

## Kreatinin düzeyi hafif yüksek olan hastalarda koroner anjiyografiden üç saat önce uygulanan oral N-asetilsisteinin kontrast nefropatisini önlemedeki etkisi

The effectiveness of oral N-acetylcysteine administered three hours before angiography in the prevention of contrast nephropathy in patients with mildly elevated creatinine levels

**Dr. Gültekin Faik Hobikoğlu, Dr. Tuğrul Norgaz, Dr. Hüseyin Aksu, Dr. Orhan Özer, Dr. İbrahim Sarı, Dr. Ahmet Karabulut, Dr. Ebru Öntürk, Dr. Ahmet Narin**

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

**Amaç:** Bu çalışmada, koroner anjiyografiden üç saat önce, parenteral sıvı tedavisine ek olarak uygulanan oral N-asetilsisteinin (NAS) kontrast nefropatisini önlemedeki etkisi incelendi.

**Çalışma planı:** Çift-kör planlanan çalışmada, işlemden bir gün önce kreatinin değerleri hafif yüksek (1.4-2 mg/dl) bulunan 81 hasta (58 erkek, 23 kadın; ort. yaş 62±10) rastgele iki gruba ayrıldı. Bir gruba (n=40) elektif koroner anjiyografiden üç saat önce 600 mg ve altı saat sonra 600 mg NAS, kontrol grubuna (n=41) ise plasebo verildi. Her iki gruba da toplam 1000 ml (%0.9 NaCl) sıvı tedavisi uygulandı. Kreatinin düzeyi ikinci ve yedinci günlerde tekrar ölçüldü ve işlem öncesine göre %25 veya >0.5 mg/dl artış olması kontrast nefropatisi olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** İki grup arasında yaş, cinsiyet, risk faktörleri, işlem öncesi kreatinin değerleri ve kullanılan kontrast madde miktarı açısından anlamlı fark yoktu. Kreatinin düzeyi iki grupta da işlemden 48 saat sonra anlamlı derecede yükseldi (p<0.05); ancak, yedinci günde başlangıç değerlerine yakın bulundu. Son ölçümde NAS grubunda 20 hastada (%50), plasebo grubunda 17 hastada (%42) kreatinin değeri değişmemişti veya başlangıca göre daha düşüktü. İki grup arasında nefropati gelişimi açısından anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05). Çalışma grubunda iki hastada (%5), plasebo grubunda dört hastada (%10) kontrast nefropatisi gelişti ve bu hastalar diyaliz ihtiyacı olmadan birinci haftada iyileşti.

**Sonuç:** Yeterli hidrasyon kontrast nefropatisini önlemede en önemli uygulamadır. Anjiyografi gününde uygulanan NAS'nin ek yararı olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Asetilsistein; kontrast madde/yan etki; koroner anjiyografi; kreatinin/kan; böbrek yetersizliği.

**Objectives:** We evaluated the effectiveness of oral N-acetylcysteine (NAC) in the prevention of contrast nephropathy, when administered three hours before angiography in conjunction with parenteral hydration therapy.

**Study design:** This double-blind study included 81 patients (58 men, 23 women; mean age 62±10 years) with mildly elevated (1.4 mg/dl to 2 mg/dl) blood creatinine levels. Before elective coronary angiography, the patients were randomized to receive, in addition to hydration therapy (1000 ml 0.9% NaCl), 600 mg NAC before three hours and 600 mg NAC after six hours of the procedure (n=40) or placebo (n=41). Contrast nephropathy was defined as a 25% or 0.5 mg/dl increase in blood creatinine levels measured on Day 2 and Day 7 following the procedure.

**Results:** There were no significant differences between the two groups with respect to age, sex, risk factors, baseline creatinine levels, and the amount of contrast medium used. Creatinine levels significantly increased in both groups 48 hours after the procedure (p<0.05), but they returned to near-baseline levels on Day 7, at which time 20 patients (50%) in the NAC group, and 17 patients (42%) in the placebo group had the same or lower creatinine levels compared to the baseline. The incidence of nephropathy did not differ significantly (p>0.05); two patients (5%) in the NAC group, and four patients (10%) in the placebo group developed contrast nephropathy, all of which improved in the first week without the need for dialysis.

**Conclusion:** Hydration therapy is the most efficient way to prevent contrast nephropathy. Administration of NAC on the same day seems to provide no additional benefits.

