

**T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**HAFİF-ORTA DÜZEYDE BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU  
OLANLARDA KORONER ANJİOGRAFİ İÇİN  
RADYOKONTRAST MADDE  
KULLANIMI VE ASETİLSİSTEİNİN ETKİLERİ**

**Dr. Gürkan ACAR**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat ASLAN**

**2004 – ISPARTA**

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a, ihtisas sürem boyunca bana emeği geçen hocalarım; Doç. Dr. Ahmet Altınbaş'a, Doç. Dr. Abdullah Doğan'a ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Özaydın'a ayrıca kardiyoloji anabilim dalında birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Gürkan ACAR  
2004-İSPARTA

## İÇİNDEKİLER

Önsöz	
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Koroner anjiyografi	3
2.2. Koroner arteriografinin komplikasyonları	3
2.3. Radyokontrast maddeler	5
2.3.1. İyonik kontrast maddeler	5
2.3.2. Non iyonik ve düşük ozmolar kontrast maddeler	6
2.3.3. Radyokontrast maddelerin yan etkileri	6
2.3.4. Kontrast Madde Nefropatisi	8
2.3.4.1. Risk faktörleri ve insidans	8
2.3.4.2. Patofizyoloji	10
2.3.4.3. Klinik özellikler, klinik gidiş ve ayırıcı tanı	14
2.3.4.4. Kontrast madde nefropatisi nasıl önlenbilir?	15
2.3.4.5. Serbest radikaller ve N-Asetilsistein	26
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	33
<b>4. BULGULAR</b>	36
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	40
<b>ÖZET</b>	45
<b>SUMMARY</b>	47
<b>KAYNAKLAR</b>	49

## GİRİŞ VE AMAÇ

Diğer nedenlerin yokluğunda kontrast maddeye maruziyet sonrası 48 saat içinde serum kreatinin seviyesinde 0.5 mg/dl ve daha fazla bir artış yada bazal serum kreatinin seviyesine göre %25 ve daha çok artış meydana gelmesi kontrast madde nefropatisi (KMN) olarak tanımlanmıştır (1). Kontrast madde nefropatisi akut böbrek yetmezliğinin (ABY) en sık karşılaşılan nedenlerinden birisidir. Tüm ABY vakalarının %13'ünün kontrast madde kullanımına sekonder meydana geldiği (2), hastane içinde meydana gelen ABY vakalarının en yaygın üçüncü nedeninin KMN olduğu bildirilmiştir (3). Tanısal ve tedavi amacıyla kontrast madde kullanımının her geçen gün daha da artmasıyla birlikte, KMN girişimsel kardiyolog ve radyologları yakından ilgilendiren bir komplikasyon haline gelmiştir. KMN; hastanede kalış süresinde uzamaya, morbidite, mortalite ve maliyet artışına neden olur (4).

Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliğinin tanımlanmasındaki ve hasta popülasyonundaki komorbid durumlardaki farklılıklar nedeniyle KMN insidansı % 0 ile %23 arasında değişkenlik göstermektedir (5). Mevcut böbrek yetmezliği, diyabet ve kullanılan kontrast madde miktarı KMN gelişmesine neden olan majör risk faktörleridir (6). İleri yaş, dehidratasyon yada konjestif kalp yetersizliğine (KKY) sekonder azalmış arteriyel volüm ve nefrotoksik ilaç kullanımı diğer risk faktörlerini oluşturur.

KMN oluşmasında suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalar; kontrast maddelerin renal tübüler hücreler üzerine olan doğrudan toksik etkisi ve renal medullar hipoksidir (7).

KMN, potansiyel olarak önlenilebilen bir klinik durumdur. Kontrast madde verilmeden önce intravenöz (İV) hidrasyon yapılması (8) ve mümkün olan en küçük dozda düşük ozmolaliteli kontrast madde kullanılması (9-12) KMN'ni önlemede genel kabul görmüş önlemlerdir. Profilaktik diyaliz yapılmasının herhangi bir olumlu etkisi gösterilememiştir (13).

Yüksek riskli hastalarda KMN'ni önlemek için değişik ilaç grupları ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Mannitol, furosemit (14,15), kalsiyum kanal blokörleri (16-19), adenozin antagonistleri (20-26), dopamin (27-32), selektif dopamin agonisti olan fenoldopam (33-37), non-selektif endotelin antagonisti (38), atrial natriüretik peptit (39,40), prostoglandin E1 (41) ve angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörlerinin (42,43) KMN'ni önlemedeki etkinlikleri pek çok çalışmada araştırılmıştır. Her grup ilaç için; bazı çalışmalarda KMN'ni önlemede

faydalı etkilerinin olduğu, bazı çalışmalarda ise faydalı herhangi bir etkisinin olmadığı hatta bazen zararlı bile olabileceği bildirilmiştir.

KMN patofizyolojisinde reaktif oksijen ürünlerinin ve vazokonstriksiyonun önemli bir yeri vardır. N-Asetilsistein (NAC), antioksidan ve vazodilatatör etkileri sayesinde KMN'ni potansiyel olarak önleyebilir. Bu hipotezdan yola çıkararak; Tepel ve ark (44) tarafından bildirilen, KMN profilaksisinde NAC'nin oldukça etkili olduğunun iddia edildiği çalışmadan sonra; son üç-dört yılda NAC'in kontrast maddelerin böbrek fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkilerini önleyip önlemediğini araştıran bir çok çalışma bildirilmiştir. Bazı alışmalar NAC lehine (44-48) sonuçlanırken; bazı çalışmalarda NAC'in İV hidrasyona ilaveten herhangi bir faydasının olmadığı sonucuna varılmıştır (49-53).

**Amaç:** Böbrek fonksiyonları hafif-orta derecede bozulmuş olan hastalarda, tanısıl ve/veya tedavi amacıyla yapılan koroner/periferik anjiografide, kullanılan radyoopak maddenin böbrek fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkilerinin profilaktik oral NAC ile azalıp azalmadığını araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi (KAG), koroner arter hastalığına bağlı stenoz olup olmadığını belirlemede ve tespit edilen koroner arter hastalığının nasıl tedavi edileceğine karar vermede altın standart tanı yöntemidir. KAG, ilk olarak 1959'da Sones tarafından yapılmıştır (54). Radyopak kontrast maddenin koroner arterlere doğrudan enjekte edilmesi ve radyografik görüntülerin kaydedilmesi ile yapılır (55). 1959'dan beri KAG yapmak için kullanılan tekniklerde gelişmeler sağlanmıştır; daha küçük yüksek-akım enjeksiyonlu kateterlerin, kullanıma girmesi ve daha küçük kılıfların kullanılması ile hastalar daha erken ayağa kalkabildiler, hastaların hastanede yatış süreleride azaldı. Kalp kateterizasyonu ve koroner arteriyografi yapılacak hastaların işlem öncesi hazırlıklarında dikkat edilecek hususiyetlerin daha iyi anlaşılması sayesinde KAG ile ilişkili komplikasyon oranları oldukça azalmıştır.

### 2.2. Koroner anjiyografin komplikasyonları

Kalp kateterizasyonlarında dolaşım sistemine yabancı maddeler (kalp kateterleri, radyopak madde) girmektedir. Bu yüzden işlem sırasında ve sonrasında bazı komplikasyonlar ile karşılaşılabilir; başlıca komplikasyonlar uzun dönemde kalıcı sekel bırakmayan geçici bradikardi, bulantı, kusma gibi minör problemlerden geri dönüşümsüz kalıcı hasar bırakan kalp perforasyonu, inme, miyokard infarktüsü, böbrek yetmezliği hatta ölüm gibi majör problemlere kadar değişkenlik gösterebilir. (56)

Günümüz pratiğinde girişimsel işlemlerde majör komplikasyon oluşma riski %1'in altında olup bu rakam risk/yarar oranı göz önünde bulundurulduğunda kabul edilebilecek bir rakamdır. Komplikasyon gelişme olasılığı; operatörün deneyimine, hastaların yaşına, cinsiyetine, kalp anatomisine (ana koroner arter hastalığı, ciddi aort darlığı, azalmış sol ventrikül fonksiyonu), klinik duruma (karasız angina, akut miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok), yapılan işlemin tipine (tanısal kateterizasyon, anjioplasti) bağlı olarak değişkenlik gösterir. (56). Yapılan iki büyük çalışmada KAG komplikasyonu olarak; ölüm %0.1–%0.14, miyokard infarktüsü (MI) %0.06–%0.07, serebral iskemi yada nörolojik komplikasyonlar %0.07–%0.14, kontrast madde reaksiyonları %0.23, lokal vasküler komplikasyonların %0.24 - %0.46 oranında meydana geldiği bildirilmiştir (57,58)

Ana koroner arter hastalığı olan hastalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30'dan daha düşük olan hastalarda, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre sınıf IV kalp yetmezliği olan hastalarda KAG esnasında ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur (59). KAG sırasında klinik olarak anlamlı koroner hava embolisi riski %0.1'den daha düşüktür. SCAI (59) çalışmasına göre KAG komplikasyon oranları tablo 1'de özetlenmiştir.

NYHA sınıf III ve IV kalp yetmezliği, hipertansiyon, şok, aort kapak hastalığı, böbrek yetmezliği, karasız angina pectoris, mitral kapak hastalığı, AMI sonrası ilk 24 saat, konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve kardiyomiyopati varlığı KAG sırasında meydana gelebilecek komplikasyonlar için önemli öngördürücülerdir (60).

**Tablo 1.** Kalp kateterizasyon riskleri (59)

	(%)
Ölüm	0.11
MI	0.05
Serebrovasküler olay	0.07
Aritmiler	0.38
Vasküler komplikasyonlar	0.43
Kontrast reaksiyonu	0.37
Hemodinamik komplikasyonlar	0.26
Kalp boşluklarının perforasyonu	0.03
Diğer komplikasyonlar	0.28
<b>Majör komplikasyonların toplamı</b>	<b>1.7</b>

Majör vasküler komplikasyon oranı yaklaşık %0.4 (60) olup bu oran brakial arter ponksiyonu yapılan hastalarda femoral arter ponksiyonu yapılanlara göre hafifçe daha yüksektir. Arter tamiri veya trombektomi gerektiren tıkanıklık, retroperitoneal kanama, psödoanevrizma, hematoma, arterionenöz fistül ve infeksiyon; KAG'nin majör vasküler komplikasyonları arasında yer almaktadır. Vasküler hasar nedeniyle cerrahi tamir gerektirme riski; ileri yaş, KKY, düşük vücut yüzey alanı (BSA) ile ilişkilidir (61). Sistemik komplikasyonlar; basit vazozagal yanıtta kardiyak arreste neden olan ciddi vagal reaksiyonlara kadar değişkenlik gösterebilir. Vazodepressör vagal yanıt, kontrast madde bağımlı vazodilatasyon veya ozmotik diürez, miyokard perforasyonu yada laserasyonuna bağlı kardiyak tamponad gibi nedenlerden dolayı KAG işlemi boyunca ve sonrasında uzamış hipotansiyon meydana gelebilir.

Rutin KAG yapılan hastaların yaklaşık %4'ünde geçici hipotansiyon, bradikardi, 10 dakikadan daha kısa süren anginal atak gibi minör komplikasyonlar ile karşılaşılır (62).

### **2.3. Radyokontrast maddeler**

Kontrast maddelerde iyot atomları, iyonize karboksil grubu, sodyum, meglumin, ve hidroksil grupları vardır (8). İyot atomları opasifikasyonu sağlar. Kontrast madde içindeki çözünmeyen partiküllerin potansiyel olarak nefrotoksik olduklarına inanılır. Kontrast maddelerin görüntü kalitesi ve ozmotoksik etkileri iyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranına göre belirlenir. Bu oranın yüksek olduğu opak maddelerin görüntü kalitesi daha iyi ve nefrotoksik etkileri daha azdır. İyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranı 1.5 olan kontrast maddeler yüksek ozmolar, bu oran 3 ise izo-ozmolar, 6 ise düşük ozmolar kontrast maddeler olarak tanımlanır (8). Kontrast maddeler ozmolaritelerinin yanı sıra iyonik ve noniyonik olarak da sınıflanır. Noniyonik ajanlar solusyon içinde çözünmezler, bu yüzden solusyon içinde çözünmeyen partiküllerin sayısını arttırmazlar. Teorik olarak, iyot atomu / çözünmeyen partikül oranı daha yüksek olan noniyonik kontrast maddeler ile en iyi görüntü kalitesi (opasifikasyonu) sağlanır ve bu grup kontrast maddelerin nefrotoksik etkileri daha azdır. KAG yapılırken kullanılan radyografik kontrast maddelerin hemodinamik, elektrofizyolojik ve böbrek fonksiyonları üzerine bazı olumsuz etkileri vardır (9). Radyokontrast maddelerin, iyonik olup olmadıklarına göre, ozmolalite, viskozite, yan etki profillerine göre ve maliyetlerine göre birbirlerinden farklı özellikleri vardır. Tablo 2'de bazı kontrast maddelerin bazı özellikleri özetlenmiştir.

#### **2.3.1. İyonik kontrast maddeler**

Monomerik iyonik kontrast maddelerdir. Yüksek ozmolar meglumine ve diatrizoic asit sodyum tuzu içerirler (9). Bu maddeler iyot içeren anyonları ve katyonları ayrı ayrı tutar, iyonik kontrast maddeler hipertonic olup ozmolalite 1500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O dan daha yüksektir (insan plazması ozmolalitesi 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Bu bileşiklerin hipertonic özellikleri; sinüs bradikardisi, kalp bloğu, QT ve QRS uzaması, ST segment depresyonu, dev T dalga inversiyonu, sol ventrikül kontraktilesinde azalma, sol ventrikül sistol sonu basınçlarında artışa neden olur. Kontrast madde koroner katetere oldukça hızlı ve çok miktarda enjekte edildiği zaman ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon oluşabildiği vakaların % 0.5'inde görülmüştür (9).



**Tablo 2.** Kontrast maddelerin özellikleri

	Piyasa ismi	Ozmolalite mOsm/kg H <sub>2</sub> O	Viskozite 37° C	İyot (mg/ml)	Sodyum mEq/L	Katkı maddesi
<b>İyonik maddeler</b>						
Sodium diatrizoate	Hypaque	1690	9.0	370	160	Calcium disodiumEDTA
Sodium meglumine diatrizoate	Renografin	1940	8.4	370	160	Sodium citrate, disodium EDTA
<b>Noniyonik / Düşük Ozmolar</b>						
Sodium meglumine ioxaglate	Hexabrix	600	7.5	320	150	Calcium disodiumEDTA
İohexal	Omnipaque	844	10.4	350	5	Tromethamine Calcium disodiumEDTA
İopamidol	Isovue	790	9.4	370	2	Tromethamine Calcium disodiumEDTA
İoversol	Optiray	702	5.8	320	2	Tromethamine Calcium disodiumEDTA
<b>Noniyonik / İzo Ozmolar</b>						
İodixanol	Visipaque	290	11.8	320	19	Tromethamine Calcium disodiumEDTA + 0.15 mEq/L calcium

### 2.3.2. Non iyonik ve düşük ozmolar kontrast maddeler

Noniyonik ajanlar solusyon içerisinde iyonize olmazlar. Tek nötral molekül olarak solusyona girerler. Kalsiyum bağlayıcı ajanlar içermezler. Non iyonik radyokontrast maddelerin ozmolaliteyi yeterince düşüktür (< 850 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Bu yüzden daha az yan etki potansiyelleri vardır. Günümüzde yapılan tanısal ve girişimsel amaçlı koroner anjiyografi işlemlerinin yaklaşık %60-70'inde noniyonik ajanların kullanıldığı tahmin edilmektedir (8,9). İyonik kontrast maddelerin kana karıştırları zaman pıhtı oluşmasını engelleyici etkisi vardır, bu inhibitör etki noniyonik kontrast maddelerde daha az görülür. Kontrast madde kullanımına bağlı olarak tromboembolik komplikasyonlar meydana gelebilir (9).

### 2.3.3. Radyokontrast maddelerin yan etkileri

Radyokontrast maddelerin yan etkilerinin, özellikle hiperozmolaliteye bağlı olduğuna inanılır. Radyokontrast maddelerin yan etkileri tablo 3'te özetlenmiştir (9).

**Tablo 3.** Radyokontrast maddelerin yan etkileri

<p><b>Hipersensitivite (Anafilaktik) Reaksiyonları</b>  Evre I (hafif): Basit, tek başına bulantı, kusma, aksırma, baş dönmesi atağı  Evre II (orta): Ürtiker, çok sayıda bulantı atağı, ateş, titreme  Evre III (ciddi): Şok, bronkospazm, larinks spazmı veya larinks ödemi, bilinç kaybı, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmiler, anjioödem, pulmoner ödem</p>
<p><b>Kardiovasküler toksisite</b>  Elektrofizyolojik  Bradikardi (asistoli, kalp bloğu)  Taşikardi (sinüs, ventriküler)  Ventriküler fibrilasyon</p>
<p><b>Hemodinamik</b>  Hipotansiyon (kardiyak depresyon, vazodilatasyon)  Kalp yetmezliği (kardiyak depresyon, intravasküler volüm artışı)</p>
<p><b>Nefrotoksisite</b></p>
<p><b>Hipertiroidizm</b></p>

Kontrast maddelere karşı meydana gelen alerjik reaksiyonlar Tablo 4 te sınıflandırılmıştır (9). Hafif-orta derecede meydana gelen alerjik reaksiyonlar ile yaklaşık %9 oranında karşılaşılır iken, ciddi reaksiyonların meydana gelme olasılığı %0.15-%0.7'dir (10,11). Beta blokör tedavisi almakta olan hastalarda, kontrast maddeye karşı gelişen alerjik reaksiyonları tedavi etmek daha zor olabilir. Kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyon meydana gelen hastalarda başka bir kontrast madde maruziyetinde alerjik reaksiyonun tekrarlama olasılığı yaklaşık %50'dir ve bu hastalar için profilaktik H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> histamin reseptör blokörlerinin kullanılması ve aspirin tedavisi uygundur (10). Noniyonik düşük ozmolar kontrast maddelerin hemodinamik ve elektrofizyolojik yan etkileri az olduğu için KMN gelişme riski yüksek olan bazı hasta gruplarında kullanılması önerilir (tablo 4) (12).

