

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

NİTRAT KULLANIMININ RADİAL VE KORONER ARTERLERE ETKİSİ

DR. MEHTAP ARI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

NİTRAT KULLANIMININ RADİAL VE KORONER ARTERLERE ETKİSİ

DR. MEHTAP ARI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. KURTULUŞ ÖZDEMİR

KONYA, 2013

ÖNSÖZ

Kardiyoloji ihtisası boyunca eğitimim için tüm imkanları sunan, ilgi ve desteğini esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Hasan Gök'e; hoşgörüsü, bilgisi ve tecrübesiyle her zaman kendime örnek alacağım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir'e; tezimin her aşamasında emeği geçen, her zaman sabır ve anlayışı ile bana destek olan hocam Doç. Dr. Umuttan Doğan'a ve eğitimime katkıda bulunan diğer Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri değerli hocalarıma;

Bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan çok değerli annem, babam, kardeşim ve en zor zamanlarda varlığından kuvvet aldığım canım kızım Nurefşan'a ve ailemin tüm fertlerine candan ve sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehtap ARI
Konya, 2013

ÖZET

Nitrat kullanımının radial ve koroner arterlere etkisi

Dr.Mehtap Arı

Uzmanlık Tezi

Konya, 2013

Giriş: Perkütan koroner girişimlerde transradial yaklaşım, hastalarda daha az kanama, hızlı mobilizasyon, hasta konforu gibi nedenlerle popüler hale gelmiştir. İşlem öncesinde oral yolla uzun etkili nitrat kullanımının; radial ve brakial arter çapları, brakial AAD (akım aracılı dilatasyon), ve işlem başarısı ile ilişkisini inceleyen klinik araştırma bildirilmemiştir.

Amaç: Çalışmamızda, transradial koroner anjiyografi yapılacak hastalara işlem öncesi oral uzun etkili nitrat verilmesinin, işlem yapılan radial arterin çap ve açıklık oranlarına ve aynı taraf brakial arter çap ve fonksiyonlarına, KAH olan ve olmayanlarda işlem başarısına olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Metod: Çalışmamıza elektif şartlarda transradial yolla KAG veya Perkütan koroner girişim (PKG) yapılması planlanan 18-80 yaş arası 65 hasta alındı. Bir grup hastaya (n:25) işlemden 1 hafta önce başlanıp 1 ay devam edilecek şekilde izosorbit 5 mononitrat verildi. Hastaların nitrat öncesi(NÖ), nitrat sonrası(NS), TRKAG sonrası ilk 24 saat(İLK GÜN) ve 1.AY'da olmak üzere radial ve brakial arter çapları ve brakial artere ait FMD kaydedildi. Koroner arter hastalığı (>% 50 koroner darlık) olan ve olmayanlarda nitrat alımının işlem başarısına etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Brakial arter çaplarında nitrat alanlarda; kısa dönemde yani NÖ/NS; ve NÖ/İLK GÜN arasında anlamlı artış izlenirken (sistolik çap için p:0.002 ve 0.01); 1.AY'da ise NÖ/NS/ İLK GÜN' e göre anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Nitrat almayanlarda ise İLK GÜN/1.AY arasında anlamlı değişim olmazken; NÖ/1.AY ve NÖ/ İLK GÜN arasında ise anlamlı artış izlendi (p:0.001 ve 0.008). AAD'da; nitrat almayanlarda 1.AY sonunda anlamlı olmayan bir azalma eğilimi izlendi. Nitrat alanlarda ise NÖ'e göre NS ve 1.AY'da anlamlı değişim görülmemesinin yanında; NÖ/İLK GÜN arasında beklenmeyen şekilde anlamlı azalma bulundu (p:0.04). Radial arter çaplarında ise 1.AY'da her iki grupta da fark izlenmedi.

Sonuç: TRKAG yapılan hastalara işlem öncesi uzun etkili oral nitrat verilmesi; işlem sonrası kısa ve uzun dönemde brakial ve radial arter çapları, brakial arter FMD ve işlem başarısında etkili bulunmamıştır. Bunun yanında nitrat almayanların aksine nitrat alanlarda işlem sonrası radial arter sertliğinde azalma izlenmemiştir.

ABSTRACT

Introduction: Transradial coronary angiography in percutaneous coronary procedures has become popular because of less bleeding, early mobilisation and patient comfort. There is no clinical research that investigates the relationship between the use of per oral long acting nitrates and radial, brachial artery diameters, brachial artery flow mediated dilation (FMD) and the success of the intervention.

Objective: In our trial, we aimed to evaluate the effect of per oral long acting nitrate to the radial and brachial artery diameters, brachial artery FMD and success of intervention in patients whom planned for transradial coronary angiography whether they have coronary artery disease or not.

Method: 65 patients between 18 and 80 years who were going to elective TRCAG/TRPCI were taken into trial. During the analysis phase; we extracted the TRPCI group from the study. Isosorbite 5 mononitrate was taken by 25 patients in whom medication was started one week before the intervention and continued for one month. Patients' brachial and radial artery diameters and brachial FMD were recorded before randomisation(BN), one week after nitrate therapy(AN), postprocedural in the first day(FD) and one month (1M) after the intervention. We also evaluated that if nitrate therapy would influence the success of intervention in patients with and without coronary artery disease.

Results: In nitrate group, brachial artery diameters changed significantly in comparison of BN /AN and BN/FD ($p:0.002$ and 0.01). Comparing 1M results with BN/AN/FD, the difference was not significant. In control group we also observed significant increase in comparisons for FD/1M and BN/FD ($p:0.001$ and 0.008). In comparison between BN/1M; any significant difference were found. About the results of FMD values; in nitrate group; surprisingly, we found a significant reduction in BN/FD comparison ($p:0.04$). And comparing BN/1M and AN/1M; any significant alteration was found. In control group we also didn't find a significant difference at 1 month. At the end of the study, radial artery diameters were not different in all groups. Independently from CAD; there was no difference between the groups regarding success of the procedure.

Conclusions: Briefly, giving oral isosorbite 5 mononitrate before TRCAG; doesn't influence the success of the intervention, brachial and radial artery diameters and brachial FMD values. In opposition to control group, we didn't find a reduction in radial stiffness in nitrate group.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Transradial Koroner Girişim(TKG).....	1
2.1.1. TKG Gelişimi ve Avantajları.....	2
2.1.2. TKG Teknik.....	2
2.1.3. TKG Komplikasyonları.....	4
2.2. Akım Aracılı Dilatasyon (AAD).....	6
2.2.1 Endotel Fonksiyon Bozukluğu.....	6
2.2.2. AAD Tanım ve Fizyolojisi.....	8
2.2.3. AAD Method.....	9
2.2.4. AAD Yorum.....	10
2.3. Arteriel Sertlik.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14

3.1.Hasta Seçimi.....	14
3.2.Hastaların Değerlendirilmesi.....	14
3.3. Ultrasonografik Ölçümler.....	15
3.4. Kan Basıncı Ölçümleri.....	15
3.5. Radial ve Brakial Arter Ölçümleri.....	15
3.6. Akım Aracılı Dilatasyon Ölçümleri.....	17
3.7. Karşılaştırmalar	18
3.8. Kullanılan Hesaplamalar	19
3.9. Koroner anjiyografi işlemi	19
3.10. İstatistik Analiz	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. Demografik Özellikler.....	21
4.2. Ultrasonografik Ölçümler.....	22
4.3. Transradial İşlem Başarısı.....	27
4.4. Koroner arter darlığı olanlar.....	28
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR.....	36

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Resim 1. Allen Testi.....	3
Figür 1. TKG rölatif kontrendikasyonları.....	4
Figür 2. RAS / RAO prediktörleri.....	6
Şekil A. FMD ölçümü.....	12
Şekil B. Brakial çap ve FMD ilişkisi	13
Resim 2. Brakial sistolik çap ve FMD ölçümü.....	16
Figür 3. Çalışma Dizaynı.....	17
Figür 4. Karşılaştırma şeması.....	18
Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	21
Tablo 2, 3.	22
Tablo 4, 5, 6, 7.....	23
Tablo 8, 9, 10.....	24
Tablo 11,12,13.....	25
Tablo 14,15,16.....	26
Tablo 17.....	27
Tablo 18,19.....	28
Tablo 20.....	29

KISALTMALAR

AAD:	Akım Aracılı Dilatasyon
ADEİ:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörü
AKS:	Akut Koroner Sendrom
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokörü
ASA:	Asetil Salisilik Asit
BA:	Brakial Arter
BB:	β blokör
FA:	Femoral Arter
FDEİ:	Fosfodiesteraz İnhibitörü
i.a:	İntraarteriel
İMİK:	İntima Media Kalınlığı
İTA:	İnternal Torasik Arter
KAG:	Koroner Anjiyografi
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKB:	Kalsiyum Kanal Blokörü
KKY:	Konjestif Kalp Yetersizliği
MI:	Myokard İnfarktüsü
NAD:	Nitrat Aracılı Dilatasyon
NO:	Nitrik Oksit
OAK:	Oral Antikoagülan
PWV:	Nabız Dalga Hızı
RA:	Radial Arter
RAO:	Radial Arter Oklüzyonu
RAS:	Radial Arter Spazmı
TRG:	Transradial Girişim

TRKAG: Transradial Koroner Anjiografi

TRPKG: Transradial Perkütan Koroner Girişim

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

1- GİRİŞ VE AMAÇ

İnvaziv perkütan işlemlerde transradial koroner anjiyografi, bir çok avantajı sayesinde yıllar içerisinde giderek yaygınlaşmış ve bu alanda konuyla ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Endotel fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede kullanılan akım aracılı dilatasyon (AAD) ve transradial işlem tekniği ilişkisini inceleyen çalışmalar doğrultusunda; radial tekniği bir anlamda zorlaştıran radial arter spazmı ve radial arter oklüzyonu gibi komplikasyonların önlenmesi amacı ile daha önce yayınlanan çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda, transradial koroner anjiyografi yapılacak hastalara işlem öncesi oral uzun etkili nitrat kullanımının transradial koroner anjiyografi işlem başarısına, sonrasında işlem yapılan radial arterin çap ve açıklık oranlarına ve aynı taraf brakial arter çap ve fonksiyonlarına (AAD) olan etkisini ve koroner arter darlığı olanlarda, nitrat alımı ile işlem başarısının nasıl etkilendiğini incelemeyi amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Transradial Koroner Girişim (TKG)

2.1.1. TKG Gelişimi ve Avantajları

1989'da Dr.Lucien Campeau'nun transradial koroner anjiyografiyi ilk kez tanımlamasının ardından; ilk perkütan koroner girişimi Dr. Ferdinand Kiemeneij, 1993'te başarıyla gerçekleştirdi (1). Zaman içinde Asya, Avrupa ve Kanada'da giderek yaygınlaştı ve femoral yolun yerini almaya başladı. Erken iyileşme, mobilizasyon ve taburculuk, yatış süresi ve maliyette azalma, daha az giriş yeri komplikasyonları, oklüziv aortoiliak yada periferik vasküler hastalığı olanlarda işlem kolaylığı, arterin cilde yakın olması fonksiyon ve hemostaz kolaylığı, OAK tedaviye devam olanağı gibi avantajları mevcuttur. Bunun yanında; işlemin tecrübe ve öğrenme eğrisi gerektirmesi, damar çapı küçük olması nedeniyle geniş katater ile çalışılmaması, radial arter spazmı, radyasyon maruziyetinde artış gibi dezavantajları da bulunmaktadır.

Koroner girişimlere bakıldığında; femoral arter yoluyla yapılan işlemlerde, lokal hematoma, psödoanevrizma, arteriovenöz fistül ve retroperitoneal kanama; hipotansiyon ve hipoperfüzyona yol açarak hastada iskemik semptomları belirgin hale getirirken antiplatelet ve antiagregan kesilmesi ile de stent trombozu riski artmaktadır. Ayrıca kan transfüzyonları ile alınan beklemiş eritrositlerin mikrovasküler yatakta dilatasyonu engellediği bildirilmiştir. OASIS-5 ve ACUTY çalışmalarında kanama komplikasyonu ve kan transfüzyonlarının mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (2,3). Bunun yanında hasta memnuniyetsizliği, hastanede kalış süresinde uzama ve maliyet artışı gibi sorunlar da kendini göstermektedir. Radial ve femoral yolun başabaş karşılaştırıldığı; AKS'lu (NSTEMI ve STEMI) hastaların alındığı RIVAL çalışmasında, 30 günlük primer sonlanım; ölüm, MI, inme, CABGO ile ilişkisiz major kanama; sekonder sonlanım ise ölüm, MI, inme olan çalışmada tüm kohort için primer, sekonder ve non-CABGO kanamada iki grup arasında fark izlenmezken; STEMI grubunda ölüm, MI, inme ve non-CABGO kanamada %40; yalnızca ölümden ise %61 rölatif risk azalması tespit edilmiştir. TRG'in TF e göre radyasyon maruziyetini artırdığı bilinmektedir. Bu farklılık sağ radialde daha belirgindir. TR işlemde floroskopi süresi ve doz*alan ürünü ; işlem geçiren bir hastanın %0.002 kanser gelişme riski gibi çok az farklılık göstermektedir (4).

Tüm bu nedenlerden dolayı femoral yaklaşımdan uzaklaşmış ve farklı periferik yollar denenmeye başlanmıştır. Brakial arter, femoral artere bir alternatif olsa da radial arter kolay komprese edilebilmesi, büyük ven ve sinir yapılarından uzak olması ve ulnar arter gibi elin dolaşımını sağlayan yandaş arterin bulunması gibi nedenlerle daha tercih edilir olmuştur.