**Key words:** Acetylcysteine; contrast media/adverse effects; coronary angiography; creatinine/blood; kidney failure.

XXI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (26-29 Kasım 2005, Antalya).

Geliş tarihi: 12.12.2005 Kabul tarihi: 01.08.2006

Yazışma adresi: Dr. Gültekin Faik Hobikoğlu, Sedef Sok., Onur Sitesi, Blok 7, D: 19, Koşuyolu, 34662 Üsküdar, İstanbul.

Tel: 0216 - 571 89 99 Faks: 0216 - 450 02 70 e-posta: ghobikoglu@hotmail.com

Anjiyografi ve perkütan girişimler sırasında kullanılan kontrast maddeye bağlı oluşan nefropati sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Bu durum hastanede kalış süresini uzattığı gibi, majör kardiyak olaylar ve mortalitede artışa neden olmaktadır.<sup>[1-3]</sup> Bu komplikasyonu azaltmak için kateter laboratuvarlarında pek çok farklı yöntem ve ilaç kullanılmaktadır. Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda, bir gün önceden başlanan N-asetilsisteinin (NAS) kontrast nefropatisi gelişimini önlediğini gösteren araştırmalar vardır.<sup>[4,5]</sup> Ancak, böbrek yetersizliği hafif derecede olan hastalarda NAS'yi işlemle aynı gün kullanmanın yararlı olup olmadığı konusunda bilgi yoktur. Bu çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, kreatinin değerleri hafif yüksek olan hastalarda elektif koroner anjiyografiden önce, sıvı tedavisine ek olarak işlem sabahı başlanan NAS'nin etkinliği araştırıldı.

### HASTALAR VE YÖNTEMLER

Elektif olarak koroner anjiyografi planlanan ve işlemden bir gün önce kreatinin değerleri 1.4-2 mg/dl arasında bulunan 81 hasta (58 erkek, 23 kadın; ort. yaş 62±10) çalışmaya alındı. Kronik böbrek yetersizliği olan diyaliz hastaları, hemodinamik durumu stabil olmayanlar ve kalp yetersizliği olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma hastane etik komitesi tarafından incelendi ve onaylandı. Çalışmaya alınan tüm hastalar bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Bir gruba (n=40) işlemden 3 saat önce 600 mg ve 6 saat sonra 600 mg NAS verildi. Kontrol grubunu (n=41) oluşturan hastalara ise, aynı sürelerde plasebo verildi. Her iki gruba da, işlemden 3 saat önce başlayarak 500 ml, işlem sonrasında da 3 saat içinde 500 ml %0.9 NaCl olmak üzere toplam 1000 ml sıvı tedavisi uygulandı.

Koroner anjiyografide non-iyonik kontrast madde kullanıldı. Kontrast nefropatisi tanısı için, işlemden 48 saat sonra bakılan kreatinin değerlerinde işlem öncesine göre %25 veya >0.5 mg/dl artış olması şartı arandı.<sup>[6]</sup>

İstatistiksel değerlendirmede sayısal değerler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenlerin sıklığı yüzde olarak ifade edildi. Tedavi gruplarının özelliklerinin karşılaştırılmasında uygun oluşuna göre *unpaired* t-testi veya ki-kare testi kullanıldı. Başlangıçtaki ve 48. saatteki kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasında *paired* t-testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için 'SPSS 10.0 for Windows' programı kullanıldı ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Hasta gruplarına ait demografik veriler Tablo 1'de gösterildi. İki grup arasında başlangıç üre, kreatinin düzeyleri, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kullanılan ilaçlar bakımından anlamlı fark yoktu. Kullanılan kontrast madde miktarı NAS grubunda ortalama 115±59 ml, plasebo grubunda 118±43 ml idi (p>0.05).

Ortalama kreatinin düzeyi NAS grubunda 1.56±0.19 mg/dl'den 48 saat sonra 1.60±0.28 mg/dl'ye yükseldi (p=0.038); plasebo grubunda ise başlangıçta 1.57±0.16 mg/dl, 48 saat sonra 1.62±0.21 mg/dl bulundu (p=0.039). Yedinci gün bakılan kreatinin değerleri iki grupta da başlangıç değerlerine göre farklı değildi (sırasıyla 1.57±0.15 mg/dl ve 1.59±0.18 mg/dl; p>0.05). Bu ölçümlerde NAS grubunda 20 hastada (%50), plasebo grubunda 17 hastada (%42) kreatinin değerleri değişmemişti veya başlangıca göre daha düşüktü; ayrıca, iki grubun kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Nefropati gelişimi açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05); NAS grubunda iki hastada (%5), plasebo grubunda dört hastada (%10) kontrast nefropatisi gelişti ve bu hastalar diyaliz ihtiyacı olmadan birinci haftada iyileşti.