**Tablo 4.** Düşük ozmolar kontrast madde kullanılması önerilen hasta grupları

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kararsız iskemik sendromlar</li> <li>• Konjestif kalp yetersizliği</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Böbrek yetersizliği</li> <li>• Hipotansiyon</li> <li>• Ciddi bradikardi</li> <li>• Kontrast alerji öyküsü</li> <li>• Ciddi kalp kapak hastalığı</li> <li>• İnternal meme arteri enjeksiyonu</li> </ul>
--

### 2.3.4. Kontrast Madde Nefropatisi

Bugüne kadar farklı şekillerde tanımlanmış olup, en basitiyle KMN, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin dışlandığı akut böbrek yetmezliğidir. ABY'ne neden olabilecek diğer nedenlerin yok iken, kontrast madde maruziyetinden 48 saat sonra serum kreatinin seviyelerinde 0.5 mg/dl'den daha fazla bir artış, yada bazal serum kreatinin seviyesine göre %25 ve daha çok artış meydana gelmesi KMN olarak tanımlanmıştır (1).

Kontrast madde nefropatisi akut böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biridir. Tüm ABY vakalarının %13'ünün kontrast madde kullanımına sekonder meydana geldiği (2), hastane içinde meydana gelen ABY vakalarının en yaygın üçüncü nedeninin KMN olduğu bildirilmiştir (3). Tanısal ve tedavi amacıyla kontrast madde kullanımının her geçen gün daha da artmasıyla birlikte, KMN girişimsel kardiyolog ve radyologları yakından ilgilendiren bir komplikasyon haline gelmiştir. KMN; morbidite artışı, hastane içi mortalite artışı, hastanede kalış süresinde uzama ve maliyet artışı gibi sorunları beraberinde getirir (4).

#### 2.3.4.1. Risk faktörleri ve insidans

KMN için önemli risk faktörleri tablo 5'te özetlenmiştir (6).

**Tablo 5.** Kontrast madde nefropatisi için risk faktörleri

1. Mevcut böbrek yetersizliği
2. Diabet
3. Kullanılan kontrast madde miktarı
4. Dehidratasyon
5. Konjestif kalp yetmezliği
6. İleri yaş
7. Nefrotoksik ilaç kullanımı

KMN için tanımlanan risk faktörlerinin sayısı arttıkça KMN oluşma riski de artar. Akut böbrek yetersizliği için belirgin bir risk faktörü bulunmayan hastalarda KMN oluşma riski yaklaşık %3 olarak bildirilmiştir (63). Başka bir çalışmada ise; hiçbir risk faktörü yok iken KMN insidansı %1.2 iken, dört risk faktörü olanlarda KMN insidansının %100'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (64). Tippins ve ark. (65) risk faktörlerinin sayısı ile bazal serum kreatinin seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Örneğin, hiçbir risk faktörü taşımayan hastaların yaklaşık %70'inin serum kreatinin seviyeleri normal iken, üç risk faktörü taşıyan hastaların hemen hemen hepsinin de serum kreatinin düzeyleri normal değildi.

Bazal serum kreatinin seviyesi ile KMN gelişmesi arasında tablo 6'da özetlendiği gibi doğrudan bir ilişki vardır.

**Tablo 6.** Bazal serum kreatinin seviyesi ile kontrast madde nefropatisi insidansı arasındaki bağlantı

	Diabeti olmayan hastalar, Bazal serum kreatinin (mg/dl)	KMN insidansı (%)
Moore ve ark (66)	1.5 - 1.9	4.7
	2.0 - 2.4	14.3
	2.5 - 2.9	> 20
Barrett ve ark (67)	1.4 - 2.25	6
	> 2.25	16.7

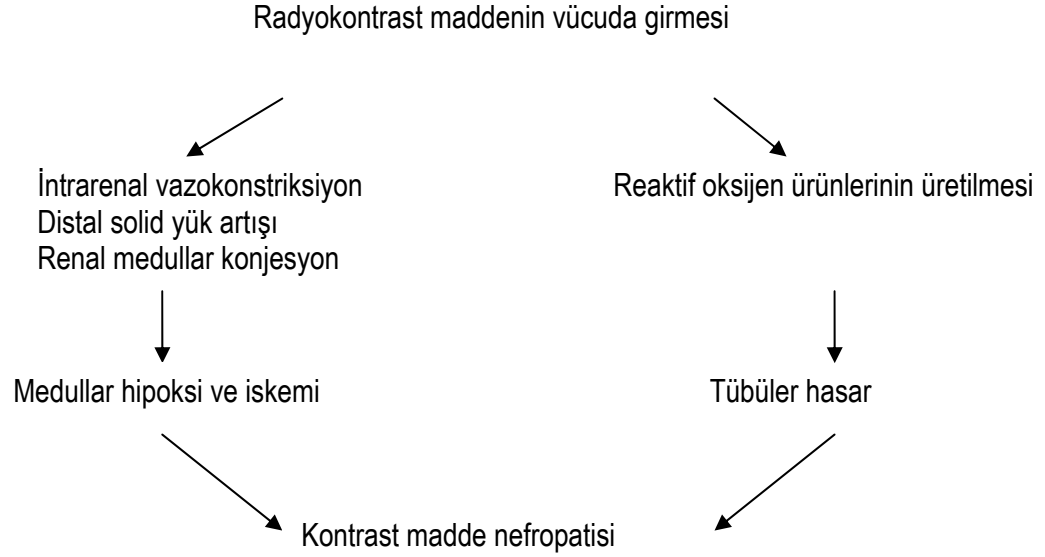
KMN: Kontrast madde nefropatisi

Kreatinin klirensi de KMN meydana gelmesinde önemli bir belirteçtir. Mc Cullough ve ark (68), kreatinin klirensi 50 ml/dk dan 10 ml/dk ya düşükçe hem diabetik hem de nondiabetiklerde diyaliz gerektiren KMN gelişme olasılığının arttığını bildirmişlerdir. Mevcut böbrek yetmezliği, diabet ve kullanılan kontrast madde miktarı KMN oluşmasında majör risk faktörleridir (6). İleri yaş, dehidratasyon yada konjestif kalp yetersizliğine sekonder azalmış arteriyal volum, nefrotoksik ilaç kullanımı diğer risk faktörlerini oluşturur. Risk faktörü olarak mevcut böbrek yetmezliği ve diabetin birlikte aynı hastada olması çok önemlidir. Birbirlerinin etkisini potansiyalize ettikleri, bunlardan sadece birisinin varlığında klinik olarak anlamlı KMN meydana gelmediği bildirilmiştir (69). Multiple myelom hastalığının KMN oluşmasında önemli bir risk faktörü olup olmadığını araştıran bir çalışmada bu tür hastalarda %0.6-%1.25 oranında KMN meydana geldiği bildirilmiştir (70). Yine aynı çalışmada multiple myelom hastalarında ABY gelişmesinde kontrast madde kullanılmasından daha çok hiperkalsemi, dehidratasyon, infeksiyon ve Bence Jones proteinürisinin daha önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliğinin tanımlanmasındaki ve hasta populasyonundaki komorbit durumlardaki farklılıklar nedeniyle ve KMN insidansı % 0 ile %23 arasında oldukça değişkenlik göstermektedir (5). Perkutan koroner girişim yapılan 1826 hastalık bir çalışmada hastaların %14.5'inde diyaliz gerektirmeyen KMN oluştuğu, %0.7'sinde diyaliz gerektiren ABY meydana geldiği bildirilmiştir (68).

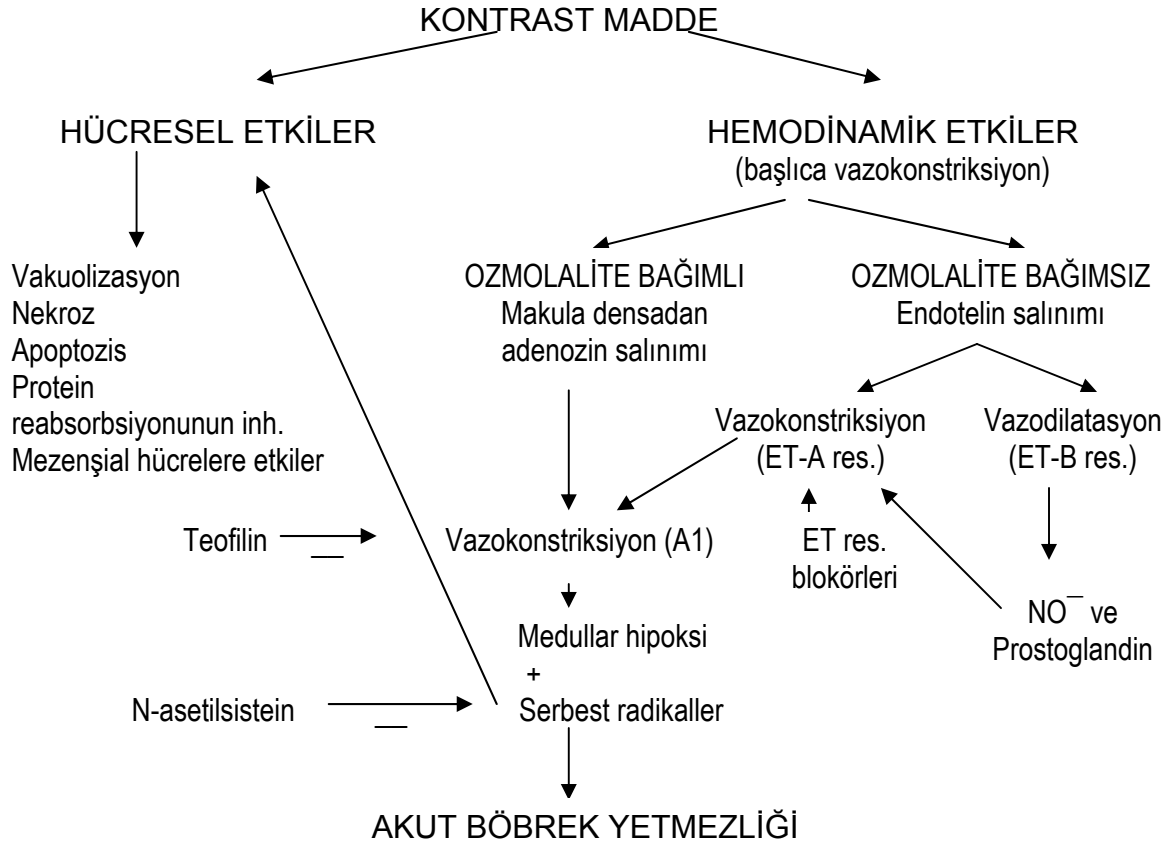
### 2.3.4.2. Patofizyoloji

Kontrast maddelerin renal tübüler hücreler üzerine olan doğrudan toksik etkisi ve renal medullar hipoksi KMN oluşmasında suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalardır (Şekil1) (7).



**Şekil 1.** Radyokontrast nefropatinin olası mekanizması

Radyokontrast maddeler böbrek kan akımında iki fazlı yanıtı neden olur. İlk olarak kısa süreli vazodilatasyon periyodunu takiben daha uzun süreli devam eden vazokonstriksiyon fazı meydana gelir (67). Beraberinde non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanımı bu vazokonstriktif etkiyi daha da arttırır (67). Kontrast madde verildikten sonra ikinci fazda meydana gelen ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyonun hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak belli değildir. Şekil 2’de KMN patofizyolojisi ve profilaksiste kullanılan ajanların etki yerleri özetlenmiştir (71).



**Şekil 2.** Kontrast madde nefropatisi patofizyolojisi ve profilaksisinde kullanılan ajanların etki yerleri. Inh: inhibisyonu, ET-A: endotelin A, ET-B: endotelin B, res: reseptörü

### Renal medullar hipoksi:

İntrarenal vazokonstriksiyon ve kontrast madde solidleri renal medullar hipoksi oluşmasında önemlidir. Miyokardiyal depresyon nedeniyle renal perfüzyon azalması ve immün mekanizmalar ile lümen içi obstrüksiyona neden olan hipersensitivite reaksiyonları da KMN oluşmasında suçlanan diğer mekanizmalardır (1).

Kontrast madde verildikten sonra adenozin, kalsiyum ve endotelin gibi intrarenal vazokonstriksiyona neden olan faktörlerin, KMN patogeneğinde önemli rolleri vardır (72-78). Vazokonstriksiyona neden olan faktörlerdeki artışın yanı sıra, nitrik oksit ve prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerde azalmaya neden olan komorbit durumların varlığı da KMN meydana gelmesine katkıda bulunur (79,82).

*Adenozin:* Periferik dolaşımda adenozinin vazodilatör etkisi var iken intrarenal etkileri daha karışıktır. Böbrek kan akımını ve glomerular filtrasyon hızını azaltır (75). Makula densaya

ulaşan hipertonic tübüler sıvı proksimal tübül hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adenzin salınmasına neden olur (73). Teofilin, adenzinin böbrekteki etkilerini azaltan bir adenzin antagonistidir (76).

*Kalsiyum:* ACE inhibitörleri, alfa adrenerjik blokörler, vazodilatatörler, vazodilatatör prostoglandinler gibi ajanların hepsi de kontrast madde verildikten sonra böbrekte meydana gelen vazokonstriksiyonu engellemede yetersizdir. Bakris ve Burnett (77) kontrast maddenin tetiklediği intrarenal vazokonstriksiyonu engellemede kalsiyum antagonistleri ve kalsiyum Őelat rlerinin daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Köpekler üzerinde yaptıkları hayvan çalışmasında verapamil, diltiazem veya kalsiyum Őelat r  etilen glikol tetra asetik asitin intrarenal verilmesi ile kontrast madde tarafından tetiklenen vazokonstriksiyonun Őiddet ve s resinin kontrol grubuna göre belirgin bir biçimde azaldığını göstermişlerdir ( $P<0.05$ ).

*Endotelin:* Radyokontrast maddenin vücuda girmesi ile renal endotel hücreleri ve mezenŐim hücreleri tarafından üretilen endotelinin salınımının arttığı gösterilmiştir (74). Endotelin, g c l  ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyona neden olur. Bu da renal medullar iskemik hasara katkıda bulunur.

*Nitrik oksit ve vazodilatatör prostoglandinler:* Normal koşullarda vazodilatatör ve vazokonstriktör g c ler denge halindedir. Nitrik oksit ve vazodilatatör prostoglandin üretimi azaldığında bu denge vazokonstriksiyon lehine bozulabilir. Vazokonstriktif g c lerin hakimiyeti böbrekleri hipoksik hasara duyarlı hale getirir. Örneğin, nitrik oksit sentez inhibitörü olan N-w-nitro-L-arginine metil ester, vazodilatasyon yanıtının oluşmasını engelleyerek renal vazokonstriksiyona ve hipoksik hasara neden olabilir (75). Yapılan bir hayvan deneyinde, vazodilatasyon etkileri olan prostoglandinlerin sentezini inhibe eden NSAİ ilaçların kontrast madde verildikten sonra böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden oldukları gösterilmiştir (82,83).

*Artmış distal solid yükü ve medullar hipoksi:* Proksimal tübül hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak radyokontrast maddeler henle kulpunun çıkan kalın kolunda solüt yükünü arttırır (83). Bu olay henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tübülüs hücrelerinin reabsorbtf iŐy k n  ve bu hücrelerin oksijen gereksinimini arttırır. Artmış oksijen gereksinimi tübülüs hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirir.

*Kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu:* Kontrast maddelerin kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır. Bu etkileri sayesinde medullar konjesyon meydana gelir. Sonuçta medullar kan akımı azalır, medullar hipoksi daha da artar (84).

### **Renal tübüler hasarlanma**

KMN'e neden olan tübüler hasarın oluşmasında doğrudan tübüler hasar ve tübüler obstriksiyon olmak üzere iki temel mekanizma vardır.

*Reaktif oksijen ürünleri ve doğrudan nefrotoksisite:* Kontrast maddelerin tübülülere doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır (85). Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (85). Normal koşullarda oksijen ( $O_2$ ) dört elektronu bağlar.  $O_2$  miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Kontrast madde vücuda girdikten sonra vücutta reaktif oksijen ürünleri üretilmeye başlar. Bu olayın nasıl gerçekleştiğine dair farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Kalsiyum ve adenozin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık eder (86). Kontrast madde vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenseim hücrelerinde hasar meydana gelir. Bu hasar reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli rolleri olan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. Radyokontrast madde maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artışa neden olan intrarenal ksantin oksidaz aktivitesi artar. Kontrast madde verdikten sonra enzimüri tespit edilmesi, ve hücre zedelenmesini gösteren histolojik değişikliklerin meydana gelmesi, kontrast maddelerin renal tübülüs hücreleri üzerine toksik etkilerinin olduğunun bir başka göstergesidir (63).

*Tübüler obstriksiyon:* İki farklı mekanizma ile kontrast maddeler tübüler obstriksiyona neden olur. İlk olarak kontrast maddeler ürik asit atılımını arttırırlar. Ürik asit presipitatları tübüler obstriksiyona, dolayısıyla tübüler hasara neden olabilir (87). Kontrast maddeler, renal tübülüslerde obstriksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu arttırırlar (87).



