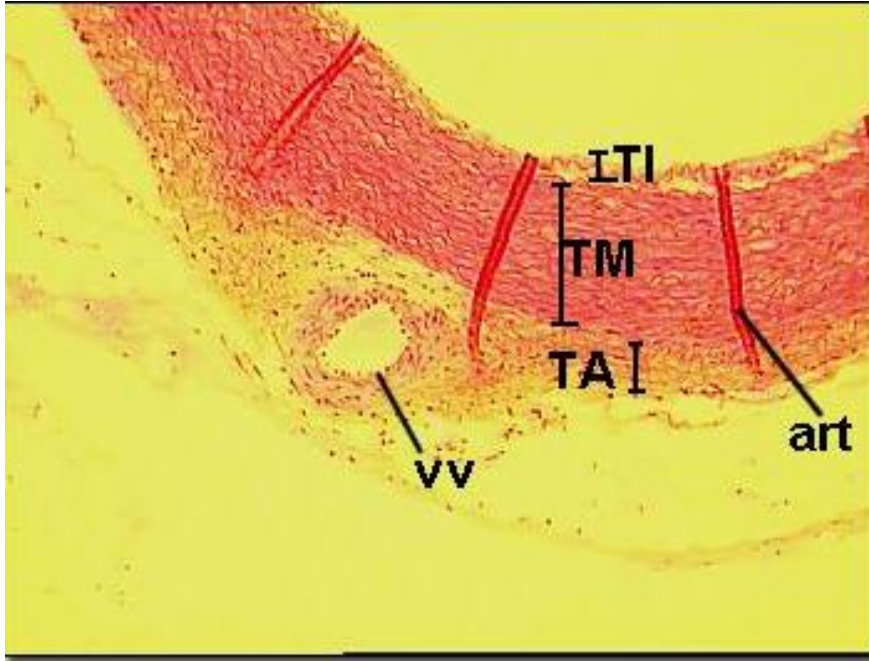
2. GENEL BİLGİLER

Vasküler endoteli oluşturan hücreler normal damar işleyişinde ve damar içi pıhtıdirencinde son derece önemli yer tutmaktadır. Kan damarında onu oluşturan hücreler metabolik olarak aktif ve damarın fizyolojik cevabında önemli işlevi olan çok fonksiyonlu bir doku sistemidir. Bu özellikler arasında belki de en önemlisi dokunun metabolik gereksinimine göre kan akımının büyük bir titizlikle düzenlenmesidir.

2.1. Kan Damarlarının Histolojisi

Dolaşım sisteminde genel olarak temel bir histolojik yapıdır. Kan damarları esas olarak 3 tabakadan oluşmaktadır. Luminal yüzey tunika intima, orta tabaka tunika media ve en dıştaki tabaka tunika adventitia olarak adlandırılmaktadır (6). Bu üçtabaka kalpteki endokart, miyokart ve epikartın bir nevi eşdeğeridir. Bu üçtabakanın kalınlıkları ve özellikleri, damarın çapına ve türüne göre büyük değişkenlik göstermektedir. Damarın en içtabakası olan tunika intima tek katlıyassı hücreler olan endotel tabakası, endotelin hemen altında bazal membran ve subendotelyal bağdokusundan oluşmaktadır (7). Tunika intima kalpteki endokart tabakasının devamını oluşturmaktadır. Bu tabaka yaşamın erken döneminde ince nonfibriler kollejen içermesine rağmen zaman içinde kalınlığı artar ve daha karmaşık hale gelir (8). Tunika media konsantrik olarak düzenlenmiş düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Sinirsel inervasyon esas olarak otonom sinir sistemi (sempatik ve parasempatik) tarafından sağlanmaktadır. Bu sinirsel inervasyon sayesinde arterin çapı ve dolayısıyla dokunun kan dolaşımı ve damar içi basıncı düzenlenir. Çizgili kas ve kalp kası ile karşılaştırılınca damardaki düz kasın sekretuar özelliği de vardır. Hücreler arası matrikste ki kollejen fiberleri, elastik fiberleri ve proteoglikanlar damar düz kas hücreleri tarafından salgılanır. Tunika adventitia esas olarak kollejen fiberlerinden ve fibroblastlardan oluşmaktadır. Bir damarların ana histolojik katları şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1, Aort damarının histolojik kesitleri



Aort histolojik katları; TI: Tunika intima, TM: Tunika media; TA: Tunika adventitia, VV: vazo vazorum

Arterler esas olarak doku perfüzyonun sağlanmasında görevlidirler. Büyüklüklerine ve içerdikleri düz kas lifi ve elastik lifi oranına göre 3 gruba ayrılırlar. 1-)Büyük çaplı (Elastik) arterler, 2-) Orta çaplı (Musküler) arterler, 3-)Küçük çaplı arter veya arteriyoller. Bu grubun hepsi birbiri ile devamlılık göstermektedir ve arterler dal verdikçe çapları küçülmektedir.

2.1.1 Büyük arterler (Elastik arterler)

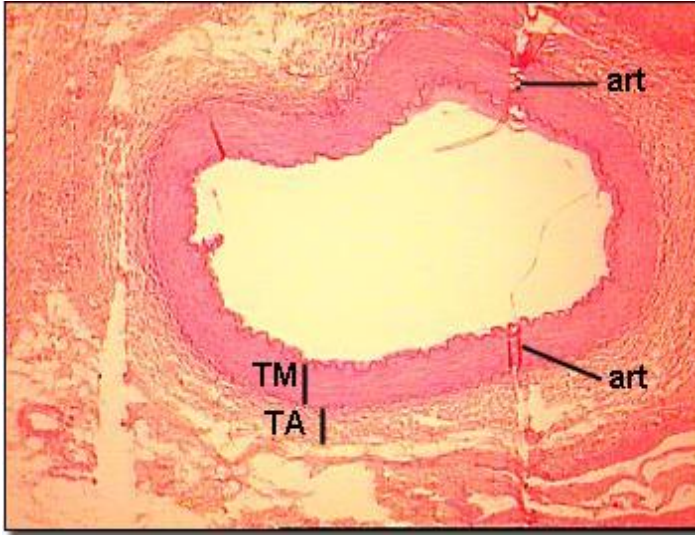
Aort ve ana dalları bu grup artere örnek verilebilir. Çok fazla elastik lif ihtiva ettikleri için diğer damar gruplarına göre belirgin olarak elastiktirler. Böylece diyastolik basıncın oluşmasında çok önemli yer tutarlar. Sistol sırasında elastik fiberler sayesinde arterin iç çapı artar ve böylece kan basıncının yükselmesi önlenir. Diyastol sırasında damar içi basınç ilk anda düşse de, elastik lifler sayesinde damar çapı azalır ve arteriyel basınç belirli bir seviyede tutulur.

2.1.2 Orta arterler (Musküler arterler)

Orta çaplı arterlerdir. Radyal arter esas olarak bir musküler arterdir. Bu grup arterlerde tunika mediada daha az elastin lifleri ve daha belirgin sirküler seyreden düz kas hücreleri bulunmaktadır (9). Tunika intimaları büyük arterlere göre daha incedir ve daha az elastin

doku içermektedir. Tunika intima ile media arasında internal elastik membran bulunmaktadır. İnternal elastik membran, endotel tabakası altındaki bazal membran ile direkt temas halinde veya arada çok ince bir subendotelyal doku ile ayrılmaktadır. Tunika intimanın kalınlığı yaş ile birlikte veya lipid depositleri ile artabilmektedir. Tunika adventitia esas olarak kollejen fiberlerinden ve fibroblastlardan oluşmaktadır. Bir radyal arter kesiti şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2; Radyal arter histolojik kesiti



Musküler arter; Tunika intima net olarak ayırt edilememektedir. TM: Tunika media; TA: Tunika adventitia

2.1.3. Küçük arterler

Çapı 100 mikrometreden daha küçük arterlerdir (9). Yapı olarak musküler artere benzerler; ancak tunika mediada daha az düz kas hücresi bulunur (8-10 tabaka). Tunika intima ve adventitia daha incedir ve internal elastik membran gözlenmez. Çapı genellikle 0,5 mm’den dar olan arteriyoller, kapiller ağdaki kan akımını kontrol eden önemli damarlardır. Arteriyolden kapillerin ayrıldığı bölgede arteriyol duvarındaki düz kaslarda hafif bir kalınlaşma meydana gelir ve prekapiller sfinkteri oluşturur (9). Bu sfinterin kasılması kapiller doku akımını sınırlandırır.

2.2. Vasküler Endotel Tabakasının Histolojisi

Tunika intimada kan damarlarının iç yüzeyi tek katlı yassı hücre tabakası tarafından döşenmiştir. Bunlar 10 ile 50 mikrometre çapında olabilen, çok köşeli hücrelerdir. Hücreler kan akımı yönünde, damarın uzun eksenini boyunca uzanmışlardır. Arteriyel intima'daki endotel hücre yüzeyinin, kan ile direk temas halinde olması nedeniyle, dolaşım sisteminde önemli bir yeri vardır. Endotel hücreleri vasküler hemostazın düzenlenmesindeki pek çok aşamada görev alır ve işleyişindeki bozukluklar arteriyel hastalıklara yol açar. Örnek vermek gerekirse endotel hücreleri kanın kontak halinde olup da sıvı halde kalabildiği doğal veya sentetik tek yüzey alanıdır (10). Bu belirgin etki esas olarak endotel hücre yüzeyinde üretilen ve bir proteoglikan olan heparan sulfattan kaynaklanır. Bu moleküller aynı heparin gibi antitrombin III'ün kofaktörü gibi davranıp damar içi uygunsuz pıhtılaşmayı önler.

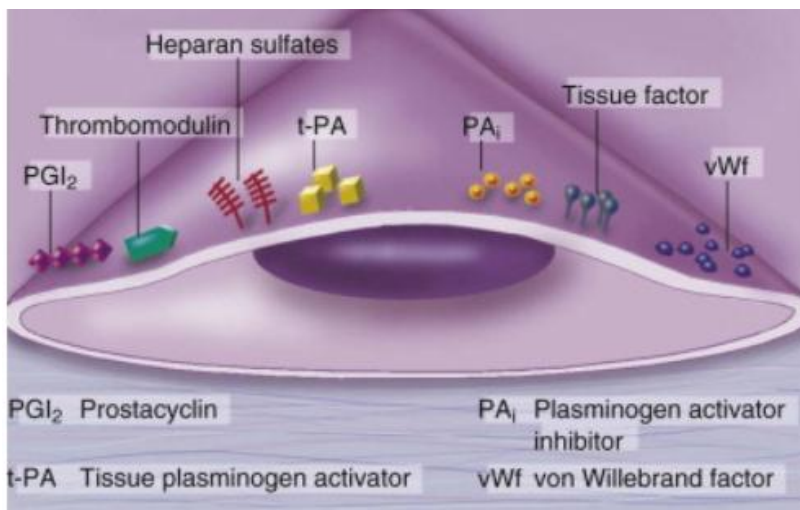
Endotel hücrelerinin üç yüzeyi vardır. 1-) Luminal yüzey, 2-) Subluminal yüzey, 3-) Cohesive (Yapışık/bağlı) yüzey

Luminal yüzey sürtünmeyi en aza indirmek için düzdür ve membranda bulunan glikokaliks tabakası önemli ölçüde elektiksel olarak negatif yük ihtiva eder. Dolaşım sistemindeki trombosit yüzeyinin de negatif yük içermesi nedeniyle luminal yüzey membranı damar içi pıhtı direncinde çok önemli görev alır. Subluminal yüzey, subendotelyal alandaki bağ dokusu ile bağlantılıdır. Endotel altı komşu düz kas hücreleri ile endotel hücreleri arasındaki haberleşme bu alandaki bir dizi kanal/bağlantı vasıtasıyla gerçekleşir. Hücreler arası bağlantı yüzeyinde bulunan integral proteinler sayesinde damar lümeni ile subendotelyal doku arasında kontrolsüz serbest sıvı, iyon benzeri madde geçişi büyük ölçüde engellenir (11).

Damar içi pıhtı düzenleyici özellikleri: Endotel hücrelerinde damar kasıcı, damar gevşetici, antikoagülan, prokoagülan ve prostanoitler gibi pek çok protein ve mediatörün sentezi, modifikasyonu ve salgılanması gerçekleşir (12). Vasküler endotel hücresinin en önemli görevi fizyolojik olmayan damar içi pıhtının oluşumunun ve ilerlemesinin engellenmesidir. Ayrıca damar hasarına bağlı hemorajinin en kısa zamanda engellenmesi, yani fizyolojik koagülasyon da damar endotelinin önemli bir görevidir. Bu etki pek çok faktörden etkilenir. Damar içi koagülasyonun düzenlenmesinde etkili faktörler Şekil 3'te özetlenmiştir.

Prostasiklin (PGI₂) mekanik ve kimyasal mediatörlere yanıt olarak salgılanan çok etkin bir damar gevşeticidir. Prostasiklin (PGI₂) ayrıca hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini arttırarak platelet agregasyonunu önler(13). Prostasiklinin damar gevşetici ve platelet inhibitör etkileri thromboxane A₂'nin etkilerinin tersidir(14).Nitrik Oksit L-arjininden türeyen ve hücre içi cGMP düzeyini arttırarak düz kaslarda gevşemeye yol açan bir hücre içi mediatördür. (15,16).Trombin, bradikinin, thromboxane A₂, histamin, adenin nükleotidleri, shear stres ve agregasyona uğrayan plateletler gibi lokal olarak salgılanan biyokimyasal mediatörler aracılığıile salgılanır. Nitrik oksit damar gevşetici etkinliğine ek olarak, platelet adezyon ve agregasyonu inhibe eden potent bir moleküldür. Antiaggregan etki prostasiklin ile sinerjistik etki gösterir (17). Nitrik Oksit salgılanmasıendotoksin, doku faktörü(TF) tarafından inhibe edilir (18) Ateroskleroza olan hastalarda genel olarak endotelial disfonksiyon vardır. Bu hastalarda nitrik oksit üretimi asetil kolin salgılanmasına cevaben azalmıştır (19).İleri ateroskleroza olan hastalarda asetil kolin aracılığıile nitrik oksit üretimi de bozulmuştur (20).Bu durum ileri ateroskleroza olan hastalarda plateletlerin agregasyona olan eğilimini arttırarak trombotik hadiselerle yol açabilir. L-arjinin nitrik oksit aktivitesini arttırarak, platelet agregasyonunu inhibe eder. Bu etkinin klinik önemi, 42 hastalık bir çalışma ile desteklenmiştir. 42 hastaya karotis endarterektomi yapılmıştır. Bu hastalara heparin ve aspirin verilmiştir. Hastalar plasebo alan ve L-arjinin olan gruba ayrılmıştır. Doppler USG ile değerlendirilen hastalarda, L-arjinin alan grupta daha az platelet embolizasyonu izlenmiştir (21).

