

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİNDE
STATİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SADIK AÇIKEL

Ankara 2007

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİNDE
STATİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SADIK AÇIKEL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İ. HALDUN MÜDERRİSOĞLU

Ankara 2007

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

Kardiyoloji eğitimimde ve her konuda büyük desteğini ve ilgisini gördüğüm, çalışmalarımın her aşamasında beni destekleyen tez danışmanım Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na,

Kardiyoloji eğitimimde ve pratiğinde, bilimsel çalışmalarımda ve her konuda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Bülent Özın'e,

Kardiyoloji eğitimimde ve çalışmalarımda beni destekleyerek olumlu görüş ve düşünceleri ile tezimin yazılmasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Aylin Yıldırım'a,

Kardiyoloji uzmanlık eğitimime sağladığı katkı ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Melek Uluçam'a

Kardiyoloji eğitimimde ve tezimin yazılmasında gösterdiği ilgi ve sağladığı katkılardan dolayı Doç. Dr. L. Elif Sade'ye,

Kardiyoloji eğitimimde ve sohbetlerinde her türlü katkı, olumlu görüşleri ve yardımları için Yard. Doç. Dr. Alp Aydınalp'e

Asistanlık eğitimimim tamamlanmasında katkıları olan tüm öğretim üyeleri ve görevlilerine, Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerini benimle paylaşan diğer tüm kardiyoloji uzmanlarına, Asistanlık eğitimim boyunca sevgilerini ve arkadaşlıklarını paylaştığım kardiyoloji bölümü asistanlarına,

Tez çalışmam sırasında sağladığı desteklerinden dolayı başta koroner anjiyografi teknisyeni ve hemşireleri olmak üzere koroner anjiyografi çalışanlarına, koroner yoğun bakım hemşirelerine ve personellerine,

Biyokimya laboratuvarı çalışmalarımda desteğinden dolayı Uzm. Dr. Nilüfer Bayraktar ve laboratuvar çalışanlarına,

Beni sevgi, anlayış ve gösterdikleri ilgileriyle bugünlere taşıyan başta annem, abilerim, ablam ve eşim Şükran Açık el olmak üzere tüm Açık el ailesi bireylerine çok teşekkür ederim.

Dr. Sadık Açık el

Ankara 2007

ÖZET

Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesinde Statin Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Kontrast madde uygulanmasını takiben renal fonksiyondaki azalma hastane yatış döneminde ve uzun dönemde artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Retrospektif birkaç klinik çalışmada statin tedavisinin koroner anjiyografi uygulanan hastalarda kontrast nefropatisini önleyebileceği gösterilmiştir. Prospektif bu çalışmada elektif koroner anjiyografi uygulanan hastalarda kontrast uygulanması sonrası farklı iki statin tedavi rejiminin renal fonksiyon üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya elektif koroner anjiyografi uygulanan 240 hasta 3 grupta dahil edildi. (Grup 1: Kontrol, Grup 2: Kronik statin tedavisi, Grup 3: Atorvastatin 40 mg/gün). Grup 3'deki hastalara atorvastatin 40 mg/gün koroner anjiyografiden 3 gün önce başlandı. Eşlik eden ciddi komorbiditeli, serum kreatinini ≥ 1.5 mg/dL olan ve antioksidan, nefrotoksik ajan veya diğer lipid düşürücü tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalar oral ve intravenöz hidrate edilerek aynı benzer düşük ozmolar kontrast ajana maruz kaldı. Serum kreatinin, serum sistatin C ve glomerül filtrasyon hızı (GFH) koroner anjiyografi öncesi ve sonrası 48. saatte değerlendirildi. GFH değerlendirmek amacı ile Cockcroft-Gault formülü kullanıldı.

Hastaların ortalama yaşı 59.8 ± 9.7 yıl idi. 152'si (%63) erkek, 151'i (%63) hipertansif, 166'sı (%69) dislipidemik ve 69'u (%28) diyabetikti. Dislipidemi, miyokard infarktüsü ve koroner revaskülarizasyon öyküsü insidansı kronik statin tedavisi alan grupta (Grup 2), kontrol (Grup 1) ve atorvastatin 40 mg/gün (Grup 3) gruplarına göre daha fazla oranda saptandı (sırasıyla, $p < 0.001$, $p = 0.005$, $p < 0.001$). Hidrasyon oranları ve koroner anjiyografide kullanılan kontrast ajan miktarları gruplar arasında farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Bazal serum kreatinin, serum sistatin C ve GFH değerleri gruplar arasında benzerdi. Koroner anjiyografi sonrasında serum kreatinin, serum sistatin C ve GFH değerleri istatistiksel olarak kronik statin (Grup 2) ve atorvastatin 40 mg/gün (Grup 3) gruplarında kontrol grubuna (Grup 1) göre kıyasla daha iyi saptandı.

Kısa veya uzun dönem statin kullanımının elektif koroner anjiyografi yapılan hastalarda renal fonksiyonun bozulmasında koruyucu rolü olabilir.

Anahtar kelimeler: Kontrast nefropatisi, statin, renal fonksiyon

ABSTRACT

The Assessment of Statin Therapy In Preventing Contrast-Induced Nephropathy

A decline in kidney function after contrast exposure is associated with higher risk of morbidity and mortality both in the hospitalization period and in the long term. It has been demonstrated that statin therapy might prevent contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography (CAG) in a few retrospective clinical trials. In this prospective study, we aimed to assess the effects of two different statin therapy regimens on renal function after contrast administration in patients undergoing elective CAG.

Two hundred and forty patients undergoing elective CAG were included in the study in 3 groups (Group 1: Control, Group 2: Chronic statin therapy, Group 3: Atorvastatin 40 mg/day). Atorvastatin 40 mg/day was started to patients 3 days before CAG in Group 3. The patients who had severe co-morbidities, those with serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL and using antioxidant, nephrotoxic agent or other lipid lowering therapies were not included. All patients had standard oral and intravenous hydration and were exposed to same low-osmolar contrast agent. The serum creatinine, cystatin C and glomerular filtration rate (GFR) were assessed before and after 48 hours of CAG. Cockcroft-Gault formula was used to determine GFR.

The mean age of the patients was 59.8 ± 9.7 years, 152 (63%) were men, 151 (63%) were hypertensive, 166 (69%) were dyslipidemic and 69 (28%) were diabetic. The incidence of dyslipidemia, history of myocardial infarction and coronary revascularization were higher in chronic statin therapy (Group 2) compared to control (Group 1) and atorvastatin 40 mg/day (Group 3) ($p < 0.001$, $p = 0.005$, $p < 0.001$, respectively). The amounts of hydration and contrast agent used in CAG did not differ between groups ($p > 0.05$). Baseline serum creatinine, serum cystatin C and GFR values were also similar between groups. After CAG, serum creatinine, serum cystatin C and GFR values were statistically better in chronic statin therapy group (Group 2) and atorvastatin 40 mg/day group (Group 3) compared to control group (Group 1).

Short or long term use of statin therapy may have a protective role for the impairment of renal function in patients undergoing elective CAG.

