

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN) hastanede edinilmiş akut böbrek yetmezliği (ABY) nin hipotansiyon ve cerrahi girişimden sonraki en sık üçüncü nedenidir (1). Hastanede kazanılmış böbrek yetmezliğinin 3. en sık nedeni olması ve gün geçtikçe kontrast gerektiren işlemlerin sayısının artması KMN'nin önemini arttırmaktadır (2). KMN hastanede kalış süresinde uzamaya, hastane içinde ve uzun dönemde artmış mortalite ve morbiditeye, maliyetin artmasına ve geri dönüşümlü olmayan son dönem böbrek yetersizliğine neden olabilir (3). Önceden var olan böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, yüksek miktarda kontrast madde kullanımı ve dehidratasyon KMN gelişimi için en önemli risk faktörleridir (1). KMN patogenezi net anlaşılacakla birlikte kontrast ajana bağlı gelişen renal hemodinamide bozulma ve gelişen oksidatif stres, renal tübüler hasar, medullar kan akımının vazokonstriksiyona bağlı azalması, temel nedenler olarak tanımlanmıştır (4-5).

Klinik çalışmalarda KMN'den korunmada, hidrasyon, antioksidan ve vazodilatör ajanlar başta olmak üzere hemodiyaliz, hemofiltrasyon, nitrik oksit sentezini arttıran ajanlar, endotelin reseptör antagonistleri ve endotel fonksiyonunu düzelten ajanlar yaygın olarak kullanılmıştır. Etkinliği tartışmasız olarak kabul edilen hidrasyon ve çelişkili sonuçlar olmasına rağmen çoğu klinisyen tarafından yüksek riskli hastalarda kullanılan N-asetil sistein (NAC) dışında klinik pratikte yaygın kullanılan bir ajan veya yöntem yoktur (6-7).

Karvedilol seçici olmayan beta ve alfa-1 reseptör blokör özelliği olan 3.kuşak beta blokördür. Vazodilatör ve antioksidan etkisi de bulunmaktadır. KMN patofizyolojisindeki vazokonstriksiyon ve serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hücre hasarı göz önüne alınırsa karvedilol KMN'yi engelleyebilir mi? sorusu akla gelmektedir. Literatürde bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmada bu bilgilerden yola çıkarak karvedilolun KMN'yi engelleyip engellemediğini araştırmayı planladık. Bu amaçla yine beta blokör etkisi olan ancak antioksidan etkisi olmayan metoprolol ile karvedilolu karşılaştırdık. Amacımız karvedilolun klasik beta blokör etkisi dışındaki özelliklerinin kontrast sonrası böbrek fonksiyonları üzerine etkisini göstermekti.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrast Madde Nefropatisi

2.1.1 Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı

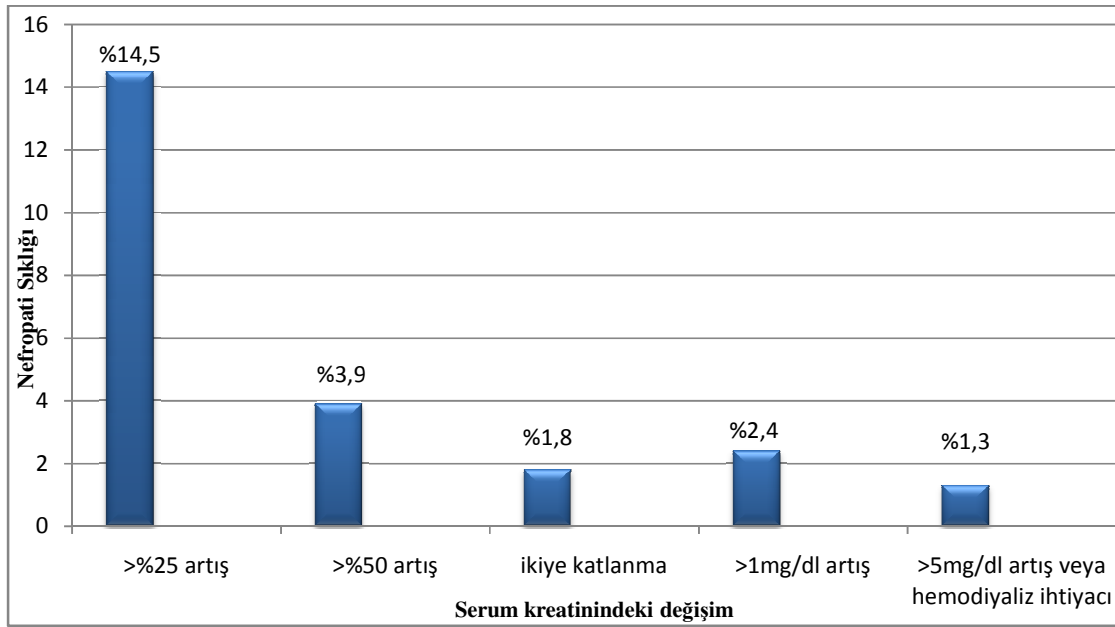
KMN intravasküler kontrast madde kullanımı sonrası gelişen ve böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm nedenlerin ekarte edildiği ABY olarak tanımlanmaktadır (8). Bir başka tanımda ise kontrast madde maruziyetinden 48 saat sonra serum kreatinin seviyesinde 0,5 mg/dl (44 mikromol/litre) veya daha fazla artış olması ya da bazal kreatinin seviyesine göre %25 veya daha fazla artış olması olarak tanımlanır. Hastaların %60'ında serum kreatinin ilk 24 saatte, %90'ından fazlasında 72.saatte yükselir, 4. veya 5. günde pik yapar, 7 ile 10. günler arasında normal düzeye gelir. KMN'de yaygın olarak kullanılan bir başka tanımlama ise, intravasküler kontrast madde kullanımı sonrası 48 saat içinde gelişen ve başka nedenlere bağlı olmayan ABY gelişimidir. İdeal olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma seri kreatinin klirensi ölçümleri ile takip edilmelidir, ancak bu yöntem pratik değildir ve maliyeti yüksektir. Birçok literatür KMN tanımlaması için izole olarak serum kreatinin seviyesi ölçümünü kullanmıştır. Serum kreatinin seviyesi, renal fonksiyonlardaki erken değişiklikleri göstermede kreatinin klirensine göre daha az duyarlıdır (3-9-12).

2.1.2 Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı ve Epidemiyolojisi

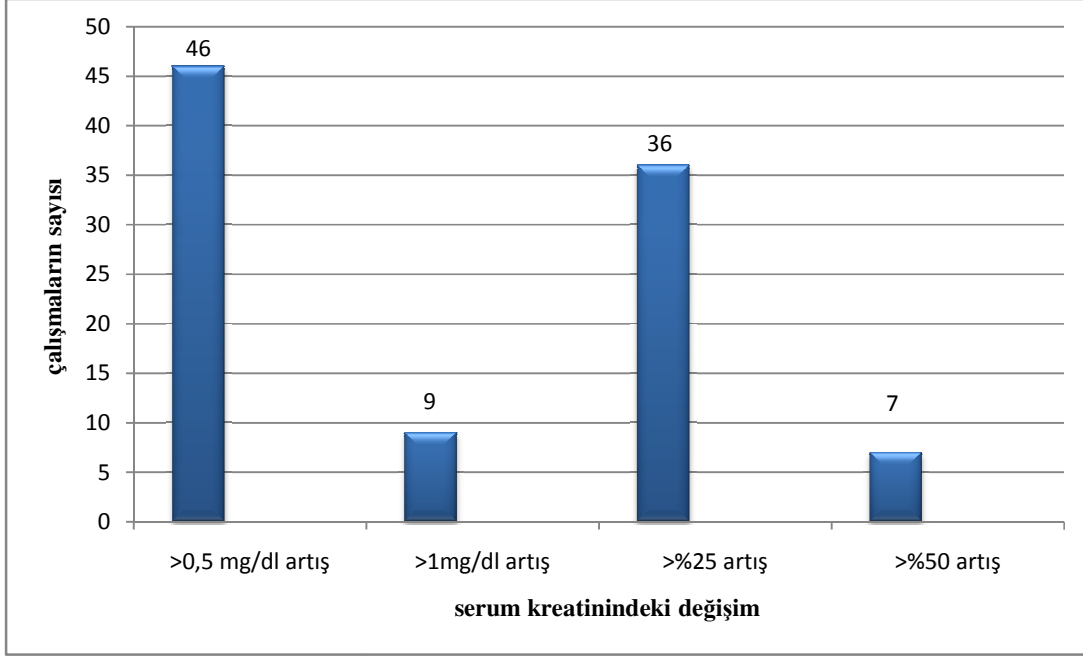
Birçok klinikte koroner anjiyografi (KAG) işleminden birkaç saat sonra veya ertesi gün hastalar taburcu edildiği için KMN'nin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte değişik çalışmalarda KMN'yi tanımlamak için kullanılan kritere göre insidansı %1,3 ile %14 arasında değişmektedir (12-13). [Şekil-1'de perkütan koroner girişim (PKG) uygulanmış 1826 hastada kullanılan tanımlamaya göre KMN sıklığı gösterilmiştir (12-13)]. Bir çalışmada normal böbrek fonksiyonlu hastalarda insidans %1'in altında iken, yüksek riskli hastalarda %50'nin üstünde bulunmuştur (2). Nash ve arkadaşlarının (14) 4622 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastanede kazanılmış böbrek yetmezliğinin 3.sık nedeni %11 ile KMN olarak bulunmuştur. Bu oran literatürdeki önceki serilere benzemekle beraber, farklı olarak KMN'ye neden olan işlemlerin başında kardiyak işlemlerin geldiği görülmektedir (14). Literatürdeki başka bir çalışmada kontrast madde uygulaması sonrası böbrek yetersizliği gelişenlerde hastane içi mortalite, nefropati gelişmeyenlere oranla beş kat yüksek bulunmuştur (%34'e karşı %7) (15). Son yıllarda alınan önlemler, hekimlerin

KMN hakkındaki deneyimlerinin artması ve böbrek toksisitesi daha düşük kontrast ajanların geliştirilmesi ile genel insidansın %15'lerden %7'lere düştüğü bildirilmiştir (16).

Klinik çalışmalarda KMN'yi tanımlamak için en sık kullanılan kriter ise kontrast madde maruziyetinden 48 saat sonra serum kreatinin değerinde bazal değere göre 0,5 mg/dl ya da daha fazla artış olması veya bazal serum kreatinin değerinde, kontrast madde maruziyeti sonrası %25 ya da daha fazla artış olmasıdır [Şekil-2'de görüldüğü gibi en fazla serum kreatinin değerinde 0,5 mg/dl veya daha fazla artış veya bazal kreatinin değerinde %25 veya daha fazla artış tanım olarak kullanılmıştır (2)].



Şekil-1 Kullanılan tanımlamaya göre KMN sıklığı (12-13)



Şekil-2 Literatürdeki farklı KMN tanımlamalarını kullanan çalışma sayısı (2)

2.1.3 Kontrast Madde Nefropatisi Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Literatürde KMN gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinden bazıları kesin risk faktörü olmakla birlikte, bazıları olası risk faktörleridir. Önceden var olan renal bozukluk, kalp yetmezliği, yaş, diyabetes mellitus, hipotansiyon, hipertansiyon, dehidratasyon, kullanılan kontrast madde miktarı kesin olarak tanımlanmış risk faktörlerinden başlıcalarıdır. Risk faktörlerinin etkisi aditifdir ve risk faktörlerinin sayısı arttıkça nefropati riski belirgin olarak artar.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda, tanısal ve girişimsel işlemlerin ayrı ayrı uygulanması kontrast madde maruziyetini azaltmasına rağmen, renal ateroemboli riski çoklu kateterizasyonla artar. Bu nedenle yaygın ateroskleroza olan KBH hastalarında tek bir invaziv işlem düşünülebilir. Ancak bu durumda işlemde kullanılan kontrast madde miktarı 4ml/kg'ı geçmemelidir (17).

Bazal kreatinin değeri KMN gelişimi için risk altındaki hastaların saptanmasında yeterince güvenilir değildir. Bu durum serum kreatinin değerinin, yaş, cinsiyet, kas kitlesi gibi faktörlerden etkilenmesine bağlıdır. Kreatinin üretimi yaşla birlikte azalır, yaşlı bir hastada normal serum kreatininini, en az orta derece böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyonlarının güvenilir şekilde değerlendirilmesi için kreatinin klirensi ölçümü

yapılmalıdır. Kreatinin klirensi ölçümünü direkt olarak yapmak pratik değildir, ancak Cockcroft-Gault formülü ile tahmini olarak hesaplanabilir. Çeşitli çalışmalarda 60 ml/dk/1,73m² tahmini GFH değeri, KMN gelişimi için güçlü bir cut-off değeri olarak belirlenmiştir (17).

Tablo-1’de KMN gelişimi için kesin risk faktörü olarak tanımlanmış olan etkenler görülmektedir. Tablo-2’de ise KMN gelişimi için tanımlanmış olan olası risk faktörleri sıralanmıştır.