Şekil 3 Damar içi koagülasyonun düzenlenmesinde etkili faktörler



Endotelial trombotik denge, Soldakiler antikoagulan ve fibrinolitikler; sağdakiler koagulan ve antifibrinolitikler

Plasminojen aktivatörleri: vasküler endotel hücreler tarafından salgılanır ve sentezlenir. Plasminojen aktivatörleri esas olarak plasminojeni bir serin proteaz olan plasmine dönüştürür. Plasmin de var olan fibrin pıhtısını parçalar. Doku plasminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz plasminojen aktivatörü plasmini lokal olarak etkinleştirerek fibrin pıhtısının ani olarak büyümesini engeller ve böylece fibrin pıhtısını sınırlandırır. Vasküler plasminojen aktivatörlerinin salgılanmasına yol açan mediatörler epinefrin, isoproterenol, methakolin, trombin, heparin, interleukin-1, venöz oklüzyon, aggrege olan trombositler ve ADH'yı içermektedir (22). Plasminojen aktivatörler-1 (PAI) 50,000 dalton ağırlığında globuler bir glikoproteindir. Bir zincirinde 379 aminoasit içermektedir (23). PAI-1 yapısal olarak anjiyotensinojen, antitrombin-III, alfa-2 antiplasmin gibi diğer serpinlere benzemektedir. PAI-1 latent formunda tPA'e dirençliyken; PAI-1 aktif formu tPA ile inhibe edilebilmektedir (24). Heparin benzeri moleküller: geçmişte sadece mast hücrelerinin antikoagülan etkisi olan heparini sentezleme kapasitesi olduğu düşünülüyordu. Ancak günümüzde endotel hücrelerinin de antikoagülan özelliği ona heparin benzeri molekül sentezleme kapasitesinin olduğu anlaşılmıştır (25). Sonuç olarak endotel hücre yüzeyinde bulunan heparin benzeri moleküllerin antitrombin ve heparin kofaktör II ile etkileşmesi en azından damar içi pıhtı direncinin bir kısmını oluşturmaktadır. Heparin kofaktör II trombinin potent bir inhibitörüdür. Kan dolaşımına karaciğer tarafından salgılanır. Endotel hücrelerinde en azından 4 farklı subgrup belirlenmiştir. Heparin kofaktör II'nin trombin inhibitör etkisi fizyolojik olarak dermatan sülfat, heparan sülfat ve yüksek shear stres tarafından indüklenir. Antitrombin III bir plazma glikoproteindir. Trombin, faktör VIIa, IXa, Xa, XIa ve XIIa gibi pek çok koagülasyon faktörüne aktif bölgelerinden kovalent bağlanarak nötralize eder. Protein C ve Protein S antikoagülan özelliği olan moleküllerdir. Protein C karaciğerde sentez edilir ve daha sonra plazmaya salgılanır. Plazmada özellikle faktör V ve faktör VIII'in aktif formlarını inaktif kılarak önemli bir antikoagülan vazifesi görür. Protein S, protein C ile faktör Va ve faktör VIIIa'nın etkileşimi artırarak, aktive protein C'nin antikoagülan etkisini güçlendirir. Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) endotelial yüzeyde lokalizedir. Faktör Xa varlığında doku faktörü ve faktör VIIa'nın kombine etkisine zıt yönde etki yapar (26). Annexin V: annexinler glikolize olmayan protein ailesindedir. Fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin gibi negatif yüklü fosfolipidlere bağlanırlar. 13 tanımlanmış annexinlerden özellikle annexin V endotel hücrelerin yüzeyinde bulunur ve etkin antikoagülasyonda görev alır.

Normal damar duvarının antiinflamatuvar etkisi: normal damar duvarının antiinflamatuvar özellikleri hücre içi ve hücre dışı pek çok sinyal ve mediatörü içerir (27,28) Hücre dışı sinyaller sitokinler, HDL ve bir kısım anjiyogenik büyüme faktörünü içerir. Laminer kan akımına bağlı olan hücre yüzeyindeki shear stres, NO üretiminde ve dolayısı ile endotel hücrelerinin enflamasyona karşı korunmasında önemli rol oynar (28). Nitrik Oksit (29), büyüme faktörü beta 1 (30,31), interlökin (IL) 10 (32-36), IL-4 (33), HDL (37-41), fizyolojik shear stres (42-45) gibi mediatörler pek çok farklı mekanizma ile antiinflamatuvar etki gösterirler

2.3. Kan Damarlarının Fizyolojisi

Dolaşımın en temel kurallarından birisi her dokunun kendi kan akımını metabolik gereksinimlerine göre yine kendisinin belirlemesidir. Yerel kan akımının bu şekilde kontrol edilmesi sayesinde dokuların beslenme bozukluğu ile karşılaşması engellenirken kalbin iş yükü de en düşük değerde tutulmuş olur (46).

Yerel kan akımının kontrolü akut ve uzun süreli olmak üzere iki kısımda incelenebilir (46). Akut kontrol arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin lokal olarak kasılmasındaki hızlı değişikliklerle olur ve lokal doku için gerekli kan akımını sağlamak üzere dakikalar veya saniyeler içinde gerçekleşir. Uzun süreli kontrol ise, günler, haftalar hatta aylar içinde akımda meydana gelen yavaş değişiklikler anlamına gelir. Genel olarak, uzun sürede meydana gelen değişiklikler dokuların ihtiyacı olan kan akımının kontrolünde daha iyi sonuç verir. Bu değişiklikler dokuya kanı getiren damarların sayısında veya fiziksel boyutlarında artma veya azalma şeklinde kendini gösterir.

2.3.1 Yerel Kan akımının akut kontrolü

Doku metabolizmasının yerel kan akımı üzerindeki etkisi: Lokal doku içinde artan metabolizma hızı, doku kan akımının artmasına neden olur. Metabolizmada normalin sekiz katı bir artış meydana gelirse kan akımı akut bir şekilde dört kat artmaktadır (46).

Oksijen miktarı değiştiğinde yerel kan akımının akut düzenlenmesi: Dokunun beslenmesi için gerekli olan en önemli maddelerden bir tanesi oksijendir. Dokulardaki oksijen miktarı düştüğü anda dokuya giden kan akımında belirgin bir artma olur. Kan akımı, kanda azalan oksijen miktarını karşılamak için hemen yeterli olabilecek oranda artarak otomatik bir şekilde dokulara sabit bir oksijen sunumu sağlamaktadır (46).

Doku metabolizma hızı ve oksijen ihtiyacı değiştiğinde yerel kan akımında meydana gelen akut değişikliklerden temel olarak iki mekanizma sorumludur. 1-) Vazodilatör teori; 2-) Oksijen ihtiyaç teorisi (46).

Oksijen ihtiyaç teorisi: Oksijen vasküler kasın kasılabilmesi için gereklidir. Bu nedenle oksijen veya diğer besin faktörlerinin varlığı söz konusu olduğunda kan damarlarının doğal olarak kasılı olacağını düşünmek mantıklıdır. Düz kas dokusu kasılı olarak kalabilmek için oksijen gereksinimi olan bir yapı olduğundan, oksijen konsantrasyonu arttıkça prekapiller sfinkterlerin kasılma gücü artacaktır. Bu nedenle dokudaki oksijen miktarı belirli bir düzeyi aştığında prekapiller sfinkterler ve metarteriyoller olasılıkla kapanacak ve doku fazla oksijeni kullanıncaya kadar da kapalı kalacaktır. Oksijen konsantrasyonu yeterince düştüğünde ise sfinkterler tekrar gevşeyecektir.

Vazodilatör teori: Bu teoriye göre, metabolizma hızı ne kadar fazla ise veya oksijen düzeyi ne kadar az ise vazodilatör maddelerin sekresyonu da o kadar fazla olacaktır. Daha sonra vazodilatör mediatörlerin, prekapiller sfinkterlere, metarteriyollere ve arteriyollere diffüze olarak dilatasyona neden olduğuna inanılır. Öne sürülen vazodilatör maddelerin en önemlileri adenozin, CO₂, laktat, H⁺, histamin'dir.

Kan akımının metabolik kontrolüne özel örnekler

Reaktif hiperemi: Bir dokunun kan akımı bir kaç saniye veya dakika kesildikten sonra tekrar kanlandırılırsa dokuya giden kan akımı normale göre dört-yedi kat artar; eğer kansız bırakılan süre birkaç saniye ise kan akımında meydana gelen artış da birkaç saniye sürer. Kansız bırakma süresi arttıkça, reaktif hiperemi süresi de uzar.

Büyük Arterlerin Dilate Olma Mekanizması

Doku kan akımını kontrol eden lokal mekanizmalar sadece dokunun yakınındaki küçük mikrodamarları genişletebilir. Bunun nedeni vazodilatör maddelerin ve oksijen azlığının sadece çevre damarlara ulaşabilmesi, orta ve büyük damarlar üzerinde etkili olamamasıdır. Dolaşımın mikrovasküler yatağında kan akımı arttığında ikincil olarak, farklı bir mekanizma ile büyük arterlerde de dilatasyon oluşur(46).

Arteriyoller ve küçük arterlerdeki endotel hücreleri arteriyel duvarın kasılma derecesini etkileyebilen çeşitli maddeleri sentez edip salgılayabilirler. ***Bu vazodilatör maddelerden en önemlisi endotel kaynaklı gevşetici faktör (NO) adı verilen bir moleküldür(47).*** Bu faktörün kandaki yarı ömrü büyük olasılıkla 6 saniyedir. Arterler içinden hızla akan kanın

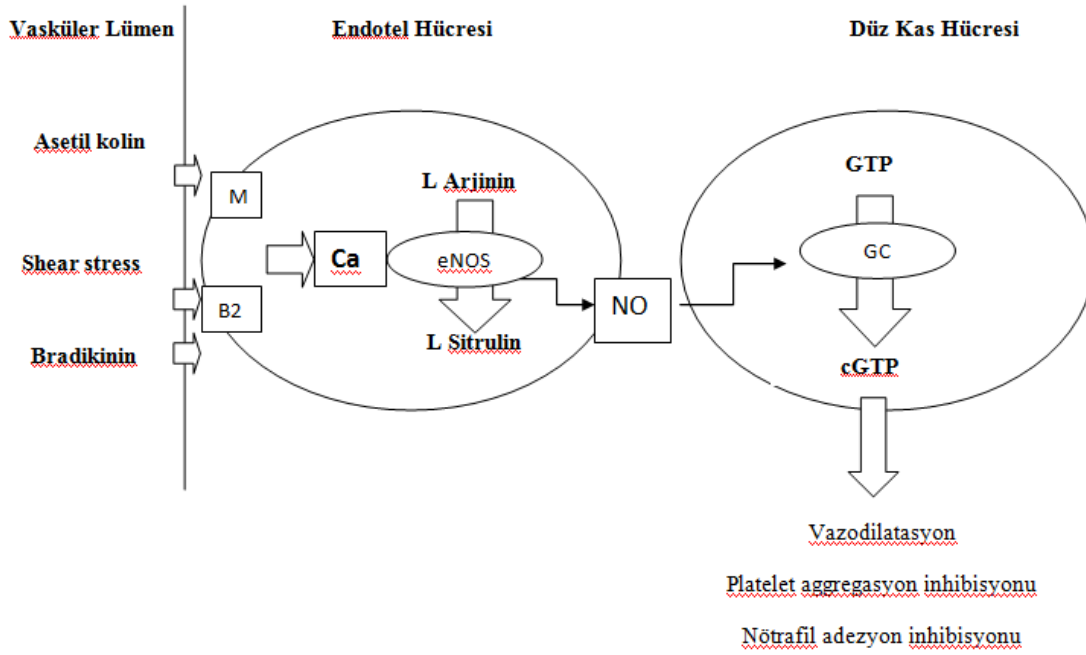
damar duvarına yaptığı sürtünme endotel hücreleri üzerinde sürtünme-stresi adı verilen olaya neden olur. Meydana gelen stres endotel hücrelerine akım yönünde bası uygulayarak NO salgılanmasını önemli miktarda arttırır. NO arteriyel duvarı gevşeterek dilatasyona neden olur. Bu olay, mikrovasküler kan akımının arttığı zaman büyük damarların çapında ikincil bir artışa neden olduğu için önemli bir mekanizmadır.

2.3.2. Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (NO)

Önceden esas olarak dumanın bir bileşeni olarak bilinen NO'nin önemli bir biyolojik mesajcı olduğu, 1980'lerin ortalarında ortaya çıkmıştır (47). 1992 yılında yılın molekülü seçilmiştir(47). NO birçok memeli dokusunda bulunan Ca^{2+} bağımlı NO sentaz tarafından oluşturulur ve arjinin metabolizmasının ortak bir ürünüdür (50). Önemli bir parakrin vazodilatör olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bir otokoid olarak nitelenmektedir. NO, NO sentez (NOS) adı verilen bir enzim ailesi tarafından üretilir. Primer substrat olan arjinin NOS tarafından sitrulin ve NO'ya dönüştürülür. NO sentazın 3 formu bilinmektedir. İzofom-2 düz kas hücrelerinde, izofom-3 vasküler endotel hücrelerinde bulunmaktadır. NO hücrelerde depolanamaz. Vücut sıcaklığında gaz formunda bulunduğu için, NO sentezlendiği yerden çok hızlı bir şekilde çevre dokulara yayılır. Ancak NO'un reaktivitesinin yüksek olması nedeniyle çevre dokulara difüzyonu sentez bölgesinden 1 mm çap ile sınırlıdır(48,51). NO plazma zarını taşıyıcı olmaksızın geçecek yeterlilikte non-polar ve yine bu sebeple zarlardan kolaylıkla diffüze olur. NO kararsızdır ve etkisi kısa sürelidir. Oluştuktan saniyeler sonra nitrit veya nitrata oksitlenir.

NO hedef hücrede guanilil siklazın hem grubuna bağlanır ve guanilil siklaz NO tarafından aktive edilir (50). Guanilil siklaz GTP'den cGMP'yi oluşturur. cGMP pek çok dokuda hücre içi ikinci haberci olarak görev yapar. cGMP Ca^{2+} 'u sitozolden hücre dışına veren iyon kanallarını stimüle ederek daha az güçlü kontraksiyonlara neden olur. Ayrıca cGMP myozin hafif zincir fosfatın defosforilasyonu sağlayarak düz kasta gevşemeye neden olur. cGMP aracılı bu etkisi ile NO tüm vasküler yataklarda güçlü bir vazodilatör ve başka düz kas dokularında potent bir gevşeticidir (50). Damar yatakları üzerinde yapılan araştırmalar, venlerin en duyarlı, arterlerin daha az, arteriyellerin de en az duyarlı olduklarını göstermektedir (52). NO etki mekanizması şekil 4'te özetlenmiştir.

Şekil 4 NO etki mekanizması



Ayrıca NO düz kas ve vasküler endotel hücresi dışında nöronlar, makrofajlar, hepatositler, plateletler...gibi pek çok hücrede bulunur (50). İnsanlarda NO nörotransmisyon, kan pıhtılaşması ve kan basıncının kontrolü gibi çeşitli fizyolojik işlemlerde rol oynar. NO'un platelet agregasyonu ve nötrofil adezyonunu da inhibe eder

NO ile başlatılan kalp kası gevşemesi ve epikardiyal arter gevşemesi, tıkanmış koroner arterler nedeniyle O₂ yetersizliği olan kalbin kasılmasıyla ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanan anjinaların düzeltilmesi için alınan nitroglicerine tabletler ve spreyler tarafından oluşturulan yanıtlar ile aynıdır (53).

Nitroglicerine terapatik etkili nitratların en önemlisidir. 3-5 dakikadan (dilaltı sprey) 8-10 saate (transdermal) kadar etki süresi değişen formları bulunmaktadır (53). Nitroglicerine, karaciğer ve düz kaslarda hızlıca nitrattan ayrılır. Önce, halen vazodilatasyon etkisi olan, dinitrata (gliseril dinitrat) ve sonra daha yavaş biçimde, daha az etkin olan mononitrata dönüşür. Karaciğerdeki yüksek düzeydeki enzim aktivitesi nedeniyle, nitroglicerinin ilk geçiş etkisi yaklaşık olarak % 90'dır. Oral mukozal emilimi olan sprey veya tablet şeklinde alınan nitroglicerinin etkisi, gliseril dinitratın kandaki yüksek düzeyi sonucunda oluşur. Dilaltı olarak alınan nitroglicerinin etkileri esasen, bu ilk geçiş etkisine uğramayan değişmemiş ilaç nedeniyle oluşmaktadır.

Düz kas hücrelerinde nitratların ayrılması ile NO salınır. NO guanilil siklazıyı uyarır ve cGMP'nin hücre içindeki düzeyi artar (50). Sonrasında myozin hafif zincir fosfatın defosforilasyonu ile düz kasta gevşeme meydana gelir. cGMP aracılığıyla etkisi ile tüm vasküler yataklarda güçlü bir vazodilatör (54).

2.4. Koroner Anjiyografi

Aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı arter daralmalarının varlığı veya yokluğunun tanısında koroner anjiyografi altın standart yöntemdir. İskemik kalp hastalığında; perkütan koroner girişimin, koroner arter bypass greft cerrahisinin veya medikal tedavinin uygunluğunu belirlemede koroner anjiyografi kardiyovasküler tıpta en yaygın kullanılan invaziv prosedürlerden biri olmuştur (55). Koroner anjiyografi, koroner arterlere doğrudan radyopak kontrast madde enjekte edilip, 35 mm'lik film şeridi veya dijital yolla radyografik görüntüler kaydedilerek gerçekleştirilir.

