

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RADİAL ARTER YOLU İLE KORONER ANJİOGRAFİ YAPILAN
HASTALARDA RADİAL ARTERDE OLUŞABİLECEK ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNUN AKIM ARACILI VAZODİLATASYON İLE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Bahar TEKİN TAK

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Sibel TURHAN

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini hissettiğim ve onun yetiştirdiği bir uzman olarak her zaman gurur duyacağım çok saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Çetin Erol'a teşekkür ederim.

Tezimin fikir aşamasında ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sadi Güleç'e ve uzmanlık eğitimim boyunca bana emek veren bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde ve tezimin hazırlanması aşamasında hiçbir yardımını esirgemeyen, bilgi ve becerisi ile her zaman örnek aldığım ve almaya devam edeceğim çok değerli hocam, ablam Prof. Dr. Sibel Turhan'a çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca abla şefkati ile her zaman desteğini hissettiğim hocam Doç. Dr. Cansın Tulunay Kaya'ya, bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan sevgili uzmanlarım Uzm. Dr. Demet Menekşe Gerede, Uzm. Dr. Özgür Ulaş Özcan, Uzm. Dr. Hüseyin Göksülük ve Uzm. Dr. Kutay Vurgun' a teşekkür ederim. Dostluğunu ve yardımseverliğini her zaman yanımda hissettiğim canım arkadaşım Dr. Elif Ezgi Üstün'e, tezimin hazırlık sürecinde desteğini esirgemeyen değerli hemşiremiz Selda Yıldırım'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm sağlık personelimize teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her daim destek ve güvenlerini hissettiğim canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin hazırlık sürecinde kendisinden çaldığım zamana gösterdiği sabır ve destekleri için canım eşim Sercan Tak'a ve biricik oğlum Kağan Tak'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR ve GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Endotel ve Fonksiyonları	3
2.2. Endotel Disfonksiyonu.....	13
2.3.Endotel Disfonksiyonunu Belirlemede Kullanılan Tanı yöntemleri.....	15
2.4.Transradial Koroner Anjiyografi	19
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1.Hasta Seçimi.....	36
3.2.Radial Arter Aracılığı ile Koroner Anjiyografi Yapılması	37
3.3. Ultrasonografik Görüntüleme	37
3.4. İstatistiksel Analiz.....	38
4.BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	46
6.ÖZET.....	51
7. SUMMARY	53
8.KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR DİZİNİ

AAV	Akım aracılı vazodilatasyon
ADMA	Asimetrik dimetil arjinin
AT-III	Antitrombin III
BH4	Tetrahidrobiopterin
CaM	Kalmodulin
DM	Diabetes mellitus
EDHP	Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
EDRF	Endotel kaynaklı gevşetici faktör
eNOS	Nitrik oksit sentetaz enzimi
ET-1	Endotelin
FMD	Flow mediated dilatation
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IMA	İnternal mammarian arter
IL-1	İnterlökin 1
KAG	Koroner anjiyografi
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKB	Kalsiyum kanal blokeri

LAD	Sol ön inen arter
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MI	Miyokard infarktüsü
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO	Nitrik oksit
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PECAM-1	Platelet endothelial cell adhesion molecule
PGI2	Prostasiklin
PKG	Perkütan koroner girişim
PTKA	Perkütan translüminal koroner anjiyografi
PWV	Pulse wave velocity
RCA	Sağ koroner arter
STEMI	ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü
TAFI	Trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü
TFI	Doku faktör inhibitörü
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
TSH	Tiroid stimulan hormon
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Endotel hücreleri tarafından NO üretimi	5
Şekil 2.2	Nitrikoksit sentaz (eNOS) aktivitesinin düzenlenmesi.....	6
Şekil 2.3	Fibrinoliz ve endotel hücresi	12
Şekil 2.4	Endotel disfonksiyonu	14
Şekil 2.5	Longitudunal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü.....	17
Şekil 2.6	Sfignomanometrenin ve transducerin yerleştirilmesi	18
Şekil 4.1	AAV sonrası sağ ve sol radial arterlerdeki değişim (%)	45
Şekil 4.2	NAV sonrası sağ ve sol radial arterlerdeki değişim (%)	45

TABLÖLAR ve GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 2.1	Transradial ve transfemoral yaklaşımların farkları	26
Tablo 4.1	Hastaların demografik verileri, tedavileri ve laboratuvar bulguları.....	41
Tablo 4.2	Radial arterlerde bazal ve 15. saniyedeki hızları	43
Tablo 4.3	Radial arter çap ve vazodilatasyon cevapları	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişimlerde femoral, brakial ve radial arterler girişim yolu olarak kullanılabilmeyle beraber; femoral arter genel olarak en çok tercih edilen yoldur. Radial arter yolu, femoral yaklaşıma oranla daha düşük vasküler giriş yolu komplikasyonu ve daha düşük kanama oranları nedeni ile son yıllarda oldukça artan düzeylerde tercih edilmeye başlanmıştır (1). Femoral girişim yolu bazı çalışmalarda %7.4'e kadar ulaşan vasküler giriş yolu ve kanama komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur (2). Hasta konforu, hastanede yatış ve takip süresinin kısa olması, işlem maliyetinin azalması da radial girişim yolunun diğer avantajlarıdır. Radial arter yolu ile koroner anjiyografi 1989 yılından beri femoral yaklaşıma alternatif olarak gittikçe artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Radial arterin yüzeysel seyirli olması kolay kompresyona izin vermekte ve kanama kontrolünü kolaylaştırmaktadır (3).

Radial arter ilk defa 1973 yılında Carpentier ve arkadaşları tarafından koroner bypass grefti olarak kullanılmış ve ven greftlerine oranla daha yüksek açıklık oranları nedeni ile son yıllarda sol internal mamarian arterden sonra ikinci sırada tercih edilen greft haline gelmiştir (4). Kullanıldığı ilk yıllarda erken dönem sonuçlarının olumsuz olmasına rağmen; 1990'lı yılların başlarından itibaren uygun vazospazm profilaksisi ve daha uygun cerrahi çıkartma tekniklerinin kullanılması ile daha başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Erken ve orta dönem takiplerde safen ven greftlerine oranla daha yüksek açıklık oranlarının saptanması nedeni ile kullanımı daha da yaygınlaşmıştır (5).

Radial arter kateterizasyonu sonrasında arterde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülebilmektedir. İşlem sonrasında radial arterde meydana gelen endotel hasarı endotelin vazodilatör ve vazokonstriktör özellikleri arasındaki dengeyi bozarak aterosklerozun oluşumu veya ilerlemesine yol açan süreci başlatabilir. Endotel en büyük endokrin organımızdır. Normal endotelde antitrombotik, vazodilatör,

antiinflamatuvar faktörlerle; protrombotik, vazokonstriktör ve proinflamatuvar moleküller denge halindedir. Bu dengenin bozulduğu hallerde endotel disfonksiyonu ortaya çıkar. Endotel disfonksiyonunun pek çok kardiyovasküler ve sistemik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aterogenez gelişiminde de erken dönem basamaklardan biri olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan birtanesi olan akım aracılı vazodilatasyon-FMD (Flow Mediated Dilation) ile endotel disfonksiyonu basit, ucuz ve noninvaziv olarak değerlendirilebilmektedir. Tezin bundan sonraki kısmında FMD' den akım aracılı vazodilatasyon (AAV) olarak bahsedilecektir.

Radial arterin koroner bypass grefti olarak kullanıldığı 34 hasta ile yapılan bir çalışmada, hazırlanmış radial arterin proksimal ve distal uçlarının histolojik incelemesinde; daha önce girişim uygulanmış radial arter distal ucunda anlamlı olarak daha fazla intimal hiperplazi, nekroz ve adventisyal inflamasyon saptanmıştır (6). Yapılan bir başka çalışmada sağ radial arter yolu ile koroner anjiyografi yapılan 32 hasta, işlem öncesinde, hemen sonrasında ve işlemden 9 hafta sonrasında AAV ile oluşabilecek endotel hasarı açısından incelenmiştir. Çalışma sonucunda radial arterde endotel disfonksiyonu geliştiğini gösteren AAV değerinde azalmanın olduğu gösterilmiş olup bu bozulmanın 9 hafta sonrasında da devam ettiği bildirilmiştir (7). Bu nedenle girişim uygulanan radial arterlerin koroner arter bypass grefti veya diyaliz fistülü olarak kullanılması ile ilgili çekinceler mevcuttur.

Radial arter kateterizasyonu sonrası uzun dönemde arterin yapısal ve vazodilatör özelliklerinde değişiklik olup olmadığını araştıran çalışmalar kısıtlı sayıda olup, hasta sayısı da oldukça az miktardadır. Biz çalışmamızda transradial yaklaşımla koroner anjiyografi sonrasında radial arterde oluşabilecek endotel disfonksiyonunu akım aracılı vazodilatasyon yöntemi ile araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Endotel ve Fonksiyonları

Endotel en büyük endokrin organımız olup, yetişkinlerde ağırlığı ortalama 2.5 kg, yüzey alanı da 6000 m² dir. Vasküler yatağın iç yüzeyini kaplayan ve vasküler homeostazın ana düzenleyicisi olan endotel; dinamik parakrin, endokrin ve otokrin bir organdır (8). Endotel damar duvarı ile dolaşan kan arasında tek sıra yassı epitel hücrelerinden oluşan fonksiyonel bir bariyer görevi görmektedir. Endotel fonksiyonları şu ana başlıklar altında sıralanabilir:

- Vasküler vazomotor regülasyonun sağlanması (Vazodilatör ve vazokonstriktör mediatör salınımı)
- Lökosit adezyonunun ve inflamasyonun kontrolü (Sitokin, büyüme faktörü sentezi ve salınımı, lipoprotein oksidasyonu, IL-1 salınımı)
- Trombolizis ve fibrinolizis arasındaki dengenin idamesi

2.1.1.Endotelin VazomotorTonusu Düzenleyici Fonksiyonları

Normal hemostatik koşullarda, endotel normal vasküler tonus ve kan akışkanlığını sağlamaktadır. Ayrıca endotel değişik fiziksel uyarılara karşı cevap verme kapasitesine sahiptir. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör madde Nitrik Oksittir (NO). 1980' li yıllardan önce, damarın kasılma ve gevşemesinden sorumlu esas mekanizmanın nörohümorale faktörlerin damar düz kasları üzerine olan etkileri ile olduğu düşünülüyordu. R.Furchgott ve arkadaşlarının 1980 yılında tavşan aortu üzerinde yaptıkları deney ile bu görüş terkedilmiştir (9). Bu çalışmada noradrenalin içeren bir ortama endoteli sağlam bir damar ile endotel dokusu bozulmuş başka bir damar yerleştirilerek, daha sonra deney ortamına asetilkolin eklenmiştir. Asetilkolin sonrası endotel dokusu sağlam olan damarda vazodilatasyon izlenirken, endotel dokusu bozulmuş damarda vazokonstriksiyon geliştiği gözlenmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da endoteli soyulmuş damarlar üzerine yerleştirilen sağlam

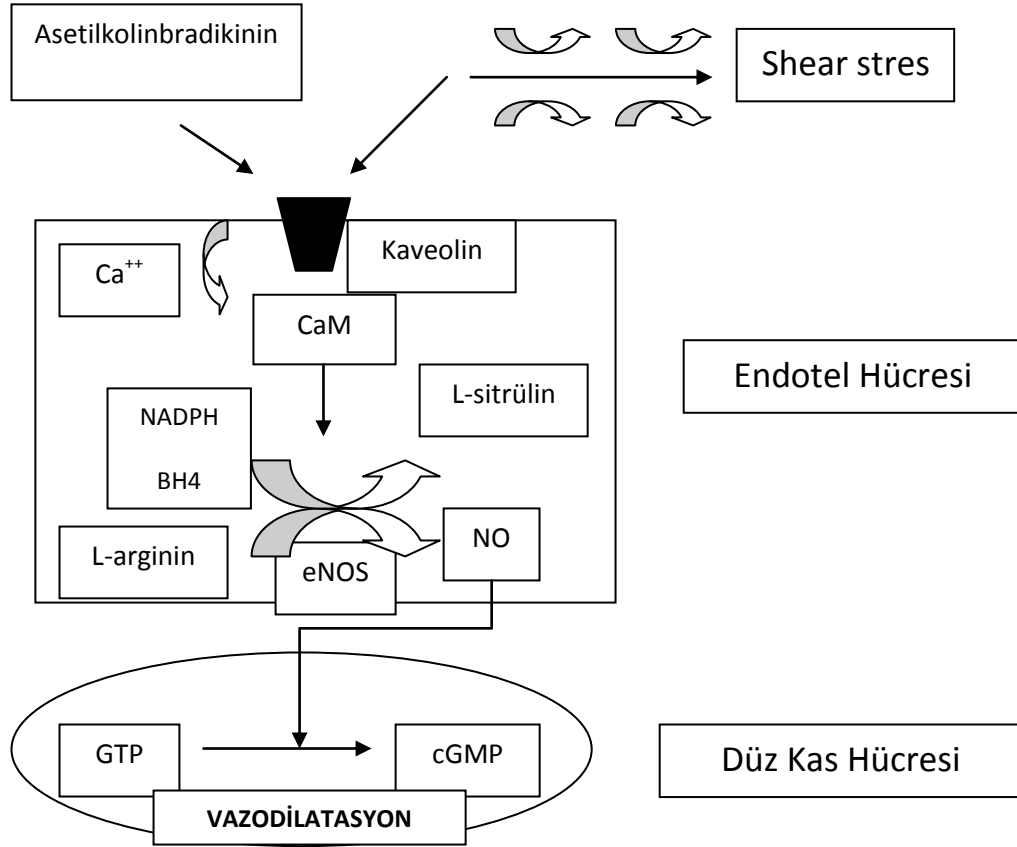
endotel dokusunun damarda vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir. Sonuç olarak endotel hücresi tarafından vazodilatör bir molekül salındığı görüşüne varılmıştır. Furchgott bu faktörü endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak isimlendirmiştir. EDRF ile NO'nun vazodilatör ve diğer özelliklerinin tamamen benzer olması nedeni ile EDRF'nin NO olduğu sonucuna varılmıştır.

Endotelden salgılanan ana vazodilatör madde NO'dur. Bunun yanında daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PGI₂) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör de (EDHF) salgılanmaktadır. Bu vazodilatörlere ek olarak vazokonstriktör etki gösteren anjiotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler ve trombosit aktive edici faktör (PAF) de endotelden salgılanmaktadır (9,10). Asetilkolin aracılığı ile endotelden NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenozindifosfat (ADP), adenozintrifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P ve trombin gibi birçok ajanın endotelden NO, EDHF, PGI₂ salgılattığı gösterilmiştir (9). Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Bu vazoaaktif ajanların damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirek vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Endoteli sıyrılmış veya hasarlanmış damarda söz konusu ajanların damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon şeklinde olacaktır.

2.1.2. Endotel Hücresinde Sentezlenen ve Salgılanan Vazoaaktif Maddeler

Nitrik Oksit (NO): Endotelden salgılanan ana mediatördür. NO sentez veya aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır. Bu endotel disfonksiyonunun ateroskleroz başta olmak üzere birçok patolojik süreci tetiklediği bilinmektedir (11).