Key words: Contrast nephropathy, statin, renal function

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLOLAR	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kontrast madde nefropatisi tanımı ve gelişimi.....	2
2.1.1 Kontrast madde nefropatisi tanımı.....	2
2.1.2. Kontrast madde nefropatisi epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörleri.....	3
2.1.4. Kontrast madde nefropatisi patofizyolojisi.....	3
2.1.5. Kontrast madde nefropatisinin önlenmesi.....	6
2.2. Glomerül fonksiyonlarının değerlendirilmesi.....	6
2.2.1. Serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve sistatin C ölçümü.....	6
2.3. Statinler ve etki mekanizmaları.....	7
2.3.1. Statin türevi ilaçların etki mekanizması ve metabolizması.....	7
2.3.2. Statin pleotropisi.....	8
2.3.3. Statinler ve renal fonksiyonun korunması.....	10
3.GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. Hasta grupları.....	11
3.2. Renal fonksiyonların işlem öncesi ve sonrası değerlendirilmesi.....	11
3.3. Biyokimyasal analizler.....	12
3.4. İşlem karakteristikleri.....	12
3.5. İstatistiksel analiz.....	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	26

6. SONUÇLAR.....	32
7. KAYNAKLAR.....	33

KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF	: Atriyal fibrilasyon
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
ASA	: Asetil salisilik asit
AT	: Anjiyotensin
COX	: Siklooksijenaz
CYP	: Sitokrom
DM	: Diyabetes mellitus
ET	: Endotelin
ESUR	: Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HMG-CoA	: Hidroksi metilglutaril koenzim A
HT	: Hipertansiyon
IgA	: İmmünglobülin A
IL	: İnterlökin
KABC	: Koroner arter bypass cerrahisi
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KMN	: Kontrast madde nefropatisi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LIMA	: Left internal mammarian arter
MHC	: Major histocompatibility class
MI	: Miyokard infarktüsü
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-indirgenmiş formu
NK	: Natural killer
NO	: Nitrik oksit

NSAID	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PKG	: Perkutan koroner girişim
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
SVDSB	: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVO	: Serebrovasküler olay
T1/2	: Yarılanma ömrü
TG	: Trigliserid
T. Kol	: Total kolesterol
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.4.1. Kontrast madde nefropatisi gelişiminin patofizyolojisi.....	5
Şekil 2.2.1. Cockcroft-Gault formülü ile glomerül filtrasyon hızının belirlenmesi.....	7
Şekil 2.3.1. Statinlerin kolesterol metabolizması üzerine etki mekanizması.....	9
Şekil 3.1.1. Çalışma dizaynı.....	13
Şekil 4.1. Gruplar arasında serum kreatinin ölçümlerinin zaman içindeki seyri.....	22
Şekil 4.2. Gruplar arasında serum sistatin C ölçümlerinin zaman içindeki seyri.....	22
Şekil 4.3. Gruplar arasında glomerül filtrasyon hızının zaman içindeki seyri.....	23

TABLOLAR

Tablo 2.1.3.1. Kontrast madde nefropatisi için risk faktörleri.....	4
Tablo 2.1.3.2. Kontrast madde nefropatisi gelişiminde olası risk faktörleri.....	5
Tablo 2.1.5.1. Kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde etkinliği araştırılan tedavi yöntemleri.....	6
Tablo 2.3.1. Günümüzde kullanılan 6 statin türevi ilacın etkinliklerinin kıyaslanması....	8
Tablo 2.3.2.1. Statin pleotropisinde rol alan mekanizmalar.....	10
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma nedenleri.....	12
Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri.....	18
Tablo 4.2. Hastaların işlem öncesi ilaç kullanım özellikleri.....	19
Tablo 4.3. Hastaların işlem öncesi laboratuvar değerleri.....	19
Tablo 4.4. Koroner anjiyografi karakteristikleri.....	20
Tablo 4.5. Hastaların işlem günü ve işlem sonrası hidrasyon durumu.....	21
Tablo 4.6. Serum kreatinin, serum sistatin C ve glomerül filtrasyon hızı değerlerinin zaman içindeki değişimi.....	21
Tablo 4.7. Kontrol grubunun işlem öncesi ve işlem sonrası 48. saat renal fonksiyon testleri.....	23
Tablo 4.8. Kronik statin grubunun işlem öncesi ve işlem sonrası 48. saat renal fonksiyon testleri.....	24
Tablo 4.9. Atorvastatin 40 mg/gün grubunun işlem öncesi ve işlem sonrası 48. saat renal fonksiyon testleri.....	24
Tablo 4.10. Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan hastalarda statin kullanımının renal fonksiyonlar üzerine etkisi.....	25

Tablo 4.11. Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmayan hastalarda statin kullanımının renal fonksiyonlar üzerine etkisi.....	25
---	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast ajanlar günümüzde tanısall ve tedavi amaçlı işlemlerde yaygın olarak kullanılmakta olup bu ajanların en önemli komplikasyonlarından biri kontrast madde nefropatisi gelişimidir. Kontrast madde kullanımı sonrası gelişen böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ihtiyacı, hastane yatışında uzama, maliyet artışı, mortalite ve morbiditede artma ile ilişkilidir. Koroner anjiyografi uygulanan hastaların sıklıkla kontrast madde nefropatisi gelişiminde yatkınlığa neden olan yandaş hastalıkları bulunmaktadır.

Günümüzde statin tedavisinin kardiyovasküler birincil ve ikincil korunmada etkinliği gösterilmiştir. Lipid düşürücü etkileri dışında vasküler yapı üzerine antioksidan, antiinflamatuar, antitrombotik etkileri olan statinlerin sınırlı retrospektif birkaç çalışmada kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

Prospektif bu çalışma ile statinlerin elektif koroner anjiyografi uygulanacak hastalarda gerek uzun gerekse kısa dönemde kullanıldığında renal fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ TANIMI VE GELİŞİMİ

2.1.1. Kontrast madde nefropatisi tanımı

Tanısal ve tedavi edici yöntemlerin teknolojideki gelişmelere bağlı olarak artması nedeniyle kontrast ajanlar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kontrast maddeler tanıya önemli katkılar sağladığı için konvansiyonel tetkikler, bilgisayarlı tomografi, anjiyografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi pek çok farklı inceleme sırasında kullanım alanı bulmuştur. Halen radyolojide en sık iyotlu kontrast maddeler kullanılmaktadır (1).

Kontrast maddelerin uygulanmasından sonra gelişen en önemli komplikasyonlardan biri böbrek toksisitesidir (2). Kontrast madde kullanımı sonrası, herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksiniminin olup olmamasına bakılmaksızın serum kreatinin değerindeki artışa bağlı olarak gelişen nefropatiye kontrast madde nefropatisi (KMN) adı verilmektedir (3). Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) kılavuzuna göre KMN tanımı ise; başka bir etiyolojik sebep olmaksızın, kontrast madde verilmesinden sonraki 3 gün içinde serum kreatinin düzeyinde başlangıca oranla %25 veya 44 µmol/L (0.5mg/dl) artış olmasıdır (4). Kontrast madde nefropatisi, intravasküler kontrast madde kullanımı sonrası gelişen ve böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm nedenlerin ekarte edildiği akut böbrek yetmezliği olarak da tanımlanmaktadır (5,6). Literatürde KMN, işlem sonrası dönemde (24-120 saat) serum kreatinin değerinde başlangıca oranla %20 -50'den veya 0.3 - 2.0 mg/dL'den daha fazla artış olması gibi tanımlanmakla birlikte genellikle kontrast maddenin uygulanmasından 48-72 saat içerisinde gözlenen renal fonksiyonda bozulma olarak kabul edilmiştir (2,7,8).

