

## TEŞEKKÜR

*Başta Başkent Üniversitesi kurucusu sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal**'a,*

*Engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığımız Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, hocamız **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu**'na,*

*İhtisas sürem boyunca kardiyoloji eğitimimde çok büyük emekleri olan değerli hocam **Prof. Dr. Bülent Özın**'e,*

*Engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalışmamda ve tezimin yazılmasında her aşamada emeği geçen, kapısını her an rahatlıkla çalabildiğim tez danışmanım, hocam **Prof. Dr. Aylin Yıldırım**'a,*

*Tezimin istatistik değerlendirmesinde emeği geçen **Doç. Dr. A. Canan Yazıcı**'ya,*

*Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim sayın hocalarım **Doç. Dr. Melek Uluçam, Doç. Dr. Elif Sade, Doç. Dr. İlyas Atar, Doç. Dr. Alp Aydınalp, Doç. Dr. Bahar Pirat, Doç. Dr. Serpil Eroğlu, Yard.Doç. Dr. Egemen Tayfun, Uzm. Dr. Kaan Okyay, Uzm. Dr. Uğur Bal**'a,*

*Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanelerinin Kardiyoloji bölümlerinde çalışmakta olan tüm hocalarıma ve meslektaşlarıma,*

*Koroner yoğun bakım, kateterlaboratuvarı ve kardiyoloji poliklinik hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personeline,*

*Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan **babam, kardeşlerim ve merhum anneme,***

*Her zaman yanımda olan ve desteğine her zaman ihtiyaç duyduğum **eşim Nafiye Polat Çiçek**'e,*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

**Dr. Mutlu Çiçek**

**Ankara 2011**

## ÖZET

Kontrast madde nefropatisi (KMN), kontrast madde kullanımını takiben gelişen, insidansı hastanın taşıdığı risk faktörlerine, kullanılan kontrast madde özelliklerine ve hacmine, işlem öncesi alınan önlemlere göre değişen bir akut böbrek yetmezliği halidir. Kontrast madde nefropatisi gelişmesi için en önemli neden altta yatan kronik böbrek hastalığıdır. Diyabetes mellitus (DM), konjestif kalp yetmezliği, kullanılan kontrast madde miktarı, 72 saat içinde birden fazla kontrast madde uygulanması, ileri yaş, volüm yetersizliği, nefrotoksik ilaç gibi faktörler de diğer risk faktörleri arasında sayılabilir. KMN'den korunmada ilaç ve ilaç dışı birçok yaklaşım denenmiş olmasına karşın henüz kabul edilmiş net bir korunma yöntemi mevcut değildir. Kontrast madde kullanımı gerektiren tetkiklerin daha sık uygulandığı diyabetik hastalar KMN açısından özellikle riskli grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle biz planladığımız prospektif randomize çalışmada koroner anjiyografi yapılan diyabetik hastalarda alfa lipoik asit (ALA)'in antioksidan özelliğinin KMN gelişimini engellemedeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya koroner anjiyografi yapılan 78 diyabetik hasta dahil edildi. Hastaların 39 tanesi kontrol grubuna, 39 tanesi de ALA grubuna randomize edildi. Her iki grupta işlem günü yeterli düzeyde hidrate edilirken ALA grubuna ilave olarak toplam 4 doz Thioctacid 600 mg HR (alfa lipoik asit) tablet formu verildi.

Hastalarda serum kreatinin (Kr), serum sistatin C (sis C), serum ve idrar neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) değerleri anjiyografiden önce ve anjiyografiden sonra ölçüldü ve kreatinin klirensi hesaplandı. Kreatinin düzeyinin 48. saatte bazal değere göre en az %25 artışı veya bazal değere göre en az 0,5 mg/dl artışı KMN olarak kabul edildi.

Kontrol grubunun ve ALA grubunun bazal karakteristik özellikleri benzer idi (tüm p değerleri >0.05). Çalışmamızda her iki tanımlamaya göre KMN gelişim sıklığı gruplar arasında farklı değildi ( $p > 0.05$ ). Her iki grubun 48. saat Kr değerlerinde bazal Kr değerlerine göre anlamlı artış saptandı ( $p < 0,05$ ). Yine her iki grubun işlem öncesi ve işlem sonrası serum sis C ve idrar NGAL düzeylerinde anlamlı değişim izlenmezken ( $p > 0.05$ ), serum NGAL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ( $p < 0.001$ ). Serum Kr, sis C, BUN, değerleri, kreatinin klirensi, idrar ve serum NGAL değerlerinin zaman içindeki değişimleri kontrol ve ALA gruplarında benzerdi (tüm değerleri >0.05).

