



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, CERRAHPAŞA

KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**TANISAL KORONER ANJİYOGRAFIYE İNFLAMATUAR YANIT:
TRANSRADİAL VE TRANSFEMORAL YOLUN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge ÇETİNARSLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alev ARAT ÖZKAN

İSTANBUL-2019



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, CERRAHPAŞA

KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**TANISAL KORONER ANJİYOGRAFIYE İNFLAMATUAR YANIT:
TRANSRADİAL VE TRANSFEMORAL YOLUN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge ÇETİNARSLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alev ARAT ÖZKAN

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak, her zaman ilgi ve desteğini hissettiğim, hekim olmanın her şeyden önce insana saygılı olmak ve insanı sevmek olduğunu hatırlatan tez danışmanım ve çok değerli hocam, sayın Prof. Dr. Alev ARAT ÖZKAN' a ;

Hem etik kurul aşamasında hem de kan örneklerinin toplanmasında ve biyokimyasal verilerin çalışılmasında paha biçilemez emekleri olan değerli hocam Doç. Dr. Ayşem KAYA' ya;

Başlangıçtan itibaren hasta toplama ve istatistik sürecinde desteğini ve yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Ümit Yaşar SİNAN' a;

Asistanlık sürem boyunca bilgi, deneyim ve hoşgörülerini benden esirgemeyen değerli hocalarım; Prof Dr Nuh Nazmi GÜLTEKİN, Prof. Dr. Serdar KÜÇÜKOĞLU, Prof. Dr. Zerrin YİĞİT, Prof. Dr. Murat ERSANLI, Prof. Dr. Cengiz ÇELİKER, Prof. Dr. Vedat SANSOY, Prof. Dr. Emir Barış ÖKÇÜN, Prof. Dr. Mustafa YILDIZ, Prof. Dr. Said Mesut DOĞAN ve Doç. Dr. Cem BOSTAN' a;

Eğitimimizin her aşamasında bilgilerinden faydalandığımız Doç. Dr. Ahmet YILDIZ, Doç. Dr. Okay ABACI, Doç. Dr. Cüneyt KOCAŞ, ve Uzm. Dr. Veysel OKTAY' a;

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren yardım ve destekleriyle çalışma hayatımı daha kolay ve verimli hale getiren ve tezim sürecinde kendi mesai ve istirahat sürelerinden feragat edip hastalarımın kan alan başta Hem. Sakine GÜCÜYETER, Hem. Sinem KALYONCUOĞLU, Hem. Birol KURBAN, sevgili dostum Hem. Sevcan GÜNTÜRK ve diğer tüm hemşire arkadaşlarıma;

Ve birlikte çalışmaktan zevk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31333

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	3
İÇİNDEKİLER.....	5
ÖZET	6
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT)	9
KISALTMALAR	11
TABLO VE RESİM LİSTESİ	13
I.GİRİŞ VE AMAÇ	14
II. GENEL BİLGİLER.....	16
A.ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON.....	16
B. KORONER ARTER HASTALIĞI	20
B.1.Kararlı koroner arter hastalığı	20
B.2.Akut koroner sendromlar	22
C. NORMAL KORONER ANATOMİ	24
C.1. Bir tanı yöntemi olarak koroner anjiyografi (KAG)	25
C.1.a. Transfemoral KAG	27
C.1.b Transradial KAG.....	28
D. TRANSRADİAL KAG İLİŞKİLİ SİSTEMİK İNFLAMASYON.....	31
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
V. BULGULAR	35
VI.TARTIŞMA VE SONUÇ	47
VII.KAYNAKLAR.....	51

ÖZET

TANISAL KORONER ANJİYOGRAFİYE İNFLAMATUAR YANIT: TRANSRADIAL VE TRANSFEMORAL YOLUN KARŞILAŞTIRILMASI

Özge Çetinarslan, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ

Perkutan Koroner Girişimler(PKG) sırasındaki koroner arter hasarına bağlı olarak inflamatuvar yanıtın tetiklendiği ve inflamatuvar belirteçlerin yükseldiği bilinmektedir. Goldberg ve arkadaşları transfemoral tanısal koroner anjiyografinin (KAG) de PKG olmaksızın inflamatuvar belirteçleri artırdığını göstermişlerdir. Günümüzde radial arter yoluyla tanısal anjiyografi giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı transradial KAG ile oluşan inflamatuvar yanıtı saptamak, transfemoral ve transradial yolları inflamatuvar yanıt açısından karşılaştırmaktır.

YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2017- Aralık2018 (12 ay) süresince İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü'ne stabil angina pectoris (SAP) tanısıyla başvuran, transradial veya transfemoral yaklaşımla KAG planlanan 42 kadın 54 erkek olmak üzere 96 hasta dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastalar SAP tanısı ile yatışlarından itibaren prospektif olarak takip edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, özgeçmiş, kullandıkları tedaviler),işleme ait özellikler, 2. Ve 48. saat muayenelerinde hematom/ekimoz/tromboz gibi komplikasyonların varlığı KAG sırasında, önceden hazırlanan çalışma formuna kaydedildi.

GFR<30, >75 yaş, LVEF<%30, geçirilmiş CABG öyküsü, inflamatuvar hastalık öyküsü, malignite öyküsü ve ponksiyon sırasında komplikasyon olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ponksiyon öncesi kateter laboratuvarında bazal venöz hemogram, kreatinin, yüksek duyarlılıklı C reaktif protein(hs-CRP) ve tümör nekroz faktör alfa(TNF α) ; ponksiyon sonrası 2. saat ve 48.saat hs-CRP, TNF α düzeyleri ölçümü için kan örnekleri alındı. Yaş, LVEF, boy ve kilo gibi değerler hasta dosyasından elde edildi.

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 23. 0 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım koşulunu sağlayan parametreler, iki bağımsız gruba göre karşılaştırıldığına Student t testi kullanıldı, koşulu sağlamayan ve 2 bağımsız gruba göre karşılaştırılan parametreler için de Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik yapıdaki değerlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare (χ^2) analizi uygulanarak bağımsızlık kontrolü gerçekleştirildi. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Transradial ve transfemoral grup arasında sigara içme oranının transradial KAG kolunda anlamlı olarak daha yüksek saptanması dışında(%18.8-%7.3, $p < 0.05$) her iki grup bazal demografik özellikler açısından benzer değerlere sahip saptandı.

KAG sonrası hem tüm grupta hem de transradial ve transfemoral altgrupta inflamasyonun anlamlı derecede arttığı gösterildi($p:0.000$).

Her iki çalışma kolu arasında bazal, 2. saat ve 48. saat hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda 0-2 saat ve 0-48 saat artış miktarları olan Δ düzeyleri arasında da anlamlı fark görülmedi. Hem bazal ve hem de 2. saat TNF α düzeyleri ise transradial KAG kolunda anlamlı olarak daha yüksek ölçüldü($p:0.01$). 48. Saat TNF α ve 0-2 saat ve 0-48 saat Δ düzeyleri arasında da anlamlı fark görülmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada koroner anjiyografinin oluşturduğu inflamasyon yanıtının giriş şeklinden bağımsız olduğu, radial ve femoral yoldan yapılan tanısal anjiyografinin benzer düzeyde inflamasyona neden olduğu karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Radial ve femoral yaklaşımlarda benzer olan bu artış kullanılan kontrast miktarı ve radial yaklaşımda kılıf boyutu ile ilişkili gözükmektedir.

Transradial KAG' de kullanılan kontrast miktarı ve floroskopi süresi anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. X-ray dozu ise transradial KAG kolunda daha yüksek olmakla birlikte anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar KBY ve kalp yetersizliği hastalarında transradial yöntem tercih edilirken kontrast nefropatisi ve volüm yüklenmesini göz önünde bulundurmak gerektiğini düşündürmektedir.

Transfemoral ve transradial KAG yöntemleri doğrudan karşılaştıran bu çalışma daha önce ayrı serilerde bildirilen sonuçlarının aksine transradial yolun kullanılmasıyla biyolojik inflamatuvar belirteçlerdeki artışın transfemoral yaklaşımla benzer olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: transradial koroner anjiyografi, transfemoral koroner anjiyografi, hs-CRP, TNF α , inflamasyon

ABSTRACT

INFLAMMATORY RESPONSE to DIAGNOSTIC CORONARY ANGIOGRAPHY: COMPARISON of TRANSRADIAL and TRANSFEMORAL APPROACHES

Özge Çetinarslan, University of Istanbul, Institute of Cardiology, Istanbul, Turkey

INTRODUCTION

In the course of percutaneous coronary interventions (PCI), endothelial injury of coronary arteries triggers inflammatory response and inflammation markers rise. Goldberger and his colleagues demonstrated that transfemoral coronary angiography (CAG) without PCI causes rising in the inflammation markers. Transradial approach has become a popular method for CAG. In this study, we aimed to evaluate inflammatory response to CAG and to compare the inflammatory response of transradial and transfemoral approaches.

METHOD

We included 96 consecutive patients (42 female, 54 male) presenting with stable angina pectoris (SAP) and underwent transradial or transfemoral angiography between December 2017 and December 2018. All patients were followed prospectively. Demographic and clinical characteristics, total angiography and fluoroscopy time, contrast media volume, quantity of X-ray, access site, number of puncture attempts, use of sedation, size of sheath and catheters, occurrence of radial artery spasm was , contents of intrarterial cocktails,ing complications during in hospital period and angiographic findings were recorded .

Patients with an estimated glomerular filtration rate of <30 ml/min /1.7 m², age<75 years, history of CABG, inflammatory diseases or malignancies and those with procedural complications were not included in the study group.

Venous blood samples for hs-CRP and TNF α levels were obtained prior to puncture and post procedure at 2nd and 48th hours. Other biochemical findings (hemogram, blood glucose, creatinine, lipids) as well as patients height, weight and left ventricular ejection fraction were obtained from hospital records.

All statistical analysis was carried out using SPSS 23.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The enumeration data were presented as rate, and compared using χ^2 test. Data are presented as means \pm SD when normally distributed and median and interquartile ranges otherwise using one-way analysis of variance with LSD-t test. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

Basal characteristics of transradial and transfemoral groups were similar except for smoking which is more prevalent in the transradial group (18.8%-7.3%, $p < 0.05$).

Coronary angiography caused a similar increase in inflammatory markers in both subgroups as well as in the whole study population. Basal, 2nd and 48th hours hs-CRP values of both groups were similar whereas basal and 2nd hours TNF α values of the transradial group were significantly higher compared to transfemoral group ($p:0.01$). But the relative increase from baseline was similar in both groups.

CONCLUSION

This study demonstrates that inflammatory response caused by CAG is unrelated to access site and similar in transradial and transfemoral approaches. This similar increase in inflammatory markers in both study groups seems to be related to contrast volume and sheath size in transradial group.

Larger contrast volume and longer fluoroscopy time in the transradial group as well as higher X-ray dosage, although statistically insignificant indicate the importance of carefully selecting the angiographic route especially in patients with chronic heart failure and chronic renal impairment.

This study is the first head to head comparison of transradial and transfemoral routes in regard to inflammatory response. In contrast to previous single arm studies reporting a higher inflammatory response with transradial route our results show a similar increase in inflammation parameters in both approaches.

Key Words: transradial CAG, transfemoral CAG, hs-CRP, TNF α , inflammation

KISALTMALAR

AKS: Akut Koroner Sendrom

CABG: Koroner Arter Bypass Greft

Cx: Sirkümfeks Arter

hs-CRP: Yüksek Duyarlılıklı C Reaktif Protein

IL-1: İnterlökin-1

KAG: Koroner Anjiyografi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKAH: Kararlı Koroner Arter Hastalığı

LAD: Sol Ön İnen Arter

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LIMA: Sol İnternal Mamarian Arter

LMCA: Sol Ana Koroner Arter

MATRIX: Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX

M-CSF: Monosit-Koloni Stimüle Edici Faktör

MI: Miyokart İnfarktüsü

MMP: Matriks Metalloproteinaz

NF- κ B: Nükleer Faktör- κ B

NO: Nitrik Oksit

NSTEMI: ST-yükselmez Miyokart İnfarktüsü

PDA: Arka İnen Arter

PKG: Perkutan Koroner Girişim

RAO: Radial Arter Oklüzyonu

RCA: Sağ Koroner Arter

REVERE: Randomized Evaluation of Vascular Entry Site and Radiation Exposure

RIFLE-STEACS: Radial Verses Femoral Randomized Investigation in ST elevation Acute Coronary Syndrome

RIVAL: The Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography and Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes

SAP: Stabil Angina Pectoris

STEMI: ST-yükselmeli Miyokart İnfarktüsü

TG: Trigliserid

TNF α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TÖO: Test Öncesi Olasılık

TABLO VE RESİM LİSTESİ

ŞEKİL 1: inflamasyon başlama anından itibaren Angiotensin-2, TNF α , IL-6, IL-8 ve CRP kinetiği	17
ŞEKİL 2: İnflamasyon başlangıcı sonrası CRP kinetiği.....	20
ŞEKİL 3: Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırılması	20
ŞEKİL 4: KKAH şüphesi olan hastalarda ilk tanısal değerlendirme.	21
ŞEKİL 5: AKS spektrumu. EKG = elektrokardiyogram; NSTEMI = ST yükselmesiz miyokart	23
ŞEKİL 6: Kliniğimizde koroner anjiyografi sonuçlarının raporlanmasında kullanılan ve normal koroner anatomiyi gösteren şema.	25
ŞEKİL 7: Kontrast Miktarı ile 2. Saat TNF α ilişkisini gösteren nokta dağılım grafiği	46
TABLO 1: Kararlı göğüs ağrısı belirtileri olan hastalarda klinik test öncesi olasılıklar	22
TABLO 2: KAG endikasyonları ve rölatif kontrendikasyonları	26
TABLO 3: Çalışma formu.....	34
TABLO 4: Hasta tarama ve alınma süreci akış şeması.....	36
TABLO 5: Bazal demografik özellikler	37
TABLO 6: Bazal medikal tedavi	38
TABLO 7: Prosedürle ilişkili özellikler.....	38
TABLO 8: Transradial ve Transfemoral KAG 2. Saat muayenelerinin karşılaştırılması	40
TABLO 9: Tüm hasta popülasyonumuzda hsCRP seyri.....	41
TABLO 10: Tüm popülasyonumuzda TNF α seyri.....	41
TABLO 11: KAG öncesi ve sonrası hs-CRP değişimleri.....	42
TABLO 12: KAG öncesi ve sonrası TNF α değişimleri	42
TABLO 13: Transfemoral ve Transradial yaklaşımla KAG sonrası 0, 2 ve 48. Saat hs-CRP ve TNF α değerlerinin karşılaştırılması.....	43
TABLO 14 Sigara içen hasta popülasyonunda bazal hsCRP ve TNF α üzerine etkisi	44
TABLO 15: KAH ile KAG öncesi ve sonrası inflamasyon ilişkisi	45