KMN gelişimi klinik olarak uzun ve kısa dönem sağkalım ile ilişkili olup kontrast madde kullanımı sonrası gelişen böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ihtiyacı, hastane yatışında uzama, maliyet artışı, mortalite ve morbiditede artma ile bağlantılıdır (2,8,9-12).

2.1.2. Kontrast madde nefropatisi epidemiyolojisi

İyotlu kontrast madde kullanımının her geçen gün daha da yaygınlaşmasıyla birlikte KMN gelişimi girişimsel kardiyologları, radyologları ve nefrologları yakından ilgilendiren bir komplikasyon haline gelmiştir. KMN'nin görülme sıklığı, akut böbrek yetmezliğini tanımlamak için kullanılan kriterlere, radyolojik işlemin ve kullanılan kontrast maddenin

tipine ve risk faktörlerinin varlığına göre değişiklik gösterir. Retrospektif çalışmalarda belirgin risk faktörlerinin olmadığı hasta gruplarında KMN insidansı %1'in altındadır (13,14). Kontrast maddeye bağlı olarak gelişen akut böbrek yetmezliği insidansı da mevcut olan risk faktörlerine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle hastanede edinilmiş akut böbrek yetersizliği (ABY) insidansı son yıllarda %5'ten %6.4'e yükselmiştir (15). Bu yükselişte KMN'nin de rolü vardır ve KMN hastanede edinilmiş ABY sonrası görülen ölüm sıralamasında 3. sırada yer almaktadır (16,17). Tüm ABY vakalarının %13'ünün kontrast madde kullanımına ikincil olduğu, hastane içinde meydana gelen ABY'nin hipotansiyon ve cerrahi girişim dışındaki en yaygın üçüncü nedeninin KMN olduğu bildirilmiştir (18). Levy ve arkadaşları kontrast madde uygulanan 16248 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir analizde kontrast madde sonrası renal yetersizlik gelişenlerde hastane içi mortalite oranının beş kat daha fazla olduğunu (%34'e karşın %7) saptamıştır (19). Kontrasta bağlı nefropati gelişimi var olan renal disfonksiyon veya diyabet varlığında standart hidrasyon uygulanmadığında %12 ile %26 oranlarında bildirilmiştir (20).

2.1.3. Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörleri

Literatürde KMN'nin gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 2.1.3.1). Yaş, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), önceden varolan böbrek yetersizliği, kontrast maddenin tipi, miktarı ve verilme sıklığı, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Evre III-IV konjestif kalp yetersizliği ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması, azalmış intravasküler volüm ve dehidratasyon, kardiyojenik şok ve hipotansiyon risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca farklı çalışmalarda KMN ile ilişkili olabileceği düşünülen çeşitli faktörlere de değinilmektedir (Tablo 2.1.3.2).

2.1.4. Kontrast madde nefropatisi patofizyolojisi

Kontrast madde uygulamasını takiben gelişen böbrek yetmezliğinin patofizyolojik mekanizmaları kesin olarak ortaya konamamıştır (36,37). Kontrast ajana bağlı gelişen böbrek hemodinamisinde bozulma ve gelişen oksidatif stres, renal tübüler hasar, medüller kan akımının vazokonstrüksiyona bağlı azalması temel nedenler olarak tanımlanmıştır (38) (Şekil 2.1.4.1). Böbrek hemodinamisinin değişmesi ve kontrast maddenin doğrudan tübüler toksik etkisinin KMN'nin esas nedeni olduğu kabul edilmektedir (38). Kontrast madde uygulamasını

izleyerek böbrek kan akımında gözlenen geçici bir artış ve sonrasında ortaya çıkan uzun süreli azalma ile medüller iskeminin oluşması kontrast madde nefropatisi patogenezinde önemlidir. Diğer olası mekanizmalar ise immün aracılıklı oluşan tübüler hasar, kristal madde depolanmasına bağlı gelişen intratübüler obstrüksiyon ve eritrosit morfolojisindeki değişime bağlı kan vizkozitesinin artmasıdır (39,40).

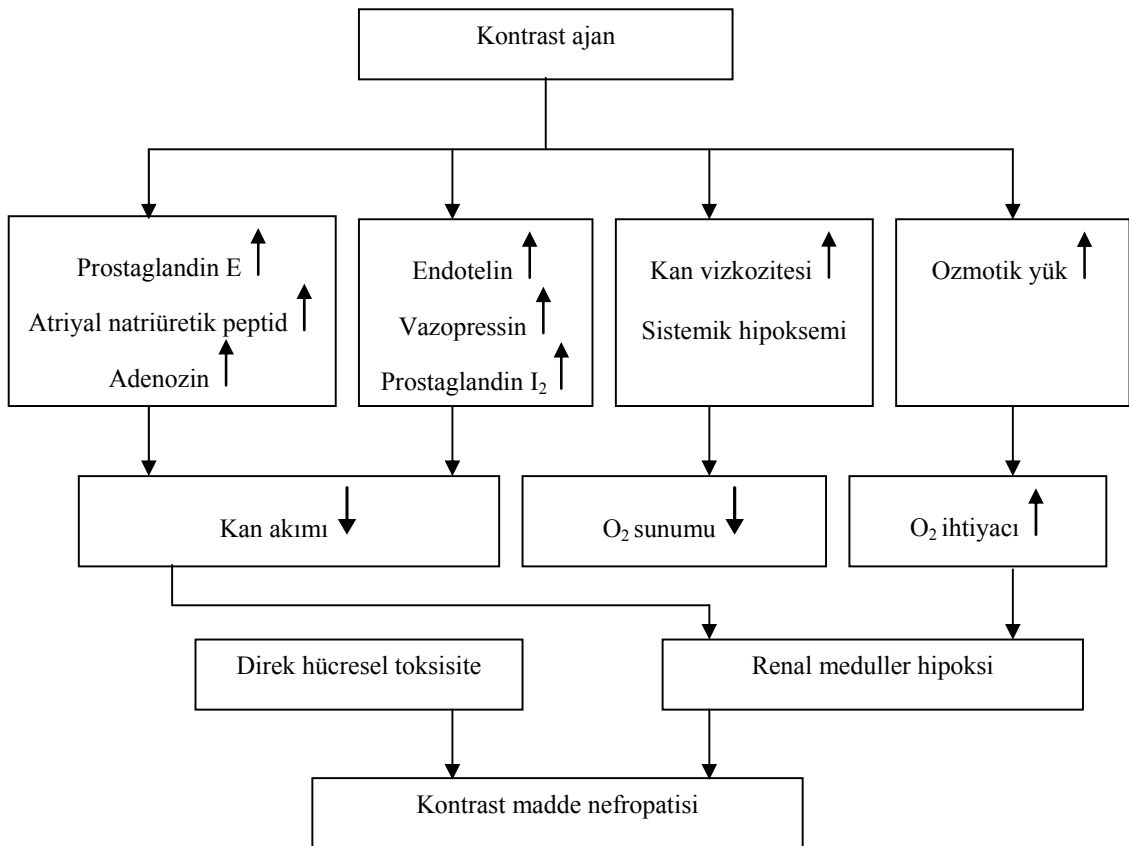
Kontrast madde nefropatisinin gelişiminde renal vazokonstriksiyon (vazopressin, anjiyotensin II, dopamin-1, endotelin ve adenosin) yapan moleküllerin artmasına ve renal vazodilatasyon yapan moleküllerin (nitrik oksid ve prostaglandinler) azalmasına bağlı geliştiği ileri sürülmektedir (41-43). Kontrast maddeye bağlı gelişen hemodinamik değişikliklerin bu mediyatörlerin bloke edilmesi ile düzelebileceği deneysel ve bazı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (43,44). Literatürde ayrıca renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin de (RAAS) KMN'de rolünün olabileceği ileri sürülmektedir (45,46).