### 2.3.4.3. Klinik özellikler, klinik gidiş ve ayırıcı tanı

KMN, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği akut böbrek yetmezliği olarak tanımlanabilir. Diğer nedenlerin yokluğunda kontrast madde maruziyeti sonrası 48 saat içinde serum kreatinin seviyelerinde 0.5 mg/dl'den daha fazla bir artış, yada bazal serum kreatinin seviyesine göre %25 ve daha çok artış meydana gelmesi KMN olarak tanımlanabilir (1). KMN nedeniyle meydana gelen ABY vakalarının çoğu nonoligürik olup, büyük olasılıkla iyileşirler ve diyaliz gereksinimleri de olmaz. Ancak, vakaların yaklaşık %30'unda farklı düzeylerde böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir (1). Yüksek riskli hastalarda kontrast madde verildikten sonraki ilk 24 saat içinde oligüri gelişebilir ve kreatinin seviyeleri 5 mg/dl'yi aşabilir, hatta diyaliz gereksinimi bile olabilir (1). Hastaların büyük çoğunluğunda serum kreatinin düzeyi, kontrast madde uygulandıktan sonraki ilk 24-48 saat içinde yükselmeye başlamakta, 3-5 gün içinde tepe değerine ulaşmakta, 1-3 hafta içinde normale gelmektedir (88). İdrar analizinde renal tübüler epitelyal hücreler, düşük dereceli proteinüri görülebilir. Fraksiyonel sodyum atılımı çoğu kez %1'den daha düşüktür (88).

KMN meydana geldiğinde klinik gidiş, genellikle hastalardaki risk faktörlerine bağlıdır. McCullough ve ark (68) koroner anjioplasti sonrası diyaliz gerektiren ABY gelişmesinde kreatinin klirensi, diabet ve kullanılan kontrast madde miktarının bağımsız belirteçler olduğunu göstermişlerdir. Ancak yine de, özellikle de anlamlı risk faktörü olmayan hastalarda, perkutanöz girişim sonrası meydana gelen ABY'nin ayırıcı tanısında ateroemboli, aort diseksiyonu, postrenal obstrüksiyona neden olan durumlar (prostatizm, antikolinergik ilaç kullanımı) göz önünde bulundurulmalıdır (1). Aterosklerotik plaktan ayrılan ateroembolik parçacığın küçük bir arteri tıkaması ateroembolik hastalığa neden olur (90). KMN ile kıyasla ateroembolik hastalıkta böbrek fonksiyonlarındaki bozulma geç başlar, böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk daha uzun süre devam eder ve böbrek fonksiyonlarının tamamen düzelme olasılığı daha düşüktür (91). Ateroembolik hastalıkta livedo retikularis, ayak parmaklarının mavi/mor renk alması, parmak uçlarında küçük infarktüs görülebilir (90,91). Mevcut hipertansiyonun daha da şiddetlenmesi küçük bir böbrek damarının tıkanıp işaret edebilir. Ateroembolik hastalığa bağlı olarak gastrointestinal kanama, iskemik barsak hastalığı, pankreatit ve hepatit meydana gelebildiği bildirilmiştir (91). Eozinofili, hipokomplementemi, eritrosit sedimentasyon hızında artma, nadiren de eozinofilüri tespit edilebilir. KMN'ne zıt olarak, ateroembolik sendrom meydana geldiğinde mortalite oranı

oldukça yüksektir (%60-%80). Tedavi olarak sadece kan basıncı kontrolü ve böbrek yetmezliğine yönelik destek tedavisi yapılabilir (90).

#### 2.2.4.4. Kontrast madde nefropatisi nasıl önlenebilir?

KMN'nin önlemek için atılacak ilk adım risk faktörlerinin belirlenmesidir. Risk faktörlerinin hemen hemen hepsi de ayrıntılı anamnez ve temel kan testleri ile tespit edilebilir. Tanısal ve tedavi amacıyla yapılan perkutanöz girişimler genellikle elektif şartlarda önceden planlı olarak yapılmaktadır. Bu yüzden özellikle de KMN için yüksek risk taşıyan hastalarda uygun profilaksi yapılarak KMN'nin önüne geçilebilir. Minimum doz kontrast madde kullanmak, yüksek riskli hastalarda kontrast madde verildikten 48-72 saat böbrek sonra kreatinin düzeylerini takip etmek, KMN'si gelişmemesi için alınabilecek en basit önlemlerdir.

**Düşük ozmolalar kontrast madde kullanmak:** Kontrast maddelerin toksik etkilerinin başlıca ozmolalitelere bağlı olduğuna inanılır. İyonik kontrast maddelerin ozmolaliteri yüksektir (>1500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). İyonik, ancak ozmolalitesi görece daha düşük olan ioxaglate (hexabrix) yüksek ozmolalar ajanlara alternatif olarak kullanılabilir. Bununla birlikte düşük ozmolalar noniyonik kontrast maddelerin de nefrotoksik olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (66,67,92). Düşük ve izoozmolar kontrast maddeler ioxaglate (iyonik oran=3), iopromide (noniyonik oran=3) ve iotrolan (noniyonik oran=6) kullanıldığında medullar oksijen seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (93). Yüksek ozmolalar kontrast maddeler ile düşük ozmolalar kontrast maddelerin karşılaştırıldığı bir çok çalışmada, KMN için risk taşımayan hastalarda nefrotoksik etkileri bakımından anlamlı farklılıklar gösterilememiştir (66,67,92). Ancak randomize, prospektif, çok merkezli 1196 hastayı içeren bir çalışmada yüksek riskli hastalarda düşük ozmolalar kontrast maddelerin yüksek ozmolalar kontrast maddelere göre daha az nefrotoksik olduğu gösterilmiştir (92). Yüksek riskli hasta grubunda düşük ozmolalar kontrast madde kullanılan grupta KMN insidansı %12, yüksek ozmolalar kontrast madde kullanılan grupta KMN insidansı %27 idi. Diabet olup olmadığına bakmaksızın bazal böbrek fonksiyon testleri normal olan hastalarda KMN insidansı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Barrett BJ ve ark (94) tarafından yapılan metaanalizde de yüksek riskli hastalarda düşük ozmolalar kontrast maddelerin daha az nefrotoksik olduğu bulundu.

Yüksek riskli hastalarda nefrotoksisite riskini en aza indirmek için düşük ozmolalar kontrast maddeleri kullanmak uygundur. Bazal böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda,

yüksek ozmolar kontrast maddeler ile düşük ozmolar kontrast maddeler karşılaştırıldığında KMN riskinin birbirine yakın olduğu söylenebilir. Bu yüzden KMN için tanımlanan risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda düşük ozmolar kontrast maddelerin kullanılması için haklı bir sebep yoktur. KMN için yüksek riskli hastalarda izozmolar (iodixanol) kontrast maddelerin düşük ozmolar (iopromide/iohexol) kontrast maddelere göre daha az nefrotoksik ve daha güvenli olduğunu iddia eden yeni çalışmalar bildirilmiştir (95,96).

KMN riskini en aza indirmek için kontrast madde dozunun en az miktarda tutulması kabul edilmiş bir gerçektir (51). Kullanılan kontrast madde dozu <2 ml/kg ise görece güvenlidir, ancak yine de 20-30 ml gibi düşük dozlarda bile KMN gelişebilmektedir (97).

**Profilaktik diyaliz:** Hem hemodiyaliz hem de peritondiyalizi ile kontrast madde vücuttan uzaklaştırılabilir. Ancak, kontrast maddeyi uzaklaştırmak için yapılan profilaktik hemodiyalizin KMN'ne karşı herhangi bir koruyucu etkisinin olmadığı gösterilmiştir (13).

**İntravenöz hidrasyon, mannitol, furosemid:** İV hidrasyon idrar çıkışını artırarak renal tübülüslerde kristalizasyonu önler. Kontrast madde verildikten sonra yapılan hidrasyon kontrast maddenin neden olduğu ozmotik diürece engel olur. Yapılan ilk çalışmalarda KMN'ni önlemede hidrasyonun faydalı olduğu gösterilmiş (67-69) ancak yine de, yeterli hidrasyon ile yüksek riskli hastalarda KMN'nin tamamen engellenemediği bildirilmiştir. Solomon ve ark (14) KMN'ni önlemek için kronik böbrek yetmezliği olan hastaları üç gruba randomize etmişler. Tüm hastalara işlem öncesi ve sonrası 12 saat 1ml/kg/saat dozunda yarım-normal salin verilmiş. Kontrol grubuna sadece yarım-normal salin, bir gruba ilaveten mannitol, diğer gruba ise furosemid verilmiş. KMN insidansı sadece yarım-normal salin verilen hasta grubunda %9, yarım-normal salin + mannitol grubunda %28, yarım-normal salin + furosemid grubunda %40 bulunmuştur ( $P<0.05$ ). KMN'ni önlemede hastane öncesi oral hidrasyon ile işlem sonrası 6 saat boyunca %0.45 salin verilmesinin benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir (98). Perkutanöz koroner anjioplasti yapılan 1620 hasta üzerinde yapılan çalışmada KMN'ni önlemek amacıyla izotonik salin ile yarım-izotonik salinin karşılaştırılmış, izotonik salin ile hidrate edilen hastalarda KMN insidansı %0.7 iken yarım-izotonik salin verilen hastalarda ise bu oranın %2 olduğu tespit edilmiş ve KMN'ni önlemede izotonik salinin yarım-izotonik saline göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (99).

Hipertonik %10-20'lik mannitol ABY'nden korunmada profilaktik amaçla kullanılan ilk ajanlardan birisidir (100). Mannitolün renal hemodinami üzerine olan etkileri tablo 7'de özetlenmiştir (100).

**Tablo 7.** Mannitolün böbrek üzerindeki etkileri

Kortikal ve medullar kan akımını artırır
Renal hipoperfüzyon süresince GFR' yi artırır
K, Ca, Mg, fostat ve bikarbonat atılımını artırır
Medullar hipertonsiteyi dağıtır
Ekstraselüler sıvı yükünü artırarak böbrek üzerindeki dolaylı etkileri
Renin-anjiyotensin sistemini inhibisyonu
Prostaglandinler ve atrial natriüretik faktörlerin salınımı
Kan viskozitesinin azalması

GFR: Glomerular filtrasyon hızı

Weisberg ve ark (101) tarafından yapılan bir çalışmada kalp kateterizasyonu yapılan hastalar %0.45 salin, dopamin, atriyal natriüretik peptit ve mannitol gruplarına randomize edilmişler. Bazal ve kontrast madde sonrası hastaların renal kan akımları (RKA) ölçülmüş. Bazal RKA'nın diabetik hastalarda nondiabetiklerden daha düşük bulunmuş (RKA;  $154 \pm 21$  ve  $277 \pm 36$  ml/dk). Çalışmanın sonucunda NO bağımlı vazodilatasyonun diabetik hastalarda bozuk olduğu, bu yüzden kontrast madde gibi vazokonstriktör ajanların diabetik hastaların böbreğinde daha güçlü vazokonstriksiyona neden olabileceği vurgulanmıştır. Dopamin, ANP ve mannitol kollarında nondiabetik hastalarda nefropati insidansının azaldığı, diabetik hastalarda ise nefropati insidansının arttığı tespit edilmiştir.

İkiyüz ondört hastayı içeren bir başka çalışmada kontrast madde verilmeden 1 saat öncesinden başlayıp 2 saat sonrasına kadar %0.45 salin, mannitol, furosemidden oluşan karışım infüzyonu yapılmış, kontrast madde verildikten sonra 6 saat boyunca da normal salin ile hidrasyona devam edilmiş, bu protokolün KMN'ni önlemede faydalı olabileceği belirtilmiştir (102). Ancak randomize olmayan, kontrol grubunun olmadığı böyle bir çalışmanın verilerinden bir sonuca varmak oldukça zor gibi gözükmektedir. Vliestra ve ark. (103) kronik böbrek yetmezliği hastalarında, daha çok loop diüretigi kullanılan hastalarda koroner anjioplasti sonrası daha çok KMN geliştiğini gösterdiler (%74 ve %34,  $P < 0.001$ ).

The Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation (PRINCE) çalışmasında yüksek riskli hastalarda KMN'ni önlemede furosemit ve mannitolün etkinliği değerlendirildi (15). Elektif koroner anjiyografi yapılan 98 hasta randomize edildi. Tüm hastalara 150 ml/saat %0.45 salin infüzyonu, tek doz furosemit, kateter laboratuvarına alınincaya kadar IV dopamin verildi. Hastalara önce sağ kalp kateterizasyonu yapıldı, Pulmoner kapiller saplama basıncı (PCWP) <20 mmHg olanlara 2 saat boyunca mannitol infüzyonu yapıldı. Kontrol grubu ise sadece %0.45 salin aldı, tüm hastalara işlem sonrası 6 saat boyunca %0.45 salin infüzyonu yapıldı. Tedavi kolunda 2, kontrol grubunda 5 hastada diyaliz gerektiren KMN gelişti. Kontrast madde verildikten sonraki izlemlerde saatlik idrar çıkışı >150 ml olanlarda ABY insidansının saatlik idrar çıkışı <150 ml olanlara göre daha düşük olduğu tespit edildi (%21.6 ve %45.9, P=0.03). PRINCE çalışmasının sonucunda; kontrast madde verildikten sonraki saatlerde yeterli hidrasyon ile saatlik idrar çıkışının >150 ml tutulmasının KMN gelişmesini önleyebileceği ve KMN'ni önlemede mannitolün ek faydasının olmadığı belirtilmiştir (15).

Sonuç olarak; farmakolojik özelliklerine göre, furosemit KMN önlemede profilaktik olarak kullanılabilir gibi gözükmektedir. Ancak bu ajanının KMN önlemede profilaktik kullanımını tavsiye edebilmek için tatmin edici veri yoktur. KMN önlemek için profilaktik mannitol kullanımı ile yapılan çalışmalarda da sonuçlar mannitol lehine çıkmamıştır.

**Kalsiyum kanal blokörleri (KKB):** KMN'ni önlemek için profilaktik amaçla kullanılan alternatif tedavi yöntemlerinden birisidir. KKB preglomerular dilatasyona neden olurlar ve natriüretik etkileri vardır (104). Dihidropiridin grubu KKB'nin afferent arteriollerde anjiyotensin II ve nörepinefrinin neden olduğu kontraksiyonun şiddetini ve süresini doz bağımsız olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (104). Efferent arterioldeki vazodilatör yanıt afferent arterioldekenden daha zayıftır (104). Natriüretik etkileri, hücre içi kalsiyumu azaltabilmeleri ve afferent arteriolar tonus üzerine olan etkilerinden dolayı siklosporinin nefrotosik etkilerini önlemek için profilaktik amaçlı KKB kullanılmasının etkinliği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (105,106). Kontrast madde gibi vazokonstriktör ajanlar vücuda girdiğinde hücre dışı kalsiyum aracılığı ile RKA ve glomerular filtrasyon hızı (GFR)'nda akut değişiklikler meydana gelir (77). Kontrast maddelerin tetiklediği RKA ve GFR'daki azalmayı KKB'leri önleyebilir (77). Sıçanlar üzerinde yapılan deneyde kontrast madde verildikten sonra serum kreatinin düzeyinde meydana gelen artışı ve kreatinin klirensindeki azalmayı diltiazemin doz bağımsız olarak azalttığı gösterilmiştir (107).

Çeşitli çalışmalarda KKB'nin KMN'ne karşı koruyucu etkilerinin olduğu iddia edilmiştir (77,16-18). Olier ve ark (16) KMN'ne karşı nifedipinin koruyucu rolünü araştırmışlar. Plasebo grubunda natriürezis ve diüreziste azalma, idrarda renal tübüler hücre kaynaklı bir enzim olan N-asetil-beta-glukozamidaz miktarında artma olduğunu, nifedipin grubunda bu değişikliklerin olmadığını göstermişler. Bu ilk bulgular sonraki randomize prospektif bir çalışma ile de doğrulanmış. Neumayer ve ark (17) bir KKB olan nitrendepinin KMN'e karşı koruyucu olup olmadığını incelemişler. Tedavi grubundaki hastalara işlemden bir gün önce başlayarak toplam 3 gün boyunca 20 mg/gün nitrendepin verilmiş. Plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi grubundaki hastalarda GFR'nin korunduğu, enzimünün (alanin-aminopeptidaz, gama glutamil transpeptidaz ve N-asetil-beta-glukozamidaz) azaldığı, plasebo hastalarında GFR'nin %27 azaldığı ( $P<0.01$ ) gösterilmiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak başka bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada Russo ve ark (18) nifedipinin koruyucu rolünü incelemişler. Bu çalışmada nifedipinin, hiperozmolar kontrast madde tarafından tetiklenen böbrek fonksiyonlarında beklenen bozulmayı önlediği gösterilmiştir. Khoury ve ark (19) 111 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, salin ile hidrasyona ek olarak verilen 10 mg nifedipinin KMN'ni önlemede ek bir fayda sağlamadığını göstermişlerdir.

Mevcut verilerde radyokontrast maddelerin tetiklediği böbrek fonksiyonlarındaki akut bozulmaya karşı KKB'nin koruyucu etkilerinin olduğu bazı çalışmalarda iddia edilmektedir (16-18). Ancak çalışmaların çoğunda dihidropiridin grubu KKB'leri kullanılmıştır. Çalışmalardaki hasta sayısı oldukça azdır. Kontrast madde enjeksiyonunda 5-10 dakika önce verilen 10 mg sublingual nifedipininin kontrast madde enjeksiyonundan sonra meydana gelen GFR ve RKA'daki azalmayı önlediği gösterilmiş olmasına rağmen bu ilaçların KMN'ne karşı koruyucu etkilerinin olduğuna dair bir fikir birliği yoktur. Tüm bunların yanı sıra özellikle hızlı salınımlı dihidropiridin grubu KKB'nin potansiyel yan etkileri göz ardı edilmemelidir (108).