Tablo-1 KMN için tanımlanmış olan kesin risk faktörleri

Risk faktörü	Risk oranı	p değeri
Önceden var olan böbrek yetmezliği		
İşlem öncesi kreatinin 2,0-2,9 mg/dL (3)	7,34 (4,78-11,39)	<0,0001
İşlem öncesi kreatinin >2,9 mg/dL (3)	12,82 (8,01-20,54)	<0,0001
Diyabetes mellitus		
İşlem öncesi kreatinin <1,2 mg/dL (3)	1,86 (1,20-2,89)	0,005
İşlem öncesi kreatinin 1,2-1,9 mg/dL (3)	2,42 (1,54-3,79)	<0,0001
Yaş >75 (18)	5,28 (1,98-14,05)	0,0009
Sınıf 3-4 kalp yetmezliği (19)	2,20 (1,60-2,90)	<0,0001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 (19)	1,57 (1,14-2,16)	0,005
İşlem öncesi şok (3)	1,19 (0,72-1,96)	0,05
İşlem öncesi hipotansiyon (19)	2,50 (1,7-3,69)	<0,00001
Akut miyokart enfarktüsünde ilk 24 saat (20)	1,85 (1,31-2,63)	0,0006
Kontrast madde miktarı >300 ml (20)	2,8 (1,17-6,68)	0,02
Hipertansiyon (20)	2,00 (1,40-2,80)	0,0001
Dehidratasyon (3)	1,19 (0,72-1,95)	0,05
İntraaortik balon pompası (18)	15,51 (4,65-51,64)	<0,0001
Periferik damar hastalığı (20)	1,90 (1,40-2,70)	<0,0001
Acil girişimler (20)	4,4 (2,9-6,5)	<0,0001
Kadın cinsiyet (1)	1,4 (1,25-1,60)	0,0001

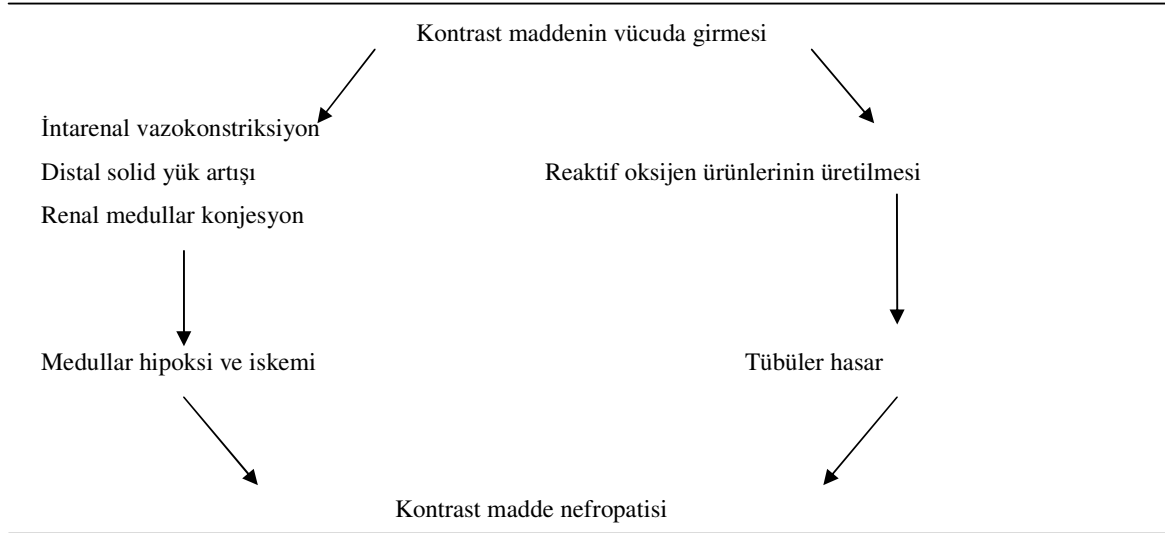
Tablo-2 KMN gelişimi için olası risk faktörleri

Hiperürisemi (20)	Hiperkolesterolemi (21-22)
Hipoalbüminemi (20)	Renal arter stenozu (19)
Çok damar hastalığı (20)	Metabolik sendrom (23)
Renal transplant (1)	Nefrotoksik ajan kullanımı (24)
Multipl myelom (1)	Düşük hematokrit seviyesi (24)
Diüretikler (3)	Nefrotik sendrom (12)
Sepsis (11)	Proteinüri (12)
Kronik karaciğer hastalığı (11)	Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (24)

2.1.4 Kontrast Madde Nefropatisi Patofizyolojisi

Kontrast maddelerin renal tübüler hücreler üzerine olan doğrudan toksik etkisi ve renal medullar hipoksi KMN oluşmasında suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalardır (Şekil-3) (26). İyotlu kontrast maddeler böbrek kan akımında iki fazlı yanıtı neden olurlar. İlk olarak kısa süreli vazodilatasyon periyodunu takiben daha uzun süreli devam eden vazokonstriksiyon fazı meydana gelir (26). Kontrast madde verildikten sonra ikinci fazda meydana gelen ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyonun hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak belli değildir. 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 (26-27). Kontrast madde verildikten sonra adenozin, kalsiyum (Ca) ve endotelin gibi intrarenal vazokonstriksiyona neden olan faktörlerin KMN patogeneğinde önemli rolleri vardır (28-29). Bununla birlikte, nitrik oksit ve prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerde azalma ve komorbid durumların varlığı da KMN gelişmesine katkıda bulunur (25-30). Şekil-3’de KMN’de ki olası mekanizmalar gösterilmiştir.

Adenozin, böbrek kan akımını ve GFH’yi azaltır (28-31). Makula densaya ulaşan hipertonic tübüler sıvı proksimal tübül hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adenozin salınmasına neden olur (31-32). Teofilin adenozinin böbrekteki etkilerini azaltan bir adenozin antagonistidir (32).



Şekil-3 Kontrast madde nefropatisindeki olası mekanizmalar (26)

Kontrast madde kullanımı sonrası gelişen vazokonstriksiyonun engellenmesinde Ca kanal blokörlerinin etkinliği gösterilmiştir. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada kontrast madde tarafından tetiklenen vazokonstriksiyonun şiddetinin ve süresinin azaltılmasında verapamil, diltiazem ve etilen glikol tetra asetik asit (Ca şelatörü) etkili bulunmuştur (33).

İyotlu kontrast maddenin vücuda girmesi ile renal endotel hücreleri ve mezanşim hücreleri tarafından üretilen endotelinin salınımının arttığı gösterilmiştir. Endotelin, güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyona neden olur. Bu da renal medullar iskemik hasara katkıda bulunur (26).

Normal koşullarda vazodilatör ve vazokonstriktör güçler denge halindedir. Nitrik oksit ve vazodilatör prostoglandin üretimi azaldığında bu denge vazokonstriksiyon lehine bozulabilir (25-30). Vazokonstriktif maddelerin hakimiyeti böbrekleri hipoksik hasara duyarlı hale getirir.

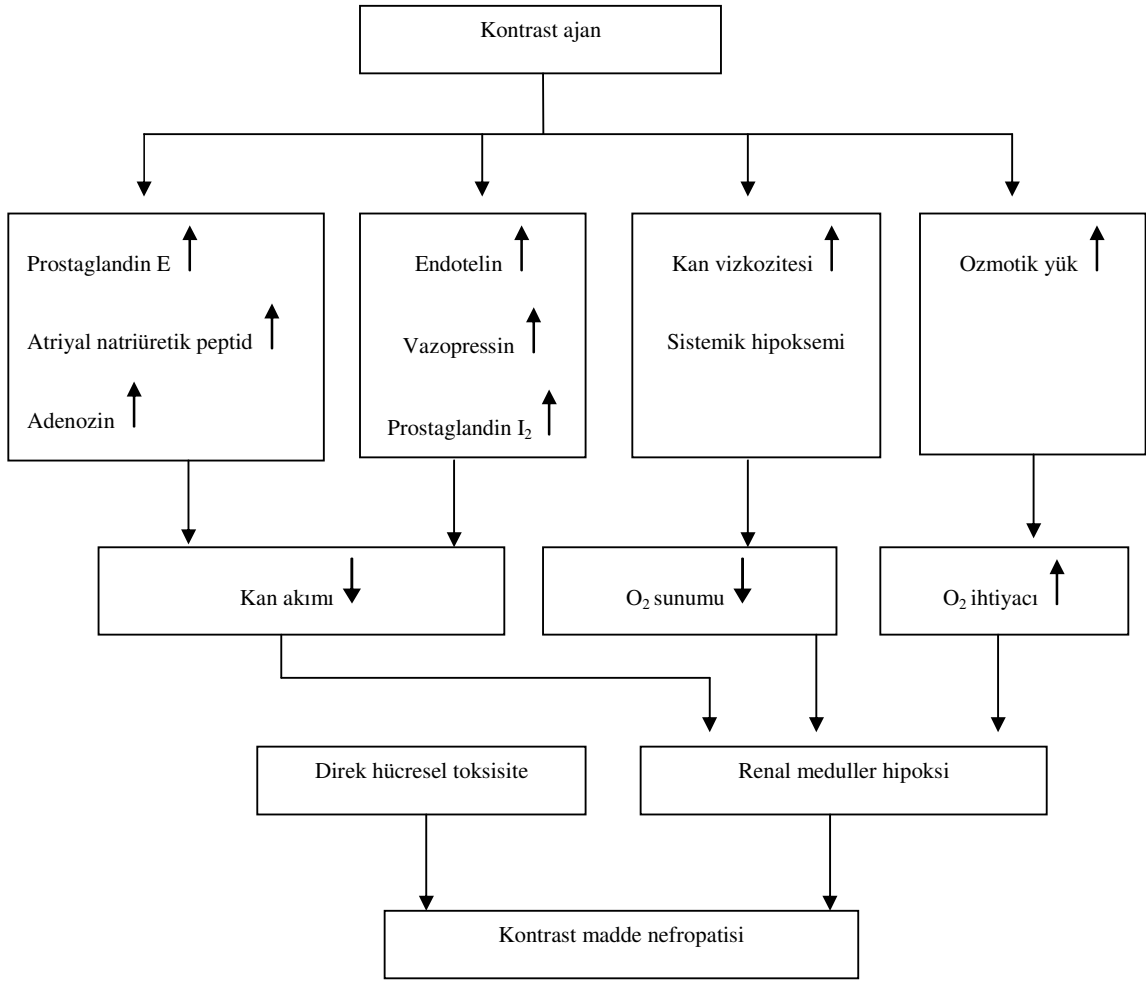
Reaktif oksijen ürünleri ve doğrudan nefrotoksisite: Kontrast maddelerin tübülüsle doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediyatörlerden birinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır (34). Kontrast madde vücuda girdikten sonra vücutta reaktif oksijen ürünleri üreilmeye başlar. Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (34). O₂ miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Ca ve adenzin,

reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık eder (35). Kontrast madde vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenşim hücrelerinde hasar meydana gelir. Bu hasar reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli rolleri olan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. İyotlu kontrast madde maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artışa neden olan intrarenal ksantin oksidaz aktivitesi de artar. Kontrast madde verildikten sonra enzimüri tespit edilmesi ve hücre zedelenmesini gösteren histolojik değişikliklerin meydana gelmesi, kontrast maddelerin renal tübülüs hücreleri üzerine toksik etkilerinin olduğunun bir başka göstergesidir (36).

Tübüler obstrüksiyon: Kontrast maddeler iki farklı mekanizma ile tübüler obstrüksiyona neden olur. İlk olarak ürik asit atılımını arttırmaları. Ürik asit presipitatları tübüler obstrüksiyona, dolayısıyla tübüler hasara neden olabilir (37). İkincisi, renal tübülüslerde obstrüksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu arttırmaları (37).

Artmış distal solit yükü ve medullar hipoksi: Proksimal tübülüs hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak iyotlu kontrast maddeler henle kulpunun çıkan kalın kolunda solit yükünü arttırmaları (25). Bu olay henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tübülüs hücrelerinin reabsorbtif işyükünü ve bu hücrelerin oksijen gereksinimini artırır. Artmış oksijen gereksinimi tübülüs hücrelerini hasara duyarlı hale getirir.

Kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu: Kontrast maddelerin kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır. Bu etkileri ile medullar konjesyon meydana gelir (38).



Şekil-4: Kontrast madde nefropatisi patofizyolojisi (26)

2.1.5 Kontrast Madde Tipi ve Veriliş Sıklığı

Kontrast maddeler iyot atomları, iyonize karboksil grubu, sodyum, meglumin ve hidroksil grupları içerir (39-40). İyot atomları opasifikasyonu sağlar. Kontrast madde içindeki çözünmeyen partiküllerin potansiyel olarak nefrotoksik olduklarına inanılır. Kontrast maddelerin görüntü kalitesi ve osmotoksik etkileri iyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranına göre belirlenir. Kontrast maddeler osmolalitelere göre üçe ayrılır. İyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranı 1,5 olan kontrast maddeler yüksek osmolar, bu oranı 3 olan kontrast maddeler isosomolar, 6 olanlar ise düşük osmolar kontrast maddeler olarak tanımlanmıştır (39). Kontrast maddeler, osmolalitelere yanı sıra iyonik ve non iyonik olarak da sınıflanır. Non iyonik ajanlar solüsyon içinde çözünmezler, bu yüzden solüsyon 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 (39-40).

Tablo-3 :Kontrast maddelerin iyonik, osmolar ve moleküler karakteristikleri (41)

Kontrast maddenin özelliği	Osmolalite mOsm/kg H ₂ O	Kontrast madde
İyonik, hiperosmolar monomerler	(1500-1800 mOsm/kg)	Diatrizoate
İyonik, düşük osmolar dimerler	(600-850 mOsm/kg)	Ioxaglate
Noniyonik, düşük osmolar monomerler	(600-850 mOsm/kg)	Iopamidol
		Iomeprol
		Iopromide
		Iohexol
		Iopentol
Noniyonik, isoosmolar dimerler	(yaklaşık 290 mOsm/kg)	Iodixanol

Kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte KMN gelişme riskini belirleyen önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolalitesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı KMN gelişim riski daha yüksektir. Kontrast maddelerin böbrek kan akımında ve GFH'de hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolalitesiyle orantılı olduğu gösterilmiştir (41). Kontrast maddenin yapısı, iyon yükü ve konsantrasyonu hücre hasarındaki önemli etkenlerdir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda noniyonik, düşük osmolar kontrast madde kullanımı, kontrast madde sonrası böbrek hasarını azaltmaktadır (41). Rudnick ve arkadaşlarının (42) normal böbrek fonksiyonu olan, diyabetik olmayan 1196 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, yüksek osmolaliteli kontrast madde (diatrizoate) kullananlarda KMN gelişme oranı % 8,5, düşük osmolaliteli kontrast madde (iohexol) kullananlarda ise % 8,2 bulunmuştur (42). Fakat KBH'sı olan hastalar ele alındığında, KMN gelişimi düşük osmolaliteli kontrast madde kullananlarda % 12,2 yüksek osmolaliteli kontrast madde kullananlarda ise % 27 oranında olmuştur (41). Özetle azotemik olmayan bireylerde diyabetik olsun ya da olmasın düşük osmolaliteli kontrast madde veya yüksek osmolaliteli kontrast madde kullanımında nefrotoksisite insidansı benzerdir, fakat azotemik bireylerde düşük osmolaliteli kontrast madde tercih edilmelidir (1-41-42).

Kontrast madde verilme sıklığı ve KMN arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.Yapılan çalışmalar sonrası iki kontrast madde uygulaması arasında 5 günlük bir sürenin olması gerektiği kabul görmüş bir yaklaşımdır (36-43).

2.1.6 Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesi

KMN çoğunlukla bir iki hafta içinde düzelebilir, ancak buna rağmen komplikasyon riskini artırdığı ve hastanede yatış süresini uzattığı için önem arz etmektedir. Bunun için KMN risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve geliştiği takdirde etkin tedavisinin planlanması önemlidir. KMN'nin halen spesifik bir tedavisi yoktur. Öncelikle yapılması gereken yüksek riskli hasta popülasyonunun tespit edilmesi ve koruyucu tedavinin planlanmasıdır. Birçok çalışmada KMN'nin önlenmesinde koruyucu tedavi stratejileri araştırılmıştır.

Hidrasyon: Yapılan çalışmalarda, perkütan koroner girişimden 12 saat önce (hospitalize edilmemiş hastalar için kateterizasyondan önceki 10 saat içinde yaklaşık 1000 cc kadar oral sıvı alımı) ve 12 saat sonra , 100-150 cc/saat hızında iv sıvı verildiği takdirde KMN gelişiminin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (44). Kullanılan hidrasyon sıvısı ile ilgili yapılan bir çalışmada ise, perkütan koroner girişim (PKG) yapılan 1620 hastaya, izotonik sıvı ya da yarı izotonik sıvı (%0,45 sodyumklörür) verilmiştir. İzotonik sıvı verilenlerde %0,6, yarı izotonik sıvı verilenlerde ise %2,7 oranında KMN geliştiği gösterilmiştir (p=0,002) (45).