Koroner anjiyografi uygulanan diyabetik hastalarda hidrasyon tedavisine ilave olarak kullanılan alfa lipoik asit KMN riskini azaltmamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Kontrast madde nefropatisi, diyabetes mellitus, alfa lipoik asit

## ABSTRACT

Contrast induced nephropathy is an acute renal failure condition following the use of contrast agents and its incidence depends on patient's own risk factors, properties of contrast agents, volume of the contrast agents and some medications used before contrast agent exposure. Chronic renal disease is the best defined risk factor for contrast induced nephropathy. Other risk factors related with this clinical picture are diabetes mellitus, congestive heart failure, volume of contrast agent used, repetitive contrast exposure in a time period of 72 hours, patient's age and volume status (hypovolemia), and concomitant use of nephrotoxic drugs. Although, multiple premedications and protective measures were tried to prevent contrast induced nephropathy, there is not a clinical consensus yet. Diabetic patients are especially at high risk for contrast induced nephropathy. In this prospective randomized study, we aimed to search the protective role of the antioxidant property of alpha lipoic acid (ALA) from contrast induced nephropathy in diabetic patients undergoing coronary angiography.

Seventy eight diabetic patients undergoing coronary angiography were included in our prospective study. Thirty-nine patients were randomized to control group and 39 patients to ALA group. Both groups were hydrated in the day of angiography and in addition to hydration the ALA group received four doses of Thioctacid (ALA) 600 mg HR in pill form.

Serum creatinin, serum cystatin C, serum and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) were studied before and after angiography and creatinine clearance was calculated. We defined contrast induced nephropathy as a 25% and more increase or at least 0,5 mg/dl increase in serum creatinin at 48th hour after angiography.

Basal clinical characteristics were similar in both groups (all p values were >0,05). The incidences of contrast induced nephropathy were also similar according to both definitions. In both groups, serum creatinin levels were increased at 48th hour (p<0,05). Also, in both groups, there were no difference in serum cystatin C and urinary NGAL levels before and after procedure (p>0,05). Serum NGAL levels were decreased significantly in both groups (p<0,001). Changes in serum creatinin, cystatin C, BUN, creatinin clearance, urinary and serum NGAL levels were similar in both groups (all p values >0,05).

We concluded that ALA therapy added to hydration do not decrease the risk of contrast induced nephropathy in diabetic patients undergoing coronary angiography.

**KeyWords:** Contrastinducednephropathy, diabetesmellitus, alphasipoicacid

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ .....	x
ŞEKİL LİSTESİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kontrast Madde Nefropatisi.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. İnsidans.....	3
2.1.3. Klinik Özellikler .....	4
2.1.4. Patofizyoloji.....	4
2.1.5. Risk Faktörleri.....	11
2.1.6. Kontrast Madde Nefropati Riskini Azaltma Yöntemleri.....	23
2.1.7. Prognoz.....	27
2.2. GlomerülFonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	28
2.2.1. Serum Kreatinin, GlomerülFiltrasyon Hızı, NGAL (Neutrophilgelatinase-associatedlipocalin) ve Sistatin C Seviyelerinin Ölçümü .....	28
2.3. Alfa lipoik asit .....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Hasta Grupları .....	33
3.2. Böbrek Fonksiyonlarının İşlem Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi.....	33
3.3. Biyokimyasal Analizler .....	33
3.4. Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı.....	34
3.5. Kullanılan Kontrast Madde ve Koroner Anjiyografi İşleminin Özellikleri.....	34
3.6. Bilgilendirilme ve Onam Formu.....	34

3.7. Çalışma Dizaynı .....	34
3.8. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	46
6. KAYNAKLAR .....	52

## KISALTMALAR

<b>ABY</b>	: Akut böbrek yetmezliği
<b>ADEİ</b>	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
<b>ALA</b>	: Alfa lipoik asit
<b>ANP</b>	:Atriyalnatriüretikpeptit
<b>ARB</b>	:Anjiyotensin reseptör blokörü
<b>ASA</b>	:Asetil salisilik asit
<b>BB</b>	: Beta blokörü
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>Ca<sup>++</sup></b>	: Kalsiyum
<b>DD</b>	: Diyastolikdisfonksiyon
<b>DHLA</b>	: Dihidrolipoik asit
<b>DKB</b>	:Diyastolik kan basıncı
<b>DM</b>	:Diyabetesmellitus
<b>DNA</b>	:Deoksiribonükleik asit
<b>GBM</b>	: Glomerüler bazal membran
<b>GFH</b>	:Glomerülerfiltrasyon hızı
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1c
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	:Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>IL</b>	:İnterlökin
<b>IQR</b>	: Çeyreklikler arası değişim
<b>İAAH</b>	: İdrarda albumin atılım hızı
<b>İABP</b>	:İntraaortik balon pompası
<b>İÖ</b>	: İşlem öncesi
<b>KAG</b>	: Koroner anjiyografi
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KAHhx</b>	: Koroner arter hastalığı hikayesi
<b>KBH</b>	: Kronik böbrek hastalığı