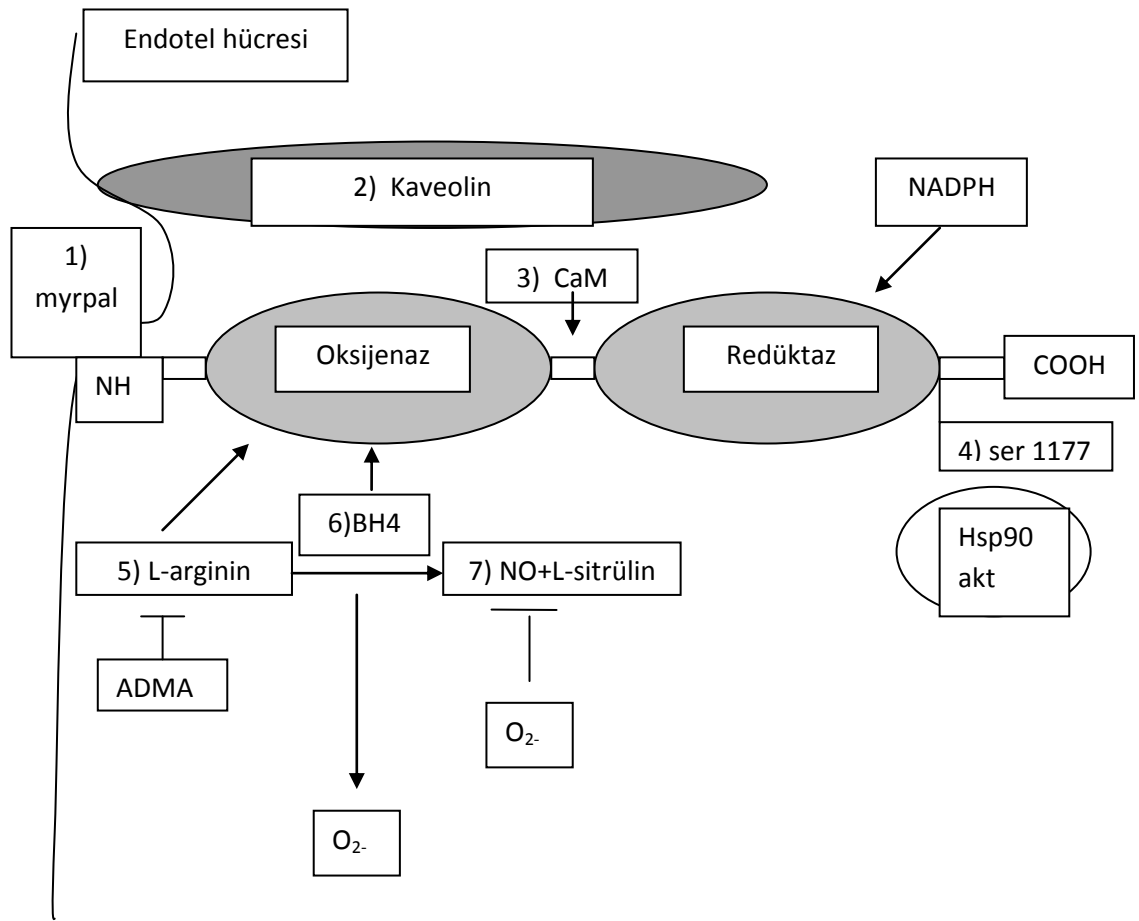
Nitrik Oksit, endotel hücrelerinde prekürsörü olan L-Arjininden NO sentetaz enzimi aracılığı ile (eNOS) üretilir. eNOS hücre membranının "Caveolae" adı verilen invajinasyonları içinde yerleşmiştir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder.



Şekil 2.1. Endotel hücreleri tarafından NO üretimi

NO, endotel yerleşimli nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin etkisi ile L-Arjininden üretilir. Bu reaksiyonda tetrahidrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler kullanılır. Asetilkolin, bradikinin ve shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum (Ca⁺⁺), kaveolin-1 adlı proteinin inhibitör

etkisinin kalkmasına yol açarak eNOS'u uyarır. eNOS etkisiyle sentezlenen NO vasküler düz kas hücrelerine geçer ve guanilat siklaz (GS) enzimini aktive eder. GS aracılığıyla Guanosin trifosfat (GTP) guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve vazodilatasyon gerçekleşir. Behrendt D, Ganz P. *Am J Cardiol.* 2002;90(suppl):40L–48L.



Şekil 2.2. Nitrikoksit sentaz (eNOS) aktivitesinin düzenlenmesi

eNOS enzimi 2 adet globuler protein modülünden oluşur (oksijenaz ve redüktaz). Redüktaz bölgesi NO üretimi için gerekli elektronları redükte olmuş nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) dehidrojenize ederek üretir. Oksijenaz bölgesi NO üretim yeridir. (1) eNOS'un kaveola'ya yerleşimi NO üretimi için gereklidir. (2) Kaveolanın yüzeyinde bol miktarda bulunan kaveolin-1 proteini eNOS ile etkileşime girerek enzimi inhibe eder. (3) CaM (kalmodulin) eNOS'un allosterik aktivatörüdür. CaM'in enzim üzerinde özgül yerine bağlanması, redüktaz bölümünden elektron transferini hızlandırır. (4) eNOS aktivitesi serin artığı 1177'nin fosforillenmesi ile kontrol edilir (Ser 1177). (5) L-Arjinine NOS'un katalitik merkezine bağlanması asimetrik dimetilarginine (ADMA) tarafından inhibe edilebilir. (6) Tetrahidrobiopterin (BH4) NO sentezi için kofaktör olarak gereklidir. BH4 eksikliğinde eNOS'da ayrışma gerçekleşir ve süperoksit (O_2^-) oluşur. *Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol. 2002;90(suppl):40L–48L .*

Kalsiyumun kalmoduline bağlanması kaveolin-1'in ayrılmasına sebep olur; böylece eNOS üzerindeki inhibisyon kalkarak eNOS aktivasyonu olur ve NO üretimi artar. Tetrahidrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler de NO üretiminde rol alırlar (Şekil 2.1 ve 2.2).

Nitrik Oksit' in Fonksiyonları: Nitrik oksit endotel bağımlı vazodilatasyonun esas mediatörüdür ve endotel kaynaklı Anjiotensin II, Endotelin gibi vazokonstriktörlerin etkilerine karşı koyar. Trombosit adezyon ve aggregasyonunu, lökosit adezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da NO engellemektedir.

Nitrik Oksitin faydalı etkilerinden bazılarının düşük dansiteli kolesterol (LDL) üzerinden olduğu düşünülmektedir. NO, ateroskleroz oluşumundaki ana basamaklardan biri olduğu düşünülen LDL'nin oksidatif modifikasyonunu önlemektedir (12,13). Ayrıca plazma ve koroner aterosklerotik plaklardaki makrofajlarda okside LDL miktarı ile akut koroner sendrom gelişme riski arasında

bir ilişkinin varlığı dikkate alındığında, NO'nun bu yol üzerinden akut koroner sendrom gelişimini önlemede potansiyel moleküllerden biri olabileceği düşünülebilir (14). Okside LDL ile NO arasındaki ilişki iki yönlüdür. Şöyle ki; okside LDL kaveolin-1'in sentezini arttırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır (8). Dolayısıyla NO'nun baskın olması okside LDL'yi azaltırken, okside LDL'nin baskın olması ise NO'yu azaltmaktadır. Okside LDL dışında oksidatif strese başka yollar aracılığı ile NO sentezini azaltmaktadır.

Sonuç olarak NO yukarıda sıralanan mekanizmalar aracılığıyla hem aterosklerozun oluşumunda hem de komplike olmasında birçok basamak üzerinden etki ederek ateroskleroz üzerine önleyici bir rol oynamaktadır.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör: Endotel bağımlı hiperpolarizasyon ve vazodilatasyon etkisi vardır. Bu vazodilatasyon, düz kaslardaki K^+ kanallarının açılması ile hücre dışına K^+ çıkması sonucu hücrenin hiperpolarize olması ve bunun sonucunda da voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının kapanması ile hücre içine Ca^{++} akımının durmasından kaynaklanır. Bu vazodilatör yanıtın K^+ kanallarının bloke edilmesi ile ortadan kalktığı gösterilmiştir (15,16). Koroner arterlerde arter çapı azaldıkça EDHF'nin önemi artar. Koroner arterlerde bradikinin ile oluşan vazodilatör yanıttan sorumlu asıl faktörün EDHF olduğu saptanmıştır. NO'nun büyük damarlar üzerine etkisi belirgin iken EDHF küçük damarlarda daha etkilidir (16).

Prostasiklin: Siklooksijenaz yoluyla üretilen araşidonik asit metabolitidir. Yarılanma süresi 10 saniye olup, güçlü vazodilatör etkilidir. Pulsatil basınç, bradikinin, trombin ve trombosit kökenli büyüme faktörü tarafından salınımı uyarılmaktadır. Fizyolojik şartlarda prostasiklin üretimi düşük düzeyde olmasına rağmen ateroskleroz varlığında üretimi artar. Platelet agregasyon inhibisyonu üzerine NO ile sinerjik etki gösterir (17,18).

Endotelin: Endotel vazokonstriktör mediyatörlerin salınımından da sorumludur. Bilinen en güçlü vazokonstriktör endotelindir (ET-1). ET-1 öncü molekül olarak salgılanır ve "endotelin dönüştürücü enzim" tarafından aktif forma çevrilir (19). ET-1 bağımlı konstrüksiyon yavaş başlangıçlıdır ve saatler hatta günlerce devam eder. ET-1 vazokonstriktör etkisi yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarıp, damar yeniden şekillenmesine (remodeling) ve lökosit adezyonuna da yol açar. Böylece inflamasyon ve aterogeneizde önemli rol oynar (20).

Adenozin: Adenin nükleozit (adenozin) ve nükleotidler (ATP ve ADP) akım artışı veya trombüs gibi uyaranlarla endotelden salgılanırlar. Adenozinin düz kaslardaki P1 reseptörlerine bağlanması cAMP üretimiyle sonuçlanır ve vazodilatasyon oluşur. Adenozinin hem endotel hücrelerinde hem de düz kas hücrelerinde P2 reseptörü vardır. Endoteldeki P2 reseptörünün uyarılması EDHF/prostasiklin üretimi ve vazodilatasyon, düz kastaki P2 reseptörünün uyarılması ise vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Endotelde ATP ve ADP'yi adenozine çeviren ekstrasellüler ektonükleotidaz enzim sistemi vardır. Böylece bu moleküllerin lokal konsantrasyonu kontrol edilir. Bu fonksiyon, trombüslerden salgılanan ADP'nin adenozine çevrilerek etkisinin bertaraf edilmesinde önemlidir. Bu moleküllere verilecek vasküler yanıtı (Adenozin, ATP, ADP) moleküllerin miktarı ve fonksiyonel endotelin varlığı belirler.

2.1.3. Endotel ve Lökosit İlişkisi

Normal arteriyel endotelial doku lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasına karşı dirençlidir (21). İnflamasyonun olduğu dokuda extravasküler alana lökosit geçişi arterlerden değil postkapiller venüllerden olur. Fakat aterosklerotik diyet ile beslenme sonrasında arteriyel endotel hücreleri lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergilerler ve bu durumda lökosit geçişi postkapiller venüllere ek olarak arterlerden de olur. Endotelin

sentezlediği bu adezyon molekülleri immünglobülin ailesi üyeleri (VCAM ve ICAM) ve E-selektindir (21). Endotel hücresi kendi sentezlediği E-selektin dışında trombosit tarafından sentezlenen P-selektini alır ve kendi hücre zarında sergiler (22). Ayrıca endotel hücre zarında lökositlerdeki L-selektine bağlanan moleküller (ligand) vardır. Böylece endotel hücre zarı üzerinde ortaya çıkan bu adezyon molekülleri aracılığıyla inflamasyon durumunda lökositlerin subendotelyal dokuya geçişi sağlanır. Bir lökositin subendotelyal dokuya geçişi altı aşamada gerçekleşir: (22)

- 1- Endotel hücresinin aktivasyonu ve endotel hücre zarında E-selektin ve P-selektin düzeyi artışı
- 2- Lökositin endotele geri dönüşümlü (reversible) yapışması ve selektin-reseptör etkileşimi
- 3- Lökositin endotel üzerinde yuvarlanması ve selektin-reseptör etkileşimi
- 4- Lökositin aktivasyonu ve kemokinlerle aktive olan lenfosit yüzeyinde VCAM-1 ile bağlanan ligandların miktarının artışı
- 5- Lökosit endotel bağlantısının güçlendirilmesi ve lökositlerdeki ligandların, VCAM ve ICAM ile etkileşmesi
- 6-Lökositin iki endotel hücresi arasından dokuya geçişi (transmigrasyon). (PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule) ve diğer birçok molekül görev alır)

2.1.4. Endotel ve Koagülasyon

Antikoagülasyon: Sağlam endotel dokusu trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu inhibe eden bir yüzey sağlar. Trombüs oluşumunda kilit basamak olan trombin oluşumunun kontrolü, endotelin antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır (22). Trombin, trombositleri, birçok koagülasyon enzimini ve kofaktörünü aktive eder. Bu nedenle koagülasyonun sınırlanmasında aşırı trombin oluşumunun kontrolü önemli hale gelir. Trombinin

kontrolünde rol alan kofaktörlerden birisi antitrombin-III (AT-III)'tür. Antitrombin-III'ün aktivasyonunda subendotelyal matriks içinde yerleşmiş olan heparan sülfat ve diğer glikozaminoglikanlar görevlidir.

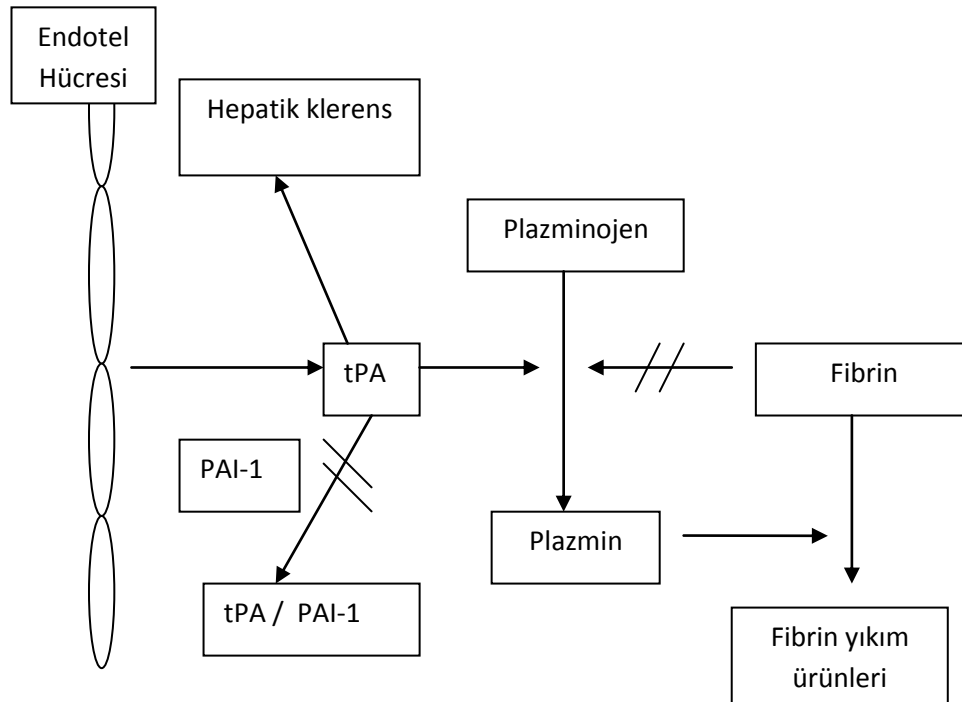
Diğer bir koagülasyon inhibitörü endotel hücresi tarafından sentezlenen doku faktörü inhibitörü (TFİ)'dür. Bu faktör, faktör Xa'yı bağlayarak inaktif hale getirir ve koagülasyonu inhibe eder (22). Endotel hücresi tarafından salgılanan trombomodülin (TM) antikoagülasyona katkıda bulunan diğer bir faktördür. TM trombine bağlanarak Trombin-TM kompleksi oluşturur ve trombini hızlıca inaktive eder. Oluşan bu kompleks (Trombin-TM) aynı zamanda faktör V, faktör XIII, faktör Xa, protein C ve protein S üzerinden koagülasyonu önler (22) (Şekil 2.3). Tüm bu antikoagülasyon işlemlerinin gerçekleşmesinde fonksiyonu korunmuş endotelin rolü büyüktür.

Prokoagülasyon: Endotel hücre yüzeyini prokoagülan hale çeviren esas olay, endotel hasarı sonucu subendotelyal doku ile kanın temasa geçmesi ve doku faktörünün (DF) salınımıdır. Doku faktörü faktör VII ve faktör X aktivasyonu ile trombini aktive eder ve koagülasyonkaskadı başlar. Bu koagülasyon kaskadı içerisinde endotele bağlanan faktörlerden (faktör IX, X, trombin) bazıları vazoaktif birtakım sitokinlerin salınımına yol açar. Trombin endotel hücresine PAR-1 reseptörü ile bağlanarak hücreden doku faktörü, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) gibi faktörlerin salınımını arttırdığı gibi NO, endotelin, prostosiklin gibi vazoaktif maddeleri de salgılatır (22). Böylece koagülasyon işlemi başladıktan sonra işlemin sınırlanmasında ve vazoaktif maddeler ile vasküler tonüsün sağlanmasında sağlam endotel dokusunun ne kadar önemli olduğu görülmektedir.

Fibrinolizis: Koagülasyon kaskadı başladıktan sonra işlemin kontrolsüz olarak ilerlemesinin durdurulması amacı ile endotelden salınan bir takım faktörler ile fibrinolizis başlatılır. Böylece koagülasyon - fibrinolizis dengesi kurularak pıhtı oluşumu sınırlandırılır. Endotel hücresi t-PA (doku plazminojen aktivatorü) salgılar, plazminojeni mebranına bağlar. Plazminojen kofaktörler ile aktive olduktan

sonra plazmine döner ve fibrini parçalayarak inaktif forma dönüştürür. Ortaya çıkan fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin de (D-dimer gibi) koagülasyonda görevleri vardır. Bu yıkım ürünlerinin endotel hücrelerine lökosit adezyonunu arttırarak inflamatuvar yanıtta rol aldığı düşünülmektedir.