2.1.2. TKG Teknik

Başarılı bir transradial girişim için ilk ve en önemli adım; hastaların iyi seçilmesi ve işlem öncesi iyi değerlendirilmesidir. İdeal hasta karakteristikleri; hemodinamik stabilite, yaş<70, önceden aynı taraf brakial yada radial işlem öyküsünün olmaması, Allen testi normal olan güçlü nabız palpe edilen radial arter bulunması olarak sıralanabilir.

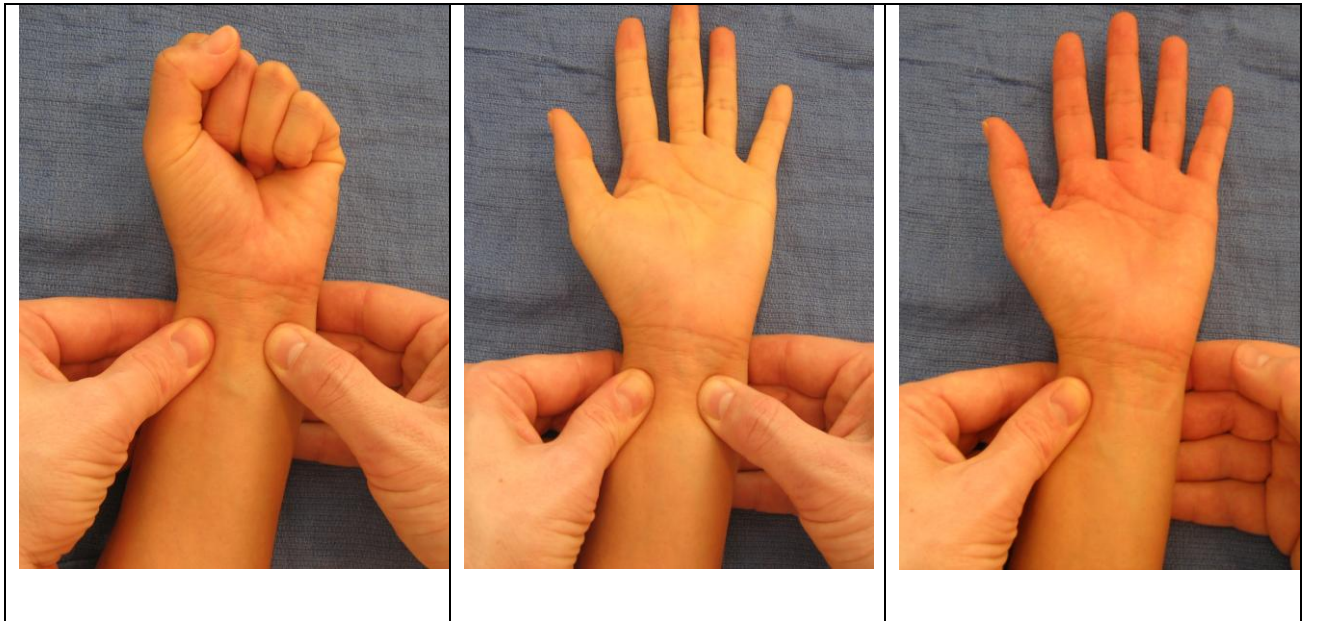
Allen testi; elin arteriel dolaşımını sağlayan palmar arkın dual sirkülasyonunu doğrulayan bir testtir. Radial ve ulnar arterler avuç içi soluklaşımına kadar aynı anda oklüde edilir. Sonrasında ulnar artere bası kaldırılır ve elin perfüzyonu gözlenir. Tekrar perfüzyon 7 sn içinde oluyorsa Allen (+); >15 sn ise Allen testi (-); 8-15 sn ise güçlü radial nabız palpe

ediliyorsa işleme devam edilmesi önerilir (**Resim 1**). Hasta ve operatör için daha konforlu olması ; yapılara ulaşım kolaylığı nedeniyle daha çok sağ RA tercih edilmektedir. Bunun yanında İTA görüntülenmesi, koroner by-pass için nondominant radial arterin kondiut olarak kullanılması; hangi taraf radial arterin kullanılacağını belirleyebilir. Ayrıca sol radialden kalbe ulaşım femoral girişime benzediğinden tercih nedeni olabilir.

İşlem için gerekli ekipmanlar; lokal anestezi, mikroponksiyon iğnesi (2-4 cm ve 19-21 gauge), kılavuz tel (0.021-0.025 hidrofilik +/-), 4-7F arasında değişebilen 10 cm radial sheath (kılıf), antispazmotik ajanlar, hiperextansiyon için malzeme, cilt örtüsüdür.

Ponksiyon öncesi az miktarda lokal anestezi az kütanöz/subkütanöz uygulanır. Ponksiyon işlemi, radial arterin distaldeki küçük çaplı ve bifurkasyon kısmından yapılmaması için styloid çıkıntının 2 cm proksimalinden, 30-45 derece açı ile kısa (1.5 cm) 21 gauge iğne ile yapılır; ardından 0.018-0.025 tel yerleştirilir. Kılıf genelde 5F yada 6F'tir. Hidrofilik kılıf, daha az arteriel yaralanma ve uzun dönem arter açıklığı sağladığından tercih edilir. Katater yerleşimi 0.035 J tip tel ile sağlanır. Radial arterin loop yapması, erken orijin alması, konjenital anatomik varyasyonlar, yaşlılarda axiller, subklavian ve innominate arter tortiozitesi ve arteryel spazm gibi sebeplerle direnç gözlenebilir.

Resim 1.Allen testi



Figür 1. Transradial işlem rölatif kontrendikasyonları

Radial arter nabzının palpe edilememesi
Raynaud gibi ciddi vasospastik hastalık
Kronik böbrek yetmezliği ve dializ amacıyla üst extremitede AV fistül olması / planlanması
Radial arterin bypassa kondiut olarak kullanılacak olması
İMA görüntülenmesi yapılması (sağ radial arter kullanılabilir)

2.1.3. TKG Komplikasyonları

Spazm, oklüzyon, hematoma, kompartman sendromu, perforasyon, laserasyon, diseksiyon, AV fistül, psödoanevrizma, sübkütan granülomatöz reaksiyon(hidrofilik katater ile), subakut/gecikmiş oküzyon, dijital iskemi, akselere ateroskleroz, geçici vokal kord paralizisi, mediastinal hematoma, gecikmiş reflex sempatik distrofi; transradial işlemlerden sonra sıklıkları değişmekle birlikte görülebilir. Burada kısaca radial arter spazmı (RAS) ve radial arter oklüzyonundan (RAO) bahsedildi.

RADIAL ARTER SPAZMI (RAS)

RAS; işlemin başarısını düşüren önemli bir olaydır ve TRG'e spesifik bir komplikasyon olup kılıf, kılavuz tel, katater yerleştirilmesi ve kılıf çıkarılması gibi prosedürün herhangi bir fazında oluşabilir. 19 çalışmanın alındığı bir metaanalizde, RAS sıklığı %14.7 olarak bildirilmiş (5). Radial arter çapı 1.15–3.95 mm arası değişebilmekle beraber; erkeklerde 2.7 ± 0.4 mm; kadınlarda 2.4 ± 0.4 mm'dir (6). Bu çaplar kullanılan katater çaplarına femoraldekinden daha yakındır ve bu durum radial arterin spazma yatkınlığını açıklayabilir. Radial arter diğer somatik damarlara göre spazma daha sensitif tip III arter sınıfına girmektedir (7). Radial arter müsküler bir arter olup adventisyasında bol alfa reseptör bulundurur ve dolaşımdaki humoral mediatörlere daha duyarlıdır. Artere

ulaşıldıktan hemen sonra, vasküler tonüsü azaltan kalsiyum kanal blokörleri (verapamil / diltiazem) ve/veya nitrat (nitrogliserin) gibi ajanlar rutin profilaktik olarak uygulanabilir (8). Spazmolitik kokteyller kan yada salin ile verildiğinde yanma hissi ve arterde irritasyon azaltılabilir. Yine hidrofilik kılıf kullanımı ile kılıf çekimi sırasındaki ağrının azaldığı görülmüş (9). RAS önlemede nicorandil, magnezyum sülfat, fentolamin, molsidomin gibi ajanların da denendiği farklı vazodilatör maddeleri içeren kokteyller ile ilgili bir çok çalışma yapılmış; ve günümüzde yaygın olarak, değişen miktarlarda olmak üzere nitrogliserin, verapamil ve heparin içeren vazodilatör kokteyller kullanılmaktadır (10-17).

RAS oluştuğunda tedavi amacı ile antispazmolitik i.a nitrat /verapamil verilebilir. Hastada ağrı ve anxiyeyi azaltmak için i.v morfin, fentanil ve midazolam uygulanabilir. Ayrıca RAS meydana geldiğinde katater ve kılıf yavaşça manipule edilmeli, diseksiyon veya perforasyona neden olabileceğinden asla zorla çekilmemeli ve yanıt vermeyen durumlarda genel anestezi yapılabilir; bu durumda işleme femoral arterden devam edilmeli. Rutin uygulama için yeterli kanıt olmasa da bilinçli sedasyon seçilmiş vakalarda faydalı olabilir.

RADIAL ARTER OKLÜZYONU (RAO)

TRG'in major komplikasyonu erken ve geç radial arter oklüzyonudur. RAO genellikle asemptomatik bir komplikasyondur ve insidansı yaklaşık %5-12 civarındadır (18). Küçük çapta kılıf/katater kullanımı, antikoagulan uygulanması, uzun kompresyonlardan kaçınılması; asemptomatik RAO' u azaltabilir; hatta bu metodlar uygulandığında bu oran % 1-1.8'lere çekilebilir (19). 5F hidrofilik katater ve intraradial verapamil 5 mg ile premedikasyon uygulanan bir çalışmada RAS % 1 olarak saptanırken premedikasyon yapılmadan ve nonhidrofilik katater kullanıldığında ise bu oran %39 olarak bulunmuş (20). Rathore ve ark; çalışmalarında kılıf uzunluğunun RAS azaltılmasında etkisi olmadığını bulsalar da (21) bu konuda başa baş dizayn edilmiş bir çalışma mevcut değil.

Figür 2. RAS / RAO prediktörleri

Bazal RA çapı
Kılıf çapı / RA çapı oranı
RA AAD
RA anomalileri
Değiştirilen katater sayısı
Ağrılı kataterizasyon
Kontrast volümü
Diabet, kadın cinsiyet, genç yaş
Düşük VKİ

RAO önlemede ve tedavide antikoagülan kullanımına değinilecek olursa; RAO riskini azaltmada yeterli antikoagülasyonun önemi bilimektedir. i.a / i.v uygulanabilen heparinin; dozu arttırıldığında RAO riski de orantılı olarak azalmaktadır. Bu amaçla bivaluridin ve düşük molekül ağırlıklı heparin de kullanılabilir (18). Heparinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda net bilgi yoktur fakat kılıf / katater çıkarılması ve kompresyon sırasında kanın durağanlaşmasına bağlı trombozu önlemek için kılıf çekilmeden önce herhangi bir zamanda uygulanması yeterli olabilecektir.

Oral antikoagülasyon altında da heparin yapılmalı mı sorusuna halen cevap bulunamamış olup bazı operatörler warfarine heparin ekleyerek ACT yi PKG düzeyinde tutarken; kimi operatör ise yalnızca warfarine antiplatelet ekleyerek işlem gerçekleştirmektedir (22). Radial arter trombozu %50 spontan rekanalize olabilir. Radial girişime bağlı hematomlar manuel kompresyonla kolay kontrol edilebilir. Kompresyon, kan akımının tamamen durdurulması şeklinde değil; 60-120 dk'lık sürede ve kan akışı sağlanarak yapılması gerekir ki bu metodun uzun dönem radial arter açıklığını sağlamada etkinliği kanıtlanmıştır (19).

2.2. Akım Aracılı Dilatasyon (AAD)

2.2.1 Endotel Fonksiyon bozukluğu

Endotelial fonksiyon bozukluğu; endotelin patolojik olarak vazokonstriktör ve vazodilatör mediatörleri arasındaki dengesizlik durumudur (23). Normal endotel hücrenin; koagülasyon, platelet adezyonu, immunité ,volüm ve elektrolit dengesinin ayarlanması gibi fonksiyonları mevcuttur. Endotel fonksiyon bozukluğu hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabet, septik,şok, Behçet hastalığı gibi hastalık/durumların patogeneziine katkıda bulunur ve sigara,hava kirliliği gibi çevresel etmenlerden etkilenebilir. Endotel fonksiyon bozukluğu koroner arter hastalığı ve diğer aterosklerotik hastalıkların major patofizyolojik mekanizmasını oluşturmaktadır (24). Endotelial fonksiyon bozukluğu; azalmış antikoagulan aktivite, artmış adezyon molekül ekspresyonu, kemokin ,sitokin ve reaktif oksijen ürünleri salınımı ve sonuçta inflamasyon ve miyofibroblast göçü ile karakterize olup ; aterogenez sürecine katkıda bulunmaktadır. Yapısal aterosklerotik değişimden önce endotel fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir (25). Endotelde shear stres oluşturularak ve bazı farmakolojik ajanlarla endotel hücrenin NO biyoyararlanımının derecesi ve endotel fonksiyon bozukluğuu belirlenebilmektedir (26). Endotelial fonksiyon bozukluğu sıklıkla NO biyoyararlanımında azalma ile karakterize olup; endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) NO üretiminde azalma ve/veya reaktif oksijen radikalleri ile NO yıkımında artma şeklinde gerçekleşebilir. NO, endotel düz kas hücrelerine girer ve cGMP aracılı vazodilatasyona neden olur. Shear stres başta olmak üzere bradikinin, adenosin, hipoksiye sekonder salınan vasküler endotelial growth faktör ve platelet agregasyonu sırasında açığa çıkan serotonin tarafından eNOS aktive edilir ve organ perfüzyon değişimlerine adaptasyon sağlanır (27). NO'in ateroskleroza önleyici diğer mekanizmaları; LDL oksidasyonu ve platelet agregasyonunda azalma; düz kas hücre proliferasyonu ve lökosit adezyonunu önlemektir.

