

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ  
KARDİYOLOJİ ABD



**KONTRAST NEFROPATİ GELİŞİMİNİ ENGELLEMEDE 3 PROTOKOLÜN  
KARŞILAŞTIRMASI; SODYUM BİKARBONAT, SODYUM  
BİKARBONAT+NAC, SODYUM BİKARBONAT+NAC+ TEOFİLİN**

(KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ)

DR. FATMA NİHAN TURHAN

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. BARIŞ ÖKÇÜN

İSTANBUL 2010

## ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince ve tezimin gerçekleştirilmesinde destek ve teşviklerini esirgemeyen, her zaman yapıcı katkılarda bulunan hocam

Sayın Doç. Dr. Barış Ökçün'e,

Doç. Dr. Cengizhan Türkoğlu'na, Prof. Dr. Kazım Murat Ersanlı'ya, Prof. Dr. Zerrin Yiğit'e ve Uzm. Dr. Murat Başkurt'a, şükranlarımı sunarım.

Asistanlık süresi boyunca ve tezimin yazımında maddi ve manevi desteğini aldığım Dr. İlker Murat Çağlar'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

KONULAR	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	8
MATERYAL VE METOD.....	47
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	41
SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR.....	46

## KISALTMALAR

KAH : Koroner arter hastalığı

KAG: Koroner anjiyogram

EKG : Elektrokardiogram

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LDL : (Low Density Lipoprotein), düşük yoğunluklu lipoprotein

HT : Hipertansiyon

DM : Diabetes mellitus

HL : Hiperlipidemi

MI: Miyokardiyal infarktüs

BY: Böbrek yetersizliği

KBY: Kronik böbrek yetersizliği

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

NAC: N-asetil sistein

NSAID: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

KN: Kontrast nefropati

PAH: Periferik arter hastalığı

NYHA: New York kalp birliği

SVO: Serebrovasküler olay

VT: Ventriküler fibrilasyon

VF: Ventriküler fibrilasyon

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

iv: intravenöz

MDRD: Modification of diet in renal disease

FK: Fonksiyonel kapasite

AKS: Akut koroner sendrom

PKG: Perkutan koroner girişim

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Yapılan çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranınının 1990 yılından 2020 yılına kadar, % 28.9'dan % 36.3'e yükseleceğini göstermektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde; 2020 yılında koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (2). Sistemik hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve diyabet koroner arter hastalığı için iyi tanımlanmış major risk faktörleridir. Koroner kalp hastalığı klinik olarak ortaya çıktıktan sonra uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri belirli olup oldukça yüksek bir maliyet getirmektedir. (2).

Koroner anjiyografi (KAG), koroner arter hastalığının tanısında kesin tanı yöntemidir. İşlem ile ilgili komplikasyonlar nadir olmakla birlikte hastanın durumuna, operatörün deneyimine ve işlemin tipine göre değişmektedir (3,4,5). Komplikasyon oranı %1-2 olarak bildirilmektedir (4,5). En önemli komplikasyonlar ölüm, miyokard infarktüsü (Mİ), serebrovasküler olaylar (SVO), aritmiler, vasküler komplikasyonlar ve kontrast nefropatisi (KN)'dir (4).

Kontrast nefropatisi ilk kez 1960 yılında tanımlanmış olup hastaneden kazanılmış akut böbrek yetersizliği nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır (6,7,8). Sıklığı kontrasta maruz kalan kişilerde % 1-15 arasında olup böbreklerin fonksiyon durumuna göre farklılıklar göstermektedir (6,8,9). Normal böbrek fonksiyonları varlığında %2'nin altında gözlenirken, hafif derecede böbrek yetersizliğinde %5, ciddi böbrek yetersizliğinde ise %50'lere kadar yükselebilmektedir (6,8,9). Kontrast nefropatisi kontrasta maruz kalıdıktan 48 saat sonra bakılan serum kreatinin seviyesinde 0.5 mg/dl ya da bazal değere göre %25'in üzerinde bir artışın olması olarak tanımlanmaktadır (6,8,9). Kontrast nefropatisi gelişen bir kişide kontrasta maruz kalıdıktan sonraki 24. saat de serum kreatinin değeri yükselmeye başlar, 5. günde pik yapar ve genellikle 10 gün içinde normal değerlere döner (6,8,9).

Kontrast nefropatisi, KAG yapılan hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaya uygun bir yaklaşımla nefropati gelişimi önlenabilir. Bugün KN'den

korunmak için en popüler strateji; optimal hidrasyon, düşük/izo-ozmolar kontrast madde kullanımı, kontrast miktarının az tutulması ve oral/iv. N-asetilsistein kullanımınıdır. Bu popüler stratejiye rağmen günümüzde nefropati riski istenildiği kadar azaltılamamıştır (6). Hidrasyon amacıyla önceleri %0.9 NaCl kullanımı önplandayken, son yıllarda yapılan çalışmalarda sodyum bikarbonatın %0.9 NaCl'ye göre nefropati gelişme riskini daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle 2007 yılından itibaren %0.9 Na Cl yerine sodyumbikarbonat kullanımı önerilmektedir (6). Biz tezimizde, KN gelişme riski olan hastalarda (tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <60ml/dk) daha önce araştırılmamış olan 3 stratejiyi (Sodyumbikarbonat, sodyumbikarbonat+NAC ve sodyumbikarbonat+NAC+teofilin) karşılaştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Aterosklerotik hastalığın en ciddi tutulum yeri koroner arterler olup yine en ciddi klinik yansıması koroner arter hastalığıdır. Günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avusturalya'da düşmekte, Doğu Avrupa ve Asya'da ise artmaktadır. Koroner arter hastalığı prevalansının azalmasında, bu toplumlarda sigara, kolesterol ve hipertansiyon ile savaşın büyük katkısı olmuştur (10). Riskin arttığı toplumlarda ise obezite ve diğer çevresel etmenlerde olumsuz yönde gidiş gözlenmiştir. Bugüne dek yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda KAH'a yol açan çok sayıda risk faktörü iyi tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığı tanısında anamnez, fizik muayene ve EKG temeli teşkil eder. Bu temelden hareketle, girişimsel olmayan ve girişimsel yöntemlerden yararlanma kararına varılır (10).

Egzersiz testi, ambulatuar EKG izlemesi, miyokard perfüzyon görüntülemesi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi tanı koymada ve prognozu belirlemede sıklıkla uygulanmaktadır. Bunların içerisinde altın standart yöntem KAG'dır (3,4,5).

KAG ilk kez 1948 yılında Sones tarafından geliştirilmiştir. Ricketts ve Abrams'in 1962'deki raporlarına göre 1953'te Seldinger tarafından geliştirilen perkütan arteriyel kateterizasyon koroner arterleri incelemek için ilk kez kullanılmıştır(11). Kateterlerin modifikasyonu 1967 yılında Amplatz ve ark. (12) ve Judkins (13) tarafından yapılmıştır. Koroner arter darlığının anatomik önemini göstermede günümüzde en geçerli ve en güvenilir yöntemdir.

KAG sırasında nadirde olsa çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir (3,4,5). Komplikasyon sıklığını etkileyen en önemli faktörler hastaya ve operatöre bağlı olanlardır. Hastaya ait kabul edilen faktörler; yaş, fonksiyonel kapasite (FK), çok damar hastalığı, ana koroner arter lezyonu, kalp kapak hastalıkları, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periferik arter hastalığı (PAH) ve böbrek yetersizliği (BY)'dir (Tablo I). Operatöre bağlı en önemli faktör deneyimken, diğer bir önemli faktör ise gereksiz işlemlerden kaçınmaktır (3,4,5).



**Tablo1. Koroner anjiyografide komplikasyon sıklığını etkileyen hastaya ait faktörler**

A) Yüksek genel medikal risk

- Yaş > 70
- Konjenital kalp hastalığı
- Morbid obezite
- Debilite veya kaşeksi
- Kontrolsüz diabet
- Hipoksi
- Ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı

B) Yüksek kardiyak risk

- Sol ana koroner / 3 damar hastalığı
- Sınıf 4 fonksiyonel kapasite
- Ciddi mitral/aort kapak hastalığı
- Mekanik protez kapak
- Ejeksiyon fraksiyonu < % 35
- Efor testinde yüksek risk
- Pulmoner hipertansiyon
- Böbrek yetersizliği ( kreatinin > 1.5 mg/dl )

C) Yüksek vasküler risk

- Antikoagülan kullanımı
- Kanama diyatezi
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Ciddi aort yetersizliği
- Ciddi pulmoner hipertansiyon
- Yakın zamanda geçirilmiş inme

Koroner anjiyografi sırasında gözlenen komplikasyon oranı %1-2 olarak bildirilmektedir (4,5). New York kalp birliği (NYHA) evre IV, çok damar hastalığı ve BY

olan hastalarda major komplikasyon gelişme riski % 2.5, olmayanlarda ise % 0.03 oranında saptanmıştır (4,5). En önemli komplikasyonlar ölüm, Mİ, serebrovasküler olaylar (SVO), aritmiler, vasküler komplikasyonlar ve kontrastın oluşturduğu yan etkiler olarak sayılabilir (4) (Tablo 2).

<b>Tablo 2. Koroner anjiyografi komplikasyonları</b>	
<b>Komplikasyon</b>	<b>SCAI* Verileri (%)</b>
1.Ölüm	0.11
2.Miyokard İnfarktüsü	0.05
3.Serebrovasküler Olaylar	0.07
4.Aritmiler	0.38
5.Vasküler Komplikasyonlar	0.43
6.Kontrastın Yan Etkileri	0.37
7.Diğer	0.28
Toplam	1.69
<b>SCAI*: Society for cardiac angiography and intervention</b>	

### **KONTRAST AJANLARIN YAN ETKİLERİ**

Kontrast ajanların en sık gözlenen yan etkileri 4 ana başlık altında incelenebilir (Tablo 4) (3,4,14).