Tablo 2.1.3.1. Kontrast madde nefropatisi için risk faktörleri

Risk faktörü	Odds Oranı	%95 Güvenlik Aralığı
Hasta ilişkili		
Varolan renal disfonksiyon (8)		
Serum kreatinin seviyesi: 1.2-1.9 mg/dL	2.42	1.54-3.79
Serum kreatinin seviyesi: 2.0-2.9 mg/dL	7.37	4.78-11.39
Serum kreatinin seviyesi: ≥ 3.0 mg/dL	12.82	8.01-20.54
Diyabetes Mellitus (2)	5.47	1.4-21.32
Yaş (1 yaş artışı) (8)	1.02	1.01-1.03
Konjestif kalp yetmezliği (8)	1.53	1.21-2.10
Hipertansiyon (21)	1.2	1.06-1.36
Düşük dolaşım hacmi (8)	1.19	0.72-1.95
Miyokard infarktüsü (8)	1.85	1.31-2.63
İntraaortik balon pompası (22)	1.94	1.08-3.49
Diğer		
Ozmalite ve kontrast maddenin içeriği (23)	0.5	0.36-0.68
Kontrast madde miktarı (8)	1.12	1.02-1.23

Tablo 2.1.3.2. Kontrast madde nefropatisi gelişiminde olası risk faktörleri

Proteinüri (2)	Multipl myeloma (28)
Nefrotik sendrom (2)	Hipertrigliseridemi (29)
İdrar albümin-kreatinin oranı >30 (2)	Bozulmuş açlık glukozu (29)
Diüretik kullanımı (20)	Metabolik sendrom (29)
Hipoalbüminemi (24)	Nefrotoksik ajan kullanımı (30,31)
Serum sodyumu <135 mEq/L (24)	Çoklu koroner damar tutulumu (32)
Kadın cinsiyeti (21)	Akciğer ödemi (33)
Düşük hematokrit seviyesi (25)	Renal arter stenozu (33)
Hiperkolesterolemi (26)	Hiperürisemi (34)
Siroz (27)	Renal transplantasyon (35)
Sepsis (27)	



Şekil 2.1.4.1. Kontrast madde nefropatisi gelişiminin patofizyolojisi (38)

2.1.5. Kontrast madde nefropatisinin önlenmesi

KMN'nin önlenmesinde diüretik tedavisi, kalsiyum kanal blokerleri, teofilin, aminofilin, dopamin gibi tedavilerin etkinliği gösterilememiştir. Literatürde intravenöz hidrasyon, asetilsistein, düşük miktarda ve izoosmolar kontrast madde uygulanması, hemofiltrasyon gibi tedavilerin nefropatisinin önlenmesinde yeri olduğu belirtilmekle birlikte KMN'nin önlenmesi için yeni tedaviler araştırılmaktadır (Tablo 2.1.5.1). Lipid düşürücü etkileri dışında vasküler yapı üzerine antioksidan, antiinflamatuvar, antitrombotik etkileri olan statinlerin sınırlı retrospektif birkaç çalışmada KMN'nin önlenmesinde rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (47,48).

Tablo 2.1.5.1. Kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde etkinliği araştırılan tedavi yöntemleri

Profilaktik hidrasyon (Sodyum klorid) (49-53)	Düşük doz dopamin (62-64)
Düşük ozmolar kontrast madde kullanımı (23,54,55)	Fenoldopam (65)
Alkalinizasyon/hidrasyon (Sodyum bikarbonat) (53)	Kalsiyum kanal blokerleri (66-68)
Asetazolamid (56)	Prostaglandin E ₁ (69)
Diüretikler (mannitol, furosemid) (49-51)	Askorbik asid (70)
Teofilin (57,58)	Profilaktik hemodiyaliz (71)
Aminofilin (59)	Profilaktik hemofiltrasyon (72)
ACE inhibitörleri (45)	N-asetil sistein (73-77)
Atriyal natriüretik peptid (60)	Statinler (47,48)
Endotelin A ve endotelin B reseptör antagonistleri (61)	

2.2. GLOMERÜL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. Serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve sistatin C ölçümü

Günümüzde renal fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem serum kreatinin ölçümü olmakla birlikte serum kreatinin yaş, cinsiyet, kas kitlesi gibi faktörlerden etkilenmesi ve tübüler sekresyona da uğraması nedeniyle glomerül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tek başına yeterli olmamaktadır (78). Çalışmalarda glomerül filtrasyon hızının değerlendirilmesinde serum kreatinin konsantrasyonu ile birlikte yaş, cinsiyet, ırk ve vücut yapısını da değerlendiren formüllerin kullanılması önerilmektedir (79,80). Bu amaçla sık kullanılan formüllerden birisi de Cockcroft-Gault formülüdür (79) (Şekil 2.2.1).

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

Şekil 2.2.1. Cockcroft-Gault formülü ile glomerül filtrasyon hızının belirlenmesi

Günümüzde bazı yeni çalışmalarda glomerül filtrasyonun değerlendirilmesinde serum kreatininden üstün olduğu düşünülen sistatin C kullanılmaktadır (81,82). Sistatin C tüm çekirdekli hücrelerden sentezlenen katyonik non-glikolize düşük molekül ağırlıklı sistatin proteazdır (81,82). Serumda metabolize edilmeden böbrek glomerülüslerinden filtre edilen sistatin C'nin glomerül filtrasyonun değerlendirilmesinde yaş, cinsiyet, kas kitlesinden bağımsız olarak serum kreatinin ölçümüne göre üstün olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (81,83,84). Sistatin C seviyeleri kontrast maruziyetinden 24 saat içerisinde pik yaparak 48 saat içerisinde normal seviyesine dönmektedir (82).

2.3. STATİNLER VE ETKİ MEKANİZMALARI

2.3.1. Statin türevi ilaçların etki mekanizması ve metabolizması

Statinler olarak bilinen 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri kolesterol biyosentezinin potent inhibitörleri olup ilaç emilimi, proteine bağlanma, ilaç metabolizması ve çözünürlük gibi özellikleri ile birbirinden ayrılmaktadır (85) (Tablo 2.3.1). Statinler karaciğerde kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ile HMG-CoA'dan mevalonik asid oluşumunu önleyerek etki gösterirler (86) (Şekil 2.3.1). Statinler LDL sentezini azaltmakla birlikte karaciğerde LDL kolesterol reseptör artışı ile kandan karaciğere LDL kolesterol klirensinde artış yaratarak LDL kolesterol seviyesinde düşüşe neden olmaktadır. Statinler LDL kolesterol düşüşü dışında kullanılan statin türevine göre de trigliserid seviyelerinde düşme ve HDL kolesterol seviyelerinde artışa yol açmaktadır (Tablo 2.3.1).