Fibrinolizisin de sınırlanması gerekmektedir. Bunun için de yine endotel aracılı olan birtakım inhibitör yollar vardır. Bunlardan birisi, trombomodüline bağlı formdaki trombinin TAFI'ı (trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü) aktive etmesidir. Aktive olan TAFI fibrinden bir peptid dizisini koparır. Geride kalan fibrin molekülüne plazminojen/plazmin ve t-PA bağlanamaz ve sonuçta fibrinolizis engellenir (22). Fibrinoliz üzerine etkili olabilecek başka maddelerin de olduğu düşünülmüştür. Örneğin lipoprotein (a)'nın plazminojen ile endotel zarına bağlanmak için yarışması gibi. Bu da endotelin koagülasyon kontrolü üzerindeki etkisinin pek çok faktör ile değiştirilebileceğini göstermektedir.

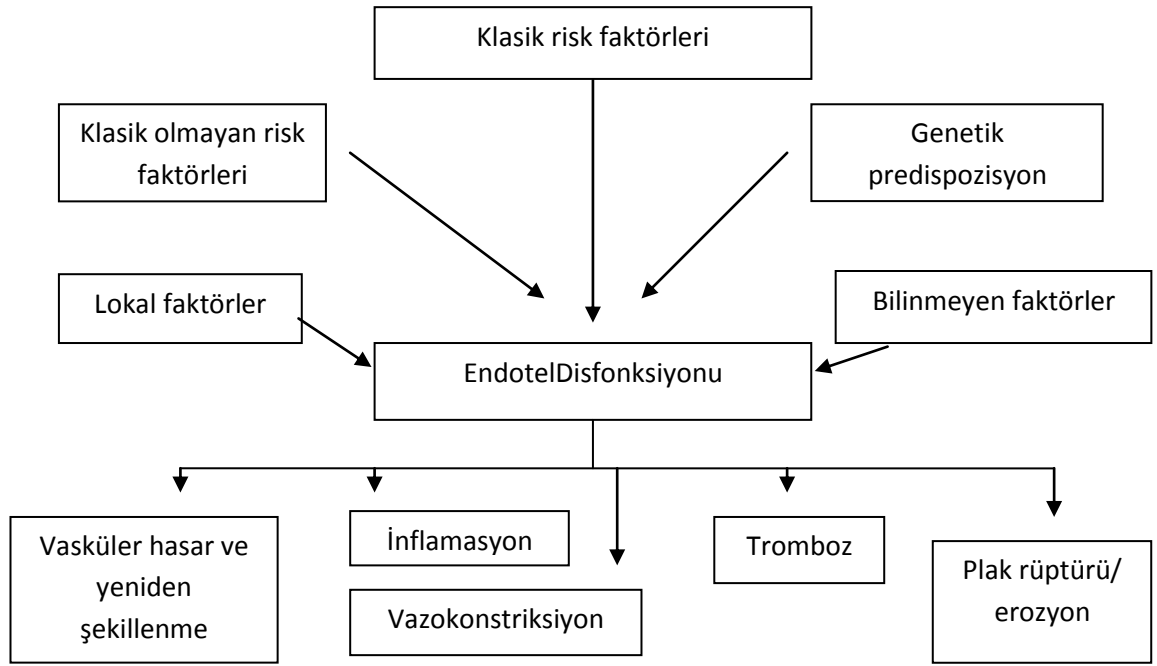


Şekil 2.3. Fibrinoliz ve endotel hücresi (Paralel ikili çizgiler inhibe edilen basamağı göstermektedir)

tPA: Doku plazminojenaktivatörü, PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü.

2.2. Endotel Disfonksiyonu

Endotel hasarı sonucunda vasküler yatakta antitrombotik–protrombotik, vazodilatör-vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyolojik denge bozulur. Bu durum vasküler hastalıkların patogeneğinde ve trombüs oluşumunda rol oynar. Endotel disfonksiyonu klinik olarak karşımıza damarda vazospasm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve ateroskleroz ile gelebilir. Endotel disfonksiyonu sonucu hasarlanmış endotelde en önemli azalma NO’de olur ve bunun sonucunda endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma meydana gelir. Diğer yandan bu hasar sonucunda proinflamatuvar, prokoagulan ve proliferatif bir ortamda oluşmaktadır. Endotel disfonksiyonu sonucunda reaktif oksijen moleküllerinde artış, bunun sonucunda da oksidatif strese artış olmaktadır. Oksidatif stres artışı ile beraber vasküler dokuda kaspas-ilişkili endoteliyal hücre apoptozisi meydana gelmekte ve bu durumda vasküler inflamasyona katkıda bulunmaktadır (23,24). Endotel disfonksiyonu ile, inflamatuvar faktörlerin tetiklenmesi sonucu monosit ve T-hücre adezyonu, köpük hücre formasyonu, ekstraselüler matriks yıkımı ve vasküler düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu meydana gelmekte, bu durum aterosklerotik plak formasyonuna katkıda bulunmaktadır. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun ileri evreleri ile de ilişkili olup akut koroner sendromlarda da rol oynamaktadır (25,26).



Şekil 2.4. Endotel disfonksiyonu: Ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olan endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin birleştiği ortak son nokta olarak kabul edilir. *Piero O. Bonetti et al; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:168-175.*

Endotel disfonksiyonu ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin ilk kanıtları Ludmer ve arkadaşlarının 1986 yılında yaptıkları araştırma ile desteklenmiştir. Bu çalışmada intrakoronar yolla verilen asetilkoline KAH varlığında vazokonstriksiyon, normal damarlarda ise vazodilatasyon cevabı alınmıştır (27). Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği göz önüne alındığında koroner arter dışındaki damarlardaki endotel disfonksiyonunun prognostik öneminin araştırılması gerektiği düşünülmüştür. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, kararlı koroner arter hastalığı olanlarda brakial arter vazodilatör cevabı asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitroprusid (endotel bağımsız) infüzyonu yapılarak pletismografi ile değerlendirilmiştir. Ortalama 4,5 yıllık takip süresi sonunda kardiovasküler olay gelişen hastalarda asetilkolin ve sodyum nitropruside vazodilatatör yanıtın daha az olduğu gözlenmiştir (28). Başka bir çalışmada ise göğüs ağrısı nedeni ile koroner anjiyografi yapılan 73 hastada brakial arterde endotel disfonksiyonunun olup olmadığı

noninvaziv bir yöntem olan akıma aracılı vazodilatasyon yöntemi ile incelenmiştir. Beş yıllık takipte, artmış revaskülarizasyon ihtiyacı gösteren hastalarda takip sonundaki AAV oranının daha düşük olduğu (<10 %), normal sağ kalım gösterenlerde ise AAV'nin korunduğu (>10 %) saptanmıştır (29).

2.3.Endotel Disfonksiyonunu Belirlemede Kullanılan Tanı yöntemleri

2.3.1. Girişimsel Yöntemler

2.3.1.1. İntra Koroner Vazoaktif Ajan İnfüzyonu

Bu yöntem ilk defa Ludmer ve arkadaşlarının; asetilkolinin koroner arter içerisine güvenli bir şekilde verilebileceğini ve koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini göstermeleri ile kullanılmaya başlanmıştır (27).Endotel fonksiyonlarının normal olduğu durumlarda asetilkoline cevap olarak NO salınımı olmakta ve damarda vazodilatasyon meydana gelmektedir. Bozulmuş endotel fonksiyonu durumunda ise asetilkolinin damar düz kası üzerine etkisi ile vazokonstriksiyon gelişmektedir.

2.3.1.2. Brakial Arter Kateterizasyonu Eşliğinde VenözPletismografi

Brakial arter kateterizasyonu eşliğinde venöz pletismografi endotel vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Brakial artere direk olarak verilen ajanın kan akımını nasıl değiştirdiği incelenir. Test ön koldaki volüm değişikliğinin civa gerilimli ölçek (Mercuri strain gauges) ile ölçülmesine dayanır (30).

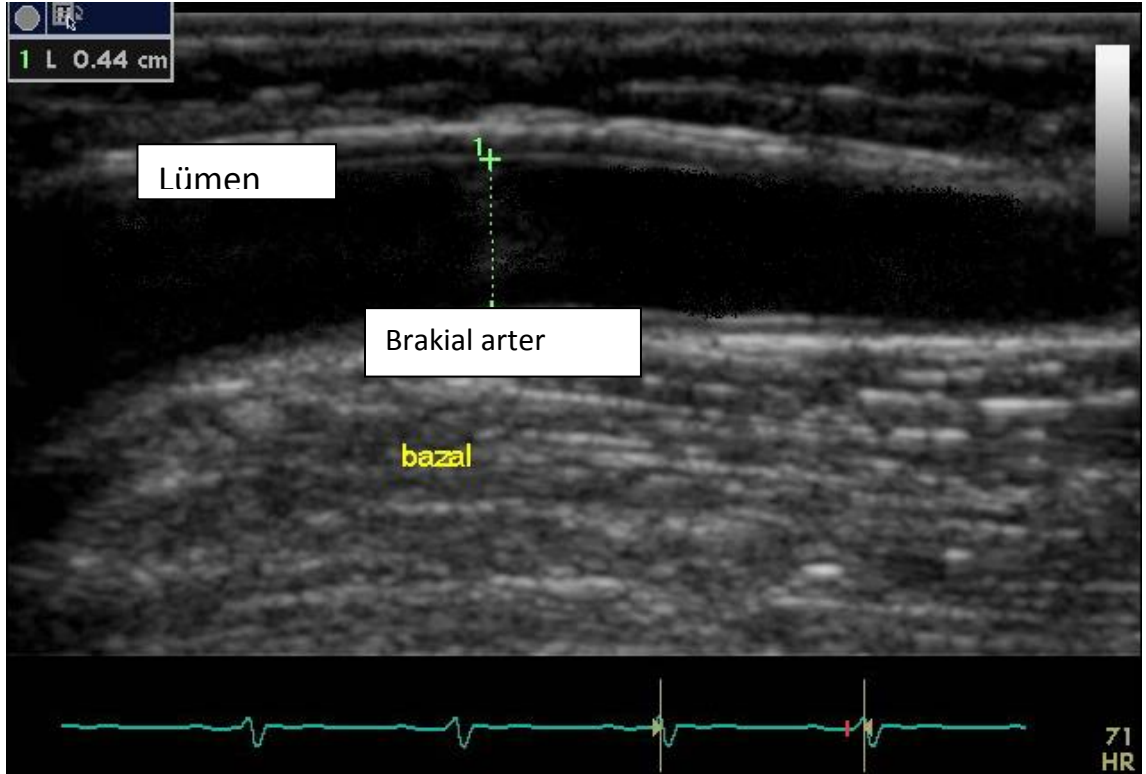
2.3.2.Girişimsel Olmayan Yöntemler

2.3.2.1. Akım Aracılı Vazodilatasyon (AAV)

Birçok damar gerilme stresine vazodilatasyon ile cevap verir. Bu durum akım aracılı vazodilatasyon olarak adlandırılır. AAV ‘de en etkin mediatöre endotel kaynaklı NO’ dur. Endotelial hücre membranında gerilime maruz kaldığında aktive olan kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları bulunmaktadır. Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girmesi için gereken elektriksel güç oluşur. Hücre içine giren kalsiyum, endotelial nitrikoksit sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. NO’nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, akım aracılı vazodilatasyondan NO’nun sorumlu olduğu düşünülmektedir (31). Birçok mekanizma, shear stres sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişiklikler hücre içi kalsiyum artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra shear stres tarafından tetiklenen mekanizmalar, serine-threonine protein kinaz üzerinden (Akt/PKB) eNOS’u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olması rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı başlar.

Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) cihazlarının gelişmesi ile birlikte endotel fonksiyonları non-invaziv olarak yüzeysel arterler (örneğin: brakial arter) üzerinde incelenmeye başlanmıştır. Birçok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır. Hastalarda işlem 8-12 saatlik açlık döneminden sonra yapılmalıdır. Tüm vazoaktif ilaçlar kesilmiş olmalıdır. İşlem öncesi egzersiz yapılmamalı, AAV’yi etkileyebilecek yiyecekler, vitaminler alınmamalı (kafein, yüksek yağ içeren yiyecekler, C vitamini) ve sigara içilmemelidir (26,32). Ultrasonik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) lineer array transducer kullanılarak, EKG monitörizasyonu altında yapılmalıdır.

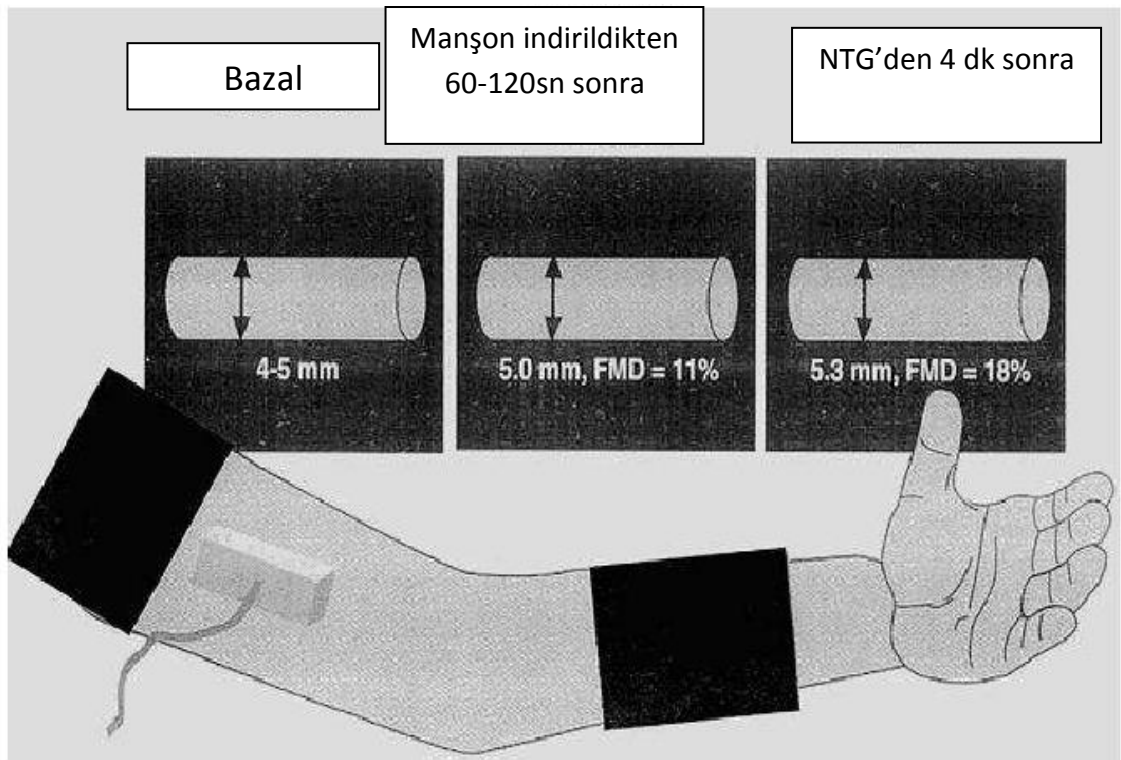
Görüntü Alınması: Brakial arterde akım uyarımı yaratabilmek için, bir sfignomanometer ya antekübital fossanın yukarısına yada ön kola yerleştirilir. Bazal görüntüler alınır. Hem 2D görüntüde bazal çap hemde PW Doppler ile akıma paralel düşülecek şekilde bazal ileri akım hızı hesaplanır. (Şekil 1)



Şekil 2.5. Longitudinal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü

Daha sonra sfignomanometer sistolik tansiyonun 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilir. Böylece antegrad kan akımı kesilir ve iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon olur. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi(reaktif hiperemi) olur. Manşon basıncı indirildikten 60, 90 ve 120 saniye sonra brakial arter

çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan AAV yüzde olarak değerlendirilir. Arterin orta kısmından ise PW doppler ileri akım hızı saptanır (sfignomanometre indirildikten en fazla 30 sn sonraya kadar) (33). Ölçüm yapılacak arterin çapı 2,5 mm'den küçük olursa ölçüm zorlaşır, 5 mm'den büyük olursa da vazodilatasyonu tespit etmek zorlaşmaktadır. Arterde pik dilatasyon genelde 120. saniyede görülmektedir (34).



Şekil 2.6. Sfignomanometrin ve transducerin yerleştirilmesi

Bazal ölçümler alındıktan sonra sfigmomanometrenin manşonu 5 dk kadar arteriyel basıncın 50 mmHg üzerinde tutulur. Manşon gevşetildikten sonra endotel bağımlı vazodilatasyonun etkisi değerlendirilir. Son olarak da nitrogliserin (NTG) ile endotel bağımlı olmayan vazodilatasyon değerlendirilir.

Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direk vazodilatator etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyacı yoktur. Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır (35). Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vasodilatasyon için, akım aracılı vazodilatasyon işleminden sonra en az 10 dakika beklenmelidir. Daha sonra hastaya 5 mg nitrogliserin tablet olarak sublingual verilir ve brakial arter ultrasonografik olarak yukarıda belirtilen şekilde devamlı takip edilir. Azami vazodilatasyon nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır. Klinik olarak anlamlı bradikardi ve hipotansiyonu olan hastalara nitrogliserin uygulanmamalıdır.

2.3.2.2. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi

Arteriyel nabız dalgası incelemelerini temel alan, girişimsel olmayan teknikler kullanılmaktadır. Brakial, radial ve femoral arter gibi yüzeyel arterler kullanılarak applanasyon tonometrisi ile ölçümler alınır. Maximum pulsasyonun alındığı yerden arteriyel basınç dalgaları kaydedilir. Elde edilen nabız dalgaları arteriyel kompliyans hakkında bilgi sağlar ve genellikle arteriyel sertlik indeksi hesaplanmasında kullanılır (36). Arteriyel sertliği değerlendirmede kullanılan bir diğer yöntem de PWV'dir (Pulse Wave Velosite). PWV, arteriyel sistemde nabız dalgasının belli mesafeler arasında ilerleme hızıdır. Ölçümde genellikle femoral ve karotis arterlerden alınan kayıtlar kullanılır. Kayıt alınan iki nokta arasındaki mesafenin, nabız dalgasının iki nokta arasındaki geçiş zamanına oranı PWV' yi vermektedir.

2.4. Transradial Koroner Anjiyografi

Radial arter yolu ile koroner anjiyografi ilk olarak 1989 yılında Campeau tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk transradial perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) Kiemeneij ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş ve bu konuda yapılan

ilk geniş çaplı çalışma 1993 yılında yayınlanmıştır (37). Transradial koroner anjiyografi 1996 yılından itibaren klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır. Perkütan koroner girişimlerde radial arter kullanımı, kanama komplikasyonlarının az görülmesi, hasta konforu, hastanede yatış ve takip süresinin kısa olması ve sağlık personelinin iş yükünde azalma sağlaması nedeni ile gittikçe artan oranlarda tercih edilir hale gelmiştir. İlk dönemlerde akut miyokard enfarktüsü hastalara transradial işlem uygulamasından kaçınılmıştır. Fakat son dönemde yapılan çalışmalarda transradial yol ile perkütan koroner girişim uygulamasının güvenli olduğu ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (38-40). Ayrıca akut koroner sendromda olduğu gibi yoğun antikoagülan tedavi alan hastalarda da transradial yolun kullanılması, bu hastalarda femoral yol kullanılmasında görülebilecek olan kanama komplikasyonlarını azaltması nedeniyle güvenle kullanılabilir bir duruma gelmiştir (2,41).

Transradial yaklaşımla, korumasız sol ana koroner arter lezyonlarına, kronik tam tıkalı koroner arterlere, renal, serebral arter ve safen ven greftlere ait girişimlerin güvenle ve başarı ile uygulanabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (42-45). Ayrıca teknolojik ilerlemeler sayesinde yeni geliştirilen düşük profilili balonlar ve stentler, transradial girişim uygulamasına kolaylık sağlamıştır.

2.4.1. Radial Arterin Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

Radial ve ulnar arterler önkol ve elin arteriyel beslenmesini sağlayan damarlardır. Radial arter kübital fossada brakial arterden çıktıktan sonra biceps tendonunun medialinde seyrederek, radius kemiğinin stiloid çıkıntısına kadar devam eder. Yapılan çalışmalarda radial arterin başlangıç kısmının %30 'un üzerinde varyasyon gösterdiği bildirilmiştir (46-49). Radial arterin, arteriyel kanülasyon için genellikle kullanıldığı distal önkol kısmı ise daha az varyasyon göstermektedir (46).

Radial arter orjinindeki varyasyonlar: Yüksek orjin; radial arterin antekübital fossanın proksimalinde brakial veya aksiller arterden çıkması olarak tanımlanır. %2.4 - %14.3 oranında görülen en sık varyasyondur (46,50,51). Radial ve ulnar arterlerin zıt orjini ise radial arterin brakial arterin medialinden, ulnar arterin ise lateralinden çıkışı olarak tanımlanır ve nadir görülür (47,52). Radial arter yokluğu veya çift radial arter varlığı ise nadir görülen diğer varyasyonlardır.

Radial arter ön kol volar yüzde seyrederek ve önemli anatomik oluşumlarla komşuluk gösterir. Radial arter önkolun anteryor kompartımanının 2/3 proksimal kısmında brakioradial kasın altında seyretmektedir. Distal 1/3 kısmında ise yüzeyelleşmekte ve cilt altında yol almaktadır. Arteria Rekurrens radialis, radial arterin ilk major dalı olup genellikle radial arterin ilk 1 cm'lik kısmından ayrılmaktadır. Radial arterin musküler dalları ön kolun radial kısmındaki kasları beslemektedir. Süperfisiyel palmar dal, ulnar arterin uç kısmı ile bağlanmakta ve süperfisiyel palmar arkı oluşturmaktadır. Dorsal karpal dalları verdikten sonra sonlanmasına yakın baş parmak ve işaret parmağında dallar vermektedir. Radial arter daha sonra enfiye çukurundan geçerek elin sırtına ulaşmakta ve birinci interosseöz aralığın proksimalinden avuç içine girerek derin palmar arka katılmaktadır.

Radial arterin seyriyle ilgili görülen en sık varyasyon ise radial ve brakial arterin tortiyozitesidir (%4.2-%5.2) (53,54). Bu durum girişimsel işlemler için en zorlayıcı anatomik durumlardan biridir. Radial arterin brakial arteri çaprazlaması, radial arterin ön kolda bicepsbrachii kasının aponeurozunun önünde veya bu kasın tendonunun derininde seyretmesi görülebilecek diğer nadir varyasyonlardır.

Klasik anatomi literatürüne göre radial arter, 2 major el arteri içinde küçük olandır ve fonksiyonel veya anatomik olarak kaybı ulnar artere kıyasla, daha güvenli ve daha iyi tolere edilebilir bir durumdur (55,56). Ulnar arterin çapı, brakial arter çıkımında kubital fossada daha geniştir. Fakat bilek seviyesinde bu ilişki bu kadar net değildir, çünkü ulnar arter önkolda çok sayıda dal vermektedir. Bu bulgu, bilek seviyesinde radyal ve ulnar arter internal çap ölçümlerinin değerlendirildiği bir postmortem çalışmayla desteklenmektedir (57). Bu çalışmaya göre % 87 olguda radial arter ulnar

artere eşit veya daha geniş bulunmuş, ortalama radial arter çapı ulnar arterden %26 - %28 oranında daha geniş saptanmıştır.

Bilek ve el seviyesinde ulnar ve radial arter, 4 adet ark ile yoğun bir anastomotik ağ oluşturmaktadır. Bunların üçü elin palmar yüzünde bulunan palmar karpal ark, derin palmar ark ve yüzeysel palmar arktır. Dördüncü ark ise elin dorsal yüzünde bulunan dorsal palmar arktır. Yüzeysel palmar ark, ulnar arterin terminal kısmı tarafından, derin palmar ark ise radial arterin terminal kısmı tarafından oluşturulmaktadır. Yüzeysel ve derin palmar arklar klinik olarak en önemli olanlarıdır çünkü bütün el parmaklarının akımını sağlarlar. Bu iki ark ile ilgili de birtakım anatomik varyasyonlar bulunmaktadır. Jaschtschinski 1987’de yüzeysel palmar arkı *complete* ve *incomplete* olarak iki tipe ayırmıştır (58). Bu sınıflama, radial arter bağlandığında özellikle başparmağın iskekiye olan toleransını öngörmede yararlı bir şekilde kullanılmaktadır. Teorik olarak complete yüzeysel ve derin palmar arkı olan bir hasta radial arterin bağlanmasını tolere edebilir çünkü kollateral akım parmaklara doğru olan doku perfüzyonunu sağlayabilmektedir. Buna karşılık, 2 incomplete palmar arkı olan bir hastada radial arter oklüzyonu, parmak iskemisi açısından yüksek risk oluşturmaktadır (58).

Radial arter muskuler tip bir arterdir. Media tabakası sirküler seyreden düz kas hücre tabakalarından oluşmaktadır. Düz kas hücreleri arasında kollajen ve elastik lifler bulunur. İntima ile media tabakası arasında, longitudinal düzenlenmiş elastik lamellerden oluşan internal elastik membran bulunmaktadır. Bu lameller sirküler seyreden elastik lifler ile birbirine bağlanır ve bu oluşum mebrana fenestrata denilen kafesli bir zar görünümündedir. Arter duvarının, lümendeki kandan bu delikli zar sayesinde beslendiği düşünülmektedir. Media ve adventisya tabakaları arasında eksternal elastik membran bulunur. Adventisya tabakası; içerisinde vaso vasorum ve vasomotor sinirler bulunan, gevşek bağ dokusu içeren kalın bir tabakadır. Radial arterin internal ve eksternal elastik laminaları internal mammarian arter (İMA) ile benzerlik gösterirken, media tabakaları çok farklıdır.

Radial arterin ortalama uzunluğu 20 cm ve çapı 3.10 ±0.60 mm'dir. Radial arter spazma yatkınlığı olan bir arterdir. Radial arterin vazokonstr kt rlere olan yanıtı, muhtemel media tabakasındaki yapısal farklılıklardan dolayı İMA' dan yaklaşık 2 kat daha fazladır (59,60).

2.4.2. Transradial Girişimin Uygunluğu

2.4.2.1. Allen Testi

Radial ve ulnar arterler bilek seviyesinde, yüzeyel ve palmar arkı oluşturmak üzere bağımsız dallar verirler ve bu şekilde elin arteryel beslenmesi sağlanmış olur. Kollateral kan akımını doğrulamak ve elin arteryel beslenme yetersizliğini dışlamak için en çok kullanılan yöntem Allen testidir. Bu test Dr. Allen tarafından 1929'da tromboanjitis obliterans hastalarında her iki elin eř zamanlı kollateral sirkülasyonunu değerlendirmek üzere geliştirilmiş olup 1950' de Wright tarafından tek elin akımını belirlemek amacıyla modifiye edilmiştir (61,62). Hastanın radial ve ulnar arterine tıkayıcı bir basınç uygulanarak, hastadan palmar cildi beyazlayana kadar birkaç defa yumruğunu sıkması istenir. Arterler, arteryel kateterin u kısmına denk gelecek bölgenin proksimalinden basılanmalıdır çünkü radial arterin elde verdiği proksimal dallar yanlış sonuç alınmasına neden olabilir (63,64). Daha sonra hastaya yumruğunu açıp serbest bırakması söylenir ve radial arterdeki oklüzyon devam ederken ulnar arterdeki bası kaldırılır. Bu sırada elin aşırı ekstansiyonundan ve parmakların yaygın bir şekilde açık olmasından kaçınılmalıdır, çünkü bu durum yanlış sonuçlara neden olabilir (65). Palmar kapiller dolum için gereken zaman kaydedilir. Daha sonra test ulnar arterdeki oklüzyon devam ederken radial arterdeki bası kaldırılarak tekrarlanır. Geleneksel olarak kapiller dolum zamanı <7 sn ise normal, > 15 sn ise anormal olarak kabul edilir. Perfüzyonun geri dönmesi için geçen süre konusunda çok geniş bir aralık bildirilmiştir (3-15 sn) (63,65-70). Anormal Modifiye Allen test sıklığı < 1%- 27% arasında değişkenlik gösterir (71,72). Dolayısıyla bir tanı aracı olarak

klınık güvenilirliği tartışılabilir. Ruengsakulrach ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Modifiye Allen testiyle baş parmak arteri doppler ultrasonografisi karşılaştırılmış ve Modifiye Allen testinin sensitivitesi %100 ve spesifitesi %97 olarak bulunmuştur (67). Modifiye Allen testiyle ilgili en büyük tartışma, radial arter kanülasyonu sonrası el iskemisini öngörmede yeterli kanıtın olmamasıdır. Slogoff ve ark. yaptıkları çalışmada 411 kardiyovasküler cerrahi hastasına Modifiye Allen testi uygulamışlar ve %3.9 hastada kapiller dolum zamanını > 15 sn. olarak bildirmişlerdir. Buna rağmen bütün bu hastalara radial arter kanülasyonu yapılmasına karşılık hiçbir hastada iskemik komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir (73). Abu-Omar ve ark. ise, doppler ultrasonografileri normal fakat anormal Modifiye Allen testi olan 38 hastada koroner arter by pass grefti olarak radial arteri kullandıklarını fakat hiç iskemik sekel olgusunun olmadığını bildirmişlerdir (74). Tüm bu verilerle tutarlı olarak Barbeau ve ark., transradial kardiyak girişim yapılacak hastalara Modifiye Allentesti uygulamışlar ve test sonucu anormal olan hastaların %80'inde, pletismografi ve oksimetri testleri ile yeterli kollateral dolaşımın saptandığını bildirmişlerdir (69).

2.4.2.2. Allen Testine İlave Yöntemler

- Pulse oksimetri, Modifiye Allen testiyle birlikte daha objektif bir yorumlama yapmak ve hasta kooperasyonuna daha az bağımlı olmak için kullanılabilir (69,75,76).
- Pletismografiyi Modifiye Allen testiyle birlikte kullanmak, pulsatil akımın görülmesine ve daha objektif bir reperfüzyon ölçümüne olanak sağlamaktadır (77).
- Barbeau testi: Pletismografi ve pulse oksimetri kombine edilerek kollateral kan akımının değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir.
- Doppler ultrasonografi kollateral el dolaşımı ölçümünde kullanılarak, el ve önkol arterleri arasında kıyaslama yapılmasına olanak sağlar (78,79).

- Arteriyel kollateral akım ölçümünde kullanılabilecek diğer yöntemler, snuffbox testi, squirt testi, post oklüzif reaktif sirkülatuar hiperemi testi, sistolik başparmak basınç ölçümü ve radial hiperemi yanıt testidir (77).

Sonuç olarak literatürde Modifiye Allen testi koroner arter by pass grefti olarak radial arter kullanımında güvenle uygulanabilecek bir yöntem olarak önerilmekte iken, radial arter kanülasyonu sonrası el iskemisini öngörmede yeterince kanıtı bulunmamaktadır (80,81).

2.4.3. Transradial Girişimin Kontraendikasyonları

Patolojik Allen veya pulse oksimetri testi olması, daha önce hemodiyaliz için fistül açılmış olması veya fistül açılma ihtimali bulunması, hastanın muhtemel KABG adayı olması, ileri derecede vasküler tortüyoze, vasküler anomali, Burger ya da Reynaud gibi hastalıkların mevcudiyeti, işlem sırasında 7 Fr ya da daha büyük katetere gereksinim duyulma ihtimalinin olması gibi durumlarda transradial girişimden kaçınılmalı ve transfemoral yol kullanılmalıdır.

2.4.4. Transradial (TR) ve Transfemoral (TF) Yolun Karşılaştırılması

Radial arter ponksiyonu femoral arter ponksiyonuna göre daha zordur ancak seyrinin femoral artere göre daha yüzeysel olması nedeniyle kompresyon uygulanması daha kolaydır. TR ve TF yaklaşımların karşılaştırılması tablo 2.1’de verilmiştir.

Perkütan koroner işlemlerde kanama komplikasyonlarını azaltacak vasküler giriş yaklaşımlarının tercih edilmesinin mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri

olması beklenir (82-84). Ayrıca işlem sonrası hemostazın daha kolay sağlanması ve hasta mobilizasyonunun çok daha erken olması TR yolun tercih edilmesinde önemli olan diğer faktörlerdir. 600 elektif perkütan koroner girişim (PKG) vakasının dahil edildiği, TF ve TR yaklaşımların karşılaştırıldığı ACCESS çalışmasında 1 aylık majör istenmeyen olay sıklığında gruplar arası fark gözlenmezken, giriş yolu komplikasyonlarının TR yaklaşımında daha az görüldüğü bildirilmiştir (85).