NAC: KBH'lı hastalara yapılan PKG öncesi kullanılan NAC dozunun karşılaştırıldığı bir çalışmada 2x1200 mg doz uygulamasının, 2x600 mg doz uygulamasına göre KMN gelişimini daha fazla azalttığı gösterilmiştir (46). NAC'ın iv olarak 500 cc izotonik içine 150 mg/kg girişimden önce 30 dakika boyunca kullanıldığı RAPPİD çalışmasında da KMN sıklığında anlamlı azalma gösterilmiştir (47). KBH'sı olan 326 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. 1.grup hasta popülasyonuna (n=111) iv salin infüzyonuna ek olarak oral 1200 mg NAC, 2.grup hasta popülasyonuna (n=108) sodyum bikarbonat infüzyonuna ek olarak oral 1200 mg NAC ve 3.grup hasta popülasyonuna (n=107) iv salin infüzyonuna ek olarak askorbik asit ve oral 1200 mg NAC verilmiştir. KMN gelişimi, 1. ve 3. grupta benzer olmakla beraber, her iki grupta 2.gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda yüksek riskli hastalarda sodyum bikarbonat infüzyonunun ve NAC uygulamasının KMN'yi

azaltabileceği ve hastanede yatış süresini kısaltabileceği vurgulanmıştır (48). Bu çalışmaların yanında koroner arter bypass cerrahi (KABC) uygulanan hastalarda NAC kullanımının KMN üzerine etkisi gösterilememiştir (48). 2010 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin yayımlanmış olduğu miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda NAC kullanımı sınıf IIb olarak önerilmektedir Tablo-4 (49).

Fenoldopam: Dopamin 1 reseptör agonisti olup, renal korteks ve medulla kanlanmasını arttırmaktadır. Yapılan tek merkezli non-randomize çalışmalarda fenoldopamin (0,01 – 0,1mcg/kg/dakika dozunda; girişimden 1 saat önce başlanıp ve girişimden 4 saat sonraya kadar devam edilmiş) KMN'yi azalttığı gösterilmiştir (50-51). Plasebo kontrollü, çok merkezli randomize bir çalışmada ise fenoldopamin plaseboya oranla KMN gelişimini azaltmadığı gösterilmiştir (52).

Teofilin: Renal vazokonstriktör etkileri olduğu bilinen adenozeine karşın, antiadenozin ilaçların kullanımının böbrek koruyucu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Daha önceki çalışmaların çelişkili raporlarına karşın, yapılan randomize çalışmalar da yüksek riskli hastalara profilaktik teofilin (200 mg, 4 doz şeklinde, ilk doz girişimden 1 saat önce verilir, diğer dozlar 12 saat arayla verilir) kullanımının KMN gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ancak teofilinin KMN gelişimini önlemede rutin olarak profilaktik kullanımının önerilmesi için yeterli veri henüz yoktur (53).

Statinler: Nitrik oksid üretimini devam ettirdikleri, oksidatif stresi azalttıkları ve endotelial fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri olduğu için statinlerin KMN riskini azaltabilecekleri düşünülmüştür. Renal bozukluğu olan (bazal serum kreatinin > 1,5 mg/dL), KAG uygulanan 1002 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada işlem öncesi statin başlanan hastalarda KMN gelişim riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur (54), 29409 hastanın kayıtlarından elde edilen sonuçlar da bu bulguyu desteklemiştir (6). Bir başka çalışmada ise kronik statin kullanımı ile (işlemden önceki en az 1 ay) işlemden önce başlanan statin tedavilerinin (işlemden 3 gün önce başlanan 40 mg/gün atorvastatin) KMN gelişimini engellemedeki koruyuculuklarının benzer olduğu saptanmıştır (55). Bununla birlikte statinlerin KMN gelişimini önlemede anlamlı etkilerinin olmadığı gösterildiği çalışmalarda vardır (56).

Askorbik asit: Antioksidan etkili bir ajan olması nedeniyle KMN gelişimi riskini azaltmada denenmiştir. KMN gelişim riskini azalttığı çalışmaların (57) yanı sıra etkisiz olduğu gösterilmiş çalışmalarda mevcuttur (58).

Prostaglandin E1: Gurkowski ve arkadaşları (59) 200 µg dozunda günde 4 kez olacak şekilde işlemden 3 gün önce başlanan ve işlemden sonra iki gün devam edilen misoprostolün plaseboya göre KMN gelişim riskini azalttığını göstermişlerdir. KMN gelişimini önlemede rutin olarak profilaktik kullanımının önerilmesi için yeterli veri henüz yoktur (59).

Kalsiyum kanal blokörleri: Ca kanal blokörleri vazodilatör etkilerinden dolayı KMN riskini azaltmak amacıyla denenmişlerdir. Vazodilatör etkinliği olan dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokörleri bu amaçla denenmiştir. Faydalı olduğu konusunda çelişkili yayınlar vardır. Bu klinik çalışmaların sonuçlarına göre Ca kanal blokörlerinin KMN'nin önlenmesinde onaylanmış bir etkisi yoktur (6).

Atriyal natriüretik peptit: Hayvan çalışmalarında KMN gelişimini engellemede olumlu etkiler görülmüş olsa da klinik çalışmalarda bu etki gösterilememiştir (6).

Furosemid: Çalışmalarda kontrast öncesi kullanılan furosemidin nefropati gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir (6).

Endotelin reseptör antagonistleri: Hayvan çalışmalarında endotelin A blokörlerinin KMN'den kısmen koruyucu olduğuna dair veriler bulunmaktadır (60-7).

Metformin tedavisine ara verilmesi: Metabolik asidoz riski böbrek yetmezliği ile arttığı için kontrast madde kullanımından hemen önce metforminin kesilmesi ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda seyrederse 48 saat sonra tekrar başlanması önerilir. Ancak böyle bir uygulama için ikna edici kanıtlar mevcut değildir. Bütün hastalarda metformine ara vermek yerine, metformin alan hastalarda KAG sonrası böbrek fonksiyonlarına bakılması ve kötüleşme olursa ara verilmesi kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda ise tercihen metformin işlem öncesi kesilmelidir (49).

Hemodiyaliz: Diyaliz kontrast maddeyi uzaklaştırmada etkindir (6-61). Ancak profilaktik hemodiyalizin kontrast madde ile eş zamanlı uygulanmasının dahi nefropati riskini azaltmadığı gösterilmiştir (62-63).

Hemofiltrasyon: Yapılan bir çalışmada PKG planlanan KBH'lı hastalara girişimden 4-8 saat önce ve girişimden 18-24 saat sonra hemofiltrasyon yapılmasının (1000 cc/saat şeklinde), hidrasyon tedavisine göre KMN sıklığını 10 kat azalttığı gösterilmiştir (18).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2010 yılında yayımlanmış olduğu miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzuna göre, tanısal kateterizasyon uygulanacak olan bütün KBH hastalarına KMN'e riskini azaltmak için işlemden en az 12 saat önce başlayarak, 24 saat sonrasına kadar devam eden izotonik salin infüzyonu verilmesi önerilir (49). Tablo-4'de Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2010 yılı miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda yer alan KMN'den korunma önerileri görülmektedir.

Tablo-4 Avrupa Kardiyoloji Derneği 2010 yılı miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu, kontrast madde nefropatisinden korunma önerileri (49)

Girişim	Doz	Sınıf	Düzy
Kronik böbrek hastalığı olan bütün hastalar			
Optimal medikal tedavi tavsiye edilir (statinler, beta bloörler, ADE inhibitörü veya sartanlar)	Klinik endikasyona göre	I	A
İzotonik salin ile hidrasyon tavsiye edilir	1mL/kg/saat, işlemden 12 saat önce başlanır, 24 saat sonra devam edilir (EF<%35 veya NYHA>2 ise 0,5mL/kg/saat)	I	A
N-asetilsistein uygulaması düşünülebilir	600-1200 mg işlemden 12 saat önce başlanır ve işlemden 24 saat sonra devam edilir	IIb	A
%0,84'lük Sodyum bikarbonat infüzyonu düşünülebilir	1 saat önce: vücut ağırlığı (kg)x0,462mEq, bolus İşlemden sonra: Vücut ağırlığı (kg)x0,154mEq/saat 6 saat süre ile infüzyon	IIb	A
Hafif, orta derece veya şiddetli kronik böbrek hastalığı olan hastalar			
Düşük ozmolar kontrast madde veya izoozmolar kontrast madde kullanılması tavsiye edilir	<350 ml veya <4ml/kg	I*	A*
Şiddetli kronik böbrek hastalığı olan hastalar			
Zor perkütan koroner girişimden 6 saat önce profilaktik hemofiltrasyon düşünülebilir	Kilo kaybı olmaksızın sıvı replasmanı 1000ml/saat salin ile işlemden 24 saat sonra sürdürülmelidir	IIa	B
Koruyucu önlem olarak elektif hemodiyaliz önerilmez		III	B
ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, NYHA: New York Kalp Derneği			
* Öneri sadece kontrast madde tipi ile ilgilidir			

2.1.7 Kontrast Madde Nefropatisinde Prognoz

Kontrast madde uygulaması sonrası gelişen ABY, hemodiyaliz ihtiyacı, yatış süresinde uzama, mortalite ve morbidite artışıyla ilişkilidir. Onaltıbin (16000) den fazla hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada KMN gelişenlerde hastane içi mortalite %34 olarak bulunurken nefropati gelişmeyenlerde bu oran %7 olarak bulunmuştur. Diğer ek hastalıklarına göre düzeltme yapıldıktan sonra KMN gelişenlerde ölüm riskinin 5,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (2). Başka bir çalışmada KMN gelişenlerde hastane içi mortalite %22 bulunurken gelişmeyenlerde sadece %1,4 olarak bulunmuştur. Bu hastaların takibinde de, mortalite hızının KMN gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (KMN gelişenlerde 1 yıl sonra %12,1, 5 yıl sonra %44,6; KMN gelişmeyenlerde 1 yıl sonra %3,7, 5 yıl sonra %14,5) (3). Bir seride 5967 hasta retrospektif olarak incelenmiştir, nefropati gelişen hastalarda takipte miyokart enfarktüsü (MI) insidansı %24 olarak bulunurken, nefropati gelişmeyenlerde %11,6'dır (2). KMN gelişenlerde KABC gerekliliği, transfüzyon gerektiren kanama, vasküler komplikasyonlar ve hastanede uzun yatış süresi daha sık görülmektedir (19).

Şüphesiz ki bu oranların hepsi doğrudan KMN gelişimine bağlı prognozu yansıtmasa da bu hasta grubunda ABY gelişiminde önemli bir etken olan kontrast maddeye bağlı nefropati gelişiminin önlenmesinin prognozun iyileştirilmesinde önemli bir faktör olacağı göz önüne alınmalıdır.

2.2 Glomerül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2.2.1 Serum Kreatinin, Glomerül Filtrasyon Hızı ve Sistatin C Seviyelerinin Ölçümü

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem serum kreatinin ölçümüdür. Ancak serum kreatinin seviyesinin yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmesi ve tübüler sekresyona uğraması nedeniyle böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tek başına yeterli değildir. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde GFH kullanılması daha doğru bir yöntemdir. GFH tahmininde bazı formüller kullanılır. Bunlardan Cockcroft- Gault formülünde, plazma kreatininden yola çıkılır ve yaş, kas kitlesi, cinsiyete göre GFH hesaplanır (şekil-5). Bu formülü uygulamak için plazma kreatinin değerinin aşırı değişken olmaması gerekir. Ayrıca karaciğer yetmezliği, kas kitlesi kaybı, ödem ve aşırı obez olan hastalarda doğru sonuçlar vermez (64-65).

(Erkeklerde) $GFH = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo(kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}}$
(Kadınlarda) $GFH = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo(kg)} \times 0.8}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}}$
GFH: Glomerül filtrasyon hızı

Şekil-5: Cockcroft-Gault formülü ile glomerül filtrasyon hızının belirlenmesi

Sistatin C, nonglikozile düşük molekül ağırlıklı (13kDa) sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir. Bütün çekirdekli hücreler tarafından sabit oranda üretilir. Yapımı inflamasyondan, diyet faktörlerinden, cinsiyet, yaş ve kas kitlesinden etkilenmez. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir, proksimal tübülüslerde tamamı reabsorbe edilip proksimal tübülüs hücrelerince katabolize edilir. Ekstrarenal eliminasyona uğramaz (64-65). Sistatin C seviyeleri kontrast maruziyetinden sonraki 24 saat içerisinde pik yapıp sonra azalmaya başlar (66-67).

2.3 Karvedilol

2.3.1 Karvedilolun Etki Mekanizması ve Metabolizması

Karvedilol 3. kuşak vazodilatör, seçici olmayan beta ve alfa 1 blokör özelliği olan anti hipertansif ajandır. Oral alımından sonra hızla emilir ve pik plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşır. Ancak yiyeceklerle birlikte alınması durumunda emilimi 1-2 saat gecikir. Plazma yarı ömrü 7-10 saat kadardır. 25 mg tek doz sonrası kan seviyesi 50-100 ng/ml'ye ulaşır. Bu doz doğrusal kinetik patern gösterir (68). Geniş ilk geçiş metabolizması nedeniyle, karvedilolün mutlak oral biyoyararlılığı %25'dir (69-70). Karaciğer bozukluğunda biyoyararlanımı %80'in üzerine çıkar. Karvedilol tamamen karaciğerde metabolize olur ve metabolizmasından sitokrom P-450 CYP2D6 aktivitesi sorumludur. Sitokrom P-450 CYP2D6 enzimini inhibe eden ilaçlarla (paroksetin, fluoksetin, propafenon, quinitidine) kullanıldığında alfa blokajına bağlı yüksek oranda hipotansiyona neden olur (70-71). Plazmada %98 oranında plazma proteinlerine, özellikle albumine bağlanır. S(-)-enantiomeri beta blokör aktivitesine sahipken, R(+)-enantiomer alfa 1 blokör aktivitesine sahiptir. Karvedilol metabolitlerinin %60'ı safraya salınarak feçesle atılır, %1'i ise böbreklerden elimine edilir (72).

Karvedilolun alfa ve beta blokaj etkisinden bağımsız olarak kardiyoprotektif, vazoprotektif, antioksidan ve antiproliferatif özellikleri vardır (73). Karvedilol düşük dozlarda beta-1 reseptörlere 7 kat daha fazla etkilidir, ancak yüksek dozlarda beta-1 ve beta-2 reseptörlere eşit etkilidir (74-75). Karvedilolun beta blokör aktivitesine bağlı olarak kalp hızındaki azalma, sempatik tonus yüksek olduğunda daha belirgindir. Ayrıca egzersiz veya emosyonel stresin neden olduğu artmış kalp hızı, dinlenmedeki kalp hızına göre daha fazla derecede inhibe olur. Karvedilol ile oluşan bu azalma, şartlara bağlı olarak dakikada 5-15 atım arasındadır. Hipertansif hastalarda eşit güçteki dozlarında, karvedilol kalp hızını selektif beta-1 blokörlerden daha az azaltmaktadır (76). Karvedilol hem koroner hem de periferik damar düz kası üzerine yerleşmiş olan alfa-1 adrenerjik reseptörleri bloke ederek vazodilatatör bir etki oluşturur. Bu alfa blokör özellikleri, beta blokör ekilerinin yaklaşık onda biri kadardır (77). Karvedilol, özellikle sistolik kalp yetersizliğinde kullanım faydaları gösterilen, seçici olmayan beta blokör etkilere sahip bir anti hipertansif ilaçtır (78).