Tablo 2.3.1. Günümüzde kullanılan 6 statin türevi ilacın etkinliklerinin kıyaslanması (85)

İlaç	T.Kol. azalma %	LDL-K azalma %	HDL-K artışı, %	TG azalma %	Metabolizma	Protein bağlanma %	T1/2 (saat)	Hidrofil özellik
Atorvastatin	25-45	26-60	5-13	17-53	CYP3A4	98	13-30	Hayır
Fluvastatin	16-27	22-36	3-11	12-25	CYP2C9	98	0.5-3.0	Hayır
Lovastatin	16-34	21-42	2-10	6-27	CYP3A4	>95	2-4	Hayır
Pravastatin	16-25	22-34	2-12	15-24	Sülfasyon	43-67	2-3	Evet
Rosuvastatin	33-46	45-63	8-14	10-35	CYP2C9	88	19	Evet
Simvastatin	19-36	26-47	8-16	12-34	CYP3A4	95-98	1-3	Hayır

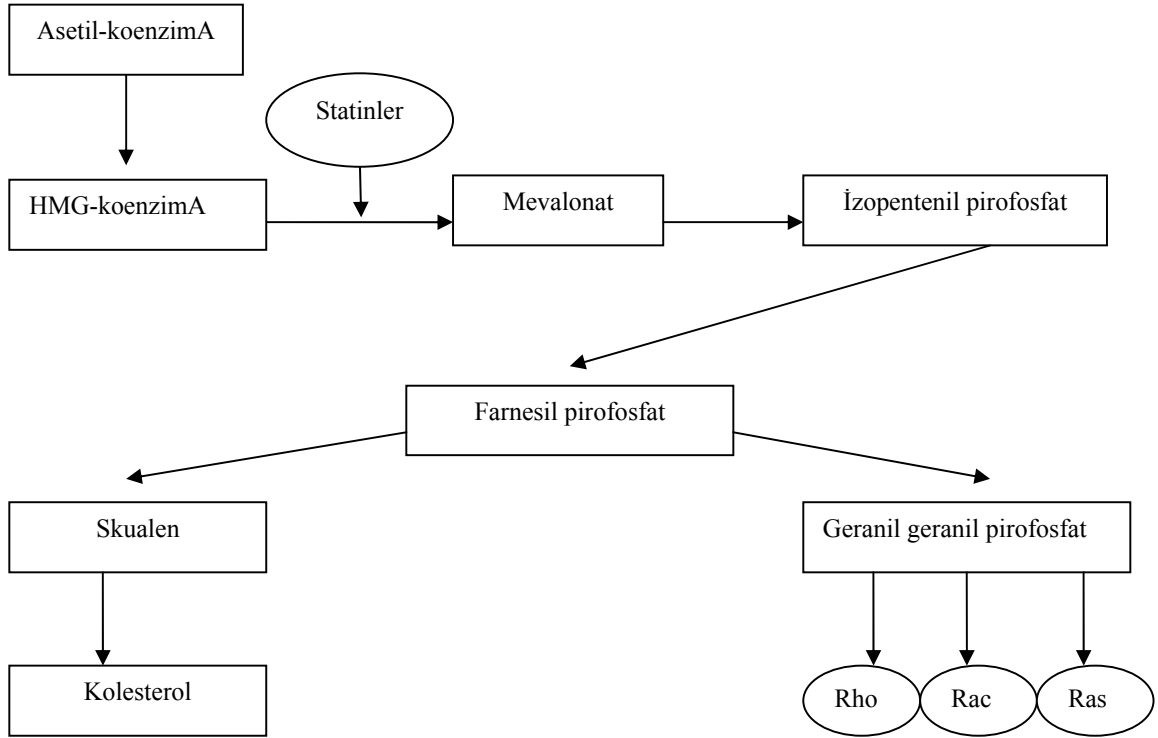
T.Kol: Total Kolesterol, LDL-K: LDL Kolesterol, HDL-K: HDL Kolesterol, TG: Trigliserid, T1/2: Yarılanma ömrü

2.3.2. Statin pleotropisi

Statinlerin özellikle koroner arter hastalarında birincil ve ikincil korunma çalışmalarında etkinliği gösterilmiştir. Çalışmalarda statinlerin LDL düşüşü ile sağladığı faydalı etkileri dışında lipid seviyelerinde beklenen düşüşten de önce gözlenen olumlu etkileri kolesterol düşüşünden bağımsız veya pleotropik etkileri olarak adlandırılmaktadır (86-90). Statinlerin pleotropik etkileri Tablo 2.3.2.1’de özetlenmiştir.

Statinlerin pleotropik etkileri endotelial disfonksiyonu düzeltmesi, aterosklerotik plak stabilizasyonu, oksidatif stresin ve inflamasyonun azaltılması ve trombojenik yanıtın inhibe edilmesi ile olur (87,88). Statinlerin pleotropik etkilerinin çıkmasında isoprenoid adı verilen aracı moleküllerin mevalonattan oluşumunun azalmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Statinler tarafından farnesil pirofosfat ve geranil geranil pirofosfat adı verilen bu aracı moleküllerin azaltılması Ras, Rho ve Rac gibi hücre içi sinyal iletiminde rol alan proteinlerin modülasyonuna yol açar (Şekil 2.3.1). Rho proteinin sinyal inhibisyonu ile endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesi artarak endotelial nitrik oksid oluşumu artarken Rac protein sinyal inhibisyonu ile de NAD(P)H-oksidad aktivitesinin ve süperoksid oluşumunun inhibisyonu gerçekleşir. Ayrıca statinlerin pleotropik etkilerinin oluşmasında interferon- γ aracılı “major histocompatibility class 2” (MHCII) ekspresyonunu azaltması, lökosit ve T hücre aktivasyonunda rol alan β_2 integrin lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1’i azaltması, lökosit

endotelyal adezyon ve ekstrasvazyonun inhibisyonu, NK (natural killer) hücre aktivitesinin inhibisyonu, TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının inhibisyonu gibi immünmodülatuvar etkileri aracılığıyla da olduğu gösterilmiştir (86,90-93).