Tablo 2.1. Transradial ve transfemoral yaklaşımların farkları

	Radial Yol	Femoral Yol
Arter çapı	2-4 mm	5-10mm
Seyir	Yüzeyel	VKİ'ne göre değişken
Nöral yapılara yakınlık	Uzak	Yakın
İşlem süresi	Değişken	Değişken
Floroskopi süresi	TF'den daha uzun	Kısa
Girişim yeri kanaması	Az	TR'den daha sık
Damar oklüzyonu	TF'den daha sık	Nadir
Psödoanevrizma	Nadir	TR'den daha sık
Hasta mobilizasyonu	Hemen	6 saat sonra
Öğrenme süreci	Uzun	Kısa
İşlem başarısı	TF yola göre daha az	TR yola göre daha fazla

VKİ: Vücut kitle indeksi

Koroner anjiyografi veya PKG yapılan 1024 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise vasküler giriş yeri komplikasyonlarının TR grubunda daha az olduğu görülmüştür. Bu çalışmada TF grubundahastaların %93'ünde vasküler kapama cihazı kullanılmıştır. Ayrıca bu çalışmada, TR grubunda radyasyon maruziyeti ve işlem süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (86). RIFLE-STEACS (*Radial Versus*

Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) çalışması, 1001 ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü hastasının TF ve TR yaklaşımlar yönünden incelendiği ve 1 aylık sonuçlarının 2012 yılında yayınlandığı bir çalışmadır. Bu çalışmada kardiyak mortalite (%5.2-%9.2 p:0.02), kanama (%7.8-%12.2 p:0.026) ve hastanede yatış süreleri (4-7 gün – 5-8 gün p:0.03) TR yaklaşım yönünde avantajlı bulunmuştur (87). 2012 yılında Mitchell ve ark. tarafından 14 randomize çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, TR yaklaşımın majör kanama sıklığını azalttığı ancak iki yaklaşımın MACE (majör advers cardiac events) üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (88).

2.4.5.Girişim Tekniği

Sağ ya da sol radial yaklaşım: Sağ ya da sol radial yaklaşım seçimi daha çok operatör tercihine bağlıdır. Standart Judkins kateterler ile daha kolay koroner kanülasyon sağlanması, kullanılacak kılavuz tel sayısının daha az olması, beklenmedik arter dallanması ve tortüyozenin daha nadir olması, işlem ve floroskopi süresinin genelde daha kısa olması sol transradial girişimin sağa göre olan avantajlarıdır (89). Ancak sol radial yaklaşımın farklı masa kurulumu ve destek gerektirmesinden dolayı sağ radial yaklaşım çoğu operatör için çok daha ergonomik olarak kabul edilir. Sol radial girişim özellikle zayıf bayanlarda, spazma eğilimli hastalarda ve subklaviyen ya da brakiosefalik tortüyoze varlığında tercih edilir görülmektedir. Sol radial girişim anjiyografik olarak sol internal mammarian arterin (LIMA) görüntülenmesi gereken hallerde de daha avantajlıdır.

Radial artere giriş: Uygun şekilde sterilizasyon sonrası radial arter ponksiyonu yapılmadan önce el bileğine dorsi fleksiyon yaptırılmalıdır. Bu pozisyon radial arter ponksiyonunu kolaylaştıracağı gibi kılavuz tel ve kılıfın da ilerlemesine yardımcı olacaktır. Radial arter ponksiyonu için en uygun olan yer stiloid çıkıntının 1-2 cm proksimalidir. Bu bölgenin daha distalinden yapılan ponksiyonlarda tel

ilerletilmesinde güçlük olabileceği gibi arter rüptürü ve retiküler ligaman perforasyonu meydana gelebilir. Daha proksimalden yapılan ponksiyonlarda ise radial arter palpasyonu daha zordur ve işlem sonrası kompresyonda güçleşerek hematoma neden olabilir. Ponksiyon işlemi öncesi 0,5 ml %1 'lik lidokain ile lokal anestezi uygulanmalıdır. Dominant olmayan elin işaret ve orta parmakları ile radial arter palpe edilmeli ve 19-21 numaralı venöz kanül ya da çıplak iğne ile 30-45 derecelik açı ile ponksiyon yapılmalıdır. Diğer bir ponksiyon tekniği ise Ludwig tarafından geliştirilen ve venöz kanül ile çıplak iğnenin kombine kullanılmasını içeren tekniktir (90). Bu tekniğin avantajı yerleştirilen kanül ile anjiyografi yapılırken aynı zamanda lokal ilaç uygulanabilmesi ve gerekirse kılıf yerleştirilebilmesidir. Ponksiyon sırasında arter lümenine ulaşıldığı iğne ucundan pulsatil akım görülmesi ile anlaşılır ve bundan sonra 0,021 – 0,032 inç kılavuz tel iğne içinden gönderilerek iğne geri alınır ve kılıf yerleştirilir. Zorlu veya tekrarlayan ponksiyonlarda arter spazmı indüklenebileceğinden, vazospazmın çözülmesi için bir süre beklenmeli ve gerekirse kol manşon ile şişirilerek vazodilatasyon uyarılmalıdır.

Radial kılıflar: Diyagnostik anjiyografi için 5 Fr ve girişimsel işlemler için 6 Fr 'lik kılıflar sıklıkla kullanılır ancak bazen ince radial arterli olgularda 4 Fr ve kompleks koroner işlemler için de 7 Fr'lik kılıflar kullanılabilir. Kısa kılıflar daha çok tercih edilir ve hidrofilik kaplı olanlar yerleştirme ve çıkarma işlemi sırasında %70 daha az sürtünme gösterirler (91). Kılıf yerleştirildikten sonra 2.5mg Verapamil ve 3000-5000 ünite heparinden oluşan karışım damar içine enjekte edilir

Teller: 0.025 – 0.03 inç (150-180 cm) J teller sıklıkla kateterlerin sisteme girişinde kullanılır. 0.025 inç'lik tel radial arterin kanülasyonunda kullanılırken 0.035 inçlik J şekilli teller kanülasyon sırasında önkol ve kolun yan damarlarına hatalı girişten kaçınmak ve destek açısından daha avantajlıdır. Omuz bölgesinde tel ilerletme işlemi karotis, vertebral ve meme damarları gibi yan dallara girmemek ve asendan aorta girildiğinden emin olmak için mutlaka floroskopi eşliğinde yapılmalıdır. İşlem sırasında oluşabilecek dirençlerin sebepleri sıklıkla;

1 – Radial arter “loopu”, erken çıkışlı radial arter ya da aksesuar radial arter gibi anatomik varyasyonlar

2–Aksiller, subklavien, innominate arterin tortüozitesi (özellikle yaşlı hipertansif hastalarda)

3 – Arteryel spazm

J uçlu telle rezistans oluşursa alternatif olarak ucu yönlendirilebilen 0,035 inçlik bir tel (Glidewire veya Wholey tel) seçilebilir. Tüm bu teller floroskopi altında, küçük dalların hasarlanmasından korunmak üzere tork hareketi ile ilerletilmelidir. Eğer tel rahatça geçmezse son olarak kol anjiyogramı çekmek faydalı olabilir.

Kateterler: Çoğu merkezde en çok kullanılan kateter judkins kateterleridir. Spaulding’in sol transradial yaklaşım serisinde sol koroner kanülasyon için yüksek bir başarı oranı bildirilmiştir ve %10 oranında sağ koroner kanülasyonu için ikinci bir kateter gerekmektedir. Sol koroner arter kanülasyonunda sıklıkla transfemoral anjiyografide seçilen sol Judkins kateterin 0.5 ölçü küçüğü tercih edilir. Turunkus brakiosefalikusun veya sol subklavien arterin kıvrım yaptığı durumlarda ya da yüksek çıkışlı sol koroner arterli olgularda daha küçük ölçülü Judkins kateter kullanılabilir.

Tek kateter kullanımı kateter değişimi sıklığını azaltır ve böylece katetere bağlı görülen spazm ve kolesterol embolisi riskini düşürür. Tel ya da kateter damar içinde rahatça ilerleyemiyorsa; spazm, küçük radial arter, kıvrımlar, yüksek çıkış, kalıntı arter, stenoz ve telin yan dala geçişi gibi olasılıklar düşünülmelidir. Ciddi subklavien ya da innominate arter tortüozitesi durumunda kateterin distal yönlendirme gücü azalır ve asendan aorta yönlendirme manevraları sırasında damar hasarlanma riski artar. Bu durumda hidrofilik tel kullanılmalı, başarısız olursa anjiyoplasti teli

eklenerek ve hastaya derin nefes aldırılıp verdirilerek problem çözülmeye çalışılmalıdır.

Kılavuz kateterler: Transradial girişimde kılavuz kateter seçimi; hedef lezyon özellikleri, lezyon lokalizasyonu, proksimal tortüyoze varlığı, asendan aortanın genişliği, koroner ostiyum lokalizasyonu, brakiosefalik turunkusun arkusa birleşim yeri, subklaviyan ve aortik tortüyozevarlığı gibi durumlara bağlıdır. Kılavuz kateterin aşırı manüplasyonu özellikle anksiyeteli, küçük radial arterli ve anatomik zorluğu olan hastalarda spazma yol açabilir. Koroner girişimlerin çoğu 6 Fr'lik kılavuz kateterle yapılır. Fakat bazı hastalarda 5 Fr ya da gerekirse 7 ve 8 Fr'lik kılavuz kateterler de kullanılabilir (92). 5 Fr kateter kullanımıyla ilgili en önemli sorun yeterli destek sağlayamamasıdır.

Sol koroner arter kılavuz kateterleri: Normal çaplı ve vertikal aortlu bir kişide JL-4 kateter kullanıldığında elde edilen destek gücü aynı kateterin kullanıldığı transfemoral yola göre 1,6 kat daha azdır. Sağ radial arter yoluyla yapılan işlem sırasında karşı aort duvarına temas eden nokta sol koroner ostiumun üzerinde kaldığından dolayı destek gücünde azalma olur. Bundan dolayı daha iyi destek sağlayan JL3,5 kullanılır. JL kılavuz kateterleri desteğin kritik faktör olmadığı kompleks olmayan lezyonlarda ve ana koroner arter stenozylarında önemlidir. Sol Amplatz 2 kateteri ise özellikle sirkümfleks arter için yeterli düzeyde destek sağlayabilen bir kateterdir.

Ekstra back-up kılavuz kateterler daha çok temas noktası olması ve ideale yakın karşı aort duvarındaki açılanma sebebiyle Judkins kateterlere göre daha iyi destek sağlarlar. Kompleks LAD ve LCX anjiyoplasti yapılacak uzun ana koronerli, geniş bifurkasyon açılı proksimal tortüyozeiteli vakalarda ekstra back-up kılavuz kateterlerin ilk seçenek olarak kullanılması önerilebilir.

Sağ koroner arter kılavuz kateterleri: Kompleks olmayan osteal RCA lezyonlarında transfemoral girişimlerde kullanılabilecek boyuttaki sağ Judkins kateter ilk seçenektir. Aortun geniş olduğu durumlarda karşı aort duvarında temas alanı olmayışı desteği zayıflatır. Bu durumda 5 Fr'lik sağ Judkins ya da amplatz kateter uygun bir yaklaşımdır.

Bypass greftleri için ise sağ Judkins, çok amaçlı ya da Amplatz kateterler kullanılabilir.

2.4.6. Transradial Girişimle İlgili Medikasyonlar

Radial arterin spazma yatkın olan bir arter olması ve kılıf yerleştirme nedeniyle lümenin daralması ve buna bağlı olarak trombotik olayların gelişebilmesi radial yaklaşımlarda medikasyonu son derece önemli kılmaktadır. Uygun sedasyon ve hasta bilgilendirilmesi ile anksiyetenin giderilmesi, lokal anestezi ile ağrının en aza indirilmesi vazospazm gelişmesini önlemeye yardımcı olsa da sistemik olarak nitrogliserin, kalsiyum kanal blokörleri (KKB), papaverin gibi vazodilatatörler ve heparin uygulanması gereken medikal ajanlardır. Bu amaçla kılıf yerleştirildikten sonra 100-200 mcg nitrogliserin, dilüe edilmiş 2.5 mg verapamil kullanılabilir. Heparin dozu ise 40-70 Ü/kg olup toplamda yapılan doz 5000 üniteyi geçmemelidir. Medikasyon aşamasında dikkat edilmesi gereken nokta intraarteryel verilen KKB'nin elde yanma hissine neden olması nedeniyle serum fizyolojik ile dilüe edilmesi ve yavaş tatbik edilmesidir.

2.4.7. Trasradial Yaklaşımında Hemostaz

Radial yolla yapılan girişim sonrası kılıf alınması femoral yaklaşımdakinden farklıdır. Girişim sırasında antikoagülan yapılmış olması kılıfın alınması için beklemeyi gerektirmez ve oklüziv komplikasyonların önlenmesi için kılıf hemen alınmalıdır. Kılıf alınmadan hemen önce 1 - 2.5 mgr verapamil uygulanması kılıfın daha kolay alınmasını sağlasa da pratikte sık olarak kullanılmamaktadır. Kılıf alındıktan sonra hemostaz için manuel kompresyon en çok kullanılan yöntem olsa da günümüzde bu amaçla kullanılabilen bazı cihazlar da bulunmaktadır. Şeffaf olması nedeniyle transradial band (*terumo*) bu amaçla en çok kullanılan cihazdır. Bu cihaz kullanılırken ilk önce kılıf bir miktar geri çekilir, daha sonra band işaretli kısmı kılıfın üzerine gelecek şekilde el bileğine sarılır ve 15 ml hava ile şişirilir. Kılıf çekildikten sonra bandın hava yastığı ponksiyon yerinde kanama görülünceye kadar indirilir. Kanama başladığında ise hava yastığına 2 ml daha hava eklenerek kanama tekrar durdurulur. Transradial bandın el bileğinde kalacağı süre için aşamalı deflasyon yaklaşımı uygulanmalıdır. Bu yaklaşımda band tanısal işlem sonrasında 30 dakika, terapötik işlem sonrasında ise 90 dakika şişik kalmalıdır. Daha sonra her 15 dakikada bir band 3 ml indirilmeli ve bu süreç band tamamen sönene kadar devam ettirilmelidir.

2.4.8. Transradial Girişimle İlgili Komplikasyonlar

Transradial girişimlerdeki komplikasyon profili, femoral kaynaklı olanlara göre çok farklıdır ve bunlar hayatı tehdit etmeyen, genellikle cerrahi ve kan transfüzyonu gerektirmeyen ve çoğu önlenabilir olan komplikasyonlardır.

Spazm: Girişim yeriyle ilgili en sık gözlenen komplikasyon damar spazmıdır ve %10-25 oranında karşılaşılmaktadır (93,94). Genel olarak damar çapı ile ters, işlem

süresi ile doğru orantılıdır. Spazmın risk faktörleri operatör ve hastaya bağlı olarak; anksiyete, yaş, kadın cinsiyet, uygunsuz kılıf, lümen çapı, tortüyoze, hematoma ve tekrarlayan iğne girişimlerini içermektedir. Radial spazmdan kaçınmak için hastaya yeteri kadar sedasyon verilmeli, uygun kılıf çapı seçilmeli ve hidrofilik kılıf kullanılmalı, işlem sırasında kılavuz tel ve kateter dikkatli ve nazik ilerletilmeli ve yeterli dozda vazodilatör ilaç verilmelidir. Bu amaçla verapamil ve nitrogliserin etkili ilaçlardır. Chen ve ark. Radial girişim uygulanan 133 hastada heparin, heparin-nitrogliserin ve heparin-nitrogliserin-verapamil kombinasyonu verilmesinin damar spazmı üzerine etkisini değerlendirmişler ve 100 mikrogram nitrogliserin ve 3000 ünite heparinin intraarteryel uygulanmasının en etkili yol olduğunu bildirmişlerdir (95). Bu özellikle verapamil kullanımının sakıncalı olabileceği sol ventrikül disfonksiyonu ve bradikardi gibi durumlarda önem taşımaktadır. Radial girişim yapılan hastalarda magnezyum ve verapamil uygulamasının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada 150 mgr magnezyumun 1 mgr verapamilden daha etkili olduğu bildirilmiştir (96). Coppola ve ark. transradial koroner girişim uygulanan 379 hastayla yaptıkları çalışmada, radial arter spazmının cinsiyet, diyabet varlığı, vücut yüzey alanı ve sigara öyküsünden bağımsız olduğunu ve en önemli etkenlerin radial arter çapı/genişlik indeksi ve kılıf çapı/radial arter çapı indeksi olduğunu belirlemişlerdir (97).

Radial oklüzyon: % 3-5 vakada asemptomatik olarak gelişir ve %50 oranında kendiliğinden rekanalize olur. Radial oklüzyon için risk faktörleri; kateterizasyon süresinin uzaması, yüksek kılıf/arter oranı, yetersiz heparin dozu, uzun kılıf ve uzayan kompresyon süresidir.

Kanama, iyatrojenik radyal arter perforasyonu: İyatrojenik radial arter perforasyonu transradial yaklaşımla yapılan girişimlerde nadir olarak görülen fakat akut el iskemisine ve buna bağlı majör sekellere yol açabilen bir durumdur. Bu komplikasyonun erken tanınması ve heparinin nötralizasyonu, telin perforasyon bölgesinden geçilerek diyagnostik ya da kılavuz kateter ile kanama alanının

kapatılması bir an önce yapılması gereken işlemlerdir. Yüzeyel önlemler kanamanın durdurulması konusunda yetersizse sfignomanometre ile dıştan bası yardımcı olabilir. Kanamanın devam etmesi durumunda perfore segmentte uzun süreli balon şişirilmesi hemostaz sağlanması açısından faydalı olabilir. Yapılan tüm bu müdahalelere rağmen kanama durdurulamıyorsa koroner politetrafloroetilen (PTFE) kaplı stent yerleştirilmesi kompartman sendromunu önlemek için kullanılabilecek etkili bir yöntemdir.