Sonuç olarak KKB'nin KMN'ne karşı koruyucu olup olmadığı bugüne kadar sadece birkaç, prospektif, randomize çalışmada incelenmiştir. Profilaktik kullanımının bazı faydalarının olduğunu gösteren ufak çaplı çalışmalar vardır. Ancak, henüz KMN'ni önlemede KKB'nin faydalı olduğu, büyük randomize çalışmalar ile desteklenmemiştir. Hipotansiyon, baş dönmesi, baş ağrısı gibi yan etkileri ve negatif inotropik özellikleri de göz önünde bulundurulduğunda; KMN profilaksisinde rutin olarak kullanılmamaları daha uygun gibi gözükmektedir.

**Adenozin blokörleri ve teofilin:** Adenozin potent bir vazokonstriktördür (109). A1, A2 alfa, A2 beta ve A3 olmak üzere dört ayrı adenozin reseptörü vardır. İlk ikisi fizyolojik konsantrasyonlarda bile aktive olabilen yüksek afiniteli reseptörlerdir. Diğer ikisi ise sadece mikromolar adenozin konsantrasyonlarında aktive olabilen düşük afiniteli reseptörlerdir (109). Renal hipoksi veya iskemi meydana geldiğinde tüm adenozin reseptörleri aktive olabilir. A2 alfa reseptörleri daha çok efferent arterioller üzerinde bulunur, A1 reseptörleri ise en çok afferent arteriollerde ve tübülüslerde bulunur. A1 ve A2 alfa reseptörlerine medullada da rastlanır. (109). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda kontrast madde, A2 reseptörleri üzerinden vazodilatasyona neden olur. Kontrast madde verilen hastaların renal fonksiyonları bozuk ise hem A2 hem de A1 reseptörleri aktive olur. Kontrast madde vücuda girdikten sonra meydana gelen vazodilatasyon A2 reseptörleri ile, daha uzun süre devam eden ve KMN patofizyolojisinde önemli rolü olan vazokonstriksiyon ise A1 reseptörleri aracılığı ile olur (108).

Teofilin nonselektif adenozin antagonisti olup A1 reseptörleri aracılığı ile meydana gelen vazokonstriksiyonu engelleyebilir. Distal tübüler sıvının içeriğindeki değişiklikler (artmış NaCl konsantrasyonu) aynı nefrondaki glomerular filtrasyonu değiştirir (tübüloglomerular feedback). Kalsiyum (110), adenin nükleotidi ve lokal olarak üretilen adenozinin (111) bu feedback mekanizmasını kuran mediatörler olduğuna inanılır. Renal hemodinamikler üzerine olan bifazik etkileri (renal kan akımında ilk olarak kısa süreli bir artışı takiben uzun süre devam eden azalma meydana gelir) bakımından adenozin ile kontrast madde arasında benzerlikler vardır (109).

Bazı büyük prelinik çalışmalarda, kontrast madde vücuda girdikten sonra meydana gelen RKA ve GFR'ndaki azalmaya karşı adenozin reseptör antagonistlerinin koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Köpeklerde yapılan çalışmada teofilinin; kontrast maddelerin neden olduğu renal vazokonstriksiyonu önlediği (112), ve nitrik oksitten yoksun bırakılan sıçanlarda RKA ve GFR'ndaki azalmayı inhibe ettiği (113) gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda teofilinin kontrast madde verildikten sonra meydana gelen GFR'ndaki ve kreatinin klirensindeki azalmayı önlediği gösterilmiştir (20,21). Erley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (22) böbrek fonksiyonları bozuk olan (serum kreatinin >1.5 mg/dl) 80 hasta üzerinde teofilinin etkinliğini araştırmışlar. Kontrol grubuna sadece İV hidrasyon, tedavi grubuna hidrasyona ilaveten 810 mg/gün teofilin verildi. Kontrast madde verildikten sonraki 3. günde serum kreatinin seviyeleri ve kreatinin klirensi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı, teofilinin hidrasyona ilaveten faydasının olmadığı tespit edildi. Abizaid ve ark (23)

serum kreatinin seviyesi >1.5 mg/dl olan anjioplasti hastalarında İV hidrasyona ilaveten verilen renal doz dopamin ve aminofilinin etkinliğini plasebo ile karşılaştırdılar. Bu çalışmada KMN'ni önlemede ne dopamin ne de aminofilin verilmesinin iv hidrasyona ek faydasının olmadığı sonucuna varıldı. Katholi ve ark (20) 2.88 mg/kg dozunda oral teofilinini kontrast madde verilmeden 1 saat önce, 12, 24, 36 saat sonra verdiler, KMN'ni önlemek için yapılan bu profilaksi ile 24. ve 48. saatlerde ölçülen kreatinin klirensindeki azalmanın önlediğini gösterdiler. Huber ve ark (24) tarafından yapılan çalışmada kreatinin seviyesi >1.3 mg/dl olan 100 hasta randomize edilmiş. Kontrol grubu ile kıyaslandığında; teofilin ile profilaksi yapılan grupta KMN insidansının daha düşük olduğu (%4 ve %16, P=0.046) bulundu. Aynı ekip tarafından yapılan bir başka çalışmada renal fonksiyonları bozuk olan KMN açısından yüksek riskli hastalarda profilaktik amaçla teofilin kullanılmasının etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (25). Spesifik Adenozin A1 antagonistlerinin (8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine, DPCPX (114), KW-3902 (26) invivo ve invitro şartlarda KMN'ni önlediği gösterilmiştir.

Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde; bazı çalışmalarda teofilinin radyokontrast maddenin neden olduğu böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı kısmen önleyebildiği iddia edilmekte (20,21,24,25), bazı çalışmalarda ise KMN'ni önlemek için hidrasyona ilaveten verilen teofilinin sadece hidrate edilen hastalar ile kıyaslandığında ek herhangi bir faydasının olmadığı iddia edilmektedir (22,23). Adenozinin KMN fizyopatolojisinde önemli rolü bir rolü vardır. Adenozin antagonistleri yeterli hidrasyonun yapılamadığı, konjestif kalp yetmezliği nedeniyle RKA azalmış olan hastalarda faydalı olabilir. Yapılan çalışmalar az sayıda hasta gruplarında yapılmış olup duyarlılıkları kısıtlıdır, ancak sonuçlar ümit vericidir.

**Dopamin:** Endojen sentezlenen dopamin renal fonksiyonları yakından etkiler. Dopamin çeşitli reseptörler (dopamin-1 (D1), dopamin-2 (D2), alfa ve beta adrenerjik reseptör) üzerinden etki eder (114). İntrarenal D1 reseptörlerinin uyarılması vazodilatasyona, D2 reseptörlerinin aktivasyonu ise renal vazokonstriksiyona neden olur. Renal dozda (0.5-2.5mikrogr/kg/dk) dopamin infüzyonu RKA, GFR ve sodyum atılımını artırır (114). 2-5 mikrogram/kg/dk dozlarında beta 1 adrenerjik reseptörler aktive olur, doz daha da arttırılırsa alfa 1 adrenerjik reseptörler aktive olur. Bununla birlikte bu dozların her birinde farklı seviyelerde reseptörler aynı anda aktive olabilir. Selektif olarak D1 reseptörlerinin aktivasyonu sağlanamaz, renal doz dopamin infüzyonunda bile alfa ve beta adrenerjik reseptörler zayıf olarak aktive olabilir. Reseptörlere bağlanmadaki bireysel farklılıklar nedeniyle D1 reseptörleri



üzerinden renal vazodilatasyonu sağlayan dozu seçmek zor olabilir (114). Renal dozda dopamin infüzyonunun amacı, D2 reseptörlerinin aktivasyonunu sınırlı tutup daha çok D1 reseptörlerinin aktivasyonuna izin vermektir. Dopaminin klinik kullanımı; sıklıkla, akut tübüler nekrozu önlemek amacıyla, oligürik hastalarda renal kan akımını ve idrar çıkışını arttırmak amacıyla. (114).

KMN'ni önlemede profilaktik renal doz dopamin kullanılmasının etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan bazıları tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Kontrast madde nefropatisini önlemede profilaktik renal doz dopaminin etkinliğini inceleyen çalışmalar

Yıl, yazar ve ref. no	Randomize / plasebo kontr	Hasta sayısı	KMN için risk faktörleri	Dopamin dozu ve süresi	sonuçlar
1990,Hans (27)	Evet	60	Evet	2.5 mikrogram/kg/dk anjiyografi esnasında başlanmış	1. günde kreat klirensinde çok az iyileşm
1992,Hall (28)	Hayır	222	Hayır	3 mikrogram/kg/dk, işlemden 12 saat önce başlayıp ertesi sabaha kadar	Faydalı
1993,Weisberg(29)	Evet	30	Evet	2 mikrogram/kg/dk işlem esnasında başlanmış toplam 2 saat infüzyon yapılmış	Faydasız
1996,Kapoor (30)	Evet	40	Evet	5 mikrogram/kg/dk 30 dak önce başlanıp 6 saat sonrasına kadar	Faydalı
1998,Hans (31)	Evet	55	Evet	2.5 mikrogram/kg/dk 1 saat önce başlanıp 12 saat devam	Faydalı
1999,Gare(32)	Evet	66	Evet	2 mikrogram/kg/dk işlem sonrası 36-48 saat devam	Faydasız

KMN: Kontrast madde nefropatisi, Ref. no: Referans numarası

Olasılıkla dopamin infüzyon dozu ve süresindeki farklılıklardan dolayı çalışma sonuçları çelişkili olup düşük doz dopamin kullanılmasının faydalı olduğuna dair bir görüş birliği yoktur. Bunun yanısıra düşük doz dopamin infüzyonlarında bile taşikardi, aritmi, miyokardiyal ve intestinal iskemi, miyokardiyal oksijen tüketiminde artma gibi yan etkiler ile karşılaşılabilir (115). Natriüretik etkilerinden dolayı hipovolemiye neden olup prerenal ABY'ni daha da ağırlaştırabilir (115). Yapılmış olan çalışmaların sonuçlarına göre KMN profilaksisinde

hidrasyona ilaveten renal doz dopamin infüzyon kullanılması rutin olarak tavsiye edilmemektedir.

**Fenoldopam:** Selektif D1 reseptör agonisti olup vazodilatör etkilidir. Yüksek dozlarda bile selektif olarak D1 reseptörlerini aktive eder. D2, alfa ve beta adrenerjik reseptörleri uyarmaz. Renal vazodilatasyona neden olur (116). Renal vasküler direnci azaltmada dopamine göre 6 kat daha potenttir. Medullar/kortikal RKA'nı, GFR'nı, üriner sodyum atılımını ve idrar miktarını artırır (116). KMN'ni önlemede fenoldopamın etkinliği çeşitli klinik çalışmalarda incelenmiştir.

Kini ve ark. (33) iyi hidrate edilmiş, bazal serum kreatinini >1.5mg/dl olan 260 hastayı retrospektif olarak incelemişler. Hastalara anjiyografiden 20 dak önce başlayıp 6 saat sonrasına kadar fenoldopam verilmiş. Bazale göre kreatinin seviyesinde %25 artma KMN olarak tanımlanmış. Kontrol grubu olmayan bu çalışmanın sonucunda, 2 hastada geçici diyaliz gereksinimi olduğu ve toplam 10 hastada KMN geliştiği (%3.8) bildirilmiş. Aynı ekip tarafından, randomize olmayan retrospektif başka bir çalışmada, fenoldopam lehine olumlu sonuçlar bildirilmiş (34).

Tumlin ve ark (35) çift kör, randomize ve plasebo kontrollü 51 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fenoldopam ile tedavi kolunda RKA'nı daha yüksek, maksimum serum kreatinin seviyesini daha düşük bulmuşlardır. KMN insidansını tedavi kolunda kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır (%21 ve %41,  $P=0.148$ ).

Allagaband ve ark (36) KMN için risk faktörleri olan 123 hastayı randomize ettiler. Kontrol grubu %0.45 salin ile hidrate edilmiş. Tedavi kollarından birisine saline ilaveten 0.1 mikrogram/kg/dk dozunda fenoldopam, diğerine saline ilaveten NAC verilmiş. KMN insidansı NAC kolunda %17.7, fenoldopam kolunda %15.7 kontrol grubunda %15.3 bulunmuş ( $P=0.919$ ). bu çalışmada NAC veya fenoldopamın KMN'ni önlemede hidrasyona ek bir faydasının olmadığı bildirilmiştir.

KMN'ni önlemede profilaktik fenoldopam kullanılmasının etkinliğini araştıran prospektif, plasebo kontrollü, çiftkör, çok merkezli çalışmada (CONTRAST; Evaluation of Corlopam in Patients at Risk for Renal Failure) kreatinin klirensi <60 ml/dk olan 315 hasta randomize edilmiş. Fenoldopam ile profilaksi uygulanan grupta KMN insidansı %33.6, kontrol grubunda %30.1 ( $P=0.61$ ) bulunmuş. Bu çalışmada selektif D1 reseptör agonisti olan fenoldopamın kronik böbrek yetersizliği hastalarında KMN'ni önlemediği sonucuna varılmıştır (37).

**Endotelin antagonistleri:** Endotelin, KMN patogenezinde rolü olduğu gösterilmiş olan potent bir vazokonstriktördür. Endotelinler (ET) üç izopeptit aileden oluşur (ET-1, ET-2 ve ET-3). İnsanlarda en çok bulunanı ET-1'dir. İki ayrı endotelin reseptörü vardır, endotelin-A ve endotelin-B. Endotelin-A, perivasküler düz kas hücrelerinde bulunur, endotelinin vazokonstriktif ve proliferatif etkilerine aracılık eder. Endotelin-B ise endotel hücrelerinde bulunur, nitrik oksit ve prostosiklin salınımı ile vazodilatasyona aracılık eder (117). İV endotelin enjeksiyonu bifazik hemodinamik yanıtı neden olur (ilk olarak kan basıncında düşmeyi takiben daha uzun süre devam eden kan basıncı artışı). Renal vasküler yapılar diğer vasküler yatlara kıyasla endotelinin vazokonstriktif etkisine daha duyarlıdır (118). Böbreklerde ET-1, RKA ve GFR'nda azalmaya neden olur. Endotelinler böbrek medullasında vasa rektalarda konstriksiyon yaparak medullar kan akımını azaltıp iskemiye neden olabilirler (119). Endotelin-B reseptörlerinin uyarılması natriürezise neden olur (119).

Kontrast maddelerin ozmolalitetlerinden bağımsız olarak, in vivo ve in vitro şartlarda ET-1 ve ET-2 salınımına neden oldukları gösterilmiştir (74). Kullanılan kontrast madde miktarı >150 ml iken dolaşımdaki endotelin seviyelerinin arttığı, ancak daha düşük dozlarda artmadığı gösterilmiştir (120). Diabetik hastalarda bazal endotelin seviyeleri daha yüksek idi. 150 ml' den daha düşük dozlarda bile kontrast maddelerin diabetiklerde endotelin seviyelerinde anlamlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (120). Bu klinik veriler KMN patofizyolojisinde endotelinlerin önemli rolü olduğunu desteklemektedir. Hayvan çalışmalarında, kontrast madde maruziyeti sonrası böbrek fonksiyolarındaki azalmanın hem non-selektif (endotelin-A ve endotelin-B) (121) hem de selektif (endotelin-A) reseptör blokajı ile önlediği gösterilmiştir (122). Bu ilk ümit verici verilerden yola çıkarak Wang ve ark. (38) renal fonksiyonları bozulmuş koroner anjiyografi yapılması planlanan 158 hastada, nonselektif endotelin antagonisti olan SB 290670'in KMN için koruyucu değerinin olup olmadığını araştırdılar. KMN insidansı tedavi kolunda anlamlı bir şekilde daha yüksek idi (%56 ve %29, P=0.002).

Bu hayal kırıklığı yaratan sonuç, insanlarda bu ilaç ile endotelin-A reseptörlerinin fonksiyonel olarak bloke edilememesi aksine, ET-1 atılımında önemli bir rolü olan endotelin-B reseptörlerinin bloke edilmesi ile açıklanabilir. Endotelin-B aracılığı ile meydana gelen vazodilatasyonun engellenmesi mantıksal olarak vazokonstriksiyonu daha baskın kılar. KMN'ni önlemede hayvan deneylerinde, selektif endotelin-A blokörünün (BMS-182874) nonselektif endotelin blokajından daha etkili olduğu gösterilmiştir (122). Bugüne kadar spesifik

endotelin-A reseptör blokörleri insanlarda test edilmemiştir. Endotelin reseptör antagonistlerinin KMN'ni önlemede değerinin olup olmadığına karar verebilmek için yeterli veri yoktur.

**Atrial natriüretik peptit (ANP):** Özellikle böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda kontrast madde verildikten sonra seviyeleri artan potent bir vazodilatördür. RKA'nı artırır, dolayısıyla KMN patofizyolojisi ile ilişkilidir (120). Patofizyolojik olarak, kontrast maddelerin böbrek fonksiyonlarına verdikleri zarara karşı koruyucu etkileri var gibi gözükmesine rağmen klinik olarak böyle bir faydası gösterilememiştir (39). ANP'in RKA'nı arttırdığı (101,39), İV hidrasyona ile karşılaştırıldığında KMN riskini daha çok arttırdığı (101) gösterilmiştir. Kurnick ve ark (40) tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, yarısı diabetik olan 247 hasta üzerinde yapılan çalışmada, İV hidrasyona ilaveten verilen ANP'in, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda KMN insidansını azaltmadığı gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında KMN'ni önlemek amacıyla ANP verilmesi tavsiye edilmemektedir.