---

#### **Tablo 4. Radyokontrast ajanlarla oluşan yan etkiler**

---

##### **1.Hiperosmolariteye bağlı gelişenler**

###### Genel

Bulantı, kusma, sıcaklık hissi

###### Elektrofizyolojik

Bradikardi (asistoli, kalp bloğu)

---

---

Sinüs taşikardisi

Ventriküler taşikardi

Ventriküler fibrilasyon

### Hemodinamik

Hipotansiyon (kardiyak depresyon, vazodilatasyon)

Kalp yetersizliği (kardiyak depresyon, artmış intravasküler volüm)

---

## **2.Aşırı duyarlılık (anafilaktik) reaksiyonları**

I. derece: Bulantı, kusma, hışırtı veya vertigodan oluşan tek atak

II. derece: Tekrarlayan bulantı-kusma atakları, ateş ve döküntü

III. derece: Kardiyojenik şok, bronkospazm, anjiyo-ödem, konfüzyon, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmiler, akciğer ödemi

---

## **3.Hipertiroidi**

---

## **4.Kontrast nefropatisi**

---

### **1.HİPEROSMOLARİTEYE BAĞLI GELİŞEN YAN ETKİLER**

Hiperosmolariteye bağlı gelişen yan etkiler koroner anjiyografi esnasında sık gözlenmektedir (Tablo 4). Özellikle hiperosmolar kontrast ajanlar vazodilatasyon yaratarak ciddi hipotansiyona yol açabildikleri gibi iv volüm artışına yol açarak KY'nin kötüleşmesine yol açabilmektedirler. Günümüzde hiperosmolar kontrast ajan kullanımı azaldığından bu yan etkiler eski sıklıkta gözlenmemektedir (4,5,14).

### **2.AŞIRI DUYARLILIK (ANAFİLAKTİK) REAKSİYONLARI**

Koroner anjiyografi sırasında kullanılan lokal anestezi maddeye, kontrast ajana ve protamin sülfata bağlı olarak hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilmektedir.

Lokal anestezi maddeye bağlı alerjik reaksiyonlar, ester gurubu taşıyan eski ajanlarda (prokain), amid gurubu taşıyan yeni ajanlara (lidokain, bupivakain) göre daha sık ortaya çıkmaktadır (4,5,14). Koroner anjiyografi sırasında gözlenen alerjik reaksiyonlar en sık kontrast maddeye ve özellikle de iyod içeren kontrast ajanlara karşı oluşmaktadır. Bu hipersensitivite reaksiyonları (Tablo 4) genellikle ilk 1 saat içinde gelişse de geç dönemde de (1 haftaya kadar) ortaya çıkabilmektedir (4,5,14).

Kontrast ajanın komplemanı aktive etmesi sonucunda bazofil ve mast hücrelerinden histamin ve serotonin gibi maddelerin salınımı ile en sık evre I-II hipersensitivite reaksiyonları görülebileceği gibi evre III hipersensitivite reaksiyonu da %0.001 oranında gözlenebilmektedir (4,5,14).

Atopik hastalıkları olan (bronşiyal astım, penisilin ya da organik iyot içeren deniz ürünlerine karşı alerji varlığında) kişiler artmış riske sahiptirler. Daha önceden kontrast alerjisi gelişmiş olanlarda tekrar görülme olasılığı %15-30 arasında değişmektedir. Ayrıca interlökin-2 tedavisi görenlerde de alerjik reaksiyonlar daha sık gözlenmektedir. Kontrast alerjisi gelişme riski olan tüm hastalara işlemden önce steroid ve histamin reseptör antagonistleri; H1 antagonisti ve opsiyonel olarak H2 antagonistlerinden oluşan profilaksi önerilmektedir (4,5,14). Acil durumlarda işlem öncesi 200 mg hidrokortizon ve 50 mg difenhidramin iv. olarak yapılır (4,5,14).

Uygun ve zamanında yapılan bir profilaksi ile alerjik reaksiyon gelişme riski %15-35'den %5-10'a inerken, ciddi reaksiyon gelişme riski (bronkospazm ve kardiyojenik şok) %1'in altına düşmektedir (4,5,14,15,16,17).

Yeni düşük ve izo-osmolar non-iyonik kontrast ajanların daha önceden iyonik kontrast ajanlarla reaksiyon gelişen hastalarda kullanımı ile çapraz reaksiyon insidansı %1' in altında olup, bu ajanların kullanımı güvenlik sınırını daha da genişletmiştir (18).

### **3.HİPERTİROİDİ**

Kontrast ajanlarda bulunan iyot ötiroid kişilerde genellikle sorun yaratmazken latent bir hipertiroidi varlığında tirotoksikozaya yol açabilir (19). TSH seviyesi düşük olan hastalarda teknesyum tiroid sintigrafisinde teknesyumun geri alımı %1' den az ise bir sorun yaşanmayacağı ve antitiroid ilaçlarla profilaksiye gerek olmadığı bildirilmektedir. TSH seviyesi düşük olan ve tiroid sintigrafisinde teknesyumun geri alımı %1'den fazla ise hastalara verilen kısa süreli metimazol ve/veya perklorat profilaksisi ile tirotoksikoz riskinin azaldığını gösteren küçük çalışmalar bulunmaktadır. Sintigrafi yapılamayan hastalarda TSH seviyesi düşüğe profilaksi önerilir. Profilaktik olarak verilen bu ajanların ne kadar süre ile verilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği olmasa da koroner anjiyografiden 4 hafta sonra bile idrarla iyot atılımının gösterilmesi uzun süreli verilmelimi sorusuna yol açmıştır. Aynı zamanda iyot atılımı böbreklerden olduğundan BY olan

kişilerde tirotoksikoz riski artmaktadır.

#### **4)KONTRAST NEFROPATİSİ**

İlk kez 1960 yılında tanımlanmış olup akut böbrek yetersizliği nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır (20). Sıklığı kontrasta maruz kalan kişilerde % 1-15 arasında olup böbrek fonksiyonlarına göre farklılıklar göstermektedir (20,21,22). Normal böbrek fonksiyonları varlığında %2'nin altında gözlenirken, hafif derecede BY'nde %5, ciddi BY'nde ise %50'lere kadar yükselebilmektedir (20,21,22).

Hastaneden kazanılmış BY olarak da adlandırılan KN, kontrasta maruz kalındıktan 48 saat sonra bakılan serum kreatinin seviyesinde 0.5 mg/dl ya da bazal değere göre %25' in üzerinde bir artışın olması olarak tanımlanmaktadır (20,21,22). KN gelişen bir kişide kontrasta maruz kalındıktan sonraki 24. saat de serum kreatinin değeri yükselmeye başlar, 5. günde pik yapar ve genellikle 10 gün içinde normal değerlere döner. Nadiren beraberinde oligüri gözlenebilir (20,21,22).

Kontrast nefropatisi gelişen hastaların % 0.5-2'si diyalize girmek zorunda kalırken bu hastaların %30-50'sine ömür boyu diyaliz gerekmektedir (20,21,22,23). Diyalize girmek zorunda kalan hastaların hastane içi mortaliteleri % 36 olarak saptanırken bu hastalarda 2 yıllık yaşam %19 olarak tespit edilmiştir.

Kontrast nefropatisi gelişmesi için çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir (20,21,22,23). Bunlar;

- 1.Evre III ve üzeri KBY (tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)
- 2.İleri yaş (>75yaş)
- 3.DM ile beraber proteinüri (>300 mgr/dl), KBY veya hipergliseminin varlığı
- 4.AMI'nin ilk 24 saatinde bulunulması
- 5.Konjestif KY (NYHA Sınıf III/IV veya EF < %50)

6.Sistemik hipotansiyon

7.Periferik arter hastalığı

8.Anemi (Htc  $E < \%39$ , K  $< \%36$ )

9.Hipoalbuminemi, hiponatremi, hipomagnezemi

10.Nefrotoksik İlaçlar (aminoglikozid, vankomisin, siklosporin, nonsteroidantiinflamatuvar ilaçlar, amfoterisin B gibi)

11.Kontrast maddenin cinsi, miktarı ve verilış şekli (intravenöz, intraarteriyel)

Kontrast nefropatisi gelişimi için en fazla riskli kabul edilen grup KBY ile beraber diyabetin varlığıdır. Bu hastalarda nefropati gelişme riski %50'lere kadar yükselirken bunların %15'de diyaliz gerekmektedir (20,21,22,23,24).

Kontrasta maruz kalacak bir kişide mutlaka kreatinin değeri ölçülmelidir. Yalnız kreatinin değerinin böbrek fonksiyonlarını göstermede her zaman güvenli olmadığı bilinmelidir (22,25). Kreatinin değeri diyet, cinsiyet ve kas yoğunluğundan etkilenmekte, aynı zamanda eGFR düşüklüğü kreatinin yükselmesinden çok daha önce oluşabilmektedir. Kadınlar ve yaşlılarda kas kitlesi daha az olduğundan kreatinin değeri BY'ni olduğundan az gösterebilir. Bütün bu nedenlerden dolayı kontrast maddeye maruz kalmadan önce kreatinine güvenilmemeli ve kontrast nefropati gelişme riski olanlarda mutlaka eGFR ölçülmelidir.

eGFR ölçümü bilinen BY ve/veya böbrek hastalığının varlığında, diyabet, hipertansiyon, gut, KY ve ciddi karaciğer hastalığında, 60 yaş üzeri, erkek cinsiyet, nefrotoksik ilaç kullanımında (kemoterapik, furosemid gibi), tek böbrek ve proteinüri varlığında mutlaka yapılmalıdır (22,25).

eGFR direkt olarak, Cockcroft-Gault formülü ile ya da Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü ile ölçülebilir (25). Önerilen MDRD formülü ile ölçümün yapılmasıdır.

MDRD formülü (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>): 186 x serum kreatinin (µmol/L) x yaş (Kadınlar için x 0.742, siyahlar için x1.21 ile çarpılır)

Eğer ölçümle böbrek fonksiyonları arasında bir uyumsuzluk kuşkusu varsa eGFR direkt ölçülmelidir (25). Eğer eGFR ölçülemiyorsa erkekler için kreatinin 1.3 mgr/dl, kadınlar için 1.0 mgr/dl'nin üzeri riskli grup olarak değerlendirilmelidir (21).