2.3.2 Karvedilolun Antioksidan Özelliği

Karvedilol güçlü bir antioksidandır, serbest oksijen radikallerinin yapımını azaltabilir veya inhibe edebilir, böylece kardiyovasküler hastalıkların daha da ilerlemesini durdurabilir (78). Endojen savunma mekanizmalarından, reaktif oksijen radikallerinin üretimine doğru bir dengesizlik olan oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır ; oksidatif stres hücrel komponentlere zarar vererek, organ fonksiyonunda bozulmaya yol açmaktadır. Böylelikle, bu serbest radikallerin üretimini azaltan maddeler kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini durdurabilir (78). İnsan atriyum ve ventrikül miyokart hücrelerinde serbest radikaller (özellikler OH^-) hücre içerisinde sarkoplazmik retikulum yüzeyindeki Ca^{++} adenozin trifosfat (ATP) aktivitesini azaltarak ve hücre dışı Ca salınımını bozarak Ca metabolizması üzerinden direkt olarak hücre hasarına neden olur (79). Karvedilol ve metaboliti olan BM-910228 (düşük beta blokör, yüksek antioksidan özelliklere sahiptir) sarkoplazmik retikulum yüzeyindeki Ca -ATP'az aktivitesini stabilize ederek, miyokardiyumda serbest radikallerin oluşturduğu hücre hasarını engeller (79).

2.4 Metoprolol

2.4.1 Metoprolol Etki Mekanizması ve Metabolizması

İkinci kuşak beta blokör olan metoprolol, selektif beta-1 adrenerjik reseptör blokördür. Metoprololün beta-1 reseptörlerine olan etkisi, beta-2 reseptörlerine olan etkisinden 75 kat daha fazladır (76).

Metoprolol ağızdan alındığında mide bağırsak kanalından tama yakın absorbe olur. Ancak sistemik biyoyararlanımı %10-75 arasında kalır. Bunun nedeni karaciğerden ilk geçiş sırasında önemli ölçüde eliminasyona uğramasıdır. Beta blokörlerin bir çoğunda olduğu gibi metoprolol genetik polimorfizm gösteren karaciğerde CYP2D6 enzimi tarafından metabolize edilir (80). Beta blokörler plazma proteinlerine değişik oranlarda bağlanırlar. Metoprolol plazma proteinlerine en az bağlanan (%12) beta blokörlerden birisidir (80).

Metoprolol kalpte sinüs ritmi hızını yavaşlatır. Atriyoventriküler iletiyi deprese eder. Egzersizde ve istirahat durumunda kalp debisini düşürür. Refleks taşikardiyi önler. Katekolaminlerin vazokonstriktif etkisini nötralize eder ve periferik vasküler direnci azaltarak indirekt vazodilatasyon ile kan basıncını düşürür (81-82).

2.5 Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

2.5.1 Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında düşme olması bu dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle: Serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına neden olmaktadır (84-85).

2.5.2 Total Antioksidan Kapasite

Reaktif oksijen türleri metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı reaksiyonlara neden olur. Fakat bu reaksiyonlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlarla ortadan kaldırılır. Bu da vücudun savunma mekanizmasıdır. Son zamanlarda tek tek antioksidanların ölçümü yerine total antioksidan kapasite (TAOK) seviyelerini ölçecek yöntemler geliştirilmiştir (83-84).

2.5.3 Malon Dialdehit

Günümüzde birçok hastalığın ortaya çıkış sürecinde, serbest radikallerin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Serbest radikallerin, membranların reseptörlerine kovalent bağlanması çoklu doymamış yağ asit/protein oranını değiştirir ve lipit peroksidasyonunu başlatır. Lipit peroksidasyonuna bağlı olarak organellerde fonksiyon bozukluğu oluşur. Bu şekilde oluşan lipit peroksitleri yıkılarak en önemlisi malon dialdehit (MDA) olan reaktif karbon bileşiklerini meydana getirir. Bu nedenle MDA miktarı ölçümü dokudaki lipit peroksidasyon derecesini yansıtmaktadır (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak karvedilolun KMN'yi engellemedeki yerini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya 10 Aralık 2009 - 30 Ağustos 2010 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ankara Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran ve elektif KAG planlanan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalardan, hastayı tedavi eden klinisyen tarafından, semptomların tedavisi amacı ile en az 1 ay önce başlanan ve yine tedavi eden klinisyen tarafından hem karvedilol hem de metoprolol için etkin olduğuna inanılan doza ulaşılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara karvedilol veya metoprolol çalışma amacıyla başlanmamıştır ve yine çalışma amacı ile doz değişikliği yapılmamıştır. Hastayı takip eden klinisyen tarafından ilaç değişikliği yapılması durumunda hasta çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmamızda birinci sonlanım noktası karvedilol ve metoprolol alan gruplarda KMN gelişim oranlarıdır. İkincil sonlanım noktaları ise:

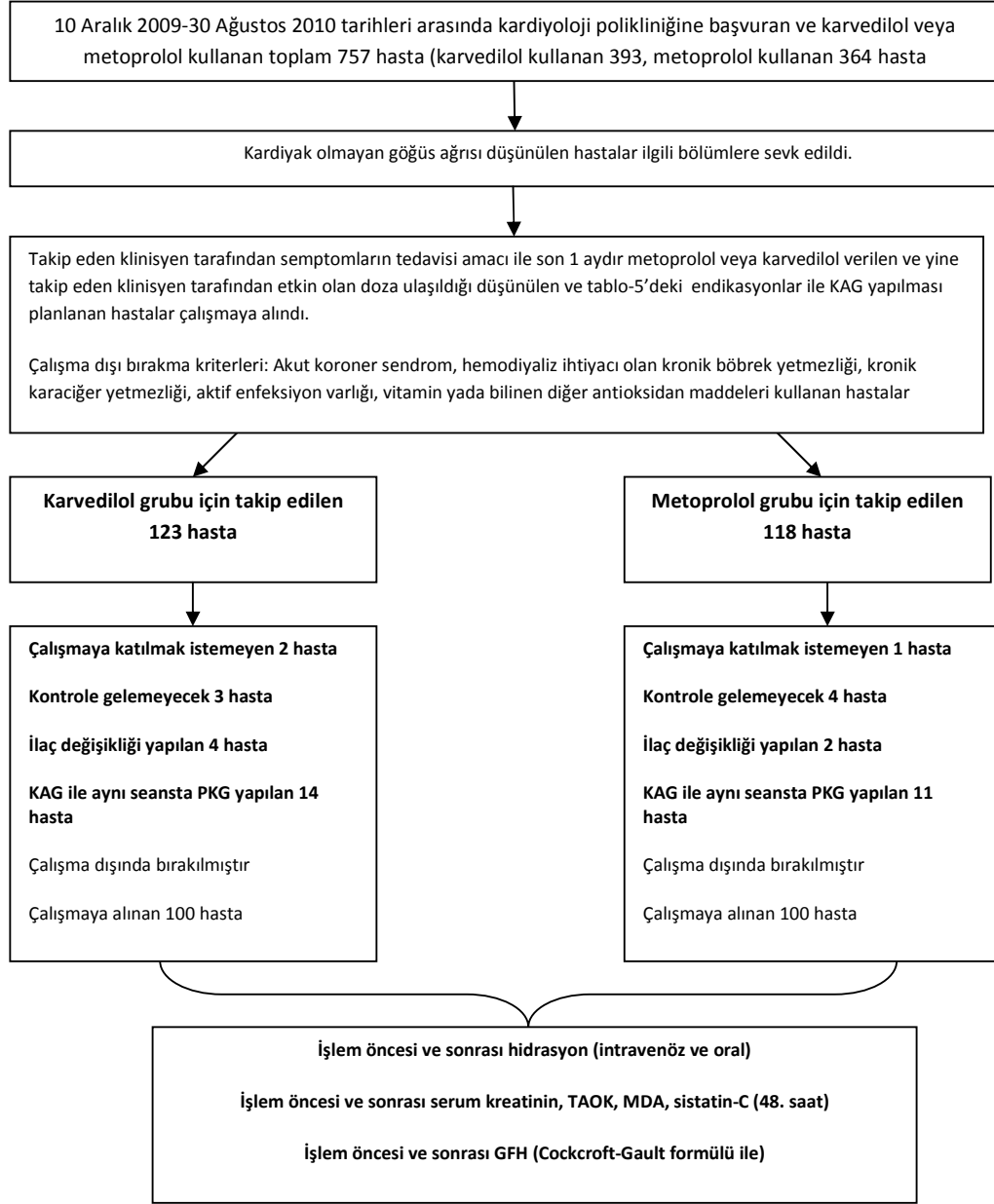
- a-) Karvedilol ve metoprolol gruplarında KAG sonrası GFH, sistatin C, BUN ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılması
- b-) Her iki ilacın serum oksidan ve antioksidan parametreler olan MDA ve TAOK değerleri üzerine olan etkisinin karşılaştırılması
- c-) KMN gelişmesi üzerine etkili olan faktörlerin incelenmesi
- d-) KMN gelişimi için yüksek riskli hasta popülasyonu olan, ejeksiyon fraksiyonu (EF) <%40 , diyabetes mellitusu olan veya bazal GFH değeri 60ml/dk/1,73m² altında olan hastalarda KMN gelişim oranları, sistatin C, TAOK ve MDA değerlerinin işlem sırasında değişimi olarak belirlenmiştir.

KAG öncesinde KBH'sı olup GFH'si 30ml/dk/1,73m² altında olan veya diyaliz ihtiyacı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalara KAG endikasyonu tablo-5'de belirtilen kriterler ile konulmuştur.

Çalışmanın protokolü Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 03.12.2009 tarihli 2009/396 sayılı kararla onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakma kriterleri tablo-5'de sıralanmıştır.

3.1 Hasta Grupları ve Çalışma Dizaynı

10 Aralık 2009 – 30 Ağustos 2010 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran ve takip eden klinisyen tarafından son 1 aydır metoprolol veya karvedilol verilen toplam 757 incelenmiştir. Bu hastalardan kardiyak olmayan göğüs ağrısı olduğu düşünülen hastalar ilgili bölümlere sevk edilmiştir. Metoprolol kullanan 364 hastanın 118'ine tablo-5'de bahsedilen endikasyonlar ile KAG endikasyonu konulmuştur. Karvedilol kullanan 393 hastanın 123'üne KAG endikasyonu konulmuştur. Metoprolol kullanan ve KAG endikasyonu konulan 118 hastanın 1'i çalışmaya katılmak istemediği için, 4 hasta kontrole gelemeyeceği için, 2 hasta takip eden klinisyen tarafından ilaç değişikliği yapıldığı için ve 11 hasta da KAG sonrası aynı seansta PKG'ye devam edildiği için çalışma dışı bırakılmıştır. Karvedilol kullanan ve KAG endikasyonu konulan 123 hastadan 2'si çalışmaya katılmak istemediği için, 3'ü kontrole gelemeyeceği için, 4 tanesi takip eden klinisyen tarafından ilaç değişikliği yapıldığı için ve 14 tanesi KAG sonrası PKG'ye aynı seansta devam edildiği için çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışma dışı bırakılan hastalar çıkarıldıktan sonra karvedilol ve metoprolol grubunda 100'er hastaya ulaşıldığında çalışmaya hasta alımı durdurulmuştur. Şekil-6'da çalışma dizaynı özetlenmiştir.



Şekil-6 Çalışma dizaynı

Tablo-5 Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışma dışı bırakma kriterleri
1-Çalışmaya olur rıza veren 2-İşlemden önceki en az son 1 aydır metoprolol veya karvedilol kullanan ve aşağıdaki endikasyonlarla elektif KAG planlanan hastalar I-Kılavuzlara göre yaş ve cinsiyet yönünden KAH riski yüksek olan semptomatik hastalar (*) II-Kılavuzlara göre yaş ve cinsiyet yönünden KAH riski orta derece olan (*) ancak invaziv olmayan testlerde yüksek riskli (*) olan semptomatik hastalar III- Kılavuzlara uygun olarak KAG endikasyonu konulan asemptomatik veya semptomatik hastalar (*)	1-Çalışmaya olur rıza vermeyen 2-Karvedilol veya metoprolol kullanmayan ya da kullanmasına rağmen dahil edilme kriterlerini karşılamayan 3-Hemodiyaliz ihtiyacı olan son dönem kronik böbrek yetmezliği 4-Kronik karaciğer hastalığı 5-Akut koroner sendromlar 6-Aktif enfeksiyon varlığı 7-Vitamin ya da diğer bilinen antioksidan ajan kullanımı 8-KAG sonrası aynı seansta PKG'e devam edilen hastalar
<small>*Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines for the management of patients with chronic stable angina J Am Coll Cardiol.2007;50:2264-74. KAG: Koroner anjiyografi, PKG: Perkütan koroner girişim</small>	

3.2 Renal Fonksiyonların İşlem Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

Hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla KAG işlemi öncesinde alınan venöz kan örneğinde serum kreatinin ve serum sistatin C seviyelerine bakıldı. KAG işlemi sonrası 48. Saatte alınan venöz kan örneği ile serum kreatinin ve serum sistatin C seviyelerine tekrar bakıldı. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla Cockcroft-Gault formülü ile GFH hesaplandı. Cockcroft-Gault formülü ile GFH hesaplanması formülü şekil-5'de gösterilmiştir.

3.3 Serum Oksidan ve Antioksidan Madde Miktarlarının Değerlendirilmesi

Hastaların serum oksidan ve antioksidan madde miktarlarının değerlendirilmesi amacıyla KAG işlemi öncesi alınan kan örneğinde serum TAOK ve MDA düzeylerine bakıldı. KAG işleminden 48 saat sonra alınan kan örneğinde TAOK ve MDA düzeyleri tekrar değerlendirdi.

3.4 Biyokimyasal Analizler

Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 48. Saatte alınan kan örneklerinde serum kreatinin ölçümü, kinetik Jaffe metodu uygulanarak Hitachi Modullar PP Analyzer (Roche) cihazı ile bakıldı. Serum sistatin C ölçümü için ise enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile sistatin C kitleri kullanılarak (Biovendor Laboratory Medicine, Inc.) üretici firmanın önerilerine göre DYNEX Technologies DSX Modal Microelisa Analyzer cihazı ile hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 48. Saat serum örnekleri çalışıldı. Serumda total antioksidan kapasite ölçümü için *The Cayman Chemical Antioxidant Assay* kiti kullanıldı. Bu protokolde suda ve yağda çözünen antioksidanlar ayrılmamış; vitaminler, proteinler, lipitler, glutasyon, ürik asit gibi maddelerden oluşan total antioksidan kapasiteye bakılmıştır. Bu analiz ile örneklerin, ABTS[®],nin (2,2'-Azinodi-[3-ethylbenzthiazoline sulphate]) metmiyogloblin tarafından ABTS^{®•+}ye oksidasyonunu inhibe ederek antioksidan kapasitesi ölçüldü. ABTS^{®•+} miktarı 405 nm'de absorbe eden okuyucu tarafından monitörize edildi. Örneklerin antioksidan kapasitesi ABTS[®] oksidasyonunu önleyen suda çözünen tokoferol analogu Trolox ile karşılaştırıldı, birim milimolar Trolox equivalent şeklinde verildi.