Koroner anjiyografi için kullanılan yöntemler 1959 yılından itibaren belirgin derece gelişme göstermiştir. Çapı daha küçük kateterler (yüksek hızda enjeksiyona olanak tanıyan kateter), daha geniş çaplı kateterlerin (8F) yerini almıştır. Kateter çaplarının küçülmesiyle mobilizasyon ve erken taburculuğa olanak sağlamıştır. Koroner anjiyografi yapılan hastaların tedavi ve bakımının daha iyi anlaşılması koroner anjiyografi ile ilişkili komplikasyonları azaltmıştır. Dijital görüntü edinimi, saklanması ve veri aktarımındaki ilerlemeler nedeniyle "filmsiz" dijital laboratuvarların sayısı artmıştır (56). İntravasküler ultrasonografi gibi yeni ilave invaziv görüntüleme yöntemlerinin (IVUS) koroner anjiyografi zamanında uygulanabilmesi, klinisyene damar duvarı ve aterosklerozun yaygınlığının daha kesin olarak değerlendirmesine olanak sağlamıştır.

2.4.1. Koroner anjiyografi endikasyonları

Koroner anjiyografi; koroner stenzun varlığını veya yokluğunu, tedavi seçeneklerini ve iskemik koroner arter hastalığı belirtisi ve bulguları olan hastalarda prognozu belirlemektedir (57). Koroner anjiyografi perkütan koroner girişim veya farmakolojik tedavi sonrası oluşan değişiklikleri değerlendirmede bir araştırma aracı olarak kullanılabilir.

Koroner arter hastalığından şüphelenilen, şiddetli stabil anjina pectorisi (KKD III veya IV) veya daha az şiddetli semptomları olan hastalara; asemptomatik oldukları halde noninvaziv testlerde kötü prognozu gösteren yüksek risk kriterlerine sahip olan hastalara koroner anjiyografi yapılmalıdır. Yüksek risk kriterleri arasında istirahat veya egzersize bağlı sol ventrikül disfonksiyonu ($LVWF < \% 35$) veya standart egzersiz koşu bant testinde hipotansiyon veya ST segmentinde 1-2 mm veya daha fazla çökmeyle karakterize azalan egzersiz kapasitesi sayılabilir. Orta büyüklükte veya geniş bir perfüzyon defekti (özellikle ön duvarda), birden fazla sayıda defekt, sol ventrikül dilatasyonu,

dobutaminin tetiklediği duvar hareket anormallikleri de olumsuz prognozün göstergesidir. Stabil anjina pektorisinde koroner anjiyografi endikasyonları tablo 1’de özetlenmiştir.

Ani kardiyak arrestten kurtulan hastalarda, revaskülarizasyon olumlu sonuçlar verdiği için, bu hastalar da koroner anjiyografi adaylarıdır. İskemi belirti ve bulgularının yokluğunda, floroskopide koroner kalsifikasyonun varlığı ve bilgisayarlı tomografi taramalarında yüksek kalsiyum skoru koroner anjiyografi endikasyonu değildir.

Kararsız anjina pektoris olan, tıbbi tedaviye rağmen semptomları yineleyen veya miyokart enfarktüs gelişme riski yüksek olan hastalar da koroner anjiyografi adayıdır. Yüksek risk taşıyan özellikler arasında; uzamış(>20 dk) göğüs ağrısı, akciğer ödemi, mitral yetersizliğinin kötüleşmesi, 1 mm veya daha fazla dinamik ST segment depresyonu ve hipotansiyon sayılabilir. Orta derecede risk taşıyan özellikler arasında istirahat veya dil altı nitrogliserin ile geçen anjina pektoris, dinamik EKG değişiklikleri ile ilişkili anjina pektoris, patolojik Q dalgaları veya birçok derivasyonda 1 mm’den daha az ST segment çökmesi ve 65 yaşın üzerinde olmak sayılabilir. Kararsız anjina pektoris olan hastalarda koroner anjiyografi endikasyonları tablo 2’de özetlenmiştir.

ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü hastalar, ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü hastalar veya spontan iskeminin geliştiği kararsız anjina olan hastalar, minimal efor ile iskemi belirti ve bulguları olan hastalar, konjestif kalp yetmezliği ile komplike iskemi ve enfarktüsler, kardiyak arrest, ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan hastalara da koroner anjiyografi uygulanmalıdır. ST segment yükselmeli ve ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü hastalar için koroner anjiyografi endikasyonları tablo 2 ve 4’te özetlenmiştir. Revaskülarizasyon, enfarktüs oluşum riskini azaltabildiğinden, enfarktüs sonrası anjina veya tetiklenebilir iskemisi olan hastalarda da koroner anjiyografi uygulanmalıdır. Revaskülarizasyon sonrası KAG endikasyonları tablo 3’te özetlenmiştir. Non-invaziv testlerde yüksek risk kriterlerini gösteren ve kalp dışı cerrahi planlanmış, tıbbi tedaviye yanıt vermemiş, kararsız anjina gelişmiş veya non-invaziv test sonuçları belirsiz ve yüksek riskli cerrahi planlanmış hastalara da koroner anjiyografi uygulanmalıdır. Ciddi valvüler kalp hastalığı veya doğumsal kalp hastalığı olanlar için de koroner anjiyografi önerilmektedir.

Greftte karakteristik olarak, yaygın ve sıklıkla asemptomatik ateroskleroz nedeniyle klinik semptomların yokluğunda dahi, kalp naklinden sonra yılda bir kez koroner anjiyografi yapılmalıdır. Yaş ve kardiyak risk profili nedeniyle koroner arter riski yüksek olan

potansiyel kalp nakli vericilerine de koroner anjiyografi yapılabilir. Dirençli aritmileri olan veya idiyopatik dilate kardiyomiopatilerde elektrofizyolojik çalışma yapılmadan önce koroner arter varlığını saptamak açısından koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir.

Tablo 1 Stabil İskemik Koroner Arter Hastalığı

Sınıf I	Sınıf IIA	Sınıf IIB	Sınıf III
Yaşamı tehdit eden VT veya ani kardiyak ölüm sonrası	LV EF düşmesi (EF <%50) ve non-invaziv testlerde orta risk faktörleri	-	Kişisel tercih veya komorbiditeler nedeniyle revaskülarizasyon adayı olmayan hastalar
Kalp yetmezliği bulgu ve belirtilerini gösteren hastalar	Non invaziv testlerin kontraendike veya yetersiz olduğu durumlarda	-	Koronmuş EF'si olan ve non invaziv testlerde düşük risk saptanan hastalar
Non invaziv testlerin sonuçları ciddi iskemik kalp hastalığını öngörüyorsa ve işlemin yararının riskinden daha fazla ise	Non invaziv testlerde orta risk faktörü olan korunmuş EF'si olan hastalarda yaşamı olumsuz etkileyen anjina varlığında	-	-Klinik olarak düşük riskli olan ve non invaziv test uygulanmamış hastalarda -Asemptomatik ve non invaziv testlerde iskemi saptanmayan hastalarda

Tablo 2 Unstabil anjina ve ST elevasyonu olmayan Mİ

Sınıf I	Sınıf IIA	Sınıf IIB	Sınıf III
Dirençli anjinası olan veya hemodinamik ve elektriksel olarak stabil olmayan hastalarda erken invaziv girişim	Klinik olarak yüksek riskli olmayan hastalarda ertelenmiş(hastaneye kabulden 12-24 saat sonra) invaziv girişim	Kısa dönemde düşük riskli kararsız anjina; non invaziv testlerde yüksek risk kriterleri	İşlemin zararının faydasından çok olduğu ciddi komorbidite varlığında
Klinik olarak yüksek riske sahip hastalarda erken invaziv girişim			Akut koroner sendrom olma ihtimali düşük olan akut göğüs ağrısında
			Revaskülarizasyonu kabul etmeyen hastalarda

Tablo 3 Revaskülarizasyon sonrası iskemide

Sınıf I	Sınıf IIA	Sınıf IIB	Sınıf III
PCI sonrası tıkanmada veya subakut stent trombozunda	CABG sonrası ilk 12 ayda tekrarlayan iskemik semptomlar	PCI sonrası ilk bir ayda asemptomatik olan ve non invaziv testlerde yüksek riskli olmayan ama restenozu işaret eden bulgular varlığında	PCI veya CABG sonrası iskemide olamadan rutin KAG
PCI sonrası ilk dokuz ayda tekrarlayan anjina veya yüksek risk kriterleri varlığında	CABG sonrası her hangi bir zamanda non invaziv testler ile saptanan yüksek risk	CABG sonrası tekrarlayan anjinası olan ama non invaziv testlerde yüksek riskli olmayan	Revaskülarizasyona aday olmayan CABG sonrası asemptomatik hastalar
	Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan tekrarlayan anjina	CABG sonrası asemptomatik olan ama non invaziv test sırasında genel durumu bozulan	

Tablo 4 ST eleve Mİsonrası

Sınıf I	Sınıf IIA	Sınıf IIB	Sınıf III
Spontan veya minimal efor ile olan iskemide	Koroner embolizm, arterit, travma, metobolik hastalık veya koroner spasm şüphesinde	İskemi olmadan antiaritmik tedaviye rağmen devam eden ventriküler taşikardilerde	Revaskülarizasyona uygun olmayan ve reddeden hastalar
Akut ciddi MY, VSD, gerçek veya yalancıanevrizmanın cerrahi tedavisi öncesi	Akut Mİsonrasıhayatta kalıp, EF < %40, konjestif kalp yetmezliği, PCI veya CABG öyküsü, malign ventriküler aritmiler		

2.4.2. Kontraendikasyonlar

Koroner anjiyografi için herhangi bir mutlak kontraendikasyon olmamasına rağmen, göreceli kontraendikasyonlar olabilir. Bunlar nedeni açıklanamayan ateş, aktif enfeksiyon, hemoglobin düzeyinin 8 gr/dl altında olması, ağır elektrolit defesiti, şiddetli aktif kanama, kontrol altına alınamamışciddi hipertansiyon, dijital toksisitesi, kontrast alerji öyküsüvarlığını içermektedir (57).Koroner anjiyografi için göreceli kontraendikasyonlar arasında akut renal yetersizliği, dekompanze konjestif kalp yetersizliği, ağır intrinsik veya iyatrojenik koagülopati, aktif endokardit de sayılabilir.

Koroner Anjiyografi Sonrası Komplikasyon riski artmış hastalar
Genel tıbbi riski arttıran faktörler
-70 yaş ve üzeri
-Kompleks konjenital kalp hastalığı
-Morbid obezite
-Kaşektik hastalar
-Hipoksi, O2 saturasyon düşüklüğü
-Ciddi KOAH
-Kreatinin 1,5 mg/dl >
Artmış Kardiyak Risk Faktörleri
-Üç damar hastalığı
-Sol ana koroner arter hastalığı
-NYHA fonksiyonel sınıfı IV
-Ciddi mekanik veya aort kapak hastalığı/ Protez kalp kapak hastalığı
-EF < %35
-PHT
-PKWP > 25 mmHg
Artmış Vasküler Risk Faktörleri
-Antikoagülasyon veya kanama diatezi
-Kontrollsüz HT
-Ciddi periferik arter hastalığı
-Geçirilmiş SVO

Acil koşullar altında uygulanan koroner anjiyografinin daha yüksek komplikasyon riskine sahip olmasının nedeniyle göreceli kontraendikasyon varlığında prosedürün ve alternatif yöntemlerin risk ve yararları dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir.

2.4.3. Koroner anjiyografi komplikasyonları

Koroner anjiyografiden sonra major komplikasyonlar nadiren görülmekte olup, ölüm (% 0,10 - 0,14), miyokart enfarktüsü (% 0,06 - 0,7), kontrast madde reaksiyonları (% 23) ve lokal vasküler komplikasyonları (% 0,24 – 0,10) içermektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, hastaların morbiditesi ve lezyon karmaşıklığında artışa rağmen, majör komplikasyon oranlarında herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir (58).

Koroner anjiyografi sırasında ölüm insidansı; sol ana koroner arter hastalığı varlığında, sol ventrikül ejeksiyon oranının % 30'dan düşük olması durumunda ve New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı IV olan hastalarda daha yüksektir.

Koroner anjiyografiden sonra sık görülmemekle birlikte, inme (%0,07 –0,14) serebral dolaşıma aterosklerotik döküntülerin veya özellikle önceden çıkan aort hastalığı nedeniyle cerrahi uygulanmış hastalarda, bir pıhtı embolizasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir (58). Aterosklerotik embolizasyona bağlı iskemik inme genellikle geri dönüşlüdür.

Tanısal koroner anjiyografi sırasında hava embolisi çok nadir izlenmektedir. Kanül içindeki havayı dikkatlice basınçlı suyla yıkayıp, elimine ederek olası hava embolilerini engellemek büyük oranda mümkündür. Küçük miktarlarda hava kabarcığının nedeniyle bir tıkanma oluştuğunda, 2 –4 dakika içinde % 100 oksijen verilmesi yoluyla bu kabarcığın rezorbsiyonunun sağlanması mümkündür. Ağrı için morfin sulfat verilebilir. Hava embolisi ile ilişkili ventrikül aritmileri lidokain ve DC kardiyoversiyon ile tedavi edilebilir. Kolesterol embolizasyonu koroner anjiyografi sırasında oluşabilen nadir ancak önemli bir komplikasyondur (58). Yaygın ateroskerozu olan bir abdominal aort anevrizması içinde kateter manipülasyonu sırasında, kolesterol embolizasyonu daha sık oluşmaktadır. Nadiren tanısal kateterizasyondan sonra sinir ağrısı oluşabilmektedir (58). Metformin alan diyabet hastalarında laktik asidoz izlenebilmesi nedeniyle koroner anjiyografi sonrasında renal fonksiyonlar düzelene kadar metforminin kesilmesi, bu komplikasyonu asgari düzeye indirmiştir.

Kompleks perkütan koroner girişimin yaygın kullanılması nedeniyle hastalara yaşamları boyunca kümülatif radyasyon travmasına maruz bırakan bir çok prosedür uygulanmaktadır. Radyasyona bağlı lezyonlar; X-ışını tüpünün karşısındaki deri alanında gelişebilen gecikmiş pigmente telanjektazi, eritem, sırt üstünde ve koltuk altında endüre veya ülserle deri plaklarıyla karakterizedir. Koroner anjiyografiye bağlı komplikasyonlar tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5 Koroner anjiyografiye bağılgelişen komplikasyon yüzdeleri

Kardiyak Kateterizasyon ile İlişkili Riskler	
Komplikasyon	Yüzdeler
Mortalite	% 0,11
Miyokart enfarktüs	% 0,05
Serebrovasküler olay	% 0,07
Aritmiler	% 0,38
Vasküler Komplikasyonlar	% 0,43
Kontrast madde reaksiyonları	% 0,37
Hemodinamik komplikasyonlar	% 0,26
Kalp boşluklarının perforasyonu	% 0,03
Diğer Komplikasyonlar	% 0,28
Total major komplikasyon	% 1,70

2.5.Damar Girişi

Koroner anjiyografi için değişik vasküler yaklaşımlar mevcuttur. Vasküler girişimin seçimi uygulayıcıve hastaların tercihlerine, antikoagülasyon durumuna ve periferik vasküler hastalığın varlığına bağlıdır.