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz kaynaklı hastalıklar, tüm dünyada, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Endotel disfonksiyonu, vazospazm, inflamatuvar hücrelerin birikimi, sitokin üretiminde artış ve düz kas hücrelerinin migrasyonu ile aterosklerotik plak oluşumu başlamaktadır. Lokal inflamatuvar yanıtlar plağın büyümesini, rüptürünü ve takibinde trombojenik olayları tetikleyerek akut koroner sendromların ortaya çıkmasına neden olurlar. Güncel yayınlar, sadece lokal inflamatuvar yanıtın değil, ayrıca sistemik inflamatuvar cevabın da kardiyometabolik patogenez ve prognozda kritik rolü olduğunu göstermiştir.¹ Endotel disfonksiyonu ile koroner arterlerde, sistemik inflamasyonda aktive olmuş nötrofiller ve nötrofil aktivasyonu sonucunda üretilen inflamatuvar belirteçlerin reseptörlerinin arttığı saptanmıştır. ² Normal sınırlar içerisinde dahi olsa, serum CRP düzeylerindeki hafif bir yüksekliğin bile koroner arter spazmı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³

Kardiyak kataterizasyonun gelişimi, 1628 yılında William Harvey tarafından kan dolaşımının ilk kez tanımlanmasından bu yana dört asırlık bir süreçtir. Bir sonraki önemli gelişme ise tam bir asır sonra Stephen Hales tarafından kan basıncının tanımlanması olmuştur. 19. yüzyıl, kardiyovasküler fizyolojinin altın çağı olarak bilinirken, ilk sağ kalp kataterizasyon işlemi brakial ven kullanılarak 1929 yılında Werner Forssman tarafından yapılmıştır. 1960'ların başında Mason Sones tarafından selektif koroner anjiyografinin (KAG) tanımlanmasının ardından asıl ileri girişimsel işlemler 1970'lerin sonlarında Andreas Gruentzig tarafından başlatılmıştır.⁴

Son 20 yıllık sürece kadar temel olarak transfemoral yöntemle ilerleyen bu süreç ilk kez 1989 yılında Campeau ve arkadaşlarının transradial KAG yapmalarının ardından, 1993 yılında Kiemeneij and Laarman'ın transradial perkutan koroner girişim(PKG) gerçekleştirmeleriyle transradial yöntemin zaman zaman daha ön planda tutulduğu bir döneme girmiştir.^{5,6} Radial arter kullanımı, kanama ve vasküler komplikasyonlarının az görülmesi, hasta konforu, mortalite oranlarının

düşük saptanması, antikoagülan kullanan hastalarda daha güvenli olması, hastanede yatış ve takip süresinin kısa olması ve hastaların transfemoral yöntemle kıyasla transradial yöntemde daha mutlu olmaları nedeniyle tercih edilir hale gelmiştir.

Akut koroner sendrom (AKS) olsun ya da olmasın, transradial yolla PKG yapılmasının CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerini yükselttiğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır.^{7,12} Bu çalışmalarda bazalde yüksek olan veya işlem sonrası yükselen inflamatuvar belirteçlerin erken komplikasyonlar ve restenozlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde PKG yapılmaksızın, sadece KAG ile sistemik inflamatuvar yanıtın artıp artmadığını inceleyen az sayıda hasta sayısı içeren 4 çalışma mevcuttur. SAP tanılı 26 hastalık küçük bir hasta popülasyonunda, transfemoral yolla yapılan hem KAG hem PKG işlemlerinin 24. ve 48. saat CRP düzeylerinde benzer düzeyde anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir.¹³ Aynı çalışma IL-6 düzeyindeki yükselişi de göstererek sonuçlarını kuvvetlendirmiştir. 96 stabil angina pectoris (SAP) tanılı, bazal CRP seviyeleri negatif olan hastayı içeren bir diğer çalışmada ise transradial yolla yapılan KAG ile inflamatuvar belirteçlerde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Radial ponksiyonda, femoral ponksiyona göre daha az lokal doku hasarı olsa da, kateterler ile kılavuz tellerin, in-stabil aterom plaklarını de-stabilize edebilecek inflamasyonu anlamlı olarak tetikleyebileceği ve işlem sırasında kullanılan kontrast maddelerin endotelial hasara neden olabileceği gösterilmiştir. Fakat inflamatuvar biyolojik belirteçlerdeki etkilenmeyi transradial ve transfemoral KAG arasında karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz de bu çalışmamızda, SAP tanılı hastalarda transfemoral ve transradial KAG işleminin inflamatuvar yanıtı etkisini, TNF α ve hs-CRP düzeyleri üzerinden karşılaştırdık. Klinik pratiğimizde en sık kullanılan inflamasyon belirteci olması nedeniyle; yukarıda bahsedilen, literatürde bu konuyla ilgili mevcut çalışmalarda da kullanıldığı şekilde inflamasyon belirteci olarak hs-CRP tercih ettik. Daha önce pek çok çalışmada kanıtlanan salınım kinetiğine uygun olarak 0.saat, artışa başladığı değer olarak 2.saat ve pik değer olarak 48.saat kullandık. Sonuçlarımızı kuvvetlendirmek adına, TNF α düzeyindeki değişiklikleri de salınım kinetiğine uygun olarak bazal, 2.saat (pik) ve 48.saat (bazal düzeye dönme) planıyla ölçtük.

II. GENEL BİLGİLER

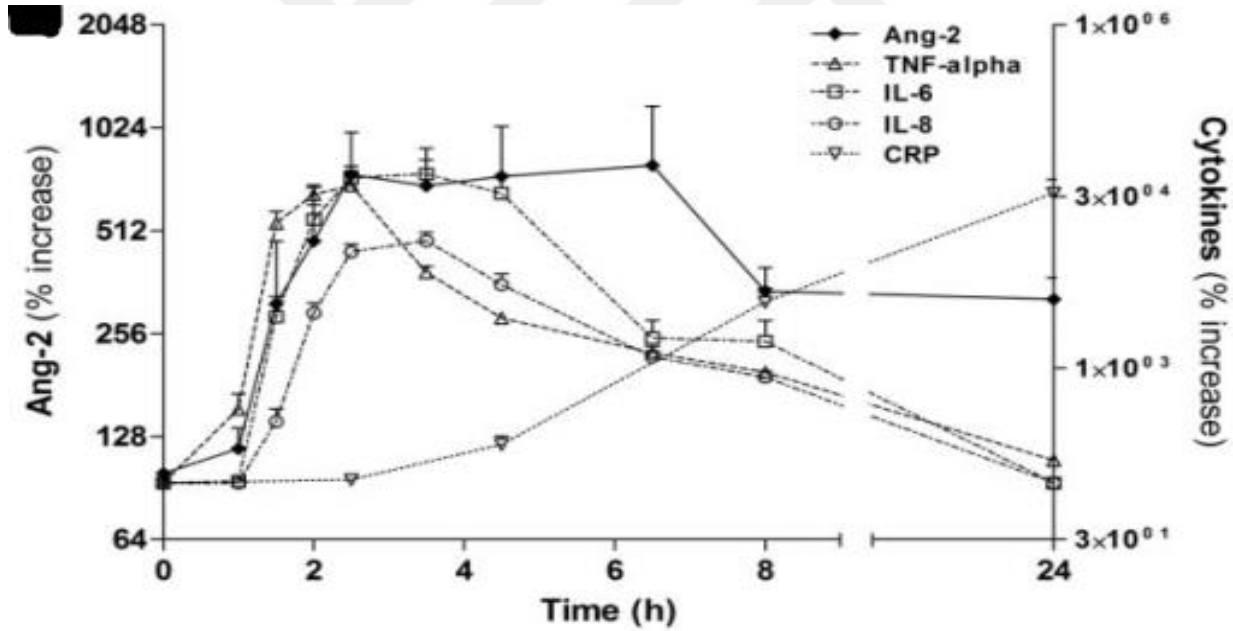
A.ATEROSKLEROZ VE INFLAMASYON

Kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olup 2020 yılına kadar da durumun değişmesi beklenmemektedir.¹⁵ Koroner arter hastalığı(KAH) klinik belirtileri sessiz iskemi, kararlı anjina pektoris, kararsız anjina, miyokart infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Yıllardır yapılan ateroskleroz klinikopatoloji çalışmaları ile plak yüzeyindeki çatlamlar, erozyon, ülserasyon ve sonucunda plak rüptürü ile devam eden bir değişim sürecine işaret eder. Aterosklerozda en önemli mekanizma olduğu gösterilen bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotelyal, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir. Endotelyal disfonksiyon; endotelin bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombosit yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Bazı aterosklerotik plakların ise dejenerasyona daha eğilimli olduğu dikkat çekmektedir. “Vulnerabl plaklar” olarak isimlendirilen bu aterosklerotik plaklar lipitten zengin ve ince fibröz kapsüllüdür.¹⁶

Fakat plakların zayıflamasından ve rüptüre olmasından sorumlu mekanizmalar henüz net olarak ortaya konulamadığı için, güncel çalışmalar bu mekanizmaları çözmeye yönelmiştir. Plazmada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri yükseldiği zaman çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir seri modifikasyona uğrar. LDL'nin oksidasyonu ile ortaya çıkan modifiye lipitlerden bazıları endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynar. Aktive olmuş endotel hücreleri, aktive T hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar; adezyon moleküllerini (VCAM-1, ICAM-1/2, selektinler), sitokinleri (IL-1,IL-6, IL-4, TNF), kemokinleri (MCP- 1,IL-8) ve büyüme faktörlerini (PDGF,FGF) salgılar. Endotel hücreleri tarafından salınan lökosit adezyon molekülleri monosit ve T hücrelerinin endotele yapışmasını sağlar. VCAM-1 erken aterogeneizde sadece aterom plaktaki monosit ve T hücrelerinden salınan integrin (VLA-4) ile etkileştiği için önemlidir. E-selektin (endotelyal selektin) polimorfonükleer lökositlerin çağrılmasını sağlar. P-selektin (platelet kaynaklı) lökositlerin çağrılmasında ve lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma hareketi yapmalarında etkilidirler.

Endotel yüzeyine yapışan lökositlerin migrasyonunu, endotelden geçişini ise kemokinler sağlar. Kemotaktik sitokinlerin uyarıları mononükleer hücrelerin endotel tabakasından subendotelyal intima içerisine göçünü başlatır. IL-6, esas olarak prokoagülan sitokindir. Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü tip1, CRP düzeylerini artırır. Salgılanan kemotaktik maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgılar. IL-1, TNF, CRP gibi sitokinler, adezyon moleküllerinin salınımını artırır ve endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar ve trombojenisiteyi arttırlar. CRP aynı zamanda monositleri uyararak koagülasyonda rol oynayan doku faktörü salınımını artırır ve endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) salınımını hasarlı damar bölgesinde azaltmasına sebep olur.

ŞEKİL 1: inflamasyon başlama anından itibaren Angiotensin-2, TNF α , IL-6, IL-8 ve CRP kinetiği



Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana göç eden monositler burada makrofaja dönüşürler. Bu süreç, aktif edilmiş damar hücreleri tarafından üretilen monosit-koloni stimüle edici faktör (M-CSF) tarafından başlatılır. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşür ve yağlı çizgilenmeyi başlatırlar. Aynı zamanda aktive T ve mast hücreleri de endotele tutunurlar. Bu hücreler metalloproteinazların üretimini sağlar. Bu proteolitik enzimler kollajenin parçalanmasına ve fibröz kılıfın bozulmasına neden olur; doku

faktörü ve ateromatöz yıkıntının dolaşımıyla temasını sağlayarak tromboz oluşumunu destekler. T hücreleri de makrofajlar gibi arterin intimasına aktive olmuş endotele bağlandıktan sonra girerek düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek kollajen üretimini azaltırlar. T hücrelerinin aktive olması doğal immün yanıtı başlatır. En önemli T hücre sitokini önemli vasküler aktivitesi bulunan gamma interferondur. Gamma-interferon, makrofajları uyaran temel sitokindir. Aktifleşen makrofajlar, TNF- α ve interlökin-1(IL-1) gibi inflamatuvar sitokinleri salgılar, proteolitik enzimleri açığa çıkarır, toksik oksijen ve NO radikalleri üretir. Ayrıca TNF- α , prokoagülan aktiviteyi uyarır ve matriks metalloproteinazlarla (MMP) artışı işe kollajenin parçalanmasına neden olarak plak yapısını zayıflatarak rüptüre olmasına neden olur. TNF- α ve IL-1 böylece immün sistem ile plak rüptürü arasında bir bağlantı oluşturmuş olur. Tüm bu etkiler ateroskleroza uyarır.¹⁷

Aterosklerozun kompleks plaklar haline dönüşmesinde düz kas hücreleri rol oynar. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç ederler, bölünürler ve ekstrasellüler matriksi sentezlerler. Düz kas hücrelerinden fazla miktarda kollajen üretimini sağlayan uyarılar; PDGF ve TGF- β 'dir. Hücre dışı matriksin birikiminde de matriks moleküllerinin biyosentezinin dengesine bağlıdır. Hücre dışı matriksin MMP' larla yıkımından ortaya çıkan makro moleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir şapka oluşur. Bu şapka, çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan uzun düz kas hücrelerinden oluşur.¹⁸ İnflamasyonun, aterosklerozun her basamağında ve akut koroner sendromların oluşumunda en göze çarpan özellik olduğunu gösterilmiştir. Lokal inflamatuvar yanıt genelleşerek ve çok sayıda sitokin oluşumunu tetikleyerek, endotelin sahip olduğu doğal anti-adheziv ve anti-koagülan özelliklerini değiştirir; matrix sentezini azaltıp, parçalanmasını artırarak plak rüptürüne neden olurlar. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin endotelyal hücrelerden ve makrofajlardan endotelin salınımını uyarması ile vasokonstriksiyon tetiklenerek AKS ortaya çıkar. AKS, aterosklerozun yaşamı tehdit edici belirtisini temsil eder.