Şekil 2.3.1. Statinlerin kolesterol metabolizması üzerine etki mekanizması (86)

Tablo 2.3.2.1. Statin pleotropisinde rol alan mekanizmalar (87)

Etki	Fayda
Artmış nitrik oksit sentezi Serbest radikal salınımında inhibisyon Endotelin-1 sentezinde azalma LDL-kolesterol oksidasyon inhibisyonu Endotelial progenitor hücre upregülasyonu	Endotelial disfonksiyonda düzelme
İnflamatuvar hücre sayı ve aktivitesinde azalma C-reaktif protein seviyesinde azalma	Azalmış inflamatuvar yanıt
Makrofaj kolesterol birikiminde azalma Metalloproteinazların üretiminde azalma	Aterosklerotik plağın stabilizasyonu
Trombosit adezyon ve agregasyon inhibisyonu Fibrinojen konsantrasyonunda azalma Kan vizkozitesinde azalma	Azalmış trombojenik yanıt

2.3.3. Statinler ve renal fonksiyonun korunması

Koroner arter hastalığının birincil ve ikincil korunmasında etkinliği kanıtlanan statinlerin renal fonksiyon üzerine de olumlu etkileri vardır. Statinlerin renal fonksiyonları üzerine koruyucu etkilerini renal hastalığın ilerlemesini önlemesi ve diyabetin renal fonksiyon üzerine olumsuz etkilerini azaltması aracılığıyla sağladığına dair kanıtlar mevcuttur (94-99). Ayrıca literatürde birkaç retrospektif çalışmada da statinlerin koroner anjiyografi uygulanan ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda KMN'nin önlenmesinde etkin olabileceğine dair sonuçlar rapor edilmiştir (47,48).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma statinlerin elektif koroner anjiyografi yapılması planlanan hastalarda renal fonksiyonlar üzerine erken dönemde etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla planlandı. Bu amaçla Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde elektif olarak koroner anjiyografi yapılması planlanan toplam 240 hasta çalışmaya alındı. Çalışmanın protokolü Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 01.03.2006 tarihli, 2006/51 sayılı kararla onaylandı. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri Tablo 3.1'de belirtilmiştir.

3.1. Hasta grupları

Statin tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla 240 hasta 3 grupta çalışmaya dahil edildi (Şekil 3.1.1). Daha önceden statin türevi ilaçları en az 1 ay süre ile kullanmakta iken koroner anjiyografi yapılması planlanan hastalar aldıkları statin tedavisine devam ederek "kronik statin grubu" (80 hasta) olarak çalışmaya alındı. Koroner anjiyografileri elektif olarak planlanan, statin kullanmayan ve LDL seviyesi 70 mg/dL üzerinde olan hastalar ise geliş sırasına göre sırasıyla kontrol grubu (80 hasta) ve atorvastatin 40 mg/gün (80 hasta) gruplarına alındı (Şekil 3.1.1). Atorvastatin grubundaki hastalara işlemden 3 gün öncesinde atorvastatin 40 mg/gün dozunda başlandı.

3.2. Renal fonksiyonların işlem öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

Hastaların işlem öncesi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla Cockcroft-Gault formülü ile kreatinin klirensi hesaplandı. Cockcroft-Gault yöntemi ile glomerül filtrasyon hızının hesaplanması Şekil 2.1.1'de belirtilmiştir. Hastaların renal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde koroner anjiyografi işlemi öncesinde kateter laboratuvarında alınan venöz kan aracılığıyla serum kreatinin ve serum sistatin C değerlerine bakıldı. Koroner anjiyografi sonrası 48. saatte hastaların renal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum kreatinin ve sistatin C değerleri tekrarlandı.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma nedenleri

Çalışmaya dahil edilme nedenleri	Çalışma dışı bırakılma nedenleri
Çalışmaya olur rıza veren	Kronik böbrek yetmezliği
Elektif koroner anjiyografi planlanan	Serum kreatinin ≥ 1.5 mg/dL olması
18-80 yaşları arasında hastalar	Kronik karaciğer hastalığı ve yetmezliği
	Evre III-IV dekompanse kalp yetmezliği
	Akut koroner sendromlar
	İşlemden 3 ay öncesinde kontrast maruziyeti
	Aktif infeksiyonlar
	Sistemik inflamatuvar hastalıklar
	Maligniteler
	Tek böbrek varlığı
	Hipotiroidi veya hipertiroidi varlığı
	Statin dışı antilipidemik tedavi kullanımı
	N-Asetil sistein kullanımı
	Non-steroid antiinflamatuvar kullanımı
	Steroid kullanımı
	Antibiyotik kullanımı
	Vitamin kullanımı

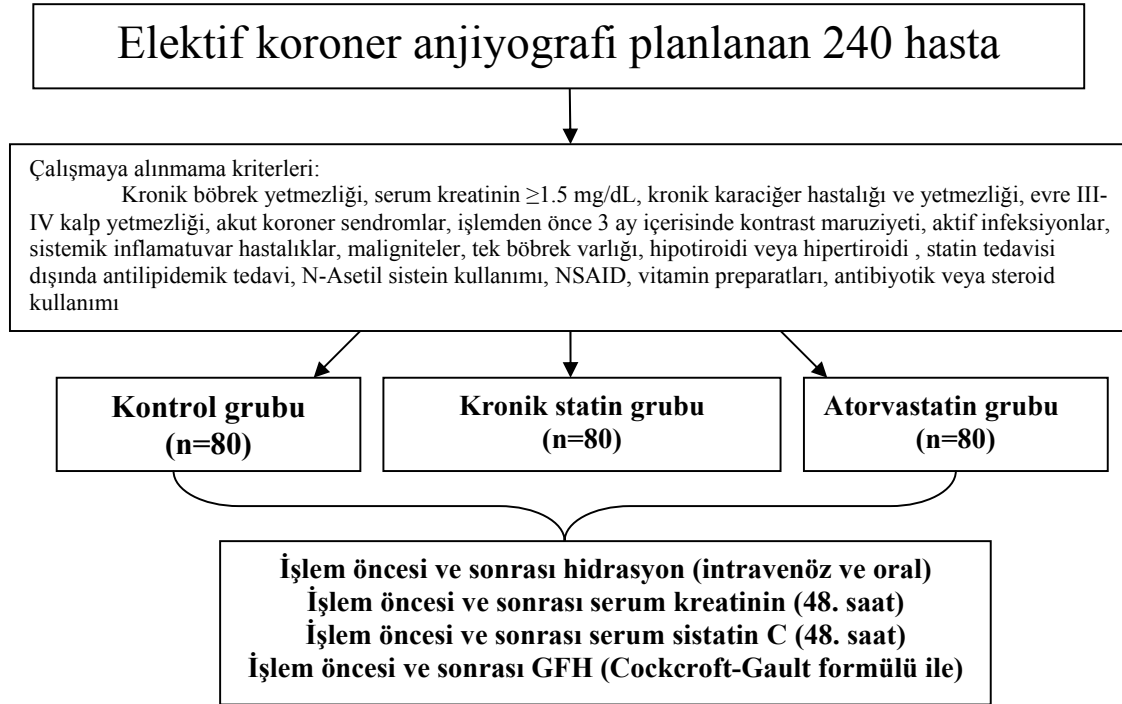
3.3. Biyokimyasal analizler

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 enzyeme-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.

3.4. İşlem karakteristikleri

Koroner anjiyografi planlanan hastalar işlem günü sabahı yatırılarak işlem öncesi ve sonrasında hidrate edildi. Venöz damar yolunun açılmasından sonra tüm hastalara işlem öncesinde intravenöz olarak 100 cc/saat hızında %0.9 sodyum klorür başlandı. Hastalara koroner anjiyografi laboratuvarında da hidrasyona devam edilerek işlemden sonra oral hidrasyon uygulandı. Hastaların günlük aldığı intravenöz ve oral hidrasyon miktarları cc olarak kaydedildi. Koroner anjiyografi sırasında tüm hastalara non-iyonik, düşük ozmalar, iyotlu kontrast madde olan İohexol kullanıldı. Anjiyografi teknisyeni tarafından işlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarları cc olarak kaydedildi. Hastaların sol kalp

kateterizasyonu ile sistolik ve diyastolik aort basıncı, kontrast madde öncesi ve sonrasında sol ventrikül diyastol sonu basınçları kaydedildi. Hastaların anjiyografik koroner arter hastalığı, koroner damar tutulum dağılımı açısından anjiyografi sonuçları kaydedildi.