2.5.1. Radyal koroner anjiyografi

İlk kez Sones koroner anjiyografi için brakiyal artere cutdown yaklaşımınıortaya atmıştır. 1989 yılında, Lucien Campeau minimal komplikasyonların eşlik ettiği sol radyal arter yoluyla yapılan 100 serilik bir çalışma yayınlamıştır. (59). Takiben 1993 yılında pek çok girişimsel kardiyolog 8F veya daha büyük kılavuz kateterlere ihtiyaçduyarken; Kiemeneij, 6F kılavuz kateter kullanarak perkütan koroner girişim gerçekleştirmiştir(60). Zamanla transradyal koroner anjiyografi Kanada, Avrupa, Japonya, Güney Amerika ve Birleşik devletlerde sık kullanılan bir yöntem olagelmıştır (61). Transradyal koroner anjiyografinin zamanla bu kadar yaygınlaşmasının sebepleri girişim yeri komplikasyonlarıve kanamanın femoral yaklaşıma göre son derece nadir izlenmesi, damar kılıfının daha erken çıkarılabilmesi, erken dönemde mobilizasyon ve taburculuk

sağlanabilmesi ve transfemoral yola göre maliyetinin çok daha etkin olmasıdır (62). Görece dik bir öğrenme eğimi olması, uzun süreli radyasyona maruz kalmak, 6F'den daha genişdamar kılıflarının kullanılamaması, damar kanülasyonunun daha zor olması transradiyal koroner anjiyografinin yaygın adaptasyonunu engellemiştir (63). Bu sebeple 2004-2007 yılları arasında Birleşik Devletlerdeki merkezlerin % 90'ında transradiyal koroner anjiyografi tüm işlemlerin %2'sinden azını oluşturmuştur (63). Ancak perkütan koroner girişim sonrası girişim yeri komplikasyonlarının (Özellikle kanama) kötü sonuçlanım ile ilintili olması, transradiyal girişim deneyiminin artması, mikropuncture iğnelerinin ve hidrofillik kateterlerin kullanılması, girişim yeri kapatma cihazlarının kullanılması nedeniyle transradiyal yaklaşım tekrar bir trend yakalamıştır (63). 2011 yılındaki koroner anjiyografilerin %12,7'si transradiyal yolla gerçekleşmiştir. (63).

AHA/ACC/SCAI kılavuzları girişim yeri komplikasyonlarını azaltmada transradiyal koroner anjiyografiyi sınıf IIa (Kanıt düzeyi A) ile önermektedir (63). ST yükselmeli miyokart enfarktüsü vakalarında primer perkütan koroner girişim ancak deneyimli ellerde yapılmak koşulu ile güncel Avrupa kılavuzları tarafından sınıf IIa ile önerilmektedir (63).

Radiyal arter ulnar arter ile beraber dirsek kıvrımının hemen altından brakial arterden bifürkasyon şeklinde ayrılırlar. Radiyal arter daha sonra ön kol lateral yüz boyunca radius boynuna kadar uzanır. Radiyal arterin distal kısmı yüzeyseldir ve yalnızca komşu kas tendonları arasında, yüzeysel ve derin fasya altında uzanmaktadır. Radiyal arterin anatomik özellikleri femoral yaklaşıma göre radiyal yaklaşımı belirgin olarak güvenli tutmaktadır. Radius kemiğin düz ve kemikli çıkıntısı sheath çekimi sonrası kolay kompresyon ve hemostaz imkânı sağlamaktadır. Ulnar arter tarafından sağlanan yaygın damar ağı ve kolleteraller sayesinde ilgili elde iskemi ihtimali düşüktür. Damara giriş bölgesi el bileği üzerinde olmaması nedeniyle, bilek hareketleri kanama riskini arttırmamaktadır. Radial artere komşu önemli bir sinir ağ olmaması nedeniyle işleme bağlı nörolojik bir sekel beklenmez.

Ağır periferik damar hastalığı ve morbid obezite varlığında, bu yaklaşımlar femoral girişe tercih edilmektedir (64). İntravenöz heparin ile sistemik antikoagülasyon, hidrofillik kaplamalı kılavuz teller, arter içine verapamil ve nitrogliserin enjeksiyonu radiyal yaklaşımın komplikasyonlarını azaltmıştır.

İnternal mammarial arter kanülasyonu en iyi brakial veya radiyal arter girişiyle gerçekleşmektedir. Sol subklavyen artere giriş için en kullanışlısı hidrofil kaplamalı, 0,035

inçlik açıklıkılavuz tellerdir. Brakiyal arter içine 8F'lik kanül kolayca girebilir. Radyal arter daha dar olup, genellikle 6F veya 7F katetere izin verir. Radyal arter kanülasyonu öncesi, radyal arter oklüzyon ihtimali nedeniyle ulnar arter kan akımının yeterliliğini gösteren “allen testi” uygulanmalıdır.

2.5.2. Elin ikili dolaşımının test edilmesi ve hazırlanması

El bileği vasküler anatomisinde belirgin değişiklikler olsa da hastaların % 80'inde yüzeysel palmar arkta ulnar ve radyal arter anastomoz yapmaktadır. Elin kan dolaşımı baskın olarak ulnar arter tarafından sağlanmaktadır. Transradyal arter kateterizasyonu planlanan bütün hastalarda standart protokollere göre ikili dolaşımın etkinliği belirlenmelidir.

Mdofiye allen testi:İlgili elin ulnar ve radyal arterine eklem üzerinde bası uygulanarak ele giden kan akımı 1-2 dakika kesilir (65). Hasta elini yumruk yaparak olabildiğince kanı proksimale pompalar. Daha sonra hasta elini hızlı bir şekilde açar ve ulnar arter üzerindeki bası ortadan kaldırılır. 5-9 saniye içinde avuç içindeki ve tırnak yatağındaki beyazlığın düzelenerek normal kendi rengine dönmesi gözlenir. Eğer renk normale dönerse allen testi pozitif olarak tanımlanır. Eğer renk ön görülen süreden daha uzun sürede normale dönerse allen testi negatif olarak değerlendirilir. Yani ulnar kan akımı elin kan dolaşımına tek başına karşılayabilecek yeterlilikte değildir ve radyal artere invaziv bir girişim yapılmamalıdır

Radyal arter aracılı girişimlerde kullanılan pek çok kit bulunmaktadır. Genelde bu kitler mikropunktur iğnesi, kısa 0,018 –0,021 inçtel, hidrofilik kaplama içeren kısa (10-13cm) veya uzun (23cm) arteriyel sheath içermektedir. Bazı operatörler uzun sheathlerin spazmı önlediği savunsa da buna dair kanıt gösterilememiştir (66). Ancak hidrofilik sheathlerin daha kolay çekildiği, daha az spasma yol açtığı ve daha çok hasta konforu sağladığı gösterilmiştir (66). Radyal girişim radius kemiğinin styloid çıkıntısından 2 cm proksimalde (radyal arterin en yüzeysel olduğu bölge) yapılır. İlgili bölge sterilize edilir ve 2-3 cc %1 lidokain ile lokal anestezi sağlanır. Arteriyel giriş 2,5 cm uzunluğunda 21G çapında bir iğne ile sağlanır. Daha sonra 0,018 –0,021 inçtel ilerletilir ve operatörün tercihinə göre 5F, 6F veya 7F sheath yerleştirilip ilgili kateterler ile koroner anjiyografi gerçekleştirilir.

3. GEREÇVE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak, transradial koroner anjiyografinin radial arter endotel işlevi üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya Kasım 2014 –Mayıs 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran ve elektif koroner anjiyografi planlanan toplam 43 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara sol koldan radial koroner anjiyografi yapılmıştır.

Çalışmamızdaki birinci sonlanım noktası;

1-Koroner kateterizasyona bağlı radial arter endotel fonksiyonunun KAG öncesine göre değerlendirilmesidir. Bu amaçla akım aracılığı ve nitrogliserin aracılığıyla vazodilatasyon ile radial arter endotel işlevi değerlendirilmiştir.

Çalışmadaki ikinci sonlanım noktaları ise:

1. Transradial koroner anjiyografi sonrası radial arter tıkanma sıklığının değerlendirilmesi ve tıkanmaya yol açan etmenlerin (cinsiyet, sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, kullanılan ilaçlar, LDL, HDL ve kreatinin düzeyleri) belirlenmesi,
2. İşlemin konforunun değerlendirilmesi (Ağrı endeksi, tıbbi gereklilik halinde tekrar koroner anjiyografi olup olmayacakları ve tekrar koroner anjiyografi planlanırsa femoral yolu mu yoksa radial yolu mu tercih edecekleri),
3. Kuvvet kaybı değerlendirilmesi,
4. Endotel işlevine etki eden faktörlerin (cinsiyet, sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet) değerlendirilmesi,
5. Radial arter çapının işlem öncesi ve sonrasında değerlendirilmesidir

Çalışmaya allen testinde bir anormallik saptanmayan, ilk defa KAG yapılacak olan ve hekimi tarafından transradial koroner anjiyografi planlanan 18-70 yaşarası kadın veya erkek hastalar alındı. Aort kök genişliği ve konfigürasyonu normal olan, koroner

çıkışanomalisi olmadığı bilinen, hemodinamik olarak stabil olan, kateterizasyon yapılacak radyal arter tarafındaki proksimal arterlerde bilinen veya beklenen patolojisi olmayan ve hekimi tarafından transradyal anjiyografi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1. Çalışma Dışlama Kriterleri

1. Radyal veya ulnar arterde nabız alınamayan
2. Raynaud fenomenine sahip olan
3. Kronik böbrek hastalığı olan, mevcut veya olası fistül açılma durumu olan
4. Anormal allen testi saptanan
5. Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hasta

3.2. Ekokardiyografik Yöntem

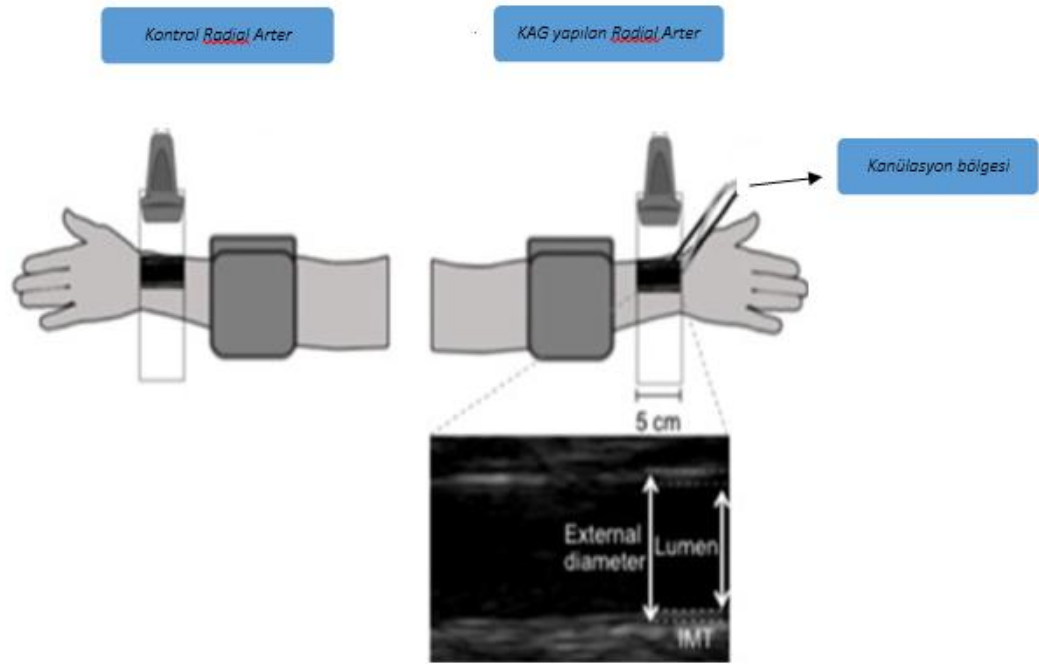
Hekimi tarafından transradyal anjiyografi planlanan hastaların, işlem öncesi 15-MHz yüksek çözünürlük özelliği olan uygun ekokardiyografi probu (Vivid, GE, Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) ile her iki koldaki radyal arterin çapına bakıldı. Koroner anjiyografi yapılmayan taraftaki radyal arter kontrol grubu kabul edildi.

Çalışmamızdaki birincil sonlanım noktası radyal arter endotel fonksiyonunun değerlendirilmesidir. Bu amaçla işlem öncesinde, işlem sonrası ilk 24 saat içinde ve 8. haftada radyal arter çapındaki değişim oranına (iskemi ve nitrat ile tetiklenen vazodilatasyon oranına) bakılmıştır.

3.2.1. Akım aracılı vazodilatasyon testi (endotel bağımlı vazodilatasyon): Transradyal girişim planlanan radyal arterin bazal çapı ölçüldü. Daha sonra üst ekstremiteye bağlanan manşon şişirilerek el beş dakika süresince iskemik bırakıldı ve takiben manşon söndürülüp radyal arter çapındaki değişim miktarı ölçüldü. Burdaki amaç eli iskemik bırakmak ve böylece radyal arter endotelinden NO salınımını indüklemektir. Böylece radyal arterde endotel bağımlı vazodilatasyon oranı yani endotel işlevi doğrudan değerlendirilebilir. Bu işlemden 15 dakika sonra hastada nitrogliserin aracılı vasodilatasyon değerlendirildi.

3.2.2. Nitrogliserin aracılı vasodilatasyon (endotel bağımsız vasodilatasyon): Hastaya dilaltı nitrogliserin spreyi iki kez (0,2mg) uygulandı ve tekrar radyal arter çapındaki değişim miktarı ölçüldü. Burdaki amaç dışardan NO verilerek radyal arter vasodilatasyonu

sağlamaktır. Yani radyal arter endotel işlevinden bağımsız olarak doğrudan radyal arterdeki musküler tabakanın işlevi değerlendirilir. Akım aracılı vazodilatasyon yanıtı bozulan ancak nitrogliserin aracılı vazodilatör yanıtı bazale göre değişmeyen hastada radyal arter endotel işlevinin bozulduğu ancak musküler tabakanın sağlam olduğuna hükmedilir. Akım aracılı ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testinin değerlendirildiği bölgeler şekil 5’de gösterilmiştir



Şekil 5; Akım aracılı ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testinde, test öncesinde ve test sonrasında radyal arter lümen çapı değişim yüzdesi değerlendirilmiştir

3.3. Koroner Anjiyografi

Çalışmaya alınan hastaların tamamının sol radyal arterine başarı ile 6-F (Dış çapı 2,52 cm), 7,5cm uzunluğunda Boston Scientific marka radyal damar kılıfı yerleştirildi. Damar kılıfı yerleştirildikten sonra bütün hastalara vazospazmı önlemek için 0,2 mg nitrogliserin, arteriyel trombozu engellemek için ise 5000 ünite heparin ve 25 mg diltizem intravenöz olarak uygulandı. Tüm hastalara başarı ile anjiyografi ve gerekirse anjiyoplasti uygulandı. Temel olarak sol koroner arter ağzına Judkins 3,5 sol katater ile ve sağ koroner ağzına Judkins 4 sağ katater ile oturuldu. Koroner anjiyografiden sonra damar kılıfı hemen

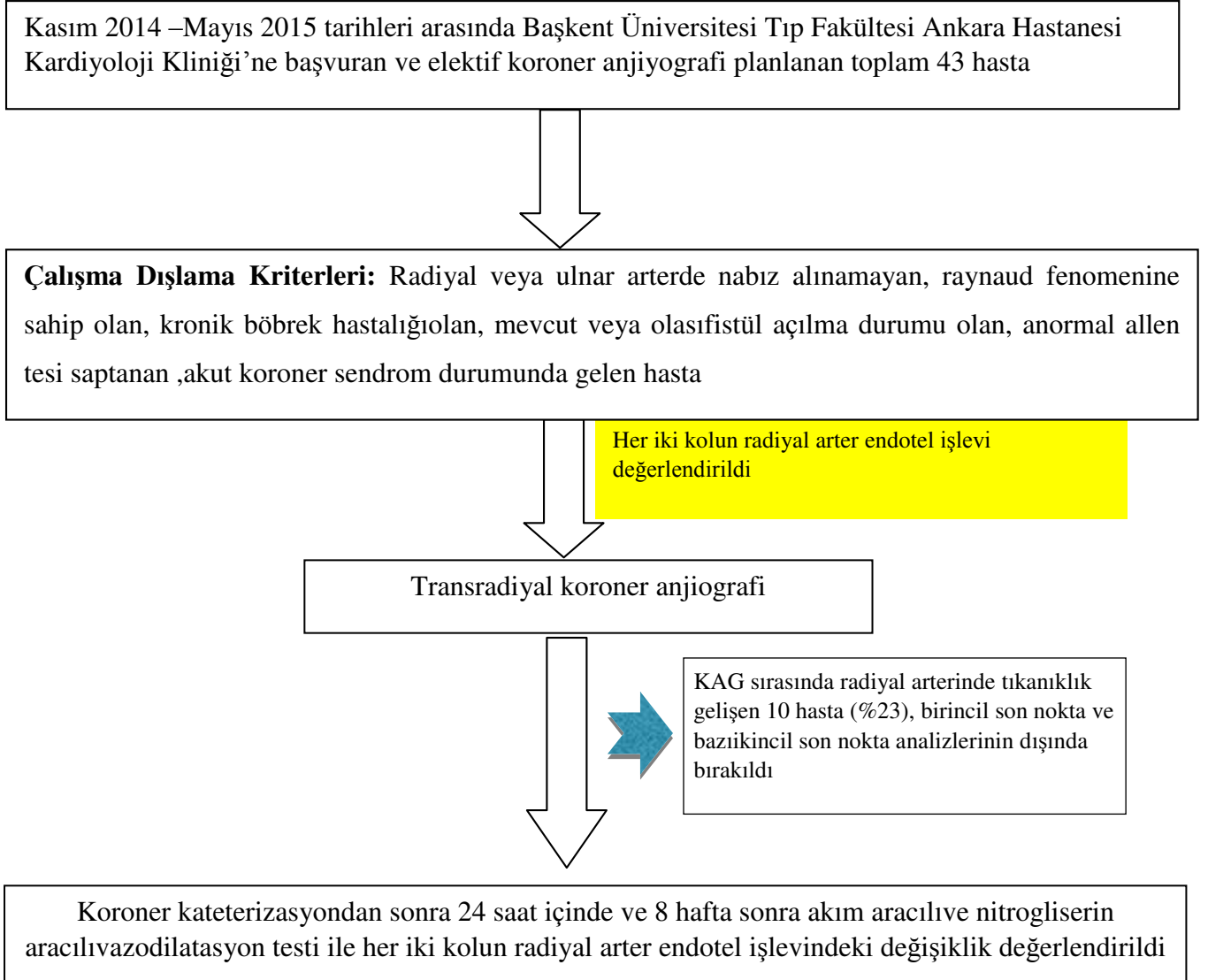
çekilmiş ve 4 - 6 saat süresince giriş bölgesine sıkı plaster ile, ilgili elde pulse oksimetre ile bakılan saturasyon %92'nin altına düşmeyecek şekilde bası uygulanmıştır.

