

RADYOKONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİ

Dr. İbrahim BAŞARICI, Y. Doç.Dr. Aytül BELGİ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Özet

Radyokontrast ilişkili nefropati (RKİN), kontrast madde kullanılan tanı ve tedavi girişimlerinden sonra görülebilen, hastane-içi morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir komplikasyondur. Risk altındaki hastaların tanınması ve bazı önlemlerin alınması, RKİN gelişme sıklığını önemli ölçüde azaltır. Bu makalede, bugüne kadar yapılan epidemiyolojik ve deneysel incelemeler ışığında, RKİN'nin klinik sonuçları, risk faktörleri ve korunma yöntemleri ele alınmıştır. (Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:781-88)

Anahtar kelimeler: İnvazif kardiyoloji, nefropati, radyokontrast madde

Summary

Radiocontrast induced nephropathy (RCIN), a complication of diagnostic and curative interventions using contrast material, is an important cause of in-hospital morbidity and mortality. Identifying patients at risk and taking precautions leads considerable decreases in frequency of RCIN. Under the light of epidemiological and experimental researchs made till today, this article has focused on clinical consequences, risk factors and preventive measures of RCIN. (Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:781-88)

Key words: Invasive cardiology, nephropathy, radiocontrast media

Kardiyoloji ve radyoloji alanında, radyokontrast (RK) madde kullanımı, tanı ve tedavideki teknik ve medikal gelişmelerle orantılı olarak artmaktadır. Bu alanda karşılaşılan en önemli sorunlardan biri, RK madde kullanımına bağlı gelişebilen RKİN'dir. Bu konu, nefroloji hekimleri yanında, radyokontrast madde kullanan tüm hekimleri ilgilendirmektedir. Risk altındaki hastalarda basit koruyucu tedbirlerle önlenemeyen ve destek tedavisi dışında spesifik bir tedavisi olmayan bu durum, RK ajan kullanan tüm hekimler tarafından iyi tanınmalı, risk faktörleri ve alınabilecek önlemler konusunda bilgi sahibi olunmalıdır.

KARDİYORENAL RİSK

Yapılan çalışmalarda, kronik böbrek hastalığı (KBH) ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konmuştur⁽¹⁻³⁾. Böbrek yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler olayların daha sık izlenmesi, hastalığa eşlik eden birtakım risk faktörlerine bağlanmaktadır. Fibrinoliz-koagülasyon sistemi bozuklukları, endotel disfonksiyonu, yüksek homosistein ve aterojen lipid düzeyleri, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon, bu hastalarda, kardiyovasküler olayların artmasına neden olmaktadır. KBH yanında, mikroalbuminüri de,

Yazışma adresi: Dr. İbrahim Başarıcı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, 07030 Antalya