Inter-assay CV 3%

Intra-assay CV 3,4%

Assay Range: 0,044-0,330 mM (dilüsyon gerektirmeden ölçüm yapılabilen aralık)

Serumdaki olması gereken antioksidan kapasite 0,5-2 mM arasındır.

Serum malondialdehit tayininde, MDA'nın tiyobarbiturik asit ile konjugasyonu temeline dayanan yöntem kullanıldı. % 0.67 (a/h)'lik TBA çözeltisi uygun miktarda TBA'in distile su içinde, manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülmesiyle elde edildi. %20 (a/h)'lik TCA çözeltisi uygun miktardaki TCA'in distile su içinde çözülmesi ile hazırlandı. 500 µL TCA ve 1000 µL TBA çözeltisi üzerine 100µL serum (kör için distile su) ilave edildi ve

karıştırıldı. Karışım su banyosunda 100°C'de 20 dakika inkübe edildi. Su banyosundan alınan numuneler buz banyosunda soğutuldu ve +5 °C'de 12 000g'de 5 dakika santrifüj edildi. Üst kısımdaki çözeltinin absorbanansı 532 nm'de ölçüldü.

3.5 Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı

İşlemden önce ve işlemden 48 saat sonra kan alınarak serum kreatinin değerine bakıldı. Bazal değere göre en az 0,5 mg/dl artış veya bazal değere göre en az %25 artış KMN olarak kabul edildi.

3.6 Kullanılan Kontrast Madde ve Koroner Anjiyografi İşleminin Özellikleri

KAG işlemi sırasında tüm hastalara kontrast madde olarak non-iyonik, düşük ozmolar iyotlu kontrast madde olan iohexol kullanıldı. İşlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarı her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

Hastalar KAG işleminin olduğu sabah hastaneye yatırıldı. Yatırılmasını takiben venöz damar yolu açılarak 1ml/kg/st iv hidrate edilmeye başlandı. KAG işlemi sırasında da hidrasyona devam edildi. İşlem sonrası iv hidrasyona son verilerek oral hidrasyona başlandı. İşlem öncesi ve işlem sonrası yapılan toplam hidrasyon miktarı her hasta için kaydedildi.

3.7 Bilgilendirilme ve Onam Formu

KAG yapılacak tüm hastalara; KAH, KMN, KAG, uygulanacak tedavi yöntemleri, tedavinin amacı, tedavi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar, hastalığın doğal seyri ve yapılacak olan araştırma hakkında ayrıntılı bilgi sözlü olarak verildikten sonra yazılı onay alındı. Hastaların çalışmaya katılmaları durumunda tedavisinde herhangi bir değişiklik yapılmayacağı vurgulandı. Çalışmanın etik kurallara uygunluğu Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.8 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca, minimum-maksimum değerler ve çeyreklikler arası arası değişim (IQR) şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Gruplar içerisinde işlem öncesi ve işlem sonrası biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Wilcoxon İşaret testi kullanılarak değerlendirildi.

Nefropati gelişimini etkileyebilecek olası tüm risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Tek Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle değerlendirildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler nefropati gelişimini etkileyebilecek aday risk faktörleri olarak Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon modeline dahil edildi. Her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı, wald istatistikleri ve önemlilik düzeyleri hesaplandı.

$P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya hastanemiz kateter laboratuvarında KAG yapılan 200 hasta (karvedilol grubu 100 hasta, metoprolol grubu 100 hasta) prospektif olarak alındı. Karvedilol grubundaki hastaların kullandığı ortalama karvedilol dozu $24\pm 4,59$ mg (en az 12,5 mg, en fazla 50 mg), metoprolol grubundaki hastaların kullandığı ortalama metoprolol dozu $67,5\pm 27,8$ mg (en az 50 mg, en fazla 200 mg) dır.

Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastalar, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı, ailede KAH varlığı, MI öyküsü, eskiden geçirilmiş PKG öyküsü, eskiden geçirilmiş KABC öyküsü, KBH varlığı, geçirilmiş serebrovasküler olay ve periferik arter hastalığı varlığı yönünden benzer olarak saptandı ($p>0,05$). Gruplar arasındaki bazal karakteristik özellikler tablo-6'da özetlenmiştir.

İşlem öncesi her iki gruptaki hastaların kullandığı ilaçlara bakıldığında ise, anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü, anjiotensin reseptör blokörü (ARB), Ca kanal blokörü, alfa blokör, statin, asetilsalisilik asit (ASA), klopidogrel, spiranolakton, furosemid, insülin ve metformin kullanımları açısından benzer oldukları görülmüştür ($p>0,05$). Her iki grup arasındaki işlem öncesi ilaç kullanım özellikleri tablo-7'de özetlenmiştir.

Ekokardiyografik özellikler her iki grupta işlem öncesi incelendiğinde ise, EF, segmenter duvar hareket bozukluğu varlığı, diyastolik disfonksiyon varlığı ve derecesi, aort yetmezliği ve derecesi, mitral yetmezliği ve derecesi, mitral darlığı yönünde anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$). Her iki gruptaki hastaların ekokardiyografi özellikleri tablo-8'de özetlenmiştir.

Her iki gruptaki hastaların işlem öncesi laboratuvar değerleri incelendiğinde ise, BUN, kreatinin, GFH, sistatin C, TAOK, MDA, hemoglobin, lökosit, trombosit, düşük dansiteli

lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserit seviyeleri bakımından benzer oldukları görüldü ($p>0,005$). Çalışmaya alınan hastaların KAG işlemi öncesi laboratuvar değerleri özellikleri tablo-9'da özetlenmiştir.

İki grup arasındaki KAG sonuçları incelendiğinde, normal koroner arterler, minimal KAH ve ciddi KAH yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). KAG sonucunda alınan tedavi kararları yönünden tıbbi takip, PKG, KABC kararı alınması oranları her iki grup arasında benzer olarak saptandı ($p>0,05$). KAG sonuçları ve hastaların tedavi kararları tablo-10 ve tablo-11'de özetlenmiştir.

KAG işlemi sırasında kullanılan toplam kontrast miktarı, kiloya göre kontrast miktarı, işlem öncesi ve sonrası hidrasyon miktarları her iki grupta da benzer olarak görüldü ($p>0,05$). Her iki gruptaki hastaların işlem sırasında kullandığı ortalama kontrast madde miktarları, işlem öncesi ve sonrası hidrasyon durumları tablo-12'de özetlenmiştir. KMN gelişen hastalarda kullanılan kontrast madde miktarı $1,77\pm 0,83$ ml/kg, KMN gelişmeyenlerde ise kullanılan kontrast madde miktarı $1,11\pm 0,5$ ml/kg olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$).

Çalışmanın birinci sonlanım noktası olan KMN gelişme oranları incelendiğinde, karvedilol grubunda 7 hastada, metoprolol grubunda ise 22 hastada KMN geliştiği gözlemlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$) (tablo-13) (şekil-7).

Çalışmamızın ikinci sonlanım noktası olan KAG işlemi sonrası böbrek fonksiyonlarını gösteren laboratuvar değerleri incelendiğinde ise, BUN ve kreatinin değeri karvedilol grubunda metoprolol grubundan daha düşük olmak üzere, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olan fark görüldü (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,01$). KAG işlemi sonrası bakılan GFH ve sistatin C değerlerinin iki grup arasında benzer olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,08$ ve $p=0,2$). Δ BUN değeri karvedilol alan hastalarda metoprolol alan hastalara göre daha düşük saptandı ($p=0,005$). İki grup arasında Δ kreatinin ve Δ GFH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0,1$ ve $p=0,2$).

Karvedilol grubunda Δ sistatin C değerinin, metoprolol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p=0,01$). Tablo-14'de çalışmamızın ikinci sonlanım noktası olan işlem sonrası böbrek fonksiyon parametreleri ve bunların KAG işlemi sonrasındaki değişimi görülmektedir.

Çalışmamızın ikinci sonlanım noktalarından olan KAG işlemi sonrası serum oksidan ve antioksidan madde miktarları incelendiğinde ise, TAOK değeri ortalaması karvedilol alan grupta metoprolol alan gruba göre yüksek olarak bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,001$). MDA ortalamasının metoprolol grubunda karvedilol grubuna göre yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,004$). Δ TAOK değeri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,16$). Δ MDA değeri metoprolol grubunda, karvedilol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p <0,001$). Tablo-15'de çalışmanın ikinci sonlanım noktası olan işlem sonrası serum oksidan ve antioksidan madde miktarları ve bunların KAG işlemi öncesine göre değişimi görülmektedir.

Çalışmada diğer bir ikinci sonlanım noktası olan, hastaların bazal karakteristik özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri içinden KMN gelişimine etkili olan faktörler incelendi. KMN'de risk faktörü olarak tanımlanmış olan veya KMN gelişmesine etki edebileceği düşünülen, cinsiyet, hidrasyon miktarı, kullanılan kontrast miktarı, işlem öncesi kreatinin değeri, diyabetes mellitus, yaş, işlem ncesi GFH, hipertansiyon, EF ve bizim çalışmamızda araştırdığımız karvedilol kullanımı parametrelerine tekli regresyon analizi uygulandı. Tekli regresyon analizi sonucunda $p<0,25$ çıkan cinsiyet, hidrasyon miktarı, kullanılan kontrast miktarı, işlem öncesi kreatinin değeri, diyabetes mellitus, işlem ncesi GFH ve karvedilol kullanımı parametreleri çoklu regresyona alındı. Analiz sonunda kullanılan kiloya göre kontrast madde miktarı, hidrasyon miktarı, işlem ncesi GFH, işlem öncesi kreatinin değeri ve diyabetes mellitus varlığı sırasıyla KMN gelişimine etkili faktörler olarak görüldü (sırasıyla $p=<0,001$, $p=0,017$, $p=0,018$, $p=0,023$ ve $p=0,048$). Cinsiyet ile KMN arasında ilişki saptanmadı ($p=0,6$). Karvedilol kullanımının KMN'den koruyucu olduğu görüldü ($p=0,034$). Tablo-16'da çalışmamızın sonucunda KMN gelişmesinde etkili bulunan parametreler gösterilmiştir.

Çalışmamızda ikinci son noktalardan olan yüksek riskli hasta grubundaki hastalarda KMN gelişimi, Δ sistatin C, Δ MDA ve Δ TAOK değerleri incelenmiştir. KMN gelişimi için yüksek risk popülasyonunda olan 75 yaş ve üzeri olan hastalar incelendiğinde; KMN gelişimi, Δ sistatin C, Δ TAOK ve Δ MDA yönünden istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla $p=0,1$, $p=0,65$, $p=0,61$ ve $p=0,32$). Tablo-17’de 75 yaş ve üzeri hasta grubunda KMN gelişimi, Δ sistatin c, Δ TAOK, Δ MDA değerleri görülmektedir.

İkinci sonlanım noktaları içinde yer alan riskli hasta gruplarından diyabetik olan hastalar incelendiğinde ise; KMN gelişim oranları, Δ sistatin C ve Δ MDA değerlerinin metoprolol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,017$ ve $p=0,003$). Δ TAOK değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak farklı saptanmadı ($p=0,15$). Tablo-18’de diyabeti olan hastalarda KMN gelişimi, Δ sistatin c, Δ TAOK, Δ MDA değerleri görülmektedir.

İkincil sonlanım noktaları içinde yer alan bazal GFH değeri 60 ml/dk/1,73m^2 altında olan hastalar incelendiğinde: KMN gelişim oranları, Δ sistatin C, Δ TAOK ve Δ MDA değerleri yönünden istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla $p=0,3$, $p=0,23$, $p=0,79$ ve $p=0,84$). Tablo 19’de bazal GFH değeri 60 ml/dk/1,73m^2 nin altında olan hastalarda KMN gelişim oranları, Δ sistatin c, Δ TAOK, Δ MDA değerleri görünmektedir.

Tablo-6 Çalışmaya alınan hastaların bazal karakteristik özellikleri

Özellik	Karvedilol (n=100)	Metoprolol (n=100)	p
Yaş	62,98±9,2	64,74±9,4	0,1
Cinsiyet (%)	57 erkek	62 erkek	0,4
VKİ (kg/m ²)	29,13±3,58	28,16±3,87	0,06
Hipertansiyon (%)	98	98	1
Diyabet (%)	43	44	0,8
Hiperlipidemi (%)	75	76	0,8
Sigara kullanımı (%)	26	35	0,16
Aile hikayesi (%)	23	27	0,51
MI öyküsü (%)	6	3	0,49
PKG öyküsü (%)	30	19	0,07
KABC öyküsü (%)	10	14	0,3
KBH (%)	2	3	0,6
VKİ:Vücut kitle indeksi, MI:Miyokart enfarktüsü, PKG: Perkütan koroner girişim, KABC: Koroner arter bypass cerrahisi, KBH: Kronik böbrek hastalığı			

Tablo-7 Her iki gruptaki hastaların kullandığı ilaçlar

İlaç	Karvedilol (n=100)	Metoprolol (n=100)	p
ADE inhibitörü (%)	47	51	0,57
ARB (%)	36	28	0,22
Ca kanal blokör (%)	17	17	1
Alfa blokör (%)	6	9	0,4
Statin kullanımı (%)	73	80	0,24
ASA (%)	97	95	0,7
Klopidogrel (%)	20	32	0,053
Spiranolakton (%)	9	4	0,152
Furosemid (%)	6	8	0,57
İnsülin (%)	24	18	0,29
Metformin (%)	20	25	0,39
ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, Ca: Kalsiyum, ASA: Asetilsalisilik asit			

Tablo-8 Her iki gruptaki hastaların ekokardiyografik özellikleri

Ekokardiyografik özellik	Karvedilol (n=100)	Metoprolol (n=100)	p
Ortalama EF (%)	54,34	54,61	0,6
Duvar hareket bozukluğu (%)	29	28	0,8
Diyastolik disfonksiyon			0,08
Gevşeme bozukluğu (%)	88	77	
Yalancı normalleşme (%)	0	1	
Restriktif örnek (%)	3	2	
Hafif aort yetmezliği (%)	15	14	0,4
Orta derece aort yetmezliği (%)	0	1	
Ciddi aort yetmezliği (%)	1	0	
Hafif mitral yetmezliği (%)	29	26	0,8
Orta derece mitral yetmezliği (%)	14	12	
Ciddi mitral yetmezliği (%)	1	2	
Mitral darlık (%)	1	1	1
EF: Ejeksiyon fraksiyonu			