### **PATOFİZYOLOJİ**

Kontrast ajanlar böbreğe direkt toksik etkilerinin yanında hiperosmolariteleri nedeniyle böbreklerden su ve tuz atılımını arttırlar (21,22,26). Su ve tuz atılımının artışı glomerüllerden pozitif geri-bildirim ile adenozin salgılanmasına ve böbrek içi vazokonstriksiyona yol açar (21,22,26). Aynı zamanda kontrast ajanlar direkt olarak endotelin salgılanmasını arttırlarken hücre içi kalsiyumun artışına, nitrik oksid yapımının azalmasına dolayısıyla böbrek içi vazokonstriksiyonun daha da artmasına yol açarlar. Böbrek içi vazokonstriksiyonun artışı böbreklerde özellikle medüller bölgede iskemiye yol açarak hem serbest oksijen radikallerinin artışına hem de GFR' nin azalmasına yol açar (21,22,26). Vazokonstriksiyonun ortadan kalkarak renal perfüzyonun sağlanması ile ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve sitokinler de böbrek de doku hasarına yol açmaktadırlar (reperfüzyon hasarı) (26).

### **KONTRAST NEFROPATİSİNDEN KORUNMA**

Kontrast ajana maruz kalacak bir kişide MDRD formülü ile eGFR ölçümü yapılarak risk belirlenmelidir. Eğer eGFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ise oluşabilecek nefropatiye karşı tedbirler alınmalıdır. Bu tedbirler 5 ana başlık altında toplanabilir (6,27,28).

1.İşlem öncesi nefrotoksik ilaçların kesilmesi

2.Hidrasyon

3.Kontrast seçimi

4.Son organ hasarını engellemek için işlemden önce, işlem sırasında ve işlem sonrası farmakoterapi

5.İşlem sonrası bilinçli bir takip

### **1.İşlem öncesi nefrotoksik ilaçların kesilmesi**

eGFR<60ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ise kontrast verilmeden en az 24 saat önce nefrotoksik ilaçlar kesilmelidir (1,2,4). Bu ilaçlar; NSAİ, diüretikler, aminoglikozid, vankomisin, siklosporin, amphoteresin-B ve dipiridamol'dür (3,4,27).

NSAİ ilaçlar böbreklerde prostoglandin-I sentezini azaltarak, dipiridamol ise hücrelere adenozin geri alımını inhibe edip ortamdaki adenozin miktarını arttırarak böbreklerde vazokonstriksiyona yol açarlar. Diüretikler hipovolemiye yol açarken aminoglikozid, vankomisin, siklosporin ve amfoterisin-B ise direkt böbreğe toksik etkileri nedeniyle kontrast ajana maruz kalınmadan 24 saat önce mutlaka kesilmelidirler (21,29).

Metformin BY'nde kontraendikedir (29). Kreatinin değeri erkeklerde 1.5 mgr/dl, kadınlarda 1.4 mgr/dl'nin üzerinde ise verilmemelidir. Kontrast nefropatisine yol açmasa da akut BY gelişimi metformin kullanan kişilerde laktik asidoz riskini arttırmaktadır (29). Metforminin yarılanma ömrü 1.5-4.9 saattir ve % 90'ı 12 saatte vücuttan atılır (29). Bu nedenle böbrek fonksiyonları normal olan bir kişide metforminin işlemden bir gün önceki akşam alınmasında bir sakınca olmadığı gibi kan glukoz seviyesinin de kontrolü sağlanmış olur. Böylece KN oluşumu için bir risk olan glikoz yüksekliğinin de kontrolü sağlanmış olur. Böbrek fonksiyonları normal bir kişide metformin işlem günü kesilir ve 48 saat sonra eğer böbrek fonksiyonlarında bir değişiklik olmamış ise tekrar başlanır (29). Böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda kontraendike olmasına rağmen eğer metformin kullanımı var ise ilaç işlemden 48 saat önce kesilmelidir.

### **2.Hidrasyon**



Kontrast ajanlar böbrek tübüllerinde çökerek lümen içi tıkanmalara ve epitelin nekroza uğramasına yol açmaktadırlar (3,4,27). Hidrasyon kontrastın dilüsyonunu sağlar ve böylece tubülüslerde çökmesini engellerken, osmolaritenin azalması ile nitrik oksit yapımı da artmaktadır. Hidrasyon sağlanırken özellikle %0.9 NaCl seçilmesi ile distal nefronlara Na sunumunun artışı ile RAAS aktivitesinin azalması sağlanabilmektedir (3). Kontrast nefropatisinden korunmada en etkili strateji hidrasyondur. Ancak; optimal sıvı rejimi netlik kazanmış değil. Çoğu çalışma %0.9 NaCl ile yapılmış. Ama KN patogenezinde serbest radikallerde önemli rol oynar. Sodyum bikarbonat; antioksidan etkileri olan, serbest radikal savaşıcısı olarak da bilinen bir ajandır. Ayrıca idrarı ve renal medullayı alkalize ederek, kontrastın yarattığı asidik ortamı değiştirir, serbest radikal oluşumunu azaltır ve böbreği oksidan hasardan korur (30,31,32,33). Son yıllarda yapılan çalışmalarda sodyum bikarbonatın %0.9 NaCl'e göre nefropati gelişme riskini daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Masuda ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada sodyumbikarbonat+NAC kullanılan hastaların %7 sinde nefropati gelişirken NaCl+NAC kullanılan hastaların %35' de nefropati gözlenmiştir. Yine yapılmış olan RENO çalışmasında sodyumbikarbonat+NAC, %0.9 NaCl+NAC' a nefropati gelişimi açısından üstün bulunmuştur. Bu çalışma acil perkütan girişim yapılacak olan hastalarda KN'den korunma yöntemi için geliştirilmiştir. Bir gruba kontrast enjeksiyonundan ortalama 60 dakika önce 5ml/kg/sa hızında bolus, içinde 2400 mg NAC olan bikarbonatlı solusyon infüzyonu verilmiş, takiben işlem sonrası 12 saat boyunca 1.5 ml/kg/sa hızında sadece bikarbonatlı solusyon ve 1 gün sonra 2 kez 600 mg oral NAC verilmiş. Diğer gruba ise izotonik perfüzyonu ve oral NAC tedavisi uygulanmış. Sodyumbikarbonat+NAC verilen hastalarda nefropati gelişimi %1.8 bulunurken %0.9 NaCl+NAC' da bu oran %21.8 olarak saptanmıştır. Bu nedenle 2007 yılından itibaren %0.9 Na Cl yerine sodyumbikarbonat kullanımı önerilmektedir (34,35,36).

### **3.Kontrast seçimi ve miktarı**

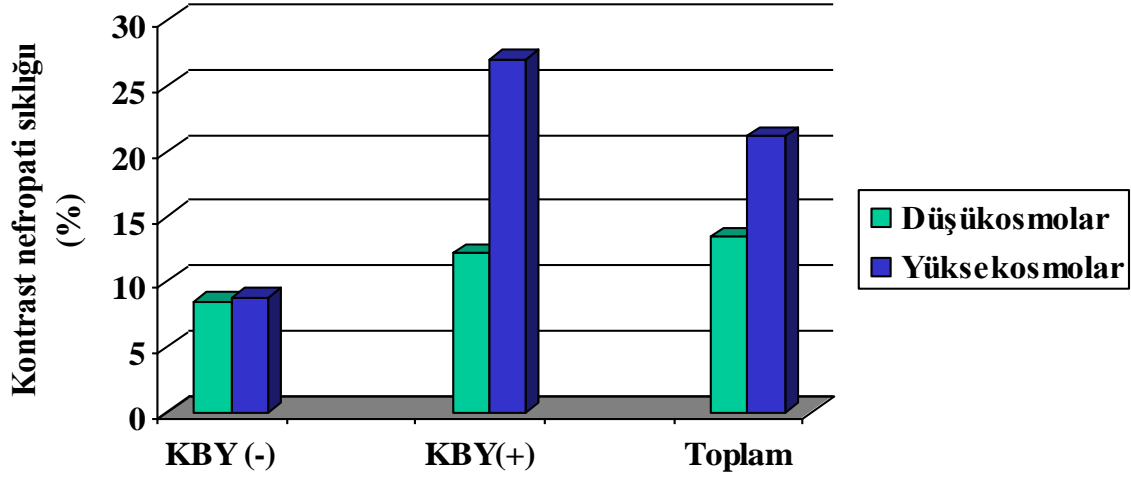
Kontrast seçiminde kontrastın iyonik ya da non-iyonik olması, osmolaritesi ve iyodin içeriği önemlidir. Osmolarite açısından kontrast ajanlar yüksek osmolar, düşük osmolar ve izosmolar olarak 3 gruba ayrılmaktadırlar (21,22,37,38,39) (tablo 5). İyonik ve yüksek osmolar ajanlarla daha iyi görüntü alınabilmelerine rağmen alerjik

reaksiyonlar ve nefrotoksik etki daha fazla gözlenmektedir. Kontrast ajanın iyodin içeriği arttıkça görüntü kalitesi artmakta fakat aynı zamanda osmolaritenin artması nedeniyle direkt toksik etki de artmaktadır (37,38,39).

Yüksek osmolar kontrast ajanlarla düşük osmolar kontrast ajanları karşılaştıran toplam 31 çalışmanın metaanalizinde KN sıklığı belirgin olarak düşük osmolar ajanlarda daha az gözlenmiştir (40,41) (tablo 6). İzoosmolar ajanlarla düşük osmolar ajanları karşılaştıran metaanalizlerde ise izoosmolar ajanlarla özellikle KBY olan grupta daha az KN gözlenmiştir. Bu nedenle KN gelişme riski bulunan kişilerde, KBY'nde ve özellikle de KBY beraberinde diyabet varlığında kontrast ajan olarak iyodixanol önerilmektedir (40,41).