Aterosklerotik ilerlemenin erken dönemlerinde; prostasiklin ve/veya endotelden salınan hiperpolarizan faktörlerin (EDHF) kompanzatuvar up-regülasyonu ile endotel fonksiyonu sağlanır. Prostatiklin, siklooksijenaz sisteminin ürünü olup NO ten bağımsız vazodilatasyon sağlar fakat vasküler tonusu sağlamada sınırlı rolü mevcuttur.

Endotel fonksiyon bozukluğu ile başlayan süreci, artmış lipit permeabilitesi, aterom plağı oluşumu, oksidatif ve inflamatuvar madde salınımı, plak rüptürü ve protrombotik olaylar takip eder. Endotel fonksiyon bozukluğu; inme ve MI içeren vasküler olayların bağımsız prediktörü olarak bilinmektedir. Bu nedenle endotel fonksiyon bozukluğu testi

kardiovasküler hastalık erken teşhis ve değerlendirmesinde prognostik öneme sahiptir ve son yıllarda yapılan çalışmalar bu ölçümün klinik pratikte kullanılabilceğini göstermektedir (28). Endotel fonksiyonu, invaziv ve noninvaziv testlerle değerlendirilebilir. İnvaziv olarak intrakoronar asetilkolin uygulanması ile sağlam koroner arterlerde NO aracılı vazodilatasyon sağlanıp; NO salınımı defektif ateroskleroz plağı olan koronerlerde paradoksik olarak vazokonstriksiyon oluşturur ve bu şekilde endotel fonksiyon bozukluğu anlaşılır. Ach yerine substance P, adenosine, and bradikininin de kullanılabildiği bu yöntem; endotel fonksiyon bozukluğu değerlendirilmesinde altın standart testtir; fakat işlem kompleksliği ve invaziv bir yöntem olması nedeni ile araştırmalar dışında kullanılmamaktadır. Daha sonra endotel fonksiyon bozukluğunun tek bir artere lokalize olmayıp tüm arteriel sistemi ilgilendiren bir durum olmasından yola çıkılarak; koroner fonksiyon bozukluğunu indirekt olarak gösterebilen ve diğer periferik arterlerde uygulanabilen noninvaziv yöntemler geliştirildi. MR, PET, CT, SPECT, Doppler Ekokardiyografi, Doppler akım teli, ısı ve basınç algılayan koroner tel, TIMİ frame count ve myokardial blush skorlaması gibi koroner mikrovasküler fonksiyonu gösteren diğer invaziv ve noninvaziv tetkikler de mevcuttur.

2.2.2. Akım Aracılı Dilatasyon (AAD) Tanım ve Fizyolojisi

Akım Aracılı Dilatasyon; brakial arterin endotele bağımlı dilatasyonunun değerlendirildiği ; invaziv yöntemlerle korele sonuçlar verebilen ve koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetini öngördüren bir tanı yöntemidir. AAD, endotelial fonksiyonu değerlendirmede en sık kullanılan non invaziv test olup; geçici arter oklüzyonu yoluyla reaktif hiperemi oluşturulması ve FA, BA, RA gibi yüzeysel arterlerin damar çapındaki artışın ultrasonografik yolla ölçülmesine dayanır. Endotel hücre membranı kalsiyumla aktive olan K kanalları gibi özel iyon kanalları içerir. Bu kanallar shear stres ile açıldığında membran hiperpolarize olur ve hücre içine Ca girişi olur. Ca, endotelial NO sentazı (eNOs) aktive eder ve NO salınımı gerçekleşir. Genetik yolla eNOS'u inhibe edilmiş farelerde halen shear strese yanıtın arttığı görülmüş ve bu durum endotelden salınan prostanooidlerin AAD'ü devam ettirmesi ile açıklanmış (29).

AAD 2 şekilde değerlendirilebilir;

I) Endotel Bağımlı Vazodilatasyon: Manşon; arterde iskemi meydana getirecek şekilde şişirildiğinde oluşan iskemi sonrasında ilerideki rezistan damarlarda otonöregülasyon mekanizmalarıyla dilatasyon meydana gelir. Manşon indirildiğinde ise aniden artan kan akımı endotelde shear stres oluşturur. Oluşan shear strese yanıt olarak endotelden NO salınır ve sonuç olarak brakial arterde de dilatasyon meydana gelir. Akım aracılı dilatasyon; endotelin NO biyoyararlanımını gösterir.

II) Endotel Bağımsız Nitrogliserin Aracılı Vazodilatasyon: Reaktif hiperemi sonrası 10 dk beklenip shear stresin etkisi ortadan kalktıktan sonra tek yüksek doz nitrogliserin sprey (0.4mg) yada sublingual tb uygulanmasının ardından 3-4 dk sonra ölçümler tekrarlanır. Nitrogliserinle indüklenen dilatasyon muskularis propriaya bağımlı olduğundan endotel hücrelerine daha az bağımlıdır.

2.2.3. AAD Method:

İşlemden 12 saat önce belli ilaçların alınmaması ve aç kalınması; ve tercihen hastanın sirkadyen ritmine uygun şekilde aynı saatlerde uygulanması gerekmektedir. Hastanın yatar pozisyonda ve dinlenmiş olması, ölçümlerin yeterince oksijenize edilmiş ve oda sıcaklığında bir ortamda alınması gerekmektedir. 4-6 saat önceden egzersiz yapılmamalı, yüksek yağ içeren gıdalar ,manşonein,vitamin C veya sigara alınmamalı ve AAD' i etkilediği bilinen menstrüel siklus durumu sorgulanmalıdır (30).

En az 7 MHz vasküler transduser, EKG monitörü, 2D ve Doppler ekokardiyografi özellikleri olan ultrasonografi cihazı gerekmektedir. Prob, antekübital fossada net anterior ve posterior duvar kenarları belirlenecek şekilde brakial arterin uzun aksına paralel yerleştirilmeli ve işlem süresince aynı pozisyonda tutulmaya çalışılmalıdır. Çap ölçümü için kısa aks görüntüleri önerilmemektedir. Bazal ölçüm sonrası manşon ; transduserin aşağısı yada yukarısına yerleştirilip kol için iskemi yaratacak yeterli basınç düzeyine kadar; genellikle sistolik KB nın 50 mmHG üzerine çıkılarak şişirilmelidir. Manşon ın yukarıya yerleştirilmesi; önkola yerleştirilmesine göre daha fazla akım oluşturup daha iyi reaktif hiperemi oluşturur. Manşon; probun proksimaline bağlandığında oluşan ve ölçülen vazodilatasyon, NO bağımsız (endotele bağımlı) AAD'dir. Bu nedenle NO biyoyararlanımı ölçülmek isteniyorsa manşon distale bağlanmalıdır. Manşon ın şişik tutulma süresi 5 dk olup; bu durum hastalar için konforlu olmasa da manşon'ın daha kısa süreli şişik

tutulmasının yeterli iskemiye sağlayamayacağı gösterilmiştir (29). Sonrasında manşon indirilir; manşon indirilmeden 30 sn öncesinden manşon indikten sonraki 2 dk a kadar farklı sürelerde ikinci ölçümler alınabilir. Yapılan çalışmalara göre en fazla dilatasyonun 60.sn de olduğu saptanmıştır (31) ve genellikle 60-90.sn' lerde AAD ölçülür. Bazale göre damar çapındaki yüzdelik artış hesaplanır (**Şekil A**) (31). Bazaldeki damar çapı, yüzdelik değişim miktarını iki şekilde değiştirebilir. Birincisi, büyük arterlerde çap değişimi yüzdeliğe daha az yansırken; küçük çaplı arterler daha fazla kasılmaya meyilli olduğundan çap değişim yüzdesi daha fazla gibi gözlenebilir. Damar çapı ile vazodilatasyon miktarı ters orantılıdır (**şekil B**) (31). Ayrıca çapı 2.5 mm'den düşük arterlerde ölçüm zorlaşırken >5mm ise endotel fonksiyonları normal olsa da bu damarlarda vazodilatasyon sağlamak güçleşir. Populasyonun %90'dan fazlasının nın brakial arter çapı 5 mm den küçüktür (32). Çap ölçümleri kardiak siklusa uygun alınmalıdır. R dalgası başlangıcı end diastolü tanımlarken; T dalga piki end sistolü gösterir. AAD ölçümleri manuel olarak yapılmakta iken; işlemin zaman gerektirmesi, teknisyen bağımlı olup tekrar edilebilirliğinin düşük olması gibi dezavantajlardan dolayı; semi-otomatize ve otomatize sistemler geliştirilmiştir (31,33).

2.2.4. AAD Yorum :

AAD ölçümünün 6 yıllık takipte prelinik karotis arter hastalığı progresyonu ile korele olduğu ve bu ilişkinin geleneksel risk faktörlerinden daha güçlü olduğu gözlenmiş (34). AAD ile ilgili yapılan çalışmalarda endotel fonksiyon bozukluğunun alınacak bazı önlemler, yaşam tarzı değişikliği ve uygulanan medikal tedavi ile gerileyebileceği görülmüş.Yapılan eski çalışmalarda; lipid düşürücü ajanlar,ACEİ ,östrojen tedavisi, antioksidan, vitamin, folik asit gibi uygulamalar ile AAD de iyileşme ,endotel fonksiyon bozukluğunda gerileme ve dolayısıyla aterogenez sürecinde yavaşlama görülmüş. (31,35,36,37)

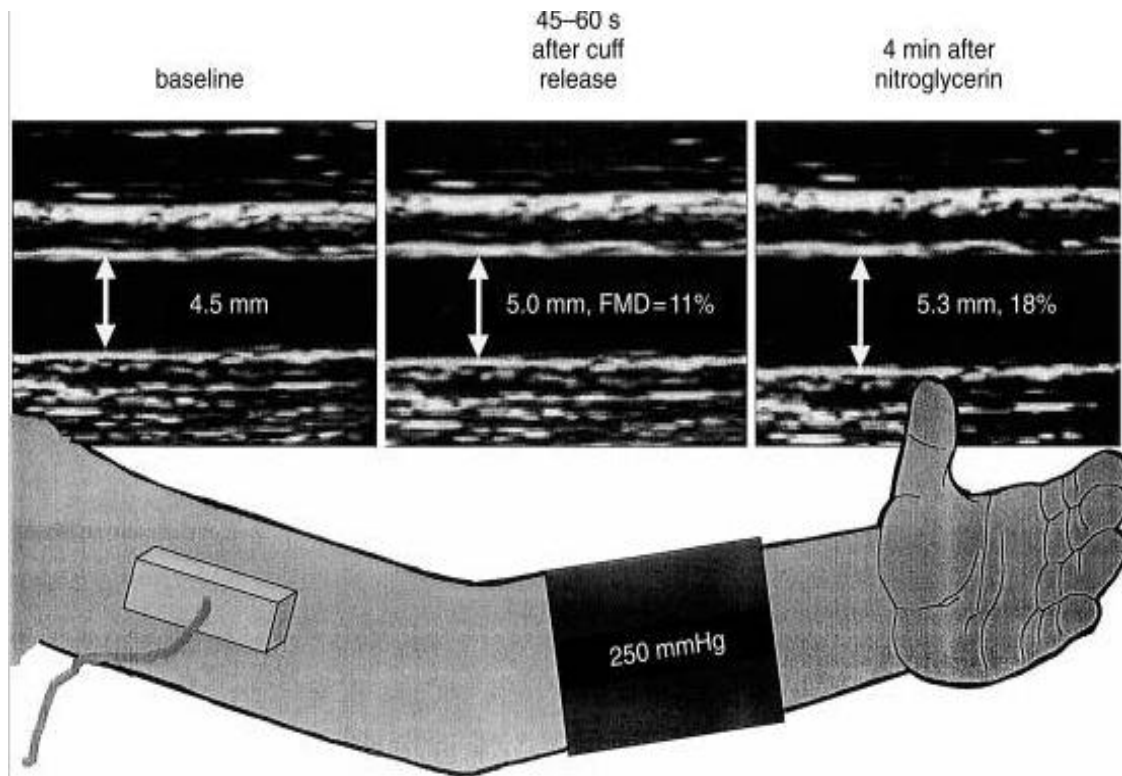
Hem periferik vasküler hastalık hem de akut koroner sendromlarda sekonder korunmada, AAD uzun dönem; vasküler cerrahiye gideceklerde ise kısa dönem prognostik bilgi sağlamaktadır (38). AAD yüzdesi hakkında; yaygın değişkenlik göstermekle beraber, bu konuda yapılan çalışmalarda yaklaşık % 5-15 arasında değerler bildirilmiştir. Normal sağlıklı bireylerde AAD cevabı %7-10 dur.