Aterosklerotik sürece inflamatuvar yanıtta pek çok gen de sorumlu görülmektedir. Bu genlerin en önemlisi nükleer faktör- κ B'dir(NF- κ B). NF- κ B monosit kemoatraktan protein 1 transkripsiyonunu aktive ederek MMP genlerinin

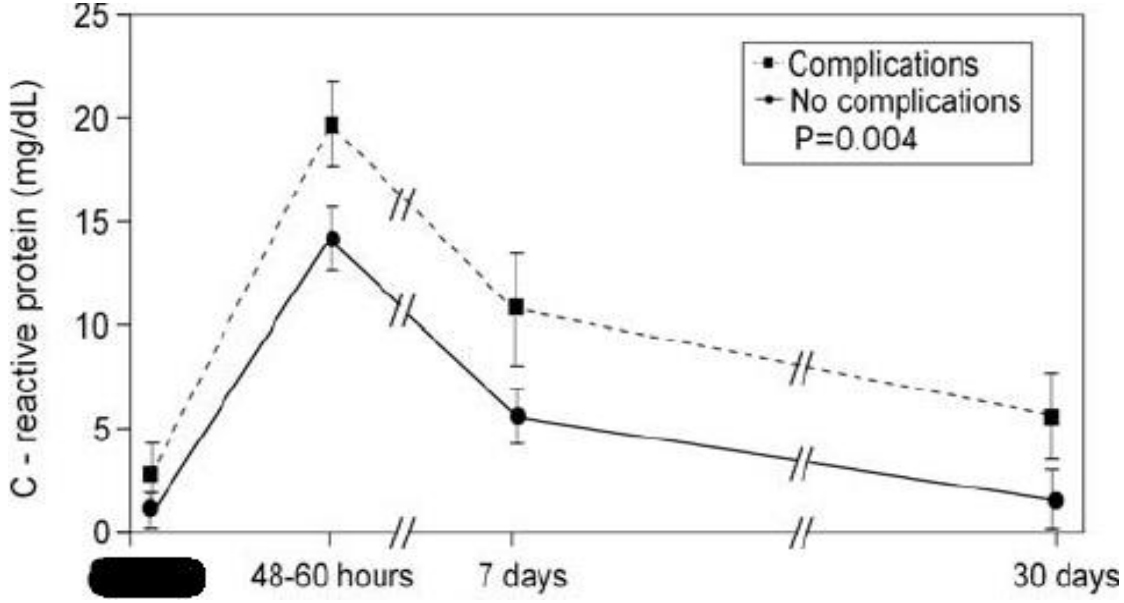
aktivasyonunu uyarır. Aktive NF- κB, post mortem çalışmalarda aterosklerotik damarların intima ve media tabakalarında saptanmış ve aterosklerozun yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur.¹⁹ Bu konuda yapılan bir çalışmada kararsız angina tanılı 19 hastanın 17'sinde, kararlı anginası olan 83 hastanın ise sadece 2 tanesinde NF- κB aktivasyonu kanıtı bulunmuştur. NF- κB aktivasyonu saptanan tüm hastalarda 24 saat içinde AKS gelişmesi ise inflamatuvar sürecin klinik sendrom ortaya çıkmadan çok önce başladığını kanıtlamaktadır.

Günümüzde ise çalışmalar AKS'nin sadece plak rüptürü çevresindeki lokal inflamatuvar yanıtla değil, sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili komponentleri de içerdiğine yönelik olarak yapılmaktadır. AKS hastalarında dolaşımdaki nötrofillerin düşük myeloperoksidaz içeriğine sahip olduğu gösterilmiştir. Myeloperoksidaz, nötrofillerdeki azurofilik granüllerin en önemli içeriğidir ve çeşitli uyarımlarla nötrofillerin aktivasyonu sonrası dolaşıma salınır. AKS'nin düzelmesi sonrası nötrofillerdeki myeloperoksidaz düzeyinin de kararlı angina hastaları ile benzer düzeye dönmesi nötrofil aktivasyonunun AKS patofizyolojisinde rolü olduğunu kanıtlamaktadır.²⁰ Diğer yandan AKS hastalarının dolaşımındaki lenfositler doku faktörünü uyararak koagülasyon kaskadını başlatabilmekteyken, kararlı koroner arter hastalığı olan ve ya sağlıklı kişilerde bu etki görülmemektedir. Ek olarak AKS sonrası 8-12 haftada bu etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir.²¹

Hem kararsız angina hem MI hastalarında CRP düzeylerinin yüksek olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda ise CRP düzeylerinde minimal artışları olan sağlıklı kişilerin MI ve inme için yüksek riskli olduğunu göstermiştir.²² Tüm bu çalışmalar ortaya şu soruyu atmaktadır: İnflamasyon koroner plak rüptürünün nedeni mi yoksa sonucu mudur? Liuzzo ve arkadaşları ise CRP düzeyinin miyokard hasarından bağımsız olarak, kreatin kinaz(CK) ve troponin T(Trop T) düzeyleri normalden de yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmada hastane başvurusundaki yüksek CRP düzeylerinin (>3mg/L) kararsız angina hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.²³ CRP; inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi çeşitli nedenlerde salınan IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin hepatik aktivasyon sağlaması ile üretilen, spesifik olmayan bir belirteçtir. CRP yüksekliğinin iskemik kalp hastalıklarında bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar olsa da, henüz

nasıl etki ettiği net olarak bilinmemektedir. Basitçe CRP yüksekliği devam eden inflamasyonun ve ateroskleroz gelişiminin göstermektedir. Fakat güncel çalışmalar göstermektedir ki; CRP aterosklerotik sürece hem direkt klasik yoldan kompleman sistemini aktive ederek hem de monositleri uyarıp prokoagulan etkiyi başlatarak doğrudan etki etmektedir.²³

ŞEKİL 2: inflamasyon başlangıcı sonrası CRP kinetiği



B. KORONER ARTER HASTALIĞI

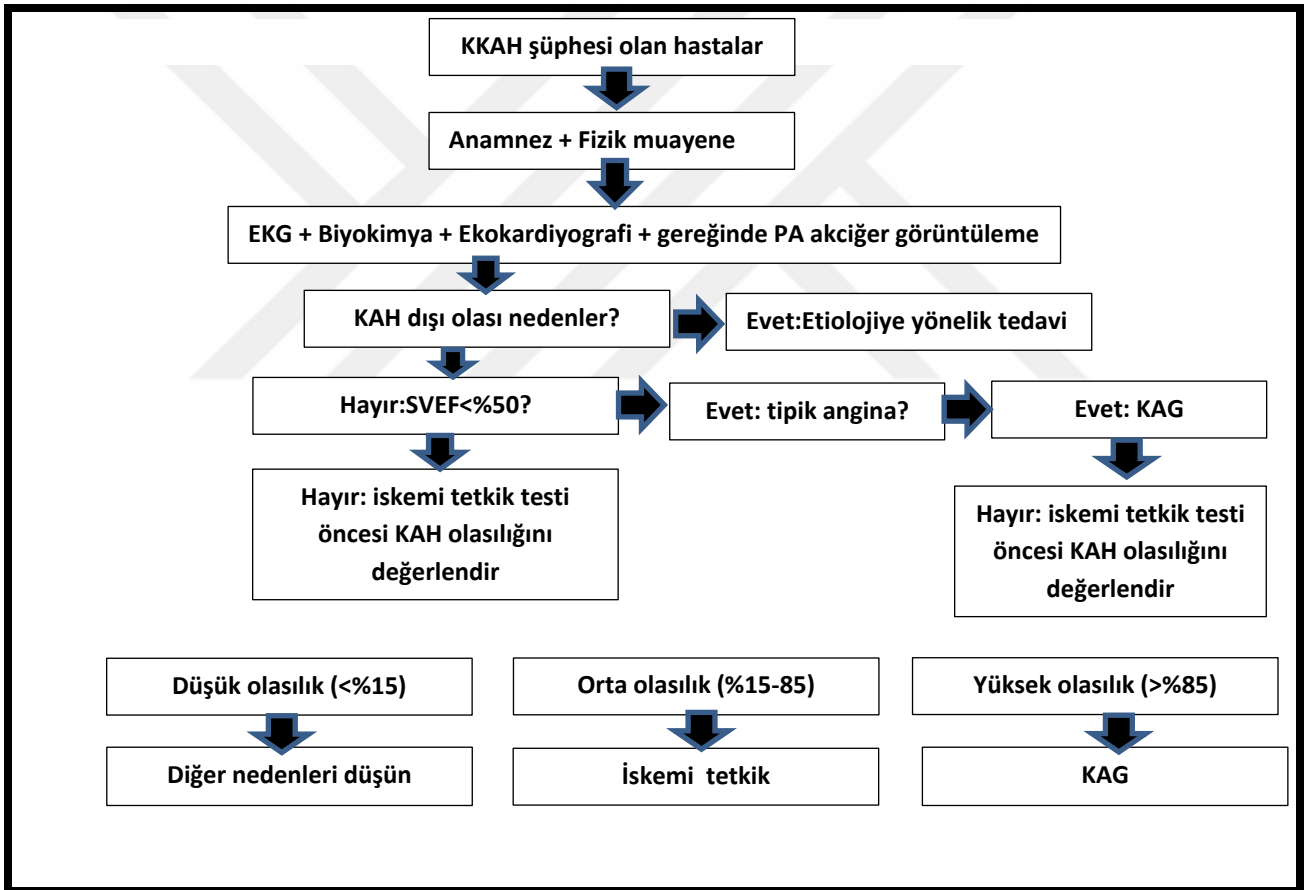
B.1. KARARLI KORONER ARTER HASTALIĞI

ŞEKİL 3: Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırılması

TİPİK ANGINA	ATİPİK ANGINA	NON-KARDİYAK GA
<ul style="list-style-type: none"> •sternum arkasında tipik nitelik ve süreklilikte rahatsızlık hissi + •efor ve emosyonel stresle tetiklenme + •dinlenme/nitrat ile dakikalar içinde rahatlama + 	<ul style="list-style-type: none"> •Tipik angina pectoris özelliklerinden yalnızca iki tanesini karşılar. 	<ul style="list-style-type: none"> •Bu özelliklerin hiç birini ya da yalnızca bir tanesini karşılar.

Kararlı koroner arter hastalığı(KKAH) miyokart iskemisi ve hipoksi, kan sunumu ve metabolik ihtiyaç arasındaki geçici bir dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Kardiyak iskemik ağrı öngörülebilir bir zamansal sıralamayla gelişir. İskemik bölgeden gelen venöz kanda yüksek H+ ve K+ konsantrasyonu sonrası ventriküler diyastolik ve sonrasında sistolik işlev bozukluğu ile bölgesel duvar hareket bozukluğu bulguları meydana gelir. Takibinde ST-T değişikliklerinin gelişmesi ve kardiyak iskemik ağrı (anjina) ortaya çıkar.

ŞEKİL 4: KKAH şüphesi olan hastalarda ilk tanısal değerlendirme.



TABLO 1: Kararlı göğüs ağrısı belirtileri olan hastalarda klinik test öncesi olasılıklar

YAŞ	TIPIK ANGINA		ATIPIK ANGINA		ANGINA DIŞI AĞRI	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	665	32

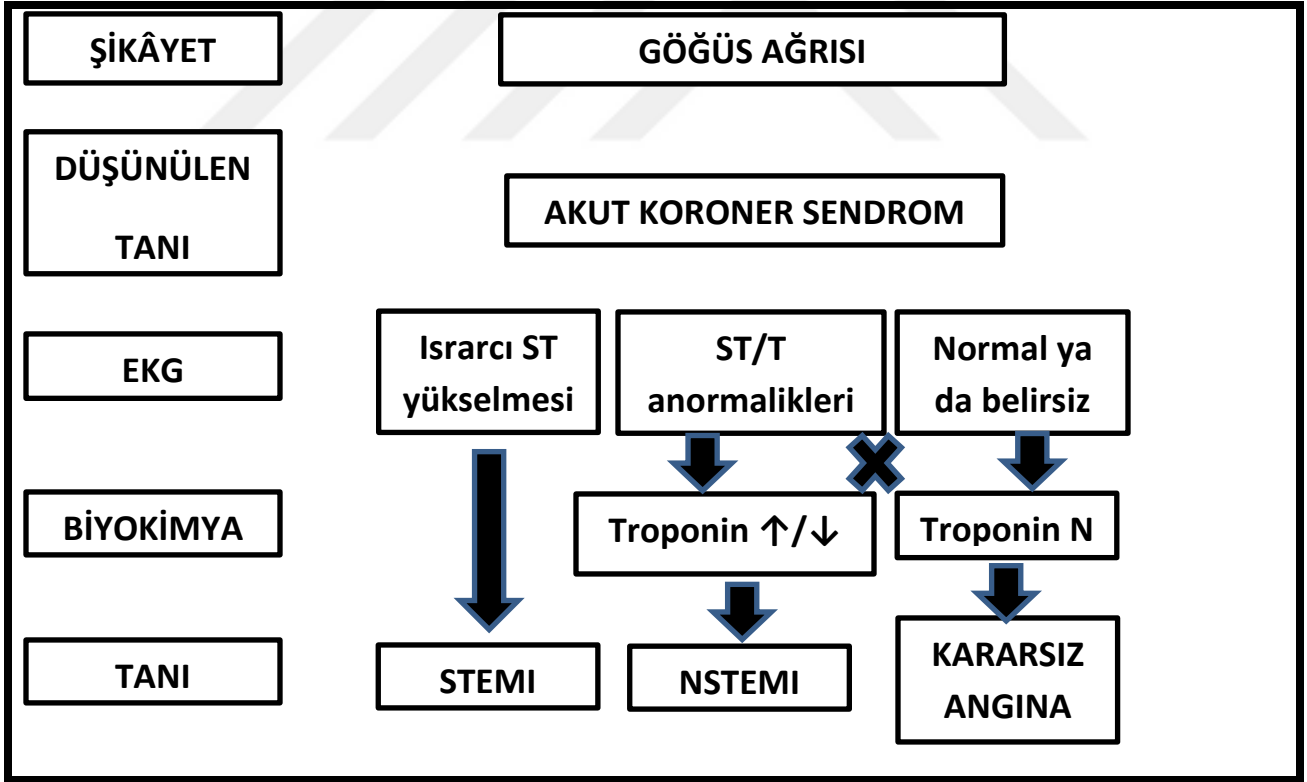
Test öncesi olasılığı(TÖO) <%15 olan hastalar ileri test yapılmadan takip edilebilir. TÖO %15-%65 olan hastalara başlangıç testi olarak egzersiz EKG yapılabilir. Ancak, merkezin uzmanlık düzeyi ve olanakları görüntüleme temelli non-invaziv bir iskemi testine elverişli ise, üstün tanısal yeterliliklerinden dolayı bu gibi testler tercih edilebilir. TÖO %66-85 arasında olan gruplarda KKAH tanısı koymak için non-invaziv bir işlevsel görüntüleme testi uygulanmalıdır. TÖO>%85' olan gruplar KKAH mevcut kabul edilebilir.

