

Klinik Araştırma

Koroner Anjiyografi/Elektif Perkütan Koroner Girişim Yapılan Hastalarda Femoral ve Radyal Giriş Yerine Göre Sessiz Serebral İskeminin Karşılaştırılması

Uzm.Dr. Hüseyin GÖKSÜLÜK*, Prof.Dr. Sadi GÜLEÇ*, Doç.Dr. Menekşe GERDE ULUDAĞ*
Doç.Dr. Başar CANDEMİR*, Doç.Dr. Cansın TOLUNAY KAYA*, Arş.Gör. Semih ÖZTÜRK*
Uzm.Dr. Seda TAN KÜRKÜ*, Prof.Dr. Çetin EROL*

Öz

Amaç: Klinik olarak inme ya da geçici iskemik atağın yokluğunda nöron spesifik enolaz yükselmesi, sessiz serebral enfarkt olarak adlandırılır, nöropsikiyatrik bozukluklar ve hatta ölüm oranında artış ile ilişkilidir. Biz bu çalışmada, arteriyel giriş bölgesinin kardiyak işlemler sonrasında olan nöron spesifik enolaz yükselmesinin sessiz serebral enfarktın tahminindeki etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Transfemoral ve transradyal koroner işlem yapılması planlanan hastalar değerlendirildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı: Grup 1; transfemoral girişim (n:126), Grup 2; transradyal girişim (n:55). Nöron spesifik enolazın 0,12µg/L'den fazla olması sessiz serebral enfarkt olarak düşünüldü.

Bulgular: Yüzseksenbir hastanın 47'sinde (%26) işlemden sonra sessiz serebral enfarkt gelişti. Nöron spesifik enolaz yükselmesi transradyal girişim yapılanlarda transfemoral girişim yapılanlara göre istatistiki olarak daha fazla görülmüştür (%21 femoral girişim, %36 transradyal girişim p=0,03). Çok değişkenli analizde sigara içme (p<0,001), geçirilmiş miyokard enfarktüsü (p = 0,001) ve giriş yeri (p = 0,03) sessiz serebral enfarktın bağımsız belirleyicileridir.

Sonuç: Transradyal kateterizasyon, transfemoral kateterizasyona göre nöron spesifik enolaz ile tespit edilen sessiz serebral enfarktta anlamlı artış ile ilişkilidir. Sessiz serebral enfarktın artan tanısı, bu klinik durumun invazif kardiyak işlemler ve giriş yeri ile olan ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Sessiz serebral enfarkt, Giriş yeri, Nöron spesifik enolaz, Mikroemboli

Comparison of Silent Cerebral Ischemia According to Transfemoral Versus Transradial Access Site in Patients with Undergoing Coronary Angiography and Intervention

Abstract

Objective: Elevation of neuron specific enolase in the absence of any clinically apparent stroke or transient ischemic attack, so called silent cerebral infarcts may be associated with neuropsychiatric disorders and even increased mortality. We aimed to investigate elevation of neuron specific enolase after cardiac procedures on the prediction of silent cerebral infarct to compare the effect of the arterial access site.

Material and Method: Patients scheduled for coronary procedures from transfemoral and transradial access site were assessed for silent cerebral infarct. Study population consisted of two groups of patients. Group 1: transfemoral access (n:126), Group 2 transradial access (n:55). Neuron specific enolase elevation of greater than 0.12µg/L was considered as silent cerebral infarct.

Results: Forty-seven of 181 study patients (26%) had silent cerebral infarct after the procedure. Neuron specific enolase elevation was significantly more prevalent among patients with transradial access than transfemoral approach (21% in group 1vs 36% in group 2, p=0.03). Multivariate analysis demonstrated history of smoking status (p<0.001), prior myocardial infarction (p = 0.001) and access site (p = 0.04) as independent predictors of silent cerebral infarct.

Conclusion: Transradial catheterization is associated with a significant increase in silent cerebral infarct detected with neuron specific enolase compared to transfemoral catheterization. Increased diagnosis of silent cerebral infarcts might improve understanding of their relationship with invasive cardiac procedures.

Keywords: Silent cerebral infarct, Access site, Neuron specific enolase, Microemboli

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.