**Prostaglandin E1 (PGE-1):** PGE-1 analoglarının renal fonksiyonlar üzerine koruyucu etkilerinin olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Bazal böbrek fonksiyonları bozuk (serum kreatinin >1.5 mg/dl) olan 130 hasta üzerinde yapılan plasebo kontrollü çalışmada PGE-1'in etkinliği değerlendirildi. Tedavi koluna sadece PGE-1, plasebo koluna İV serum fizyolojik verildi. Kontrast madde verilmeden 1 saat önce başlayıp 6 saat sonrasına kadar devam eden 20 ng/kg/dk PGE-1 (alprostadil) infüzyonunun, serum kreatinin seviyelerindeki artışı anlamlı olarak azalttığı, ancak kreatinin klirensinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gösterildi (41). KMN profilaksisinde PGE-1'in faydalı olduğunu kabul edebilmek için daha büyük hasta grupları üzerinde yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri:** Renal arter düzeyinde kuvvetli bir vazokonstriktör olan anjiotensin II'nin sentezinin azalması ve vazodilatatör nitrik oksit sentezinin artması yolu ile RKA'nı artırabilir (123). Ayrıca ACE inhibitörlerinin serbest oksijen radikalleri üzerine antioksidan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (123,124). Renal kan akımını artırıcı, ve antioksidan özelliklerinden dolayı, KMN'ni önlemede potansiyel rolleri olabilir. KMN'nin önlenmesinde ACE inhibitörü kaptoprilin etkinliğinin araştırıldığı, 71 diabetik hasta üzerinde, Gupta ve ark (42) tarafından bildirilen çalışmada; tedavi kolunda serum kreatinin artışının anlamlı olarak daha az olduğu ve GFR'nin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular ile kaptoprilin kontrast nefropatinin gelişimine karşı koruyucu olduğu sonucuna

varılmıştır. Ülkemizden Toprak ve ark. (43) tarafından yapılan çalışmada 80 hasta üzerinde kaptoprilin KMN gelişimi üzerindeki etkisi araştırıldı. Tedavi grubuna 8 saat ve 1 saat önce 25 mg kaptopril verildi. Plasebo grubuna tedavi verilmedi. Tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşacak şekilde KMN daha sık görüldü (%8.3 ve %3, P=0.02).

**L-Arginine:** L-arginin, nitrik oksitin doğal bir öncüsüdür. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında nitrik oksit eksikliği vardır (125). Koroner anjiyografi yapılması planlanan, hafif-orta derecede böbrek yetmezliği hastalarında, 300mg/kg dozunda L-argininin KMN'ni önlemedeki değerinin araştırıldığı, 42 hastayı içeren, küçük çaplı bir çalışmada; L-arginin ile profilaksi yapılmasının KMN'ni önlemediği sonucuna varılmıştır (126).

#### 2.3.4.5. Serbest radikaller ve N-Asetilsistein

Klasik olarak, bir veya daha fazla çift olmayan elektron içeren atom veya moleküller olarak tanımlanır. Hücre içinde serbest radikal üretimi için çok sayıda potansiyel kaynaklar vardır. İn vivo şartlarda, oksijen molekülleri indirgenme reaksiyonları ile su molekülleri içinde değişikliğe uğrar. Oksijen anyonları ve hidroksil radikalleri ( $\text{OH}^-$ ) çift olmayan elektronlar içerir. Oksijen moleküllerinin indirgenme reaksiyonlarının ara ürünleri "reaktif oksijen ürünleri" (ROS) olarak bilinir. Aynı zamanda in vivo şartlarda diğer radikaller de (alcoyl ( $\text{RO}^-$ ) ve peroxy ( $\text{ROO}^-$ ) radikalleri) meydana gelebilir. Süperoksit iyonları ( $\text{O}_2^-$ ), demir içeren metalloproteinlerin etkisi ile (Fenton reaksiyonu),  $\text{OH}^-$  radikallerine dönüşebilir. Aynı zamanda peroxy nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) anyonlarının şekil değiştirmesi ile hidroksil radikalleri ortaya çıkabilir. Xantin oksidaz tarafından adenzinin yıkılması da ROS oluşmasına yol açar. Nitrik oksit (NO) aynı zamanda bir serbest radikaldir. NO-sentaz tarafından NO üretilmesi böbrekler için zararlı olabilir (127). Renal iskemi oluşturulan hayvanlar üzerinde yapılan çalışmada xantin oksidazın ROS nin kaynağı olduğu gösterilmiştir. Ancak insan böbreğinde bu enzimin aktivitesi oldukça düşük olduğu için, insanlarda meydana gelen ABY patogenezinde, olasılıkla diğer ROS suçlanır (128).

Yüksek konsantrasyonlarda serbest radikaller, radikal ürünleri ve nonradikal reaktif ürünlerin tüm hücreler üzerine oldukça zararlı etkisi vardır, ve bu maddeler oksidatif strese yol açarlar (128). ROS, glomerul üzerinde afferent ve efferent arteriolar direnci arttırabilir. Bu olaylar renal tubuler hasara yol açar (128). ROS'nin bu etkileri GFR'nda azalmaya neden olur. Bununla birlikte, paradoks olarak, ROS akut tubuler nekrozun iyileşme fazında da rol oynuyor gibi gözükmektedir (128).

### 2.2.4.5. N-Asetilsistein

N-Asetilsistein (NAC) çok yönlü biyolojik etkileri olan görece ucuz bir ajandır. N-Asetilsistein, L-sistein aminoasitinin asetile formudur. NAC sülfidril grupları için iyi bir kaynaktır, glutatyon sentezini uyarabilir, glutatyon-S-transferaz aktivitesini arttırabilir, toksik maddelerin uzaklaştırılmasını kolaylaştır (129). Yine NAC'in hidroksil ve hipoklorik asiti azalttığı (130), yüksek dozlarda verildiğinde vazodilatatör özelliğinin olduğu gösterilmiştir (131). Bu ilaç ilk olarak mukolitik ajan olarak kullanılmıştır. Sonraki yıllarda antioksidan özellikleri nedeniyle asetaminofen zehirlenmesi tedavisinde (132) ve iskemik kalp hastalıkları tedavisinde (133) kullanılmıştır. NAC'in antioksidan özelliklerine dair büyük bir ilgi artışı vardır. Oksidatif stres, ROS ve canlı organizmanın doğal antioksidan sistemleri arasındaki dengenin ROS lehine bozulması sonucunda meydana gelir (134). NAC, oksidatif doku hasarına karşı koruyucu olabilen, eksojen antioksidan ilaçlardan biridir (135).

**N-Asetilsisteinin farmakolojik özellikleri:** Sistin aminoasitinden elde edilir. Kimyasal formülü "C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S" tir. Molekül ağırlığı 163.2 gram/mol dür. Bu ilaç, çok az oranda serumda serbest halde yada disülfid bağları ile proteinlere bağlı halde bulunabilir (136). İntravenöz enjeksiyon sonrası NAC'in plazma yarılanma ömrünün yaklaşık olarak 6-40 dakika olduğu bulunmuştur. 200 mg oral NAC verildikten sonra plazmada serbest halde ilaç bulunamamış, çok küçük konsantrasyonlarda okside NAC tespit edilmiştir (137). NAC yoğun bir şekilde ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için NAC'in biyoyaralılığı %5'den daha küçük bulunmuştur. Harada ve ark (136) ise İV olarak NAC verildikten sonra, NAC'in disülfid bağları aracılığı ile yoğun olarak doku veya plazma proteinlerine bağlı olduğunu gösterdiler. Hem oral hem de intravenöz yoldan verilen NAC dolaşımında çok az miktarda serbest halde bulunur.

NAC'in antioksidan etkisi, ilacın bizzat kendisine (primer etki) yada glutatyon sentezine aracılık etmesine (sekonder etki) bağlıdır. NAC'in primer antioksidan etkileri genellikle invitro deneylerde gösterilmiştir. Hidroksil radikallerini güçlü bir şekilde inaktive eder, süperoksit anyonlarını ve hidrojen peroksiti (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) inaktive etmede görece daha az etkilidir (130). İlacın sekonder antioksidan etkileri glutatyon sentezini tetiklemesine bağlıdır, Glutatyon (GSH) oksidatif hasara karşı hücrelerin korunmasında önemli rol oynar (138). GSH karaciğer hücrelerine giremediği için glisin, glutamat ve sistin gibi öncülerinden sentezlenmek zorundadır. NAC'nin karaciğer hücrelerinde GSH azalmasını önlediği, sentezini arttırdığı gösterilmiştir (138). NAC'in ratlarda böbrek hücrelerinde GSH seviyelerini arttırdığı

bilinmektedir (139), ancak insan böbrek hücrelerinde de aynı etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

KMN patofizyolojisinde renal vazokonstriksiyonun önemli bir rolü vardır. NAC'nin vazodilatatör özelliği KMN'ni önlemede faydalı olabilir. NAC'nin vazodilatasyon yapıcı etkisi nitrik oksiti stabilize edebilmesine (140) ve asetilkolin aracılığıyla meydana gelen vazodilatasyonu daha da arttırmasına (141) bağlı olabilir. Heyman ve ark (142) vazokonstriksiyon oluşturmak için ratlara kontrast madde (iothalamate) vermişler, İV verilen NAC'in ratlarda total, kortikal ve medullar vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir (142). Bu konuda yapılan çalışmalarda özetle, vazokonstriktör güçlerin hakim olduğu renal vasküler yatakta NAC'in önemli vazodilatatör etkisinin olduğu vurgulanmıştır. Bu vazodilatatör etkinin nitrik oksite bağımlı olup olmadığına dair tam fikir birliği yoktur (140,141).

Tepel ve ark (44) tarafından bildirilen çalışmadan sonra, son yıllarda NAC'in kontrast maddelerin böbrek fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkilerini önleyip önlemediğini araştıran bir çok çalışma bildirilmiştir.

**KMN'ni önlemede N-Asetisisteinin etkinliğini araştıran klinik çalışmalar:** Tepel ve ark (44), kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilmesi planlanan, serum kreatinin seviyesi >1.2 mg/dl ve kreatinin klirensi <50 ml/dak olan 83 hastayı randomize etmişler. Kontrast madde olarak 75 ml iopromide kullanılmış ve hastaların hepsine de işlemden 12 saat önce başlayıp işlem sonrası 12 saat boyunca 1 ml/kg dozunda %0.45 salin infüzyonu yapılmış. Tedavi grubuna işlemden bir gün önce ve işlem günü olmak üzere toplam iki gün boyunca günde iki kez 600 mg oral NAC verilmiş. Kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde en az 0.5 mg/dl artış olması KMN olarak tanımlanmış. KMN insidansı plasebo kolunda NAC ile profilaksi uygulanan gruba göre belirgin olarak daha yüksek idi (%21 ve %2). KMN gelişen hiçbir hastada diyaliz gereksinimi olmamış. Plasebo grubunda kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen ortalama serum kreatinin seviyelerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan hafif bir artış izlendi. NAC grubunda ise 48 saat sonra ölçülen ortalama serum kreatinin seviyelerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşacak şekilde bir azalma izlendi (2.5 mg/dl ve 2.1 mg/dl,  $P<0.001$ ). KMN'ni önlemek amacıyla profilaktik olarak verilen NAC'in koruyucu olabileceğini iddia eden bu ilk klinik çalışmanın ardından bu konuda pek çok çalışma bildirilmiştir.

Durham ve ark (49) koroner anjiyografi yapılan hastalarda NAC'nin KMN önlemedeki etkinliğini araştırmışlar. Serum kreatinin seviyesi  $\geq 1.7$  mg/dl olan hastalar çalışmaya alınmış. Tedavi grubuna anjiyografiden 1 saat önce ve işlemden 3 saat sonra oral 1200 mg NAC verilmiş. Tüm hastalar İV hidrate edilmiş. Kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde en az 0.5 mg/dl artış olması KMN olarak tanımlanmış. 41 plasebo hastasının 9'unda (%22), NAC ile profilaksi yapılan 38 hastanın 10'unda (%26.3) KMN gelişmiş. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış. Her iki grupta da birer hastada diyaliz gereksinimi olmuş. Diabetli hastaların subgroup analizinde; NAC ile profilaksi uygulananlarda KMN oranı %42,1, plasebo grubunda bu oran %27.8 bulunmuş (P=0.09). Diabetli hastalarda NAC ile profilaksi uygulanmasının zararlı olabileceği bildirilmiş. Bu iki çalışmada özetlendiği gibi NAC'nin faydalı etkilerinin olduğunu veya İV hidrasyona ilaveten herhangi bir faydalı etkisinin olmadığını iddia eden çeşitli çalışmalar bildirilmiştir.

**a. Pozitif Çalışmalar:** Diaz-Sandoval ve ark (45), serum kreatinin seviyesi  $\geq 1.4$  mg/dl, kreatinin klirensi  $<50$  ml/dak olan 54 hastayı NAC ve plasebo kollarına randomize etmişler. Tüm hastalara işlemden 2-12 saat önce ve işlem sonrası 12 saat boyunca 1 ml/kg dozunda %0.45 salin infüzyonu yapılmış. Kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde en az 0.5 mg/dl artış olması veya bazale göre %25 artış olması KMN olarak tanımlanmış. Kontrol grubunda 29 hastanın 13'ünde (%45) ve tedavi grubunda 25 hastanın ikisinde (%8) KMN gelişmiş (P=0.005).

Kay ve ark (46), elektif koroner anjiyografi ve PCI yapılması planlanan kreatinin klirensi  $<60$  ml/dak olan 200 hastayı NAC ve plasebo kollarına randomize etmişler. Tüm hastalara koroner anjiyografiden 12 saat önce başlayıp işlemden 6 saat sonrasına kadar İV 1ml/kg dozunda %0.09 salin infüzyonu yapılmış. Tüm hastalarda düşük ozmolaliteli, noniyonik kontrast madde (iopamidol) kullanılmış. Tedavi koluna işlemden önce üç doz, işlemden sonra bir doz 600 mg oral NAC verilmiş. Kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde bazale göre %25 artış olması KMN olarak tanımlanmış. Kontrol grubunda 98 hastanın 12'sinde (%12) ve tedavi grubunda 102 hastanın 4'ünde (%4) KMN gelişmiş (P=0.03).

Shyu ve ark (47), elektif koroner anjiyografi yapılması planlanan, kreatinin klirensi  $<40$  ml/dak veya serum kreatinin düzeyi  $>2$ mg/dl olan 200 hastayı NAC ve plasebo kollarına



randomize etmişler. Tüm hastalara koroner anjiyografiden 12 saat önce başlayıp işlemden 12 saat sonrasına kadar İV 1ml/kg dozunda %0.45 salin infüzyonu yapılmış. Tüm hastalarda kontrast madde olarak iopamidol kullanılmış. Tedavi koluna işlemden öncesi ve işlem günü günde iki kez 400 mg oral NAC verilmiş. Kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde en az 0.5 mg/dl artış olması KMN olarak tanımlanmış. KMN insidansı NAC ile profilaksi uygulanan grupta %3.3 iken sadece İV hidrasyon yapılan grupta bu oran %24.6 olarak bulunmuş ( $P<0.001$ ).

RAPPID çalışmasında (48), koroner anjiyografi veya PCI yapılması planlanan serum kreatinin düzeyi  $>1,36$ mg/dl, kreatinin klirensi  $<50$  ml/dak olan 80 hastayı NAC ve plasebo kollarına randomize etmişler. Plasebo grubu %0.9 salin ile işlem öncesi ve sonrası 12 saat süresince İV hidrate edilmiş. Tedavi grubuna ise işlem öncesi 30 dakikada 150 mg/kg dozunda İV NAC, 500 ml %0.9 salin içerisinde verilmiş, işlem sonrası 4 saat boyunca 50 mg/kg dozunda İV NAC, 500 ml %0.9 salin ile verilmiş. Kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde bazale göre %25 artış olması KMN olarak tanımlanmış. Tüm hastalarda kontrast madde olarak izozmolar noniyonik kontrast madde (visipaque) kullanılmış. NAC ile profilaksi uygulanan tedavi kolundaki 41 hastanın 2'sinde (%5), plasebo grubundaki 39 hastanın 8'inde (%21) KMN meydana gelmiş ( $P=0.045$ ). Geçici raş, kaşıntı ve flushing meydana gelen üç hastada NAC infüzyonuna devam edilmemiş.

**b. Negatif Çalışmalar:** Allaqaband ve ark (36), serum kreatinin seviyesi  $>1.6$  mg/dl, kreatinin klirensi  $<60$  ml/dak olan 123 hastayı üç gruba (plasebo, fenoldopam, NAC) randomize etmişler. Tüm hastalar %0.45 salin ile işlem öncesi ve sonrası 12 saat süresince 1ml/kg dozunda hidrate edilmiş. Tüm hastalarda düşük ozmolaliteli noniyonik kontrast madde kullanılmış. 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde en az 0.5 mg/dl artış olması KMN olarak tanımlanmış. Gruplar arasında KMN insidansı açısından anlamlı bir fark tespit edilememiş: KMN insidansı NAC grubunda %17.7, fenoldopam grubunda %15.7 ve plasebo grubunda %15.3 bulunmuş ( $P=0.919$ ).

Boccalarondo ve ark (50), serum kreatinin seviyesi  $>1.2$  mg/dl, kreatinin klirensi  $<50$  ml/dak olan hastalar çalışmaya alınmış. Tüm hastalar %0.45 salin ile işlem öncesi ve sonrası 12 saat süresince 75ml/saat dozunda hidrate edilmiş. İV hidrasyona ilaveten işlem öncesi ve işlem günü günde iki kez 600 mg oral NAC verilen 73 hasta ile sadece İV hidrasyon yapılan 106 hasta karşılaştırılmış. 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde en az 0.5 mg/dl

artış olması KMN olarak tanımlanmış. Tüm hastalarda kontrast madde olarak visipaque kullanılmış. KMN insidansı NAC grubunda %13, plasebo grubunda %12 bulunmuş (P=0.84).