B.2.AKUT KORONER SENDROMLAR

AKS iki grupta sınıflandırılır; ST-yükselmeli MI (STEMI), ST-yükselmez MI (NSTEMI) veya kararsız anjina. STEMI, akut göğüs ağrısı ve ısrarcı (>20 dk) ST-segment yükselmesi olan hastalar için kullanılan tanım olmakla birlikte genellikle akut total koroner oklüzyonu yansıtmaktadır. Tedavide amaç birincil anjiyoplasti veya fibrinolitik tedaviyle hızlı, tam ve süregelen bir reperfüzyon sağlamaktır. NSTEMI hastaları akut göğüs ağrısı ile birlikte çoğunlukla ısrarcı veya geçici ST segment çökmesi veya negatif T dalgası, düz T dalgaları, yanıtıcı normalleşmiş T dalgaları veya tamamen normal EKG bulgularıyla başvururlar. AKS'nin tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanan, sol kol, boyun ve çeneye yayılan, aralıklı gelip genellikle birkaç dakika sürebilen ya da kalıcı ağrı/baskı hissidir ('anjina'). Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilir. Ancak epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır

gibi veya bir miktar akciğer zarı yangısı belirtileriyle birlikte göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığı gibi atipik belirtiler de görülebilmektedir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (> 75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir.^{25,26} Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart incelemedir. AKS'de sıklıkla var olan dinamik bileşeni dışlamak için koroner anjiyografinin koroner atardamar içine damar genişletici ilaçlar (nitratlar) vermeden önce ve sonra çekilmesi önerilir. Yüksek riskli hastalarda, semptomları devam eden veya tanısız EKG değişiklikleri yokluğunda ayırıcı tanının kesin olmadığı hastalarda tanısız amaçlı acil anjiyografi çekilmelidir.

ŞEKİL 5: AKS spektrumu. EKG = elektrokardiyogram; NSTEMI = ST yükselmez miyokart

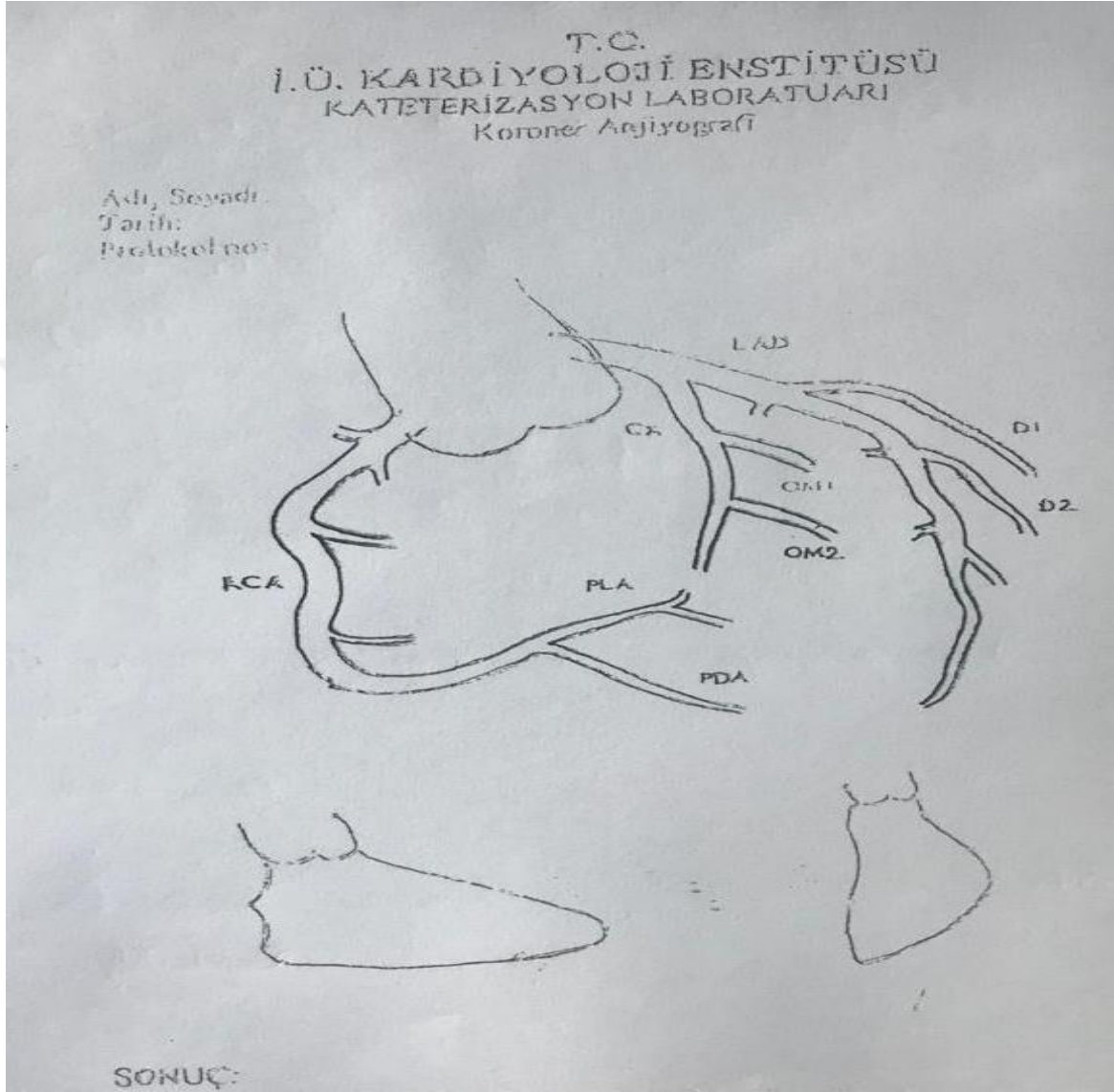


C. NORMAL KORONER ANATOMİ

Koroner anatomi, genel popülasyonda benzer olmak ile birlikte çeşitli varyasyonları içerebilir. Koroner arterler, kalp parankimine kan taşıyan arter veya arter dalları olarak tanımlanır. Koroner arterler, proksimal aorta, ana pulmoner arter, semilunar ve atriyoventriküler kapaklar, visseral perikardiyum ve vena kava superiyorun küçük bir bölümü de parankim kavramının içindedir. Normal koroner anatomiye belirleyici bazı ölçütler tanımlanmıştır:²⁷

- Her bir koroner arterin kendine ait sinüs valsaldan köken alması.
- Sağ koroner arterin (RCA) sağ atriyo-ventriküler olukta seyretmesi.
- Sol ana koroner arterin (LMCA), sol ön inen arter (LAD) dalı ile anterior interventriküler olukta ve sirkümfleks arter (Cx) dalı ile sol atriyo-ventriküler olukta seyretmesi.
- Arka inen arterin (PDA) sağ veya sol koroner arterden çıktıktan sonra posterior interventriküler olukta seyretmesi.
- Major koroner dalların epikardiyal seyretmesi (ekstramural).
- Koroner arterlerin kapiller düzeyde sonlanması (miyokard düzeyinde).

ŞEKİL 6: Kliniğimizde koroner anjiyografi sonuçlarının raporlanmasında kullanılan ve normal koroner anatomiği gösteren şema.



C.1. BİR TANI YÖNTEMİ OLARAK KORONER ANJİYOĞRAFI (KAG)

Arteriyel yolla koroner damarlara kontrast madde verilip sineanjiyografik olarak görüntü elde edilmesi işlemine KAG denilmektedir. Bu yöntemle sadece koroner arterler değil kalp boşlukları, aorta, pulmoner venler ve periferik damarlar hastalık, anomali ve tıkanıklık için incelenebilir ve kardiyovasküler hemodinamik parametreler (basınç, kardiyak debi, oksimetri) hesaplanabilir 1960'ların başında Mason Sones tarafından selektif KAG tanımlanmasının ardından, zaman içinde pek çok görüntüleme yöntemi gelişmesine karşın, KAG; anlamlı koroner arter

hastalığının varlığını göstermekte altın standart tanı yöntemi olmuştur. Judkins'in 1967 de sol ve sağ koroner arterleri için önceden şekil verilmiş kateterleri (Judkins kateterleri) femoral arter yolu ile kullanmaya başlaması, yeni bir tekniğin KAG alanına girmesini sağlamıştır. Bu şekilde gelişen KAG, koroner arter hastalığının tanısını koymakta, patogenezi anlamakta ve doğal seyrini takipte önemli bir laboratuvar metodu haline gelmiştir. Birleşik Devletlerde yılda 1. 5-2 milyondan fazla kardiyak kataterizasyon işlemi yapılmaktadır. KAG potansiyel riskleri olan invaziv bir prosedür olduğu için, KAG yapacak kardiyoloğun 200 tanesinde primer operatör olmak üzere en az 300 KAG yapmış olması gerekir.

TABLO 2: KAG endikasyonları ve rölatif kontrendikasyonları

ENDİKASYONLAR	RÖLATİF KONTRENDİKASYONLAR
Akut miyokard infarktüsü	Aktif kanama
Kararsız angina	Koagülopati
İlaçlarla kontrol altına alınamayan kararlı angina	Akut ya da kronik böbrek yetmezliği
İskemi tetkik/ stres testlerinin iskemi + sonuçlanması	Aktif enfeksiyon
Ventriküler aritmiler	Ciddi anemi
Sol ventrikül disfonksiyonu	Elektrolit bozuklukları
Kapak hastalıkları	Sırt üstü yatamayacak olmak (dekompanse KKY vb)
Kardiyovasküler cerrahi öncesi değerlendirme	Malign hipertansiyon
Non-kardiyak cerrahi öncesi değerlendirme	Çok fazla komorbidite olması (risk>fayda)
Kardiyak transplantasyon sonrası rutin takip	Hasta tercihi

Koroner anjiyografi genelde elektif (önceden planlanmış) bir tanı yöntemidir. Acil durumlar hariç hasta KAG için önceden hazırlanmalıdır. İşlem öncesi, hastaya işlem hakkında yeterli bilgi verilmeli ve hasta onam formu mutlaka alınmalıdır. Yatış dosyası kontrol edildikten sonra hasta hazırlık odasına alınır. İşlem öncesi hastayı sakinleştirmek için sedatif etkileri olan difenhidramin ve diezepam gibi ajanlar verilebilir. Laboratuvarda ise ihtiyaç halinde ek sedatifler, ancak aşırı sedasyondan kaçınılmalıdır. Çünkü işlem sırasında oluşabilecek komplikasyonlar açısından hastanın doktoru uyarmasına engel olur. Hastalar kontrast enjeksiyonu sırasında 30 sn. kadar sürebilecek sıcaklık ve bulantı

hissedebileceklerine dair bilgilendirilmelidir. Ayrıca kontrast enjeksiyonuna bağlı bradikardinin düzelmesinde yardımcı olan bir manevra olduğu için işlem sırasında “öksürmesi” istenebileceği de hastaya anlatılarak operatörle uyum içinde olması sağlanmalıdır. Sedasyon yapılan tüm hastalarda vital bulgular düzenli takip edilmeli, EKG ve önemli laboratuvar testleri kontrol edilmelidir. Renal yetmezliği olan hastalarda işlem öncesi ve sonrası iyi bir şekilde hidrasyon sağlanmalı, mümkün olan nefrotoksik ilaçlara ara verilmeli ve işlem sırasında mümkün olan en düşük miktarlarda izo-ozmolar kontrast madde kullanılmalıdır.²⁸ Diyabetik hastalar işlem öncesi aç kaldıkları için kullandıkları insülin dozları ayarlanmalıdır. Kateter öncesi antiplatelet tedavinin kesilmesi gerekmez, ancak warfarinin önceden kesilmesi ve işlem öncesi INR değerinin <1.8 olması gerekir. İnfeksiyon riskini azaltmak için hastanın işlem öncesinde ponksiyon bölgesinin tıraşı yapılmış olmalıdır.

C.1.a. Transfemoral KAG

Femoral arterin retrograd ponksiyonu 1953’de Seldinger’in tarifinden sonra arteriyel erişim için altın standart olmuştur. Ana femoral arterin femur başının anteriorunda seyretmesi ve damar çapının bu düzeyde geniş olması en büyük avantajıdır. En güçlü femoral nabzın alındığı noktanın %92,7 oranında ana femoral arter olduğu tespit edilmiştir.²⁹ Ancak periferik damar hastalığı olanlarda, obezlerde, tortiyoz damar yapısına sahip hastalarda, hematoma varlığında ve tansiyonun düşük olduğu hastalarda palpasyon zor olabilir. İnguinal ligament palpe edildikten sonra yaklaşık 2 cm altından femoral nabız palpe edilir. Ana femoral arter palpe edildikten sonra giriş için tek veya çift duvar iğne tekniği kullanılır. İğne içerisinden arteriyel kan akışı görüldükten sonra kılavuz tel ilerletilerek iğne çekilip kılavuz tel üzerinden femoral kılıf yerleştirilir. Femoral girişte dikkat edilmesi gereken önemli faktörlerden birisi inguinal ligament düzeyinin altından giriş yapılmasıdır. İnguinal ligament düzeyinin daha yukarisından giriş yapıldığında posteriyorda yeterli destek olmadığından optimal kompresyon sağlanamamaktadır. Bu nedenle retroperitoneal hematoma riski artmaktadır. Koroner anjiyografi için en çok sağ ve sol Judkins (JR 3.5, 4, 5, 6 ve JL 3.5, 4, 4.5, 5 ve 6), Amplatz (AR I, II, III ve AL I, II, III) ve Multipurpose (A, B, C) kateterler, sağ ve sol koroner bypass greft kateterleri kullanılmaktadır. Asendan aorta geniş olduğu

takdirde yüksek numaralı kateterler tercih edilmektedir. Sol ventrikülografi yapmak için ise sıklıkla pigtail kateterler olmak üzere multipurpose kateterler de kullanılabilir. Ayrıca, sol ve sağ İMA'yı göstermek için özel kateterler mevcuttur. Koroner anjiyografi esnasında kullanılan kateter üç yan yolu bulunan, basınç ölçmeye, serum vermeye ve kontrast madde vermeye yarayan "manifold" a bağlanır. Manifoldun diğer ucuna da kontrast maddeyi manuel olarak enjekte etmek için bir otomatik enjektör bağlanır. İşlem esnasında femoral artere bir arteriyel kılıf (sheath) (5, 6, 7 French) yerleştirilir. Kateterlerin kalbe kolay ve herhangi bir komplikasyona (disseksiyon gibi) yol açmadan gönderilmesini sağlamak için 180 cm uzunluğunda ve ucu J şeklinde 0.035 inch çapında kılavuz tel (guidewire) kullanılır. İşlem esnasında önce koroner arterler görüntülenmeli ve sonra sol ventrikülografi yapılmalıdır.^{30,31}