Yazışma Adresi: Hüseyin Göksülük, Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastahanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Sıhhiye, Ankara.

e-posta: asklepion2009@yahoo.com

Geliş Tarihi: 07.03.2017 Kabul Tarihi: 28.04.2017

Giriş

Kalp kateterizasyonu sonrasında akut serebral enfarkt nadir görülür¹⁻³ fakat difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans ile tespit edilen sessiz serebral enfarkt (SSİ) daha sık görülmektedir.³⁻⁶ Nöron spesifik enolaz (NSE) nöron ve nöroendokrin hücrelerde bulunan intrasitoplazmik glikolitik bir enzimdir.⁷ NSE'nin, klinik olarak inme yada geçici iskemik atak olmadan yükselmesi sessiz nöronal iskemik olarak adlandırılır. SSİ'nin psikiyatrik bozukluk (depresyon gibi),^{8,9} nörolojik hasar,^{8,10} inme^{11,12} ve hatta uzun dönemde ölüm^{11,13} ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kardiyak işlemlerden sonra, serebral dolaşıma olan mikroembolilere bağlı NSE yükselmesi görülebilir. Vasküler giriş yerine bağlı sessiz mikroemboli riski hala tam olarak bilinmemektedir. Sessiz beyin hasarının değerlendirilmesinde hassas bir belirteç olan nöron spesifik enolaz kullanılarak, kardiyak girişim yapılacak hastalarda SSİ'nin tespit edilmesi uzun dönemde kötü nörolojik sonuçların önlenmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmada amacımız, diyagnostik koroner anjiyografi ya da perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda vasküler giriş bölgesinin (transfemoral giriş -TFG- ya da transradial giriş yeri -TRG) SSİ üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Hasta grubu

Kliniğimizde diyagnostik koroner anjiyografi ya da perkütan koroner girişim yapılan hastalar değerlendirildi. Normal koroner anjiyografi olan (majör koroner arterlerden birinde ya da dallarında %50 ve fazla stenotik darlık olmayan hastalar) 92 hasta ile elektif PKG yapılacak 89 hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastalar giriş yerine göre (femoral giriş yerinden işlem yapılan:126, radial giriş yerinden işlem yapılan: 55) iki gruba ayrıldı. Çalışmadan dışlanma kriterleri: 1) Bazal NSE yüksekliği, 2) 4 hafta içerisinde akut koroner sendrom ya da koroner arter baypas greftleme yapılan hastalar, 3) Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalar (EF<%50) 4) Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonisti kullanılması planlanan hastalar, 5) Serebrovasküler olay, intrakraniyal kanama, kafa travması geçiren hastalar, 6) Santral sinir sistemi tümörü olan hastalar, 7) Dejeneratif sinir sistemi hastalığı, nöroendokrin tümör, semptomatik periferik arter hastalığı olan hastalar. Tüm hastalar yazılı onam formu verdiler ve çalışma protokolü lokal etik komite tarafından onaylandı.

Anjiyoplasti/koroner anjiyografi işlemi

Tüm hastalara (n=181) Judkins tekniğine göre femoral ya da radial giriş yolu ile koroner anjiyografi yapıldı. PKG yapılacak hastalara, işlemden 12-24 saat önce, 100-300 mg asetilsalisilik asit ve oral yükleme dozu 300 mg olacak şekilde klopidogrel verildi. İşlemin başında aktive pıhtılaşma zamanı 250-300 sn olacak şekilde anfraksiyone heparin yapıldı. Kritik darlık (majör koroner arter ya da dallarından birinde $\geq 70\%$ 'in üzerinde darlık olması) olan hastalara aynı seansta PKG işlemi yapıldı. Koroner stentleme işlemi düşük osmolariteli, non-iyonik kontrast ile standart perkütan girişim teknikleri kullanılarak deneyimli operatörlerce gerçekleştirildi. İnflasyon basıncı ve stent protokolü operatöre bırakıldı.