<b>Tablo 5. KONTRAST AJANLAR:</b>		
<b>Yüksekosmolar</b>	<b>İyonik</b>	<b>Daitrizoate (Gastrografin)</b>
<b>Düşükosmolar</b>	<b>İyonik</b>	<b>Ioxaglate (Hexabrix)</b>
	<b>Noniyonik</b>	<b>Iohexol (Omnipaque)</b> <b>Iopamidol (Iopamiro)</b> <b>Iobitridol (Xenetix)</b> <b>Iopromide (Ultravist)</b> <b>Iomeprol (Iomeron)</b> <b>Ioxilan (Oxilan)</b>
<b>İzoosmolar</b>	<b>Noniyonik</b>	<b>Iodixanol (Visipaque)</b> <b>Iotrolan (Isovist)</b>

Tablo 6. KONTRAST AJAN KARSILASTIRMASI METAANALİZ SONUÇLARI



\*KBY: kronik böbrek yetersizliği

Kontrast ajan verilecek bir kişide kontrast miktarı aşağıdaki şekilde hesaplanabilir (40,41);

- 1.Kontrast miktarı = 5ml x kilo (kg)/kreatinin, 300ml'yi aşmamalıdır (Cigarroa eşitliği).
- 2.Kontrast miktarı/GFR<6 olmalıdır, >6 olursa risk artmaktadır.
- 3.Mümkün olduğu derecede az miktarda kontrast kullanılmalıdır (en iyi miktar < 100 ml).

#### **4.Son organ hasarını engellemek için işlemden önce, işlem sırasında ve işlem sonrası farmakoterapi**

Kontrast nefropatisi gelişimini engellemek amacıyla günümüze dek bir çok ilaçla çalışma yapılmıştır (3,4,14). Bu ilaçlar;

1.Teofilin, aminofilin

2.Statin

3.Askorbik asit

4.N-asetilsistein (NAC)

5.Hemofiltrasyon, hemodiyaliz

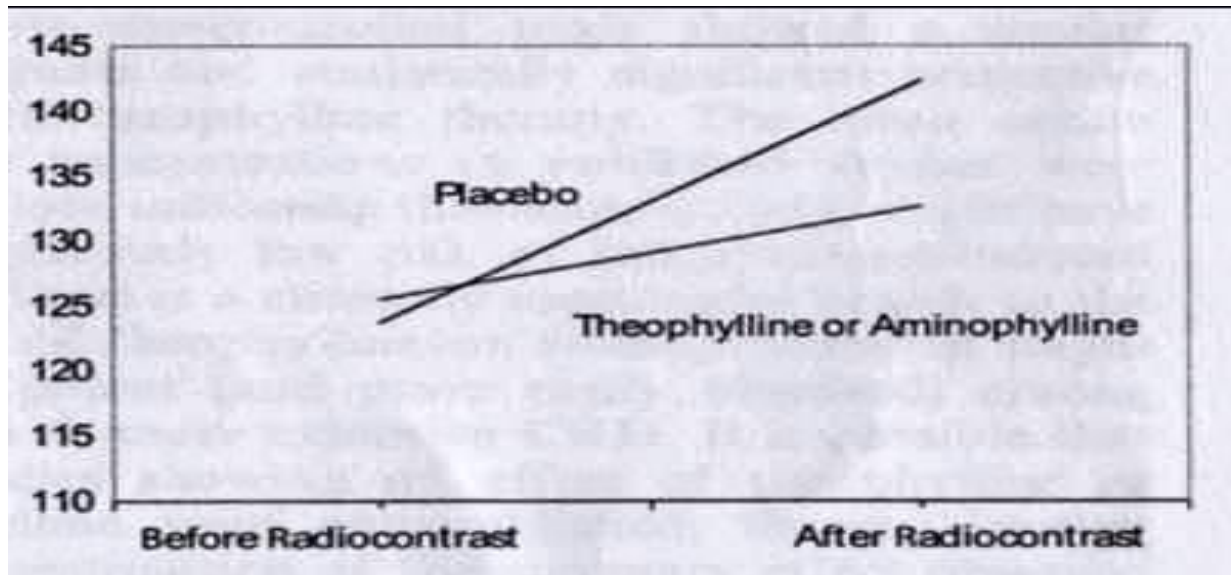
6.Diğer ajanlar: PGE1 (Misoprostolol), endotelin antagonistleri

furusemid, mannitol, dopamin, kalsiyum antagonistleri (amlodipin, nifedipin, felodipin, nitrendipin), ANP ve L-arginin' dir.

**1.Teofilin, aminofilin** : Kontrast ajanlar özellikle osmolariteleri ile paralel olarak böbrek tübüller hücrelerinde ATP yıkımını artırarak adenozin seviyesini artırırlar (42,43). Adenozin böbreklerde diğer dokulardan farklı olarak adenozin-1 reseptörü üzerinden vazokonstriksiyona yol açarken oluşan xantin ve hipoxantin ise serbest O<sub>2</sub> radikallerinin artışına neden olur. Teofilin ve aminofilin adenozin oluşumunu inhibe ederler.

Böbrek yetersizliğinin derecesi arttıkça adenozinin vk etkisi de artmaktadır. Bu nedenle teofilin hafif BY'de etkisi azalırken ciddi BY'de etkisi artmaktadır. Teofilin ve aminofilin ile yapılmış olan 7 çalışmanın meta analizinde bu iki ilaç lehine anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (tablo 7) (42,43).

**Tablo 7 Teofilin ile ilgili 7 çalışmalı meta-analiz**



Kontrast ajanların yarılanma ömrü, normal veya orta derecede BY varlığında 6 saati bulurken ciddi BY'de dahada artmaktadır. Teofilinin yarılanma ömrü 7 saattir, bu nedenle ciddi BY olmadıkça tek doz yeterli olurken ciddi BY'de ikinci bir doz yapılmalıdır (42,43). Önerilen teofilin dozu işlemden 30 dk önce 200 mgr (2.5mgr/kg) i.v dir. Ciddi BY'de (eGFR<30ml/dk) ilk dozdan 6 saat sonra 2. bir doz daha yapılmalıdır.

Teofilinin yan etkileri arasında, gastrointestinal sistemde iritasyon (en sık), uykusuzluk, huzursuzluk gibi santral sinir sistemi bulguları ve taşikardi, hipotansiyon sayılabilir (44). Epilepsi ve ciddi hemodinamik bozukluğa neden olan aritmi öyküsü olanlarda teofilin kontraendikedir (44).

**2. Statinler:** 1997 ile 2002 yılları arasında PKG girişim yapılan 28871 hastanın retrospektif incelemesinde statin kullananlarda KN'nin daha az gözlendiği saptanmıştır (45,46)

**3.Askorbik asit:** Yapılmış olan bir çalışmada işlemden 2 saat önce 3gr sonrasında 2x2 gr askorbik asit ile KN daha az gelişmiştir (47).

**4.N-asetilsistein (NAC):** (48-64) Oral NAC karaciğerde açilaz I enzimi ile sistein, sistin ve inorganik fosfata dönüşür (50). İv uygulamada ise plazma proteinlerine disülfid bağları ile bağlandıktan sonra hızla dokulara alınarak sistein ve sistine dönüşür. Oluşan sistein ve sistin glutatyon yapımını arttırarak oksidatif stresi azaltmaktadır. Aynı zamanda NAC direkt etkisi ile hidroksil radikallerini azaltırken, plazma proteinlerine bağlanma yerleri aynı olan homosisteini plazma proteininden ayırarak renal atılımını arttırır. NAC anjiyotensin dönüştürücü enzimi de inhibe eder. Sonuç olarak NAC' in antioksidan ve vazodilatatör etki ile nefropati oluşumunu engellediği düşünülmektedir.

NAC'ın oral alımında pik etki 1 saat de başlamakta iken iv uygulamada 6-40 dakikada başlamaktadır.

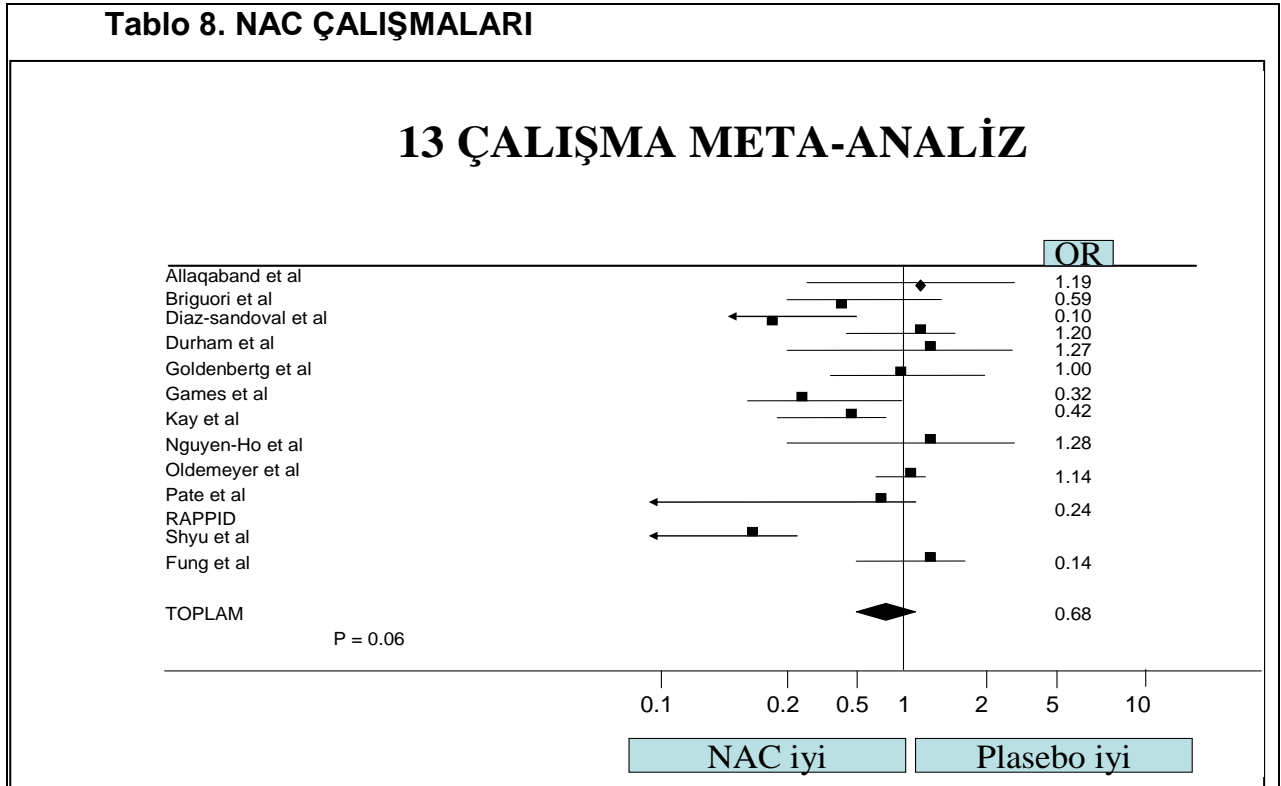
NAC ile literatürde en az 27 çalışma, 9 meta analiz mevcuttur (14). İlk çalışma 2000 yılında Tepel tarafından yayınlanmıştır. Çalışmaların bir çoğunda Tepel' in çalışmasında olduğu gibi kontrast verilmeden bir gün önce ve aynı gün 2x600 mgr NAC