2.3. Arteriel Stiffness (Sertlik)

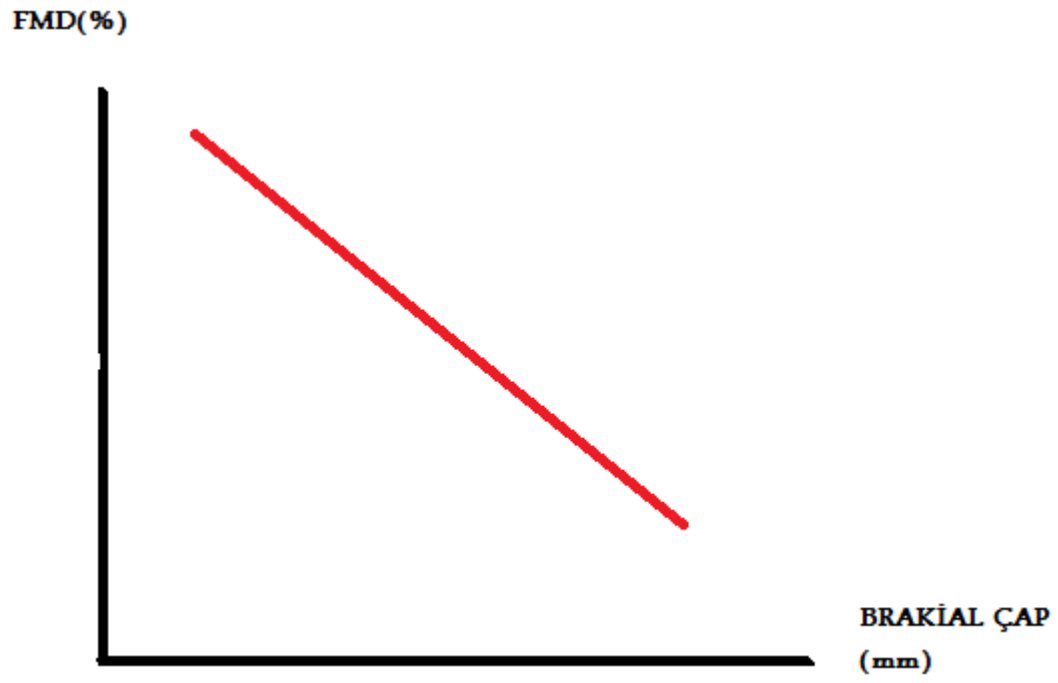
Arteriel komplians , arter duvarının elastiklik ve gerilebilirlik (distensibilite) özelliklerini gösterirken "stiffness" ise tersini yani sertliği ifade eder. Sert (stiff) bir arter; belirli çap artışına ulaşmak için daha yüksek basınçlara ihtiyaç duymaktadır (39). Yaş, hipertansiyon, DM, ateroskleroz, romatoid artrit gibi çok sayıda hastalıkta arteriel sertlik artmıştır (40). Son yıllarda aortik sertlik derecesinin artmış mortalite ve morbidite için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (41). Bu nedenle aortik sertlik KV risk faktörlerine eklenen bir değer haline gelmiştir (42). Arteriel sertlik; ultrasonografik yöntemlerle nabız basıncı, nabız dalga hızı (pulse wave velocity), sertlik indexi saptanması gibi lokal, bölgesel ve sistemik olarak ölçülebilir. Bunlardan altın standart yöntem rejyonel karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü olmasına rağmen en yaygın kullanılan ve en uygulanabilir olanı sertlik indexidir ve KB a daha az bağımlıdır (43). Lokal arteriel sertlik değerlendirilmesi; karotis, femoral, brakial arter gibi yüzeysel arterlerden ultrasonografik cihazlar ile elde edilebilir. Vasküler USG (Echotracking) sistemleri ile arterin sistol ve diastol çap değişimine dayanan ölçüm; uzun süre alması ve teknik tecrübe gerektirmesi gibi nedenlerle patofizyoloji, farmakoloji gibi alanlarda kullanılır (41).

Nitrat, kalsiyum kanal blokörü, ACEi gibi vazodilatör ajanların brakial ve karotis gibi orta çaplı arterlerde genişleme ve aynı zamanda sertlikte azalmaya neden oldukları gösterilmiştir (44). Bu değişim aort ve santral elastik arterlerde minimal iken brakial ve karotis gibi mükümler arterlerde belirgindir. Arteriel sertlikte azalmaya neden olan ilaçlardan; diüretik, betabloker, RAS blokerleri, kalsiyum kanal bolkerleri, nitratlar, aldosteron antagonistleri, statin , sildenafil ve antidiabetikler bildirilmiştir (45-54).

Şekil A



Şekil B



3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza 05/2012 -05/2013 tarihleri arasında kliniğimize angina pectoris ile başvuran ve yapılan efor testi sonucunda elektif şartlarda transradial yolla KAG veya Perkütan koroner girişim (PKG) yapılması planlanan 18-80 yaş arası Allen testi (+) olan 65 hasta alındı. Atrial fibrilasyon, isosorbit 5 mononitrat kullanamayacak olan hastalar, radial arter yoluyla girişim yapılamayacak hastalar (fistül ile hemodiyalize girenler, sol üst extremitte plejik olanlar), gönüllü onam formunu imzalamamış olanlar, acil şartlarda KAG/PKG yapılacak hastalar ve Allen testi negatif olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmaya katılan hastalardan imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmış olup; hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve T.C İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların randomizasyon öncesi anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı, kan basıncı ve dakika nabız sayısını içeren vital bulguları, yaş, boy , kilo, VKİ içeren demografik verileri kaydedildi. İşlem öncesinde 12 saatlik açlık sonrası Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, açlık kan şekeri , kan üre azotu (BUN), kreatinin, hematokrit ve hemoglobin değerleri kaydedildi. Hastaların önceden radial arter girişim öyküsü ,sigara, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, KBY , bilinen KAH ve KKY öyküleri ve kullanmakta oldukları ilaçlar; ADEİ/ARB, betabloker, alfabloker, dihidropiridin-nondihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri, diüretik, klopidogrel, coumadin, dabigatran, dipiridamol, ASA, FDEİ-sildenafilil; öğrenildi.

Hastalar işlem öncesi uzun etkili nitrat alan ve almayan şeklinde iki kola randomize edildi. Nitrat alan hastalara işlem öncesi başlanmak üzere tüm hastalara koroner arter hastalığına yönelik ESC 2010 Myokardial Revaskülarizasyon (55) ve ACC Stabil İskemik Kalp Hastalığı Kılavuzları'na (56) uygun şekilde opimal medikal tedavi verildi. Nitrat verilen hasta grubunda nitrat tedavisine 1 ay devam edildi . KAG/PKG öncesinde bir grup (n:25) hastaya KAG /PKG işleminden 1 hafta önce başlanarak günde bir kez 60 mg olacak şekilde oral nitrat tedavisi verildi. Nitrat kullanımı sırasında oluşabilecek yan etkilerle ilgili hastalar bilgilendirildi. Sıkça görülen baş ağrısı için parasetamol önerildi ve hastaların koroner anjiyografi öncesi ilacı en az 1 hafta kullanmaları sağlandı .Hastaların TRKAG

işlemi sırasında kullanılan kılıf, katater ve kılavuz tel çapları, iğne girilme zamanı, işlem ve floroskopi süresi, kullanılan kontrast madde miktarı, kılıf çekilme zamanı, ulnar bası yapılıp yapılmadığı, hemostaz süresi kaydedildi. Radial kılıf girilmesini takiben her hastaya radial arter oklüzyonunu önlemek amacı ile kliniğimizde standart miktarlarda heparin, verapamil ve nitrogliserin içeren kokteyl; kılıf içinden intraradial olarak verildi.

İşlem sonrası, radial arter az miktarda kanatıldıktan sonra birkaç dakika manuel bası yapıldı, ardından ulnar dolaşım sağlanacak şekilde radial artere 2 saat süren baskılı bandaj uygulanarak radial arter hemostazı sağlandı. İşlem sonrası 24 saat içinde ve 1. ayda transradial arter girişime bağlı olabilecek kanama, hematoma, elde iskemi ve ağrı semptomları gibi komplikasyonlar kaydedildi.

3.3. Ultrasonografik Ölçümler

Nitrat alan gruba ilaç başlanmadan önce; tüm hastalara KAG /PKG'den hemen önce; işlem sonrası ilk 24 saat içinde ve 1.ayda olmak üzere; sistolik ve diastolik kan basınçları, işlem yapılan radial arterin sistolik ve diastolik çapları, Doppler sistolik KB ları, brakial arter sistolik ve diastolik çapları ile brakial arter akım aracılı dilatasyon (AAD) ölçümleri yapıldı. **(figür 3)** Kan basıncı ve arter ultrasonografik ölçümleri, nitrat alanlara kör tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

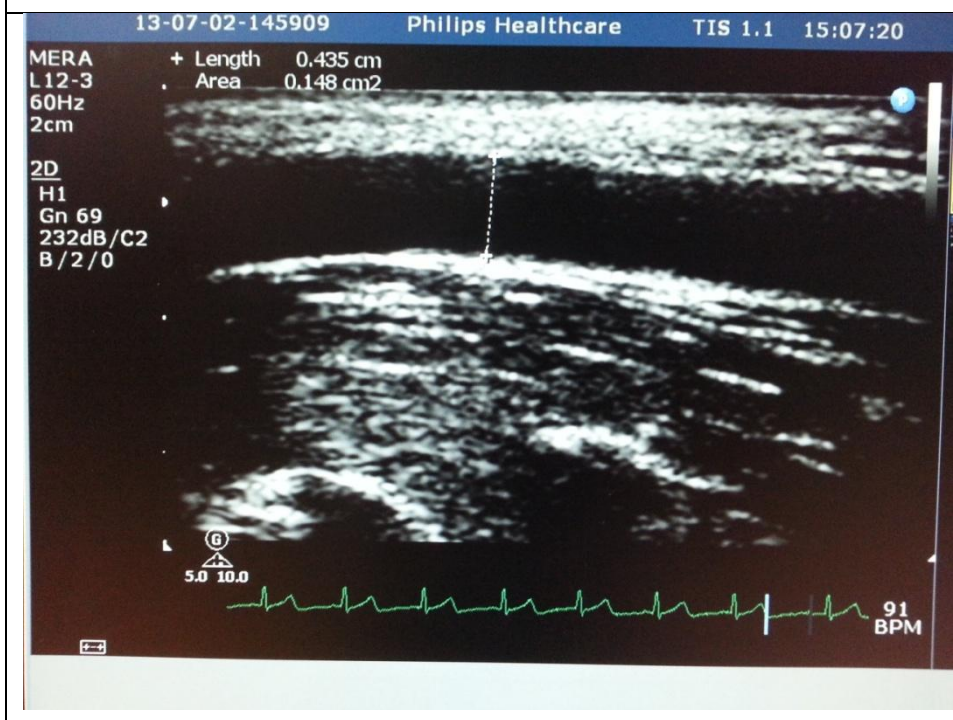
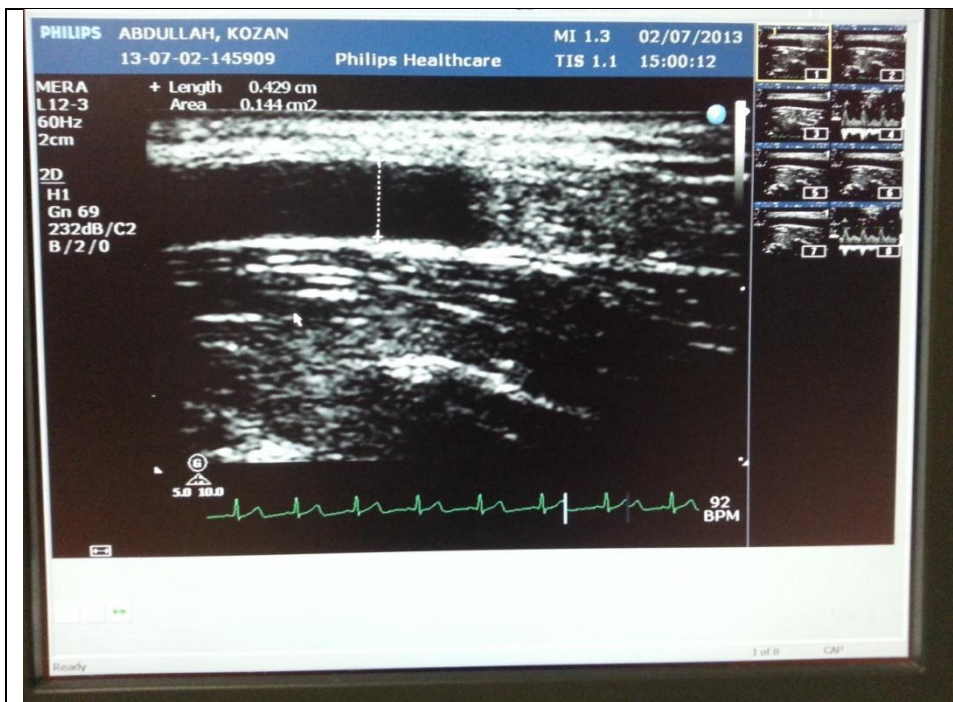
3.4. Kan Basıncı Ölçümleri

İstirahat sonrası supin pozisyonda sol koldan standart manuel civalı sfingmomanometre ile korotkoff faz 1. Ve 5. sesler alınarak sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi.