Uzak hematoma: Bu durum giriş yerinin uzağında oluşan kanamalarla ilişkilidir. Çoğu uzak hematoma tel ile yan dalların perfore edilmesi sonucu meydana gelir. Kaf veya elastik bandajın önkola uygulanması ile kontrol altına alınabilir.

Önkolun kompartıman sendromu: Akut kompartıman sendromu doku basıncının (normali 9 mmHg'ye kadar) genişleme özelliği olmayan bir alanda artışı ile karakterize klinik bir durumdur. Önkolda basıncın yükselmesi kapiller kan akımını ve lenfatik drenajı engeller ve ilerleyici doku ödemine, interstisyel basınç artışına, kas ve sinir sisteminde geri dönüşümsüz hasara yol açar. İlk olarak akut ağrı ve şişlik görülür. Radial ve ulnar nabızların mevcudiyetinde distal duyarlılıkta bozulma ve distal soluklaşma oluşur. Uzun dönemde kasların ve sinirlerin kompartman sendromu nedeniyle iskemisi; hafif duyu kaybı eşliğinde ilk üç parmağın kontraktüründen elin ve bileğin tamamen kontraktürüne kadar değişik derecelerde sonuçlar doğurabilir.

Bunların dışında subklinik serebral mikroemboli ve giriş yerinde psödoanevrizma, arteriovenöz fistül transradial girişimler sonrası görülebilecek nadir komplikasyonlardır.

2.4.9. Transradial Girişim Sonrası Radial Arterde Oluşan Değişiklikler

Transradial yaklaşımlar sonrasında radial arter yapısında anatomik ve fizyolojik anlamda bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Madssen ve ark. sağ radial arter yoluyla koroner anjiyografi uygulanan 30 hastanın radial arterini işlemden 10-14 ay sonra ultrasonografi ile incelemişler ve sağ radial arter çapında sola gre anlamlı oranda azalma gzlemlemişlerdir (4). Ancak bu hastalarda damar vazodilatr yanıtında anlamlı bir fark saptamamışlardır. İntimal hiperplazi ve segmental hasarlanma şeklinde ortaya çıkan yapısal değişiklik nedeniyle, radial arterin hem yapısal hem de damarın vazodilatr özelliklerinin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, KABG ameliyatı sonrasında greft açıklığının belirleyicisi olarak önerilmektedir. Edmundson ve Mann radial girişim uygulanan 30 hastada işlem sonrası değişiklikleri intravaskler ultrasonografi ile değerlendirmişler ve kılıf yerleştirilen blge ile ilgili sorun olarak segmental hasarlanmayı gstermişlerdir (98).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya Ekim 2013 – Ekim 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda radial arter yolu ile koroner anjiyografi yapılan 57 hasta (15 kadın, 42 erkek) dahil edilmiştir. Çalışma protokolü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Tüm hastalara rutin fizik muayene, kan basıncı ölçümü, rutin biyokimya, tam kan sayımı, vücut kitle indeksi ölçümleri ve elektrokardiyografi değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışmaya son bir yıl içinde radial arter yolu ile koroner anjiyografi yapılan, ciddi kalp kapak hastalığı, aritmi, hemodinamik instabilite ve radial arter obstrüksiyonu gibi dışlama kriterleri bulunmayan, yazılı onam ile çalışmaya katılmayı kabul eden, >18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. AÜTF Kardiyoloji Kliniğinde TR girişim olarak daha çok sol kol tercih edildiğinden sol koldan girişim yapılan hastalar çalışmaya alındı ve hastaların her iki radial arterinin endotel fonksiyonu AAV yöntemi ile karşılaştırıldı. Son bir yıl içerisinde TR koroner anjiyografi yapılan, daha önce radial girişim öyküsü bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Koroner anjiyografi amacı ile yatan 16 hastaya işlemden 24 saat sonra bakıldı. KAG sonrası poliklinik kontrolüne gelen 14 hastaya 2. gün ile 30. gün arasında değişen zamanlarda bakıldı. 30 ila 90. günler arasında koroner anjiyografi (KAG) yapılan 13

hasta ayaktan çağırılarak bakıldı. 14 hasta ise 90 günden daha eski TR KAG öyküsü olan ve başka sebeplerle hastaneye yatan hastalardı.

Hastaların girişim yapılan sol kolu çalışma grubu, sağ kolu ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Her iki radial arterin endotel fonksiyonu AAV ile değerlendirildikten sonra nitrat aracılı vazodilatasyonu (NAV) değerlendirmek amacı ile 28 hastaya sublingual nitrogliserin verildi. 17 hastaya ciddi bradikardi nedeni ile, 12 hastaya ise sistolik kan basıncı 100 mmhg altında olması nedeni ile nitrogliserin verilememiştir.

3.2.Radial Arter Aracılığı ile Koroner Anjiyografi Yapılması

Bütün hastalara radial arter yolu ile koroner anjiyografi öncesinde modifiye Allen testi uygulanarak palmar kollateral dolaşım değerlendirildi. Uygun kollateral dolaşımı olan hastalara radial girişim planlandı. Girişim için sol radial arter kullanıldı. Artere girişim öncesinde %2 lidokain ile lokal anestezi uygulandı. Artere 18-21 gauge iğne ile stiloid çıkıntının 1-2 cm proksimalinden girişim yapıldı. Artere kılıf yerleştirildikten sonra spazmolitik olan 12.5 mg diltiazem ve 5000 Ü heparinden oluşan kokteyl uygulandı. Koroner anjiyografisi tamamlanan hastaların işlem sonrası kılıfları hemen çekildi. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra gazlı bezden yapılmış rulo ile yarım saat baskılı bandaj uygulandı, sonrasında bandaj gevşetildi.

3.3. Ultrasonografik Görüntüleme

Radial arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 ultrasonografi cihazı (Vivid 7, Wipro GE Healthcare, GE Medical Systems) kullanılarak 7 MHz lineer array transducer ile yapıldı. Bütün görüntüler elektrokardiyogram kaydı eşliğinde dijital olarak kayıt edildi. Radial arterde endotel disfonksiyonunun araştırılması amacı ile

“ Akım Aracılı Vazodilatasyon ” tekniği kullanıldı. İnceleme tekniği Coretti ve arkadaşlarının yayınladığı klavuz temel alınarak gerçekleştirildi (33). Hastaların sağ ve sol radial arterleri incelendi, sağ radial arter kontrol grubu olarak alındı.

Hastalar 10 dk sırtüstü yatar pozisyonda dinlendirildikten sonra vasodilatasyon öncesi radial arter çapları alındı. Transducer stiloid çıkıntının 3-4 cm proksimalinde radial arter trasesi üzerine konularak, arter seyri boyunca tortiyozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Radial arter çapı üç kez ölçülerek (intimadan – intimaya), bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kayıt edildi. ap ölçümünün yapıldığı radial arter bölgesinden kan akım hızı (pulse Doppler ile) pik sistolde ölçülerek kaydedildi. Bazal radial arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı. Ortalama 250 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Sonra manşon hızla indirildi ve kan akım hızı 15 sn içinde ölçüldü (hiperemik cevap). Hiperemik cevap sonrası oluşan AAV’yi değerlendirmek için radial arter görüntüsü alındı ve 3 dk boyunca her 1 dakikada bir arter çapı kaydedildi. 5 dk istirahat sonrasında diğer radial arter için işlem tekrarlandı. 10 dk istirahat sonrası hastalara 5 mg isosorbit dinitrat içeren sublingual isordil tablet verildi ve 3 dk sonra çap ölçümü tekrarlanarak endotelden bağımsız vazodilatasyon değerlendirildi. Bütün ölçümler elektrokardiyografideki R pikinde yapıldı. Ölçümlerdeki maksimum ap (Maks) AAV hesaplamalarında kullanıldı. AAV bazal damar çapına (B) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi. Kısaca endotele bağımlı dilatasyon "AAV =[(Maks - B) / B] x100" eşitliği ile hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değerşkenler için ortalama ± standart sapma,

dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile değerlendirilmiştir.

Grup içi sağ ve sol değişim dağılım normal ise bonferroni düzeltmeli eşleşmiş örneklerde t testi ile dağılım normal değilse bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi araştırılmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi döneminde alınan tekrarlanmış ölçümlerin zamana göre değişim dağılım normal ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile dağılım normal değilse bonferroni düzeltmeli Friedman testi ile araştırılmıştır.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya sol radial arter yolu ile koroner anjiyografi yapılan 57 hasta dahil edildi. Hastaların 15 'i kadın (% 26.3) , 42 'si (% 73.7) erkek cinsiyetten oluşmakta idi. Hastaların yaşları 46 ile 87 arasında değişmekte olup ortalama yaş 62.08 ± 9.8 idi. Hastaların % 45'inde hipertansiyon, %26'sında diabetes mellitus (DM), %27'sinde sigara kullanımı, % 36'sında hiperlipidemi (HL), % 5'inde ise aile öyküsü mevcut idi. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $27,5 \pm 4,3$ kg/m², ortalama açlık kan şekeri 133.7 ± 43.6 mg/dl, LDL kolesterol 118.3 ± 39.2 mg/dl, HDL kolesterol 38.9 ± 10.9 mg/dl, trigliserid 147 ± 88.4 mg/dl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Hastaların girişim yapılmayan sağ radial arterleri kontrol grubu olarak alınmıştır. Dolayısı ile hastaların AAV sonucunu etkileyebilecek olası faktörler açısından eşit etki altında oldukları kabul edilmektedir. Hastaların AAV öncesi ölçülen bazal sol radial arter çapları ortalama $2.44 (\pm 0.37)$ mm, sağ radial arter çapları ortalama $2.46 (\pm 0.38)$ mm olup her iki radial arter arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.7$). AAV sonrası sağ radial arter çapı sol radial artere göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı [$2.79 (\pm 0.35)$ mm ve $2.69 (\pm 0.27)$ mm ($p=0.021$)]. Yine sağ radial arterde bazal değere göre olan çap değişimi istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (0.33 mm– 0.25 mm $p=0.012$).

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri, tedavileri ve laboratuvar bulguları

DEMOGRAFİK VERİLER	
Yaş (yıl) ortalama $\pm$ ss (min-mak)	62,08 $\pm$ 9,8 (46-87)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,5 $\pm$ 4,38 (21-45)
Cinsiyet n(%)	
<i>Kadın</i>	15 (26,3)
<i>Erkek</i>	42 (73,7)
Hipertansiyon n (%)	45 (78,9)
Diyabetes Mellitus n (%)	26 (45,6)
Hiperlipidemi n (%)	36 (63,2)
Sigara kullanımı n (%)	27 (47,4)
KBY n (%)	1 (1,8)
Aile Öyküsü n (%)	5 (8,8)
MI n (%)	10 (17,5)
Koroner Arter Hastalığı n (%)	
<i>Normal koronerler</i>	21 (36,8)
<i>1 damar hastalığı</i>	18 (31,6)
<i>2 damar hastalığı</i>	6 (10,5)
<i>3 damar hastalığı</i>	12 (21,1)
TEDAVİLER	
ACE İnhibitörü n (%)	44 (77,2)
Statin n (%)	47 (82,5)
Beta blokör n (%)	46 (80,7)
Kalsiyum Kanal Blokörü n (%)	9 (15,8)
Asetilsalisilik Asit n (%)	40 (70,2)

Klopidogrel n (%)	32 (56.1)
Nitrat n (%)	8 (14,8)
LABORATUVAR BULGULARI	
LDL Kolesterol (mg/dL)	118,3±39,5
HDL Kolesterol (mg/dL)	38,9±10,9
Trigliserit (mg/dL)	147,0±88,4
TSH (mlU/L)	1,46±1,35
Kreatinin (mg/dL)	1,01±0,42
Hemoglobin (g/dL)	13,3±1,56
Açlık kan şekeri (mg/dL)	133,7±43,6

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, MI: Miyokard İnfarktüsü

Sistolik kan basıncı >100 mmhg olan, ciddi bradikardisi ve nitrogliserine karşı kontraendikasyonu olmayan hastalara nitrogliserin aracılı vazodilatasyonu (NAV) değerlendirmek amacı ile dilaltı 5 mg isosorbit dinitrat içeren isordil tablet verildi. Toplam 28 hastaya nitrogliserin verilebildi. Her iki radial arter için NAV sonrası arter çapı AAV sonrası olan çaptan daha genişti. NAV sonrası her iki radial arterdeki çap artışı benzer olarak bulundu (sağ radial arter ort çap 3.11 ± 0.35 mm, sol radial arter ort çap 2.97 ± 0.41 mm $p=0.125$).

AAV sonrası arter çapındaki yüzde değişim sağ radial arterde daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sağ radial arter % değişim %13.6 – sol radial arter % değişim %10.1 $p= 0.04$). NAV sonrası her iki radial arter çapındaki yüzde değişimi benzer olarak bulundu (sağ radial arter %23.8 – sol radial arter %23.4 $p=0.93$).

Hastaların cinsiyeti, HT, DM, HL, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı yaygınlığı, laboratuvar değerleri ve almakta oldukları tıbbi tedavilere göre her iki radial arter vazodilatasyon öncesi, AAV ve NAV sonrası mutlak çap farkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmedi.

Hastaların KAG öncesi bazal sol radial arter çapı bilinmemektedir. Ancak KAG sonrası çalışmaya alındıkları andaki bazal sağ ve sol radial arter çapları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların başlangıca göre manşon indirildikten sonraki 15. saniyedeki hız değerlerinde % 50 den fazla artış olup, hız artışı açısından her iki kolda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki radial arter bazal ve 15. saniyedeki hız değerleri Tablo 4.2’ de verilmiştir.

Sağ ve sol radial arterlerin bazal çap, akım aracılı vazodilatasyon ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon cevaplarının karşılaştırılması Tablo 4.3’ te verilmiştir.

Tablo 4.2. Radial arterlerde bazal ve 15. saniyedeki hızları

	SOL RADİAL	SAĞ RADİAL	P
BAZAL	43,9 ± 13,7	47,3 ± 11,9	0,74
15. SANİYE	68,9 ± 20,4	72,5 ± 17,7	0,82
% DEĞİŞİM	%58,8 ± 17,1	%54,8 ± 14,4	0,17

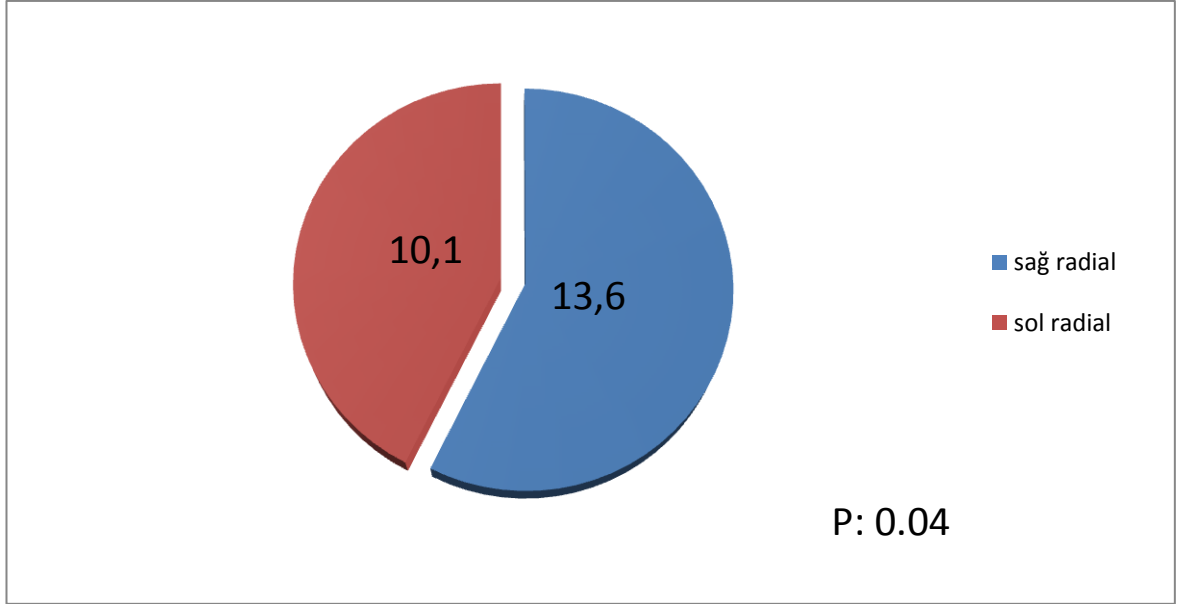
Tablo 4.3. Radial Arter ap ve Vazodilatasyon Cevapları