3.4. İstatistik

“Radiyal arter kullanılarak yapılan koroner anjiyografinin radiyal arter endotel işlevi üzerine olan etkisinin akım aracılı vazodilatasyon ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon ile değerlendirilmesi” isimli projede faktöriyel düzende faktörlerden üçünün de tekrarlandığı “Tekrarlanan ölçümler varyans analizi” yöntemi için yapılan güç analizleri sonucu gerekli örneklem genişliği toplamda en az 43 birey olarak belirlenmiştir. Bu durumda testin gücünün yaklaşık olarak % 80,65 olarak elde edilmesi beklenmektedir. Veri analizinde; parametrik test ön şartları sağlandığında faktöriyel düzende faktörlerden üçünün tekrarlandığı, “Tekrarlanan ölçümler varyans analizi” yöntemi ve çoklu karşılaştırma yöntemi olarak Bonferroni testi kullanılması öngörülmektedir. Parametrik testlerin ön şartlarının sağlanmadığı durumda, veri transformasyonu sonrasında parametrik testlerin ön şartları sağlanmıyor ise parametrik olmayan istatistik analiz yöntemlerinden, Friedman testi ve ardından çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Bonferroni-Dunn testinin kullanılması öngörülmektedir. Yöntemler arası tutarlılık ağırlıklandırılmış Kappa, Sınıf İçi Korelasyon Analizi yöntemleri ile incelenmiştir.

3.5. El kuvvet kaybının değerlendirilmesi: Çalışmada sol el kuvvet kaybının değerlendirilmesinde; Amerikan El Terapistleri Derneği (AETD) tarafından önerilen, “elin kavrama gücünün değerlendirilmesinde altın standart” kabul edilen Jamar El Dinamometresi kullanılmıştır. Koroner anjiyografi öncesi, kateterizasyon sonrası ilk 24 saat içinde ve 8. haftada sol el kavrama gücü değerlendirilmiştir.

Çalışma Dizaynı



4. BULGULAR

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kateter laboratuvarında radyal koroner anjiyografi yapılan toplam 43 hasta prospektif olarak alınmıştır. Hastalara sol koldan radyal koroner anjiyografi yapılmıştır. Bütün hastaların sağön kol radyal arteri kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hastaların demografik özellikleri tablo-6'da özetlenmiştir.

Yaş, yıl	59,1 ±9,8
Cinsiyet	27 Erkek, 16 Kadın
Hipertansiyon (%)	30 (% 69)
Diyabetes Mellitus (%)	10 (% 23)
Hiperlipidemi (%)	21 (% 48)
Sigara Kullanım Öyküsü(%)	21 (% 48)
Kronik Renal Hastalık (%)	3 (% 6,9)
Ort. Kalp Kasılma Oranı(%)	% 56,9 ±5,0
Beta Bloker (%)	13 (% 30,2)
ADEİ/ARB (%)	23 (% 51,6)
Statin (%)	13 (% 30,2)
Trimetazidin (%)	2 (% 4,8)
Asetil Salisilik Asit (%)	17 (% 39,5)
KAG (%)	40 (% 93)
KAG + PCI (%)	3 (% 7)

Tablo-6.Çalışmaya katılan hastaların demografiközellikleri; N=43,

KAG: Koroner anjiyografi, PCI : Perkütan koroner girişim, ADEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB:Anjiotensin reseptör blokörleri

Çalışmamızda KAG sırasında radyal arterinde tıkanıklık gelişen 10 hasta (%23), birincil son nokta ve bazıikincil son nokta analizlerinin dışında bırakıldı.

Radyal arter kanülasyonu sonrasında damar kılıfının doğrudan mekanik hasarına bağlı damar çapında kısa ve uzun dönemde değişiklikler gözlenebilmektedir. Çalışmaya devam eden 33 (%77) hastanın radyal arter ortalama çapı $2,21 \pm 0,2$ mm, ilk 24 saat içinde yapılan kontrol ultrasonunda ortalama çapı $2,35 \pm 0,2$ mm ve 8. haftada yapılan kontrol ultrasonundaki ortalama çapı $2,19 \pm 0,2$ mm olarak izlendi. KAG sonrası ilk 24 saat içinde bakılan radyal arter çapında, KAG öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p < 0,05$). 8. haftadaki kontrolde radyal arter çapındaki bu genişlemenin gerilediği saptandı. Kontrol radyal arterin bazal çapı $2,22 \pm 0,2$ mm, ilk 24 saatte yapılan kontrol ultrasonundaki çapı $2,26 \pm 0,2$ mm ve 8. haftada yapılan kontrol ultrasonundaki çapı $2,27 \pm 0,18$ mm olarak izlendi. Kontrol grubunda bazal çap, ilk 24 saat içinde bakılan çap ve 8. haftada bakılan çap arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0,05$). Hastaların radyal arter çap değişimleri tablo 7’de özetlenmiştir

Tablo 7. Radyal Arter Çap değişimi, N=33

	Kateterizasyon öncesi	Kateterizasyon sonrası ilk 24 saat	P	Kateterizasyon sonrası 8. hafta	P
Kateterizasyon kolu arter çapı (mm)	$2,21 \pm 0,2^*$	$2,35 \pm 0,2^*$	$< 0,05$	$2,19 \pm 0,2$	$> 0,05$
Kontrol kolu arter çapı (mm)	$2,22 \pm 0,2$	$2,26 \pm 0,2$	$> 0,05$	$2,27 \pm 0,18$	$> 0,05$

*Kateterizasyon yapılan kolda radyal arter çapı akut olarak genişlemektedir. Takiben arter çapı bazal değere yaklaşır

Çalışmaya alınan hastaların, KAG öncesinde, KAG sonrası ilk 24 saat içinde ve 8. haftada her iki kolundan akım aracılı vazodilatasyon testine bakılmıştır. Çalışma sırasında 10 (%23) hastanın radyal arterinde koroner anjiyografi sonrası akım izlenmemesi nedeniyle bu hastalara akım aracılı ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testi uygulanmamıştır.

KAG öncesi bakılan akım aracılı vazodilatasyon testinde kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark izlenmiştir ($p > 0,05$). Koroner kateterizasyon öncesi bakılan akım aracılı vazodilatasyon testindeki radyal arter çapı yüzde değişimi tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Kateterizasyon öncesi akım aracılı vazodilatasyon, N= 33

Akım aracılı vazodilatasyon	Radyal arter bazal çap	AAV sonrası radyal arter çapı	Yüzde değişim	P
Kateterizasyon kolu ortalama arter çapı (mm)	2,21	2,39	%7,6*	>0,05
Kontrol kolu ortalama arter çapı (mm)	2,26	2,42	%6,3*	

*KAG öncesi kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişim izlendi. ($p > 0,05$); AAV: akım aracılı vazodilatasyon

KAG sonrası ilk 24 saat içinde bakılan akım aracılı vazodilatasyon testinde kontrol grubu ile koroner anjiyografi uygulanan kol kıyaslandığında, koroner anjiyografi uygulanan kolun endotel fonksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir ($p < 0,05$). Kateterizasyon uygulanan arterin endotel bağımlı vazodilatasyon işlevi erken dönemde azalmaktadır. İlk 24 saat içinde bakılan akım aracılı vazodilatasyon testindeki radyal arter çapı yüzde değişimi tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Kateterizasyon sonrası ilk 24 saat içinde bakılan akım aracılı vazodilatasyon, N=33

Akım aracılı vazodilatasyon n	Radiyal arter bazal çap	AAV sonrası radiyal arter çapı	Yüzde değişim	p
Kateterizasyon kolu ortalama arter çapı (mm)	2,35	2,44	%3,7*	<0,05
Kontrol kolu ortalama arter çapı (mm)	2,26	2,43	%6,7*	

*KAG sonrası ilk 24 saat içinde kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi. (p <0,05); AAV: akım aracılı vazodilatasyon

KAG sonrası 8. haftada bakılan akım aracılı vazodilatasyon testinde kontrol grubu ile koroner anjiyografi uygulanan kol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p >0,05). 8. haftada bakılan akım aracılı vazodilatasyon testindeki radiyal arter çapı yüzde değişimi tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Kateterizasyon sonrası 8. haftada bakılan akım aracılı vazodilatasyon, N=33

Akım aracılı vazodilatasyon	Radiyal arter bazal çap	AAV sonrası radiyal arter çapı	Yüzde değişim	p
Kateterizasyon kolu ortalama arter çapı(mm)	2,19	2,34	% 6,5*	>0,05
Kontrol kolu ortalama arter çap(mm)	2,27	2,44	% 6,8*	

*8. haftada kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. ($p > 0,05$); AAV: akım aracılı vazodilatasyon

Kontrol grubunda işlem öncesi, ilk 24 saat içinde ve 8. haftada bakılan akım aracılı vazodilatasyon testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0,05$). Kontrol grubuna uygulanan akım aracılı vazodilatasyon testi tablo 11’de özetlenmiştir

Kateterizasyon grubunda KAG sonrası ilk 24 saat içinde akım aracılı vazodilatasyon ile değerlendirilen endotel işlevinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir. 8 haftadaki kontrolde radiyal arter endotel işlevinde düzelme izlenmiştir. Kateter grubunda akım aracılı vazodilatasyon değişim seyri şekil 6 ve tablo 11’de özetlenmiştir.



Şekil 6. Kateter ve kontrol grubunda akım aracılı vazodilatasyon testindeki çap yüzde değişim seyri

Tablo 11. Kateterizasyon ve kontrol kolunda akım aracılıvazodilatasyon değışim seyri, N=33

Kontrol Grubu Akım aracılıvazodilatasyon	Radiyal arter bazal çap	AAV sonrasıradiyal arter çapı	Yüzde değişim	p
Kateterizasyon öncesi (mm)	2,26	2,42	% 6,3	>0,05
İlk 24 saat (mm)	2,26	2,43	% 6,7	
8. hafta (mm)	2,27	2,44	% 6,8	

Kateterizasyon kolu Akım aracılıvazodilatasyon	Radiyal arter bazal çap	AAV sonrasıradiyal arter çapı	Yüzde değişim	p
Kateterizasyon öncesi (mm)	2,21	2,39	% 7,6	<0,05
İlk 24 saat (mm)	2,35	2,44	% 3,7*	
8. hafta (mm)	2,19	2,34	% 6,5	

*(p <0,05); AAV: akım aracılıvazodilatasyon

Akım aracılıvazodilatasyon değeriendirildikten sonra hastalarda nitrogliserin aracılıvazodilatasyona (endotel bağımsız vazodilatasyon) bakılmıştır.

Koroner anjiyografi öncesi bakılan nitrogliserin aracılıvazodilatasyon testinde, kontrol grubu ile koroner anjiyografi uygulanan kol arasında istatiksels olarak anlamlıbir fark izlenmemiştir (p >0,05). KAG öncesi bakılan nitrogliserin aracılıvazodilatasyon testindeki radiyal arter çapıyüzde değışimi tablo 12’te özetlenmiştir.

Tablo 12. Kateterizasyon öncesi bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon; N=33

NTG aracılı vazodilatasyon	Radiyal arter bazal çap	NAV sonrası radiyal arter çapı	Yüzde değişim	p
Kateterizasyon kolu ortalama arter çapı (mm)	2,21	2,41	% 8,7*	>0,05
Kontrol kolu ortalama arter çap (mm)	2,26	2,46	% 8,1*	

*KAG öncesi kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. (p >0,05);

NAV: Nitrogliserin aracılı vazodilatasyon

KAG sonrası ilk 24 saat içinde bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testinde kontrol grubu ile koroner anjiyografi uygulanan kol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p > 0,05). KAG sonrası ilk 24 saat içinde bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testindeki radiyal arter çapı yüzde değişimi tablo 13’te özetlenmiştir.

Tablo 13. Kateterizasyon sonrası ilk 24 saat içinde bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon; N=33

NTG aracılı vazodilatasyon	Radiyal arter bazal çap	NAV sonrası radiyal arter çapı	Yüzde değişim	P
Kateterizasyon kolu ortalama arter çapı (mm)	2,35	2,42	%7,5*	p >0,05
Kontrol kolu ortalama arter çap (mm)	2,26	2,46	%8,3*	

*Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişim izlendi. (p >0,05);

NAV: Nitrogliserin aracılı vazodilatasyon

KAG sonrası 8. haftada bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testinde kontrol grubu ile koroner anjiyografi uygulanan kol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0,05$). İşlem sonrası 8. haftada bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testindeki radyal arter çapı yüzde değişimi tablo 14’de özetlenmiştir.