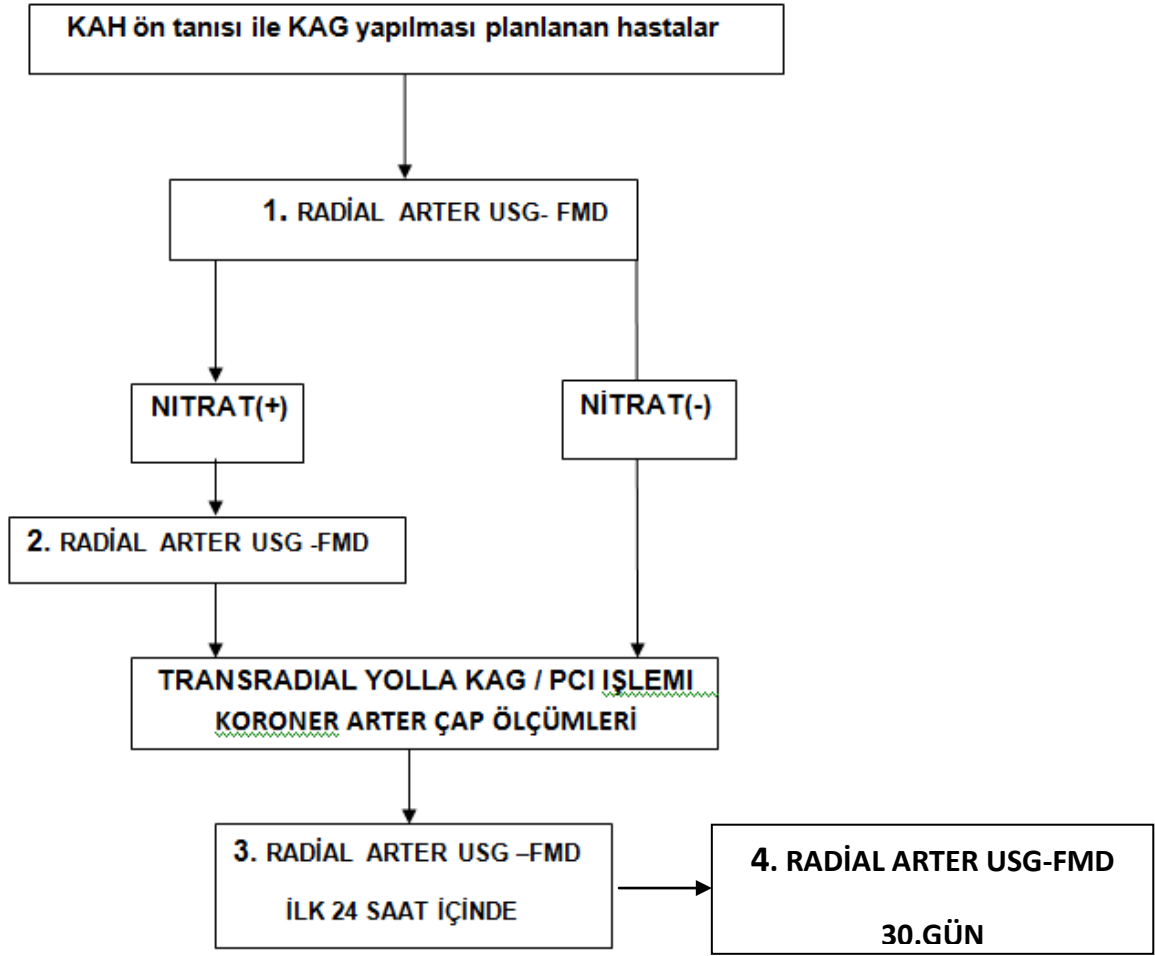
3.5. Radial ve Brakial Arter Ölçümleri:

Radial ve brakial arter çap ölçümleri ; kliniğimiz Philips HD 11 ekokardiografi cihazı lineer prob ile artere paralel olacak şekilde; radial artere ponksiyon yapıldığı yerde styloid çıkıntının 2 cm proksimaline konularak; brakial arter ölçümleri ise antekübital fossa hizasında yine artere paralel olacak şekilde alındı. Sistolik ve diastolik çap ölçümleri, EKG eşliğinde enddiastolik ve pik sistolik fazlarda (T dalgası üzerinde sistolik; R dalgası üzerinde diastolik çap belirlenerek) intimal sınırlar net belirtilecek şekilde 'inner to inner edge' metodu ile 3 ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. **(Resim 2)**

Resim 2



Figür 3. Çalışma dizaynı



3.6. Akım Aracılı Dilatasyon Ölçümleri

Hastaların FMD'nin değerlendirilmesi için brakial arter çap ölçümleri 20-23°C oda sıcaklığı ve sessiz bir ortamda, supin pozisyonda 8 saatlik açlık ve 10 dk istirahat sonrası, sol brakial arterden uygun şekilde yapıldı (31). Hastaların sigara, alkol, teofilin vs. almamış olmalarına; ve mental stres durumlarına dikkat edildi. Brakial arter bazal çapları alındıktan sonra damarda kısa süreli iskemi amacı ile tansiyon aletinin manşonu, çalışmamızda nitrat aracılı dilatasyon alınmayacağından ve daha kuvvetli iskemi oluşturulmak istendiğinden; ölçüm alınan bölgenin proksimaline yani ön kolun yukarısına bağlandı. Hastanın bazal sistolik kan basıncı; hangi değer fazla ise ya 50 mmHG yukarısı yada 200 mmHG'a ulaşacak şekilde manşon şişirildi. Bu şekilde 5 dk beklenip manşon indirildikten 90 sn sonra postiskemik sistolik ve diastolik çap ölçümleri alındı. FMD formülü kullanılarak çap artış yüzdeleri hesaplandı.

3.7. Karşılaştırmalar

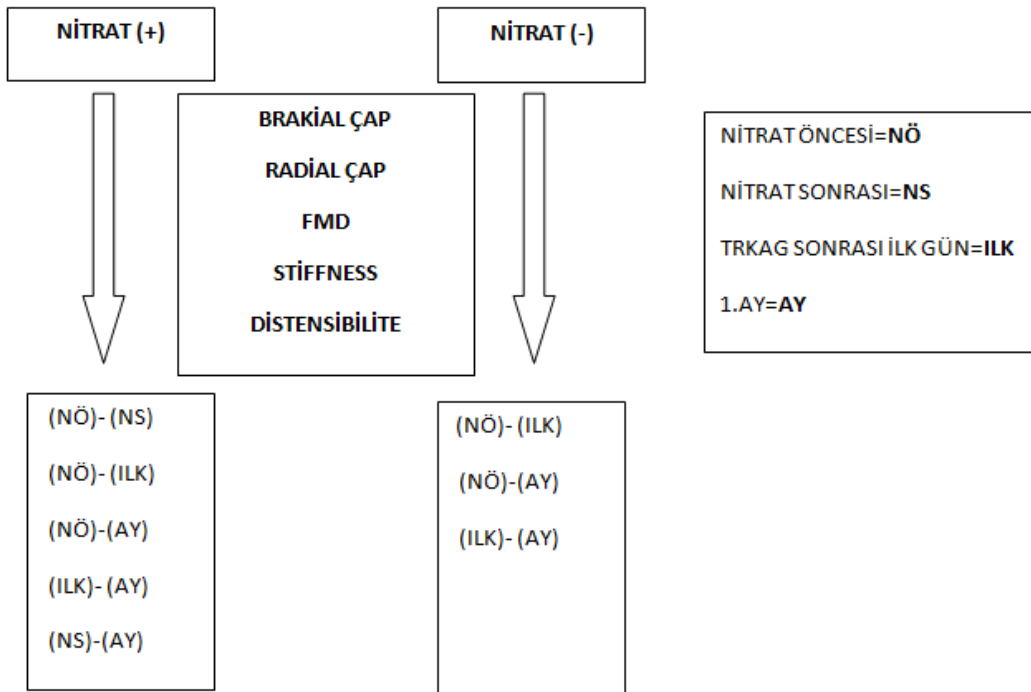
Figür 4'ten anlaşılacağı gibi;

Nitrat alanlarda; nitrattan önce (NÖ) - nitrattan sonra (NS); nitrattan önce (NÖ) - KAG sonrası ilk 24 saat (İLK GÜN); nitrattan önce (NÖ) - (1.AY); KAG sonrası ilk 24 saat (İLK GÜN) - (1.AY); nitrattan sonra (NS) - (1.AY) karşılaştırıldı.

Nitrat almayanlarda; nitrattan önce (NÖ) – KAG sonrası ilk 24 saat (İLK GÜN); nitrattan önce (NÖ) – (1.AY); KAG sonrası ilk 24 saat (İLK GÜN) - (1.AY) karşılaştırıldı

Nitrat almayanlarda NS ölçümü olmaması ve nitrat alan grupta NS ile TRKAG sonrası alınan ölçümlerin arasında 24 saat gibi kısa süre olması nedeniyle nitrat sonrası (NS) ile TRKAG sonrası ilk gün (İLK) karşılaştırması yapılmadı.

Figür 4. Karşılaştırma şeması



3.8. Kullanılan Hesaplamalar

Çalışmamızda primer amaçların yanı sıra; radial ve brakial arter sertlik indexleri ve distensibilite değerleri de hesaplanarak TRKAG öncesi ve sonrası kısa ve uzun dönemde nitrat alımı ile değişimlerini de değerlendirdik.

Ds: (mm) sistolik çap Dd: (mm) diyastolik çap Ps: SKB (mm Hg) Pd: DKB (mm Hg)

Arteriel distensibilite : $Adist (\%/10 \text{ mmHg}) = [(Ds - Dd)/Dd] / (Ps - Pd) *1000$

Yüksek değerler damar elastikiyetini gösterir.

Stiffness İndeksi: $Stiffness \text{ index } \beta = (\ln (Ps/Pd)) \times (Dd/(Ds-Dd))$

Yüksek değerler artmış damar sertliğini gösterir.

Flow Mediated Dilatasyon : $FMD (\%) = [(postiskemik \text{ çap} - \text{ bazal çap})/\text{ bazal çap}] \times 100.$

3.9. Koroner Anjiyografi İşlemi

Koroner anjiyografi işlemi, kliniğimiz anjiyografi laboratuvarında yapıldı. Görüntüleme için, GE INNOVA 2100 cihazı kullanıldı. Ponksiyon öncesinde 1 cc %2' lik Prilocaine (Citanest) içeren lokal anestezik sol radial arter bölgesine uygulandı. Styloid çıkıntının 2 cm proksimalinden mikroponksiyon iğnesi ile ponksiyon yapıldı. 0,014-0,032 non-hidrofilik guidewire vasıtası ile 5F/6F kılıf yerleştirildi. Ardından antispazmotik olarak 3500 U UFH; 100 mcg nitrogliserin, 5 mg diltiazem içeren 10cc kokteyl; kılıf içinden intraradial olarak uygulandı. Koroner arterler Judkins tekniği ile 0.035 guidewire ile vasıtasıyla 5F/6F boyutunda tanısal kateterler kullanılarak kanüle edildi. Kontrast ajan olarak noniyonik ajanlar kullanıldı.

Koroner arter lezyonları; kranial ve kaudal LAO ve RAO pozları içeren standart koroner anjiyografi protokollerine uygun şekilde çekim yapıldıktan sonra işlemi gerçekleştiren tek bir operatör tarafından belirlendi. Koroner arter hastalığı en az bir major arterde % 50'nin üzerinde daralma olarak belirlendi ve koroner arter darlığı olup olmamasına göre nitrat alımının işlem başarısına etkisi değerlendirildi .

3.10. İstatistiksel analiz

Tüm değerlerin ortalamaları \pm SD olarak verildi ve normal dağılıma uygunlukları Kolmogrow-Smirnow testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki devamlı değişkenlerin analizi (nonparametrik test) Mann Whitney U kullanılarak yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS Windows 15.0 programı kullanıldı.

84- BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan TRPKG yapılan, nitrat almayan gruptan 5; nitrat alan gruptan 7 hasta; transradial işlem başarısı, radial ve brakial çap ve AAD sonuçlarını etkileyebileceği düşünüldüğünden istatistiksel analiz aşamasında çalışma dışı bırakıldı. Kalan (n:53) hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 1). Cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı gibi bazal klinik karakteristikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların almakta oldukları medikal tedavi açısından yalnızca betabloker ve antiplatelet (klopidogrel ya da asetilsalisilik asit) kullanımı nitrat alan grupta anlamlı oranda daha fazla idi. Laboratuvar değerleri ve ejeksiyon fraksiyonları açısından iki grup arasında farklılık izlenmedi. Koroner arter hastalığı açısından iki grup arasında fark izlenmedi (**Tablo 1**). Hastalarda nitrat kullanımına bağlı ciddi bir yan etki izlenmedi.

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	NİTRAT(-) n:35	NİTRAT(+) n:18	p
Yaş	61±10	64±7	0.4
Erkek	%60	%44,4	0.28
Hipertansiyon	%54	%78	0.22
Diabetes mellitus	%32	%50	0.18
Hiperlipidemi	%49	%61	0.38
KAH (> % 50 darlık)	%51	%55	0.77
Sigara	%45	%22	0.09
Statin	%29	%28	0.56
AKEi	%26	%39	0.32
BB	%46	%83	0.006
KKB	%12	%23	0.29
Antiplatelet	%52	%89	0.007
EF (%)	58±9	56±7	0.12
VKİ (kg/m ²)	29±5	31±6	0.3
Hemoglobin (g/dl)	13±2	13±1.4	0.5
KREATİNİN (mg/dl)	0.8±0.2	0.9±0.6	0.2
KOLESTEROL (mg/dl)	197±53	178±55	0.2
TRİGLİSERİT (mg/dl)	162±87	185±46	0.5
HDL (mg/dl)	40±8	37±9	0.6
LDL (mg/dl)	125±45	105±40	0.15

4.2. Ultrasonografik ölçümler

Biri CABGO sonrası; diğeri nonkardiovasküler hastalık nedeniyle kaybedilen 2 hasta; 1. Ay sonundaki AAD ve radial arter çap ölçümlerine dahil edilemezken; 1.ay kontrollerinde nitrat alan grupta 1; almayan grupta ise 5 hastada radial arter oklüzyonu gelişmesi nedeniyle bu hastalarda 1.ay radial arter çap ölçümleri yapılamadı.

a. Radial arter sistolik ve diastolik çapları

I) Nitrat alanlarda ve (Tablo 2,3,4,5,6);

II) Nitrat almayanlarda (Tablo 7,8,9) tüm karşılaştırmalarda farklılık izlenmedi.

b. Radial arter distensibilite ve sertlik

(Distensibilite:%/mmHG olarak verildi)(sertlik indeksi olarak verildi)

I) Nitrat alanlarda anlamlı farklılık izlenmezken;

II) Nitrat almayanlarda 1.AY değerleri NÖ ve İLK GÜN ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde distensibilitede azalma (NÖ/1.AY için p:0.001) (İLK GÜN/1.AY için p:0.03); ve sertlikte artma (NÖ/1.AY için p:0.03) (İLK GÜN/1.AY için p:0.04) izlendi. (Tablo 8,9)