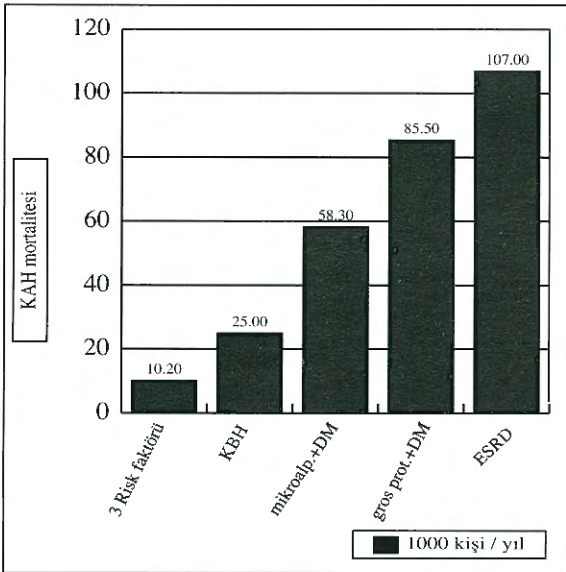
Tel: (0242) 227 43 43 / 333 12

Fax: (0242) 227 99 11

e-posta:ibasarici@yahoo.com

Alındığı tarih: 18 Ağustos, revizyon kabulü: 21 Ekim 2003

kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olarak düşünülmektedir^(4,5). Kronik böbrek yetersizliğinin en önemli nedeni diyabettir ve tip I ya da tip II diyabeti olan 25 yaşın üzeri olgularda nefropati görülme oranı oldukça yüksektir (% 57 ve % 48). Çağın epidemisi olan obezitenin, diyabet ve hipertansiyon ile ilişkisi ve bu iki hastalığın nefropati gelişimindeki rolü nedeniyle, yakın gelecekte kronik böbrek yetersizliği epidemisinin ortaya çıkabileceği düşünülebilir⁽⁶⁾. Sonuç olarak obezite, diyabet, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığından oluşan bu hastalıklar kümesinin ortasına hızlanmış aterosklerozun yerleşmesi kaçınılmazdır. Yapılan çalışmalar, renal hastalığın ciddiyetine paralel olarak kardiyovasküler mortalitenin arttığını göstermektedir (Şekil 1)⁽⁷⁾. Akut miyokard infarktüsünde primer anjioplasti uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada, kardiyojenik şoktan sonra en önemli mortalite nedeni olarak, ileri dönem böbrek yetersizliği ve bazal kreatinin değeri bulunmuştur⁽⁸⁾. Özellikle diyabetik nefropati söz konusu ise bu risk daha belirgindir⁽⁹⁾.



Şekil 1: Genel popülasyon ve KBH sürecinde artmış koroner risk

KAH : Koroner arter hastalığı

KBH : Kronik böbrek hastalığı

DM : Diyabetes mellitus

Mikroalb : Mikroalbuminüri

Gros prot : Gros proteiniüri

ESRD : Terminal dönem böbrek hastalığı

RADYOKONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİ: TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

RKİN; RK madde kullanılmasından sonra diğer nedenlerin yokluğunda yeni gelişen veya artış gösteren böbrek işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma göre, bazal serum kreatinin değerinde 0,5 mg/dl' nin üzerinde mutlak artış veya bazal değere göre % 25' den fazla artış anlamlı kabul edilmektedir⁽¹⁰⁾. Kreatinin, RK madde kullanımından 24-48 saat sonra yükselir, genelde 3-5. günde zirve değere ulaşır, 1-3 hafta sonra, bazale veya ona yakın değerlere geri döner⁽¹¹⁾.

RKİN, nonoligürik bir böbrek yetersizliğidir. Serum kreatinin düzeyi dışında herhangi bir biyokimyasal incelemenin tanısal değeri yoktur. İdrar mikroskobisinde, kaba granüler silendir ve renal tübül epitel hücreleri izlenir, ürat veya okzalat kristalleri görülebilir. Düşük düzeyde proteinüri olabilir, ancak hematüri izlenmez. Ayırıcı tanıda, özellikle renal atero-emboli ve intersitisyel nefrit, ayrıca, sepsis ve prerenal azotemi gibi diğer renal yetersizlik nedenleri düşünülmelidir. RKİN, akut böbrek yetersizliğinin en önemli nedenlerinden biridir. RK maddeye maruz kalan hastaların % 5-12' de görülmektedir^(10,11). İnsidans düşük riskli gruplarda % 3,7, yüksek riskli gruplarda % 70 olarak bildirilmektedir⁽¹²⁻¹⁴⁾. Böbrek yetersizliği olan olguların % 5,5' inde ve diyabetik nefropatili olguların yaklaşık % 50' sinde görülmektedir⁽¹⁴⁾. Bir çalışmada RKİN'e bağlı mortalite, yaklaşık % 30 olarak bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Berns ve ark.'nın çalışmalarında hastane-içi mortalite, serum kreatinin değerinde izlenen yükselme ile ilişkili bulunmuştur⁽¹¹⁾. Sıklığı, serum kreatinin değeri 2.0 mg/dl' nin altında olan olgularda % 3,6, 2.0-4.0 mg/dl olanlarda %47 ve 4.0 mg/dl' nin üzerinde olanlarda %80 olarak saptanmıştır. Ayrıca RKİN nedeniyle geçici diyaliz ihtiyacı % 10, kalıcı diyaliz ihtiyacı % 1 bulunmuştur⁽¹¹⁾. Komorbidite farklılıklarına göre düzeltme yapılan çalışmalarda da, hastane-içi akut böbrek yetersizliği mortalitesi yüksek bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Iakovou ve ark.'nın

çalışmasında, RKİN, hastane içi yatış süresini uzatan, yoğun bakım ve hemodiyaliz ihtiyacını arttıran, kalp ve kalp dışı nedenlere bağlı hastane içi ve 1 yıllık mortaliteyi anlamlı olarak arttıran önemli bir komplikasyon olarak saptanmıştır⁽¹⁷⁾.

RADYOKONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİ: RİSK FAKTÖRLERİ

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, pek çok risk faktörü incelenmiş, ancak bir bölümü RKİN ile ilişkili bulunmuştur^(10,12,13,17-21). Önceden mevcut olan renal fonksiyon bozukluğu ve diyabet varlığı en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir^(10,13,17-21). Bu iki faktörün sinerjik etkileri nedeniyle diyabetik nefropatili hastalar, en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır⁽¹⁴⁾. Ayrıca, RK madde miktarının önemi de birçok çalışmada gösterilmiştir^(10,12,17,21). Konjestif kalp yetersizliği, dehidratasyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, multiple myelom, ileri yaş gibi diğer risk faktörlerinin RKİN gelişiminde dolaylı rol oynadıkları bilinmektedir (Tablo 1). Cinsiyetin RKİN gelişimindeki rolü ise tartışmalıdır, çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir^(10,17,20).

Tablo 1: Radyokontrast İlişkili Nefropati : Risk Faktörleri
ACEİ : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
NSAİD: Non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar

1. Kronik böbrek yetersizliği (KBY); serum kreatinin düzeyinin >1,5 gr/dl olması
2. Diyabetes mellitus
3. Fazla miktarda kontrast madde kullanımı
4. İntravasküler volüm kaybı (dehidratasyon)
5. Konjestif kalp yetersizliği
6. Sistemik hipotansiyon
7. Nefrotoksik ilaç kullanımı (ACEİ, NSAİD, loop diüretikler, vb...)
8. Kısa zaman (48 saat) aralığında ardışık RK madde kullanımı
9. Multiple myelom (myelom böbreği !)
10. İleri yaş ve cinsiyet (tartışmalı)

RADYOKONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİ: FİZYOPATOLOJİ

RKİN gelişiminde rol oynadığı düşünülen pek çok mekanizma ileri sürülmüş ve en çok tubüler obstrüksiyon, tubüler toksisite ve meduller iskemi modelleri üzerinde durulmuştur (Tablo 2 ve Şekil 2)^(22,23). RK maddeler toksik etki ile renal tubüler hasar ve renal tubüllerde presipitasyon sonucu obstrüksiyon oluşturabilir. Dehidratasyon, RK ajan ve ürik asid kristallerinin presipitasyonunu kolaylaştıracağı için RKİN riskini artırır. Düşük fraksiyonel sodyum atılımı, böbrek yetersizliğinin hızlı gelişmesi ve çabuk çözülmesi renal medüller iskemi modelini desteklemektedir. RKİN'yi önlemeye yönelik son çalışmalar bu mekanizmayı etkilemektedir. Renal oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki dengesizlik, meduller iskemiye neden olmaktadır. Tubüler transport yükü ile belirlenen renal oksijen ihtiyacı, proksimal tüp ile meduller kalın çıkan kolda en yüksektir. Medulla, renal kütlenin 1/3'ünü oluşturduğu halde, renal kan akımının %10'unu alır. Bu nedenle, 10-20 mmHg'lik parsiyel oksijen basıncı ile iskemi sınırında bulunmaktadır (korteksde parsiyel oksijen basıncı; 50 mmHg'dır). Bu hassas dengede en küçük değişiklik (RK uygulaması, dehidratasyon, renal hipoperfüzyon, non-steroidal anti-enflamatuar ilaç kullanımı, vb...) ciddi iskemiye neden olur. Oksijen sunumu düşük veya metabolik aktivitesi yüksek olan segmentler (dış jukstameduller nefronlar ile proksimal kıvrımlı tübül), iskemiye en duyarlı bölgelerdir^(24,25). RK maddeler, iki fazlı olarak etki gösterir. Başlangıçta (ilk 15-20 dakika) renal vazodilatasyon gelişir, ardından yaklaşık 2 saat süren yoğun bir renal vazokonstriksiyon oluşur. Renal vazokonstriksiyonda; nitrik oksid ve prostoglandin inhibisyonu ile, endotelin, adozin gibi mediyatörler rol oynar ve bu fazda kreatinin klirensi azalır, meduller çıkan kalın kolda hipoksi gelişir. Gerek iyonik gerekse