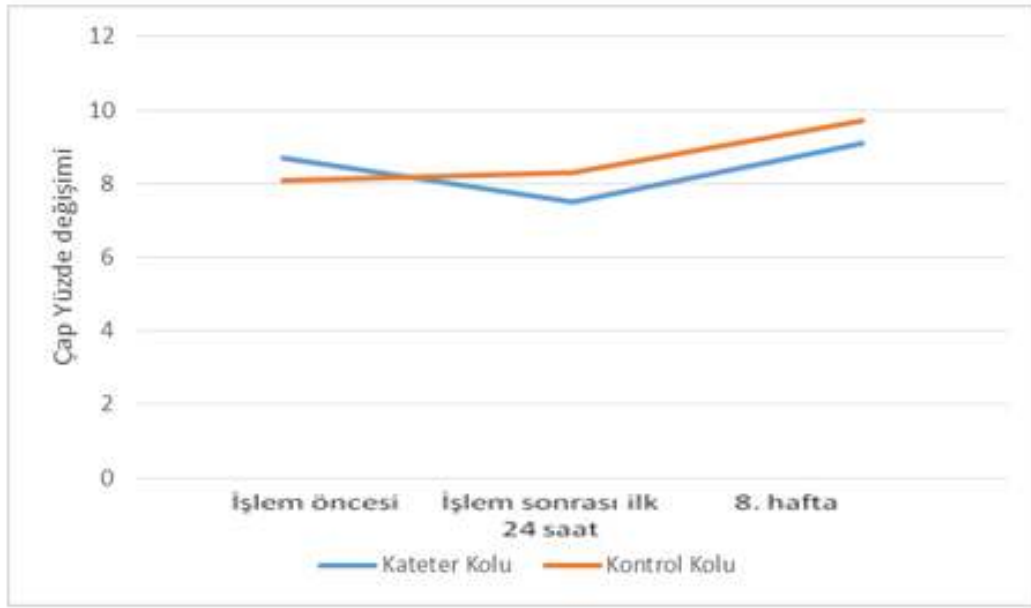
Tablo 14, Kateterizasyon sonrası 8. haftada bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon, N=33

NTG aracılı vazodilatasyon n	Radyal arter bazal çap	NAV sonrası radyal arter çapı	Yüzde değişim	P
Kateterizasyon kolu ortalama arter çapı (mm)	2,19	2,40	% 9,1*	>0,05
Kontrol kolu ortalama arter çap (mm)	2,27	2,49	% 9,7*	

* Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. ($p > 0,05$); NAV: Nitrogliserin aracılı vazodilatasyon

Kontrol grubunda KAG öncesinde, ilk 24 saat içinde ve 8. haftada bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) Kontrol grubuna uygulanan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testi şekil 6 ve tablo 15’te özetlenmiştir

Koroner anjiyografi yapılan kolda işlem öncesi, ilk 24 saat içinde ve 8. haftada bakılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) Kateter grubuna uygulanan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testi şekil 7 ve tablo 15’te özetlenmiştir



Şekil 7. Kateter ve kontrol grubunda nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testindeki çap yüzde değişim seyri

Tablo 15. Kateterizasyon ve kontrol kolunda nitrogliserin aracılı vazodilatasyon, N=33

Kontrol Grubu	Radiyal arter bazal çap	NAV sonrası radiyal arter çapı	Yüzde değişim	P
Kateterizasyon öncesi (mm)	2,26	2,46	% 8,1	>0,05
İlk 24 saat (mm)	2,26	2,46	% 8,3	
8. hafta (mm)	2,27	2,49	% 9,7	

Kateterizasyon Grubu	Radiyal arter bazal çap	NAV sonrası radiyal arter çapı	Yüzde değişim	P
Kateterizasyon öncesi (mm)	2,21	2,41	% 8,7	>0,05
İlk 24 saat (mm)	2,35	2,42	% 7,5	
8. hafta (mm)	2,19	2,40	% 9,1	

NAV: Nitrogliserin aracılı vazodilatasyon

Çalışmamızda endotel bağımlı yani akım aracılı vazodilatasyon değerlendirildiğinde işlemden sonraki ilk 24 saatte vazodilatasyonda belirgin bir azalma saptanırken ($p < 0,05$) ($7,6 \pm 4,3$ 'e karşın $3,7 \pm 2,7$); endotelden bağımsız yani nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testinde bir değişiklik izlenmemiştir ($p > 0,05$) ($8,7 \pm 4,1$ 'e karşın $7,5 \pm 1,9$)

Sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, cinsiyet, hiperlipidemi ve yaşın ilk 24 saatte endotel işlevi üzerindeki etkileri çok değişkenli lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. KAG sonrası endotelin vazodilatör işlevinin bozulmasına yol açan en önemli bağımsız prediktör sigara kullanılmasıdır ($p = 0,002$). Tablo 16'de akım aracılı vazodilatasyona etki eden faktörler özetlenmiştir.

Tablo 16. İlk 24 saatteki akım aracılı vazodilatasyona etkileyen faktörler, N=33

İlk 24 saatteki akım aracılı vazodilatasyona etki eden faktörler	p
Hipertansiyon	0,1
Diyabetes Mellitus	0,08
Cinsiyet	0,7
Hiperlipidemi	0,5
Yaş	0,1
Sigara	0,002*

Çalışmadaki ikinci sonlanım noktaları transradial koroner anjiyografi sonrası radial arter tıkanıklığına yol açan risk faktörlerinin (cinsiyet, sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, kullanılan ilaçlar, LDL, HDL, kreatinin düzeyleri), işlemin konforunun ve kuvvet kaybının değerlendirilmesidir.

Çalışmaya alınan hastaların 10 tanesinde (%23) transradial koroner anjiyografi sonrası, radial arter tıkanıklığı izlendi. Sigara, diyabetes mellitus, cinsiyet, hiperlipidemi, kronik renal hastalık, izole KAG veya KAG + PCI yapılmasının, hipertansiyonun ve yaşın radial

arter tıkanıklığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmedi ($p>0,05$). Bu faktörlerin tıkanıklık üzerindeki etkisi tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17. Radyal arter tıkanıklığına etki eden faktörler

	Radyal arter tıkalı grup	p
Yaş	63,1±2,9	0,148
Cinsiyet, Kadın (n=16)	2 (%12,5)	0,276
Cinsiyet, Erkek (n=27)	8 (%29,6)	
Hipertansiyon (n=30)	8 (%26,6)	0,696
DM (n=10)	4 (%40)	0,205
Hiperlipidemi (n=21)	6 (%28,5)	0,487
Kronik renal hastalık (n=3)	1 (%33)	0,557
Sigara (n=21)	7 (%33)	0,162
KAG + PCI (n=4)	1 (%25)	0,557

Transradyal koroner anjiyografi öncesi beta bloker, ACEİ/ARB, statin, asetil salisilik asit, trimetazidin kullanımının radyal tıkanıklığı üzerindeki etkileri tablo 18’de özetlenmiştir

Tablo 18. Transradyal koroner anjiyografi öncesi ilaç kullanımının radyal arter tıkanıklığı üzerindeki etkisi

İşlem öncesi ilaç kullanımı	Radyal arter tıkalı grup	p
Beta bloker (n=13)	4 (%30)	0,458
ACEİ/ARB (n=23)	6 (%26)	0,727
Statin (n=13)	4 (%30)	0,458
Asetil salisilik asit (n=17)	4 (%23,5)	0,999

Transradyal koroner anjiyografi öncesi bakılan laboratuvar değerleri incelendiğinde ise Hb, kreatinin, AST/ALT, LDL ve HDL seviyelerinde radyal arterde tıkanıklık izlenen grup ile izlenmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Çalışmaya alınan hastaların koroner anjiyografi öncesi laboratuvar değerleri tablo-19’de özetlenmiştir.

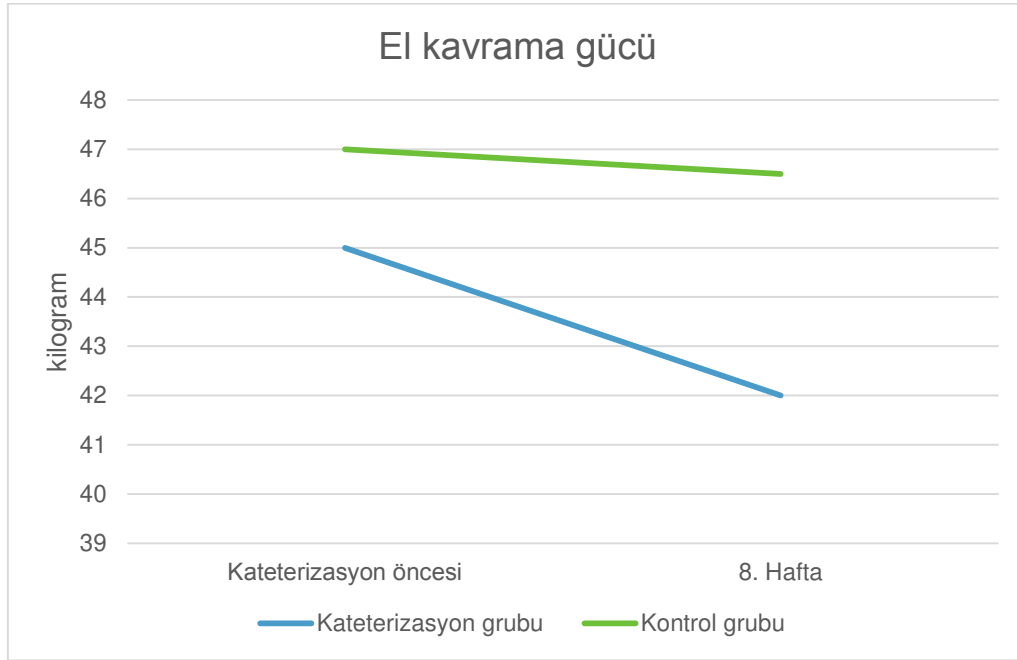
Tablo-19.İşlem öncesi laboratuvar değerlerinin radyal arter tıkanıklığı üzerindeki etkisi, N=43

Laboratuvar değerleri	Radyal arteri açık grup	Radyal arteri tıkalı grup	P
Hemoglobin (gr/dl)	14,1±1,7	13,8±1,4	0,6
Kreatinin (mg/dl)	0,85±0,2	0,87±0,1	0,8
LDL (mg/dl)	129±37	125±41	0,7
HDL (mg/dl)	48±10	47±9	0,8
AST (mg/dl)	25±14	21±6	0,8
ALT (mg/dl)	24±13	20±12	0,4

KAG sonrası radyal arterinde tıkanıklık saptanan ve saptanmayan hastaların hepsi ileriki yaşamlarında tıbbi zorunluluk halinde bir kez daha KAG olabileceklerini belirtti. Daha sonra KAG gerekmesi halinde hastaların 11 tanesi (% 25) transfemoral yolu tercih ederken, geri kalan 32 (%75) hasta transradyal yolu tercih edeceklerini belirtti.

KAG sonrası ilgilili elin ağrısındaki değerlendirildiğinde; hastaların %34,5’inde (n=15) işlem sonrası hafif bir ağrı olmuş, el gücünde hiçbir sorun yaşanmamıştır. Hastaların % 39,4 (n=17) elde orta dereceli bir ağrı olmuş, günlük aktivitede bir sıkıntı yaşanmamıştır. Hastaların %25’inde (n=11) elde şiddetli bir ağrı olmuş ve günlük aktivite ağrıdan dolayı bozulmuştur. Ancak takip eden günde ağrı gerilemiş ve günlük aktivitede bir sorun yaşanmamıştır. İkinci kontrolde hastaların tamamında ağrı geçmiş ve günlük aktivitede bir sıkıntı yaşanmamıştır.

Hastaların kateterizasyon yapılan sol el gücündeğerlendirildiğinde, kateterizasyon öncesi $45\pm8,2$ kilogram olan ortalama sol el kavrama kuvveti 8. haftadaki kontrolde $42\pm7,9$ kilograama gerilemiştir ($p<0,05$). Hastaların sol el gücünün zamana göre değişimi şekil 6’da özetlenmiştir.



Şekil8.Kontrol gurubuna göre (sağ el), sol el kavrama kuvvetinin zamana göre değişimi

5. TARTIŞMA

1989'daki ilk başarılı transradial koroner anjiyografi uygulamasından sonra transradial yaklaşım giderek artan bir şekilde kabul görmüş ve standart bir yöntem haline almıştır. Pek çok büyük çalışmada da güvenli ve etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir (67,68). Operatör becerisinin ve KAG sırasında kullanılan cihazların özelliklerinin zaman içinde gelişmesi nedeniyle koroner arter hastalığında kabul gören bir yöntem haline gelmiştir (69,70,71). Sık olarak uygulanan transfemoral yaklaşım, başta girişim yeri kanamaları olmak üzere retroperitoneal kanama, arteriovenöz fistül, psödoanevrizma gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Transradial yaklaşımın transfemoral yaklaşıma göre, giriş yeri komplikasyonlarının daha az gözlenmesi, kolay kanama kontrolü sağlanması, hospitalizasyon süresinin kısa olması gibi pek çok avantajı vardır. Ancak işleme bağlı radial arter tıkanması ve radial arterde vazodilatör işlev bozukluğu tahmin edilenden çok daha fazladır (72). Radial arterdeki bu hasarın en önemli sebebi damar kılıfının (sheath) yol açtığı endotel hasarıdır (73). Bu durumun klinik önemi ise radial arterin CABG için bir greft veya KBY'li hastalar için bir şant olarak kullanılmasını güçleştirmesidir. Literatürde transradial kateterizasyonun radial arterin yapısına ve işlevine etkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Biz bu çalışmamızda radial arter kateterizasyonun radial arter üzerinde kısa ve uzun vadede etkisini göstermeyi amaçladık.

Radial arter kanülasyonu ve kateterizasyonu sonrasında damar kılıfının doğrudan mekanik hasarına bağlı damar çapında değişiklikler gözlenebilmektedir. Kanülasyon sonrasında damar kılıfının akut etkisine bağlı olarak damar çapı artabilmektedir. Yapılan histopatolojik çalışmalarında akut dilatasyonu takiben intimal hiperplaziye bağlı olarak damar çapında bir azalma izlenebilmektedir (74). Yoo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çap azalmasının 4,5 ay boyunca sebat ettiği gözlenmiştir. İntravasküler ultrason ile değerlendirildiğinde, çap azalmasının özellikle intima kalınlaşmasına bağlı olduğu izlenmiştir. İntima kalınlaşmasının tekrarlayan transradial anjiyografi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (75,76). Çalışmamızda koroner anjiyografi yapılan radial arterin ortalama bazal çapı $2,21 \pm 0,2$ mm olarak ölçüldü. İlk 24 saat içinde yapılan kontrol

ultrasonunda ortalama radyal arter çapında anlamlı bir artış izlendi ($2,35 \pm 0,2 \text{ mm}$). 8. haftada yapılan kontrol ultrasonundaki radyal arter çapı $2,19 \pm 0,2 \text{ mm}$ olarak izlendi. İşlem öncesi değere göre ilk 24 saat içinde bakılan radyal arter çapı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır ($p < 0,05$). 8. haftada bakılan radyal arter çapı ise tekrar bazal değerine gerilemiştir. Literatürdeki benzer çalışmalarda da radyal arter çapında bizim çalışmamızdakine benzer şekilde akut bir dilatasyon izlenmiştir. Takip eden günlerde radyal arter çapı azalmış, uzun dönemde bizim çalışmamızdan farklı olarak çalışma öncesi değerin altında izlenmiştir ($p < 0,05$) (74,77,78). CABG’de kullanılan radyal arter greftlerindeki ılımlı darlıklar bile greft tıkanmasına veya diffüz daralmaya yol açabilmektedir (79,80). Bu yüzden transradyal koroner anjiyografi sonrası gelişen çap azalması greftin işlevliği açısından önemli bir risk faktörü olabilir.

Akım aracılı vazodilatasyon testi arteriyal endotel işlevini gösteren ve en çok kabul gören invaziv olmayan bir testtir (81,82,83). Test sırasında arterin beslediği doku iskemik bırakılarak, arter endotelinden NO salınımı indüklenir. Böylece endotel bağımlı vazodilatasyon değerlendirilir. Nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testinde ise endotel işlevinden bağımsız olarak doğrudan arteriyal vazodilatasyon değerlendirilir. Çalışmamızda radyal arterin endotel işlevini değerlendirmek için akım aracılı ve kontrol için nitrogliserin aracılı vazodilatör test uygulanmıştır.

Koroner anjiyografi öncesinde ve 8. haftada bakılan radyal arter akım aracılı vazodilatasyon yüzdesi, kontrol grubunda ve kanülasyon uygulanan grupta benzer olarak saptanmıştır ($p > 0,05$). Koroner anjiyografi sonrası ilk 24 saat içinde bakılan akım aracılı vazodilatasyon testinde ise, kanülasyon uygulanan grubun aleyhinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ($p < 0,05$). Yani kanülasyon uygulanan kolda erken dönemde radyal arterin vazodilatör işlevinde bir azalma izlenmiştir. 8. Haftadaki kontrolde radyal arter vazodilatör işlevi tekrar normal hale gelmiştir. Kontrol grubunda işlem öncesi, ilk 24 saat içinde ve 8. haftada bakılan akım aracılı vazodilatasyon testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0,05$). Radyal arter musküler bir arter olması nedeniyle vazospazm’a yatkındır. Koroner arter bypass cerrahisinde kullanılan greftin uzun dönemdeki açıklığının sürdürülebilmesi normal endotel fonksiyonuna bağlıdır (84,85). Bu nedenle radyal kateterizasyon sonrası akım aracılı vazodilatasyonun normal hale gelmesi yani normal endotel işlevi uzun vadede büyük önem arz etmektedir. Literatürdeki benzer çalışmalarda da akım aracılı vazodilatasyon ilk 24 saatte bozulmuş ancak 8.-10.

haftadaki kontrollerde normal seviyeye gelmiştir (86,87). Yani uzun dönemde radyal arter endotel işlevi korunmaktadır. Bu da transradyal KAG sonrası radyal arterin CABG’de uygun bir greft olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde 10-12 haftadaki kontrollerde akım aracılı vazodilatasyon testinde bozukluk saptanan çalışmalarda vardır ($p<0,05$) (77,88). Bu çalışmaların sonucuna göre isetransradyal KAG, kısa ve uzun vadede radyal arterin endotel işlevini bozmakta ve CABG için uygunluğunu azaltmaktadır.