### TARTIŞMA

Çalışmamızda, hafif böbrek yetersizliği olan hastalarda yeterli sıvı tedavisiyle kontrast nefropatisi düşük bir oranda oluşurken, koroner anjiyografiyle ay-

**Tablo 1. Gruplara göre hastaların genel özellikleri ve kullanılan kontrast madde miktarları**

	N-asetilsistein grubu (n=40)			Plasebo grubu (n=41)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			63.2±9.4			61.6±10.2	0.6
Hipertansiyon	24	60		27	66		0.3
Diyabetes mellitus	12	30		9	22		0.2
İşlem öncesi kreatinin (mg/dl)			1.56±0.19			1.57±0.16	0.3
2. gün kreatinin (mg/dl)			1.60±0.28			1.62±0.21	0.1
7. gün kreatinin (mg/dl)			1.57±0.15			1.59±0.18	0.2
Kontrast madde miktarı (ml)			115±59			118±43	0.7

nı gün işlemden önce ve sonra verilen NAS'nin sıvı tedavisine ek yarar sağlamadığı görüldü.

Kontrast maddeler böbrek hemodinamisini bozarak ve tübüler epitel hücrelerine doğrudan toksik etki yaparak böbrek fonksiyonlarını bozmaktadır. Kontrast maddeler osmotik yükü ve viskoziteyi artırarak da renal medullada hipoksiye yol açarlar.<sup>[7]</sup> Araştırmalar kontrast maddelerin zararlı etkilerinde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğunu göstermektedir.<sup>[8-10]</sup>

Yapılan çalışmalarda böbrek yetersizliği, diyabetes mellitus, ileri yaş, kalp yetersizliği, hipovolemi, yüksek dozda kontrast madde kullanılması ve bazı nefrotoksik ilaçların kullanılıyor olması kontrast nefropatisi için risk faktörleri olarak bulunmuştur.<sup>[11-13]</sup> Bazı araştırmalarda<sup>[14,15]</sup> kadınlarda daha yüksek riskten bahsedilmekle birlikte, diğer tüm araştırmalarda nefropati görülme oranı cinsiyetler arasında farklı bulunmamıştır.<sup>[12,16]</sup>

Kontrast nefropatisinin mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, risk faktörleri olan hastalarda koruyucu önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır.<sup>[17]</sup> Yüksek riskli hastalarda anjiyografi öncesinde furosemid, kalsiyum kanal blokerleri, adenosin reseptör antagonistleri, dopamin, endotelin antagonistleri veya kaptopril gibi çeşitli tedaviler denenmiş; ancak, kesin olarak yararlı bir etki saptanmamıştır.<sup>[18-20]</sup>

Kontrast nefropatisine karşı koruyucu olarak üzerinde en fazla durulan ajan NAS'dir. Bu koruyucu etkinin hangi yolla olduğu tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. N-asetilsistein, oluşan serbest oksijen radikallerini temizleyerek hücre hasarını azaltır; ayrıca, nitrik oksit (NO) sentezini artırdığı gibi, NO ile bağlanarak, daha stabil ve etkili form olan s-nitrosothiol oluşturarak vazodilatasyon ve kan akımını artırır.<sup>[21]</sup> N-asetilsisteinin böbrekte, karaciğerde, akciğerde ve balon anjiyoplasti sonrasında iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir.<sup>[5,22,23]</sup> Bazı araştırmalarda NAS'nin koruyucu etkisi görülmesi de,<sup>[24]</sup> randomize çalışmaların toplandığı iki meta-analizde kontrast nefropatisini azaltıcı etkisi olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>[4,5]</sup> Ancak, tüm bu çalışmalarda NAS uygulamasına işlemden bir gün önce başlanmıştır. Çalışmamızda ise, işlem ile aynı gün uygulanan NAS'nin etkinliği araştırıldı. Aynı gün oral uygulama sadece bir araştırmada incelenmiş ve kontrast nefropatisi NAS verilenlerde %8, plasebo grubunda %25 oranında görülmüştür