Laboratuvar analizi

Nöron spesifik enolaz ölçümü, bazalde (işlem öncesinde) ve işlemden 12 saat sonra immünoenzimatik kolorimetrik yöntem ile ölçüm yapan (Diametra, Foligno, Italy) kitler ile yapıldı. NSE için laboratuvar üst sınırı üretici firma talimatlarına göre 0,12µg/L idi. Sessiz serebral iskemik işlemden sonra NSE seviyesinde, 0,12µg/L'den fazla artış olması şeklinde tanımlandı. Tüm hastalar inme, akut miyokard enfarktüsü açısından hastanede yattığı dönemde takip edildi. Tüm hastalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içme durumu, iskemik inme hikayesi gibi risk faktörleri sorgulandı.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS programı (Windows için 16.0 sürüm, SPSS Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler açısından gruplar karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için veriler normal dağılıma uyuyorsa ortalama±standart sapma ile normal dağılıma uyuyorsa ortanca olarak verildi. Nitel veriler ise vaka sayısı ve yüzdesi olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma sürekli değişkenler için verilerin dağılımına göre Student-t testi veya Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi ile yapıldı. Tek değişkenli analizde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sigara içme durumu, hipertansiyon, diabetes mellitus, miyokard enfarktüs hikayesi, KABG hikayesi, plazma total kolesterol seviyesi, düşük-yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserid, statin, beta-bloker, kalsiyum kanal blokleri, nitrat, anjiyotensin dönüştürücü enzim/anjiyotensin reseptör blokleri kullanımı değerlendirildi. İşlem sonrası NSE yükselmesinin bağımsız değişkenlerini değerlendirmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, aktif sigara içiciliği, geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve KABG hikayesi, gi-

riş yeri çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak tekrar değerlendirildi. Test sonucunda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların bazal klinik, labortuvar ve ilaç verileri tablo 1’de, prosedürel ve anjiyografik verileri ise tablo 2’de

gösterilmiştir. Perkütan koroner girişim yapılan tüm hastalarda stentleme işlemi başarılı olmuştur (%20’den az rezidüel çap daralması ve TIMI 3 akım ile). Hastaların 126’sına (%70) femoral, 55’ine (%30) radyal girişim yapıldı. Hastaların 47’sinde (%26) SSI gelişmiştir. Femoral girişim yapılanların 27’sinde (%21) radyal girişim yapılanların ise 20’sinde (%36) sessiz nöronal enfarkt gelişmiştir. Radyal girişim yapılanlarda SSI femorale göre da-

Tablo 1: Hastaların bazal klinik özellikleri.

	Transfemoral Girişim n=126)	Transradyal Girişim (n=55)	P değeri
Yaş, ortalama± SD	61±10	62±11	0,6
Kadın cinsiyet	55(44%)	24(44%)	1
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28±5	28±4	0,5
Bel çevresi, (cm)	105±14	109±13	0,1
Hipertansiyon	89(71%)	40(73%)	0,9
Diabetes mellitus	44(35%)	17(31%)	0,7
Sigara	26(21%)	14(26%)	0,6
Hiperlipidemi	63(50%)	30(55%)	0,6
Mi hikayesi	23(18%)	6(11%)	0,3
KABG hikayesi	11 (9%)	1 (2%)	0,07
Kreatinin (mg/dL)	0.9±0.8	1.1±1.2	0,3
Total kolesterol (mg/dL)	187±38	181±45	0,4
DYL (mg/dL)	112±37	113±42	0,9
YYL (mg/dL)	46±16	43±14	0,3
Trigliserid (mg/dL)	158±64	140±72	0,6
İlaçlar			
Statin	78(62%)	40(73%)	0,2
Beta-bloker	61(48%)	32(58%)	0,3
Nitrat	52(41%)	16(29%)	0,08
ADEİ/ARB	81(63%)	35(64%)	0,9

MI: Miyokard enfarktüsü, KABG: Koroner arter bypass greftleme, DYL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, YYL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ADEİ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokörü

Tablo 2: Hastaların anjiyografik ve prosedürel verileri

	Transfemoral Girişim (n=126)	Transradyal Girişim (n=55)	P değeri
Perkütan koroner girişim	65(52%)	24(44%)	0,3
Sessiz nöronal iskemi	27(21%)	20(36%)	0,03
Girişim yapılan koroner damar			
SÖİ arter	34(52%)	12(50%)	1
Sirkumfleks arter	30(46%)	10(42%)	0,8
SğKA	24(37%)	11(46%)	0,4
Safen greft	3(23%)	0(0)	0,3
Prosedürel özellikler			
Çok damar hastalığı	20(54%)	32(62%)	0,6
Stent sayısı*	1,7±1	1,9±1,1	0,5
İlaç salınımlı stent*	0,7±0,8	0,7±0,9	0,7
Çıplak metal stent*	1±1,1	1,2±1,4	0,4
Stent uzunluğu*	29±20	27±18	0,7
Stent çapı*	2,9±0,4	3±0,4	0,1
Lezyon darlığı*	83±16	85±10	0,6
İnflasyon basıncı*	14,2±2,7	14±1,9	0,7
Sol ventriküleksiyon fraksiyonu (%)	57,8±5,2	59,1±3,2	0,6