	SOL RADİAL	SAĞ RADİAL	P
ÇAP (mm)			
Bazal	2,44(±0,37)	2,46(±0,38)	0,7
AAV	2,69(±0,27)	2,79(±0,35)	0,021
NAV	2,97(±0,41)	3,11(±0,35)	0,125
ÇAP FARKI(mm)			
AAV	0,25(±0,17)	0,33(±0,32)	0,012
NAV	0,53(±0,39)	0,65(±0,36)	0,195
ÇAP FARKI (% DEĞİŞİM)			
AAV	10,1 (±6,2)	13,6 (±10,8)	0,04
NAV	23,8 (±11,8)	23,4 (±10,7)	0,93

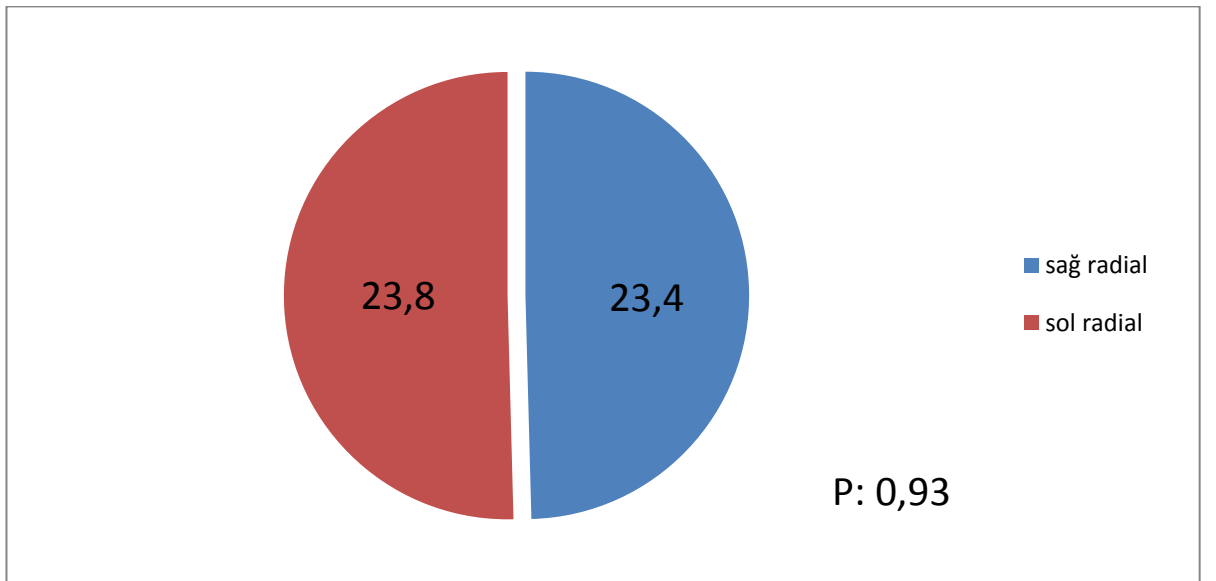
AAV: Akım Aracılı Vasodilatasyon, NAV: Nitrogliserin Aracılı Vasodilatasyon

Hastaların AAV sonrası sağ ve sol radial arterlerdeki değışimleri yüzde olarak grafik 4.1’ de, NAV sonrası değışimleri ise grafik 4.2’ de verilmiştir.

Şekil 4.1. AAV sonrası sağ ve sol radial arterlerdeki değişim (%)



Şekil 4.2. NAV sonrası sağ ve sol radial arterlerdeki değişim (%)



5. TARTIŞMA

Transradial koroner kateterizasyon ilk kez 1989'da Campeau tarafından başarılı bir şekilde uygulandığından beri, güvenle ve başarı ile uygulanabilirliği giderek artmakta olup birçok merkez tarafından standart uygulama tekniği haline gelmiştir. Giriş yolu komplikasyonlarının daha az olması, hastanede kalış süresinin kısa olması, immobilizasyonun daha kısa sürmesi, hasta konforunun daha yüksek olması transradial yaklaşımın transfemoral yaklaşıma olan avantajlarıdır. Transradial yaklaşımın nispeten daha az tercih edildiği akut koroner sendromlu olgularda da başarılı sonuçlar bildirilmiştir. AGGRASTENT çalışmasında STEMI ile başvuran yüksek doz antiagregan/antikoagülan tedavi alan hastalarda transradial yaklaşım ile mortalitede düşüş izlenmiş, hastanede yatış süresinde azalma saptanmıştır (99). Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012 STEMI klavuzunda Klas Ila endikasyonla operatörün yeterli deneyimi varsa TR girişim tercih edilmesi önerilmiştir (100).

Endotel; vasküler tonus sağlanmasında, platelet aktivasyonunda, lökosit adezyonunda ve trombüs gelişmesinde temel rol almaktadır. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken göstergelerinden olup, endotelden yetersiz vazodilatör ve antitrombotik faktörlerin salınımı sonucu gelişmektedir. Sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi ve insülin rezistansı gibi durumlar endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Birçok çalışmada endotel disfonksiyonu ciddiyeti ile mevcut veya rekürren kardiyovasküler olay gelişme riski arasında direk ilişki saptanmıştır. Ateroskleroza yol açabilecek nedenlerin araştırılması bu faktörlerin hangi mekanizma ile ateroskleroz oluşturduğunun belirlenmesi ve erken dönemlerde nedenleri tespit etmeye yönelik metodların araştırılması klinik olarak büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda uygulandığı gibi AAV yöntemi ile endotel fonksiyonları noninvaziv olarak ölçülebilmekte ve kan akımının provoke ettiği duvar shear stresine cevap olarak endotel hücrelerinin nitrik oksit aracılı vazodilatasyon kabiliyeti değerlendirilebilmektedir.

Transradial kateterizasyon radial arterin yapı ve fonksiyonunda olumsuz etkiler oluşturabilir. Radial ve ulnar arterler, bilek seviyesinde verdikleri bağımsız dallar ile yüzeysel ve derin palmar arkları oluştururlar ve bu sayede elin ikili arteryel beslenmesi sağlanmış olur. Radial girişimin elde iskemi oluşturmada güvenle yapılabilmesini sağlamak için işlem öncesi basitçe uygulanabilen modifiye Allen testi ile bu kollateral dolaşımın tam olarak çalıştığı doğrulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda, tekrarlayan transradial girişimler sonrası intimal hiperplazi ve intima-media kalınlığındaki artışa bağlı olarak radial arter lümen çapı ve alanında azalmalar meydana geldiği saptanmıştır (101).

Biz çalışmamızda son bir yıl içinde transradial koroner anjiyografi yapılan hastalarda AAV yöntemiyle radial arterde oluşabilecek endotel disfonksiyonunu araştırmayı planladık. Hastanın girişim yapılmayan radial arteri kontrol grubu olarak alınması nedeni ile hastalar vazodilatör cevabı etkileyebilecek faktörler açısından eşit etki altında idiler. Ayrıca hastaların shear stress sonrası her iki radial arterlerinde yeterli hız artışı sağlanmış olup, bazal hız değerleri ile 15. saniyede olan maksimum hiperemi evresindeki hız artışları açısından iki radial arter arasında fark saptanmamıştır. Bu nedenle hastaların vazodilatör yanıtını etkileyebilecek yeterli kan akımının her iki radial arterde de eşit olarak sağlandığı düşünülmektedir. Koroner anjiyografi sonrasında girişim yapılan ve yapılmayan radial arterler arasında anlamlı çap farkı yoktu. Ancak AAV sonrası radial arter çaplarında ve mutlak çap artışı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi ve bu değerler girişim yapılan radial arterde daha düşük olarak bulundu. Ancak girişim yapılan ve yapılmayan radial arterlerin nitrogliserin aracılı vazodilatasyon cevabında anlamlı bir fark yoktu. Bu sebeple girişim yapılan radial arterin endotel bağımlı vazodilatör özelliklerinin bozulduğu sonucuna vardık. Ancak nitrogliserin aracılı vazodilatör cevabın korunmuş olması nedeni ile arteriyel kas tabakasında sorun olmadığını ve endotel disfonksiyonuna bağlı vazodilatör yanıtın bozulmuş olduğunu düşünmekteyiz.

Radial arter yolu ile koroner anjiyografi yapılan bir çalışmada 30 hastanın radial arterleri işlemden sonra ultrasonografik olarak incelenmiş ve girişim yapılan radial arter çapında anlamlı daralma saptanırken, akım aracılı vazodilatör cevabın korunduğu gözlenmiştir (4). Bizim çalışmamızda her iki radial arterde anlamlı çap farkı bulunmazken, girişim yapılan radial arterde vazodilatör cevabın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda koroner arter bypass cerrahisinde kullanılan radial arter greftlerinin kısa ve uzun dönem açıklık oranlarının safen ven greftlere göre daha üstün olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle IMA'dan sonra ikinci tercih olarak kullanılması yönünde veriler mevcuttur. Ancak girişim yapılan radial arterin bypass grefti olarak kullanılması konusunda, işlem sonrasında radial arterde oluşabilecek olası endotel disfonksiyonu açısından çekinceler mevcuttur. Radial arterin greft olarak kullanıldığı koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda daha önce girişim yapılan radial greftlerin yapılmayanlara göre açıklık oranlarının daha kötü olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. 67 hastayla yapılan bir çalışmada radial girişimin radial greft açıklık oranını azalttığı ve arterde intimal hiperplaziye neden olduğu gösterilmiştir (102). Radial arter kullanılarak KABG operasyonu yapılan 34 hastalık bir çalışmada çıkarılan radial arter segmentlerinin distal ve proksimal kısımları histolojik olarak incelenmiş ve daha önce transradial girişim öyküsü olan hastaların distal radial arter segmentlerinde belirgin intimal hiperplazi, nekroz ve daha fazla adventisyel inflamasyon geliştiği izlenmiştir (6). Ancak bu radial arterlerin proksimal segmentlerinde belirgin fark saptanmamış olması ve bu değişikliklerin distal kısımlarda oluşması hasarın direk olarak artere giriş sırasında oluşan travmaya bağlı olduğunu düşündürmektedir (6).

Üç yüz ellibeş hasta ile yapılan diğer bir çalışmada işlem yapılan radial arter ultrasonografik olarak incelenmiş ve başlangıç, işlem sonrası birinci gün ve birinci ay radial arter çapları ölçülmüştür. Bu ölçümlere göre radial arter çapının işlem sonrası birinci günde azaldığını, bu azalmanın birinci ay kontrolünde düzelmekle

birlikte devam ettiğini saptamışlardır. Bu çalışmaya göre transradial girişimin radial artere zarar verdiği gösterilmiş ancak bu durumun birinci aydan sonra bir miktar düzeldiği bildirilmiştir (103). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak radial arter fonksiyonu yalnızca çap değişimi dikkate alınarak değerlendirilmiş olup, endotel disfonksiyonu açısından bir değerlendirme yapılmamıştır.

Burstein ve ark. yaptığı bir çalışmada transradial koroner anjiyografi planlanan 22 hastaya koroner anjiyografi öncesinde, radial kılıf çıkarıldıktan hemen sonra ve işlem sonrası dokuzuncu haftada AAV ölçümü yapılmış ve girişim yapılan radial arterde AAV değişiminin giderek azaldığı gösterilmiştir (7). Okuyan ve ark. yaptığı bir çalışmada ise trasradial koroner anjiyografi yapılan 35 hasta girişimden ortalama 6 ay sonra AAV yöntemiyle değerlendirilmiş ve vazodilatasyon yanıtı, girişim yapılan radial arterde girişim yapılmayan kontrol radial artere göre daha düşük saptanmıştır. Yine girişim yapılan radial arterdeki AAV yanıtının yapılmayan radial artere göre daha bozuk olduğu ancak NAV yanıtının korunmuş olduğu gösterilmiştir(104). Ancak bu çalışmada girişim yapılan ve yapılmayan radial arterler arasındaki çap farkının girişime mi bağlı olduğu ya da girişimden önce de bir çap farkının olup olmadığı bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda girişim yapılan ve yapılmayan radial arterler arasında bazalde anlamlı bir çap farkı yoktu ancak girişim yapılan arterde AAV yanıtı daha bozuk saptandı. NAV yanıtında ise bozulma tespit edilmedi.

Transradial yolla kardiyak girişim yapılan 162 hastanın dahil edildiği bir çalışmada radial arter işlem öncesi, işlem sonrası 2. gün ve işlem sonrası ortalama 90 gün sonra ultrasonografik olarak değerlendirilmiştir. Bu incelemeye göre işlem sonrası erken dönemde % 9 olarak saptanan radial arter tıkanıklığının, geç dönemde %5'e gerilediği gözlemlenmiştir (105). Okuyan ve ark. yaptığı çalışmada ise girişim sonrası radial arterde akım yokluğu 3 hastada (%8.6) saptanmıştır (104). Bizim çalışmamızda ise yalnızca 1 hastada (%1.7) radial arterde tıkanıklılık geliştiğini gözlemledik.

Yapılan tüm bu çalışmaların verileri, transradial girişimlerin özellikle çap ve AAV olmak üzere radial arterde yapı ve fonksiyon açısından olumsuz değişikliklere neden olduğunu desteklemektedir. Bazı çalışmalar bu değişikliklerin zamanla düzelme eğiliminde olduğunu gösterse de bazı çalışmalar radial girişimler sonrası endotelde oluşan bozulmanın artarak veya azalarak devam ettiğini göstermektedir. Dolayısıyla radial yolla yapılan girişimler sonrası radial arter endotelinde meydana gelen fonksiyon bozukluğunun zamanla nasıl değişim göstereceği konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Eğer girişim yapılan radial arterler bypass grefti veya diyaliz fistülü gibi durumlarda kullanılacak ise dikkatli olunmalı, gerekirse arterin yapısal ve fonksiyonel özelliklerine yönelik incelemeler yapılmalıdır.

Bizim çalışmamızın sonuçlarıda transradial koroner anjiyografi sonrasında radial arterin yapı ve fonksiyonlarında meydana gelebilecek bozukluklarla ilgili görüşü desteklemektedir. Ancak çalışmamızın kısıtlılığı girişim yapılan radial arterlerin işlem öncesi değerlerinin bilinmemesidir. Hastaların bazal çaplarının benzer olması nedeni ile sağ radial arter çapı sol radial arter çapı için başlangıç değer olarak kabul edilirse işlem sonrasında arterde belirgin çap değişimi olmamakla beraber akım aracılı vazodilatör yanıtta istatistiksel olarak anlamı azalma saptanmıştır. Ayrıca zaman içerisinde radial arter fonksiyonlarında düzelme olabilir, bunun için aynı hasta üzerinde tekrarlayan ölçümlerle değerlendirilme yapılması daha objektif sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır.

6.ÖZET

Amaç: Transradial girişim yolu, femoral yaklaşıma oranla daha düşük vasküler giriş yolu komplikasyonu ve daha düşük kanama oranları nedeni ile son yıllarda oldukça artan düzeylerde tercih edilmeye başlanmıştır. Radial arter kateterizasyonu sonrasında arterde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülebilmektedir. İşlem sonrasında radial arterde meydana gelen endotel hasarı, endotelin vazodilatör ve vazokonstriktör özellikleri arasındaki dengeyi bozarak aterosklerozun oluşumu veya ilerlemesine yol açan süreci başlatabilir.

Biz çalışmamızda transradial yaklaşımla koroner anjiyografi sonrasında radial arterde oluşabilecek endotel disfonksiyonunu akım aracılı vazodilatasyon yöntemi ile araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ekim 2013 – Ekim 2014 tarihleri arasında radial arter yolu ile koroner anjiyografi yapılan 57 hasta (15 kadın, 42 erkek) dahil edilmiştir. Son 1 yıl içerisinde değişik zamanlarda transradial koroner anjiyografi öyküsü olan hastalara, radial arterde girişim sonrası oluşabilecek endotel disfonksiyonunun araştırılması amacı ile akım aracılı vazodilatasyon (AAV) ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon (NAV) yöntemi uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak hastaların girişim yapılmayan radial arterleri incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların KAG sonrası ölçülen her iki radial arterin bazal çaplarında anlamlı farklılık saptanmadı. Bazal sol radial arter çapları ortalama 2.44 (± 0.37) mm, sağ radial arter çapları ortalama 2.46 (± 0.38) mm ($p=0.7$) idi. AAV sonrası sağ radial arter çapı sol radial artere göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı [2.79 (± 0.35) mm ve 2.69 (± 0.27) mm ($p=0.021$)]. NAV sonrası her iki radial

arterdeki çap artışı benzer olarak bulundu [sağ radial arter ort çap. 3.11 ± 0.35 mm, sol radial arter ort çap. 2.97 ± 0.41 mm ($p=0.125$)].