Tablo 2. Nitrat alanlarda NÖ ve NS radial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT (+) (n:18)	NÖ	NS	p
Radial diastolik çap(mm)	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.4	0.05
Radial sistolik çap(mm)	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.4	0.3
Radial distensibilite	2.0 ± 1.5	1.8 ± 1.7	0.17
Radial sertlik	7.3 ± 4.1	9.1 ± 5.0	0.14

Tablo 3. Nitrat alanlarda NÖ ve İLK g. radial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT (+) (n:18)	NÖ	İLK GÜN	p
Radial diastolik çap(mm)	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.4	0.6
Radial sistolik çap(mm)	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.4	0.9
Radial distensibilite	2.1 ± 1.5	2.4 ± 1.7	0.9
Radial sertlik	7.3 ± 4.1	7.1 ± 3.6	0.7

Tablo 4. Nitrat alanlarda İLK g. ve 1.AY radial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(+) (n:16)	İLK GÜN	1.AY	p
Radial diastolik çap(mm)	2.2 ± 0.4	2.1 ± 0.4	0.4
Radial sistolik çap(mm)	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.5	0.4
Radial distensibilite	2.4 ± 1.7	2.0 ± 1.4	0.4
Radial sertlik	7.1 ± 3.6	7.9 ± 4.0	0.5

Tablo 5. Nitrat alanlarda NS ve 1.AY radial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(+) (n:16)	NS	1.AY	p
Radial diastolik çap(mm)	2.2 ± 0.4	2.1 ± 0.4	0.5
Radial sistolik çap(mm)	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.5	0.6
Radial distensibilite	1.8 ± 1.7	2.0 ± 1.4	0.9
Radial sertlik	9.1 ± 5.0	7.9 ± 4.0	0.3

Tablo 6. Nitrat alanlarda NÖ ve 1.AY radial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(+) (n:16)	NÖ	1.AY	p
Radial diastolik çap(mm)	2.1 ± 0.4	2.1 ± 0.4	0.9
Radial sistolik çap(mm)	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.5	0.9
Radial distensibilite	2.1 ± 1.5	2.0 ± 1.4	0.9
Radial sertlik	7.3 ± 4.1	7.9 ± 4.0	0.6

Tablo 7. Nitrat almayanlarda NÖ ve İLK g. radial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(-) (n:35)	NÖ	İLK	p
Radial diastolik çap(mm)	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.4	0.4
Radial sistolik çap(mm)	2.2 ± 0.3	2.3 ± 0.4	0.7
Radial distensibilite	3.3 ± 1.5	3.3 ± 2.0	0.6
Radial sertlik	4.0 ± 2.2	4.3 ± 2.4	0.2

Tablo 8. Nitrat almayanlarda NÖ ve 1.AY radial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(-) (n:29)	NÖ	1.AY	p
Radial diastolik çap(mm)	2.0 ± 0.3	2.1 ± 0.4	0.09
Radial sistolik çap(mm)	2.2 ± 0.3	2.3 ± 0.4	0.7
Radial distensibilite	3.3 ± 1.5	2.4 ± 1.6	0.001
Radial sertlik	4.0 ± 2.1	6.3 ± 3.4	0.03

Tablo 9. Nitrat almayanlarda İLK g. ve 1.AY radial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(-) (n:29)	İLK	1.AY	p
Radial diastolik çap(mm)	2.0 ± 0.4	2.1 ± 0.4	0.8
Radial sistolik çap(mm)	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.4	0.17
Radial distensibilite	3.3 ± 2.0	2.4 ± 1.6	0.03
Radial sertlik	4.3 ± 2.4	6.3 ± 3.4	0.04

c. Brakial arter bazal / 90.sn sistolik ve diastolik çapları

I) Nitrat alan hastalarda NÖ /NS ve NÖ/İLK GÜN karşılaştırıldığında anlamlı artış görülürken ($p \leq 0.01$); NÖ ,NS ,İLK GÜN / 1.AY arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (**Tablo 10,11**) ve (**Tablo 10,11,12,13,14**)

II) Nitrat almayanlarda NÖ /İLK GÜN, NÖ/ 1.AY karşılaştırmasında anlamlı artış görülmesine rağmen ($p \leq 0.03$); İLK GÜN/1.AY arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (**Tablo 10,11**) ve (**Tablo 12,13,14,15,16,17**).

Tablo 10. Nitrat alanlarda NÖ ve NS Brakial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(+) (n:18)	NÖ	NS	p
Brakial diastolik çap(mm)	3.9 ± 0.7	4.1 ± 0.6	0.003
Brakial sistolik çap(mm)	4.1 ± 0.7	4.2 ± 0.6	0.002
90 sn diastolik çap(mm)	4.1 ± 0.7	4.3 ± 0.6	0.012
90 sn sistolik çap(mm)	4.3 ± 0.7	4.5 ± 0.6	0.012
AAD (%)	5.4 ± 3.4	4.1 ± 1.7	0.12
Brakial distensibilite	1.5 ± 1.3	1.0 ± 0.5	0.09
Brakial sertlik	11.4 ± 7.4	14.2 ± 8.6	0.2

Tablo 11. Nitrat alanlarda NÖ ve İLK g. Brakial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(+) (n:18)	NÖ	İLK GÜN	p
Brakial diyastolik çap(mm)	3.9 ± 0.7	4.1 ± 0.7	0.007
Brakial sistolik çap(mm)	4.1 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.01
90 sn diastolik çap(mm)	4.1 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.005
90 sn sistolik çap(mm)	4.3 ± 0.7	4.6 ± 0.7	0.003
AAD (%)	5.4 ± 3.4	3.9 ± 2.4	0.04
Brakial distensibilite	1.5 ± 1.3	1.2 ± 0.8	0.25
Brakial arter sertlik	11.4 ± 7.4	13 ± 6.5	0.25

Tablo 12. Nitrat alanlarda NS ve 1.AY Brakial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(+) (n:17)	NS	1.AY	p
Brakial diyastolik çap(mm)	4.1 ± 0.5	4.2 ± 0.7	0.12
Brakial sistolik çap(mm)	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.7	0.12
90 sn diastolik çap(mm)	4.3 ± 0.6	4.3 ± 0.7	0.2
90 sn sistolik çap(mm)	4.5 ± 0.6	4.3 ± 0.7	0.2
AAD (%)	4.2 ± 1.7	4.1 ± 2.1	0.7
Brakial distensibilite	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.7
Brakial arter sertlik	13.6 ± 8.5	13.1 ± 5.7	0.6

Tablo 13. Nitrat alanlarda İLK g. ve 1.AY Brakial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(+) (n:17)	İLK GÜN	1.AY	p
Brakial diyastolik çap(mm)	4.1 ± 0.7	4.2 ± 0.7	0.7
Brakial sistolik çap(mm)	4.3 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.6
90 sn diastolik çap(mm)	4.3 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.6
90 sn sistolik çap(mm)	4.6 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.5
AAD (%)	3.9 ± 2.4	4.1 ± 2.1	0.5
Brakial distensibilite	1.2 ± 0.8	1.1 ± 0.5	0.7
Brakial arter sertlik	13 ± 6.5	13.1 ± 5.7	0.7

Tablo 14. Nitrat alanlarda NÖ ve 1.AY Brakial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(+) (n:17)	NÖ	1.AY	p
Brakial diyastolik çap(mm)	3.9 ± 0.7	4.2 ± 0.7	0.07
Brakial sistolik çap(mm)	4.1 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.06
90 sn diastolik çap(mm)	4.1 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.06
90 sn sistolik çap(mm)	4.3 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.06
AAD (%)	5.4 ± 3.4	4.1 ± 2.1	0.12
Brakial distensibilite	1.5 ± 1.3	1.1 ± 0.5	0.2
Brakial arter sertlik	11.4 ± 7.4	13.1 ± 5.7	0.4

Tablo 15. Nitrat almayanlarda NÖ ve İLK g. Brakial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(-) (n:35)	NÖ	İLK	p
Brakial diyastolik çap(mm)	3.6 ± 0.6	3.7 ± 0.6	0.008
Brakial sistolik çap(mm)	3.8 ± 0.6	4.0 ± 0.6	0.008
90 sn diastolik çap(mm)	3.8 ± 0.6	4.0 ± 0.6	0.03
90 sn sistolik çap(mm)	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.6	0.01
AAD (%)	7.4 ± 4.5	7.6 ± 5.3	0.4
Brakial distensibilite	2.0 ± 1.4	2.1 ± 1.4	0.8
Brakial arter sertlik indeksi	8.6 ± 6.3	7.6 ± 4.5	0.7

Tablo 16. Nitrat almayanlarda NÖ ve 1.AY Brakial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(-) (n:34)	NÖ	1.AY	p
Brakial diyastolik çap(mm)	3.6 ± 0.6	3.9 ± 0.5	0.001
Brakial sistolik çap(mm)	3.8 ± 0.6	4.1 ± 0.5	0.001
90 sn diastolik çap(mm)	3.8 ± 0.6	4.1 ± 0.5	0.005
90 sn sistolik çap(mm)	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.5	0.001
AAD (%)	7.4 ± 4.5	6.3 ± 4.0	0.2
Brakial distensibilite	2.0 ± 1.4	1.7 ± 1.5	0.5
Brakial arter sertlik	8.6 ± 6.3	9.7 ± 5.5	0.2

Tablo 17. Nitrat almayanlarda İLK g. ve 1.AY Brakial arter çap, distensibilite ve sertlik değerleri

NİTRAT(-) (n:34)	İLK GÜN	1.AY	p
Brakial diyastolik çap(mm)	3.7 ± 0.6	3.9 ± 0.5	0.06
Brakial sistolik çap(mm)	4.0 ± 0.6	4.1 ± 0.5	0.08
90 sn diastolik çap(mm)	4.0 ± 0.6	4.1 ± 0.5	0.4
90 sn sistolik çap(mm)	4.3 ± 0.6	4.3 ± 0.5	0.9
AAD (%)	7.6 ± 5.3	6.3 ± 4.0	0.12
Brakial distensibilite	2.1 ± 1.4	1.7 ± 1.5	0.2
Brakial arter sertlik	7.6 ± 4.5	9.7 ± 5.5	0.06

d. Brakial arter akım aracılı dilatasyon dilatasyon (AAD) ölçümleri

I) Nitrat almayanlarda NÖ/İLK GÜN, NÖ/1.AY ve İLK GÜN /1.AY arasında anlamlı değişim izlenmedi. (p:0.45, p:0.25 ve p:0.12), (**Tablo 15,16,17**)

II) Nitrat alanlarda NÖ/İLK GÜN anlamlı azalma görülürken (p:0.04); NÖ/NS, NÖ/1.AY, NS/1.AY, İLK GÜN/1.AY karşılaştırmalarında ise anlamlı farklılık izlenmedi. (**Tablo 10, 11, 12, 13, 14**)

e. Brakial arter distensibilite ve sertlik; nitrat alan ve almayanlarda tüm grup karşılaştırmalara bakıldığında farklılık göstermedi.

4.3. Transradial İşlem Başarısı

RAO izlenen 6 hastanın (% 11.3) 4'ünde 6F kılıf (kılıf) kullanılmış olup; 1'inde TRPKG yapılmıştı ve cinsiyet farkı yoktu. Yine bu hastaların sadece biri semptomatik (elde ağrı) olup; diğerleri asemptomatik idi. RAO gelişen hastalara 1 ay LMWH tedavisi uygulandı. Nitrat alan hastaların ikisinde vazospazm nedeni ile işleme femoral yoldan devam edildi. Bu iki hastada RAO dahil herhangi bir giriş yeri komplikasyonu izlenmedi. Yine RAO gelişen 6 hastadan üçüne ulnar bası yapılmıştı ve ulnar bası açısından nitrat alan ve almayanlar arasında fark yoktu.

TRKAG işlem başarısına bakıldığında işlem süresi ve floroskopi süresi; nitrat alan grupta daha uzun saptandı (p:0.001 ve p:0.04) (**Tablo 18**). Nitrat alan hastaların % 62 sinde; nitrat

almayanların ise %26 sında 6F kılıf kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p:0.01).

Tablo 18. Nitrat alan ve almayanlarda işlem başarısını ve radial arter açıklığını etkileyen faktörler

	NİTRAT (-) (n:35)	NİTRAT (+) (n:18)	p
İĞNE ZAMANI (sn)	69 ± 57	74 ± 68	0.9
İŞLEM SÜRESİ (dk)	15 ± 5	23 ± 12	0.001
FLOROSKOPİ SÜRESİ (dk)	5.3 ± 1.9	6.6 ± 2.5	0.04
KONTRAST MİKTARI (cc)	64 ± 27	72 ± 22	0.12
KILIF ÇAPI (6F)	% 26	% 62	0,01
RADİAL BAZAL ÇAP (sistolik)	2.2 ± 0.4	2.3 ± 0.4	0.3
RADİAL BASI SÜRESİ (dk)	20 ± 11	21 ± 12	0.6
ULNAR BASI (+)	% 77	% 56	0.12

4.4. Koroner arter darlığı olanlar

İşlem başarısı; KAH varlığı açısından iki ayrı tabloda tekrar değerlendirildiğinde ise; Tablo 18'deki bulgulara benzer şekilde; nitrat alan grupta işlem süresi daha uzun saptanırken; aynı şekilde diğer değişkenlerde anlamlı farklılık izlenmedi (p:0.01 ve p:0.006) (**Tablo 19,20**).