noniyonik RK maddeler ile renal kortikal kan akımında % 20 artış olurken, meduller kan akımı % 40 azalır⁽²⁵⁾. Sonuçta renal kan akımı medullardan kortekse yönelir ve bu etki ile (çalma fenomeni) ‘seçici renal meduller iskemi’ gelişir. Bu durum, diyabet ve konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında daha önemlidir. Diyabetik hastalarda vasküler yatakta nitrik oksid (NO) üretimi azalır ve endotelden bağımsız vazodilatatör maddelere karşı aşırı yanıt gelişir⁽²⁶⁾. Bu nedenle çalma fenomeni daha belirgindir. KKY hastalarında renal vasküler rezistans artar, renal kan akımı azalır. Endotelin ve nitrik oksid salınımı ile renal meduller kan akımı korunmaya çalışılır. Normal şartlarda bu koruyucu adaptif mekanizma kullanıldığı için, KKY hastaları meduller iskemiye normal kişilerden daha duyarlıdır⁽²⁷⁾.

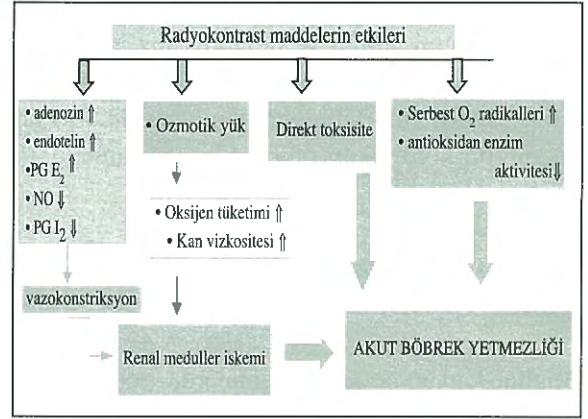
Tablo 2: Radyokontrast İlişkili Nefropati: Fizyopatolojik mekanizmalar

RK: Radyokontrast madde

DM: Diyabetes mellitus

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

1. Renal kan akımında RK'a bağlı bifazik değişiklik
2. Renal meduller kan akımının kortekse "şantı"
3. Renal prostoglandinlerin inhibisyonu → vazokonstriksiyon = RKA ↓
4. Eritrosit fleksibilitesinde ↓ → kan viskozitesinde ↑ = meduller hipoksi
5. Glomerüler permeabilite ve selektivitede değişiklik
6. Opağın renal tübül hücrelerine direkt toksisitesi
7. Tübuler obstrüksiyon (proteino-kazeöz kastlar, ürat/okzalit kristalleri)
8. İmmunolojik hasarlanma
9. Hipoksi → serbest O ₂ radikalleri → oksidatif stress = Apoptozis
10. DM (opak ajana karşı abartılı yanıt) ve KKY hastalarının (sımrda ayarlı RKA) primer statusuna adapte renal hemodinami



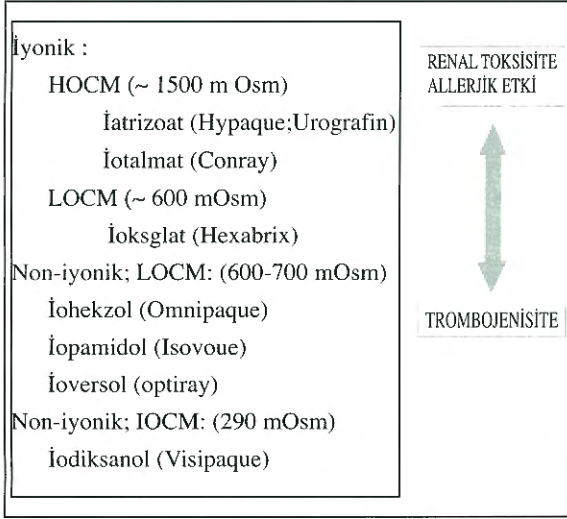
Şekil 2: Radyokontrast İlişkili Nefropati : Fizyopatoloji
PG: Prostoglandinler
NO: Nitrik oksid

RADYOKONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİ: KORUNMA VE TEDAVİ

RKİN için en iyi tedavi korunmadır. Korunma yöntemlerinde amaç; idrar çıkışını sağlamak, renal hemodinamiği düzeltmek ve RK madde toksisitesini azaltmaktır⁽²¹⁾. Yapılan çalışmalarda mannitol, furosemid, kalsiyum kanal blokerleri, renal doz dopamin ve atriyal natriüretik peptid (ANP) RKİN'i önlemede etkili bulunmamıştır^(19,28-31). Bu konuda yararı gösterilmiş uygulamalar hidrasyon stratejileri, N-asetilsistein ve fenoldopam kullanımınıdır.