Şekil 3.1.1. Çalışma dizaynı

3.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme “SPSS 11.0 for Windows (SPSS, Inc, Chicago, Illinois)” ticari yazılım programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlere ilişkin verilerin gruplar arasındaki değişimi ki-kare testi ile değerlendirildi ve sayı (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlere ilişkin verilerin dağılımı One-sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra dağılımı normal olan veriler için t-testi (parametrik) normal olmayan veriler için Mann-Whitney U testi (nonparametrik) kullanıldı ve veriler sırasıyla ortalama \pm standart sapma veya medyan (interquantil aralık) olarak ifade edildi. Grupların kendi içerisindeki işlem öncesi ve sonrası serum kreatinin, serum sistatin C ve GFH değişiminin değerlendirilmesinde ise paired t-testi uygulandı. Sürekli değişkenlere ilişkin verilerin gruplar

arasındaki değişimi tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. Dağılımı normal olmayan sürekli değişkenlere ilişkin verilerin gruplar arasındaki değişimi ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Grupların zaman içerisindeki serum kreatinin, serum sistatin C ve GFH değişim grafikleri için genel lineer model uygulandı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya hastanemiz kateter laboratuvarında koroner anjiyografi uygulanan 240 hasta 3 grup halinde alındı (Kontrol grubu: 80 hasta, Kronik statin grubu: 80 hasta, Atorvastatin 40 mg/gün grubu: 80 hasta). Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 59.8 ± 9.7 olup, 152'si erkek (%63.3), 88'i kadın (%36.7), 151'i hipertansif (%62.9), 69'u diyabetik (%28.8), 166'sı dislipidemik (%69.2) olarak saptandı (Tablo 4.1). Çalışmaya alınan her üç hasta grubu yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, atriyal fibrilasyon varlığı, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü, anemi ve periferik arter hastalığı açısından benzerdi ($p>0.05$). Gruplar arasında dislipidemi varlığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, kalp yetmezliği öyküsü, koroner bypass cerrahisi ve perkütan koroner girişim öyküsü istatistiksel olarak farklı saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.1). Kontrol grubuna göre kronik statin grubunda dislipidemi varlığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, kalp yetmezliği, perkütan koroner girişim ve koroner arter bypass cerrahisi istatistiksel olarak daha fazla oranda saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.014$, $p=0.001$, $p=0.027$). Atorvastatin grubunda ise kontrol grubuna göre dislipidemi sıklığı daha fazla oranda saptandı ($p<0.001$). Kontrol grubu ve atorvastatin grubu arasında diğer klinik özellikleri benzer idi ($p>0.05$). Kronik statin grubunda dislipidemi sıklığı ($p<0.001$), perkütan koroner girişim öyküsü ($p=0.001$) atorvastatin grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla oranda saptandı. Çalışma popülasyonunun ve hasta gruplarının klinik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Hastaların işlem öncesinde kullandıkları ilaç grupları Tablo 4.2'de belirtilmiştir. Kontrol grubuna göre kronik statin grubunda klopidogrel, nitrat ve β -bloker ilaç kullanımı istatistiksel olarak daha fazla oranda saptandı (sırasıyla, $p=0.009$, $p=0.049$, $p=0.004$). Kontrol grubuna göre atorvastatin grubunda β -bloker ilaç kullanımı daha fazla oranda saptandı

($p=0.011$). Kronik statin grubu ile atorvastatin grupları arasında ilaç kullanım oranları benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

Kronik statin grubunda ise statin ilaçlarının kullanımı çeşitlilik göstermekteydi. 57 (%71.3) hasta atorvastatin, 12 hasta (%15) simvastatin, 6 hasta (%7.5) pravastatin, 3 hasta (%3.8) rosuvastatin, 2 hasta (%2.5) fluvastatin kullanmaktaydı. Hastaların atorvastatin kullanma dozu ortalama 20.3 (10-40) mg/gün, simvastatin kullanma dozu 25.8 (10-40) mg/gün, pravastatin kullanma dozu 16.6 (10-20) mg/gün, rosuvastatin kullanma dozu 10 mg/gün ve fluvastatin kullanma dozu 80 mg/gün idi. Hastaların statin türevi ilaçları kullanma süresi ortalama 6.5 ± 4.4 ay olarak saptandı.

Grupların laboratuvar değerleri Tablo 4.3'de özetlenmiştir. Hasta grupları biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırıldığında açlık kan şekeri, serum sodyum ve potasyum, hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları, tiroid stimüle edici hormon (TSH) değerleri benzerdi. Kronik statin grubunda kontrol grubuna kıyasla hastaların lipid parametrelerinden total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri istatistiksel olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri atorvastatin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$). Atorvastatin grubu ile kronik statin grubu kıyaslandığında ise hastaların total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri kronik statin grubunda daha düşük olarak saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.3).

Koroner anjiyografi işleminin özellikleri ise Tablo 4.4'de belirtilmiştir. Hastaların koroner anjiyografik olarak saptanan ciddi koroner arter hastalığı sıklığı ve LIMA kullanımı kronik statin grubunda kontrol grubuna göre daha fazla oranda idi (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.027$). Kronik statin grubunda sol ana koroner arter tutulumu ($p=0.014$), sol ön inen arter ($p=0.001$) ve sirkumfleks arter tutulum sıklığı ($p=0.004$) kontrol grubuna göre daha fazla oranda iken sağ koroner ve intermediate arter tutulumu benzer saptandı ($p>0.05$). Kontrol grubu ile atorvastatin grubu arasında anjiyografik koroner arter hastalığı sıklığı ve sol ana koroner, sol ön inen arter, sağ koroner arter ve intermediate arter tutulumu arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak atorvastatin grubunda kontrol grubuna göre sirkumfleks arter tutulum sıklığı daha fazla oranda idi ($p=0.026$). Kronik statin grubu ile atorvastatin grubu arasında anjiyografik koroner arter sıklığı ve koroner damar tutulum oranları benzer saptandı ($p>0.05$).

Her üç hasta grubuna işlem sırasında uygulanan kontrast miktarları benzer idi ($p>0.05$). Ayrıca kontrol grubu ile kronik statin gruplarının sistolik ve diyastolik aort basınçları, kontrast öncesi ve sonrası sol ventrikül diyastol sonu basınçları benzer saptandı. Atorvastatin grubunda ise kronik statin grubuna göre kontrast öncesi sistolik aort basıncı, kontrast öncesi ve sonrası sol ventrikül diyastol sonu basınçları yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0.024$, $p=0.001$, $p=0.003$). Kontrol grubu ile atorvastatin grubu arasında sistolik, diyastolik aort basınçları, kontrast öncesi ve sonrası sol ventrikül diyastol sonu basınçları benzerdi ($p>0.05$).