Tablo-9 Her iki gruptaki hastaların işlem öncesi laboratuvar değerleri

	Karvedilol(n=100)	Metoprolol(n=100)	p
BUN (mg/dL)	18,09±6,58	18,88±6,52	0,39
Kreatinin (mg/dL)	0,86±0,23	0,89±0,23	0,25
GFH (ml/dk)	98,34±25,58	94,42±26,98	0,29
Sistatin c (ng/dL)*	1143 (240-3011)	978 (145 – 4004)	0,1
TAOK (ng/lt)	7,72±3,3	6,91±2,89	0,067
MDA (ng/lt)	7,44±1,21	7,09±1,48	0,07
Hemoglobin (gr/dL)	14,2 ± 1,4	14,3 ± 1,2	0,8
Lökosit x1000/mm ³	7162 ± 2130	7181 ± 2068	0,9
Trombosit 1000/mm ³	241 ± 49	245 ± 37	0,8
LDL (mg/dL)	117 ± 31	116 ± 37	0,9
HDL (mg/dL)	49 ± 11	48 ± 10	0,9
Trigliserit (mg/dL)*	142 (45 – 335)	137 (43 – 319)	0,8
BUN: Kan üre azotu, GFH: Glomerül filtrasyon hızı, TAOK: Total antioksidan kapasite, MDA: Malon dialdehit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein			
*Mann-Whitney U testi			

Tablo-10 Hastaların koroner anjiyografi sonuçları

KAG sonucu	Karvedilol(n=100)	Metoprolol(n=100)	p
Normal koroner arterler (%)	16	9	0,309
Minimal KAH (%)	24	24	
Ciddi KAH (%)	60	67	
KAG: Koroner anjiyografi, KAH: Koroner arter hastalığı			

Tablo-11 Koroner anjiyografi sonucunda alınan tedavi kararları

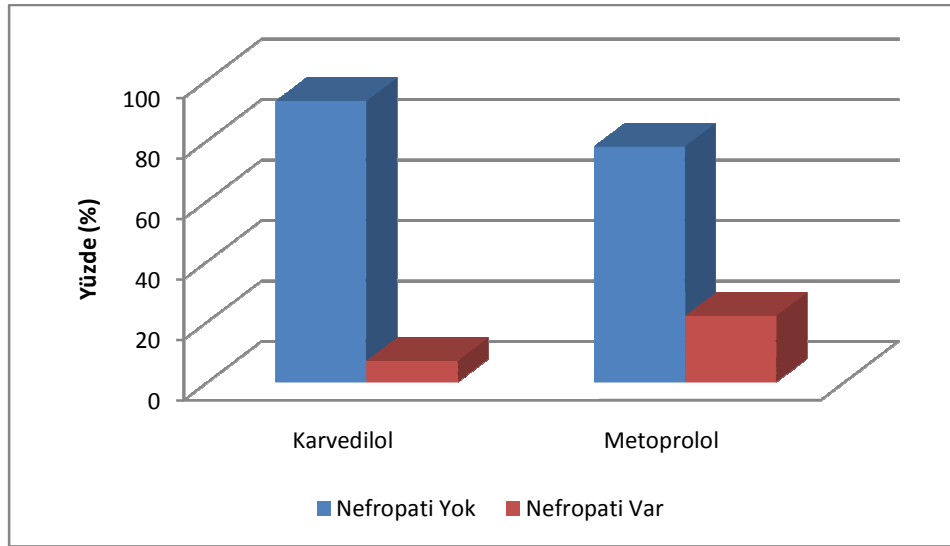
Tedavi kararı	Karvedilol(n=100)	Metoprolol(n=100)	p
Tıbbi takip (%)	58	43	0,06
Perkütan koroner girişim (%)	22	36	
KABC (%)	20	21	
KABC: Koroner arter bypass cerrahisi			

Tablo-12 Kullanılan kontrast madde miktarı ve hidrasyon miktarları

	Karvedilol(n=100)	Metoprolol(n=100)	p
Kontrast madde miktarı (ml)	96,85±51,29	105,3±49,12	0,2
Kontrast madde (ml/kg)	1,12±0,57	1,29±0,63	0,054
İşlem öncesi hidrasyon (ml)*	300 (100 – 1100)	300 (100 – 1500)	0,18
İşlem sonrası hidrasyon (ml)	2518±383	2466±398	0,3
*Mann-Whitney U testi			

Tablo-13 Kontrast madde nefropatisi gelişme oranları

	Karvedilol (n=100)	Metoprolol (n=100)	p
KMN gelişimi (%)	7	22	0,003
KMN: Kontrast madde nefropatisi			



Şekil-7 Kontrast madde nefropatisi gelişme oranları

Tablo-14 Her iki gruptaki hastaların KAG işlemi sonrası böbrek fonksiyon parametreleri ve işlem öncesine göre değişimi

	Karvedilol(n=100)	Metoprolol(n=100)	p
BUN (mg/dL)	17,56±6,23	20,76±7,59	0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,86±0,25	0,96±0,28	0,01
GFH (ml/dk)	98,35±23,92	91,50±31	0,08
Sistatin c (ng/dL)	1068 (262 – 3640)	1086 (303 – 3840)	0,2
Δ BUN, Med.(%25-%75), (IQR)	0 (-3 – 2), (5)	2 (-2 – 3,75), (5,75)	0,005
Δ Kreatinin, Med.(%25-%75), (IQR)	0 (-0,1 – 0,1), (0,2)	0 (-0,1 – 0,18), (0,28)	0,1
Δ GFH, Med.(%25-%75), (IQR)	0 (-10,7 – 12), (22,7)	0 (-15,7 – 10,7), (26,4)	0,2
Δ Sistatin C, Med.(%25-%75), (IQR)	-18 (-235 – 265), (500)	113 (-84 – 578), (662)	0,01
BUN: Kan üre azotu, GFH: Glomerül filtrasyon hızı, KAG: Koroner anjiyografi Med: Median, %25: %25'lik çeyrek dilim, %75: %75'lik çeyrek dilim, IQR: Çeyreklikler arası değişim			

Tablo-15 Her iki gruptaki hastaların işlem sonrası serum oksidan ve antioksidan madde miktarları ve bunların KAG işlemi öncesine göre değişimi

	Karvedilol (n=100)	Metoprolol (n=100)	p
TAOK (ng/lt)	10,63±3,22	8,98±3,8	0,001
MDA (ng/lt)	7,56±1,11	8,38±2,6	0,004
Δ TAOK, Med. (%25-%75), (IQR)	2,81 (-0,25 – 6,53), (6,78)	1,87 (-0,54 – 4,66), (5,2)	0,16
Δ MDA, Med. (%25-%75), (IQR)	0,35 (-0,55 – 0,92), (1,47)	0,87 (0,14 – 2,08), (1,94)	<0,001
KAG: Koroner anjiyografi, TAOK: Total antioksidan kapasite, MDA: Malon dialdehit Med: Median, %25: %25'lik çeyrek dilim, %75: %75'lik çeyrek dilim, IQR: Çeyreklikler arası değişim			

Tablo-16 KMN gelişmesinde etkili bulunan parametreler

Değişken	Beta değeri	p değeri	Exp. Beta	CI %95	
				Alt	Üst
Kiloya göre kontrast miktarı	1,53	<0,001	4,63	2,14	9,99
Hidrasyon miktarı	-0,002	0,017	0,99	0,99	1
İşlem öncesi GFH	0,02	0,018	1,02	1,00	1,04
İşlem öncesi kreatinin	1,06	0,023	2,9	1,16	7,24
Diyabetes mellitus varlığı	1,02	0,048	2,78	1,01	7,69
Karvedilol varlığı	-1,12	0,034	0,32	0,11	0,91
Cinsiyet	1,1	0,06	3,02	0,9	9,5

GFH: Glomerül filtrasyon hızı, Exp. Beta: Beklenen beta, CI %95: %95 güvenlik aralığı

Tablo-17 Her iki gruptaki 75 yaş ve üzeri hastalarda KMN gelişimi ve Δsistatin c, ΔTAOK, ΔMDA değerlerinin karşılaştırılması

	Karvedilol (n=8)	Metoprolol (n=16)	p
KMN gelişimi (%)	0 (0)	4 (25)	0,12
Δ Sistatin C, Med. (%25-%75), (IQR)	-94 (-272 – 136), (408)	-42 (-154 – 294), (448)	0,65
Δ TAOK, Med. (%25-%75), (IQR)	2,92 (-0,9 – 6,18), (7,08)	2,41 (-1,74 – 5,85), (7,59)	0,61
Δ MDA, Med. (%25-%75), (IQR)	0,28 (-1,33 – 0,75), (2,08)	0,26 (-0,32 – 2,0), (2,32)	0,32

KMN: Kontrast madde nefropatisi, TAOK: Total antioksidan kapasite, MDA: Malon dialdehit
Med: Median, %25: %25'lik çeyrek dilim, %75: %75'lik çeyrek dilim, IQR: Çeyreklikler arası değişim

Tablo-18 Diyabetes Mellitusu olan hastalarda KMN gelişimi ve Δsistatin c, ΔTAOK, ΔMDA, değerlerinin karşılaştırılması

	Karvedilol (n=43)	Metoprolol (n=44)	p
KMN gelişimi (%)	3 (6,9)	17 (38)	0,001
Δ Sistatin C, Med. (%25-%75), (IQR)	37 (-534 – 343), (877)	257 (-33 – 714), (747)	0,017
Δ TAOK, Med. (%25-%75), (IQR)	1,62 (-0,28 – 6,90), (7,18)	1,47 (-2,0 – 4,37), (6,37)	0,15
Δ MDA, Med. (%25-%75), (IQR)	0,4 (-0,4 – 1,0), (1,4)	1,12 (0,33 – 2,06), (1,73)	0,003

KMN: Kontrast madde nefropatisi, TAOK: Total antioksidan kapasite, MDA: Malon dialdehit
Med: Median, %25: %25'lik çeyrek dilim, %75: %75'lik çeyrek dilim, IQR: Çeyreklikler arası değişim

Tablo-19 Bazal GFH değeri 60 ml/dk/1,73m² nin altında olan hastalarda KMN gelişme oranları, Δsistatin c, ΔTAOK, ΔMDA değerlerinin karşılaştırılması

	Karvedilol (n=9)	Metoprolol (n=13)	p
KMN gelişimi (%)	0 (0)	1 (7)	0,3
Δ Sistatin C, Med. (%25-%75), (IQR)	274 (-62 – 797), (859)	236 (-473 – 550), (1023)	0,23
Δ TAOK, Med. (%25-%75), (IQR)	1,62 (-2,48 – 7,37), (9,85)	1,62 (-0,43 – 5,26), (5,69)	0,79
Δ MDA, Med. (%25-%75), (IQR)	0,23 (-0,95 – 0,83), (1,78)	0,23 (-0,31 – 0,98), (1,29)	0,84
GFH: Glomerül filtrasyon hızı, KMN: Kontrast madde nefropatisi, TAOK: Total antioksidan kapasite, MDA: Malon dialdehit			
Med: Median, %25: %25'lik çeyrek dilim, %75: %75'lik çeyrek dilim, IQR: Çeyreklikler arası değişim			

5. TARTIŞMA

KMN hastanede kazanılmış ABY'nin en sık 3. nedenidir. Tanım olarak kontrast madde kullanımı sonrası gelişen ve diğer tüm nedenlerin ekarte edildiği böbrek yetmezliği olarak tanımlanır. Tanımlamada kullanılan laboratuvar değerine göre sıklığı değişmektedir. Literatürdeki oranlar incelendiğinde, serum kreatinin değerinde bazal değere göre %25'den daha fazla artış kriter olarak alınırsa KMN sıklığının %14,5'lere kadar ulaştığı bildirilmiştir (12-13). Çalışmamıza her iki grupta toplam 200 hasta alınmış olup KMN gelişen hasta sayısı 29 dur (%14,5) (karvedilol grubunda 7, metoprolol grubunda 22 hasta). Bu bulgu literatürdeki veriler ile uyumludur.

KMN patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kontrast ajana bağlı gelişen renal hemodinamide bozulma, oksidatif stres, renal tübüler hasar, medullar kan akımının vazokonstriksiyona bağlı azalması temel nedenlerdir. KMN gelişimini engellemede kullanılan ilaçlar bu olası mekanizmalar üzerinden etkili olmaya çalışmaktadır. Karvedilol vazodilatör ve antioksidan bir ajan olduğundan KMN'yi engelleyebileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık. Literatürde karvedilolün KMN gelişimi üzerine etkisini inceleyen büyük ölçekli bir çalışma yoktur.

Antioksidan etkinlik gösteren ajanların KMN gelişimini engelleyip engellemediğini araştıran pek çok çalışma vardır. Bunlar içerisinde en iyi bilinen ajanlardan birisi NAC'dır. KBH'sı olan ve kontrast maruziyeti bulunan 805 hastanın incelendiği bir meta analizde (toplam 8 çalışmanın verileri), hidrasyona ek olarak işlemden bir gün önce ve işlem günü NAC 400-600 mg verilmesi KMN gelişimini %56 oranında azaltmıştır (87). Bilgisayarlı tomografi çekilecek olan 83 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, hidrasyona ek olarak günde 2 kez 600 mg oral NAC işlem öncesi ve işlem sonrası verilmiştir. NAC almayan grupta KMN insidansı %21 oranında gelişirken, NAC alan grupta ise %2 olarak gelişmiştir. Çalışma sonucunda NAC'ın hidrasyona ek olarak KMN'den koruyucu olduğu bildirilmiştir (88). KBH'sı bulunan 96 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada KAG işleminden önce 12 saat arayla 1500 mg olarak verilen 4 doz NAC plaseboyla karşılaştırılmıştır. NAC grubunda KMN insidansı %8,2, plasebo grubunda ise %6,4 olarak gerçekleşmiştir. Çalışmanın sonucunda NAC kullanımının KMN gelişimini engellemede faydasının olmadığı belirtilmiştir (89). Ondört çalışmanın incelendiği bir meta analizde NAC kullanımının KMN gelişimini engellemede yeterli kanıtı sahip olmadığı sonucuna

varılmıştır (90). Hoffman ve arkadaşlarının (91) yaptığı bir başka çalışmada kontrast uygulanan 50 hastaya işlemden önce ve sonra günde 2 kez 600 mg oral NAC toplam 4 doz verilmiştir. 48 saat sonra bakılan kreatinin değerlerinde bazal değere göre anlamlı azalma olduğunu ($p<0,05$), GFH değerinde ise anlamlı artış olduğunu saptamışlardır ($p<0,02$). Bununla beraber işlem öncesi ve sonrası sistatin C düzeylerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır. Çalışmanın sonucu olarak NAC'ın serum kreatinin üzerindeki etkisinin, kontrastın toksik etkisini azaltmasından kaynaklanmadığı, farklı mekanizmalarla serum kreatinin düzeyini değiştirebileceğini, bu mekanizmaların ise kreatininin tübül sekresyonundaki artış veya kreatinin kinaz aktivitesindeki artma ile kreatinin metabolizmasındaki değişme olabileceğini bildirmişlerdir (91). Büyükhatipoğlu ve arkadaşları (92) PKG planlanan 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 30 hastaya işlemden önce 600 mg iv NAC verip, kontrol grubuna alınan 30 hasta ile karşılaştırmışlardır. İşlemden önce ve işlemde 24 saat sonra idrar ve kanda TAOK, total oksidan kapasite, oksidatif stres indeksi ile böbrek fonksiyonlarına bakmışlardır. Her iki grupta da total oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksi kan ve idrarda artarken (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p<0,0001$), TAOK kan ve idrarda azalmıştır ($p<0,0001$). Her iki grup arasında artışlar bakımından fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan toplam 60 hastanın 44'ünde serum kreatinin seviyesi artarken yalnızca 2 hastada ABY gelişmiştir. ABY gelişen 2 hastadan 1 tanesi NAC kullanırken, diğer hasta kontrol grubundadır. Çalışmanın sonucu olarak kontrast kullanımı sonrası total oksidan kapasitenin arttığını, anti antioksidan kapasitenin azaldığını vurgulamışlardır. Bu parametrelerdeki değişikliklerde NAC'ın herhangi bir etkisinin olmadığı ve böbrek üzerinde de koruyucu bir etkisinin olmadığını vurgulamışlardır (92). Bizim çalışmamızda işlem öncesi TAOK değerleri her iki grupta da benzer olarak görülürken ($p=0,06$), işlem sonrası TAOK karvedilol grubunda, metoprolol grubundan daha yüksek olarak görüldü. Δ TAOK değerleri ise iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,16$). İşlem sonrası TAOK değerinin karvedilol grubunda daha yüksek olması karvedilolün antioksidan özelliğinden kaynaklanan koruyucu etkisi ile açıklanabilir.