1. Kontrast madde seçimi

RKİN gelişiminde, RK madde miktarı ve moleküler özellikleri önem taşımaktadır. İyonik hiperosmolar RK maddelerin, allerjik ve nefrotoksik özellikleri, noniyonik izosmolar RK maddelerin trombojenik etkileri daha belirgindir (Şekil 3). Akut koroner sendromlar için yapılan girişimlerde noniyonik düşük osmolar ajanların iyonik düşük osmolar ajanlara göre daha fazla trombotik olaya neden olabileceği gösterilmiştir⁽³²⁾. Non-iyonik düşük osmolar RK maddelerin uygulandığı, diyabet ve kronik böbrek yetersizliği gibi yüksek riskli hastalarda RKİN'nin daha az geliştiği saptanmıştır^(20,33).



Şekil 3: Radyokontrast maddeler

HOÇM: Yüksek-osmolar kontrast maddeler

LOÇM: Düşük-osmolar kontrast maddeler IOÇM: İzo-osmolar kontrast maddeler

2. Hidrasyon

Hidrasyon ile, RK maddelerin renal tubüllerde kristalizasyonu ve presipitasyonu önlenmeye çalışılır ve bunun etkin bir yöntem olduğu klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır⁽³⁴⁾. Solomon ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hasta gruplarında izotonik ile hidrasyonun yararı gösterilmiştir. Bu çalışmada, mannitol ya da furosemid kullanımının ek faydası saptanmamıştır⁽¹⁹⁾. Perkutan koroner girişim uygulanan yüksek riskli hastalarda yapılan PRINCE çalışmasında, zorlu diürezin hidrasyona üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca, saatlik idrar çıkışı 150 ml/saat'in üzerinde olan hastalarda riskin anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir⁽³⁵⁾.

3. N-Asetil sistein

N-Asetil sistein; potent bir vazodilatör ajandır ve serbest oksijen radikallerini temizleyerek hücrelerin iskemik strese karşı direncini artırır. Tomografi çekilen hafif-orta derece böbrek yetersizliği hastalarında, hidrasyona ek olarak asetilsistein etkinliğini araştıran bir çalışmada, RKİN sıklığı sırası ile %21 ve %2 bulunmuştur (p = 0,01; RR: 0,1) (36). Bu çalışmanın sonuçları, kullanılan RK madde miktarının az oluşu ve hidrasyon kolunda beklenenden yüksek RKİN

sıklığı nedeniyle tartışmalıdır. Asetilsisteinin koroner ve/veya periferik anjiyografi yapılan hastalardaki etkinliğine ait sonuçlar da çelişkilidir (37,38).

4. Fenoldopam

Patofizyolojide yer alan renal meduller iskemi nedeniyle, profilaksizde, renal vazodilatör ajanların kullanımı araştırılmıştır. Renal doz dopamin kullanımının hidrasyona üstünlüğü gösterilememiştir⁽³⁹⁾. Bu çalışmada periferik vasküler hastalığı olan alt grupta dopamin kullanımının, RKİN riskini arttırdığı da saptanmıştır. Dopamin renal DA₁, DA₂, α ve β reseptörlerini agonize eder. Dopamin DA₁ reseptörleri aracılığıyla renal kan akımını (RKA) ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) artırırken, diğer yandan DA₂ reseptörleriyle azaltır. Ayrıca dopamin dozu ile plazmada bulunan dopamin düzeyleri arasında direk bir ilişki gösterilememiştir⁽⁴⁰⁾. Bu nedenle, selektif DA₁ reseptör agonisti olan 'fenoldopam mesilat'ın kullanımı gündeme gelmiştir. Fenoldopam, hastanın volüm durumundan bağımsız olarak hem renal korteks hem de medulla kan akımını dengeli biçimde artırır ve sistemik vazokonstriktör ya da kardiyak aritmojenik etki göstermez. İlk yapılan pilot çalışmalarda RKİN gelişme riskini azalttığı gözlenmesine karşın, bu konudaki en büyük randomize, çok merkezli çalışma olan CONTRAST çalışmasında fenoldopamin koruyucu etkisi olmadığı saptanmıştır⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