verilmiştir. Bu doza genellikle "Tepel dozu" denmekte ve bu doz önerilmektedir.

Çalışmalara ve meta analizlere genel olarak bakıldığında NAC ile alınan sonuçların çelişkili olduğu gözlenmektedir (tablo 8) (14). Çalışmaların alt gruplarına bakıldığında ise eğer işlemde 1 gün önce vermeye başlanılırsa, 65 yaşın üzerindeki ve diyabetik hastalara verirse, yüksek osmolar kontrast kullanımı varlığında ve 120 ml'den daha fazla miktarda kontrast verilmesi durumunda, beraberinde 12 saatten fazla hidrasyon yapılmış ise nefropati gelişimini engellemekte iken kreatinin değeri ne kadar yüksekse etkinliği de o oranda azalmaktadır.

NAC'ın normal kişilerde de kreatinin seviyesini düşürmesi ve GFR yi daha iyi gösteren sisstatin C seviyesine etki etmemesi böbrek tübüllerinden kreatinin atılımının artışı sonucunda oluştuğu şeklinde açıklanmaktadır (25). Kreatinin seviyesinin bu nedenle NAC kullanan kişilerde zaten azaldığı ve bu nedenle kontrast nefropatisine bir etkisinin olmadığı görüşü de bulunmaktadır.

**Tablo 8. NAC ÇALIŞMALARI**



## 5. Hemodiyaliz ve hemofiltrasyon: Profilaktik olarak uygulanan hemodiyaliz

etkin değildir. Hemodiyalizin tek kullanım yeri eGFR<20ml/dk olanlarda KN gelişmesi durumudur. Hemofiltrasyon ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda ise olumlu sonuçlar bulunsa da daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (14).

**6.Diğer ajanlar:** Prostaglandin-E1 ile yapılmış olan bir çalışmada KN gelişme riski azalırken furosemid, mannitol ve dopamin ile yapılmış olan çalışmalarda kontrast nefropati gelişme riskinin arttığı, endotelin antagonistleri, kalsiyum antagonistleri (amlodipin, nifedipin, felodipin, nitrendipin), atriyal natriüretik peptid ve L-arginin ile yapılmış olan çalışmalarda ise bir farkın olmadığı gösterilmiştir (14,65).

### **5. İşlem sonrası bilinçli bir takip**

Başlangıçta ölçülen eGFR<60ml/dk ise 48.saat de mutlaka kreatinin değerine bakılmalıdır. Eğer kreatinin değerinde 0.5 mgr/dl nin üzerinde bir artış tespit edilmez ise hasta taburcu edilebilir (6). Hastaların aldıkları ve çıkardıkları sıvı miktarı çok dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Nefropati gelişmiş bir kişi kısa zaman içerisinde ikinci kez kontrasta maruz kalacak ise iki işlem arasında en az 10 gün süre verilmeli, ikinci işlem öncesi kreatinin seviyesi mutlaka başlangıç seviyesine inmiş olmalıdır (6). Kontrast nefropatisi gelişmiş ise hasta yakın takibe alınmalı ve 5. günde tekrar BUN ve kreatinin düzeylerine bakılmalıdır. Artış devam ediyorsa 10. günde tekrar böbrek fonksiyonları değerlendirilmeli ve gerekir ise nefroloji ile konsulte edilmelidir (6).

Tüm bu bilgiler ışığında, biz bu çalışmamızda önemli bir sağlık sorunu olan kontrast nefropatiyi engelleyebilmek için, orta derecede riskli hastalarda daha önceden karşılaştırılmamış olan 3 stratejii (sodyum bikarbonat, sodyum bikarbonat + NAC, sodyum bikarbonat + NAC + teofilin) karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü kardiyoloji polikliniğinde rutin tetkikleri yapılmış ve koroner arter hastalığı şüphesi ile elektif koroner anjiyografi planlanan, eGFR 30-59 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ardışık 151 hasta alındı. Tüm hastalara çalışma hakkında gerekli bilgi verilerek, izinleri yazılı olarak alındı.

Çalışmada KN gelişimini engellemek için elektif koroner anjiyografi öncesinde verilecek olan sodyumbikarbonat, sodyumbikarbonat + NAC ve sodyumbikarbonat + NAC + teofilinin karşılaştırılması yapıldı.

eGFR MDRD formülü ile hesaplandı,  
*MDRD formülü (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>): 186 x serum kreatinin (µmol/L) x yaş*  
*(Kadınlar için x 0.742 ile çarpılır)*

Hesaplamalar [http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/orig\\_con.htm](http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm) den otomatik olarak yapıldı.

Çalışmaya alınmama kriterleri aşağıdaki verilmiştir. Bunlar;

1. NYHA evre III-IV hastalar
2. eGFR < 30ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, >60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastalar
3. Kontrolsüz hipertansiyon
4. Hemodinamik ya da klinik instabilite
5. Hipoalbuminemi, hiponatremi, anemi varlığı
6. N-asetil sistein ve/veya teofiline karşı bilinen alerji öyküsü olan hastalar



7. Teofilin kontraendikasyonu mevcudiyeti
8. Lown aritmi sınıf >4
9. Son 10 gün içinde kontrast maruziyeti
10. Acil koroner angiografi işlemleri 'dir.

Kontrast verilmeden en az 24 saat önce nefrotoksik ilaçlar kesildi. Bu ilaçlar;

1. NSAİ
2. Diüretikler
3. Aminoglikozid
4. Vankomisin
5. Siklosporin
6. Amphotericin-B
7. Dipiridamol

Tüm hastalara işlemden 1 saat önce 3ml/kg/st ve işlem sırasında ve işlemden 6 saat sonrasına kadar 1ml/kg/st hızında iv sodyum bikarbonat ile hidrasyon yapıldı. Sodyum bikarbonatlı sıvı solusyonu, 846 mL %5 dextroz solusyonu içine 154ml, 1000 mEq/lt lik sodyumbikarbonat solusyonundan eklenerek hazırlandı (kaynak.ozcan et al).

Hastalar 3 gruba randomize edildi.

1. Grup: Sadece sodyum bikarbonat ile hidrasyon yapıldı.
2. Grup: Sodyum bikarbonat ile hidrasyon ve işlemden bir gün önce ve işlem günü 2x600 mgr oral NAC verildi.
3. Grup: Sodyum bikarbonat ile hidrasyon ve işlemden bir gün önce ve işlem günü 2x600 mgr oral NAC ve 2x200 mgr teofilin verildi..

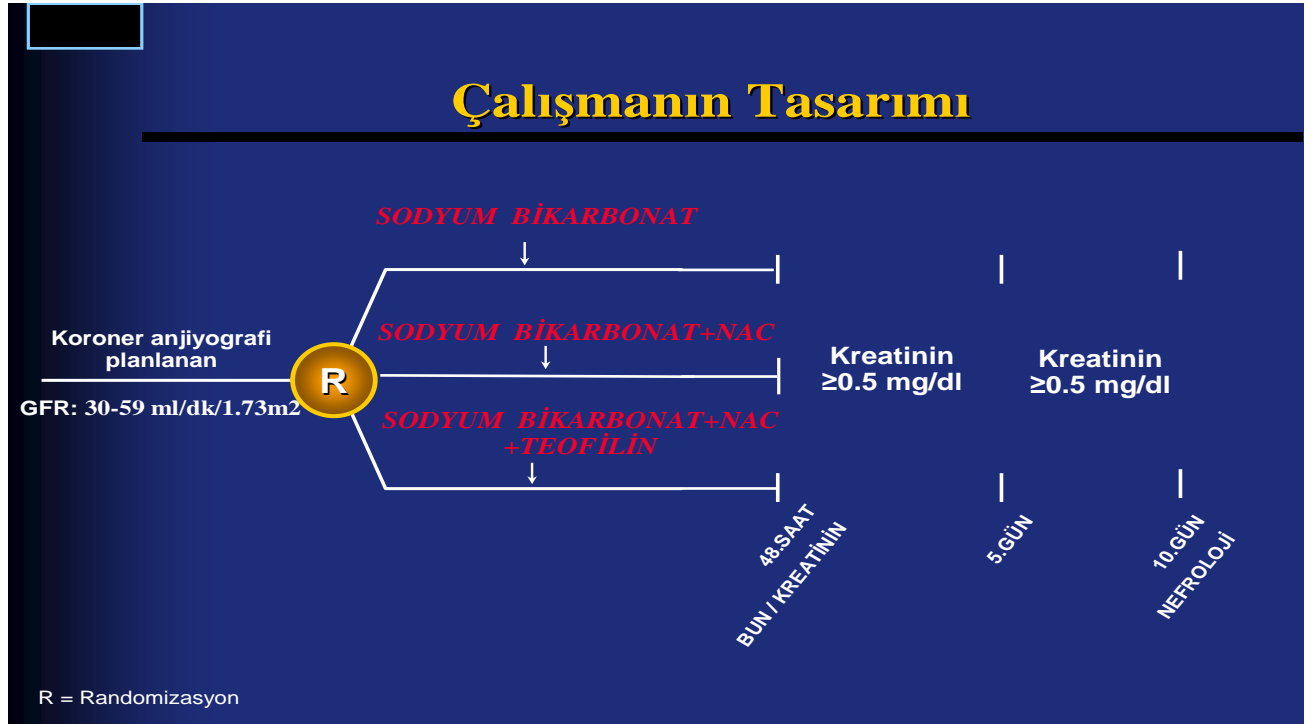
Her çalışma olgusunda KAG işlemi sırasında verilen kontrast maddenin miktarı hesaplandı. Her olgunun işlem sonrası 12. saate kadar çıkardığı idrar miktarı ölçülmüştür. Kontrasta maruz kalıdıktan 48 saat sonra bakılan serum kreatinin

seviyesinde 0.5 mg/dl üzerinde bir artışın olması KN olarak kabul edildi.