SÖİ: Sol ön inen arter, SğKA: Sağ koroner arter, * : Mean±SD

ha sık görülmüştür ($p=0,03$). Hastalar normal koroner anjiyografi/perkütan koroner girişim yapılanlar olarak gruplandırılıp, girişim yerine göre karşılaştırıldığında; femoral girişim yapılanların 61'inde (%48,4) normal koroner arter hastalığı, radyal girişim yapılanların ise 31'inde (%56,4) NKA tespit edilmiştir ve gruplar arasında istatistiki olarak fark yoktur ($p=0,33$).

Çok değişkenli analiz ile aktif sigara içiciliği (OR: 10,6; %95 CI: 4,7-23,4; $p<0,001$), geçirilmiş miyokard enfarktüsü hikayesi (OR: 8,4; %95 CI: 3,5-20; $p=0,001$) ve giriş yeri (OR: 2,1; %95 CI: 1,5-4,2; $p=0,03$) SSİ'nin bağımsız belirleyicileri olarak tespit edildi (Tablo 3). Hastanede yatış süresi boyunca inme, geçici iskemik atak, ölüm, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, acil koroner baypas görülmedi.

Table 3: Sessiz nöronal iskeminin lojistik regresyon analizinde bağımsız belirleyicileri

	OR (%95, CI)	p değeri
Yaş	2 (1,4-6,7)	0,2
Diabetes mellitus	0,6 (0,3-1,3)	0,2
Hipertansiyon	1,4 (0,7-3,1)	0,4
Hiperlipidemi	1,8 (0,9-3,5)	0,1
Aktif sigara içiciliği	10,6 (4,7-23,4)	<0,001
Mİ hikayesi	8,4 (3,5-20)	0,001
KABG hikayesi	2,1 (0,7-7,2)	0,3
Ponksiyon yeri	2,1 (1,5-4,2)	0,03

KABG: Koroner arter baypas greftleme, CI: Güven aralığı, Mİ: Miyokard enfarktüsü, OR: Odds ratio

Tartışma

Bu çalışmada koroner anjiyografi/PKG yapılan 181 hasta değerlendirilmiştir ve SSİ prevalansı %26 olarak tespit edilmiştir (TFG yapılan grupta %21, TRG yapılan grupta ise %36). Giriş yeri, sigara ve geçirilmiş miyokard enfarktüsü SSİ'nin bağımsız belirleyicileri olarak tespit edilmiştir.

Kardiyak prosedürlerden (pulmoner ven izolasyonu, transkateter aortik kapak takılması, PKG yapılan akut koroner sendromlu hastalarda, elektif PKG yapılan hastalarda) sonra NSE yüksekliği olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Bu hastaların çoğunda işlemler femoralden yapılmıştır. Özellikle PKG hastalarında femoral ve radyal giriş yerinin iskemik serebral hasar üzerine etkisini araştırarak çalışmalar sınırlıdır.

Radyal ve femoral girişimi karşılaştıran pek çok çalışma, radyal girişimin majör kanama komplikasyonlarını azalttığını gösterilmiştir.^{18,19} Yine metaanalizlerde de

radyal girişimin, giriş yerine bağlı komplikasyonları azalttığını göstermiştir.¹⁷ Gözlemsel çalışmalarda ise mortalitede azalma olduğu görülmüştür fakat bunu destekleyen randomize çalışma yoktur.

İnme açısından bakıldığında, radyal girişimlerde kateter manipülasyonları daha fazla olduğu için femoral girişime göre risk artmıştır. Akut koroner sendrom olan hastalarda yapılan bir çalışmada, TFG ile TRG arasında inme açısından anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,009$) ve TFG yapılan hastalarda inme daha az görülmüştür.²⁰ Bu çalışmada inme olanlar kateterizasyon ile ilişkili ve ilişkiz olmasına göre tekrar değerlendirilerek istatistik analiz yapılmış ve TRG yapılan grupta TFG yapılan hastalara göre daha fazla inme izlenmiştir ($p=0,003$).