Briguori ve ark (51), serum kreatinin seviyesi >1.2 mg/dl, kreatinin klirensi <70 ml/dak olan koroner/periferik anjiyografi veya koroner anjiyoplasti yapılması planlanan 183 hastayı randomize etmişler. Tüm hastalar %0.45 salin ile işlem öncesi ve sonrası 12 saat süresince 1ml/kg dozunda hidrate edilmiş. İV hidrasyona ilaveten işlemde bir gün önce ve işlem günü (toplam dört doz) 600 mg oral NAC verilen grup ile sadece İV hidrasyon yapılan grup karşılaştırılmış. Kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde bazale göre %25 artış olması KMN olarak tanımlanmış. Tüm hastalarda düşük ozmolaliteli noniyonik kontrast madde (iopromide) kullanılmış. KMN insidansı NAC grubundaki 92 hastanın 6'sında (%6.5), plasebo grubundaki 91 hastanın 10'unda (%11) bulunmuş (P=0.22).

Goldenberg ve ark (52), serum kreatinin seviyesi  $\geq$ 1.5 mg/dl, kreatinin klirensi <50 ml/dak olan koroner anjiyografi yapılması planlanan 80 hastayı randomize etmişler. Tüm hastalar %0.45 salin ile işlem öncesi ve sonrası 12 saat süresince 1ml/kg dozunda hidrate edilmiş. İV hidrasyona ilaveten işlemde bir gün önce ve işlem günü (toplam dört doz) 600 mg oral NAC verilen grup ile sadece İV hidrasyon yapılan grup karşılaştırılmış. 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde en az 0.5 mg/dl artış olması KMN olarak tanımlanmış. Tüm hastalarda kontrast madde olarak iopamidol kullanılmış. KMN insidansı NAC grubundaki 41 hastanın 4'ünde (%10), plasebo grubundaki 39 hastanın 3'ünde (%8) bulunmuş (P=0.52).

Oldemeyer ve ark (53), serum kreatinin seviyesi >1.2 mg/dl, kreatinin klirensi <50 ml/dak olan koroner yapılması planlanan 96 hastayı randomize etmişler. Tüm hastalar %0.45 salin ile işlem öncesi ve sonrası 12 saat süresince 1ml/kg dozunda hidrate edilmiş. İşlem öncesi akşamı ilk doz verildikten sonra her 12 saatte bir 1200 mg NAC toplam dört doz verilmiş. Kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin seviyesinde en az 0.5 mg/dl artış olması veya bazale göre %25 artış olması KMN olarak tanımlanmış. KMN insidansı NAC grubundaki 49 hastanın 4'ünde (%8.2), plasebo grubundaki 47 hastanın 3'ünde (% 6.4) bulunmuş (P=0.74).

Pannu ve arkadaşlarının (143) yaptığı 15 klinik çalışma ve 1776 hastayı içeren metaanalizin (bu konuda yapılmış en geniş kapsamlı metaanaliz) sonucunda; NAC'in İV radyokontrast madde kullanıldıktan sonra serum kreatinindeki akut artış insidansını azaltabileceği, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlılığının sınırda (P=0.048) olduğu

bildirilmiştir. Mevcut verilere göre İV radyokontrast madde kullanıldıktan sonra meydana gelen böbrek fonksiyonlarındaki akut bozulmayı önlemede NAC'nin etkinliğine dair fikir birliği yoktur.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışma popülasyonu

Bu prospektif, randomize tek kör, plasebo kontrollü çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Şevket Demirel Kalp Merkezi Kardiyoloji kliniğinde yapıldı. Elektif koroner/periferik anjiyografi ve/veya anjiyoplasti yapılması planlanan, serum kreatinin konsantrasyonu  $\geq 1.4$  mg/dl ve kreatinin klirensi  $< 60$  ml/dak olan ardışık 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirildi, hastalardan çalışmaya dahil olduklarını kabul ettiklerine dair yazılı belge alındı.

Kreatinin klirensi "Cockcroft-Gault" formülüne göre hesaplandı: Erkek hastalar için kreatinin klirensi =  $(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık} / \text{serum kreatinin} \times 72$ , kadın hastalar için kreatinin klirensi = formüle göre hesaplanan kreatinin klirensi  $\times 0.85$  (144). Çalışma için bilinen kronik böbrek yetmezliği olan ve stabil serum kreatinin konsantrasyonu olan yetişkin hastalar seçildi.

#### 3.2. Dışlama kriterleri

1. Hemodiyaliz yada periton diyalizi tedavisi almakta olan hastalar,
2. 30 gün içerisinde nefrotoksik ajan veya iyotlu kontrast madde kullanılmış olan hastalar,
3. Belirgin konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, kardiyjenik şoktaki hastalar,
4. Ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar,
5. Ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon kaybı olan hastalar ( $EF < \%35$ ),
6. Akut kronik obstruktif akciğer hastalığı veya astma alevlenmesi olan hastalar,
7. Asetilsisteine alerjisi olan hastalar.

#### 3.3. Çalışma Protokolü

Hastalar çalışma grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba randomize edildiler. Tüm hastalara kontrast madde verilmeden 12 saat öncesinden başlanıp işlemden 12 saat sonrasına kadar 1 ml/kg/saat dozunda İV salin ( $\%0.9$ ) infüzyonu yapıldı. Çalışma grubuna işlemden bir gün önce başlayıp toplam üç gün boyunca günde iki kez 600 mg oral NAC, kontrol grubuna plasebo verildi. İşlemden dört saat öncesine kadar klinik olarak sakıncası yok ise hastaların oral sıvı alımı teşvik edildi. Serum kreatinin konsantrasyonu ve kan üre azotu (BUN) seviyesi anjiyografiden 12-24 saat önce ve 48 saat sonra ölçüldü. Laboratuvar tetkikleri

için Abbott Aeroset (Abbottpark, IL, USA) biyokimya otoanalizatörü kullanıldı. Çalışma süresince hastalara teofilin, dopamin, furosemit ve mannitol verilmedi.

**Koroner işlemler:** Hastaların koroner anjiyografileri Shimadzu Digitek 2400 cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Anjioplasti için 7F kateterler kullanıldı. Tüm hastalarda kontrast madde olarak iyonik, düşük ozmolaliteli sodium meglumine ioxaglate (Hexabrix 320, 320 mg iodine/ml) kullanıldı. Kullanılan kontrast maddenin dozuna her hastanın kendi kardiyoloğu karar verdi.

**Veri toplama:** Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. DM, hipertansiyon, kronik kalp yetersizliği olup olmadığı, son bir ay içinde kontrast maddeye maruz kalıp kalmadığı sorgulandı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ve lipit profili, tam kan sayımı ölçüldü. Tüm hastaların transtorasik ekokardiografi (TTE) incelemeleri Vingmed System Five ekokardiografi cihazı ile (GE Vingmed Ultrasound ) 2.5 MHz'lik prob kullanılarak yapıldı. Tüm incelemeler hasta sol lateral dekübitis pozisyonunda iken uygulandı. Çap ölçümlerinde M-Mod, ejeksiyon fraksiyonu ölçümlerinde Simpson tekniği kullanıldı.

**Tanımlar:** Anjiyografiden 1-2 hafta önce ölçülen serum kreatinin seviyesi ile 12-24 saat öncesinde ölçülen serum kreatinin seviyesi arasındaki farkın  $\leq 0.1$  mg/dl olması *stabil serum kreatinin konsantrasyonu* olarak tanımlandı. Kontrast madde nefropatisi, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği akut böbrek yetmezliğidir. Diğer nedenlerin yokluğunda kontrast madde maruziyeti sonrası 48 saat içinde serum kreatinin seviyelerinde 0.5 mg/dl'den daha fazla bir artış, yada bazal serum kreatinin seviyesine göre %25 ve daha çok artış meydana gelmesi *kontrast madde nefropatisi* olarak tanımlandı (1).

### 3.4. İstatistiksel analiz

Veriler, aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunuldu. Gruplar arasında serum kreatinin konsantrasyonları arasındaki farklılıklar student *t* testi ile; aynı grupta kontrast madde maruziyeti öncesinde ve 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin ve BUN değerlerindeki farklılıklar ise paired *t* testi ile analiz edildi. Kategorik karşılaştırmalarda chi-square testi kullanıldı. Hangi miktarda kontrast madde kullanıldığında böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğunu en iyi şekilde tahmin edebilmek için "receiver operating characteristic" (ROC) eğri

analizi yapıldı. Veri analizinde SPSS 8.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Chicago, Illinois) istatistik programı kullanıldı. Bütün analizlerde anlamlılık sınırı olarak  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

**Klinik özellikleri, hasta popülasyonu:** Yaş ortalaması  $64.8 \pm 8.0$  olan, toplam 99 hasta çalışmaya alındı. Hastaların klinik ve biyokimyasal karakteristikleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Her iki gruptaki hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, KAG öncesi sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel fark yoktu. Diabetli ve hipertansif hasta oranları arasında fark yok idi, hiperlipidemik hasta dağılımı kontrol grubunda daha çok idi. Koroner anjiyografi öncesi diüretik, KKB, ACE inhibitörü ve/veya angiotensin II reseptör blokörü, beta blokör kullanmakta olan hastaların dağılımları birbirine benzer idi. (Tablo 9).

**Tablo 9.** Çalışma hastalarının klinik özellikleri

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=49)	<i>p</i>
Yaş, yıl	$65.4 \pm 8.1$	$62.9 \pm 12.1$	0.23
Cinsiyet, (E/K)	33/17	31/18	0,47
Ağırlık (kg)	$74.2 \pm 12.6$	$73.4 \pm 12.3$	0.77
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	$26.9 \pm 3.5$	$27.1 \pm 4.3$	0.73
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$130.5 \pm 19.8$	$130.0 \pm 25.9$	0.84
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	$81.6 \pm 10.7$	$79.9 \pm 13.0$	0.48
Diabetes mellitus, n (%)	13 (26)	17 (35)	0.23
Hipertansiyon, n (%)	34 (68)	27 (55)	0.13
Hiperkolesterolemi, n (%)	10 (20)	26 (53)	0.001
Diüretik tedavi, n(%)	22 (44)	14 (29)	0.08
Angiotensin-converting enzim inhibitör/ angiotensin II reseptör antagonisti, n(%)	37 (74)	31 (63)	0.18
Kalsiyum kanal blokörleri, n(%)	8 (16)	9 (18)	0.48
Beta blokör, n(%)	37 (74)	37 (75)	0.52

Her iki gruptaki hastalar arasında; sol ventrikül sistolik fonksiyonları, bazal serum kreatinin ve BUN konsantrasyonları, hesaplanan kreatinin klirensi, kullanılan ortalama toplam (cc) ve vücut ağırlığına oranlanmış (cc/kg) kontrast madde miktarı, verilen İV sıvı miktarı her iki grupta da benzer idi (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hastaların laboratuvar bulguları

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=49)	p
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	50.9 ±12.2	51.7 ± 12.2	0.74
Serum kreatinin (mg/dl)	1.60 ±0.18	1.53 ±0.19	0.09
Kan üre nitrojen (mg/dl)	31.82 ± 10.20	28.71 ± 7.72	0.09
Hesaplanan kreatinin klirensi (ml/dak)	46.0 ± 10.4	47.9 ± 10.2	0.38
Kontrast madde miktarı (ml)	115.5 ± 36.2	128.0 ± 38.8	0.10
Kontrast madde miktarı (ml/kg)	1.58 ± 0.54	1.78 ± 0.58	0.08
İV verilen toplam sıvı miktarı (ml)	1802 ± 309	1756 ± 300	0.45

**Böbrek fonksiyonlarındaki değişme:** Çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama serum kreatinin konsantrasyonu 1.56±0.18 mg/dl idi. Kontrast madde verilmeden önce bazal serum kreatinin ve BUN konsantrasyonları ve hesaplanan kreatinin klirensi her iki grupta da benzer idi. Kontrol grubunda bazal serum kreatinin düzeyi ortalama 1.54±0.19 mg/dl iken kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen değer 1.58± 0.44 mg/dl'ye yükseldi (p=0.48). Bazal ortalama BUN konsantrasyonu 28.71±7.72 mg/dl, 48 saat sonra ölçülen değer 28.90±12.50 mg/dl bulundu (p=0.90). Kontrol grubunda serum kreatinin ve BUN düzeyindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı değil idi. Asetil sistein grubunda ise; bazal ortalama kreatinin ve BUN konsantrasyonları ile kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen kreatinin ve BUN değerleri karşılaştırıldığında: ortalama kreatinin konsantrasyonunun 1.60±0.18 mg/dl'den 1.52±0.32 mg/dl'ye düştüğü (p=0.06); ortalama BUN değerinin ise 31.82±10.20 mg/dl'den 30.50±9.70 mg/dl'ye düştüğü (p=0.06) bulundu. NAC ile profilaksi uygulanan grupta hem kreatinin hem de BUN konsantrasyonlarında bir azalma olmakla birlikte, bu azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakta idi.

Hastalarda tespit edilen KMN insidansı, kontrast madde verildikten 48 saat sonra ölçülen serum kreatinin ve BUN konsantrasyonları, kreatinin ve BUN değerlerinde meydana gelen net değişiklikler tablo 11'de gösterilmiştir.



**Tablo 11.** Kontrast madde nefropati insidansı, 48 saat sonraki serum kreatinin ve kan üre azotu konsantrasyonları, böbrek fonksiyonlarında meydana gelen net değişiklik.

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=49)	p
Kontrast madde nefropati insidansı, n (%)	7 (14.0)	9 (18.4)	0.38
48 saat sonra serum kreatinin konsantrasyonu (mg/dl)	1.52 ± 0.32	1.58 ± 0.44	0.49
Kreatinin konsantrasyonundaki değişiklik (mg/dl)	-0.08 ± 0.26	0.05 ± 0.44	0,10
48 saat sonra kan üre nitrojen konsantrasyonu (mg/dl)	30.50 ± 9.70	28.90 ± 12.50	0.48
Kan üre nitrojen konsantrasyonundaki değişiklik (mg/dl)	-1.32 ± 5.52	0.33 ± 10.83	0.32

Kreatinin değişimlerine bakıldığında asetilsistein grubunda  $-0.08 \pm 0.26$  mg/dl iken kontrol grubunda  $0.05 \pm 0.44$  mg/dl olarak bulundu. Asetilsistein grubundaki kreatinin seviyesi azalmış olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.10$ ). BUN değişimleri incelendiğinde asetilsistein grubunda  $-1.32 \pm 5.52$  mg/dl iken kontrol grubunda  $0.33 \pm 10.83$  mg/dl mg/dl olarak bulundu ( $p=0.32$ ).

NAC verilen grupta 7 (%14) hastada, kontrol grubunda ise 9 (%18) hastada kontrast madde nefropatisi gelişti ve bu fark istatistiksel olarak değil idi ( $p=0.38$ ). KMN gelişen hastalardan sadece birisinde serum kreatinin konsantrasyonunda  $>1$  mg/dl (2.3 mg/dl) artış meydana geldi. KMN gelişen hastaların hiç birisinde diyaliz gereksinimi olmadı.

Çalışmamızda serum kreatinin konsantrasyonundaki net değişiklik ile kullanılan kontrast madde miktarı arasında hem NAC ile profilaksi uygulanan grupta ( $r=0.57$ ,  $p<0.001$ ) hem de kontrol grubunda ( $r=0.60$ ,  $p<0.001$ ) anlamlı bir korelasyon vardı. ROC analizi ile, kullanılan kontrast madde miktarı  $\geq 133$  ml olmasını KMN meydana gelmesini tahmin etmek için en iyi cutoff değer olarak tanımladık (sensitivite %94, spesifite %82). Tespit ettiğimiz cutoff değere göre subgrup analizi yaptığımızda  $\geq 133$  ml kontrast madde kullanılan toplam 30 hasta var idi.  $\geq 133$  ml kontrast madde kullanılan kontrol grubundaki 15 hastanın 8'inde, NAC grubunda da 15 hastanın 7'sinde KMN gelişti ( $p=0.50$ ).  $<133$  ml kontrast madde kullanılan toplam 69 hasta var idi.  $<133$  ml kontrast madde kullanılan kontrol grubundaki 34 hastanın sadece bir tanesinde KMN meydana gelirken, NAC grubundaki 35 hastanın hiçbirinde KMN görülmedi. ( $p=0.49$ ).

Düşük doz ( $<133$  ml) kontrast madde kullanılan hastalar ile yüksek doz ( $\geq 133$  ml) kontrast madde kullanılan hastalardaki serum kreatinin konsantrasyonundaki net değişiklik karşılaştırıldı. NAC ile profilaksi uygulanan düşük doz kontrast madde kullanılan subgrupta

serum kreatinin konsantrasyonda ortalama  $0.17 \pm 0.13$  mg/dl azalma görülür iken, yüksek doz kontrast madde kullanılan subgrupta  $0.15 \pm 0.35$  mg/dl artış görüldü ( $p=0.005$ ). Benzer şekilde, kontrol grubunda da düşük doz kontrast madde kullanılan subgrupta serum kreatinin konsantrasyonda ortalama  $0.07 \pm 0.26$  mg/dl azalma görülür iken, yüksek doz kontrast madde kullanılan subgrupta  $0.30 \pm 0.63$  mg/dl artış görüldü ( $p=0.012$ ).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Radyokontrast madde kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Girişimsel kardiyolojinin hızla yaygınlaşması, koroner arter hasta popülasyonunun göreceli yaşlı olması, koroner arter hastalarında diyabet ve hipertansiyona sık rastlanması, koroner anjioplasti/stent işlemlerinde yüksek dozda kontrast madde kullanılması gibi nedenlerden dolayı KMN, girişimsel kardiyologları yakından ilgilendiren bir sorun haline gelmiştir.

KMN, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği akut böbrek yetmezliğidir. Diğer nedenlerin yokluğunda kontrast madde maruziyeti sonrası 48 saat içinde serum kreatinin seviyelerinde 0.5 mg/dl'den daha fazla bir artış, yada bazal serum kreatinin seviyesine göre %25 ve daha çok artış meydana gelmesi KMN olarak tanımlanmıştır (1). Bazal böbrek fonksiyonlarının bozuk olması, DM ve konjestif kalp yetmezliği varlığı, yüksek doz kontrast madde kullanımı, beraberinde nefrotoksik ilaçların kullanılması KMN gelişmesinde suçlanan önemli risk faktörleridir (6).