Eğer 48. saatte KN gelişmiş ise 5. ve 10. günlerde tekrar BUN ve kreatinin takibi yapıldı, düzeylerde belirgin düşme saptanmazsa nefroloji ile konsülte edildi.

Çalışmanın alt grup analizinde gruplar arasında diğer biyokimyasal parametreler (hemoglobin, hematokrit, sodyum, potasyum, ürik asit, açlık kan şekeri ve proteinüri düzeyleri) ve hastaların uzun süredir almakta oldukları ilaçlar açısından istatistiksel olarak farklılık olup olmadığına bakıldı.

Bütün KAG işlemleri, femoral arter üzerinden standart Judkins yöntemi ile yapıldı. Tüm işlemlerde iyopromid (ultravist 300 ml iv flakon, BAYER) kontrast ajan olarak kullanıldı.



## İSTATİSTİKİ ANALİZ

İstatistisel analizler İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik bölümü tarafından yapıldı. Hastaların demografik özellikleri için verilerin aritmetik ortalamaları alındı ve standart sapmaları hesaplandı (ort ± std). Temel klinik özelliklerden kategorik olanlar ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ile değerlendirildi.  $P < 0.05$  bulunması gruplar arasında anlamlı fark olarak kabul edildi. İki nicel değişken arasındaki ilişki korelasyon testi ile karşılaştırıldı. Pearson-Bravais korelasyon katsayısı (R değeri) ile ortaya konuldu. "R" değerinin ( - ) olması ilişkinin ters yönde, ( + ) olması aynı yönde olduğu şeklinde değerlendirildi. Mutlak değer olarak 0.250'den küçük R değerleri yok sayılabilecek düzeyde güçsüz bağlılığın göstergesidir. Yeterli düzeyde güçlü kestirim yapılabilecek, nedensellikten söz edilebilecek bağıntılar için en az 0.5 mutlak değer taşıyan R düzeyi aranmıştır. İki'den fazla sayısal değişkenin analizi için Oneway Anova testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde birbirine bağımlı değişkenlerin etkilerinin değerlendirilmesinde lineer regresyon testi uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 15,0 istatistik paket programı kullanıldı.

## BULGULAR

Tezimize toplam 151 çalışma hastası alındı. Randomize olarak hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. ve 2. gruba 50'şer hasta, 3. grupta 51 hasta alındı. Grup 1'de olguların 34'ü (%32) erkek, 16'sı (68) kadın, grup 2'de 36'sı (%72) erkek, 14'ü (%28) kadın ve grup 3'de 35'i (%68.6) erkek, 16'sı (%31.4) kadın idi. Çalışmamızda ortalama yaş sırasıyla grup1, grup 2 ve grup 3'de 68.3±10.2: 67.2±9.4: 65.3±10.3 olarak bulundu. 1.grupta bulunan hastaların; 15'inde (%30) diyabet, 32'sinde (%64) hipertansiyon, 12'sinde (%24) KY öyküsü, 2'sinde (%4) PAH ve 22'sinde (%44) geçirilmiş Mİ öyküsü mevcuttu. 2. grupta bu oranlar sırasıyla 17 (%34); 30 (%60); 19 (%38); 1 (%2) ve 27 (%54) iken 3. grupta ise oranlar sırasıyla 24 (%47.1); 31 (%60.7); 9 (%7.6); 2 (%4) ve 7 (%13.3) idi. Olguların demografik özellikleri ve gruplara göre dağılımı tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9: HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI**

	<b>Grup 1*</b> <b>N:50</b>	<b>Grup 2**</b> <b>N:50</b>	<b>Grup 3***</b> <b>N:51</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Yaş</b>	68.3 (±10.2)	67.2 (±9.4)	65.3 (±10.3)	AD
<b>KKY</b>	12(%24)	19 (%38)	9 (%7.6)	P<0.05
<b>DM</b>	15 (%30)	17 (%34)	24 (%47.1)	AD
<b>HT</b>	32 (%64)	30 (%60)	31(%60.7)	AD
<b>PAH</b>	2 (%4)	1 (%2)	2 (%4)	AD
<b>Önceden MI öyküsü</b>	22 (%44)	27 (%54)	7 (%13.3)	P<0.05
<b>Erkek cinsiyet</b>	34 (%32)	36 (%72)	35 (%68.6)	AD

*sadece NaHCO <sub>3</sub> ile hidrasyon **NaHCO <sub>3</sub> ile idrasyon + NAC ***NaHCO <sub>3</sub> ile hidrasyon + NAC + teofilin P<0.05: istatistiksel olarak anlamlı AD: istatistiksel olarak anlamlı değil	KKY: konjestif kal yetersizliği HT: hipertansiyon PAH: periferik arter hastalığı MI:miyokardiyal enfarktüs

Tablo 9’da gösterilen demografik özellikler açısından gruplar arasında. yapılan karşılaştırmalarda; grup 3’de KKY ve geçirilmiş Mİ hikayesi olan hasta sayısının anlamlı olarak daha az olduğu gözlemlendi (p<0.05).

Çalışma olgularının koroner anjiyografi endikasyonu konulmasına neden olan hastaneye başvuru nedenleri tablo 10’da verilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda; gruplar arasında KAG endikasyonları açısından anlamlı farklılıklar saptanmadı.

**Tablo 10. KORONER ANJİYOGRAFİ ENDİKASYONLARI**

Klinik	Grup 1*	Grup 2**	Grup 3***	p değeri
<b>SAP</b>	22 (%44)	15 (%30)	16 (%31.4)	AD
<b>USAP</b>	17 (%34)	23 (%46)	22 (%43.1)	AD
<b>KKY</b>	5 (%10)	8 (%16)	5 (%9.8)	AD
<b>Diğer</b>	12 (%24)	9 (%18)	9 (%17.6)	AD
*sadece NaHCO <sub>3</sub> ile hidrasyon **NaHCO <sub>3</sub> ile idrasyon + NAC ***NaHCO <sub>3</sub> ile hidrasyon + NAC + teofilin SAP: Stabil anjina pektoris USAP: Anstabil anjina pektoris KKY: Konjestif kalp yetersizliği AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil		SAP: stabil angina pektoris USAP: stabil olmayan angina pektoris KKY: konjestif kalp yetersizliği		

Hastaların KAG öncesi bakılan böbrek fonksiyon testleri tablo 11’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11. KORONER ANJİYOGRAFİ ÖNCESİ BÖBREK FONKSİYONLARI**

	<b>Grup 1*</b>	<b>Grup 2**</b>	<b>Grup 3***</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Başlangıç eGFR (mL/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>	53.1±7.9	50.2±8.5	49.8±6.6	AD
<b>Başlangıç BUN (mg/dl)</b>	27.8±7.4	25±9.6	28.1±11.7	AD
<b>Başlangıç kreatinin (mg/dL)</b>	1.33±0.1	1.36±0.2	1.39±0.2	AD

\*sadece NaHCO<sub>3</sub> ile hidrasyon  
\*\*NaHCO<sub>3</sub> ile idrasyon + NAC  
\*\*\*NaHCO<sub>3</sub> ile hidrasyon + NAC + teofilin  
eGFR: tahmini glomeruler filtrasyon hızı, MDRD formülü ile hesaplanmış  
AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Her çalışma olgusunda KAG işlemi sırasında verilen kontrast maddenin miktarı hesaplandı. Çalışma olgularında 48. saatte BUN, kreatinin değerlerine bakılarak KN varlığı araştırılmıştır. Her olgunun işlem sonrası 12. saate kadar çıkardığı idrar miktarı ölçülmüştür. 48. saatte bakılan kreatinin düzeyinde, başlangıç kreatinine göre 0.5 mg ve üzerinde artış olması KN olarak kabul edilmiştir. Bu hastalar yakın takibe alınarak 5. günde kontrol BUN, kreatinin değerleri bakılmıştır. Kreatinin düzeylerinde gerileme olmaması halinde 10. günde tekrar bu değerlere bakılması ve gerekli olduğu takdirde nefroloji ile konsulte edilmesi planlanmıştır. Bu sonuçlara ilişkin veriler tablo 12’de

verilmiştir. Çalışmamızda sadece 3. grupta KN gelişmiş olup bu grupta da 5. günde kreatinin düzeylerinin gerilediği ve hiçbir hastanın diyaliz ihtiyacı olmadığı gözlenmiştir. 3. grupta KN oranı istatistiksel açıdan diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0.01). Koroner anjiyografi sonrası 48. Saatte de BUN değerleri açısından belirgin fark gözlenmezken kreatinin değerleri açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılıklar saptanmıştır ( grup1-grup 3 p=0.038, grup2-grup3 p=0.006).