Transradyal girişte serebral iskemik son noktada artma, eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle olabilir ya da gerçekten artma olabilir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda TRG, inmede artışa neden olurken bazı çalışmalarda ise azalma olduğu görülmüştür. Yapılan 2 büyük randomize kontrollü çalışmada, RIVAL²² ve MATRIX,²³ inmede anlamlı artış tespit edilmemiştir. Bir metaanalizde ise TRG ve TFG arasında inme insidansı açısından fark görülmemiştir.²¹ Bu çalışmalarda ve metaanalizlerde, TRG ile TFG arasında iskemik serebral hasar açısından anlamlı fark çıkmamasının birkaç nedeni olabilir: TRG sırasında verilen antikoagülasyon katetere bağlı trombüs oluşumunu önleyebilir, TRG sırasında küçük kateterler kullanılması aortik debri embolizasyonunu azaltabilir. Ama bu faktörlerin iskemik serebral hasar üzerine etkisini değerlendiren kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

İnmenin oluşum mekanizmasını araştırarak sınırlı sayıda çalışma vardır. Femoral giriş yeri ile radyal giriş yerini karşılaştıran bir çalışmada radyal girişimde partikül mikroembolisi daha fazla olduğu görülmüştür.³⁰ Bu çalışma transkranyal Doppler ile yapılmıştır ve bu yöntemle tespit edilen mikroembolilerin klinik önemi tam olarak bilinmemektedir.³¹ Ancak partikül mikroembolisinin hava mikroembolisine göre daha zararlı olabileceği yönünde görüşler vardır.

Sessiz serebral iske mi ise klinik inmeye göre, sol kalp kateterizasyonu ve PCI sonrası daha sık görülebilir.^{4,26,27} Fakat SSİ'nin değerlendirildiği çalışmalarda, mikroembolilerin tespiti transkranyal Doppler ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak yapılmıştır. MRG ile görüntülemeye, pixel ölçüsünden (<2,0x1,8

mm²) küçük olan lezyonlar tespit edilemeyebilir ve burada tespit edilen lezyonlar yeni gelişen lezyonlar olmayabilir. Bu nedenle küçük ve yeni gelişen hasarlar serum belirteçleri ile tespit edilebilir. Bizim çalışmamızda sessiz serebral hasarın tespiti biyobelirteç ile yapılmıştır ve anlamlı olarak radyal grupta daha fazla tespit edilmiştir.

Radyal/femoral girişim sonrası olan sessiz serebral embolik olaylar farklı patofizyolojik mekanizmalar ile olabilir: Radyal arter girişimlerinde çıkan aorta ve arcus aortada daha fazla kateter manipülasyonları yapıldığı için burada yer alan plaklardan serebral mikroemboli riski daha fazla olabilir. Bunların dışında, emboli; pıhtı, hava, platelet agregatları ya da ateromatöz debrislerden olabilir.²⁹ Arcus aortada olan ateromatöz plaklar invazif girişimler sırasında olan emboli ve tekrarlayan inme için önemli bir risk faktörüdür.^{24,25} Sağ transradyal girişimlerde, kullanılan tel ve kateterlerin vertebral arter ve karotid arter ostiumlarına yakın ilerlemesi serebral mikroemboli için anatomik bir mekanizma oluşturur. Radyal arter girişimlerinde femoral artere göre daha fazla mani-

pülasyon yapıldığı ve daha fazla kateter değiştirildiği için emboli riski daha fazla olabilir. Çalışmalarda fazla sayıda kateter kullanılmasının yüksek inme riski ile birlikte olduğu görülmüştür.²⁸ İşlem süresinin uzaması da yeni tespit edilen serebral enfarktılar ile ilişkili bulunmuştur.⁴

Çalışmanın sınırlamaları

En önemli sınırlama, çalışmadaki hastalar radyal ve femoral giriş yerine göre randomize edilmemiştir ve bu nedenle gruplar arasında hasta sayısı açısından fark vardır. Operatör ve merkezin radyal işlem tecrübesi sonuçlara etki eden önemli bir faktördür ve bizim çalışmamızda bu veriler elde edilememiştir.

Sonuç

Radyal girişim; femorale göre asendan aortada daha fazla manipülasyon gerektirdiği, daha fazla kateter değişimi yapıldığı, işlem süresini uzattığı için mikroemboli- lere sebep olabilir ve uzun dönemde kötü nörolojik sonuçlar ile ilişkili olabilir.