Tablo 19. Normal koroneri olan hastalarda; nitrat alan ve almayanların işlem başarısını belirleyen faktörler

NORMAL KORONER	NİTRAT(-) (n:17)	NİTRAT(+) (n:8)	p
İĞNE ZAMANI (sn)	76 ± 62	54 ± 16	0.5
İŞLEM SÜRESİ (dk)	13 ± 2.6	16 ± 2.3	0.006
FLOROSKOPİ SÜRESİ (dk)	4.6 ± 1.4	5.0 ± 0.0	0.2
KONTRAST MİKTARI (cc)	55 ± 18	65 ± 16	0.09

Tablo 20. Koroner arter darlığı olanlarda; nitrat alan ve almayanların işlem başarısını belirleyen faktörler

>%50 KORONER DARLIK	NİTRAT(-) (n:18)	NİTRAT(+) (n:10)	p
İĞNE ZAMANI (sn)	63 ± 54	90 ± 88	0.5
İŞLEM SÜRESİ (dk)	18 ± 5.5	28 ± 15	0.01
FLOSKOPİ SÜRESİ (dk)	6.0 ± 2.1	7.8 ± 3.0	0.07
KONTRAST MİKTARI (cc)	73 ± 32	78 ± 26	0.4

5- TARTIŞMA

Çalışmamızda, transradial koroner anjiyografi yapılacak hastalara işlem öncesi Oral uzun etkili nitrat kullanımının transradial koroner anjiyografi işlem başarısına, sonrasında işlem yapılan radial arterin çap ve açıklık oranlarına ve aynı taraf brakial arter çap ve fonksiyonlarına(FMD) olan etkisini ve koroner arter darlığı olanlarda bu ölçümlerin nasıl etkilendiğini incelemeyi amaçladık. Bu çerçevede çalışmamız; oral yolla uzun etkili nitratın bu alanda değerlendirildiği ilk çalışma olup ; RAO önlemek amacı ile daha önce yapılmış çalışmalardan işlem öncesi, sırası ve sonrasında uygulanan medikal ajan açısından farklılık taşımaktadır. Ve yine bilgilerimize göre çalışmamız; uzun etkili oral nitrat (izosorbit 5 mononitrat) verilerek TRKAG yapılmış hastalarda brakial FMD ve transradial işlem başarısının değerlendirildiği ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Nitrat alan hastalarda radial arter çapında artışla ilişkili olarak işlem süresinde ve floroskopi süresinde kısalma beklenirken; çalışmamızda nitrat alan grupta bu sürelerin kısalmış olmadığı görülmüştür. Oral nitrat alımının radial yolla koroner anjiyografi başarısını etkilemediğini düşünmekle beraber hasta sayısının az olması bulgularımızı tartışmalı hale getirmektedir. **Ve bulgularımızın rastlantısal olduğunu düşündürmektedir.** Nitrat alanların % 5'i nitrat almayanların ise %14'ünde RAO izlenmiş olup hasta sayısı yeterli olmadığından mbu veri istatistiksel açıdan değerlendirilememiştir. Çalışmamızda, koroner arter darlığı olup olmamasının; nitrat alımının işlem başarısına etkisini değiştirmediği izlendi. **Çalışmamızda, koroner arter darlığı varlığı ile nitrat kullanımının işlem başarısı üzerine etkisi arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.**

Hastalar koroner arter hastalığı olan ve olmayanlar olarak iki ayrı alt gruba bölüldüğünde her iki alt grupta da nitrat alan ve almayan hastalar arasında kontrast miktarı, işlem süresi ve..... bakımından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmadan PCI grubu hastalar çıkarılmasına rağmen işlem süresinin nitrat alan grupta hem KAH olan hem de KAH olmayanlarda, rastantısal olarak daha yüksek bulunmasının ardından hasta verilerini gözden geçirdiğimizde; nitrat alan gruptan tek bir hastada 100 dk gibi uzun bir işlem süresi görüldü ve sonuçlar buna bağlandı.

Wakeyama ve ark; sheath büyüklüğünün RA'de önemli anatomik ve fonksiyonel değişime neden olduğunu vurgulamış ve sheath yerleşiminin intimal hiperplazi ve vasküler yeniden şekillenmeye neden olduğunu göstermişler (57). Bizim çalışmamızda TRKAG yapılan hastaların nitrat alanların % 62 sinde; nitrat almayanların ise %26 sında 6F sheath kullanılmış

olup istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0.01$). Hem çalışma dizaynı hem de değerlendirilen parametreler açısından çalışmamıza benzer bir çalışma olan, Trimetazidin'in transradial kataterizasyon (KAG/PKG) sonrası endotel disfonksiyonu ve sheath hasarına etkisini araştıran bir çalışmada, işlem öncesi trimetazidin kullanımı ile sheath sonrası radial arter çapında artma izlenmiş olup ($p\leq 0.01$); FMD, trimetazidin almayan grupta sheath sonrası ölçüme göre 10. haftada azalırken; trimetazidin verilenlerde bu azalmanın olmadığı görülmüş. Aynı zamanda; sheath büyüklüğü, sheath-RA oranı, sheath girilme süresi, RA spazmı gibi çoklu değişkenlerle analiz edildiğinde tekrarlayan sheath hasarının (5F'ten 6F'e geçme); FMD'deki azalmanın bağımsız prediktörü olduğu görülmüş (58). Yine sheath çapı ile giriş yeri komplikasyonu ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada 6F sheath kullanıldığında 5F'e göre anlamlı oranda ($p\leq 0.001$) daha fazla RAO görülmüş (59). İstatistiki anlamlılık değerlendirilemese de; çalışmamızda RAO gelişen 6 hastanın 4'ünde 6F sheath kullanılmış olup sheath büyüklüğü ve hasarı ile ilgili yapılan çalışmaları desteklemektedir.

Transradial KAG sonrası (2000U/ 5000U) heparin dozlarının karşılaştırıldığı ve işlem sonrası ulnar artere basının etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada; doppler USG ile RAO saptanan vakalara 1 saatlik ulnar bası ile radial arterin rekanalize edilebileceği gösterilmiş ve heparin dozları arasında hematoma açısından fark izlenmemiş (60). Çalışmamız dahilinde hastaların radial arter hemostazı sağlanırken, RAO izlenmesinden bağımsız olarak rutin olarak sheath çıkarılması esnasında ulnar bası yapılmasına dikkat edilmiş ve çalışmamızda iki grup arasında ulnar bası açısından farklılık olmadığından bu durum RAO ve radial arter çap sonuçlarını etkilememiş gözükmektedir.

Radial girişim yerine kompresyon süresi ile ilgili yapılan yakın zamanlı bir çalışmada, kanama komplikasyonu olmaksızın 6 saat gibi uzun bir süreye karşılık kısa süreli (2 saat) yapılan basının erken ve kronik RAO'u önlediği ortaya konulmuş (61). Sheath yerine bası süresi açısından iki grup arasında fark izlenmeyip belli süre(dk) el ile bası yapılmış olup tüm hastalara toplam 2 saat bandaj uygulanmıştır.

1992-2001 yılları arasında yapılan çalışmaların alındığı, teknik değişkenlerin FMD'e etkisinin değerlendirildiği bir literatür çalışmasında; ortalama FMD'ler; sağlıklı bireylerde %0.20 - %19.2; koroner kalp hastalığı olanlarda %1.3 - %14; diabetiklerde ise %0.75 - %12 olarak bildirilmiş. Ölçümlerin antekübital kübital fossa veya üzerinden alınması, cihazın B mode yada wall track olması ve kafın oklüzyon basınçları arasında farklılık olmadığı görülmüş. Bunun yanında kafın şişirildiği yer açısından, alt kolda oklüzyon yapılması ile; üst kola göre

daha düşük FMD değerleri elde edildiği anlaşılmış (62). Yine 8300 hasta ve 14 çalışmayı içeren bir meta-analizde yazarlar; proksimal kaf kullanılmasının en az distal kaf kadar tahmin ettirici olduğunu bulmuşlar ve distal kaf kullanıldığında daha çok NO bağımlı sonuçlar elde edilebileceğini vurgulamışlar (63). Çalışmamızda oklüzyon bölgesi olarak üst kol seçilmiş olup, kullandığımız teknik açısından benzer çalışmalar literatürde mevcuttur.

Çalışmamızda, brakial arter sistolik - diyastolik çaplarına bakıldığında nitrat alanlarda; kısa dönemde yani NÖ/NS; ve NÖ/İLK GÜN arasında anlamlı artış izlenirken; 1.AY'da NÖ/ NS/ İLK GÜN' e göre bu değerlerin artış eğiliminde olduğu görüldü. Nitrat almayanlarda ise İLK GÜN/1.AY arasında artmaya eğilim; NÖ/1.AY ve NÖ/ İLK GÜN arasında ise anlamlı artış izlendi.

FMD değişimlerinde ; nitrat almayanlarda 1.AY sonunda azalmaya eğilim izlendi. Nitrat alanlarda ise; NS ve 1.AY'da, NÖ'e göre azalmaya eğilim izlenirken; bu azalma NÖ/İLK GÜN arasında beklenmedik şekilde anlamlı bulundu. Bu sonuçlar bize; oral nitrat alımının transradial koroner anjiyografi sonrası kısa ve uzun dönemde brakial arter çap ve fonksiyonlarına herhangi bir etkisinin olmadığına işaret etmektedir ve bulgularımızın rastlantısal olabileceğini göstermektedir. Nitrat verilen grupta nitrat sonrası (NS) bakılan brakial arter çaptaki anlamlı artışın yanında; FMD'nin NÖ'e göre azalmaya eğilim göstermesi ise; nitrat verildikten sonra brakial arter çapı artışına sekonder, FMD de rölatif olarak azalma şeklinde yorumlandı. Daha önce bildirilen yayınlara göre FMD nin (brakial) arter çapına bağımlı olduğu bilinmektedir (32).

İnorganik nitrat içeren gıdaların vücutta nitrite, ardından dolaşımında NO'e çevrildiği bilgisine dayanılarak yapılan bir çalışmada inorganik nitrat içeren diyet sonrası FMD değerlerinde değişme olmadığı izlenmiş (64). Yine sigara içenler hastalarda yapılan bir çalışmada; FDEi olan cilastazolün nitrat bağımlı dilatasyonda artışa neden olduğu; fakat nitrattan bağımsız dilatasyonu yani FMD'İ değiştirmedeği görülmüş (65). Major depresyonlu olgularda plazma nitrat seviyeleri ve FMD ilişkisini inceleyen bir çalışmada ilk major depresyon epizodunu geçiren genç sağlıklı bireylerde azalmış NOx konsantrasyonları izlenmiş olup; yaş ve cinsiyet eşleştirilmesi yapıldığında FMD'ler farklı bulunmamış (66). DP Casey ve ark' nın yaptığı; genç ve sağlıklı bireylerden oluşan bir çalışmada, sistemik plazma nitrit/nitrat seviyelerinin

brakial FMD ile korele olduğu sonucuna ulaşılmış (67). Ciddi anlamda proinflatuar ve antianjiogenik özellikleri ile vasküler disfonksiyon yaptığı bilinen paklitaksel ile tedavi edilen meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada; paklitaxel ile FMD ve NMD da anlamlı azalma tespit edilmiş (68). Meme kanseri nedeni ile tedavi edilen kadınlarda daha az kardiovasküler olayların izlenmesinin potansiyel nedeni olarak; tamoksifen ile tedavinin önemli kardiovasküler olay belirteci FMD ve karotis intima media (İMK) kalınlığı ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada tamoksifen alanlarda azalmış total kolesterol değerleri, artmış FMD oranları ve azalmış stiffness indexi izlenmiş (69). Bizim çalışmamızda brakial FMD lerde nitrat alımı ile artış izlenmemesi , yukarıdaki ilk üç çalışmayla uyumlu görünmekle birlikte diğer çalışmalarla çelişmektedir.

Transradial işlem yapılan hastalarda, ponksiyon yapılan ve karşıdaki radial arterin çap, FMD ve NMD (nitrogliserin mediated dilatasyon) nin bazal ve 12.ay değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; 12 ay sonunda işlem yapılan radial arter çapında diğerine göre anlamlı bir azalma olduğu fakat her iki radial artere ait FMD ve NMD deki değişme oranının benzer bulunduğu görülmüş (70). Çalışmamızda her ne kadar işlem yapılan kolda 'brakial arter' FMD leri değerlendirilmiş olsa da 1.ay sonunda nitrat alanlarda da almayanlarda da ; hem radial arter çapları; hem de brakial arter FMD açısından anlamlı bir değişim izlenmediğinden; bahsedilen çalışmadaki gibi radial çap-FMD ilişkisinden bahsedemiyoruz ki çalışmamızda böyle bir amaç ve bu şekilde bir değerlendirme de mevcut değildi.

Santral arterlere zıt olarak periferik arterlerde muskularitenin daha fazla olması ve damar çapının daha küçük olması nedeni ile genişleyebilirliğinin ve vazodilatör ilaçlara yanıtının diğer arterlere göre daha iyi olduğu bilinmektedir (71,72). Çalışmamızda brakial arter çapında nitrat alımından bağımsızolarak ; yapılan karşılaştırmalarda anlamlı ya da değil; artış şeklinde bir eğilim olmasına rağmen; radial arter çapında ise; yine nitrat alımından bağımsız; herhangi değişim izlenmemesini; radial arterden işlem yapılmış olması ile ilişkilendiriyoruz.