**Tablo 12. KORONER ANJİYOGRAFİ SONRASI RENAL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KONTRAST NEFROPATİSİ GELİŞME ORANLARI**

	<b>Grup 1*</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup 2**</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup 3***</b> <b>(n=51)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kontrast miktarı (mL)</b>	105.5±56.3	101.9±46.3	97.9±50.5	AD
<b>Dürez (12 saat)</b>	1420±105	1390±120	1404±110	AD
<b>48. saat BUN (mg/dL)</b>	28.3±11.4	25±10.2	29.5±10	AD
<b>48. saat kreatinin (mg/dL)</b>	1.32±0.2	1.31±0.2	1.43±0.3	P<0.05
<b>Kontrast nefropatisi</b>	<b>0 (%0)</b>	<b>0 (%0)</b>	<b>4 (%7.8)</b>	<b>P=0.01</b>
*sadece NaHCO <sub>3</sub> ile hidrasyon **NaHCO <sub>3</sub> ile idrasyon + NAC ***NaHCO <sub>3</sub> ile hidrasyon + NAC + teofilin				

Çalışmamızın alt grup analizinde hastaların kronik olarak kullanmakta oldukları

ilaçlara bakılmıştır. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark, klopidogrel dışında bir çok ilaç grubu arasında elde edilemedi. Klopidogrel kullanımı ise istatistiksel olarak anlamlı derecede tedaviye teofilin eklenen 3. grup hastalarda daha fazla saptandı (tablo 13). Ayrıca işlem öncesi bakılan diğer biyokimyasal parametreler arasında da belirgin fark saptanmamıştır (tablo 14).

**Tablo 13. GRUPLARA GÖRE HASTALARIN ALMAKTA OLDUKLARI İLAÇLAR**

	<b>Grup 1*</b> <b>(n:50)</b>	<b>Grup 2**</b> <b>(n:50)</b>	<b>Grup 3***</b> <b>(n:51)</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Aspirin</b>	38 (%77.6)	42 (%85.7)	38 (%77.6)	0.503
<b>Klopidogrel</b>	11 (%22.4)	17 (%34.7)	25 (%51)	<b>0.013</b>
<b>Beta-blokör</b>	37 (%75.5)	36 (%73.5)	35 (%71.4)	0.901
<b>ACE-i/ARB</b>	33 (%67.3)	35 (%71.4)	42 (%85.7)	0.089
<b>Statin</b>	29 (%59.2)	29 (%59.2)	34 (%69.4)	0.484
<b>Diüretik</b>	13 (%26.5)	17 (%34.7)	17 (%33.3)	0.606
<b>KKB</b>	7 (%14.3)	8 (%16.3)	15 (%29.4)	0.092
<b>Nitrat</b>	25 (%51)	23 (%46.9)	25 (%49)	0.897
<b>OAD</b>	11 (%22.4)	10 (%20.4)	11 (%21.5)	0.961
<b>İnsulin</b>	6 (%12.2)	9 (%18.4)	2 (%4.1)	0.085
<b>Diğer</b>	26 (%52)	33 (%66)	36 (%70.5)	0.482



\*sadece NaHCO<sub>3</sub> ile hidrasyon

\*\*NaHCO<sub>3</sub> ile idrasyon + NAC

\*\*\*NaHCO<sub>3</sub> ile hidrasyon + NAC + teofilin

ASA: Aspirin

ACE-i: Anjyotensin deęiřtirici enzim inhibitörü

KKB: Kalsiyum kanal blokörü

OAD: Oral anti diyabetik

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

P<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 14. DİĞER BİYOKİMYASAL PARAMETRELER**

	<b>Grup 1*</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup 2**</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup 3***</b> <b>(n=51)</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Hemoglobin (gr/dl)</b>	12.3±2.1	12.1±1.9	11.8±2.5	AD
<b>Hematokrit (%)</b>	37.6±3.8	37.2±4.5	38±3.5	AD
<b>Na (mEq/L)</b>	141±1.7	148±0.8	145±2.1	AD
<b>K (mEq/L)</b>	4.3±0.4	4.6±0.9	4.1±0.7	AD
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	7.3±2.4	6.7±4.3	5.4±3.3	AD
<b>Proteinüri</b>	10 (%20)	9 (%18)	12 (%23.5)	AD
<b>Açlık kan şekeri (mg/dl)</b>	126±15	107±21	131±9	AD

\*sadece NaHCO<sub>3</sub> ile hidrasyon

\*\*NaHCO<sub>3</sub> ile idrasyon + NAC

\*\*\*NaHCO<sub>3</sub> ile hidrasyon + NAC + teofilin

## TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Koroner arter hastalığının altın standart tanı yöntemi koroner anjiyografidir. Kontrast nefropatisi KAG'nin morbidite ve mortalitede artışına sebep olan önemli bir komplikasyonudur. Kontrast nefropatisi hastaneden kazanılmış BY içinde 3. sırada olup, tüm vakaların %11'ini oluşturur (6,7,49). Normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde KN insidansı oldukça düşük (<%2) iken KBY'de KN insidansı %12-27'ye, KBY ile birlikte diyabet varlığında risk %50'lere kadar çıkabilmektedir (14,50). Kontrast nefropatisi gelişen hastalarda diyaliz ihtiyacı %1-4 oranında değişmektedir (6). Diyaliz ihtiyacı olan hastalarda hastane içi mortalite %35.7 iken, 1-yıllık mortalite %55'dir (52). Kontrast nefropatisini engellemek için birçok yaklaşım bugüne kadar denenmiş olsa da istenilen ölçüde başarılı olunamamıştır (34). Olumlu sonuçlar gösteren ve umut vaad eden ilaçlar; teofilin, NAC, statinler, askorbik asit ve sodyum bikarbonattır (35,42,55-59).

Çalışmamızda orta düzeyde böbrek yetersizliği (eGFR 30-60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) olan ve elektif KAG planlanan hastalarda daha önce karşılaştırılmamış olan 3 stratejiyi karşılaştırdık. Daha önceden yayınlanmış olan çalışmalar ışığında sodyum bikarbonatla hidrasyonu baz alarak yanına eklenecek olan NAC ve/veya teofilin'in KN'yi engellemedeki katkısına baktık. Sadece sodyum bikarbonat ile hidrate edilen ve sodyum bikarbonata NAC eklenerek korunmaya alınan gruplarda KN gelişmedi. Tedaviye teofilin eklenen grupta ise anlamlı olarak KN daha fazla oranda gelişti. Dolayısıyla tedaviye teofilin eklemenin ek yarar sağlamadığını hatta birlikte kullanıldığında zararlı olabileceğini gözlemledik.

Kontrast nefropatisinin patofizyolojik mekanizması günümüzde tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte birçok neden öne sürülmüştür. Artmış vazokonstriksiyon (adenozin, endotelin ve serbest radikal ilişkili) ve azalmış vazodilatasyon (nitrik oksit ve prostaglandin ilişkili) arasındaki dengesizlik ve kontrast ajanların renal tübüler hücreler üzerine direkt toksik etkisi ile oluştuğu öngörüsü

yaygındır (6,33). Kontrast nefropatisi riski kronik böbrek yetersizliği, diyabet, volüm azlığı, nefrotoksik ilaç kullanımı, anemi, konjestif KY ve hipoalbuminemi varlığında artar (27,53). Tüm bu risk faktörleri bulunan hastalar KN açısından incelenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Çalışmamızda sadece hidrasyon yapılan ve hidrasyona NAC eklenen gruplarda KN'ye rastlamazken, tedaviye teofilin eklenen grupta istatistiksel açıdan anlamlı oranda KN görüldü. Ayrıca, hidrasyona NAC eklenen grupta 48. saatte bakılan kreatinin düzeylerinde artış saptanmadığı gibi başlangıç değerine göre istatistiksel olarak belirgin olmasa da düşüş gözlemlendi ( $kre_1=1.31$ ,  $kre_3=1.367$   $p>0.05$ ). Kontrast nefropatisinden korunmada hidrasyonun önemi günümüzde kabul edilmiştir. Sodyum bikarbonat ile hidrasyon ise özellikle serbest radikaller üzerinden olan mekanizmalarla, KN'den korunmada %0.9 NaCl ile hidrasyona ek yarar sağlamaktadır. Sodyum bikarbonat, reaktif serbest radikal çöpcüsü olarak antioksidan etkileri vardır. İdrarı ve renal medullayı alkalinize ederek de serbest radikal oluşumunu azaltır ve böbreği oksidan hasardan korur. Bikarbonatın ek bir avantajıda işlemden 1 saat önce verilmesi yeterli olduğundan acil durumlarda da kullanılabilirliği (59,60).

Bu sonuçlarla sodyum bikarbonat ile hidrasyonun KN gelişimini engellemede mutlak yarar sağladığını ve tedaviye NAC eklemenin olumlu sonuçlar verdiğini söyleyebiliriz. Muhtemel açıklama NAC'ın renal doku üzerine antioksidan ve vazodilatör etkisi olabilir. Son 10 yılda NAC ile ilgili 60'dan fazla klinik çalışma yapılmıştır (40,41,42). Metaanaliz sonuçlarına göre NAC, KN rölatif riskini % 32-56 oranında azaltmaktadır (40,42,55).Yayınlanmış olan 3 çalışmanın sonuçlarına bakarsak NAC'in etkisinin düşük miktarda kontrast madde (75-117 mL) kullanılan vakalarda daha belirgin olduğunu görmekteyiz (28,42,43). Yine aynı şekilde çalışma sonuçları incelendiğinde NAC'ın işlemden 1 gün önce verilmeye başlanmasının işlem günü verilmesine göre daha fazla yarar sağladığını görmekteyiz (44). Bizimde çalışmamızda NAC ile ilgili olumlu sonuçlar almamızda işlemden 1 gün önce NAC vermemiz ve işlem günü devam etmemiz rol oynamış olabilir. Çalışma olgularının başlangıç kreatinin düzeylerinin çok yüksek olmaması da olumlu sonuç elde etmemize neden olmuş olabilir. NAC tedavisinin serum kreatinin düzeylerini eGFR'den bağımsız olarak düşürdüğünü daha önceki çalışmalarda

göstermiştir, yukarıda da bahsettiğimiz gibi NAC normal kreatinin düzeyi olan kişilerdede kreatininini düşürebilmektedir (43,45,46). Kreatinin düzeyindeki düşüşün farklı bir mekanizma ile olduğu düşünülmektedir (46).