( $p<0.01$ ).<sup>[25]</sup> Diğer bir çalışmada, koroner anjiyografiden hemen önce intravenöz NAS uygulaması ile yalnız sıvı tedavisi karşılaştırılmış, intravenöz uygulama ile daha düşük oranda nefropati görülmüştür (sırasıyla %5 ve %21;  $p=0.045$ ).<sup>[26]</sup>

N-asetilsistein ile ilgili çelişkili sonuçlara karşın, etkinliği en iyi gösterilen yöntem, işlem öncesinde intravenöz %0.45 veya %0.9 NaCl ile plazma hacminin genişletilmesidir.<sup>[27]</sup>

Sıvı tedavisi koruyucu etkisini renal medüller kan akımını artırarak ve toplayıcı kanallardaki sıvının viskozitesini azaltarak gösterir.<sup>[28]</sup> Kontrast madde verildiği sırada başlanan sıvı tedavisinin yeterli koruyucu etkisinin olmadığı, buna işlem öncesinde başlanması gerektiği bildirilmiştir.<sup>[29]</sup>

Koroner anjiyografi öncesinde hastalarda yiyeceklerle birlikte sıvı alımının da kısıtlanması ile oluşan sıvı kaybı kontrast nefropatisine zemin hazırlamaktadır. Bu yüzden, koroner anjiyografi öncesinde oral sıvı alımının önerilmesi ve gereken hastalara parenteral sıvı verilmesi, sıvı azalmasına bağlı artmış kontrast nefropatisi riskini azaltacaktır.

**Çalışmanın kısıtlamaları.** Hasta sayısının az olması ve kontrast nefropatisinin toplam altı hastada görülmesinden dolayı, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamış olabilir. Ayrıca, çalışmada düşük riskli hastalar incelenmiştir; konunun, kreatinin değerleri daha yüksek, daha fazla kontrast madde kullanılan (koroner girişim yapılan), kalp yetersizliği olan daha yüksek riskli hastalarda da incelenmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, hafif böbrek yetersizliği olan hastalarda işlemle aynı gün uygulanan NAS'nin sıvı tedavisine ek yararı görülmedi. Yine de, aynı gün uygulamanın etkinliğini araştıran daha geniş çalışmalar gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. 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;103:368-75.
2. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:296-304.
3. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94.
4. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004;117:938-47.

5. Misra D, Leibowitz K, Gowda RM, Shapiro M, Khan IA. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2004;27:607-10.
6. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999;9:1602-13.
7. Weinbroum AA, Rudick V, Ben-Abraham R, Karchevski E. N-acetyl-L-cysteine for preventing lung reperfusion injury after liver ischemia-reperfusion: a possible dual protective mechanism in a dose-response study. *Transplantation* 2000;69:853-9.
8. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:465-77.
9. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990; 258(1 Pt 2):F115-20.
10. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992;41:1008-15.
11. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
12. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991;157:49-58.
13. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M. Radyokontrast nefropatisi risk profilinin gözden geçirilmesi ve risk değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:331-5.
14. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162:329-36.
15. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, 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.
16. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, Schlerka G, Ahmadi R, Minar E. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high-risk patients. *J Endovasc Ther* 2001;8:609-14.
17. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005;21:261-80.
18. Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA* 2003;289:606-8.
19. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M, Aslan LS. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi üzerine etkisinin araştırılması. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:98-103.
20. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;44:12-24.
21. Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. *Circulation* 1995;92:2855-62.
22. DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, Price P, Davis R, Safirstein R. N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997;272(3 Pt 2):F292-8.
23. Pollman MJ, Hall JL, Gibbons GH. Determinants of vascular smooth muscle cell apoptosis after balloon angioplasty injury. Influence of redox state and cell phenotype. *Circ Res* 1999;84:113-21.
24. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, Manica J, Duro K, Frey M, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol* 2005; 17:80-4.
25. Ochoa A, Pellizzon G, Addala S, Grines C, Isayenko Y, Boura J, et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Interv Cardiol* 2004;17:159-65.
26. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114-8.
27. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162:329-36.
28. Persson PB, Patzak A. Renal haemodynamic alterations in contrast medium-induced nephropathy and the benefit of hydration. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 1:i2-5.
29. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbauer I, Duda S, Risler T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;62:1-7.