Antioksidan ve antienflamatuvar etkisinden yola çıkılarak KMN gelişimini engellemede araştırılan bir diğer ajan statinlerdir. Attallah ve arkadaşları (54) KBH'sı olan ve kontrast maruziyeti öncesi statin başlanan 250 hasta ile statin almayan 752 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışma sonucunda statin alan grubun kontrast maruziyeti sonrası statin almayan gruba göre daha iyi serum kreatinin ($p=0,001$), daha kısa hastanede yatış

süresi ($p=0,01$) ve ABY gelişiminin daha az olduğunu (%17,2 ye karşılık %22,3) göstermişlerdir (54). Açıklık ve arkadaşları (55) yaptıkları çalışmada işlemden 3 gün önce 40mg/gün olarak başlanan atorvastatin ile kronik statin kullanımını ve kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Kontrol grubunda işlem öncesi kreatinin değeri $0,85\pm0,16$ mg/dL, 48. saat kreatinin değeri $1,00\pm0,18$ mg/dL, 40mg/gün atorvastatin alan grupta bazal kreatinin değeri $0,84\pm0,14$ mg/dL, 48. saat kreatinin değeri $0,91 \pm 0,15$ mg/dL, kronik statin kullanan grupta ise bazal kreatinin değeri $0,87\pm0,16$ mg/dL, 48. saat kreatinin değeri ise $0,92\pm0,18$ mg/dL olarak saptanmıştır. Sonuç olarak işlemden 3 gün önce başlanan 40 mg/gün atorvastatin ile kronik statin kullanımının, kontrol grubuna göre serum kreatinin miktarlarında daha az yükselmeye yol açtığı gösterilmiştir ($p<0,05$). Aynı çalışmada işlemden önce başlanan atorvastatin ile kronik statin kullanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla 48. saatte sistatin C yükselmesinin daha az olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$). Çalışmanın sonucu olarak statin kullanımının renal fonksiyonların korunmasında etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (55).

Bizim çalışmamıza benzer şekilde yapılan diğer bir beta blokör çalışmasında vazodilatör ve antioksidan bir ajan olan nebivolol da KMN gelişimini engelleyip engellemediği konusunda araştırılmıştır. Günebakmaz ve arkadaşları (9) yaptıkları çalışmada 99 hastayı incelemişlerdir. 33 hastadan oluşan birinci gruba işlemden 2 gün önce 2x600 mg NAC başlamışlar ve işlemden bir gün sonra kadar devam etmişlerdir. 33 hastalık ikinci gruba ise işlemden 2 gün önce nebivolol 5mg/gün olarak başlanmış ve işlemden bir gün sonra kesilmiştir. Kalan 33 hasta ise kontrol grubuna alınmıştır. Her üç grupta eşit miktarda hidrate edilmiştir. Çalışma sonunda her üç grup arasında KMN gelişimi açısından fark saptanmamıştır ($p=0,79$). (NAC grubunda 6, nebivolol grubunda 8, kontrol grubunda 8 hasta). Çalışmanın sonucu olarak nebivololun işlemden sadece 2 gün önce başlanmasının sonucu etkilemiş olabileceği ve çalışmaya alınan hastaların düşük riskli olması nedeni ile nebivolol etkisinin tam olarak değerlendirilemediği sonucuna varmışlardır (9).

Antioksidan etkinliği olmadan vazodilatör etkinliği bulunan ajanların KMN gelişimine olan etkileri yapılan klinik çalışmalarda çelişkili bulunmuştur. Khoury ve arkadaşları (93) 85 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kontrast maruziyeti öncesi yalnızca izotonik sodyum klorür ile izotonik sodyum klorüre ek olarak işlemden önce 10 mg nifedipin verilmesini karşılaştırmıştır. Sonuçta KMN gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır (93). Russo ve arkadaşlarının (94) 60 hasta üzerinde yaptığı bir

başka çalışmada 30 hastaya kontrast maruziyeti öncesi sublingual nifedipine verilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda GFH azalırken nifedipine grubunda azalma gözlenmemiştir (94). Rodicio ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada ise kontrast maruziyeti öncesi sublingual nifedipin kullanımı ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Kontrast maruziyeti sonrası GFH değişimi her iki grupta benzer saptanmıştır (95).

Fenoldopam selektif dopamin 1 reseptör agonistidir, renal medulla ve kortekste kan akımını artırır. Allaqabant ve arkadaşlarının (96) 123 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. İlk gruba sadece salin infüzyonu, ikinci gruba fenoldopam 0,1mcg/kg/dk ve salin infüzyonu, üçüncü gruba ise NAC 600 mg tek doz işlem öncesi ve salin infüzyonu verilmiştir. KMN gelişimi insidansı salin grubunda %15,3, fenoldopam grubunda %18, NAC grubunda %17,7 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak fenoldopam ve NAC'ın KMN'de koruyucu etkisinin olmadığı belirtilmiştir (96). Tumlin ve arkadaşlarının (97) KBH'sı bulunan 51 hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada kontrast maruziyetinden 1 saat önce başlanan ve 0,1 mcg/kg/dk dozunda verilen fenoldopam, hidrasyon ile karşılaştırılmıştır. Fenoldopam grubunda KMN insidansı %21 olarak bulunurken, hidrasyon grubunda %41 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada fenoldopamın KMN'den koruyucu etkisinin olabileceği gösterilmiştir (97).

Biz çalışmamızda vazodilatör ve antioksidan özelliği olduğunu düşündüğümüz karvedilolu diğer bir standart beta blokör olan, vazodilatör ve antioksidan etkinliği bulunmayan metoprolol ile karşılaştırdık. Çalışmamıza alınan hastaların bazal laboratuvar değerlerinden BUN, kreatinin, sistatin C, GFH, TAOK ve MDA düzeyi her iki grupta benzer saptandı ($p>0,05$). Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastaların bazal BUN, kreatinin, sistatin C ve GFH değerlerinin benzer olması, kontrast maruziyeti öncesi renal fonksiyonlar ve renal hemodinami açısından benzer özelliklere sahip olduğunun göstergesidir. Çalışmamızdaki ikinci sonlanım noktalarından biri olan kontrast maruziyeti sonrası bakılan laboratuvar değerlerinde BUN, kreatinin değerleri metoprolol grubunda daha fazla olmak üzere, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede önemli bir belirteç olan sistatin C total değerleri metoprolol ve karvedilol arasında farklılık göstermezken, her iki grup arasında sistatin C değişimine bakıldığında (Δ sistatin C) istatistiksel olarak karvedilol grubunda daha düşüktür. ($p=0,01$).

KMN sonrası renal hemodinamiyi ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirirken hangi parametrenin kullanılacağı tartışmalıdır. Serum kreatinin ölçümü pratik ve ucuz olduğu için tercih edilir ancak böbrek fonksiyonlarındaki erken değişiklikleri göstermede kreatinin klirensi kadar sensitif değildir. Serum kreatinin klirensi ölçümü böbrek fonksiyonlarını göstermede en güvenilir yöntemdir, bununla beraber serum kreatinin klirensi ölçümü pratik değildir ve maliyeti yüksektir. GFH ile tahmini olarak hesaplanabilir ancak GFH'nin doğru hesaplanabilmesi için serum kreatinin değerinin aşırı değişken olmaması gerekir. Ayrıca GFH değeri VKİ'den etkilenir ve aşırı obez kişilerde yanlış sonuçlar verebilir. Sistatin C yapımı diyet faktörlerinden, cinsiyet, yaş ve kas kütlesinden etkilenmez, dolayısıyla böbrek fonksiyonlarını göstermede daha değerlidir. Ancak sistatin C için KMN tanımlamasında belirlenmiş olan bir cut-off değeri yoktur, ayrıca her ne kadar bizim çalışmamızda çalışma dışı bırakılsa da akut koroner sendromlu hastalarda sistatin C yüksek olarak bulunacaktır. Literatürde KMN tanımlaması için en sık kullanılan ve kabul edilen kriterler serum kreatinin değerindeki değişime göre tanımlanmış olan kriterlerdir (2-13). Bizim çalışmamızda KMN kriteri olarak serum kreatinin değerinde 0,5mg/dL veya daha fazla artış ya da bazal değere göre %25 veya daha artış olması alınmıştır. Bu kriterlere göre birinci son nokta olarak belirlediğimiz KMN gelişim oranlarında iki grup arasında anlamlı fark bulduk. Ancak yukarıda tartışıldığı gibi bugün literatürde KMN tanısı için konulan kriterler yeterli olmayabilir. Bu açıdan böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede bizce en değerli belirteç olan sistatin C ye bakıldığında anlamlı farklılık bulamadık ancak Δ sistatin C değerlerine bakıldığında bir farklılık saptadık. Bu sonuçlar tartışmalı olabilir. Gerek işlem sonrası bakılan BUN, kreatinin değeri ortalamalarının metoprolol grubunda anlamlı olarak yüksek olması, gerekse metoprolol alan hastalarda karvedilol alan hastalardan farklı olarak sistatin C yükselmesi görülmesi, metoprolol kullanan hastaların, karvedilol alan hastalara göre kontrast maruziyeti sonrası daha kötü renal fonksiyon ve daha kötü renal hemodinamileri olduğunu göstermekte ve karvedilolun koruyucu olduğunu düşündürmektedir.

İkinci sonlanım noktalarından biri olan kontrast maruziyeti sonrası serum oksidan ve antioksidan parametreler incelendiğinde, karvedilol alan hastalarda TAOK düzeylerinin diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek olması, MDA düzeylerinin ise metoprolol alan grupta anlamlı olarak yüksek bulunması nedeni ile karvedilol grubunda görülen daha iyi renal korumanın karvedilolun antioksidan etkinliğinden kaynaklanabileceğini düşündük.

Karvedilolun antioksidan etkinliğinin yanında vazodilatör etkinliğinin de olması renal koruma üzerine olan olumlu etkilerine fayda sağlamış olabilir. Ancak çalışmamızda vazodilatör etkinliği değerlendirmek için herhangi bir parametre bakılmamıştır. Günebakmaz ve arkadaşlarının (9) yapmış olduğu çalışmada vazodilatör beta blokör olan nebivololun KMN'yi engellemede etkili olmaması vazodilatör etkinin KMN'yi engellemede yeterince etkili olmadığını düşündürür. Ancak bu çalışmada nebivololün işlemde sadece iki gün önce başladığını ve hastaların düşük riskli olduğunu unutmamak gerekir.

Çalışmamızda diğer bir ikinci sonlanım noktası olan KMN gelişimi üzerine etkili parametreler incelendiğinde, işlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarı KMN gelişiminde en önemli etken olarak görüldü ($p<0,001$). Karvedilol ve metoprolol grubunda kullanılan kontrast madde miktarları benzer olarak görünse de ($p=0,054$) KMN gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında durum farklıdır. KMN gelişen grupta kullanılan kontrast madde miktarı ortalaması bizim çalışmamızda $1,77\pm 0,83$ ml/kg olarak saptanırken, KMN gelişmeyenlerde bu oran $1,11\pm 0,50$ ml/kg olarak görüldü ($p<0,001$). Her ne kadar Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2010 yılı miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda KMN gelişimi için 4ml/kg kontrast madde miktarı dikkat edilmesi gereken değer olarak verilmişse de (49) bizim çalışmamızın sonuçlarına göre bu değerın daha düşük tutulması gerektiğini düşündük.

Çalışmamızda KMN gelişimine etkisi olan diğer faktörler, hidrasyon miktarı ($p=0,017$), bazal GFH değeri ($p=0,018$), işlem öncesi bazal kreatinin değeri ($p=0,023$) ve diyabetes mellitus varlığıdır ($p=0,048$). Bu bulgular beklenen ve literatür ile uyumlu bulgulardır. Bu etkenlerden başka karvedilol kullanımı KMN gelişimi üzerine koruyucu bir etken olarak görülmüştür ($p=0,034$). Karvedilol grubunda bulunan bu bulguyu metoprolol grubunda görülen daha kötü renal hemodinami ve yüksek KMN gelişme oranları lehine yorumlamak daha doğru olabilir. Karvedilolun KMN'den koruyucu etkisinden çok metoprololun KMN üzerine olumsuz etkileri de olabilir. Metoprolol grubunda görülen %22'lik KMN gelişme oranları literatürdeki çalışmalara göre yüksektir. Şekil-1'de görüldüğü gibi bazal kreatinin değerinde %25 ya da daha fazla artış KMN kriteri olarak alınırsa KMN gelişme oranları literatürdeki serilerde %14,5 oranındadır. Metoprolol grubunda görülen yüksek KMN gelişme oranlarını doğrulamak için plasebo kollu randomize çalışmaya ihtiyaç vardır ve bu oranı bu çalışmalarda doğrulamak gerekir.