Çalışmamızda tedaviye teofilin eklemenin yararını gösteremedik. Bunun nedeni, teofilinin renoprotektif etkisinin ciddi BY'de etkin olması ve bizim çalışma hastalarımızın çoğunda ciddi BY olmaması olarak düşünülebilir. Muhtemel bir diğer açıklama, sodyum bikarbonat ve NAC ile elde ettiğimiz renoprotektif etki sayesinde adenozin ilişkili vazokonstriksiyonun azalması ve teofilinin yararını göremememiz olabilir. Ayrıca, teofilin ile ilgili literatürde olumsuz yayınlarda mevcut. Bir hayvan çalışmasında 30 dakika kontrast infüzyonu sonrası teofilinin mikrosirkulatuar kan akımında, intrarenal hipokside ya da kontrast-ilişkili serbest radikal oluşumunda iyileşmeye neden olmadığı gösterilmiştir (61).

Teofilin alan grupta klopidogrel kullanımının istatistiksel olarak yüksek olmasının bu olumsuz etki ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Literatürü incelediğimizde klopidogrel'in ne teofilin ne bikarbonat ne de NAC ile ilişkili olduğuna dair anlamlı bir veri bulamadık (62).

## SONUÇ

Kontrast nefropatisi KAG işleminin önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan bir komplikasyonudur. Kontrast nefropatisini engellemek için birçok yöntem denenmiş olsa da günümüzde nefropati oranı istenildiği kadar azaltılamamıştır. Kontrast nefropati gelişmesini engelleyen kabul görmüş bir ajan günümüzde yoktur. Kontrast nefropatisinden korunmak için bugün için en popüler strateji; optimal hidrasyon ki, 2007 yılından itibaren %0.9 NaCl yerine sodyum bikarbonat kullanımı da önerilmektedir, izo/düşük ozmolar kontrast ajanlar kontrast miktarının az tutulması (<100ml) ve N-asetilsistein kullanımımızdır.

Çalışmamızda tedaviye teofilin eklenen grupta KN anlamlı olarak daha fazla gözlemlendi. Teofilin ile ilgili yapılmış olumlu-olumsuz sonuçlanan birçok çalışma literatürde

mevcuttur. Çalışmamızda gözlenen olumsuz etkinin çeşitli sebepleri arasında, teofilinin daha çok yüksek riskli hasta grubunda etkili olduğunun gösterilmesi ancak çalışma grubumuzun düşük-orta risk grubundan oluşuyor olması, ya da teofilin ile bikarbonat veya NAC arasında henüz aydınlatamadığımız bir negatif etkileşim olduğu düşünülebilir. Teofilin zehirlenmesinde metabolik asidoz geliştiği bilinmektedir, beklide bu durum bikarbonatın yarattığı alkali ortamı bozarak KN'den korunmayı engelliyor olabilir. Teofilin ile ilgili yayınlanmış bazı olumlu çalışmalarda daha yüksek doz veya iv. yolun kullanıldığını gözlemledik. Belki daha yüksek dozlarda bikarbonatın yarattığı olumlu etkiyi pekiştirebilir. Bu konuda yapılacak olan daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm bu bilgiler ışığında yapılan çalışmamızda KN'den korunmada sodyum bikarbonat ve NAC'ın birlikte kullanımının mutlak yararını gösterdik.

## KAYNAKLAR

1. Cowan JC, Hilton CJ, Griffiths CJ, et al. Sequence of epicardial repolarisation and configuration of the T wave. *Br Heart J* 1988;60:424–433.
2. Fu Z, Timothy K, Fox J, et al. Beta-blockers markedly affect QT dispersion during exercise in long QT syndrome patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:93A.
3. Laskey W, Boyle J, Johnson LW. Multivariate model for prediction of risk of significant complication during diagnostic cardiac catheterization. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;30:185-190.
4. Donald SB, Daniel IS. Complications and the optimal use of adjunctive pharmacology. In: Donald SB, eds. *Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams; 2007.p.36-75.
5. Kern MJ, Roth R. Introduction to the catheterization laboratory. In: Kern MJ, ed. *The cardiac catheterization handbook*. 4th ed. Philadelphia: Mosby;2003.p.1-51.
6. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin*. 2005;21:261-80.
7. Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. CIN Consensus Working Panel. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006 ;98:14K-20K.
8. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. CIN Consensus Working Panel. Epidemiology and Prognostic Implications of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98:5K-13K.
9. Meschi M, Detrenis S, Musini S, Strada E, Savazzi G. Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med*. 2006;34:2060.

10. Forrester JS, Merz NB, Bush TL, et al. Task Force 4. Efficacy of risk factor management. *JACC* 1996;27:991-1006.
11. Formanek A, Nath PH, Zollikofer C, Moller JH. Selective coronary arteriography in children. *Circulation* 1980;61:84–95.
12. Amplatz K, Formanek G, Stranger P, Wilson W. Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology* 1967;89:1040–1047.
13. Sones FM Jr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-738.
14. Kay IP, Sabate M, Costa MA. Complications and how to deal with them. In: Antolin RH ed. *Cardiac Catheterization and Percutaneous Intervention*. 1st ed. London: Taylor&Francis Group;2004.p54-74.
15. Doğan A. Kontrast Maddeler. In Oto A, Ergene O, Kozan Ö, İlkay E, Kurşaklıoğlu H, Değertekin M, Aytemir K eds. *Girişimsel Kardiyoloji*. 1st ed. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi; 2007.p.17-26.
16. Wittbrodt ET, Spinler SA. Prevention of anaphylactoid reactions in high-risk patients receiving radiographic contrast media. *Ann Pharmacother* 1994;28:236-41.
17. Thomsen HS, Morcos SK. European Society of Urogenital Radiology(ESUR) guidelines on contrast media. *Abdom Imaging* 2006;31:131-140.
18. Javeed N, Javeed H, Javeed S, Moussa G, Wong P, Rezai F. Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-blockers *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;39:383-4.
19. Fricke E, Fricke H, Esdorn E, et al. Scintigraphy for risk stratification of iodine-induced thyrotoxicosis in patients receiving contrast agent for coronary angiography: a prospective study of patients with low thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 ;89:6092-6.

20. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. CIN Consensus Working Panel. Epidemiology and Prognostic Implications of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98:5K-13K.
21. Meschi M, Detrenis S, Musini S, Strada E, Savazzi G. Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med.* 2006;34:2060-8.
22. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin.* 2005;21:261-80.
23. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98:27K-36K.
24. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* 2006 ;354:379-86.
25. Lameire N, Adam A, Becker CR, et al. CIN Consensus Working Panel. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol.* 2006;98:21K-26K.
26. Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. CIN Consensus Working Panel. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 ;98:14K-20K.
27. 4. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. CIN Consensus Working Panel. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18:59K-77K..
28. 5. Venkataraman R. Prevention of acute renal failure. *Crit Care Clin.* 2005;21:281-9.
29. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. CIN Consensus Working Panel. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18:59K-77K.
30. Ozcan E, Guneri S, Akdeniz B, Akyıldız İ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J.* 2007 September;539-44
31. Hogan S, L'Allier P, Chetcuti S, Grossman M, Nallamothe B, Duvernoy C, Bates E, Moscucci M, Gurm H. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;vol156;3:414-21
32. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, Bellandi F. Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy



in patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention. *J Am Coll Car.* 2008;vol52;8:599-604

33.Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, Kaski J, Cubero J, Cruz J. The Reno-Protective Effect of Hydration With Sodium Bicarbonate Plus N-Acetylcysteine in Patients Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention ( The RENO Study). *J Am Coll Car.* 2007;vol 49;12:1283-88.

34.Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med.* 2005;118:843-9.

35.Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3748-54.

36. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.* 2004;110:2837-42.

37.Venkataraman R. Prevention of acute renal failure. *Crit Care Clin.* 2005;21:281-9.

38.Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol.* 2006;98:42K-58K.

39.Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation.* 2006;113:1799-806.

40.Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol.* 2006;98:42K-58K.

41.Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation.* 2006;113:1799-806.

42.JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2747-53.

43.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;9:1157-62.

44. [www.drugs.com](http://www.drugs.com)

45.Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol.* 2002;89:356-8.

46.Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006;354:2773-82.

47. Shah SJ, Hsu CY. Has acetylcysteine use changed the incidence of contrast nephropathy in hospitalized patients? A before-after study. *Am J Med.* 2004;117:948-52
48. Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J.* 2003;146:E23.
49. Kshirsargar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 200;15:761-9.
50. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J.* 2004;148:690-5.
51. Meine TJ, Wahman JB. N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy. *Am Heart J.* 2004;147:440-1.
52. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol.* 2003;92:1454-8
53. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J.* 2004;148:422-9.
54. Scholze A, Rinder C, Beige J, Reizler R, Zidek W, Tepel M. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. *Circulation.* 2004 Jan 27;109:369-74.
55. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med.* 2004;117:938-47.
56. Fung JW, Szeto CC, Chan WW, et al. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:801-8.
57. Coyle LC, Rodriguez A, Jeschke RE, Simon-Lee A, Abbott KC, Taylor AJ. Acetylcysteine In Diabetes (AID): a randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics. *Am Heart J.* 2006;151:1032.e9-12.
58. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:1-9.

59. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J*. 2006;151:140-5.

60. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:251-60.

61. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2747-2753.

62. Caplain H, Thebault JJ, Necciari J. Clopidogrel does not affect the pharmacokinetics of theophylline. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25:2:65-68.