C.1.b Transradial KAG

Yıllarca KAG temelde transfemoral yol ile yapılmıştır. Teknoloji ve tekniklerdeki ilerlemelerle kanama komplikasyonlarının oldukça azalmış olmasına rağmen, kanama komplikasyonu gelişen AKS hastalarında mortalitenin 2-8 kat artması alternatif olarak transradial yolun kullanılmasına dikkat çekmiştir.^{32, 34} radial arter girişi tanısız ve girişimsel işlemlerde özellikle kardiyologlar tarafından giderek artan sıklıkta kullanılan bir yaklaşım şekli haline gelmiştir. The Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography and Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes (RIVAL) çok merkezli ve 7201 hasta içeren çalışma AKS hastalarında transradial yolun transfemoral yola üstünlüğünü göstermek için yapılmıştır. Transradial prosedürler, transfemoral işlemlere kıyasla %60 daha düşük oranda vasküler komplikasyonlara sahip olsa da ölüm, MI, inme ve majör kanamada anlamlı fark gösterilememiştir. Yalnızca STEMI alt grubunda 30 günlük total mortalitenin transradial yaklaşımla yapılan grupta anlamlı olarak daha az olduğu tespit edilmiştir.^{35,36}

RIVAL çalışmasının sonuçları Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX (MATRIX) çalışmasının yapılmasına ortam hazırlamıştır. Yine çok merkezli, AKS hastalarını içeren bu çalışmada da 8404 hasta değerlendirilmiştir. 30 günlük MI, inme, koroner arter bypass greft (CABG) ilişkili olmayan kanamalarda anlamlı fark

bulunmazken, vasküler komplikasyonların transradial grupta %63 oranında daha az olduğu gösterilmiştir. RIVAL çalışmasından farklı olarak net advers klinik olaylar, tüm nedenlere bağlı ölüm ve majör kanama, sadece STEMI grubunda değil, tüm çalışma popülasyonunda transradial grupta anlamlı olarak az bulunmuştur.³⁷

Takibinde yapılan 4 ayrı İtalyan merkezde yapılan 1001 hastalık Radial Verses Femoral Randomized Investigation in ST elevation Acute Coronary Syndrome (RIFLE-STEACS) çalışması ve devamındaki 12 çalışma, 5055 hastalık meta analizle STEMI hastalarında girişim yeri ilişkili kanama komplikasyonları %47 daha az görülmüş. Vasküler komplikasyonlardaki bu azalma özellikle yüksek riskli olan obez, 80 yaş üstü ve kadın hastalarda görülmüştür. Diğer çalışmalardan farklı olarak ise kardiyak ölüm ve hastane yatış süresinin de transradial prosedürlerde anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir.³⁸

Transradial yaklaşımda işlem süresi ve radyasyon maruziyetini azaltmak için 50 hastalık bir öğrenme periyodu saptanmıştır. Daha fazla deneyim sahibi operatörlerin daha kompleks girişimleri de transradial yolla gerçekleştirmesi nedeniyle 50 hasta sonrasında süre ve radyasyon maruziyetinde anlamlı azalma olmamaktadır. Günümüzde Çin, Japonya ve Britanya' da prosedürlerin %80-90'ı transradial yolla gerçekleştirilmektedir.³⁹

Ulnar arter eli yeteri kadar besliyorsa radial giriş daha güvenli olarak kullanılabilir. Bu amaçla "Allen testi" kullanılır. El yumruk pozisyonunda iken radial ve ulnar arter komprese edilir. Daha sonra yumruk açılarak ulnar kompresyon kaldırılır. Elin 10 sn. içerisinde normal rengini alması ulnar kollateralin yeterli olduğunu gösterir. Pulse oksimetri ve pletismografi kollateralleri değerlendirmek için daha sensitif yöntemlerdir. Radial arter bu test sonrası 6F ve üzeri kılıflar ile erkeklerin %70, bayanların ise %45'inde düşük komplikasyon oranı ile yerleştirilebilir.^{40,41} Hastanın venöz yolu girişim yapılmayan kolda olmalıdır. Radial arter spazmı ise transradial işlemlerin %10-15'inde görülen bir fenomendir. Anksiyeteye bağlı katekolamin deşarjı radial arterde spazma neden olabildiği için işlem öncesi iletişim ve sedatif ilaçlarla hastaların mümkün olduğunca rahat olması sağlanmalıdır.⁴² Kateter laboratuvarlarının yerleşimi ve operatörün konforu nedeniyle genellikle sağ kol tercih edilmektedir. Randomized Evaluation of

Vascular Entry Site and Radiation Exposure (REVERE) çalışması sol radial yaklaşımın işlem başarısını artırabileceği ve radyasyon maruziyetini azaltabileceği şüphesini yanıtlamak için yapılmış 1500 hastalık bir çalışmadır. Fakat femoral, sağ ve sol radial yaklaşımlarda işlem süresi, radyasyon maruziyeti, kontrast miktarı, işlem başarısı ve kullanılan kateterlerin genişliği açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olay oranları da benzer bulunmuştur. Norgaz ve arkadaşları bu sonucu, sol subclavian arterin 3 kat daha fazla tortiyoz olmasıyla ilişkilendirmişlerdir.^{43, 44, 45} Sol radial arter kullanımının avantajı ise daha kısa ve kolay öğrenme süreci olması, sol internal mamarian arter (LIMA) – sol ön inen arter (LAD) greftine kolay erişim sağlamasıdır. LIMA-LAD greft kateterizasyonu sağ radial yol kullanıldığında %27 başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.⁴⁶ Radial arter ponksiyonu 30-45 derece açı ile styloid proçesin 2 cm proksimalından yapılmalıdır. Sheath 'in daha kolay ve daha az spazm yaparak ilerlemesi için ufak bir insizyon yapılması da uygundur. Bare-metal Micropuncture® sistem (Cook Medical) ve Glidesheath Slender hydrophilic-coated introducer sheath (Terumo) gibi hazır radial girişim yeri kitlerinin tercihi operatör bağımlıdır. Radial sheath yerleştirildikten sonra vazospazmı önlemek amacıyla spazmolitik ajanlar uygulanır. 75 ülkeyi içeren bir taramada operatörlerin büyük kısmı tarafından (%85. 3) tercih edilen spazmolitik ajan verapamil olarak saptanmıştır (nitratla kombine ya da tek başına). Japonya'da operatörlerin %72. 2 oranında spazmolitik kokteyl tercih etmemesi ise profilaktik spazmolitik kokteyllerin kullanımının düşünül­düğü kadar önemli olmayabileceğini düşündürmektedir.⁴⁷ Transradial yöntemin en önemli avantajı yüzeysel ilerleyişi nedeniyle kompresyonunun kolay olmasıdır. TR Band® (Terumo), RadiStop™ (St. Jude Medical), RADstat® (Merit Medical Systems) ve Helix® band (Vascular Perspectives) gibi çeşitli kompresyon cihazları geliştirmişlerdir. Yine de transradial yaklaşımın en sık komplikasyonu radial arter oklüzyonudur(RAO). Fakat ulnar-radial kollaterallerin varlığı bu komplikasyonun sıklıkla asemptomatik seyretmesini sağlar. İşlem süresi, damar çapı/ sheath oranı, kompresyon süresi ve basınç miktarı RAO risk faktörleridir.⁴⁸ Heparin kullanımının RAO'yu azalttığı ve heparin dozu arttıkça RAO'nun azaldığı gösterilmiştir.⁴⁹ Bu nedenle pek çok operatör sheath sonrası kullanılan kokteylde 5000 U ya da 70 u/kg heparin kullanmaktadır. Heparin uygulamasının intraarteryel ya da intravenöz verilmesi arasında ise anlamlı fark

bulunmamaktadır.⁵⁰ Radial arter spazmının, RAO'yu için bir risk faktörü olduğu bilinse de, kullanılan spazmolitik kokteylin RAO'dan korunmada faydalı olup olmadığı bilinmemektedir.⁵¹

D. TRANSRADIAL KAG İLİŞKİLİ SİSTEMİK İNFLAMASYON

STEMI ile başvuran hastalarda, sistemik inflamasyonun tek başına miyokard lezyonunu başlatabildiği ya da parçası olabildiği bilinmektedir.⁵² PKG yapılan hastalarda CRP düzeylerinin 2-3. günde pik düzeye ulaştığı bilinirken, komplikasyon olmayan hastalarda CRP yüksekliğinin tek başına PKG ile mi ilişkili olduğu yoksa STEMI sürecinin bir parçası mı olduğu net olarak bilinmemekteydi. İlk bilgilerimiz ise PKG ile bu inflamasyonun tetiklendiği yönünde olmuştur.^{53,54} İlk kez 26 hastalık bir vaka serisinde transfemoral KAG yapılan hastalarda da sistemik inflamatuvar yanıtın tetiklendiği gösterilmiştir.¹³ Fakat bu sonuç miyokardiyal subklinik hasarın ve endotelial stresin inflamasyona neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu soruyu hedef alan çalışma ise Mariama Akodad ve arkadaşları tarafından transradial KAG' nin de tek başına sistemik inflamasyonu tetikleyebileceğini göstermek amacıyla 96 hastalık bir popülasyonda yapılmıştır.¹⁴ Miyokardiyal hasarı gösteren biyokimyasal ölçütleri negatif olan 251 hasta taranarak bazal CRP düzeyleri >5 olan 147 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 104 hastadan 2 tanesi femoral yola geçilmesi nedeniyle, 1 tanesi romatoid artrit tanısı nedeniyle ve 1 tanesi de İnfektif endokardit tanısı nedeniyle çalışma dışı bırakılarak 96 hastadan işlem öncesi(D0) ve işlem sonrası 48. saat (D2) hs-CRP ölçümü için kan örnekleri alınmıştır. Bu çalışma ile ilk kez anjiyoplasti yapılmasa dahi transradial KAG ile tıpkı daha önce transfemoral KAG ile gösterildiği gibi, inflamatuvar yanıtın istatistiksel olarak anlamlı arttığı gösterilmiştir. CRP düzeylerindeki bu artış yaş ile doğru orantılı, kullanılan kontrast miktarı ile ters orantılı saptanmıştır. Böylece kateterler ile kılavuz tellerin, in-stabil aterom plaklarını de-stabilize edebilecek inflamasyonu anlamlı olarak tetikleyebileceği ve işlem sırasında kullanılan kontrast maddelerin endotelial hasara neden olabileceği gösterilmiştir.

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

“Tanısal Koroner Anjiyografiye İnflamatuar Yanıt: Transradial Ve Transfemoral Yolun Karşılaştırılması” isimli çalışmamıza Aralık 2017- Aralık2018 (12 ay) süresince İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü’ne stabil angina pectoris (SAP) tanısıyla başvuran, benzer demografik özellik ve risk faktörlerine sahip transradial veya transfemoral yaklaşımla KAG planlanan 96 hasta dâhil edildi.

Dışlama kriterleri:

- GFR<30,
- >75 yaş,
- LVEF<%30,
- Geçirilmiş CABG öyküsü,
- inflamatuvar hastalık öyküsü,
- malignite öyküsü,
- Ponksiyon sırasında komplikasyon gelişmesi olarak belirlendi.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar SAP tanısı ile yatışlarından itibaren prospektif olarak takip edildi. Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde 42 kadın, 54 erkek hasta kaydedilmiştir.

Ponksiyon öncesi kateter laboratuvarında bazal venöz hemogram, kreatinin, hs-CRP ve TNF α ; ponksiyon sonrası 2. saat ve 48.saat hs-CRP, TNF α düzeyleri ölçümü için kan örnekleri alındı. Tüm kan örnekleri kan alımını takiben alikvatlanarak çalışma bitiminde analizler yapılana kadar -80°C’ de saklandı.

Hastaların diğer biyokimyasal değerleri (Hemogram, AKŞ, kreatinin, lipitler) hasta dosyalarından kaydedildi. GFR değerleri CKD-EPI formülü ile hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, özgeçmiş, kullandıkları tedaviler),ponksiyon yeri, ponksiyon sayısı, işlem süresi, floroskopi süresi, kullanılan kontrast maddenin adı ve miktarı, X-ray dozu, sheath boyutu, kullanılan katater boyutları, ventrikülografi yapılıp yapılmadığı, sedasyon için verilen ilacın adı ve miktarı, kullanılan kokteylin içeriği, spazm olup olmadığı ve

olduysa spazm çözücü olarak ne yapıldığı, 2. Ve 48. saat muayenelerinde hematom/ekimoz/tromboz gibi komplikasyonların varlığı KAG sırasında, önceden hazırlanan ve tablo 3' te gösterilen çalışma formuna kaydedildi. KAG sonuçları ise laboratuvarında izlenerek normal koroner arterler, anlamlı darlık yapmayan KAH ve anlamlı darlık oluşturan KAH olarak 3 ana grupta kaydedildi.

Tüm örnekler tamamlandıktan sonra İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Hemogram ölçümünde, UniCel DX 800 DX8 cihazında (Beckman Coulter (UK) Ltd), kreatinin ölçümünde ise Cobas C501 kimya analizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Almanya) ticari kitler kullanıldı. Serum örneklerinde hs-CRP monoklonal anti-CRP kaplı latex mikropartiküllerin serumda bulunan CRP ile bağlanması sonucu oluşan antijen-antikor kompleksinin neden olduğu bulanıklık immunotürbidimetrik olarak Cobas C501 kimya analizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Almanya) ölçüldü. hs-CRP kiti için ölçüm referans değeri < 5. 0 mg/dl'dir. TNF α için ise The Invitrogen™ Human TNF-alpha Platinum ELISA BMS223/4 Kit kullanarak serum örneklerinde kantitatif (Thermo Fisher Scientific - Bender MedSystems GmbH, Viyana/Avusturya) ölçüm yapıldı. Normal kişilerin serumunda TNF-alpha ölçülemeyecek düzeydedir.

Tüm hastalara ponksiyon Seldinger tekniği ile deneyimli bir operatör tarafından yapıldı. Transradial KAG kolundaki tüm hastalara ponksiyon öncesi 2 mg iv Dormicum ile sedasyon sağlandı ve ponksiyondan hemen sonra 5000IU heparin ile 200mcg nitrogliserin içeren kokteyl uygulandı. Transradial KAG sonrası ponksiyon yerine TR bant (Terumo, Somerset, New Jersey) uygulanarak kanama kontrolü sağlandı.