Kaynaklar

1. Segal AZ, Abernethy WB, Placios IF, BeLue R, Rordorf G: Stroke asa complication of cardiac catheterization: risk factors and clinical features. *Neurology* 2001;56:975-7.
2. Wong SC, Minutello R, Hong MK: Neurological complications following percutaneous coronary interventions (A report from the 2000-2001 new York state angioplasty registry). *Am J Cardiol* 2005;96:1248-50.
3. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterization of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003;361:1241-6.
4. Busing KA, Schulte-Sasse C, Flucher S, et al. Cerebral infarction incidence and risk factors after diagnostic and interventional cardiac catheterization-prospective evaluation at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005; 235:177-83.
5. Lund C, Nes RB, Ungelstadt TP, et al. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J* 2005;26:1269-75.
6. Hamon M, Gomes S, Oppenheim C, et al. Cerebral microembolism during cardiac catheterization and risk of acute brain injury. A prospective diffusion weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2006;37:2035-8.
7. Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of neuron-specific enolase. *Clin Chim Acta* 1989;183:13-31.
8. Avdibegovic E, Becirovic E, Salimbasic Z, Hasanovic M, Sinanovic O. Cerebral cortical atrophy and silent brain infarcts in psychiatric patients. *Psychiatr Danub* 2007;19:49-55.
9. Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I, Morinobu S, Yamawaki S. Cognitive dysfunction in recovered depressive patients with silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology* 2002;45:12-8.
10. Price TR, Manolio TA, Kronnal RA, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1997; 28:1158-64.
11. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:57-63.
12. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997;28:1932-9.
13. Liebetrau M, Steen B, Hamann GF, Skoog I. Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality: a population-based study in 85-year-old subjects. *Stroke* 2004;35:1816-20.
14. Mariella ECH, Robin N, Yvo BWR, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat*

- Rev Cardiol 2013;10:696-706 .
15. Aykan AÇ, Gökdeniz T, Bektas H, Boyaci F, Gül İ, Hatem E ve ark. Assessment of silent neuronal injury following coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndrome. Clin Appl Thromb Hemost 2014; 22:52-9.
 16. Goksuluk H, Gulec S, Ozcan OU, Gerede M, Vurgun VK, Ozyuncu N ve ark. Usefulness of neuron-specific enolase to detect silent neuronal ischemia after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2016;15;117:1917-20.
 17. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004;44:349-56.
 18. Montalescot G, Ongen Z, Guindy R. Predictors of outcome in patients undergoing PCI. Results of the RIVIERA study. Int J Cardiol 2008;129:379-87.
 19. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP. The Association Of Arterial Access Site At Angioplasty With Transfusion And Mortality The MORTAL Study: mortality benefit of reduced transfusion after PCI via the arm or leg. Heart 2008;94: 1019-25.
 20. Porto I, Bolognese L, Dudek D, et al. ACCOAST Investigators. Impact of access site on bleeding and ischemic events in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction treated with prasugrel : The ACCOAST Access sub-study. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9:897-907.
 21. Patel VG, Brayton KM, Kumbhani DJ, Banerjee S, Brilakis ES. Meta-analysis of stroke after transradial versus transfemoral artery catheterization. Int J Cardiol 2013;168: 5234-8.
 22. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet 2011;377:1409-20.
 23. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. Lancet 2015;385:2465-76.
 24. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. Circulation 2006;114:63-75.
 25. Karalis DG, Quinn V, Victor MF. Risk of catheter-related emboli in patients with atherosclerotic debris in thoracic aorta. Am Heart J 1996;131:1149-55.
 26. Leclercq F, Kassnasrallah S, Cesari JB. Transcranial Doppler detection of cerebral microemboli during left heart catheterization. Cerebrovasc Dis 2001;12:59-65.
 27. Lund C, Bang Nes R, Pynten Ugelstad T. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. Eur Heart J 2005;26:1269-75.
 28. Hoffman SJ, Routledge HC, Lennon RJ. Procedural factors associated with percutaneous coronary intervention-related ischemic stroke. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:200-6.
 29. Bladin CF, Bingham L, Grigg L, Yapanis AG, Gerraty R, Davis SM. Transcranial Doppler detection of microemboli during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Stroke 1998;29:2367-70.
 30. Jurga J, Nyman J, Tornvall P. Cerebral microembolism during coronary angiography: a randomized comparison between femoral and radial arterial access. Stroke 2011;42: 1475-7.
 31. Leclercq F, Kassnasrallah S, Cesari JB, et al. Transcranial Doppler detection of cerebral microemboli during left heart catheterization. Cerebrovasc Dis 2001;12:59-65.