Çalışmamızın ikinci son noktalarından olan yüksek riskli hastalarda karvedilolün koruyuculuğu değerlendirildiğinde, karvedilol kullanan ve diyabeti olan 43 hastadan 3'ünde KMN gelişirken, metoprolol kullanan ve diyabeti olan 44 hastanın 17'sinde KMN gelişmiştir (p=0,001). Δsistatin C değerinin istatistiksel anlamlı olarak karvedilol grubunda düşük olması (p=0,017) KAG işlemi sonrası karvedilol kullanan diyabetik hastalarda daha iyi renal korunmanın olduğunu düşündürebilir. Karvedilolün bu etkisini antioksidan etkinlik üzerinden yapmış olabileceğini düşünmekteyiz. ΔMDA değerinin metoprolol grubunda, karvedilol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olması (p=0,003) karvedilol grubunun KAG işlemi sonrası metoprolol grubuna göre oksidan madde maruziyetinden daha az etkilendiğini düşündürebilir. Benzer olarak ΔTAOK değerlerinin her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da karvedilol grubunda, metoprolol grubundan göre daha yüksek olduğu görüldü (p=0,15).

Diğer bir yüksek riskli hasta popülasyonu olan yaşı 75 ve üzerinde hastalar incelendiğinde, karvedilol grubundaki 8 hastanın hiçbirinde KMN gelişmez iken, metoprolol grubundaki 16 hastanın 4'ünde KMN gelişmiştir (p=0,12). Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olmasını hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu hasta grubunda ΔMDA ve Δsistatin c değerleri istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte metoprolol grubunda karvedilol grubuna oranla daha yüksek bulunmuş olup, ΔTAOK değeri ise yine istatistiksel anlamsız olup karvedilol grubunda yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,32, p=0,65, p=0,61). 75 yaş ve üzeri hasta popülasyonunun daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarda incelenmesinin doğru olacağını düşünmekteyiz.

Bazal GFH değeri 60 ml/dk/1,73m² nin altında olan ve KMN gelişimi için yüksek riske sahip diğer bir popülasyon incelendiğinde karvedilol grubundaki 9 hastanın hiçbirinde KMN gelişimi görülmez iken, metoprolol grubundaki 13 hastanın 1'inde KMN gelişimi görülmüştür (p=0,3). Yine bu popülasyondaki hasta sayısının az olmasının sonucu etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla beraber çalışmamızda KMN gelişimine etkili faktörler incelendiğinde bazal kreatinin yüksekliğinin KMN gelişimi için çok önemli bir risk faktörü olduğu görülmektedir (p=0,023).

Çalışmamızda toplam 29 hastada KMN gelişmiş olup (metoprolol grubu 22 hasta, karvedilol grubu 7 hasta) bu hastaların hiçbirinin hemodiyaliz ihtiyacı olmamıştır. Toplam 5 hastanın hastanede yatış süreleri uzamış ve bu hastalardan 3 tanesi KAG işleminden 48

saat sonra taburcu edilmiştir. Kalan 2 hasta KAG işleminden sonra 72 saat hospitalize edilip tedavi sonucu böbrek fonksiyonları normale geldikten sonra taburcu edilmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmaya alınan hem metoprolol hem de karvedilol grubundaki hastaların farklı dozlarda ilaç kullanması çalışmanın temel kısıtlılıklarındandır. Ayrıca hastaların işlem öncesi ve sonrası hidrasyon miktarlarının standart olmaması sonucu etkilemiş olabilir. Kullanılan kontrast madde miktarı her hastada eşit değildir, ancak KAG yapılan hastaların hepsine eşit miktarda kontrast madde kullanmak teknik olarak mümkün değildir. Aynı çalışma eşit miktarda kontrast madde kullanılan başka bir görüntüleme yöntemiyle (bilgisayarlı tomografi gibi) tekrarlanabilir.

Çalışmamızda hastaların 48.saat serum değerleri değerlendirilmiş olup KMN'de 48. saatten sonra da böbrek fonksiyonları etkilenebilmektedir. Sistatin C kontrast madde kullanımından sonra genellikle 48. saatten daha erken pik yapar, çalışmamızda sistatin c kitlerindeki yetersizlik nedeniyle kontrast maruziyeti sonrası sadece 48.saatte bakılabilmektedir.

Serumda bakılan oksidan ve antioksidan madde miktarlarının değişimi multifaktöryeldir. Çevresel etkenlerden dolayı da kanda ölçülen değerler değişmiş olabilir. Çalışmamıza alınan hasta popülasyonunda kontrast madde uygulaması sonucu oksidan ve antioksidan madde miktarlarının değişiminin kontrast maddeye bağlı olup olmadığı değerlendirilememiş olabilir.

KMN patogenezinde vazokonstriksiyonda bulunması sonucu, karvedilol alan grupta görülen böbrek üzerindeki olumlu etkiler vazodilatör özelliğe bağlı olarak gelişmiş olabilir. Ancak çalışmamızda vazodilatasyonun gelişimini inceleyecek herhangi bir yöntemle bakılmamıştır.

Çalışmamızda karvedilol ve metoprolol karşılaştırılmış olup kontrol grubu alınmamıştır. Kontrol grubu bulunmayışı çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

6.SONUÇLAR

1- Çalışmamızın birinci sonlanım noktası olan KMN gelişimi karvedilol grubunda, metoprolol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktür.

2- İkinci sonlanım noktalarından olan KAG sonrası serum BUN, kreatinin, GFH ve sistatin C değerlendirildiğinde; BUN ve kreatinin anlamlı olarak metoprolol grubunda yüksek iken, sistatin C değerleri bakımından fark saptanmamıştır, ancak Δ sistatin C değeri karvedilol alan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktür. GFH değerleri bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

3- İkinci sonlanım noktalarından olan KAG sonrası serum TAOK ve MDA miktarları incelendiğinde; antioksidan madde olan TAOK miktarı karvedilol grubunda yüksek iken, oksidan madde olan MDA seviyesi metoprolol alan grupta yüksektir.

4-İkinci sonlanım noktalarından olan KMN gelişiminde etkili faktörler incelendiğinde; Kullanılan kontrast madde miktarı, hidrasyon miktarı, işlem öncesi GFH değeri, bazal kreatinin değeri ve diyabet varlığı KMN gelişime en fazla etkisi olan etkenler olarak görülmüştür. Karvedilol kullanımını KMN'den koruyucu etken olarak görülmüştür

5-İkinci sonlanım noktalarından olan KMN gelişimi için yüksek riskli hasta popülasyonu incelendiğinde, Diyabetik hastalarda KMN gelişimi karvedilol grubunda daha düşük görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1542-50.
2. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J; CIN Consensus Working Panel Epidemiology and prognostic implications contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98:5-13.
3. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105: 2259-64.
4. Parfrey P, Griffiths S, Barret B. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med*. 1989;320:143-149.
5. Hou SH, Bushisnsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.
6. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, Tumlin J; CIN Consensus Working Panel Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;18:59-77.
7. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip H, Thames MD, Davidson CJ, Shusterman N, Schwab SJ. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57:1675-1680.
8. Spinler SA, Goldfarb S. Nephrotoxicity of contrast media after cardiac angiography: Pathogenesis, clinical course, and preventive measures, including the role of low-osmolality contrast media. *Ann Pharmacother* 1992;26:56-64.
9. Günebakmaz Ö. Koroner anjiyografi uygulanan hastalarda kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde hidrasyon tedavisine ilave edilen nebivolol ve n-asetilsisteinin etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri 2009
10. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. (NEFRIC study). *N Eng J Med* 2003;348:491-9.
11. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol*. 2003;76:513-8.
12. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-375.
13. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18-22.
14. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-936.
15. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94.
16. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O'Neill WW. Impact of nephropathy after percutaneous coronary

- intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-1519.
17. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584–590.
 18. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-1340.
 19. Dargas G, Iakovuo I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions chronic kidney disease and in relation to hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005; 95:13-9.
 20. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast- induced nephropathy. *Medical Clinics of North America* 1984;68:351-71.
 21. Gruberg L, Mehran R, Dargas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Wu H, Leon MB. Acute renal failure requiring hemodialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:409-16.
 22. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of arginine. *Kidney Int* 1998;53:1736-1742.
 23. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Byrne DW, Postaci N, Bayata S, Majchrzak KM, Esi E. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:2-9.
 24. Kolonko A, Kokot F, Wiecek A. Contrast-associated nephropathy-old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:803-6.
 25. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation, studies in isolated and intact rat kidney. *J Clin Invest* 1991; 88: 390-5.
 26. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34: 685-91.
 27. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989; 64:22-26.
 28. Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumelou B, Baumelou A, Jacobs C. A role of adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast media induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990;10:316-22
 29. Smith MW, Ambudkar IS, Phelps PC, Rogec AL, Trump BF. MgCl₂-induced changes in cytosolic Ca²⁺ of cultured rabbit renal tubular cells. *Biochim Biophys Acta* 1987;931:130-42.
 30. Lear S, Silvia P, Kelly VE, Epstein FH. Prostaglandin inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1990; 258: 1372- 8.
 31. 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;265:802-6.
 32. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987;110: 406-11.
 33. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role of calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27:465-8.

34. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29: 465-77.
35. 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: 210-2.
36. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast-media associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997;17: 15-26.
37. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effects of radiocontrast agents: study in man of four used preparations. *Ann Intern Med* 1971;74:845-52.
38. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996;49:1268-75.
39. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997;204: 297-312.
40. 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;192-235.
41. Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
42. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
43. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, Wornack KA, Katholi CR, McCann WP. Nephrotoxicity of nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186:183-7.
44. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of in patient vs out patient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570-4.
45. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrastmedia associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patient undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
46. Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, Focaccio A, Librera M, Bonizzoni E, Ricciardelli B.. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004;25:206-11.
47. Baker CS, Wragg E, 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: 2114-8.
48. Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115:1211-1217.
49. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli M,

- Pirlet C, Pomer J, Reifart N, Ribichini F, Schaliş M, Sergeant P, Serruys P, Silber S, Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2010; 31: 2501–2555- doi:10.1093/eurheartj/ehq27
50. Hunter Dw, Chamsuddin A, Bjarnason H, Kowalik K. Preventing contrast induced nephropathy with fenoldopam. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4: 53-6.
 51. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients . *Catheter Cardiovas Interv* 2001; 53: 341-5.
 52. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, Wang A, Chu AA, Schaer GL, Stevens M, Wilensky RL, O'Neill WW. CONTRAST Investigators. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284-91.
 53. Huber W, Ilgman K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, Lutilsky L, Weiss W, Salmhofer H, Classen M. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223: 772-9.
 54. Attallah N, Yassine L, Musial J, Yee J, Fisher K. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:273-8.
 55. Açikel S. Kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde statin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara 2007
 56. Bouzas-Mosquera A, Vazquez-Rodriguez JM, Calvino-Santos R, Vazquez Gonzalez N, Castro-Beiras A. Statin therapy and contrast-induced nephropathy after primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2008;126:435-436.
 57. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-2842.
 58. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, Reynen K, Kuhlisch E, Strasser RHF. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol* 2007;68:279-86.
 59. Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of Misoprostol on Contrast-Induced Renal Dysfunction. *Am J Ther.* 1995;2:837-842.
 60. Bird JE, Giancarli MR, Megill JR, Durham SK. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:1153-7.
 61. Schindler R, Stahl C, Venz S, Ludat K, Krause W, Frei U. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1471-1474.
 62. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:323–326.
 63. Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel WG, Kunzendorf U, Ludwig J. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin. Nephrol* 2003;60:176-182.
 64. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate *Postgrad Med* 2001;110:55- 62.

65. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in to old concepts Clin.Chem 1992;38:1933-1935.
66. Harmoinen A, Lehtimaki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H Diagnostic accuracies of plasma creatinin, cystatin C and glomerular filtration calculated by the Cockcroft- Gault and Levey(MDRD) formulas Clin Chem 2003;49:1223-25.
67. Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis H, Riesen W, Wuthrich RP. Time course of cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. Clin Nephrol 2004;61:98-102.
68. Boyle DA, Tenero DM, Cyronak MJ. Dose-proportional stereoselectivity of carvedilol pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 1991;126:1-14.
69. Neugebauer G, Akpan W, von Möllendorff E. Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in humans. J Cardiovasc Pharmacol 1987;10:85-8.
70. Von Möllendorff E, Reiff K, Neugebauer G. Pharmacokinetics and bioavailability of carvedilol, avasodilating beta-blocker. Eur J Clin Pharmacol 1987;33:511-3.
71. Frishman WH. Carvedilol. N Engl J Med.1998;339:1759-65.
72. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. Clin Pharmacokinet 1994;26:335-46.
73. Yue TL, Mc Kenna PJ, Lysko PG, Gu JL, Lysko KA, Ruffolo RR Jr, Feuerstein GZ.. A metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioksidant, Eur J Pharmacol 1994; 251: 237-243.
74. Teerlink JL, Massie BM. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. Am J Cardiol 1999; 84: 94-102.
75. Bartsch W, Sponer G, Strein K, Müller-Beckmann B, Kling L, Böhm E, Martin U, Borbe HO.. Pharmacological profile of carvedilol as a betablocking agent with vasodilating and hypotensive properties. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9: 317-327.
76. Butcher L, Morgan TO, Snowden R. Effect of carvedilol and metoprolol on blood pressure, blood flow and vascular resistance. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10: 124-129.
77. Freuerstein GZ, Sponer G. The adrenergic pharmacology of carvedilol. Heart Failure Rev 1999; 4: 21-27.
78. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, Kurian R, Robinson A, Omran AS, Jeejeebhoy KN. Increased oxydative stres in patients with heart failure. J am Coll Cardiol 1998; 31: 1352-1356.
79. Flesch M, Maack C, Cremers B, Baumer AT, Südkamp M, Böhm M.. Effect of b-blockers on free radical-induced cardiac contractile dysfunction. Circulation. 1999;100:346-353.
80. Brisrow MR. Beta adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2000;101:558-569.
81. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Onuncu Baskı. Hacettepe Taş kitapçılık Ankara 2002;547-561.
82. Gacar M.N, Komşuoğlu B, Utkan T. Kalp Damar Hastalıkları Farmakolojisi. Nobel matbaacılık İstanbul 2005:57.
83. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Turk J Biochem. 2006;31:41-45.
84. Erel O. A Novel automed method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem. 2004;37:112-119.

85. Halliwell B, Gutteridge, WMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford Medicine Press, 1999, 246-351.
86. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines for the management of patients with chronic stable angina *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2264-74.
87. Brick R, Krzossok S, Markowitz F, Schnülle P, Van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 589- 603.
88. 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;343:180-4.
89. 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;146:23.
90. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and metaanalysis. *BMC Med* 2004;2:38.
91. Hoffmann U, Fischereder M, Krueger B, Drobnik W, Kraemer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:407-410.
92. Buyukhatipoglu H, Sezen Y, Yildiz A, Bas M, Kirhan I, Ulas T, Turan MN, Taskin A, Aksoy N. N-acetylcysteine fails to prevent renal dysfunction and oxidative stress after noniodine contrast media administration during percutaneous coronary interventions. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120:383-9.
93. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, Weber RJ. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy.* 1995; 15:59-65.
94. Russo D, Testa A, Della Volpe L, Sansone G. Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker. *Nephron.* 1990;55:254-7.
95. Rodicio JL, Morales JM, Ruilope LM. Calcium antagonists and the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5:81-6.
96. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, Bajwa TK. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57:279-83.
97. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002; 143:894-903.