KMN gelişen hastaların sadece % 0-% 2.6'sında diyaliz gereksinimi olur. Tedavi maliyetlerini arttırdığı için, morbidite ve mortalite artışına neden olduğu için, özel bir tedavi şekli olmadığı için; yüksek riskli hastalarda KMN gelişmemesi için önlem almak zorunludur. Kontrast madde verilmeden önce ve verildikten sonraki dönemde İV hidrasyon yapmak (14), mümkün olan en küçük dozda kontrast madde kullanmak KMN profilaksisi için kabul görmüş temel önlemlerdir (67).

Mannitol, furosemit (14,15), kalsiyum kanal blokörleri (16-19), adenzin antagonistleri (20-26), dopamin (27-32), selektif dopamin agonisti olan fenoldopam (33-37), endotelin antagonisti (38), atrial natriüretik peptid (39,40), prostoglandin E1 (41) ve angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörlerinin (42,43) KMN'ni önlemedeki etkinlikleri pek çok çalışmada araştırılmıştır. Her grup ilaç için; bazı çalışmalarda KMN'ni önlemede faydalı etkilerinin olduğu, bazı çalışmalarda ise faydalı herhangi bir etkisinin olmadığı hatta bazen zararlı bile olabileceği bildirilmiştir.

Daniel W. ve ark (145) 805 hastayı içeren yedi çalışmanın metaanalizinde KMN insidansını %13.3 olarak bildirmişlerdir. Seçilmemiş hasta grubunda İV kontrast madde verilerek yapılan işlemlerde KMN insidansı yaklaşık %15'tir. Diyabetli ve bazal böbrek yetmezliği olanlarda bu oran daha da yüksek olabilir (68). Yaptığımız çalışmada KMN

insidansı literatürde bildirilen KMN insidansı ile uyumlu idi (%16.2). Hipotansiyon nedeniyle renal perfüzyon azalması ve postoperatif dönemde meydana gelen akut böbrek yetmezliğinden sonra hastane içinde oluşan akut böbrek yetmezliğinin en yaygın üçüncü nedeni (%10) KMN'dir. Hastanede kalış süresini uzatır, tedavi maliyetini artırır ve morbidite ve mortalite artışına neden olur (68,4). KMN nedeniyle akut böbrek yetmezliği gelişen hastalar genelde nonoligüriktir. Kalıcı böbrek yetmezliği nadiren meydana gelir. Şayet kalıcı böbrek yetmezliği gelişirse, bu daha çok altta yatan hastalık ile ilişkilidir (68). Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda hastane içi mortalite oranları, serum kreatinin konsantrasyonundaki artışın büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. Serum kreatinin konsantrasyonunda 0.5-0.9 mg/dl artış olduğunda mortalite oranı yaklaşık %3.8 iken, serum kreatinin konsantrasyonunda >3.0 mg/dl artış olduğunda mortalite oranı %64'e kadar değişkenlik gösterebilir (68,88).

Çalışmamızda; tanısal veya tedavi amaçlı koroner işlem yapılan, hafif-orta decede böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda, KMN'ni önlemek amacıyla verilen oral NAC'in hem düşük doz hem de yüksek doz kontrast madde kullanıldığında %0.9 salin ile hidrasyona ilaveten anlamlı bir faydasının olmadığı ayrıca KMN gelişmesi ile kullanılan radyokontrast madde miktarının yakından ilişkili olduğu belirlendi.

NAC'nin antioksidan ve vazodilatatör özellikleri vardır. Bu özellikleri sayesinde NAC radyokontrast ajanların doğrudan toksik etkileri veya böbrek yetmezliği hastalarında böbrekteki antioksidan aktivitenin azalmasına bağlı olarak meydana gelen oksidatif doku hasarını önleyebilir (142,146).

İlk olarak Tepel ve ark (44) KMN'ni önlemede NAC'in etkinliğini araştırdıkları çalışmayı 2000 yılında bildirdiler. Bu dört yıllık sürede bu konuda yaklaşık 15 klinik çalışma yayınlandı. KMN girişimsel kardiyologları yakından ilgilendiren bir sorun olduğundan bu konuya büyük ilgi gösterilmektedir. NAC güvenli bir ilaç olduğu için, kullanımını sınırlayan majör bir yan etkisi olmadığı için, ucuz bir ilaç olduğu için, bunlardan daha önemlisi KMN'ni önlemede İV hidrasyona ilaveten anlamlı faydası olduğu kanıtlanmış başka bir farmakolojik ajan olmadığı için bu süre içerisinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır.

Tepel ve ark (44) tarafından bildirilen küçük, klinik, randomize çalışmada, oral iki gün boyunca NAC kullanılmasının kontrast maddenin böbrek fonksiyonları üzerine olan olumsuz

etkilerini, sadece İV hidrasyon ile karşılaştırıldığında, belirgin bir biçimde azalttığını iddia ettiler. Bu çalışmada NAC ile profilaksi uygulanan hastalarda KMN insidansı sadece İV hidrasyon yapılan plasebo grubuna göre belirgin olarak daha düşük bulundu (%2 ve %21,  $p=0.01$ ).

Bulgularımız Tepel ve ark (44)'nın sonuçları ile belirgin bir şekilde farklı idi. Bununla birlikte onların çalışmasında ACE inhibitörü kullanan hasta oranı sadece %16 idi, ortalama bazal serum kreatinin düzeyi  $2.4\pm 1.3$  mg/dl idi. Bunlardan daha da önemlisi kullanılan kontrast madde miktarı her hasta için sadece 75 ml idi. Bizim çalışmamızda ise; hastaların %69'u gibi büyük bir çoğunluğu, asetilsisteinin vazodilatör özelliklerini engelleyebilen ve renal hemodinamikleri yakından etkileyebilen bir ilaç olan, ACE inhibitörü kullanmakta idi (151). Hasta grubumuzun bazal kreatinin düzeyi daha düşük idi ( $1.56\pm 0.20$  mg/dl) ve çalışmamızda daha yüksek doz  $122\pm 37$  cc/hasta ( $>1$ cc/kg; ortalama,  $1.68\pm 0.50$  cc/kg) iyonik, düşük ozmolaliteli kontrast madde kullanıldı. Tepel'in yaptığı çalışmadaki hasta popülasyonunda, kronik böbrek yetmezliği ve koroner arter hastalığının önde gelen risk faktörlerinden ikisi olan, diyabetik ve hipertansif hasta oranı da oldukça düşük idi. Oysa çalışmamızda %30 oranında diyabetli, %62 oranında hipertansif hasta var idi. Tepel ve ark (44)'nın sonuçları ile çalışmamızın sonuçlarının oldukça farklılık göstermektedir. Bu farklılık; bizim hasta popülasyonumuzda ACE inhibitörü kullanan hasta oranının daha yüksek olması, daha yüksek dozda kontrast madde kullanılması, diyabetik ve hipertansif hasta oranının daha yüksek olması ve bazal serum kreatinin konsantrasyonlarının farklı olması ile açıklanabilir.

Briguori ve ark (51) tarafından bildirilen çalışmada, NAC ile profilaksi uygulanan grupta KMN insidansı 92 hastada 6 (%6.5), sadece İV hidrasyon yapılan grupta 91 hastada 10 (%11) idi ( $p=0.22$ ). Ancak 140 ml'den daha düşük dozda kontrast madde kullanılan hastaların subgrup analizinde; NAC ile profilaksi uygulanan hastalarda KMN insidansının anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ( $p=0.02$ ). Yapmış olduğumuz çalışmada; kullanılan kontrast madde miktarı  $\geq 133$  ml olmasını KMN meydana gelmesini tahmin etmek için en iyi cutoff değer olarak tanımlamış idik, benzer şekilde Briguori ve ark (51) bu cutoff değeri  $\geq 140$ ml olarak belirtmişlerdir. Tespit edilen cutoff değerinin altında kontrast madde kullanılan hastaların subgrup analizinde: Briguori ve ark (51) KMN'ni önlemede düşük doz kontrast madde kullanıldığında NAC'nin faydalı olabileceği sonucuna ulaştıkları halde bizim çalışmamızda hem düşük doz hem de yüksek doz kontrast madde kullanıldığında KMN'ni önlemede NAC'nin herhangi bir koruyucu etkisinin olduğunu gösteremedik. Her iki çalışmada KMN

gelişmesini yakından etkileyebilecek olan bazal serum kreatinin konsantrasyonları, kullanılan kontrast madde miktarı, diyabetik, hipertansif, ACE inhibitörü kullanan hasta oranları birbirine benzer idi. Düşük doz kontrast madde kullanılan hastaların subgrup analizinde iki çalışmanın sonuçlarının farklılık göstermesi rastlantısal olabilir, veya kullanılan kontrast maddelerin farklı olmasından kaynaklanabilir. Briguori ve ark (51) non iyonik, düşük ozmolar iopromide kullandılar, bizim çalışmamızda iyonik, düşük ozmolar ioxaglate kullanıldı.

Kullanılan radyokontrast madde miktarının böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulmanın derecesine etki edip etmediği tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda kontrast madde miktarı ile böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulmanın derecesi arasında herhangi bir ilişki olmadığı, bazı çalışmalarda ise doğrudan bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (103,147). Bununla birlikte, mümkün olan en düşük miktarda kontrast madde kullanılması KMN'ni önlemede kabul edilmiş en temel önlemlerden birisidir (94,51). McCullough ve ark (68), yaptıkları çalışmada, 100 ml'den daha az radyopak madde kullanılan hastaların hiçbirinde diyaliz gerektiren nefropatiye rastlanmadığını buldular. Çalışmamızda serum kreatinin konsantrasyondaki net değişiklik ile kullanılan kontrast madde miktarı arasında anlamlı bir korelasyon bulduk. Çalışmamızda; kullanılan kontrast madde miktarının  $\geq 133$  ml olmasını KMN meydana gelmesini tahmin etmek için en iyi cutoff değer olarak tanımladık. Çalışmamızda tespit ettiğimiz bir başka bulgu: NAC ile profilaksi uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın, yüksek doz kontrast madde kullanılması KMN gelişmesi ile doğrudan ilişkilidir. KMN gelişen 16 hastanın 15'inde kullanılan kontrast madde miktarı  $\geq 133$  ml idi. KMN gelişen 16 hastada kullanılan radyokontrast madde miktarı ortalama  $176 \pm 34$  ml ve  $2.5 \pm 0.6$  ml/kg idi.

Bu sonuçlar; bazal böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaları katater laboratuvarına aldığımızda, kullandığımız kontrast madde miktarını sınırlı tutmamız gerektiğini vurgulamaktadır. KMN gelişmesi açısından yüksek riskli hastalarda tanısal koroner ajiografinin ve anjioplasti/stent implantasyonunun veya periferik anjiografinin ayrı ayrı seanslarda yapılması, tanısal koroner anjiografiyi takiben çok gerekli değil ise sol ventrikülografinin yapılmaması (sol ventrikül sistolik fonksiyonları, mitral yetmezliği ve aort yetmezliğinin noninvazif tanı yöntemleri ile değerlendirilmesi) gibi önlemlerle kullanılan kontrast madde miktarı oldukça azaltılabilir.

**Çalışmanın kısıtlılıkları:** Çalışmamız görece az sayıda hasta üzerinde yapıldı. Serum kreatinin düzeyleri sadece 48 saat sonra ölçüldü. Oysa İV kontrast madde maruziyeti sonrası böbrek fonksiyonlarındaki bozulma 48. saatten sonra da ortaya çıkabilir. Bu yüzden geç dönemde ortaya çıkabilen KMN'ni tespit edememiş olabiliriz. Çalışmamızda iyonik düşük ozmolaliteli ioxaglate kullanıldı. Benzer hasta sayısı ile, ve benzer şekilde dizayn edilmiş çalışmalarda noniyonik kontrast madde kullanılmış idi. Çalışmamızda KMN insidansının çok az oranda daha yüksek olmasının sebeplerinden birisi iyonik düşük ozmolaliteli kontrast madde kullanmamız olabilir. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalardan sadece beş tanesinin bazal kreatinin düzeyi  $\geq 2$  mg/dl idi. Bu yüzden çalışmamızın sonuçları ile bazal böbrek yetersizliği daha ciddi olan hastalar üzerinde NAC'in nasıl etki edeceğine dair bir yorum yapılamamaktadır.

**Sonuç:** Bazal böbrek fonksiyonları hafif-orta düzeyde bozuk olan, koroner anjiyografi/anjyoplasti yapılması planlanan hastalarda, KMN'ni önlemek amacıyla günde iki kez oral 600 mg NAC'in üç gün boyunca kullanılmasının %0.09 salin ile hidrasyona ilaveten anlamlı bir faydası gösterilemedi. Kullanılan kontrast madde miktarı arttıkça işlem sonrası serum kreatinin düzeyi de artmaktadır. Hastaların NAC alıp almadığına bakmaksızın; kontrast madde maruziyeti öncesi ve sonrası yapılan İV hidrasyon ile, düşük doz kontrast madde kullanıldığında serum kreatinin düzeyindeki net değişiklik azalma eğiliminde iken yüksek dozda kontrast madde kullanıldığında serum kreatinin düzeyindeki net değişiklik artma eğiliminde idi. KMN'nin halihazırda belirgin bir tedavi şekli yoktur, yüksek riskli hastalarda İV hidrasyon yapılması gereklidir. KMN gelişmesinde en önemli faktörlerden birisinin kullanılan opak madde miktarı olduğu kesinlikle unutulmamalı, kateter laboratuvarında mümkün olan en küçük dozda kontrast madde kullanılmalıdır. NAC'in KMN'ni önlemek amacıyla profilaktik olarak kullanılmasının faydalı olduğu tam olarak kanıtlanamamıştır. Ancak, KMN'ni önlemede etkili olduğu kanıtlanmış başka bir ilaç olmadığı için, ucuz, güvenilir ve iyi tolere edilen bir ilaç olduğu için bu amaçla NAC'in yaygın bir şekilde kullanılması kabul edilebilir gibi gözükmektedir. En etkili NAC dozunu, NAC'den en çok fayda görece hasta grubunu tespit edebilmek için iyi dizayn edilmiş, daha büyük hasta grupları üzerinde yapılmış, prospektif, randomize plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

## ÖZET

### **Hafif-Orta Düzeyde Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olanlarda Koroner Anjiyografi için Radyokontrast Madde Kullanımı ve Asetilsisteinin Etkileri**

Kontrast madde nadiren hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetersizliğine neden olabilir. Kontrast madde nefropatisi (KMN), böbrek yetmezliğinin diğer nedenlerinin yokluğunda intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen böbrek fonksiyonlarındaki akut azalma olarak tanımlanır. Koroner anjiyografi/girişim yapılan seçilmemiş hasta grubundaki KMN insidansı yaklaşık %14.5 kadardır. KMN'ni önlemede N-Asetilsisteinin etkinliği tam belli değildir.

KMN'ni önlemek amacıyla koroner anjiyografi/girişim yapılan hafif-orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda, intravenöz hidrasyona ek olarak verilen oral N-Asetilsisteinin sadece intravenöz hidrasyondan daha üstün olup olmadığını araştırdık.

Koroner anjiyografi/girişim yapılması planlanan, hafif-orta derecede böbrek yetersizliği (serum kreatinin konsantrasyonu  $\geq 1.4$  mg/dl ve kreatinin klirensi  $< 60$  ml/dakika) olan ardışık 99 hasta çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba randomize edildi. Çalışma grubuna intravenöz %0.9 serum fizyolojik ve asetilsistein (oral 600 mg, günde iki kez) verildi. Kontrol grubuna %0.9 serum fizyolojik ve plasebo verildi. Tüm hastalarda iyonik düşük ozmolar kontrast madde kullanıldı. Bazal serum kreatinin konsantrasyonları ile kontrast madde verdikten 48 saat sonraki serum kreatinin konsantrasyonları karşılaştırıldı.

Kullanılan kontrast madde miktarı çalışma grubunda  $115.5 \pm 36.2$  ml, kontrol grubunda  $128.0 \pm 38.8$  ml idi ( $p=0.10$ ). Bazal serum kreatinin konsantrasyonları da her iki grupta benzer idi (çalışma grubunda  $1.60 \pm 0.18$  mg/dl, kontrol grubunda  $1.53 \pm 0.19$  mg/dl,  $p=0.09$ ). Çalışma grubunda serum kreatinin konsantrasyonunda net  $0.08 \pm 0.26$  mg/dl'lik bir azalma görülürken kontrol grubunda serum kreatinin konsantrasyonunda net  $0.05 \pm 0.44$  mg/dl'lik bir artış görüldü ( $p=0.10$ ). KMN insidansı çalışma grubunda %14, kontrol grubunda %18.4 idi ( $p=0.38$ ). Serum kreatinin konsantrasyonundaki net değişiklik ile kullanılan kontrast madde miktarı arasında hem çalışma grubunda ( $r=0.57$ ,  $p<0.001$ ) hem de kontrol grubunda ( $r=0.60$ ,  $p<0.001$ ) anlamlı



bir korelasyon vardı. 133 ml'den daha düşük doz kontrast madde kullanılan hastaların altgrup analizinde; çalışma grubunda 35 hastanın hiçbirisinde KMN gelişmez iken kontrol grubunda 34 hastadan sadece birinde KMN gelişti ( $p=0.49$ ). 133 ml'den daha yüksek doz kontrast madde kullanılan hastaların altgrup analizinde; çalışma grubunda 15 hastanın 7'sinde (%46) KMN gelişir iken kontrol grubunda 15 hastadan 8'inde (%53) KMN gelişti ( $p=0.50$ ).