SONUÇ

RKİN günümüzde koroner ve periferik anjiyografi ya da girişim yapılan hastalar için hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaya uygun yaklaşımla RKİN gelişimi önlenabilir. Bu konuda izlenebilecek basit önlemler aşağıda özetlenmiştir:

1. İşlem öncesi riskin belirlenmesi,
2. İşlem öncesi volüm açığının önlenmesi, varsa düzeltilmesi,
3. Nefrotoksik ilaçların geçici olarak kesilmesi,
4. Agresif hidrasyon: işlem öncesi, işlem sırasında

- ve sonrasında 12-24 saat süreyle idrar çıkışı >150 cc/saat olacak şekilde intravenöz % 0,9 NaCl veya %0,45 NaCl uygulanması,
5. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül yetersizliğine ait bulgular varsa veya pulmoner kapiller kama basıncı 15 mmHg'nın üzerindeyse diüretik kullanılabilir; ancak bu grup hastalarda da klinik uygunsu hidrasyon sağlanmalıdır,
 6. Önceden KBY ve diyabeti olan komorbid hastalarda 'non-iyonik düşük osmolar' RK maddeler tercih edilmelidir,
 7. RK madde miktarı minimal tutulmalıdır.
 8. İki uygulama arasında mümkünse (3-5 gün) zaman bırakılmalıdır.
 9. N-asetil sistein (rutin kullanım henüz önerilmemektedir)
 10. Fenoldopam (rutin kullanım henüz önerilmemektedir)

KAYNAKLAR

1. Beattle JN, Soman SS, Sandberg KB, et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:1191-1200
2. Chertow GM, Normand SL, Silva LR et al: Survival after acute myocardial infarction in patients with end stage renal disease: results from cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1044-51
3. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG et al: Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. The multicenter study of perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128: 194-203
4. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36
5. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004-10
6. Lewis CE, Jacobs Jr, McCreath H, et al: Weight gain continues in the 1990s: 10 year trends in weight and overweight from the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Am J Epidemiol* 2000;151:1172-81
7. Peter A. Mc Collough: Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3:71-6
8. Hannan EL, Racz MJ, Arani DT, et al: Short and long term mortality for patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1194-1201
9. Gruberg L, Dangas G, Mehran R, et al: Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:66-72
10. Porter GA. Contrast associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989;649:22E-26E
11. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989;36:730-40
12. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al: Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20
13. D'elia JA, Gleason R, Alday M, et al. Nephrotoxicity from angiography; a prospective study. *Am J Med* 1982;72:719-24
14. Pafrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al: Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. *N Eng J Med* 1989;320:143-9
15. Levitz CS, Friedman EA: Failure of medical protective measures to prevent contrast media induced renal failure. *Arch Intern Med* 1982;142:642-8
16. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI, et al: The effect of acute renal failure on mortality; a cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94
17. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al: Impact of gender on the incidence and outcome of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18-22
18. Davidson CJ, Hiattky M, Morris KG, et al: Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic contrast agent after cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1989; 110:19-24
19. Solomon R, Werner C, Mann D, et al: Effects of saline,

- mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Eng J Med* 1994;331:1416-20
20. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative study. *Kidney Int* 1995;47:254-61
 21. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al: Acute renal failure after coronary intervention :incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-75
 22. Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, et al: Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988;82:401-12
 23. Workman RJ, Shaff MI, Jackson RV, et al: Relationship of renal hemodynamic and functional changes following intravascular contrast to the renin angiotensin system and renal prostacyclin in the dog. *Invest Radiol* 1983;18: 160-6
 24. Brezis M, Rosen S, Silva P, et al: Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 1984;26:375-83
 25. Liss P, Nygren A, Erikson U, et al: Injection of low and isoosmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998;53:698-702
 26. Misurski DA, Gopalakrishnan V: Role of calcium activated potassium channels in impaired acetylcholine vasodilatory responses in diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39:685-94
 27. Abbassi Z, Gurbanov K, Rubinstein J, et al: Regulation of intrarenal blood flow in experimental heart failure: role of endothelin and nitric oxide. *Am J Physiol.* 1998; 274:F766-F774
 28. Anto HR, Chou SY, Porush JG, et al: Infusion intravenous pyelography and renal function: effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1981;141:1652-6
 29. Weinstein Jm, Heyman S, Brezis M,et al: Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992;62:413-5
 30. Seyss C, Foote EF: Calcium channel blockers for prophylaxis of radiocontrast associated nephrotoxicity. *Ann Pharmacother* 1995;29:187-8
 31. Kurnick BRC, Allgren RL, Genter FC, et al: Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:674-80
 32. Grines CL, Schreiber TL, Savas V et al: A randomised trial of low osmolar ionic versus nonionic contrast media in patients with myocardial infarction or unstable angina undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1381-6
 33. Barrett BJ, Pafrey PS, Vavasour H et al: Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992;41:1274-9
 34. Brown RS, Ransil B, Clark BA: Prehydration protects against contrast nephropathy in high risk patients undergoing cardiac catheterization . *J Am Soc Nephrol* 1990;1:330A
 35. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al: A prospective randomized trial of prevention measures for contrast nephropathy. Results of the PRINCE study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11
 36. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C, et al: Prevention of radiographic contrast agent induced reductions in renal function by acetyl-cysteine. *N Eng J Med* 2000; 343:180-4
 37. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al: Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303
 38. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW: Acetyl cysteine to prevent angiography related renal tissue injury: the APART Trial. *Am J Cardiol* 2002;89:356-8
 39. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, et al: The renal effects of low dose dopamine in high risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1682-8
 40. Rage D, Steegmuller U, Mikus G, et al: Dopamine infusion in healthy subjects and critically ill patients. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology* 1990;17:361-9
 41. Tumlin J, Mathur VS: Fenoldopam prevents postcoronary angiography acute renal failure. Results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:175
 42. Kini AS, Cristina AM, Mazullah K, et al: Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol* 2002;89:999-1002
 43. Stone GW, McCullough P, Tumlin J, et al: A Prospective,

randomized, placebo controlled, multicenter trial
evaluating fenoldopam mesylate for prevention of

contrast induced nephropathy: The CONTRAST Trial.
J Am Coll Cardiol 2003;41: 880F03 (abstract).

TKD ÇALIŞMA GRUPLARI ÜYELİĞİ ve YÖNETİME ADAY OLMA ile İLGİLİ ÖNEMLİ TARİHLER

- 15 Aralık 2003: Çalışma grubu üyeliğine son başvuru tarihi (Dernek merkezine başvurulacaktır.)
22 Aralık 2003: Türk Kardiyoloji Derneği Yönetim Kurulu tarafından oluşturulan yeni ÇG üye listelerinin, çalışma grubu başkanlarına son gönderme tarihi
22 Ocak 2004: Çalışma grubu yönetimine aday olmak için son başvuru tarihi (Adaylar çalışma grubu başkanına başvuracaktır.)
29 Ocak 2004: Çalışma grubu başkanının kesinleşen adayları Türk Kardiyoloji Derneği Yönetim Kurulu'na sunuşu son tarihi
29 Şubat 2004: Türk Kardiyoloji Derneği çalışma grupları yönetim kurulu seçimleri (Grand Cevahir Oteli, Okmeydanı, İstanbul)

BİLİMSEL TOPLANTI

- 28 Şubat 2004: Kardiyoloji Gözden Geçirme Toplantısı (Grand Cevahir Oteli, Okmeydanı, İstanbul)

TKD YÖNETİM KURULU SEÇİMLERİ ile İLGİLİ ÖNEMLİ TARİHLER

- 22 Ocak 2004: Türk Kardiyoloji Derneği yönetim kuruluna aday olmak için son başvuru tarihi
22 Şubat 2004: Türk Kardiyoloji Derneği Genel Kurulu (çoğunluk sağlanamazsa bir hafta sonra)
29 Şubat 2004: Türk Kardiyoloji Derneği Genel Kurulu ve seçimler
(Grand Cevahir Oteli, Okmeydanı, İstanbul)

NOT: TKD Yönetim kuruluna ve çalışma grubu yönetimine adaylık koşulları ile ilgili yönetmenlikleri web sayfamızda (www.tkd.org.tr) bulabilirsiniz.