<b>KKB</b>	: Kalsiyum kanal blokörü
<b>KKY</b>	:Konjestif kalp yetersizligi
<b>KM</b>	: Kontrast madde
<b>KMN</b>	: Kontrast madde nefropatisi
<b>Kr</b>	:Kreatinin
<b>KrKl</b>	:KreatininKlirensi
<b>L-NAME</b>	: L-Nitro-L-Arjinin Metil Ester
<b>LDH</b>	: Laktatdehidrogenaz
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>Mg<sup>+</sup></b>	: Magnezyum
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>NAC</b>	: N-asetilsistein
<b>Nb</b>	: Nabız
<b>NGAL</b>	: Neutrophilgelatinase-associatedlipocalin
<b>NGAL(i)</b>	:NeutrophilGelatinase-AssociatedLipocalin idrar düzeyi
<b>NGAL(s)</b>	:NeutrophilGelatinase-AssociatedLipocalin serum düzeyi
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NSAİİ</b>	:Nonsteroidalantiinflamatuvar ilaç
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>OHdG</b>	:Hidroksideoksiguanozin
<b>PAH</b>	: Periferik arter hastalığı
<b>PGE1</b>	:Prostaglandin E1
<b>PKG</b>	:Perkütan koroner girişim
<b>R-ALA</b>	: Alfa lipoikasitin R izomeri
<b>S-ALA</b>	: Alfa lipoikasitin S izomeri
<b>SD</b>	: Sistolikdisfonksiyon
<b>Sis C</b>	:Sistatin C
<b>SKB</b>	:Sistolik kan basıncı
<b>SOD</b>	:Süperoksitdismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikali
<b>SVKH</b>	: Sol ventrikülkonsantrikhipertrofisi
<b>TAOK:</b>	Total antioksidan kapasite

**THP** : Tamm-Horsfall proteini  
**TNF- $\alpha$**  :Tümör nekroz faktör alfa  
**TÜRDEP** : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji  
**ÜAE** :Ürinalbuminekskresyonu  
**VKI** : Vücut kitle indeksi



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1</b> : Kontrast madde nefropatisipatogenetik mekanizmalar.....	5
<b>Tablo 2</b> : Kontrast madde toksisitesinden sorumlu mekanizmalar.....	6
<b>Tablo 3</b> : Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörleri.....	12
<b>Tablo 4</b> :DiyabetesMellitus Tamı Kriterleri.....	14
<b>Tablo 5</b> : Biyolojik sıvılarda dağılımı yönünden kontrast maddelerin sınıflandırılması.....	18
<b>Tablo 6</b> : Ekstrasellüler sıvı kontrast maddelerin sınıflandırılması ve fizikokimyasalözellikleri.....	19
<b>Tablo 7</b> :Ekstrasellüler sıvı kontrast maddelerin farmakokinetik özellikleri.....	20
<b>Tablo 8</b> :Sistatin süper ailesi.....	30
<b>Tablo 9</b> : ALA grubu ve kontrol grubunun bazal karakteristik özellikleri.....	37
<b>Tablo 10</b> : ALA grubu ve kontrol grubunun işlem öncesi biyokimyasal değerleri .....	38
<b>Tablo 11</b> : ALA grubunun ve kontrol grubununkullandığı ilaçlar.....	38
<b>Tablo 12</b> : ALA grubunda ve kontrol grubunda kullanılan kontrast madde miktarı ve hidrasyon miktarları.....	39
<b>Tablo 13</b> : ALA grubunda ve kontrol grubunda kontrast madde nefropatisi gelişim sıklığı....	39
<b>Tablo 14</b> : ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi, 24. saat ve 48. saat BUN değerleri.....	40
<b>Tablo 15</b> : ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi, 24. saat ve 48. saat kreatinin değerleri.....	41
<b>Tablo 16</b> : ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi, 24. saat ve 48. saat kreatininklirensi değerleri.....	42
<b>Tablo 17</b> : ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi ve 24. saat sistatinC değerleri..	43
<b>Tablo 18</b> : ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi ve 4. saatteki serum NGAL değerleri.....	44
<b>Tablo 19</b> : ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi ve 4. saatteki idrar NGAL değerleri.....	45

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kontrast madde nefropatisipatogenezinde mediatörlerin rolü.....	8
Şekil 2: Düzeltilmiş kontrast volümü.....	22
Şekil 3: Mehran Risk Skorlama Yöntemi.....	23
Şekil 4: Cockcroft-Gault formülü ile glomerülfiltrasyon hızının belirlenmesi.....	29
Şekil 5: Alfa lipoik asit ve dihidrolipoikasitin kimyasal yapıları.....	30
Şekil 6: Serum BUN düzeyinin zamana göre değişim grafiği.....	40
Şekil 7: Serum kreatinin düzeyinin zamana göre değişim grafiği.....	41
Şekil 8: Kreatininklirensinin zamana göre değişim grafiği.....	42
Şekil 9: Serum sistatin C düzeyinin zamana göre değişim grafiği.....	43
Şekil 10: Serum NGAL düzeyinin zamana göre değişim grafiği.....	44
Şekil 11: İdrar NGAL düzeyinin zamana göre değişim grafiği.....	45