TABLO 3: Çalışma formu

TARİH:

RADİAL/FEMORAL:

AD-SOYAD:

YAŞ:

CİNSİYET:

BOY-KİLO:

HT	
DM	
HL	
KBY	
GEÇ.PCI	
SİGARA	

ASA			
P2Y12	KLOP.	TICA.	PRAS.
STATIN			
BBLOKER			
ACEI/ARB			
KKB	DHP	NDHP	

EF	
KREATİNİN	
GFR	
HGB/HCT	
Hs-CRP	
Hs-TNF α	

PONKSIYON SAATİ				
PONKSIYON SAYISI				
PONKSIYON YAPAN KİŞİ SAYISI (2'DEN FAZLA İSE ALINMAYACAK)	1	2		
PONK. SIRASI	RR	LR	R->>L	
SHEATH BOYUTU	4F	5F	6F	
KOKTEYL	HEPARİN	DİLTİZEM	NİTRAT	
SEDASYON İLACI VE DOZU				
KATETER	SOL	SAĞ		
	JL 3.5	JR3.5		
	JL4.9	JR4.0		
	JL5.0	JR5.0		
	TIGER	TIGER		
KATETER DİĞER				
VENTRİKÜLOGRAFİ(VAR/YOK)				
X-RAY DOZU				
KONTRAST MARKASI	OMNIPAQUE	DİĞER		
KONTRAST DOZU				
İŞLEM SÜRESİ				
SKOPİ SÜRESİ				
SPASM?(VAR/YOK)				
SPASM TEDAAVİ	NİTRAT	ANESTEZİ	HOT PACK	KKB

2.SAAT Hs-TNF α			
2.SAAT MUAYENE	HEMATOM	EKİMOZ	TROMBOZ(NABİZ)

48.SAAT Hs-CRP			
48.SAAT MUAYENE	HEMATOM	EKİMOZ	TROMBOZ(NABİZ)

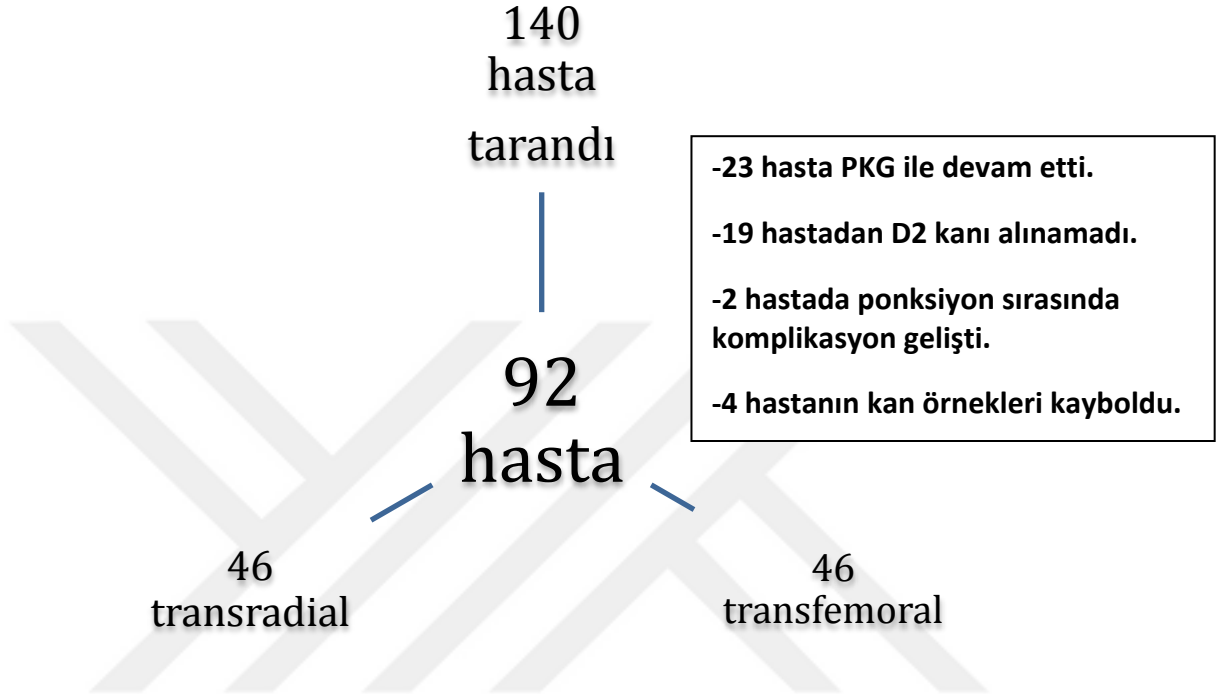
IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 23. 0 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım koşulunu sağlayan parametreler, iki bağımsız gruba göre karşılaştırıldığına Student t testi kullanıldı, koşulu sağlamayan ve 2 bağımsız gruba göre karşılaştırılan parametreler için de Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik yapıdaki değerlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare (χ^2) analizi uygulanarak bağımsızlık kontrolü gerçekleştirildi. 0. Saat, 2.saat ve 48. Saat hs-CRP, TNF α Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.

V. BULGULAR

Çalışmaya alınması planlanan 140 hastadan, 23 hasta PKG ile devam ettiği için, 19 hasta 48.saat kanları alınamadığı için ve 2 hasta ponksiyon sırasında gelişen komplikasyonlar nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 96 kişilik hasta popülasyonunda 42 kadın, 54 erkek hasta kaydedildi(%43. 8-%56. 3, p:0.21).

TABLO 4: Hasta tarama ve alınma süreci akış şeması



Transradial ve transfemoral grup arasında kadın cinsiyet sırasıyla %37.5 ve %50 saptandı(p:0.21) Çalışma hastalarının yaş ortalaması 57.1 ± 9.57 olarak hesaplandı ve her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Bazal demografik ve prosedürle ilişkili özellikler Tablo 3, 4 ve 5 olarak özetlendi. Her iki grup bazal demografik özelliklerden HT, DM, HL, KBY, geçirilmiş PKG öyküsü, GFR, BMI, LVEF, Triglicerid(TG), LDL ve Hb değerleri açısından benzer değerlere sahip olup, sadece sigara içme oranı transradial KAG kolunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı(%18.8-%7.3, $p<0.05$).

TABLO 5: Bazal demografik özellikler

Komorbidite	Radial	Femoral	P değeri
Kadın cinsiyet (%)	37.5	50.0	0.21
HT (%)	72.9	68.8	0.65
DM (%)	47.9	33.3	0.14
HL (%)	50.0	39.6	0.30
KBY (%)	2.1	2.1	1.0
PKG öyküsü (%)	6.3	10.4	0.27
Sigara (%)	18.8	7.3	0.01
Yaş (yıl)	57.1±8. 5	57.1±10. 6	0.99
GFR (ml/dk)	95.4±20. 4	93.8±18. 0	0.67
Htc (%)	40.7±4. 4	38.9±5. 1	0.07
BMI	28.8 (20. 8-52. 8)	30.3 (21.3-48.7)	0.33
LVEF	60 (30-60)	60 (20-60)	0.59
Hb	14 (10.8-18.0)	13.4 (11.1-19.0)	0.31
Yaş (yıl)	57.1± 8. 5	57.1±10. 6	0.99
LDL(mg/dl)	133±43	143±45	0.33
TG(mg/dl)	161±73	154±80	0.72

Gruplar arasında bazalde kullanılan medikal tedaviler açısından da anlamlı bir fark görülmedi.

TABLO 6: Bazal medikal tedavi

Medikal Tedavi	Radial	Femoral	P değeri
ASA (%)	41.7	35.4	0.52
Klopidogrel (%)	10.4	12.5	0.74
Tikagrelor (%)	0.0	1.0	0.23
Statin (%)	37.5	33.3	0.66
BB (%)	41.7	33.3	0.39
RAAS (%)	50.0	52.1	0.83
DHP (%)	14.6	16.7	0.77
NDHP (%)	1.0	0.0	0.23

TABLO 7: Prosedürle ilişkili özellikler

Parametre	Transradial	Transfemoral	P değeri
Ponksiyon sayısı (%)			
• Tek ponksiyon	70.8	75.0	
• Multiple ponksiyon	29.2	25.0	
			0.139
Sheath Boyutu(%)			
• 5F	18.8	0.0	
• 6F	81.2	100.0	
			0.000
Katater sol (%)			
• 3.5	33.3	2.1	
• 4.0	31.3	95.8	
• 5.0	2.1	2.1	
• Tiger	33.3	0.0	
Katater sağ (%)			
• 3.5	12.5	0.0	
• 4.0	58.3	97.9	
• 5.0	2.1	2.1	

Tiger	12.5	0.0	
Spazm (%)	8.3	1.0	0.009
X Ray dozu(Gy)	706.5 (241.7-2162)	687.9 (303.6-1228)	0.24
Kontrast miktarı(mL)	70 (30-130)	50 (20-100)	0.03
İşlem süresi(dk)	10.5 (4-33)	10 (4-21)	0.14
Skopi süresi(dk)	4.5 (1.5-17.2)	3.4 (1.0-8.2)	0.000

Transradial ve transfemoral grupta ponksiyon sayıları ve ponksiyon yapan kişi sayısı arasında anlamlı fark bulunmadı(p:0,139, p:1,0). Transradial KAG' de kullanılan sol kateterler kullanım miktarına göre azalan sırayla Tiger, Judkins Left (JL) 3.5, JL 4.0 ve JL 5.0(%33.3, %33.3, %31.3 ve %2,1); transfemoral KAG' de kullanılan sol kateterler ise JL 4.0, JL 3.5 ve JL 5.0 (%95.8, %2.1 ve %2.1) olarak saptandı. . Transradial KAG de kullanılan sağ kateterler ise kullanım miktarına göre azalan sırayla JL 4.0, Tiger, JL 3.5 ve JL 5.0(%58.3, %12.5, %12.5 ve %2.1); transfemoral KAG' de kullanılan sağ kateterler ise JL 4.0 ve JL 5.0(%97.9 ve %2.1) olarak saptandı. Her iki grupta da ventrikülografi yapılma oranı %4.2 olarak hesaplandı.

Her iki kolda işlem süresi hemen hemen birbirine yakın olmasına karşılık, transradial KAG kolunda skopi süresi anlamlı olarak daha uzun saptandı. (4.5 dk-3.4 dk, p<0.05). Fakat hem her iki subgrupta, hem de genel popülasyonda skopi süresi inflamasyonla ilişkili bulunmadı. X-ray dozu transradial KAG hastalarında daha yüksek olma eğiliminde ölçülmesine rağmen anlamlı fark görülmedi(706.5 Gy- 687.9 Gy, p:0.24). Kullanılan kontrast miktarı ise transradial KAG grubunda 70 mL ile transfemoral KAG grubuna göre(50 mL) anlamlı yüksek saptandı(p:0.03). Transradial KAG hastalarında %8. 3 oranında spazm olduğu ve tedavide hepsi eşit oranda (%2.1) olmak üzere nitrogliserin+ sıcak su torbası, nitrogliserin+ KKB, dormicum+ KKB ya da KKB+ sıcak su torbası kullanıldığı görüldü.

TABLO 8: Transradial ve Transfemoral KAG 2. Saat muayenelerinin karşılaştırılması

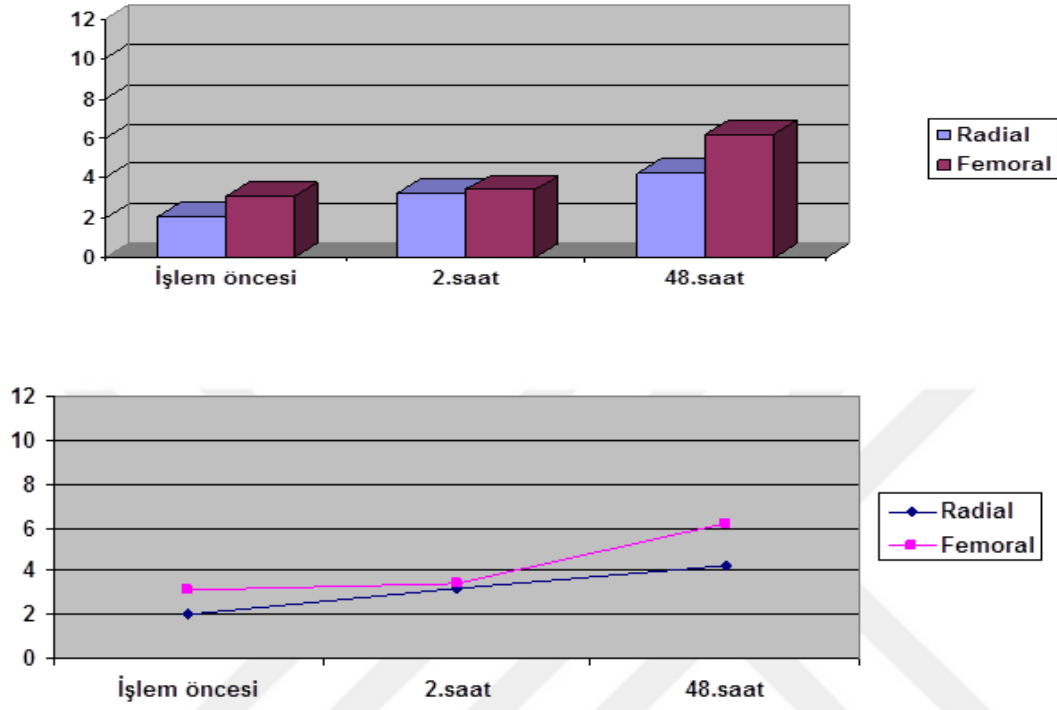
Komplikasyon(%)	Transradial	Transfemoral	p değeri
Hematom	%2.2	%6.5	0.434
Ekimoz	%0	%10.9	0.058
Tromboz	%2.2	%0	-
Komplikasyon	%4.4	%17.4	0.036

2. saat muayenede radial ponksiyonlarda 1 adet hematom(%2.2), 1 adet tromboz(%2.2) ve 1 adet hematom+ ekimoz(%2.2) görülürken; femoral ponksiyonlarda 3 adet hematom(%6.5), 5 adet ekimoz(%10.9) ve 2 adet hematom+ ekimoz(%4.3) vakası görüldü($p<0.05$). 48. saat muayenede radial ponksiyonlarda 1 adet hematom(%2.2) ve 1 adet tromboz(%2.2) devam ederken,2 adet ekimoz(%4.3) vakası görüldü. 48.saat femoral ponksiyon sonrası kontrolde ise 3 adet hematom(%6.5), 3 adet ekimoz(%6.5) ve 3 adet hematom+ ekimoz(%6.5) vakası görüldü($p>0.05$).