Sonuç: Son 1 yıl içerisinde transradial koroner anjiyografi öyküsü olan hastaların, girişim yapılan radial arterlerinde akım aracılı vazodilatasyon yöntemi ile bakılan vazodilatör fonksiyonları girişim yapılmayan radial artere göre daha bozuk saptanmıştır. Ancak nitrogliserin aracılı vazodilatör yanıtın korunduğı gözlenmiştir. Bu durum vazodilatör yanıtındaki bozulmanın arteriyel endotel dokunun hasarlanmasına bağılı olduğunu desteklemektedir. Girişim yapılan radial arterler koroner arter bypass grefti veya diyaliz fistülü olarak kullanılacaksa, arteriyel endotelde meydana gelebilecek bu hasarlanma göz önünde bulundurulmalıdır.

7.SUMMARY

Introduction: The transradial approach is increasingly preferred because of the fewer vascular access complications and has been shown to reduce major bleeding when compared with the femoral approach. Transradial catheterization can negatively affect radial artery structure and function. Endothelial injury occurring in the radial artery after the procedure may initiate the process of the formation or progression of atherosclerosis leading to disturbing the balance of the endothelial vasodilator and vasoconstrictor properties. In our study we planned to investigate the endothelial dysfunction which may occur in the radial artery after coronary angiography with transradial approach using flow-mediated dilatation method.

Materials and Methods: The study included 57 patients (15 females and 42 males) who underwent transradial coronary angiography between October 2013 and October 2014. Flow-mediated dilation and nitroglycerin-mediated dilation methods were applied to the patients who underwent transradial coronary angiography at different times in the last 1 year with the aim to investigate the endothelial dysfunction may occur after the procedure. The other radial arteries of patients which were not performed an intervention were evaluated as control groups.

Results: There was no significant difference in diameter of the patients both the radial artery prior to the vasodilatation. Mean baseline left radial artery diameter was $2.44 (\pm 0.37)$ mm and right radial artery diameter was $2.46 (\pm 0.38)$ mm ($p=0.7$), respectively. The right radial artery diameter after flow-mediated dilatation was statistically significant higher compared with the left radial artery diameter [$2.79 (\pm 0.35)$ mm / $2.69 (\pm 0.27)$ mm ($p=0.021$)]. Increase in both the radial artery diameter after nitroglycerin-mediated dilation were similar [right radial artery diameter was 3.11 ± 0.35 mm, left radial artery diameter was 2.97 ± 0.41 mm ($p=0.125$)].

Discussion: The patients with a history of transradial coronary angiography in the last 1 year were evaluated with the flow-mediated dilatation method and vasodilatation function of the radial artery used for intervention was much worse from the other radial artery which was not made an attempt. However, nitroglycerin-mediated vasodilator responses have been observed to be protected. This supports that the deterioration in response of vasodilatation is the result of the arterial endothelial tissue damage. If there is the possibility to use the radial artery as a coronary artery bypass graft or a dialysis fistula, this injury that may occur in the arterial endothelium should be considered.

8.KAYNAKLAR

1. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44:349-56.
2. Choussat R, Black A, Bossi I, Fajadet J, Marco J. Vascular complications and clinical outcome after coronary angioplasty with platelet IIb/IIIa receptor blockade. Comparison of transradial vs transfemoral arterial access. *European heart journal* 2000;21:662-7.
3. Rao SV, Bernat I, Bertrand OF. Clinical update: Remaining challenges and opportunities for improvement in percutaneous transradial coronary procedures. *European heart journal* 2012;33:2521-6.
4. Madssen E, Haere P, Wiseth R. Radial artery diameter and vasodilatory properties after transradial coronary angiography. *The Annals of thoracic surgery* 2006;82:1698-702.
5. Acar C, Farge A, Chardigny C et al. [Use of the radial artery for coronary artery bypass. A new experience after 20 years]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 1993;86:1683-9.
6. Staniloae CS, Mody KP, Sanghvi K et al. Histopathologic changes of the radial artery wall secondary to transradial catheterization. *Vascular health and risk management* 2009;5:527-32.
7. 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. *The American journal of cardiology* 2007;99:457-9.
8. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Current opinion in lipidology* 2001;12:383-9.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.

10. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *The Journal of clinical investigation* 1997;100:2793-9.
11. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III27-32.
12. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Batthyany C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biological chemistry* 2002;383:547-52.
13. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002;105:2107-11.
14. Ehara S, Ueda M, Naruko T et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-60.
15. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *British heart journal* 1982;47:239-43.
16. Nagao T, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 1993;8:1-6.
17. FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *The New England journal of medicine* 1984;310:1065-8.
18. Duffy SJ, Castle SF, Harper RW, Meredith IT. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* 1999;100:1951-7.
19. Ortega Mateo A, de Artinano AA. Highlights on endothelins: a review. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 1997;36:339-51.
20. Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ET(A) receptors

- and platelet-activating factor. *British journal of pharmacology* 1999;127:969-79.
21. Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1998;32 Suppl 3:S62-6.
 22. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-61.
 23. Lee R, Channon KM, Antoniades C. Therapeutic strategies targeting endothelial function in humans: clinical implications. *Current vascular pharmacology* 2012;10:77-93.
 24. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival : a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circulation research* 2000;87:179-83.
 25. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:1149-60.
 26. Charakida M, Masi S, Luscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *European heart journal* 2010;31:2854-61.
 27. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine* 1986;315:1046-51.
 28. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8.
 29. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *The American journal of cardiology* 2000;86:207-10.
 30. Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005;91:553-8.

31. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.
32. Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis EN et al. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. *Clinical science* 2005;109:55-60.
33. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39:257-65.
34. Black MA, Cable NT, Thijssen DH, Green DJ. Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans. *Hypertension* 2008;51:203-10.
35. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *The American journal of physiology* 1995;268:H1397-404.
36. Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:521-8.
37. Kiemeneij F, Laarman GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 1993;30:173-8.
38. Ziakas A, Klinker P, Mildenerger R et al. Comparison of the radial and the femoral approaches in percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2003;91:598-600.
39. 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. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2003;59:26-33.

40. Louvard Y, Ludwig J, Lefevre T et al. Transradial approach for coronary angioplasty in the setting of acute myocardial infarction: a dual-center registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2002;55:206-11.
41. Hildick-Smith DJ, Walsh JT, Lowe MD, Petch MC. Coronary angiography in the fully anticoagulated patient: the transradial route is successful and safe. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2003;58:8-10.
42. Kim JY, Lee SH, Choe HM, Yoo BS, Yoon J, Choe KH. The feasibility of percutaneous transradial coronary intervention for chronic total occlusion. *Yonsei medical journal* 2006;47:680-7.
43. Shiraishi J, Higaki Y, Oguni A et al. Transradial renal artery angioplasty and stenting in a patient with Leriche syndrome. *International heart journal* 2005;46:557-62.
44. Wu CJ, Hung WC, Chen SM et al. Feasibility and safety of transradial artery approach for selective cerebral angiography. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2005;66:21-6.
45. Ziakas A, Klinke P, Mildenerberger R et al. A comparison of the radial and the femoral approach in vein graft PCI. A retrospective study. *International journal of cardiovascular interventions* 2005;7:93-6.
46. McCormack LJ, Cauldwell EW, Anson BJ. Brachial and antebrachial arterial patterns; a study of 750 extremities. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1953;96:43-54.
47. Yucel AH. Unilateral variation of the arterial pattern of the human upper extremity with a muscle variation of the hand. *Acta medica Okayama* 1999;53:61-5.
48. Kumar MR. Multiple arterial variations in the upper limb of a South Indian female cadaver. *Clinical anatomy* 2004;17:233-5.
49. Karlsson S, Niechajev IA. Arterial anatomy of the upper extremity. *Acta radiologica: diagnosis* 1982;23:115-21.

50. Sargon M, Celik HH. Proximal origins of radial and common interosseous arteries. *Kaibogaku zasshi Journal of anatomy* 1994;69:406-9.
51. Uglietta JP, Kadir S. Arteriographic study of variant arterial anatomy of the upper extremities. *Cardiovascular and interventional radiology* 1989;12:145-8.
52. Durgun B, Yucel AH, Kizilkanat ED, Dere F. Multiple arterial variation of the human upper limb. *Surgical and radiologic anatomy : SRA* 2002;24:125-8.
53. Yokoyama N, Takeshita S, Ochiai M et al. Anatomic variations of the radial artery in patients undergoing transradial coronary intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2000;49:357-62.
54. Yoo BS, Yoon J, Ko JY et al. Anatomical consideration of the radial artery for transradial coronary procedures: arterial diameter, branching anomaly and vessel tortuosity. *International journal of cardiology* 2005;101:421-7.
55. Moore KM. Anatomical references. *The Journal of biocommunication* 1999;26:8-9.
56. Coleman SS, Anson BJ. Arterial patterns in the hand based upon a study of 650 specimens. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1961;113:409-24.
57. Riekkinen HV, Karkola KO, Kankainen A. The radial artery is larger than the ulnar. *The Annals of thoracic surgery* 2003;75:882-4.
58. Loukas M, Holdman D, Holdman S. Anatomical variations of the superficial and deep palmar arches. *Folia morphologica* 2005;64:78-83.
59. He GW, Yang CQ. Radial artery has higher receptor-mediated contractility but similar endothelial function compared with mammary artery. *The Annals of thoracic surgery* 1997;63:1346-52.
60. Chardigny C, Jebara VA, Acar C et al. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation* 1993;88:II115-27.
61. Cable DG, Mullany CJ, Schaff HV. The Allen test. *The Annals of thoracic surgery* 1999;67:876-7.

62. Ejrup B, Fischer B, Wright IS. Clinical evaluation of blood flow to the hand. The false-positive Allen test. *Circulation* 1966;33:778-80.
63. Asif M, Sarkar PK. Three-digit Allen's test. *The Annals of thoracic surgery* 2007;84:686-7.
64. Gandhi SK, Reynolds AC. A modification of Allen's test to detect aberrant ulnar collateral circulation. *Anesthesiology* 1983;59:147-8.
65. Greenhow DE. Incorrect performance of Allen's test--ulnar-artery folow erroneously presumed inadequate. *Anesthesiology* 1972;37:356-7.
66. Davis FM, Stewart JM. Radial artery cannulation. A prospective study in patients undergoing cardiothoracic surgery. *British journal of anaesthesia* 1980;52:41-7.
67. Ruengsakulrach P, Brooks M, Hare DL, Gordon I, Buxton BF. Preoperative assessment of hand circulation by means of Doppler ultrasonography and the modified Allen test. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2001;121:526-31.
68. Agrifoglio M, Dainese L, Pasotti S et al. Preoperative assessment of the radial artery for coronary artery bypass grafting: is the clinical Allen test adequate? *The Annals of thoracic surgery* 2005;79:570-2.
69. Barbeau GR, Arsenault F, Dugas L, Simard S, Lariviere MM. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: comparison with the Allen's test in 1010 patients. *American heart journal* 2004;147:489-93.
70. Yokoyama N, Takeshita S, Ochiai M et al. Direct assessment of palmar circulation before transradial coronary intervention by color Doppler ultrasonography. *The American journal of cardiology* 2000;86:218-21.
71. Benit E, Vranckx P, Jaspers L, Jackmaert R, Poelmans C, Coninx R. Frequency of a positive modified Allen's test in 1,000 consecutive patients undergoing cardiac catheterization. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 1996;38:352-4.
72. Kamienski RW, Barnes RW. Critique of the Allen test for continuity of the palmar arch assessed by doppler ultrasound. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1976;142:861-4.

73. Slogoff S, Keats AS, Arlund C. On the safety of radial artery cannulation. *Anesthesiology* 1983;59:42-7.
74. Abu-Omar Y, Mussa S, Anastasiadis K, Steel S, Hands L, Taggart DP. Duplex ultrasonography predicts safety of radial artery harvest in the presence of an abnormal Allen test. *The Annals of thoracic surgery* 2004;77:116-9.
75. Cheng EY, Lauer KK, Stommel KA, Guenther NR. Evaluation of the palmar circulation by pulse oximetry. *Journal of clinical monitoring* 1989;5:1-3.
76. Rozenberg B, Rosenberg M, Birkhan J. Allen's test performed by pulse oximeter. *Anaesthesia* 1988;43:515-6.
77. Brodsky JB. A simple method to determine patency of the ulnar artery intraoperatively prior to radial-artery cannulation. *Anesthesiology* 1975;42:626-7.
78. Fuhrman TM, Pippin WD, Talmage LA, Reilley TE. Evaluation of collateral circulation of the hand. *Journal of clinical monitoring* 1992;8:28-32.
79. Doscher W, Viswanathan B, Stein T, Margolis IB. Physiologic anatomy of the palmar circulation in 200 normal hands. *The Journal of cardiovascular surgery* 1985;26:171-4.
80. Ronald A, Patel A, Dunning J. Is the Allen's test adequate to safely confirm that a radial artery may be harvested for coronary arterial bypass grafting? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2005;4:332-40.
81. Unlu Y. Is the Allen test reliable enough? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008;33:754, author reply 756.
82. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:690-7.
83. Lindsey JB, Marso SP, Pencina M et al. Prognostic impact of periprocedural bleeding and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in unselected patients: results from the EVENT (evaluation of drug-eluting

- stents and ischemic events) registry. *JACC Cardiovascular interventions* 2009;2:1074-82.
84. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiogram to reduced clinical events), ACUTY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovascular interventions* 2011;4:654-64.
 85. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:1269-75.
 86. Brueck M, Bandorski D, Kramer W, Wieczorek M, Holtgen R, Tillmanns H. A randomized comparison of transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and angioplasty. *JACC Cardiovascular interventions* 2009;2:1047-54.
 87. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:2481-9.
 88. Rao SV, Ou FS, Wang TY et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovascular interventions* 2008;1:379-86.
 89. Kawashima O, Endoh N, Terashima M et al. Effectiveness of right or left radial approach for coronary angiography. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2004;61:333-7.
 90. Ludwig J, Achenbach S, Flachskampf FA. Transradial approach: a modified puncture technique for arterial access. *EuroIntervention : journal of EuroPCR*

in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2010;6:280-2.

91. Kiemeneij F, Fraser D, Slagboom T, Laarman G, van der Wieken R. Hydrophilic coating aids radial sheath withdrawal and reduces patient discomfort following transradial coronary intervention: a randomized double-blind comparison of coated and uncoated sheaths. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2003;59:161-4.
92. 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. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 1999;46:173-8.
93. Hildick-Smith DJ, Lowe MD, Walsh JT et al. Coronary angiography from the radial artery--experience, complications and limitations. *International journal of cardiology* 1998;64:231-9.
94. Kiemeneij F, Vajifdar BU, Eccleshall SC, Laarman G, Slagboom T, van der Wieken R. Evaluation of a spasmolytic cocktail to prevent radial artery spasm during coronary procedures. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2003;58:281-4.
95. Chen CW, Lin CL, Lin TK, Lin CD. A simple and effective regimen for prevention of radial artery spasm during coronary catheterization. *Cardiology* 2006;105:43-7.
96. Byrne J, Spence M, Haegeli L et al. Magnesium sulphate during transradial cardiac catheterization: a new use for an old drug? *The Journal of invasive cardiology* 2008;20:539-42.
97. Coppola J, Patel T, Kwan T et al. Nitroglycerin, nitroprusside, or both, in preventing radial artery spasm during transradial artery catheterization. *The Journal of invasive cardiology* 2006;18:155-8.

98. Edmundson A, Mann T. Nonocclusive radial artery injury resulting from transradial coronary interventions: radial artery IVUS. *The Journal of invasive cardiology* 2005;17:528-31.
99. Dirksen MT, Ronner E, Laarman GJ et al. Early discharge is feasible following primary percutaneous coronary intervention with transradial stent implantation under platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade. Results of the AGGRASTENT Trial. *The Journal of invasive cardiology* 2005;17:512-7.
100. Task Force on the management of ST-segment elevation, Steg PG, James SK et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal* 2012;33:2569-619.
101. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T et al. Assessment of acute injuries and chronic intimal thickening of the radial artery after transradial coronary intervention by optical coherence tomography. *European heart journal* 2010;31:1608-15.
102. Kamiya H, Ushijima T, Kanamori T et al. Use of the radial artery graft after transradial catheterization: is it suitable as a bypass conduit? *The Annals of thoracic surgery* 2003;76:1505-9.
103. Zhenxian Y, Yujie Z, Yingxin Z, Zhiming Z, Shiwei Y, Zhijian W. Impact of transradial coronary procedures on radial artery. *Angiology* 2010;61:8-13.
104. Okuyan H, Acikgoz SK, Tacoy G, Kocaman SA, Abaci A. Effect of transradial coronary angiography procedure on vascular diameter and vasodilator functions in the access site. *Angiology* 2013;64:515-21.
105. Nagai S, Abe S, Sato T et al. Ultrasonic assessment of vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach. *The American journal of cardiology* 1999;83:180-6.