KMN'ni önlemek amacıyla koroner anjiyografi/girişim yapılan hafif-orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda, intravenöz hidrasyona ek olarak verilen oral N-Asetilsistein intravenöz hidrasyondan daha üstün değildir.

**Anahtar sözcükler:** Asetilsistein, Kontrast madde nefropatisi, Koroner anjiyografi

## SUMMARY

### **Radiocontrast Agent Usage in Patients with Mild to Moderate Renal Disease and Effects of Acetylcysteine: A Coronary Angiographic Study**

Contrast media can lead to acute renal failure that may occasionally require hemodialysis. Radiocontrast-induced (CIN) nephropathy is commonly defined as an acute decline in renal function after the administration of intravenous radiocontrast agents, in absence of other causes. CIN is reported to occur in as many as 14.5% of unselected patients undergoing coronary angiography/intervention. The efficacy of N-Acetylcysteine for preventing CIN is uncertain.

We sought to evaluate whether the prophylactic administration of acetylcysteine plus intravenous hydration is superior to intravenous hydration alone in prevent of CIN in patients with mild to moderate renal insufficiency who undergo elective coronary angiography/intervention.

Ninety-nine consecutive patients with impairment of renal function (serum creatinine concentration  $\geq 1.4$  mg/dl and estimated creatinine clearance  $< 60$  ml/min) undergoing coronary angiography/intervention, were randomly assign to receive 0.09% saline intravenously and acetylcysteine (600 mg orally twice daily; study group, n=50) or 0.09% saline intravenously alone and placebo tablets (control group, n=49) before and after contrast dye administration. All patients received ionic, low-osmolality contrast agent. Baseline and 48-hr serum creatinine concentrations were compared between two groups before and after cardiac catheterization.

The volume of contrast used was similar for two groups ( $115.5 \pm 36.2$  ml in study group vs.  $128.0 \pm 38.8$  ml in control group:  $p=0.10$ ) The baseline serum creatinine concentrations were similar for two groups ( $1.60 \pm 0.18$  mg/dl in study group vs.  $1.53 \pm 0.19$  mg/dl in control group:  $p=0.09$ ). A mean change in serum creatinine of  $-0.08 \pm 0.26$  mg/dl for the study group vs.  $0.05 \pm 0.44$  mg/dl for the control group ( $p=0.10$ ) was observed at 48 hr. The incidence CIN was 14% in the study group vs. 18.4% in the control group ( $p=0.38$ ). There was a significant, direct correlation between the absolute change in serum creatinine concentration and the amount of contrast agent both study group ( $r=0.57$ ,  $p<0.001$ ) and in control group ( $r=0.60$ ,

$p < 0.001$ ). In the subgroup with a low ( $< 133$  ml) contrast dose, renal function deterioration occurred in 1 (3%) of 34 patients in control group and in 0 of 35 patients in study group ( $p = 0.49$ ). In the subgroup with a high ( $\geq 133$  ml) contrast dose, renal function deterioration occurred in 8 (53%) of 15 patients in control group and in 7 (46%) of 15 patients in study group ( $p = 0.50$ ).

In patients with mild to moderate renal insufficiency who undergo elective coronary angiography/intervention, acetylcysteine along with intravenous fluids, is as effective as fluids alone in the prevention of CIN.

**Key Words:** Acetylcysteine, Contrast-nephropathy, Coronary angiography

**KAYNAKLAR**

1. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 22E–26E.
2. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR* 1981; 136: 859–861.
3. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243–248.
4. Rihal CS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-64.
5. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177–182.
6. Mehran R, Ashby DT. Radiocontrast-induced acute renal failure: allocations and outcomes. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2(Suppl 1): S9–S13.
7. Heyman SN, Reichman J, Brezis M: Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34:685-691.
8. Katzberg RW: Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204:297-312.
9. Hill JA, Lambert CR, Pepine CJ: Radiographic contrast agents. In Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR: *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994,p 192.
10. Salem DN, Findlay SR, Isner JM, et al: Comparison of histamine release effects of ionic and nonionic radiographic contrast media. *Am J Med* 1986; 80: 382.
11. Schwab S, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: A randomized study of the nephrotoxicity of ionic versus nonionic contrast following cardiac catheterization. *N Engl J Med*. 1989;320: 149.
12. Bashore TM, Davidson CJ, Mark DB, et al: Iopamidol use in the cardiac catheterization laboratory: A retrospective analysis of 3313 patients. *Cardiology*5 (Suppl):6, 1988.
13. Younathan CA, Kaude JV, Cook MD, et al: Dialysis is not indicated immediately after administration of nonionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:969-971.
14. Solomon RC, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–1420.
15. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. Results of the P.R.I.N.C.E. study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:403-411.
16. Olieff A, Lumbreras C, Mateo S, et al: Calcium channel blockage minimizes the renal toxicity of radiocontrast agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12(Suppl):164-5.

17. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, et al: Prevention of radiocontrast media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:1030-1036.
18. Russo D, Testa A, Della Volpe L, et al: Randomized prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of calcium channel blocker. *Nephron* 1990; 55:254-257.
19. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 59–65.
20. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 17–22.
21. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998; 11: 151–156.
22. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1146–1149.
23. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999; 83: 260–263.
24. Huber W, Jeschke B, Page M, et al. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med.* 2001;27:1200-1209.
25. Huber W, Schipek C, Ilgmann K et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol.* 2003 May 15;91(10):1157-62.
26. Yao K, Heyne N, Risler T, Osswald H. The selective adenosine A1 receptor antagonist KW-3902 prevents radiocontrast media-induced nephropathy in rats with chronic nitric oxide deficiency. *Eur J Pharmacol.* 2001;414:99-104.
27. Hans B, Hans SS, Mittal VK, et al. Renal functional response to dopamine during and after arteriography in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology.* 1990;176:651-654.
28. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, et al. Contrast-induced nephropathy: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res.* 1992;53:317-320.
29. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans. *Ren Fail.* 1993;15:61-68.
30. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast-induced acute renal failure. A randomised study. *Int J Cardiol.* 1996;53:233-236.
31. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, et al. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg.* 1998;64:432-436.
32. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1682-1688.

33. Kini AS, Mitre CA, Kamran M, et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol.* 2002;89:999-1002.
34. Kini AS, Mitre CA, Kim M, et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Cath Cardiovasc Interv.* 2002;55:169-173.
35. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, et al. Fenoldopam mesylate blocks reduction in renal plasma flow after radiocontrast dye: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J.* 2002;143:894-903.
36. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Cath Cardiovasc Interv.* 2002;57:279-283.
37. Stone GW, McCullough P, Tumlin J, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2284-2291.
38. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000;57:1675-1680.
39. Kurnik BR, Weisberg LS, Cuttler IM, et al. Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 27–36.
40. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674–680.
41. Koch JA, Plum J, Grabensee B, et al. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:43-49.
42. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J.* 1999;51:521-526.
43. Ömer Toprak, Dr. Mustafa Cirit, Dr. Serdar Bayata ve ark. Koroner Anjiyografi Yapılan Hastalarda İşlem Öncesi Verilen Kaptoprilin Kontrast Madde Nefropatisi Üzerine Etkisinin Araştırılması - Orijinal Araştırma. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003 Jun;3(2):98-103.
44. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000; 343: 180-184.
45. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW: Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol.* 2002; 89: 356-358.
46. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF: Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289: 553-558.
47. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P: Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1383-1388.

48. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ: A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: The RAPPID study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 2114-2118.
49. Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, Dutka P, Marzo K, Maesaka JK, Fishbane S: A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002;62: 2202-2207.
50. Boccacandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S: Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58:336-341.
51. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B: Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 298-303.
52. Goldenberg I, Jones M, Metetzki S, Shecter M, Agranet O, Har-Zahev Y, Ellan D, Guetta V: Contrast-associated nephropathy and clinical outcome of patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Lack of additive benefit of acetylcysteine to saline hydration [Abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 537A.
53. Oldemeyer JB, Cichowski EK, Wurdeman RL, Packard KA, Biddle WP, Mooss AN: Prophylactic acetylcysteine is not effective in preventing contrast-induced nephropathy following coronary angiography [Abstract]. *Am J Heart.* 2003; 146: E23.
54. Sones FM, Shirey EK: Cine coronary arteriography. *Med Concepts Cardiovasc Dis* 31: 735, 1962.
55. Scanlon P, Faxon D, Audet A, et al: ACC/AHA Guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 33: 1756-1824, 1999.
56. Baim DS and Grossman. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 35-69, 2000.
57. Coronary Artery Surgery Study (CASS): A randomized trial of coronary artery surgery: Survival data. *Circulation* 1983;68:939-50.
58. Klinkle WP, Kubac G, Talibi T, et al: Safety of outpatient catheterizations, *Am J Cardiol* 1985; 56:639-41
59. Johnson LW, Krone R: Cardiac catheterization 1991: A report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. (SCA&I) *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;28: 219-20.
60. Laskey W, Boyle J, Johnson LW and the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions: Multivariable model for prediction of risk of significant complication during diagnostic cardiac catheterization. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;30:185.
61. McCann RL, Schwartz LB, Pieper KS. Vascular complications of cardiac catheterization. *J Vasc Surg* 1991; 14: 375.
62. Davidson CJ, Hlatky M, Morris GG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119

63. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. Contrast-media associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; 17: 15–26.
64. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med* 1995; 150: 1237–1242.
65. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 2000; 216: 481–484.
66. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al: Nephrotoxicity of high-osmolality vs low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992; 182:649-655.
67. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al: Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41:1274-1279.
68. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375
69. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–149.
70. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519–521.
71. Ide JM, Lancelot E, Pines E, Corot C. Prophylaxis of iodinated contrast media-induced nephropathy: a pharmacological point of view. *Invest Radiol.* 2004 Mar;39(3):155-70.
72. Deray G, Martinez F, Cacoub P, et al: A role of adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast media induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990; 10:316-322.
73. Osswald H, Spielman WS, Knox FG. Mechanisms of adenosine-mediated decrease in glomerular filtration rate in dogs. *Circ Res* 1978; 43:465-469.
74. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, et al: Radiocontrast induced endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:58-65.
75. Agmon Y, Dinour D, Brezis M: Disparate effects of adenosine A-1 and A-2 receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 1993; 265:F802-F806.
76. Arend LJ, Bakris GL, Burnett Jr: JC, Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110:406-411.
77. Bakris GL, Burnett Jr: JC, A role of calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27:465-468.
78. Smith MW, Ambudkar IS, Phelps PC, et al: HgCl<sub>2</sub>-induced changes in cytosolic Ca<sup>2+</sup> of cultured rabbit renal tubular cells. *Biochim Biophys Acta* 1987; 931:130-142.
79. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, et al: Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidney. *J Clin Invest* 1991; 88:390-395.
80. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al: Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94:1069-1075.
81. Jabs K, Zeidel ML, Silvia P: Prostaglandin E<sub>2</sub> inhibits Na-K ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1989; 257:F424-F430.
82. Lear S, Silvia P, Kelly V, et al: Prostaglandin inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1990; 258:F1372-F1378.



83. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH: Determinants of intrarenal oxygenation I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994; 267:F1059-F1062.
84. Liss P, Nygren A, Olsson U, et al: Effects of contrast media and mannitol on renal blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49:1268-1275.
85. Baliga R, Ueda N, Walker PD, et al: Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:465-477.
86. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM: Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents-a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343:210-212.
87. Postlethwaite AE, Kelley WN: Uricosuric effects of radiocontrast agents: study in man of four used preparations. *Ann Intern Med* 1971; 74:845-852.
88. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36: 370-740.
89. Solomon R: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53:230-242.
90. Venkatesan J, Henrich WL: Atheroembolic renal disease. In: *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*, 4th ed. (Ed. Glassock RJ), Mosby, St. Louis, 1998, pp 274-279.
91. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 713-727
92. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47:254-261.
93. Liss P: Effects of contrast media on renal microcirculation and oxygen tension. An experimental study in the rat. *Acta Radiol Suppl* 1997; 409:1-29.
94. Barrett BJ, Carlisle EJ: Meta analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolarity iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-178.
95. Carraro M, Malalan F, Antonione R, et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol*. 1998;8(1):144-7.
96. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):491-9.
97. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al: Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86:649-652.
98. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, et al. PREPARED: PREParation for Angiography in RENal Dysfunction. A randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114: 1570-1574.
99. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 11;162(3):329-36.
100. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, et al. Mannitol therapy revisited. *Kidney Int*. 1997;51:886-894.
101. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1994;45:259-256.

102. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail.* 1996;18:639-646.
103. Vliestra RE, Nunn CM, Narvarte J, et al. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J.* 1996;132:1049-1050.
104. Hayashi, Nagahama, Oka K, et al. Disparate effects of calcium antagonists on renal microcirculation. *Hypertens Res.* 1996;19:31-36.
105. Fassi A, Sangalli F, Colombi F, et al. Beneficial effects of calcium channel blockade on acute glomerular hemodynamic changes induced by cyclosporine. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:267-275.
106. Rodicio JL. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35:S7-S11.
107. Wang YXJ, Jia YF, Chen KM, et al. Radiographic contrast media-induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol.* 2001;74:1103-1108.
108. Frishman WH. Calcium channel blockers. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, eds. *Cardiovascular Pharmacotherapeutics.* New York: Mc Graw-Hill; 1998:73-106.
109. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, et al. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1275-1283.
110. Bell PD, Reddington M. Intracellular calcium in the transmission of the tubuloglomerular feed-back signals. *Am J Physiol.* 1983;245:F25-F32.
111. Thomson SC. Adenosine and purinergic mediators of tubuloglomerular feedback. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11:81-86.
112. Lancelot E, Ide JM, Laclede C, et al. Effects of two dimeric iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs. *Invest Radiol.* 2002;37:368-375.
113. Erley CM, Heyne N, Burgert K, et al. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy by adenosine antagonists in rats with chronic nitric oxide deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1125-1132.
114. Lameire N, Vanholder R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:S20-S32.
115. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.* 1996;50:4-14.
116. Singer I, Epstein M: In depth review: potential of dopamine A-1 agonist in the management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:743-755.
117. Pollock DM, Polakowski JS, Wegner CD, et al. Beneficial effect of ETA receptor blockade in a rat model of radiocontrast-induced nephropathy. *Renal Failure* 1997; 19: 753-761.
118. Oldroyd SD, Morcos SK. Endothelin: what does the radiologist need to know? *Br J Radiol.* 2000;73:1246-1251.
119. Benigni A, Perico N, Remuzzi G. Endothelin antagonists and renal protection. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35(Suppl. 2):S75-S78.
120. Clark BA, Kim D, Epstein FH. Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:82-86.

121. Brooks DP, DePalma PD. Blockade of radiocontrast-induced nephrotoxicity by the endothelin receptor antagonist, SB 209670. *Nephron*. 1996;72:629-636.
122. Bird JE, Giancarli MR, Megill JR, et al. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:1153-1157.
123. Onozato ML, Tojo A, Goto A, Fujita T, Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB. *Kidney Int* 2002; 61: 186-94.
124. Munzel T, Keaney JF . Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? *Circulation* 2001; 104: 1571-4.
125. Blum M, Yachnin T, Wollman Y, et al. Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure. *Nephron*. 1998;79:265-268.
126. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, et al. Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure. *Am J Nephrol*. 2003;23:91-95.
127. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med*. 2000;109:655-678.
128. Stohs SJ. The role of free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1995;6:205-228.
129. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev*. 1998;3:114-127.
130. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med*. 1989;6:593-597.
131. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, et al. Effects of N-acetyl-L-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock. *Eur Surg Res*. 1995;27:292-300.
132. Yip L, Dart RC: A 20-hour treatment for acute acetaminophen overdose. *N Engl J Med*. 2003;348: 2471-2472.
133. Ardissino D, Merlini PA, Savonitto S, Demicheli G, Zanini P, Bertocchi F, Falcone C, Ghio S, Marinoni G, Montemartini C, Mussini A: Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 941-947.
134. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J: Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*. 2003;17:1195-1214.
135. Nayak DU, Karmen C, Frishman WH, Vakili BA: Antioxidant vitamins and enzymatic and synthetic oxygen-derived free radical scavengers in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Heart Dis*. 2001;3: 28-45.
136. Harada D, Naito S, Kawauchi Y, Ishikawa K, Koshitani O, Hiraoka I, Otagiri M: Determination of reduced, protein-unbound, and total concentrations of N-acetyl-L-cysteine and L-cysteine in rat plasma by postcolumn ligand substitution high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*. 2001; 290: 251-259.
137. Moldeus P, Cotgreave IA: N-acetylcysteine. *Methods Enzymol*. 1994; 234: 482-492.
138. Shan XQ, Aw TY, Jones DP: Glutathione-dependent protection against oxidative injury. *Pharmacol Ther*. 1990; 47: 61-71.

139. Scaduto RC, Martin VH: Elevation of renal glutathione enhances ischemic injury. *Renal Physiol Biochem.* 1991; 14: 259-270.
140. Girouard H, Chulak C, Wu L, Lejossec M, de Champlain J: N-acetylcysteine improves nitric oxide and alpha-adrenergic pathways in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 16: 577-584, 2003
141. Conesa EL, Valero F, Nadal JC, Fenoy FJ, Lopez B, Arregui B, Salom MG: N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281: R730-R737.
142. Heyman SN, Goldfarb M, Shina A, et al. N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney Int.* 2003;63:634-641.
143. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney International.* 2004.; 65: 1366-74.
144. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatine clearance from serum creatine. *Nephron.* 1976; 16: 31-41.
145. Isenbarger DW, Kent SM and O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol.* 2003 15;92(12):1454-8.
146. Baker CS, Baker LR. Prevention of contrast nephropathy after cardiac catheterisation. *Heart* 2001; 85: 361-2.
147. Mason RA, Arbeit LA, Giron F. Renal dysfunction after arteriography. *JAMA.* 1985; 253: 1001-4.