Nitrogliserin aracılı radyal arter vazodilatasyon testi (NAV) asıl olarak damardaki düz kas tabakasının işlevi göstermektedir. Literatürdeki çalışmalarda erken dönemde (ilk 24 saat içinde) NAV testinde bir bozulma izlenmiştir (77,87). Budurumun olası sebepleri: damar kılıfının yerleştirilmesi ve çekilmesi esnasında gelişen düz kas hasarı veya radyal kanülasyon sırasında verilen intraarteriyel nitrogliserinin lokal olarak radyal arter düz kas hücre reseptörlerinde NO’ye karşı bir duyarsızlaşmaya neden olması olabilir. Ancak bizim çalışmamızda koroner anjiyografi öncesinde, koroner anjiyografi sonrası ilk 24 saat içinde ve 8. haftada yapılan nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testinde kontrol grubu ile kanülasyon grubu arasında istatistiksel olarak bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışmamızdaki bu bulgu erken dönemde transradyal koroner anjiyografi sırasında gelişen hasarın endotel ile sınırlı olduğunu ve arterin düz kas tabakasında bir hasar gelişmediğini düşündürmektedir.

Sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, erkek cinsiyet, hiperlipidemi ve ileri yaş ateroskleroz gelişimi için başlıca risk faktörlerindendir. Bu faktörlerin damar içi ateroskleroz gelişimine yol açma sebeplerinden bir tanesi de endotel işlev bozukluğuna yol açmalarıdır. Çalışmamızda endotel işlevinin göstergesi olan akım aracılı vazodilatasyon kateterizasyondan sonraki ilk 24 saat içinde bozulmuştur. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda hipertansiyon, hiperlipidemi ve ileri yaş radyal arter vazodilatasyonunun bozulmasında tek başlarına bağımsız faktör olarak izlenmediler ($p>0,05$) (86,89,90,91,92,93,94). Çalışmamız ile literatür arasındaki bu uyumsuzluğun sebebi çalışmaya az sayıda hasta alınması olabilir.

Literatürdeki benzer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda diyabetes mellitus için p değeri 0,087 saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebi çalışmaya alınan hastaların nispeten az bir kısımda diyabetes mellitus tanısı olması olabilir.

Bizim çalışmamızda; literatürdeki benzer çalışmalardaki gibi cinsiyetin radyal arter endotel işlevi üzerinde bir etkisi olmadığı izlendi ($p>0,05$). Bu durumun sebebi çalışmaya alınan kadın hastaların hepsinin postmenopozal dönemde olması olabilir.

Çalışmamızda sadece sigaranın tek başına bağımsız bir faktör olarak radyal arter endotel işlevini bozduğu saptandı ($p=0,002$). Diğer çalışmalarda da aktif ve pasif sigara içiciliğinin endotel işlevini akut olarak bozduğu ve vasküler tamir mekanizmalarını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (94,95,95,98). Lümendeki hasarlı alana endotel öncü hücrelerin göçünün bozulması, intimal ve düz kas hücreproliferasyonunun indüklemesi ve endotel hücrelerinden NO salgısının bozulması altta yatan asıl mekanizma gibi gözükmektedir (99,100,101,102).

İnsan ve hayvan çalışmalarında, damar kılıfının yerleştirilmesi ve kateterizasyonu sırasında mekanik endotel hasarı gelişebilmektedir. Takiben arter duvarında remodelling ile yapısal hasar oluşmaktadır. Bu durumun lümen çapının azalmasında (intimal hiperplazi) ve hatta arterin tıkanmasında çok büyük yeri vardır (103,104,105, 106,107). Damar kılıfının çapının büyüklüğüne bağlı olarak akut vasküler disfonksiyon ve takiben intimal hiperplazi, intima-media kalınlaşması ve lümen çapında azalma izlenebilmektedir (108). 6-F damar kılıfının kullanıldığı çalışmalarda vasküler endotel fonksiyonun 6-10 aya kadar bozulabildiği gözlenmiştir (109,110). 4F damar kılıfının kullanıldığı bir çalışmada ilk 24 saat içinde bakılan akım aracılı vazodilatasyonda bir bozukluk olmaması bunu destekler niteliktedir (111). Uhlemann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5F damar kılıfı kullanılmasının 6F'e göre radial arterdeki tıkanmayı %55 daha fazla azalttığı gösterilmiştir (112). Kullanılan damar kılıfının çapının artması radyal arter vasküler hasarının artmasına neden olmaktadır. Transradyal KAG sırasında radyal arterin tıkanması önemli bir komplikasyondur. Ancak elin ikili dolaşımı olması nedeniyle ilgili elde bir patoloji gelişmesi (iskemi, enfarkt) beklenmez ve bu yüzden nispeten benign bir komplikasyondur. Çalışmamızdaki hastaların %23'ünde radyal arterde tıkanıklık izlenmiştir. Literatürde bu oran % 4 - % 6 arasında değişmektedir. Bu farkın bir sebebi literatürdeki çalışmaların çoğunun 5F damar kılıfı (2,28mm) ile gerçekleştirilirken, bizim çalışmamızda 6F damar kılıfının (2,52mm) kullanılması olabilir. Görece küçük damar kılıflarının kullanılması radyal arter hasarının minimal düzeye indirebilir. Bu farkın diğer bir önemli sebebi elin ikili dolaşımı nedeniyle radial arter tıkanmasının genelde asemptomatik

olmasıdır(113,114,115).Her hangi bir şikayet tariflemeyen hastalara taburculuk sonrası daha ileri bir tetkik yapılmaması nedeniyle radyal tıkanıklık olduğundan daha düşük saptanıyor olabilir.455 hastanın dahil edildiği Uhlemann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transradyal KAG sonrası radial arter hemodinamisinin gösterilmesi için rutin olarak vasküler ultrason kullanılmıştır. Bu çalışmanın neticesinde 5-F damar kılıfı kullanılan hastalarda radyal arter tıkanma oranı %13,7 saptanırken; 6-F damar kılıfı kullanılan hastalarda radyal arter tıkanma oranı % 30,5 olarak saptanmıştır(p < 0.001)(112.116).

Yaşın radyal arter tıkanıklığı üzerindeki etkisi incelendiğinde radyal arterinde tıkanıklık izlenen hastaların ortalama yaşı 63,1±2,9 iken; arterinde normal akım izlenen hastaların ortalama yaşı 57,9±1,7'dir. Bu durum ilk bakışta radyal tıkanıklığın ileri yaşta daha sık izleniyor izlenimi vermesine rağmen istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,148).

Radyal arterinde tıkanıklık izlenen hastaların %80'i erkektir. Ancak çalışmamızda yapılan istatistiksel analizde cinsiyetin tıkanıklık üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır (p=0,276). Tıkanıklık oranında erkek cinsiyetin baskın olma sebebi çalışmaya daha az sayıda kadın hasta alınması olabilir (Çalışmadaki tüm hastaların %37'si kadındır).

Hipertansiyonun, diyabetes mellitusun, hiperlipideminin, kronik renal hastalığın ve sigaranın tıkanıklık üzerindeki etkileri incelendiğinde transradyal koroner anjiyografi sonrası tıkanma ile aralarında ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Transradyal koroner anjiyografi öncesi beta bloker (p= 0,458), ADEİ/ARB (p= 0,727), statin (p= 0,458), asetil salisilik asit, trimetazidin (p=0,999) kullanımının radyal arter tıkanıklığı üzerindeki etkileri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Literatürde hastaların kullandığı ilaçların ve bazal özelliklerinin radyal arter tıkanıklığı üzerindeki etkilerini doğrudan inceleyen bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda bu faktörlerin tıkanıklık üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak anlamsız çıkması çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Transradyal koroner anjiyografi öncesi bakılan laboratuvar değerleri incelendiğinde ise Hb, kreatinin, AST/ALT, LDL ve HDL seviyelerinde radyal arterde tıkanıklık izlenen grup ile izlenmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p>0,05).

Bu bulgular neticesinde çalışmamızda radyal arterin tıkanıklığı üzerinde etkili olan bağımsız bir risk faktörü saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda 5F ve 4F damar kılıfı kullanılması, bizim çalışmamızda ise 6F damar kılıfı kullanılması literatür ile olan bu oransal farkı açıklayabilir. Ayrıca radyal arter tıkanıklığı üzerinde diğer etkili olabilecek faktörler, KAG sırasında kullanılan kateter sayısı, KAG sonrası damar kılıfının çekilmesi sonrası uzun süre giriş bölgesine bası uygulanması, KAG sırasında radyal arter damar çapı-damar kılıfı oranının dikkate alınmaması olabilir. Ancak bizim çalışmamızda bu değişkenlerin radyal arter tıkanıklığı üzerindeki etkilerine bakılmamıştır.

KAG sonrası radyal arterinde tıkanıklık saptanan ve saptanmayan hastaların hepsi ileriki yaşamlarında tıbbi zorunluluk halinde bir kez daha KAG olabileceklerini belirtti. Daha sonra KAG gerekmesi halinde hastaların 11 tanesi (% 25) transfemoral yolu tercih ederken, geri kalan 32 (%75) hasta transradyal yolu tercih edeceklerini belirtti.

KAG sonrası ilgili elin ağrısızlığı değerlendirildiğinde; hastaların önemli bir kısmında (%75) özellikle giriş yerinde ve ön kolda damar kılıfı trasesi ile uyumlu alanda günlük aktiviteyi bozmayan bir ağrı olmuştur. Hastaların %25'inde ise yine giriş yerinde ve elde şiddetli bir ağrı olmuş ve günlük aktivite ilk 24 saat ağrıdan dolayı bozulmuştur. Elde iskemi belirtileri izlenmemiştir ve pulse oksimetre ile saturasyon % 95 ve üzerinde seyretmiştir. Takip eden günde ağrı geçirilemiş ve günlük aktivitede bir sorun yaşanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda bu oran % 9,6'dır. Bu farkın nedeni çalışmamızda verapamil yerine, işlem sırasında daha fazla ağrıya yol açabilen diltiazem kullanılması olabilir. İkinci kontrolde hastaların tamamında ağrı geçmiş ve günlük aktivitede bir sıkıntı yaşanmamıştır. Hastaların hiçbirinde elde kladikasyon saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda kontrol grubuna göre (sağ el), kateterizasyon yapılan sol el kavrama kuvvetinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ancak hastaların sol el kullanımı yönünden günlük aktiviteleri etkilenmemiştir. Bu durum hastaların kanülasyon yapılan elini koruma eğiliminden kaynaklanabilir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

1. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasınedeniyle elde edilen sonuçların topluma genellenememesi önemli bir kısıtlılıktır.
2. Çalışmaya alınan hastalarda, akım aracılıve nitrogliserin aracılıvazodilatasyon değerlendirilirken en az 24 saat damar otonom tonusunu etkileyebilecek olan maddelerden (sigara, kafeinli içecekler) uzak kalınıp kalınmadığısorgulanmamıştır. Akım aracılıve nitrogliserin aracılıvazodilatasyon testleri uygulanırken hastaların sempatik durumunu dolaylıyoldan gösteren nabız, tansiyon gibi değerler göz önünde bulundurulmamıştır. Radyal arter işlevinin multifaktöryel olmasınedeniyle çevresel etkenlerden dolayımeydana gelecek değişimler önemli bir kısıtlılıktır.
3. Radyal arter kateterizasyonu sırasında, sağve sol koroner arterlerin anjiyografisi için ne kadar kateter kullanıldığının dikkate alınmamasıönemli bir kısıtlılıktır.
4. Çalışmada transradyal anjiyografinin etkileri 8. haftaya kadar değerlendirilmiştir. Hasta takip süresinin nispeten kısa olmasıkaterizasyonun daha unun süreli etkilerinin değerlendirilmesini önlemektedir.

6.SONUÇLAR

- Çalışmamızdaki birincil sonlanım noktası radyal arter endotel fonksiyonunun değerlendirilmesidir. Çalışmamızda endotel fonksiyonunun koroner anjiyografi sonrası ilk 24 saat içinde bozulduğu ve 8. haftada normal işlevini tekrar kazandığı izlendi. Transradyal koroner anjiyografi sonrası radyal arterin, KABG’de greft olarak ve KBY’li hastalarda fistül olarak kullanılmasında sakınca olmadığı düşünüldü.
- Çalışmamızda sadece sigaranın, tek başına bağımsız bir faktör olarak radyal arter endotel işlevini bozduğu saptandı
- Çalışmamızdaki ikincil sonlanım noktasıtransradyal koroner anjiyografi sonrasıradyal arter tıkanıklığının değerlendirilmesi ve tıkanmaya yol açan etmenlerin değerlendirilmesidir. Cinsiyet, sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, kullanılan ilaçlar, LDL, HDL ve kreatinin düzeylerinden hiçbirisinin tıkanıklık üzerinde bir etkisi olmadığı saptandı.
- Radyal arter tıkanıklığı, vasküler ultrason ile rutin olarak değerlendirildiğinde, oldukça yüksek oranda saptandı.
- Kateterizasyon yapılan ön kolun el kavrama kuvvetinde, KAG öncesine göre 8. haftadaki kontrolde azalma izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bebbington P. The World Health Report 2001. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2001; 36:473-474.
2. Louvard Y, Lefevre T, Allain A, et al. Coronary angiography through the radial or the femoral approach: The CARAFE study. Catheter Cardiovasc Interv 2001;52:181-187.
3. Burstein JM, Gidrewicz D, Hutchison SJ, et al. Impact of radial artery cannulation for coronary angiography and angioplasty on radial artery function. Am J Cardiol 2007;99:457
4. Guyton A C, Hall J E. Guyton and hall textbook of medical physiology 11th edition
5. Acar C, Ramsheyyi A, Pagny JY, et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116(6):981-989.
6. AKAY M. T.Genel Histoloji. Kas Dokusu. Beşinci baskı.Ankara. Palme Yayıncılık. 160. 2001
7. AKAY M. T.Genel Histoloji. Kalp Kas Dokusu. Beşinci baskı.Ankara. Palme Yayıncılık. 180. 2001
8. Mann D. L. Zipes P. D. Libby P. Bonow O. R. Braunwald E. Vascular biology of Atherosclerosis. Tenth edition (10. Baskı) Philadelphia. Elsevier, 875. 2015
9. AKAY M. T.Genel Histoloji. Kas Dokusu. Beşinci baskı.Ankara. Palme Yayıncılık. 161. 2001
10. Mann D. L. Zipes P. D. Libby P. Bonow O. R. Braunwald E. Vascular biology of Atherosclerosis. Tenth edition (10. Baskı) Philadelphia. Elsevier, 874. 2015
11. Liu Z, Tan JL, Cohen DM, et al. Mechanical tugging force regulates the size of cell-cell junctions. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107:9944.
12. Piper P, Vane J. The release of prostaglandins from lung and other tissues. Ann N Y Acad Sci 1971; 180:363.
13. Willis AL, Smith DL, Vigo C, Kluge AF. Effects of prostacyclin and orally active stable mimetic agent RS-93427-007 on basic mechanisms of atherogenesis. Lancet 1986; 2:682.
14. Gleim S, Kasza Z, Martin K, Hwa J. Prostacyclin receptor/thromboxane receptor interactions and cellular responses in human atherothrombotic disease. Curr Atheroscler Rep 2009; 11:227.
15. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288:373.

16. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524.
17. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987; 92:639.
18. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide. *Circulation* 2000; 101:2144.
19. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM, Quyyumi AA. Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:17.
20. Miner SE, Al-Hesayen A, Nield LE, et al. Acetylcholine acutely modifies nitric oxide synthase function in the human coronary circulation. *Exp Physiol* 2010; 95:1167.
21. Kaposzta Z, Baskerville PA, Madge D, et al. L-arginine and S-nitrosoglutathione reduce embolization in humans. *Circulation* 2001; 103:2371.
22. Stein CM, Brown N, Vaughan DE, et al. Regulation of local tissue-type plasminogen activator release by endothelium-dependent and endothelium-independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:117.
23. Erickson LA, Ginsberg MH, Loskutoff DJ. Detection and partial characterization of an inhibitor of plasminogen activator in human platelets. *J Clin Invest* 1984; 74:1465.
24. Lucore CL, Sobel BE. Interactions of tissue-type plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic implications. *Circulation* 1988; 77:660.
25. Stern DM, Bank I, Nawroth PP, et al. Self-regulation of procoagulant events on the endothelial cell surface. *J Exp Med* 1985; 162:1223.
26. Osterud B, Bajaj MS, Bajaj SP. Sites of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and tissue factor expression under physiologic and pathologic conditions. On behalf of the Subcommittee on Tissue factor Pathway Inhibitor (TFPI) of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 73:873.
27. Keane MP, Strieter RM. Chemokine signaling in inflammation. *Crit Care Med* 2000; 28:N13.
28. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001; 88:877.
29. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:4651.

30. Smith WB, Noack L, Khew-Goodall Y, et al. Transforming growth factor-beta 1 inhibits the production of IL-8 and the transmigration of neutrophils through activated endothelium. *J Immunol* 1996; 157:360.
31. Weiss JM, Cuff CA, Berman JW. TGF-beta downmodulates cytokine-induced monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 expression in human endothelial cells. A putative role for TGF-beta in the modulation of TNF receptor expression. *Endothelium* 1999; 6:291.
32. Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin AS Jr. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding. *J Biol Chem* 1999; 274:31868.
33. Mulligan MS, Jones ML, Vaporciyan AA, et al. Protective effects of IL-4 and IL-10 against immune complex-induced lung injury. *J Immunol* 1993; 151:5666.
34. Pugin J, Ulevitch RJ, Tobias PS. A critical role for monocytes and CD14 in endotoxin-induced endothelial cell activation. *J Exp Med* 1993; 178:2193.
35. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, et al. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:611.
36. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 85:e17.
37. Ashby DT, Rye KA, Clay MA, et al. Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1450.
38. Cockerill GW, Saklatvala J, Ridley SH, et al. High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:910.
39. Baker PW, Rye KA, Gamble JR, et al. Ability of reconstituted high density lipoproteins to inhibit cytokine-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells. *J Lipid Res* 1999; 40:345.
40. Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, et al. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation* 2001; 103:108.
41. Xia P, Vadas MA, Rye KA, et al. High density lipoproteins (HDL) interrupt the sphingosine kinase signaling pathway. A possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL. *J Biol Chem* 1999; 274:33143.
42. Sampath R, Kukiela GL, Smith CW, et al. Shear stress-mediated changes in the expression of leukocyte adhesion receptors on human umbilical vein endothelial cells in vitro. *Ann Biomed Eng* 1995; 23:247.

43. Mohan S, Mohan N, Valente AJ, Sprague EA. Regulation of low shear flow-induced HAEC VCAM-1 expression and monocyte adhesion. *Am J Physiol* 1999; 276:C1100.
44. Inoue N, Ramasamy S, Fukai T, et al. Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res* 1996; 79:32.
45. Dimmeler S, Hermann C, Galle J, Zeiher AM. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-suppressive effects of shear stress on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:656.
46. Guyton A C, Hall J E., Kan akımının dokular tarafından yerel ve hümoral kontrolü, Guyton and hall textbook of medical physiology (Guyton A C, ed) 11th edition (11. Baskı), Ankara, Nobel, 195, 2007
47. Guyton A C, Hall J E., Kan akımının dokular tarafından yerel ve hümoral kontrolü, Guyton and hall textbook of medical physiology (Guyton A C, ed) 11th edition (11. Baskı), Ankara, Nobel, 199, 2007
48. Nelson L. D. Cox. M. M. N kleotit lerin biyosentezi ve indirgenmesi. Lehninger Biyokimyanın  lkeleri (Kılıç N., ed)    nc  baskı, Ankara, Palme, 848, 2005
49. Culotta, Elizabeth and Koshland, Daniel E. Jr (1992). "NO news is good news". *Science* 258 (5090): 1862 1864.
50. Trevor J. Katzung G. Masters B. Nitrik Oksit D n rleri ve  nhibit rleri. Katzung ve Trevor (Altan M., ed) sekizinci baskı, Ankara, G ne , 163, 2010
51. Nelson L. D. Cox. M. M. N kleotit lerin biyosentezi ve indirgenmesi. Lehninger Biyokimyanın  lkeleri (Kılıç N., ed)    nc  baskı, Ankara, Palme, 448-449, 2005
52. Trevor J. Katzung G. Masters B. Nitrik Oksit D n rleri ve  nhibit rleri. Katzung ve Trevor (Altan M., ed) sekizinci baskı, Ankara, G ne , 106, 2010
53. Trevor J. Katzung G. Masters B. Nitrik Oksit D n rleri ve  nhibit rleri. Katzung ve Trevor (Altan M., ed) sekizinci baskı, Ankara, G ne , 105, 2010
54. Trevor J. Katzung G. Masters B. Nitrik Oksit D n rleri ve  nhibit rleri. Katzung ve Trevor (Altan M., ed) sekizinci baskı, Ankara, G ne , 164, 2010
55. Mann D. L. Zipes P. D. Libby P. Bonow O. R. Braunwald E. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografik görüntüleme, Braunwald Kalp Hastalıkları. sekizinci baskı, Ankara , Nobel, 423, 2008
56. Oetgen M. New G Moussa I, Procedural costs of digital vs. analog archiving og diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc interv* 49; 246, 2000
57. Scanlon P. Faxon D, Audet E, Beasley J, ACC/AHA 2002 guidelines update for the management of patients with USAP and NSTEMI- summary article. A report of American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines *J Am Coll Cardiol* 40;1366,2002
58. Mann D. L. Zipes P. D. Libby P. Bonow O. R. Braunwald E. Koroner anjiyografi ve intravask ler ultrasonografik görüntüleme, Braunwald Kalp Hastalıkları. sekizinci baskı, Ankara , Nobel, 426, 2008

59. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989;16; 3-7
60. Kiemeneij F, Laarman GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;30;173-178
61. Louvard Y, Kumar S, Lefevre T. Percentage of transradial approach for interventional cardiology in the World and learning the technique. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2009;58 327-32
62. Cooper CJ, El-Shiekh RA, Cohen DJ, Effect of transradial Access on quality of life and cost of cardiac catheterization: a randomized comparison. *Am Heart J* 1999; 138;430-436
63. Moscucci M; Radial Artery Approach. Grossman and Baim's Cardiac Catheterization Angiography, and Intervention; eighth edition, Philadelphia, Lippincott 188, 2014
64. Mann D. L. Zipes P. D. Libby P. Bonow O. R. Braunwald E. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografik görüntüleme, Braunwald Kalp Hastalıkları. sekizinci baskı, Ankara , Nobel, 454, 2008
65. Moscucci M; Radial Artery Approach. Grossman and Baim's Cardiac Catheterization Angiography, and Intervention; eighth edition, Philadelphia, Lippincott 189, 2014
66. Moscucci M; Radial Artery Approach. Grossman and Baim's Cardiac Catheterization Angiography, and Intervention; eighth edition, Philadelphia, Lippincott 173, 2014
67. Saito S, Tanaka S, Hiroe Y, et al. Comparative study on transradial approach vs. transfemoral approach in primary stent implantation for patients with acute myocardial infarction: results of the test for myocardial infarction by prospective unicenter randomization for access sites (TEMPURA) trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;59(1):26-33.
68. Cantor WJ, Puley G, Natarajan MK, et al. Radial versus femoral access for emergent percutaneous coronar intervention with adjunct glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute myocardial infarction—the RADIAL-AMI pilot randomized trial. *Am Heart J.* 2005;150(3):543-549.
69. Giovanni Amoroso, Gert-Jan Laarman, Ferdinand Kiemeneij Overview of the transradial approach in percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Med.* 2007;8(4):230-237.
70. Louvard Y, Benamer H, Garot P, et al. Comparison of transradial and transfemoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). *Am J Cardiol.* 2004;94(9):1177-1180.
71. Cruden NL, Teh CH, Starkey IR, et al. Reduced vascular complications and length of stay with transradial rescue angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70(5):670-675
72. Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Mende M, Eitel I, Fuernau G, Sandri M, Adams V, Thiele H, Linke A, Schuler G, Gielen S. The Leipzig prospective

vascular ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 36-43.

73. Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, Takaki A, Iwami T, Mochizuki M, Tanaka T. Intima-media thickening of the radial artery after transradial intervention. An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1109-1114.

74. Kamiya H, Ushijima T, Kanamori T, et al. Use of the radialartery graft after transradial catheterization: is it useable as abypass conduit? *Ann Thorac Surg* 2003;76:1505–9.

75. Nagai S, Abe S, Sato T, et al. Ultrasonic assessment of vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach. *Am J Cardiol* 1999;83: 180–6.

76. Yoo BS, Lee SH, Ko JY, et al. Coronary artery disease surgery: procedural outcomes of repeated transradial coronary procedure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:301– 4.

77. Zhenxian Yan, MD1, Yujie Zhou, MD1, Yingxin Zhao, MD1,Zhiming Zhou, MD1, Shiwei Yang, MD1, and Zhijian Wang, MD1, Impact of Transradial Coronary Procedureson Radial Artery Function, Vol 65(2) 104-107, 2013

78. Kyoung-Ha Park, MDa, Woo Jung Park, MD, PhDa,* , Min-Kyu Kim, MD, PhDa,Duk-Woo Park, MD, PhDb, Jae-Hyeong Park, MD, PhDc, Hyun-Sook Kim, MD, PhDa,and Goo-Yeong Cho, MD, PhDd,Effects of *Trimetazidine* on Endothelial Dysfunction After Sheath, Injury of Radial Artery, *Am J Cardiol* 2010;105:1723–1727

79. Al-Bustami AH, Amrani M, Chester AH, Ilsley CJ, Yacoub MH.In vivo early and mid-term flow-mediated endothelial function ofthe radial artery used as a coronary bypass graft. *J Am CollCardiol*. 2002;39(4):573-577.

80. He GW. Arterial grafts for coronary surgery: vasospasm andpatency rate. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(3):431-433.

81. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the1990s. *Nature* 1993;362:801–9.

82. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnosticand therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1–5.

83. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for theultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilationof the brachial artery: a report of the International BrachialArtery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257– 65.

84. Moran SV, Baeza R, Gurda E, et al. Predictors of radial artery patency for coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg*.2001;72(5):1552-1556.

85. He G-W. Arterial grafts for coronary surgery: vasospasmand patency rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:431–3.Editorial.

86.Erik Madssen, RF, Petter Haere, MD, and Rune Wiseth, MD, PhD. Radial Artery Diameter and Vasodilatory PropertiesAfter Transradial Coronary Angiography, *Ann Thorac Surg* 2006;82:1698–703

87. Christian Heiss, MD,* Jan Balzer, MD,* Till Hauffe, BS,† Sandra Hamada, MD,‡ Emilia Stegemann, MD,† Thomas Koeppel, MD,‡ Marc W. Merx, MD,* Tienush Rassaf, MD,* Malte Kelm, MD,* Thomas Lauer, MD*, Vascular Dysfunction Of Brachial Artery After Transradial Access For Coronary Catheterization, JACC v o l. 2, n o. 1 1, 2 0 0 9
88. Yan Z, Zhou Y, Zhao Y, Zhou Z, Yang S, Wang Z. Impact of transradial coronary procedures on radial artery. *Angiology*. 2010;61(1):8-13.
89. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Fasolo CB, Sudano I, Salvetti A. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension* 1997; 29: 736-43.
90. Tyldum GA, Schjerve IE, Tjønnå AE, Kirkeby-Garstad I, Stølen TO, Richardson RS, Wisløff U. Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 200-6.
91. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and
92. Vapaatalo H, Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function. *Med Sci Monit* 2001;7:1075– 85.
93. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: part 1. *Circulation* 2003;108:1527–32.
94. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631– 8.
95. Heiss C, Balzer J, Hauffe T, Hamada S, Stegemann E, Koeppel T, Merx MW, Rassaf T, Kelm M, Lauer T. Vascular dysfunction of brachial artery following transradial access for coronary catheterization: Impact of smoking and catheter changes. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1067-1073.
96. Heiss C, Amabile N, Lee AC, Real WM, Schick SF, Lao D, Wong ML, Jahn S, Angeli FS, Minasi P, Springer ML, Hammond SK, Glantz SA, Grossman W, Balmes JR, Yeghiazarians Y. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1760-1771.
97. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Baker TB, Fiore MC, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1988-95.
98. Sciahbasi A, Pristipino C, Ambrosio G, et al. Arterial access-related outcomes of patients undergoing invasive coronary procedures for acute coronary syndromes (from the ComPaRison of Early Invasive and Conservative Treatment in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes [PRESTO-ACS] Vascular Substudy). *Am J Cardiol* 2009;103:796–800.

99. Cucina A, Sapienza P, Corvino V, Borrelli V, Mariani V, Randone B, Santoro D'Angelo L, Cavallaro A. Nicotine-induced smooth muscle cell proliferation is mediated through bFGF and TGF-beta 1. *Surgery* 2000; 127: 316-22.
100. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, Tsao PS, Johnson FL, Cooke JP. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001; 7: 833-9.
101. Heiss C, Amabile N, Lee AC, et al. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1760–71.
102. Michaud SE, Dussault S, Haddad P, Groleau J, Rivard A. Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. *Atherosclerosis* 2006;187:423–32.
103. Burstein JM, Gidrewicz D, Hutchison SJ, Holmes K, Jolly S, Cantor WJ. Impact of radial artery cannulation for coronary angiography and angioplasty on radial artery function. *Am J Cardiol* 2007;99:457–9.
104. Madssen E, Haere P, Wiseth R. Radial artery diameter and vasodilatory properties after transradial coronary angiography. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1698 – 702.
105. Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, et al. Intima-media thickening of the radial artery after transradial intervention. An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1109 –14.
106. Kamiya H, Ushijima T, Kanamori T, Ikeda C, Nakagaki C, Ueyama K, Watanabe G. Use of the radial artery graft after transradial catheterization: is it suitable as a bypass conduit? *Ann Thorac Surg* 2003;76:1505–1509.
107. Nagai S, Abe S, Sato T, Hozawa K, Yuki K, Hanashima K, Tomoike H. Ultrasonic assessment of vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach. *Am J Cardiol* 1999;83:180 –186.
108. Roberto Sansone*, Emilia Stegemann*, Göksen Özaslan, Dominik Schuler, Margarete Lukosz, Ana Rodriguez-Mateos, Thomas Lauer, Ralf Westenfeld, Malte Kelm, Christian Heiss, Early and late response-to-injury in patients undergoing transradial coronary angiography: arterial remodeling in smokers, *Am J Cardiovasc Dis* 2014;4(2):47-57
109. Madssen E, Haere P, Wiseth R. Radial artery diameter and vasodilatory properties after transradial coronary angiography. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1698 –702.
110. Sanmartin M, Goicolea J, Ocaranza R, Cuevas D, Calvo F. Vasoreactivity of the radial artery after transradial catheterization. *J Invasive Cardiol* 2004;16:635– 8.
111. Sanmartin M, Goicolea J, Ocaranza R, Cuevas D, Calvo F. Vasoreactivity of the radial artery after transradial catheterization. *J Invasive Cardiol* 2004;16:635– 8.
112. Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Mende M, Eitel I, Fuernau G, Sandri M, Adams V, Thiele H, Linke A, Schuler G, Gielen S. The Leipzig prospective vascular

ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 36-43.

113. Al Valgimigli M, Campo G, Penzo C, et al. Transradial coronary catheterization and intervention across the whole spectrum of Allen test results. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1833–41.

114. Prull MW, Brandts B, Rust H, et al. Vascular complications of percutaneous transradial coronary angiography and coronary intervention. *Med Klin (Munich)*. 2005;100:377–82

115. Kiemeneij F, Laarman GJ, Melker E de. Transradial artery coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1995;129:1–7

116. Zankl AR, Andrassy M, Volz C, et al. Radial artery thrombosis following transradial coronary angiography: incidence and rationale for treatment of symptomatic patients with low-molecular-weight heparins. *Clin Res Cardiol* 2010;99:841–7.