Hipertansif hastalarda ultrasonografik ekotraking yöntemi ile Kommon Karotis Arter (CCA), femoral Arter (FA) ve Brakial Arter (BA) in sistolik ve diastolik çaplarına 20 mg isosorbit dinitratın akut etkisinin incelendiği bir çalışmada bu damarların kompliansının arttığı izlenmiş (49). Yine aynı yöntemle CCA ,FA, BA arteriel sertliğin incelendiği 75 hastalık bir çalışmada CCA ve FA in benzer; BA in ise diğer iki arter ile uyumlu olmadığı anlaşıldı. Bu çalışmanın bir özelliği; gözlemciler arası varyasyon analizi yapılmış olmasıydı ve iki ayrı gözlemci arasında CCA ve FA ölçümleri benzer bulunurken BA ölçümlerinde ise belirgin

farklılık izlenmişti (73). Kawasaki ve ark yaptığı çalışmada da benzer şekilde BA ve FA β sertlik indexleri farklı bulunmuştu (74). Çalışmamızda yukarıda bahsedilen ilk çalışmadan ve nitrat ile brakial arter sertliğinde azalmanın gösterildiği diğer çalışmalardan farklı olarak çelişkili sonuçlar bulunması ; yani nitrat alan hastalarda BA sertlikte azalma izlenmemesi ; diğer iki çalışmadan da anlaşılacağı gibi BA arteriel sertlik ölçümlerinde değişkenliğin söz konusu olabilmesi ve özellikle BA açısından gözlemci etkisi ile bağdaştırılabilir.

Daha önce isosorbide dinitratın periferik arter elastikiyeti üzerine akut etkisi araştırılmış (75) olup çalışmamız; izosorbit 5 mononitrat verilerek 1.ay sonunda radial arter elastikiyetini değerlendirmesi açısından farklılık taşımaktadır.

Çalışmamızda ,TRKAG sonrası, nitrat almayanlarda anlamlı oranda radial arter distensibilitesinde azalma ve stiffnessında artma izlenmesi; bize nitrat kullanımının radial işleme bağlı damar duvarı hasarının ve damar elastikiyetindeki kaybın daha aza indirgenebileceğini gösteriyor.

Çalışmamızın sınırlamalarına bakılacak olursa; istatistiksel açıdan hasta sayısının az olması önemli kısıtlamalardan biri idi. Ayrıca oral yolla alınan nitrat preperatının kişiler arası biyoyararlanımının farklı olma olasılığı açısından hastaların kan nitrat seviyelerinin ölçülmemiş olması da çalışmayı sınırlayan bir diğer etmen olarak düşünülebilir. Nitrat alan grup; betabloker ve antiplatelet kullanımı açısından daha üstündü. Bu farklılık; nitrat alan gruba TRKAG öncesinde nitrat tedavisi için 1 hafta bekleneceğinden bu hastalara koroner arter hastalığına yönelik antiplatelet ve betabloker tedavisinin de verilmesi; nitrat almayan grupta ise TRKAG için beklenmeden endikasyon konduktan sonra hemen işlem yapılmış olmasından kaynaklanıp; çalışmanın dizaynının getirmiş olduğu bir sınırlamadır. Zaten her iki grupta da brakial arter çap değişimi anlamlı olması ve FMD açısından nedeniyle bu farklılığın sonuçları etkilemiş olduğunu düşünmüyoruz.

Gelecekte, uzun etkili oral nitrat alımının radial koroner girişime etkisini değerlendiren , daha uzun takip süreli ve daha fazla hasta sayısı içeren çalışmaların yapılmasını bekliyoruz .

6-SONUÇ

Çalışmamızda transradial girişim öncesinde RAO önlemede invaziv kardiyologlara bir seçenek sunulabileceğini öngördük. Ayrıca TRKAG/PCI sonrası hastaların en azından 1. Ay poliklinik kontrollerinde, girişime bağlı radial arter komplikasyonlarının gerek anamnezle gerekse ultrasonografik yöntemlerle değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamayı da amaçladık. Sonuç olarak uzun etkili oral nitrat alımı, brakial FMD, TRKAG sonrası 1. Ayda radial arter çapları ve işlem başarısında etkili bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kiemeneij F, Laarman GJ. Transradial artery Palmaz-Schatz coronary stent implantation: Results of a single-center feasibility study. *Am Heart J* 1995;130:14–21.
2. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, Fox KA, Budaj A, Eikelboom JW. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost.* 2010 Feb;8(2):243-9.
3. Palmerini T, Généreux P, Mehran R, Dangas G, Caixeta A, Della Riva D et al. Association Among Leukocyte Count, Mortality, and Bleeding in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy [ACUITY] Trial). *Am J Cardiol.* 2013 Feb 11
4. Bhatia GS, Ratib K, Lo TS, Hamon M, Nolan J. Transradial cardiac procedures and increased radiation exposure: Is it a real phenomenon? *Heart* 2009;95:1879–1880.
5. Kiemeneij F, Vajifdar BU, Eccleshall SC, et al. Measurement of radial artery spasm using an automatic pullback device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;54(4):437–441.
6. Loh YJ, Nakao M, Tan WD, Lim CH, Tan YS, Chua YL. Factors influencing radial artery size. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007;15:324–326.
7. 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(5 Pt 2):II115-II127.
8. Ivica Kristic, MD, Josip Lukenda, MD, PhD Radial Artery Spasm During Transradial Coronary Procedures *J Invasive Cardiol.* 2011;23(12):527-531.
9. Kindel M, Ruppel R. Hydrophilic-coated sheaths increase the success rate of transradial coronary procedures and reduce patient discomfort but do not reduce the occlusion rate: Randomized single-blind comparison of coated vs. non-coated sheaths. *Clin Res Cardiol* 2008;97:609–614.
10. Varenne O, Jegou A, Cohen R, et al. Prevention of arterial spasm during percutaneous coronary interventions through radial artery: the SPASM study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(2):231–235
11. Kiemeneij F, Vajifdar BU, Eccleshall SC, et al. Evaluation of a spasmolytic cocktail to prevent radial artery spasm during coronary procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58(3):281–284
12. Ruiz-Salmeron RJ, Mora R, Masotti M, et al. Assessment of the efficacy of phentolamine to prevent radial artery spasm during cardiac catheterization procedures: a randomized study comparing phentolamine vs verapamil. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;66(2):192–198.
13. Chen CW, Lin CL, Lin TK, et al. A simple and effective regimen for prevention of radial artery spasm during coronary catheterization. *Cardiology.* 2006;105(1):43–47.

14. Coppola J, Patel T, Kwan T, et al. Nitroglycerin, nitroprusside, or both, in preventing radial artery spasm during transradial artery catheterization. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(4):155–158.
15. Kim SH, Kim EJ, Cheon WS, et al. Comparative study of nicorandil and a spasmolytic cocktail in preventing radial artery spasm during transradial coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2007;120(3):325–330
16. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. "Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension". 2005 *J Hypertens* 23 (1): 7–11
17. Byrne J, Spence M, Haegeli L, Fretz E, Della Siega A, Williams M, et al. Magnesium sulphate during transradial cardiac catheterization: a new use for an old drug? *J Invasive Cardiol.* 2008 Oct;20(10):539-42.
18. Plante S, Cantor WJ, Goldman L, Miner S, Quesnelle A, Ganapathy A, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Nov 1;76(5):654-8.
19. Pancholy S, Coppola J, Patel T, Roke-Thomas M. Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): A randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Cathet Cardiovasc Interv* 2008;72:335–340.
20. Koga S, Ikeda S, Futagawa K, et al. The use of a hydrophilic-coated catheter during transradial cardiac catheterization is associated with a low incidence of radial artery spasm. *Int J Cardiol.* 2004;96(2):255–258.
21. Rathore S, Stables RH, Pauriah M, et al. Impact of length and hydrophilic coating of the introducer sheath on radial artery spasm during transradial coronary intervention: a randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):475–483.
22. Published on behalf of The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *Catheterization and Cardiovascular Interventions*
23. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012 Aug 7;126(6):753-67.
24. Gokce N. Clinical assessment of endothelial function: ready for prime time? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 Jul;4(4):348-50
25. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325±333.
26. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol.* 1995;268:1397–404
27. Leung DY, Leung M. Non-invasive/invasive imaging: significance and assessment of coronary microvascular dysfunction. *Heart.* 2011;97:587–95
28. The Assessment of Flow-Mediated Dilation. *Computing in Cardiology*
<http://cinc.org/archives/2006/pdf/0509.pdf>

- 29.** Sun D, Huang A, Smith C.J; et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice, *Circ Res* 85 1999 288-293
- 30.** Adams MR, Robinson J, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Normal ranges for brachial artery flow-mediated dilatation: a non-invasive ultrasound test of arterial endothelial function. *J Vasc Invest* 1996; 2: 146±150.
- 31.** Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Jan;65(1):80-90
- 32.** Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery, JACC, 2002
- 33.** Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111±1115.
- 34.** Halcox JPJ, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2009;119:1005–12.
- 35.** Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258±265.
- 36.** Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF, Jr Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1107±1113.
- 37.** Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121: 936±941.
- 38.** Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, Papaioannou TG, Protogerou AD, Andreadou I, et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol*. 2006;98:1424-8.
- 39.** O'Rourke M Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*. 1990 Apr;15(4):339-47.
- 40.** Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983 Jul;68(1):50-8.
- 41.** Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
- 42.** Laurent S, Cockcroft J, Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* (2006) 27, 2588–2605

43. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Circulation* 2002 Feb;95(2):67-74.
44. Smulyan H, Mookherjee S, Warner RA: The effect of nitroglycerin on forearm arterial distensibility. *Circulation* 1986; 73:1264-1269
45. Simon AC, Levenson J, Bouthier JD, Safar ME. Effects of chronic administration of enalapril and propranolol on the large arteries in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:856–891.
46. Kool MJ, Lustermaans FA, Breed JG, Struyker-Boudier HA, Hoeks AP, Reneman RS, et al. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride & hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:839–848.
47. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002;15:321–325.
48. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, Rudnicki A, Benetos A, Bacri AM, et al. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke* 1999;30:1056–1064.
49. Laurent S, Arcaro G, Benetos A, Lafleche A, Hoeks A, Safar M, O'Rourke M. Mechanism of nitrate-induced improvement on arterial compliance depends on vascular territory. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 641–649.
50. Cohn JN. Nitrates versus angiotensin converting enzyme inhibitors for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72:21C–24C.
51. White WB, Duprez D, St Hilaire R, Krause S, Roniker B, Hamilton JK, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;42:1021–1026.
52. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Stella ML, Carugo S, Bombelli M, et al. Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function. *Hypertension* 1997;29: 583–586
53. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, Ogawa H, Takahashi Y, Sekizuka K, et al. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism* 2004;53:1382–1386.
54. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Effect of sildenafil on arterial stiffness and wave reflection. *Vasc Med* 2003;8:243–248.
55. Guidelines of myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), 2010 Oct;31(20):2501-55.
56. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 18;60(24)

- 57.** Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, et al. Intima-media thickening of the radial artery after transradial intervention. An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1109–1114.
- 58.** Park, K. H., D. W. Park, et al. (2012). "Effects of sheath injury and trimetazidine on endothelial dysfunction of radial artery after transradial catheterization." *J Interv Cardiol* 25(4): 411-417.
- 59.** Uhlemann M, Winkler S, Mende M, Eitel I, Fuernau G, Sandri M et al. The Leipzig Prospective Vascular Ultrasound Registry in Radial Artery Catheterization Impact of Sheath Size on Vascular Complications, *JACC : Cardiovascular Interventions* Vol .5 ,no 1 , 2012
- 60.** Bernat I, Bertrand OF, Rokyta R, et al. Efficacy and safety of transient ulnar artery compression to recanalize acute radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am J Cardiol* 2011;107:1698–1701.
- 61.** Pancholy SB, Patel TM. Effect of duration of hemostatic compression on radial artery occlusion after transradial access. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;79:78–81
- 62.** Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(4):363-8.
- 63.** Daniel J. Green, Helen Jones, Dick Thijssen, N.T. Cable, Greg Atkinson Flow-Mediated Dilatation and Cardiovascular Event Prediction Does Nitric Oxide Matter?
- 64.** Bahra, M., V. Kapil, et al. (2012). "Inorganic nitrate ingestion improves vascular compliance but does not alter flow-mediated dilatation in healthy volunteers." *Nitric Oxide* 26(4): 197-202.
- 65.** Kim KS, Park HS, Jung IS, Park JH, Ahn KT, Jin SA, et al. Endothelial dysfunction in the smokers can be improved with oral cilostazol treatment. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2011 Mar;19(1):21-5.
- 66.** Garcia, R. G., J. G. Zarruk, et al. (2011). "Plasma nitrate levels and flow-mediated vasodilation in untreated major depression." *Psychosom Med* 73(4): 344-349.
- 67.** Casey, D. P., D. T. Beck, et al. (2007). "Systemic plasma levels of nitrite/nitrate (NOx) reflect brachial flow-mediated dilation responses in young men and women." *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34(12): 1291-1293.
- 68.** Vassilakopoulou, M., G. Mountzios, et al. "Paclitaxel chemotherapy and vascular toxicity as assessed by flow-mediated and nitrate-mediated vasodilatation. 2010, *Vascul Pharmacol* 53(3-4): 115-121.
- 69.** Natri CO, Martins WP, Ferriani RA, Filho FM, Dos FJ. Sonographic evaluation of endothelial function in letrozole and tamoxifen users. *Maturitas*. 2008 Dec 20;61(4):340-4.
- 70.** Madssen E, Haere P, Wiseth R. Radial artery diameter and vasodilatory properties after transradial coronary angiography. *Ann Thorac Surg*. 2006 Nov;82(5):1698-702.

- 71.** Bouthier JD, Safar ME, Benetos A, Simon AC, Levenson JA, Hugues CM: Haemodynamic effects of vasodilating drugs on the common carotid and brachial circulation of patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:137-14
- 72.** Fitchett DH: Forearm arterial compliance: New measure of arterial compliance?. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:137-142
- 73.** Simova I, Katova T, Kostova V, Hristova K, and Dimitrov N. Reproducibility of Arterial Stiffness Indices in Different Vascular Territories and between Different Observers. *Echocardiography* 2011;28:448-456
- 74.** Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, et al: Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res* 1987;21(9):678–687
- 75.** Westling H, Jansson L, Johnston B, Nilsen R: Vasoactive drugs and elastic properties of human arteries in vivo with special reference to the action of nitroglycerin. *Eur Heart J* 1984;5:609-616