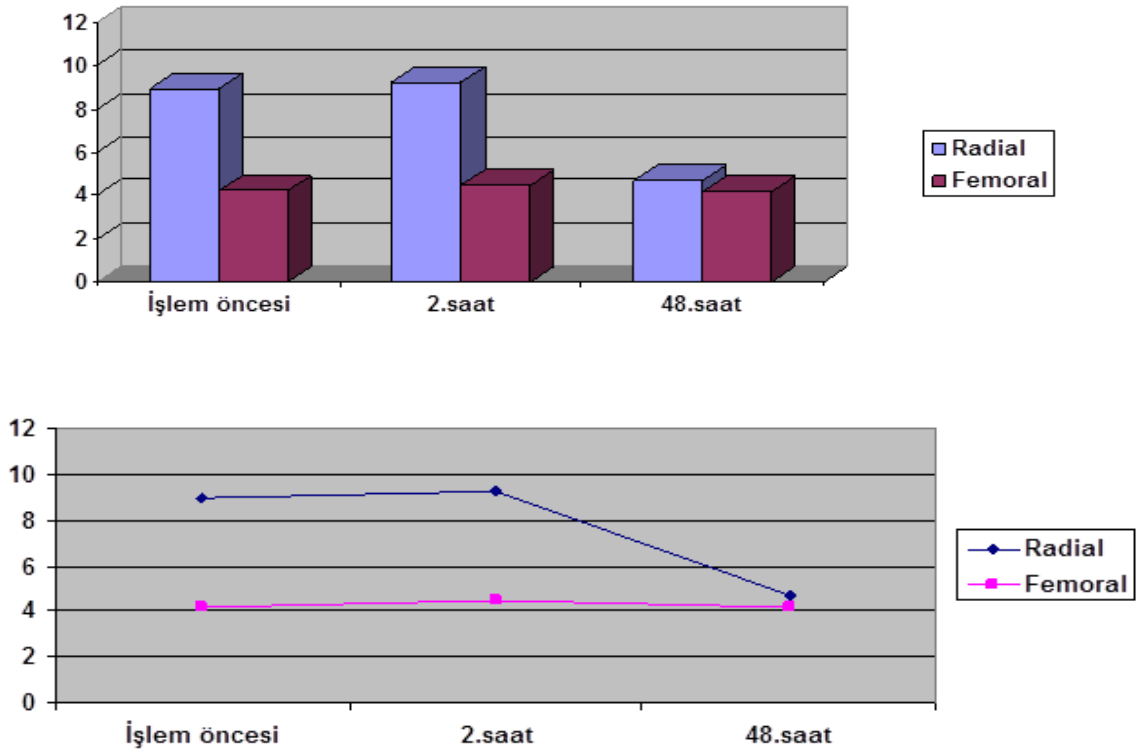
Transradial KAG kolunda %18,8 oranında 5F, %81,2 oranında 6F sheath kullanılırken, transfemoral KAG kolunda tüm hastalarda 6F sheath kullanıldığı görüldü. Transradial grupta 6F katater kullanılmasının 2. Saat TNF α yüksekliği ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterildi($p:0.03$).

Biyokimyasal analizler sonucunda bazal hs-CRP ve TNF α düzeylerinin medyan değeri sırasıyla transfemoral KAG hastalarında 3. 1 mg/dl ve 4. 21 pg/dl; transradial KAG hastalarında ise 2.03 mg/dl ve 8.95 pg/dl ölçüldü.

TABLO 9: Tüm hasta popülasyonumuzda hsCRP seyri



TABLO 10: Tüm popülasyonumuzda TNF α seyri



KAG sonrası hem tüm grupta hem de transradial ve transfemoral altgrupta inflamasyonun anlamlı derecede arttığı gösterildi.

TABLO 11: KAG öncesi ve sonrası hs-CRP değişimleri

Popülasyon, median	KAG öncesi hsCRP	KAG sonrası hsCRP	P değeri
Tüm grup,	2.67(0.29-21.47)	5.29(0.43-116.35)	0.000
Transfemoral grup	3.11(0.320-21.47)	6.26(0.84-75.17)	0.000
Transradial grup	2.03(0.29-17.99)	4.22(0.43-116.35)	0.000

TABLO 12: KAG öncesi ve sonrası TNF α değişimleri

Popülasyon, median	KAG öncesi TNFα	KAG sonrası TNFα	P değeri
Tüm grup,	4.96(2.24-11.78)	5.08(2.27-16.02)	0.000
Transfemoral grup	4.21(2.24-10.63)	4.49(2.27-11.05)	0.001
Transradial grup	8.95(2.42-11.78)	9.23(2.47-16.02)	0.026

TABLO 13: Transfemoral ve Transradial yaklaşımla KAG sonrası 0, 2 ve 48. Saat hs-CRP ve TNF α değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Transfemoral	Transradial	p değeri
CRP 0.s(mg/dl)median	3.1(0.32-21.47)	2.03(0.29-17.99)	0.12
CRP 2.s(mg/dl)median	3.4(0.31-52)	3.23(0.41-122.63)	0.5
CRP 48.s(mg/dl)median	6.2(0.84-75)	4.22(0.43-116.35)	0.07
CRP Δ 0- 2(mg/dl)median	0.2(-0.26-37)	0.27(-0.45-120.27)	0.16
CRP Δ 0-48 (mg/dl)median	3.4(-3.24-71.68)	1.77(-3.44-113.99)	0.16
TNF α 0.s (pg/dl)median pg/dl	4.21(2.24-10.63)	8.95(2.42-11.78)	0.01
TNF α 2.s (pg/dl)median pg/dl	4.49(2.27-11.05)	9.23(2.42-16.02)	0.01
TNF α 48.s(pg/dl)median pg/dl	4.17(1.19-19.70)	4.69(188-13.50)	0.68
TNF α Δ 0- 2(pg/dl)median pg/dl	0.145(-1.03-0.99)	0.052(-1.18-2.72)	0.61
TNF α Δ 0- 48(pg/dl)median pg/dl	0.348(-10.48-14.56)	-4.74(-807-10.15)	0.15

Her iki çalışma kolu arasında bazal, 2. saat ve 48. saat hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda 0-2 saat ve 0-48 saat artış miktarları olan Δ düzeyleri arasında da anlamlı fark görülmedi. Hem bazal ve hem de 2. saat TNF α düzeyleri ise transradial KAG kolunda anlamlı olarak daha yüksek ölçüldü(p:0.01). 48. Saat TNF α ve 0-2 saat ve 0-48 saat Δ düzeyleri arasında da anlamlı fark görülmedi.

LDL düzeyi tüm gruplarda bazal hs-CRP ve TNF α düzeylerine etkili görülmezken; TG düzeyi bazal TNF α düzeyi yüksekliği ile ilişkili bulundu.

Sigara içmek ne tüm çalışma popülasyonunda ne de alt grup analizlerinde bazal TNF α ve hs-CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmadı.

TABLO 14 Sigara içen hasta popülasyonunda bazal hs-CRP ve TNF α üzerine etkisi

Parametre	Transradial	Transfemoral	P değeri
TNFα 0.s (pg/dl) median	4.2(2.2-10.6)	8.9(2.4-12.7)	0.505
CRP 0.s(mg/dl)median	3.1(0.4-21.4)	2.0(0.2-17.9)	0.814

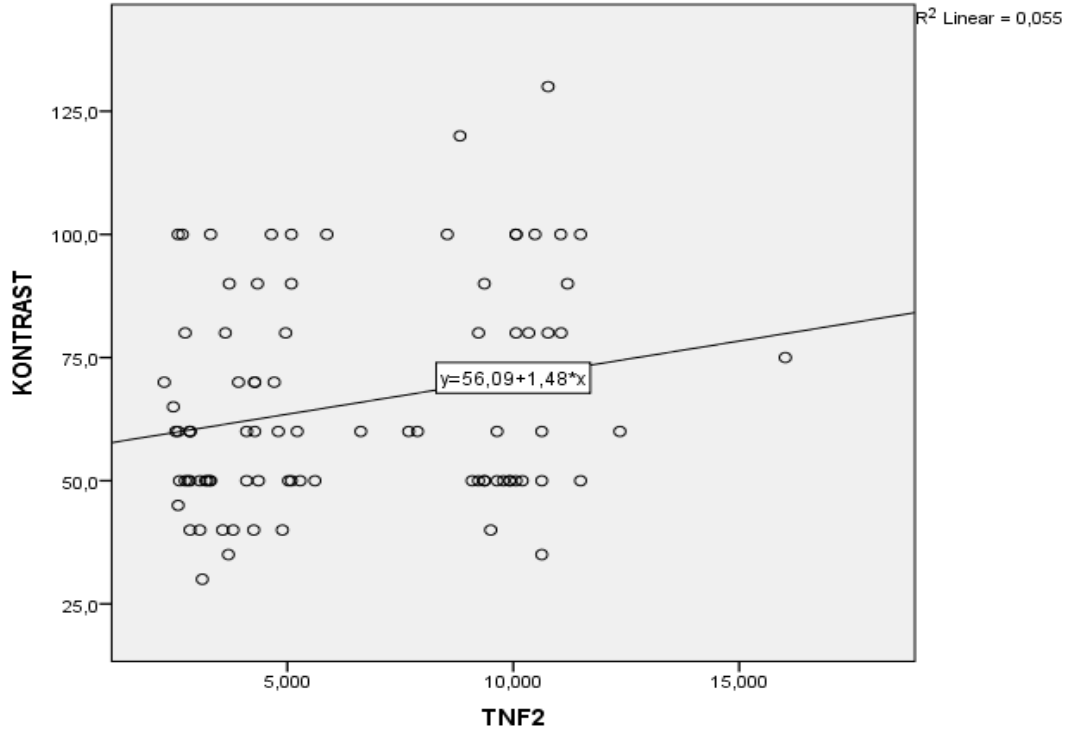
KAH ciddiyeti ile inflamasyon belirteçlerinin bazal değeri ve yükselişi arasında anlamlı fark görülmedi.

TABLO 15: KAH ile KAG öncesi ve sonrası inflamasyon ilişkisi

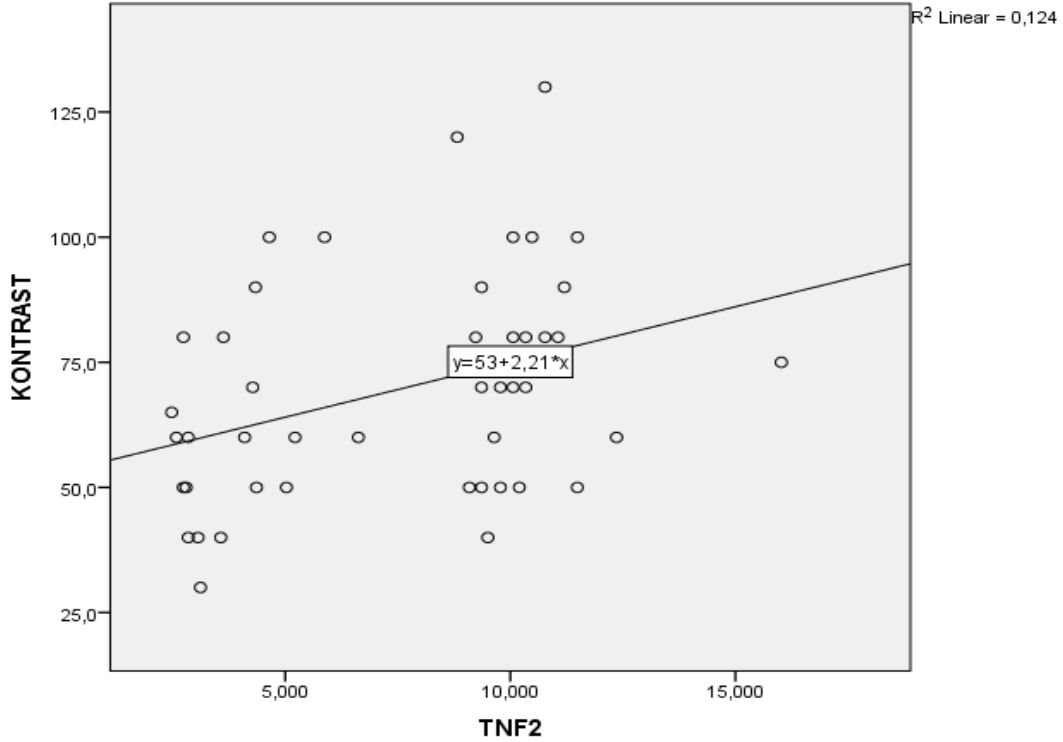
Parametre	KAH(-)	KAH(+)	P değeri
TNF α 0.s (pg/dl) median	4.96(2.2-11.7)	4.99(2.37-10.91)	0.83
TNF α 2.s (pg/dl) median	5.08(2.27-16.02)	5.85(2.47-11.20)	0.97
CRP 0.s(mg/dl) median	2.85(0.29-17.99)	1.81(0.41-21.47)	0.62
CRP 48.s(mg/dl) median	4.45(0.61-116.35)	4.91(0.43-69.37)	0.83

Kontrast miktarındaki artış tüm hasta popülasyonunda inflamasyonla anlamlı olarak ilişkili bulunmakla birlikte spearman korelasyon analizi ile 2. Saat TNF α düzeyindeki yükselişi %0.5 açıklayabildiği görüldü(r^2 :0.055). Transfemoral KAG kolunda kontrast miktarı ile inflamasyon parametreleri arasında anlamlı ilişki görülmezken, transradial KAG grubunda genel popülasyona benzer şekilde anlamlı ilişki saptandı(p :0.011). Yapılan korelasyon analizi ile kontrast miktarındaki artışın transfemoral KAG' de 2. Saat TNF α düzeylerindeki artışı %12 oranında açıklayabildiği görüldü.

ŞEKİL 7: Tüm grupta kontrast miktarı ile 2. Saat TNF α ilişkisini gösteren nokta dağılım grafiği



ŞEKİL 8: Transradial KAG alt grubunda kontrast miktarı ile 2. Saat TNF α ilişkisini gösteren nokta dağılım grafiği



VI. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada koroner anjiyografinin oluşturduğu inflamasyon yanıtının giriş şeklinden bağımsız olduğu, radial ve femoral yoldan yapılan tanısal anjiyografinin benzer düzeyde inflamasyona neden olduğu karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

İnflamasyonun ateroskleroz gelişiminde anahtar rolü olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle KAH olan tüm hastalarda sistemik inflamatuvar yanıtı artıracak etkenlerden kaçınılmaya çalışılmaktadır.

Sistemik biyolojik inflamatuvar yanıt yükselişi AKS hastalarında gösterilmiş⁵⁵ ve SAP hastalarında da aterosklerotik plak progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁶ Her iki hasta grubunda da bazal CRP yüksekliği kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Basitçe CRP yüksekliği devam eden inflamasyonu ve ateroskleroz gelişimini göstermektedir. Fakat güncel çalışmalar göstermektedir ki; CRP aterosklerotik sürece hem direkt klasik yoldan kompleman sistemini aktive ederek hem de monositleri uyarıp prokoagülan etkiyi başlatarak doğrudan etki etmektedir.²³

Literatürde PKG yapılmaksızın, sadece KAG ile sistemik inflamatuvar yanıtın artıp artmadığını inceleyen az sayıda hasta sayısı içeren 4 çalışma mevcuttur. SAP tanılı 26 hastalık küçük bir hasta popülasyonunda, transfemoral yolla yapılan hem KAG hem PKG işlemlerinin 24. ve 48. saat CRP düzeylerinde benzer düzeyde anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir.¹³ Aynı çalışma IL-6 düzeyindeki yükselişi de göstererek sonuçlarını kuvvetlendirmiştir ama TNF α düzeylerinde yükselme görülmemiştir. Biz de çalışmamızda benzer şekilde hem transfemoral hem transradial KAG ile hs-CRP düzeyinde anlamlı düzeyde arttığını gösterdik. Fakat yukarıda belirtilen çalışmadan farklı olarak KAG ile TNF α düzeylerinde de anlamlı artış olduğunu gösterdik. 96 stabil angina pectoris (SAP) tanılı, bazal CRP seviyeleri negatif olan hastayı içeren bir diğer çalışmada ise transradial yolla yapılan KAG sonrası CRP düzeylerinde hafif ama anlamlı artış olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Mariama ve arkadaşlarının bu çalışmasında ikinci saat ve ikinci gün kontrollerinde hiçbir hastada komplikasyon saptanmamıştır. Fakat inflamatuvar biyolojik belirteçlerdeki etkilenmeyi transradial ve transfemoral KAG arasında karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, ilk kez, PKG olmaksızın KAG, SAP tanılı ardışık transfemoral ve transradial hasta gruplarında biyolojik inflamatuvar yanıtı tetikleme açısından prospektif olarak karşılaştırılmıştır.

Transradial ve transfemoral KAG yöntemlerini karşılaştıran The RADIAL-CABG (RADIAL Versus Femoral Access for Coronary Artery Bypass Graft Angiography and Intervention) çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde, bizim çalışmamızda transradial KAG' de kullanılan kontrast miktarı ve floroskopi süresi anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. X-ray dozu ise transradial KAG kolunda daha yüksek olmakla birlikte anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar KBY ve kalp yetersizliği hastalarında transradial yöntem tercih edilirken kontrast nefropatisi ve volüm yüklenmesini göz önünde bulundurmak gerektiğini düşündürmektedir.

Ayrıca kontrast miktarındaki artış, hem tüm hasta popülasyonunda hem de transradial KAG hastalarında inflamasyonla ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin transfemoral KAG alt grubunda görülmemesi, transradial KAG grubunda radial arter trasesi boyunca kontrollü ilerleyebilmek adına verilen kontrast maddenin küçük damarlara verdiği hasarla ilişkili düşünülmüştür.

Her iki çalışma kolu arasında bazal, 2. saat ve 48. saat hs-CRP düzeyleri ve 0-2 saat ve 0-48 saat Δ düzeyleri arasında da anlamlı fark görülmezken bazal ve 2. saat TNF α düzeyleri ise transradial KAG kolunda anlamlı olarak daha yüksek ölçüldü(p:0,01). 48. Saat TNF α ve 0-2 saat ve 0-48 saat Δ düzeyleri arasında da anlamlı fark görülmedi. hs-CRP yükselişi ile desteklenmeyen ve 0-2 saat Δ değerinde de anlamlı artışın eşlik etmediği 2. Saat TNF α yükselişi kontrast miktarının, sheath boyutunun ve skopi süresinin yüksekliği ile istatistiksel olarak yeterince güçlü açıklanamaması nedeniyle bazal TNF α değerinin yüksek olması ile ilişkilendirildi. Sigara ve TNF α arasındaki pozitif ve güçlü ilişkiyi kanıtlayan pek çok çalışma göz önünde bulundurularak transradial KAG hasta popülasyonunda sigara içiciliğinin anlamlı yüksek olmasının bazal TNF α yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşünüldü. ⁵⁷Bu etkileşmeyi kontrol etmek adına yapılan korelasyon analizinde sigara içen ve içmeyen hastaların bazal TNF α düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sigara ve TNF α düzeyleri arasında, diğer çalışmaların aksine bir

sonuç çıkmasının hasta popülasyonumuzda sadece 24 adet sigara içen hasta olmasıyla ilişkili olabileceği düşünöldü.

Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak transradial KAG kolunda hs-CRP değerlerinin anlamlı yüksek çıkmamasının iki nedenle ilişkili olabileceği düşünöldü. Öncelikle bu iki yöntemi karşılaştıran az sayıda retrospektif çalışmada işlem sonrası hematom, ekimoz ve tromboz gibi komplikasyon gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 2.saat muayene femoral ponksiyon yapılan grupta hematom ve ekimozun anlamlı olarak daha yüksek olması hs-CRP düzeylerinin de transradial KAG ile benzer seviyede yükselmesini açıklayabilmektedir. İkinci olarak; pek çok merkezde ilk olarak yeni öğrenen hekime ponksiyon denetilmesi geleneği, 2-3 kez tekrarlayan ve travmatik başarısız ponksiyonlara neden olmaktadır.⁵⁵ Bizim çalışmamızda ise yöntem kısmında da belirtildiği üzere transradial ponksiyonlar ya ilk olarak ya da ilk deneme sonrası deneyimli invaziv kardiyolog tarafından yapılmıştır. Transradial KAG kolunda inflamasyon belirteçleri daha az oranda yükselmesi; tecrübeli operatörün radial ponksiyon ve devamında transradial KAG' i yapması ile açıklanabilir.

Bu çalışma bizlere daha önce transfemoral ve transradial KAG yöntemlerini karşılaştıran çalışmaların sonuçlarının aksine deneyimli operatörler ile yapıldığında transradial yöntemde biyolojik inflamatuvar belirteçlerin transfemoral yol ile benzer düzeylerde yükseldiğini düşündürmektedir. Bu sonuç kanama ve vasküler komplikasyonlarının az görülmesi, hasta konforu, mortalite oranlarının düşük saptanması, antikoagölan kullanan hastalarda daha güvenli olması, hastanede yatış ve takip süresinin kısa olması ve hastaların transfemoral yöneteme kıyasla transradial yöntemde daha mutlu olmaları nedeniyle tercih edilir hale gelen transradial KAG yöntemine karşı inflamasyon konusundaki soru işaretlerimizi azaltabilmesi açısından önemlidir.

Diğer pek çok inflamasyon belirtecindeki değişikliklerin göz önünde bulundurulamaması ve KAG sonrası inflamasyon yanıtındaki bu artışın klinik sonuçlarının bilinmemesi ise çalışmamızın kısıtlamalarıdır.

SONUÇ

Tanısal koroner anjiyografinin kendisi de PKG yapılsa bile belli bir düzeyde sistemik inflamasyon belirteçlerinde artışa neden olmaktadır. Radial ve femoral yaklaşımlarda benzer olan bu artış kullanılan kontrast miktarı ve radial yaklaşımda kılıf boyutu ile ilişkili görülmektedir. Tanısal girişime bağlı bu sistemik inflamasyon yanıtına etkili faktörleri daha kesin belirleyebilmek ve bu artışın prognoza etkisini belirlemek için daha geniş çaplı çalışmalar gereklidir. Eldeki bulgularla kontrast miktarının mümkün olduğunca kısıtlı tutulması ve radial yaklaşımda küçük çaplı kılıf tercihinin önemine işaret etmektedir.

VII.KAYNAKLAR

¹ Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993;88:358–63.

² Kloner RA, Giacomelli F, Alker KJ, et al. Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischaemia/reperfusion. *Circulation* 1991;84:1758–72.

³ Itoh T, Mizuno Y, Harada E, et al. Coronary spasm is associated with chronic low-grade inflammation. *Circ J* 2007;71(1):1074-1078 [PubMed: 17587713].

⁴ Forssmann-Falck R. Werner Forssmann: a pioneer of cardiology. *Am J Cardiol.* 1997 Mar 1. 79(5):651-60.

⁵ Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989 Jan. 16(1):3-7.

⁶ Kiemeneij F, Laarman GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993 Oct. 30(2):173-8.

⁷ Azar RR, McKay RG, Kierman FJ, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol* 1997;80:1476-8

⁸ Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:515-8

⁹ Versaci F, Gaspardone A, Tamai F, et al. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:92-5, A8.

¹⁰ Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, et al. Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2001;104:163-7

- ¹¹ Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998;98:2370-6
- ¹² Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000;21:1152-8
- ¹³ Goldberger A, Zinder O, Zdoroviyak A, et al. Diagnostic coronary angiography induces a systemic inflammatory response in patients with stable angina. *American Heart Journal*. 2003;146:819-823
- ¹⁴ Mariama A, Florence H, Sylvain A, Jean-Paul C, et al. Systemic inflammation after transradial coronary angiogram: statistically (but not clinically) significant? *Journal of Cardiology and Therapy*. 2016;3(1);495-499
- ¹⁵ Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504
- ¹⁶ Davies MJ. Pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–6.
- ¹⁷ Schewenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesion in cholesterol fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1989;9:908-918.
- ¹⁸ Libby P, Warner SJ, Saloman RN, Brinyi LK. Production of platelet derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *NEJM* 1988;318: 1493-1498.
- ¹⁹ Ritchie ME. Nuclear factor-kB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 1998;98:1707–13.
- ²⁰ Biasucci LM, D’Onofrio G, Liuzzo G, et al. Intercellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischaemia. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:611–6.
- ²¹ Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, et al. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1981;304:685–91.

- ²² Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–9.
- ²³ Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–24.
- ²⁴ Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513–20.
- ²⁵ Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
- ²⁶ Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144: 1012– 1017.
- ²⁷ Popma JJ. Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Imaging. In Braunwald Heart Disease, Zipes, Libby, Bonow (eds), 7th. Ed, 2005; pp: 440-41.
- ²⁸ Baim DS, Grossman W: Grossman' s Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006.
- ²⁹ Grier D, Hartnell G. Percutaneous femoral artery pncure: practice and anatomy. *Br J Radiol* 1990; 63: 602-4.
- ³⁰ Grossman W. Historical perspective and present practice of car diac catheterization. in Baim DS, Grossman W. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 7: 3 -14.
- ³¹ Davidson CL, Bonow RO. Cardiac catheterization. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Elsevier Saunders ; 2005; 7: 395-422.
- ³² Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–82.

- ³³ Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1362–8.
- ³⁴ Yatskar L, Selzer F, Feit F, et al. Access site hematoma requiring blood transfusion predicts mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:961–6.
- ³⁵ Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–20.
- ³⁶ Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2490–9.
- ³⁷ Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465–76.
- ³⁸ Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481–9.
- ³⁹ Mamas MA, Fraser DG, Ratib K, et al. Minimising radial injury: prevention is better than cure. *EuroIntervention* 2014;10:824–32.
- ⁴⁰ Barbeau GR, Arsenault F, Dugas L, Simard S, Larivière MM. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: comparison with the Allen’s test in 1010 patients. *Am Heart J* 2004; 147: 489-93.

⁴¹ Saito S, Ikei H, Hosokawa G, Tanaka S. Influence of the ratio between radial artery inner diameter and sheath outer diameter on radial artery flow after transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 46: 173-8.

⁴² Kwok CS, Rashid M, Fraser D, et al. Intra-arterial vasodilators to prevent radial artery spasm: a systematic review and pooled analysis of clinical studies. *Cardiovasc Revasc Med* 2015;16:484–90.

⁴³ Jolly SS, Cairns J, Niemela K, et al. Effect of radial versus femoral access on radiation dose and the importance of procedural volume: a substudy of the multicenter randomized RIVAL trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:258–66

⁴⁴ Dominici M, Diletti R, Milici C, et al. Left radial versus right radial approach for coronary artery catheterization: a prospective comparison. *J Interv Cardiol* 2012;25:203–9.

⁴⁵ Norgaz T, Gorgulu S, Dagdelen S. Arterial anatomic variations and its influence on transradial coronary procedural outcome. *J Interv Cardiol* 2012;25:418–24.

⁴⁶ Guedes A, Dangoisse V, Gabriel L, et al. Low rate of conversion to transfemoral approach when attempting both radial arteries for coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a study of 1,826 consecutive procedures. *J Invasive Cardiol* 2010;22:391–7.

⁴⁷ Bertrand OF, Rao SV, Pancholy S, et al. Transradial approach for coronary angiography and interventions: results of the first international transradial practice survey. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1022-31.

⁴⁸ Cubero JM, Lombardo J, Pedrosa C, et al. Radial compression guided by mean artery pressure versus standard compression with a pneumatic device (RACOMAP). *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:467–72.

⁴⁹ Spaulding C, Lefevre T, Funck F, et al. Left radial approach for coronary angiography: results of a prospective study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:365–70.

- ⁵⁰ Pancholy SB. Comparison of the effect of intra-arterial versus intravenous heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am J Cardiol* 2009;104:1083–5.
- ⁵¹ Rathore S, Stables RH, Pauriah M, et al. Impact of length and hydrophilic coating of the introducer sheath on radial artery spasm during transradial coronary intervention: a randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:475–83.
- ⁵² Takahashi T, Anzai T, Kaneko H, et al. Increased C-reactive protein expression exacerbates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H1795-1804.
- ⁵³ Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99:44-52.
- ⁵⁴ Rogers C, Welt FG, Karnovsky MJ, Edelman ER. Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits. Coupled inhibitory effects of heparin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16:1312-1318.
- ⁵⁵ Ming Guo, Minghui Hao, Yu Tang. Relationships among serum IL-6, TNF- α , CRP and coronary artery lesion in patients with acute myocardial infarction. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(7):6987-6992
- ⁵⁶ Seifarth H, Schlett CL, Lehman SJ, et al. Correlation of concentrations of high-sensitivity troponin T and high-sensitivity C-reactive protein with plaque progression as measured by CT coronary angiography. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2014;8:452-458.
- ⁵⁷ Florin Petrescu, Sebastian Cosmin Voican, Isabela Silosi. Tumor necrosis factor- α serum levels in healthy smokers and nonsmokers. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2010;5 217–222