Hastaların hidrasyon özellikleri Tablo 4.5'de belirtilmiştir. Hastaların işlem günü ve işlem sonrasındaki gün hidrasyon miktarları gruplar arasında benzer saptandı ($p>0.05$).

Her üç grubun işlem öncesi serum kreatinin, serum sistatin C ve Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan GFH değerleri arasında fark yoktu (Tablo 4.6). Hastaların işlem sonrasında 48. saatte bakılan serum kreatinin ve sistatin C değerleri kontrol grubunda kronik statin grubuna göre daha yüksek idi (sırasıyla, $p=0.006$, $p=0.003$). Atorvastatin grubunun işlem sonrası 48. saatte bakılan serum kreatinin ve serum sistatin C değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.027$). Kronik statin grubu ile atorvastatin grubu arasında ise 48. saat serum kreatinin ve serum sistatin C ölçümleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6). İşlem sonrası 48. saatte Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan GFH ise kontrol grubunda kronik statin grubuna göre ($p=0.030$) ve atorvastatin grubuna göre ($p=0.033$) daha düşük olarak saptandı. Hastaların zaman içerisinde serum kreatinin, serum sistatin C ve GFH değişimleri Tablo 4.6'da ve Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Her üç grubun kendi içindeki işlem öncesi ve işlem sonrası 48. saat bakılan renal fonksiyon testlerindeki değişimi Tablo 4.7, Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da gösterilmiştir. İşlem sonrası kontrol grubu ve kronik statin gruplarının serum kreatinin ve sistatin C değerleri anlamlı oranda artarken, GFH değerlerinin anlamlı oranda azaldığı saptandı. Atorvastatin 40mg/gün grubunda ise işlem sonrası kreatinin değerinde artma, GFH değerinde anlamlı oranda azalma saptandı. İşlem sonrası serum sistatin C değerindeki artış ise istatistiksel öneme ulaşmadı ($p=0.06$) (Tablo 4.9).

Koroner anjiyografi neticesinde 151 hastada (%62.9) koroner arter hastalığı saptandı. Koroner arter hastalığı saptanan 151 hastanın işlem öncesi statin kullanımı varlığı ve statin kullanım yokluğuna göre ise 40 hasta (%26.5) statin kullanmazken 111 hasta (%73.5)

atorvastatin 40 mg/gün veya kronik statin kullanmaktaydı (Tablo 4.10). Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan hastalar statin kullanımına göre renal fonksiyon testleri açısından değerlendirildiğinde işlem öncesi bazal serum kreatinin, serum sistatin C ve GFH değerleri benzerdi ($p>0.05$). İşlem sonrası ise serum kreatinin ve serum sistatin C ölçümlerinin statin almakta olan grupta statin almayan gruba göre daha iyi olduğu saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$). İşlem sonrası GFH değerlerinin ise statin grubunda statin almayan gruba göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.003$) (Tablo 4.10).

Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmayan 89 hastadan 40 hasta (%44.9) statin kullanmazken 49 hasta (%55.1) statin kullanmaktaydı (Tablo 4.11). Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmayan hastalarda statin kullanımına göre renal fonksiyon testleri değerlendirildiğinde işlem öncesi serum kreatinin, serum sistatin C ve GFH değerleri benzerdi ($p>0.05$). İşlem sonrası ise serum kreatinin değeri anlamlı olarak statin alan grupta daha iyi saptanmakla birlikte (0.94 ± 0.17 ve 0.86 ± 0.16 ; $p=0.02$) serum GFH ve serum sistatin C değerleri her iki grupta benzerdi (Tablo 4.11).

Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri

	Tüm hasta popülasyonu n=240	Kontrol grubu n=80	Kronik statin grubu n=80	Atorvastatin 40mg grubu n=80
Yaş, (yıl)	59.8 ± 9.7	60.8 ± 10.8	59.8 ± 9.6	58.7 ± 8.5
VKİ, (kg/m ²)	27.8 ± 4.4	27.7 ± 4.7	27.8 ± 4.0	28.0 ± 4.5
Erkek cinsiyet (%)	152 (63.3)	51 (63.8)	50 (62.5)	51 (63.8)
Hipertansiyon (%)	151 (62.9)	45 (56.3)	58 (72.5)	48 (60.0)
Diyabetes Mellitus (%)	69 (28.8)	20 (23.0)	30 (37.5)	19 (23.8)
Dislipidemi (%)	166 (69.2)	32 (40.0)	80 (100) ^{c,d}	54 (67.0) ^f
Sigara (%)	94 (39.2)	30 (37.5)	32 (40.0)	32 (40.0)
Ailede KAH (%)	76 (31.7)	23 (28.8)	24 (30.0)	29 (36.3)
Geçirilmiş MI öyküsü (%)	27 (11.3)	3 (3.8)	16 (20.0) ^b	8 (10.0)
Kalp yetmezliği öyküsü (%)	34 (14.2)	6 (7.5)	18 (22.5) ^a	10 (12.5)
PKG öyküsü (%)	35 (14.6)	6 (7.5)	23 (28.8) ^{b,e}	6 (7.5)
KABC öyküsü (%)	22 (9.2)	3 (3.8)	12 (15.0) ^a	7 (8.8)
AF varlığı (%)	10 (4.2)	4 (5.0)	1 (1.3)	5 (6.3)
Geçirilmiş SVO (%)	8 (3.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (5.0)
Periferik arter hastalığı	4 (1.7)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)
Anemi öyküsü	6 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (3.8)
SVEF (%)	42.2 ± 9.8	42.7 ± 11.1	41.1 ± 9.9	42.9 ± 8.5

^a p<0.05, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^b p<0.01, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^c p<0.001, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^d p<0.001, Kronik statin grubu atorvastatin grubu ile kıyasla, ^e p<0.01, Kronik statin grubu atorvastatin grubu ile kıyasla, ^f p<0.001, Atorvastatin grubu kontrol grubu ile kıyasla

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, MI: Miyokard İnfarktüsü, KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi, PKG: Perkütan koroner girişim, AF: Atrial Fibrilasyon, SVO: Serebrovasküler olay, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 4.2. Hastaların işlem öncesi ilaç kullanım özellikleri

	Tüm hasta popülasyonu n=240	Kontrol grubu n=80	Kronik statin grubu n=80	Atorvastatin 40mg grubu n=80
Aspirin	214 (89.2)	68 (85.0)	74 (92.5)	72 (90)
Klopidogrel	23 (9.6)	3 (3.8)	14 (17.5) ^b	6 (7.5)
Beta bloker	141 (58.8)	35 (43.8)	54 (67.5) ^b	52 (65.0) ^c
KKB	61 (25.4)	24 (30.0)	16 (20.0)	21 (26.3)
Nitrat	52 (21.7)	11 (13.8)	22 (27.5) ^a	19 (23.8)
ACEİ	85 (35.4)	27 (33.8)	34 (42.5)	24 (30.0)
ARB	46 (19.2)	15 (18.8)	16 (20.0)	15 (18.8)
Alfa bloker	4 (1.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
Furosemid	17 (7.1)	6 (7.5)	4 (5.0)	7 (8.8)
Hidroklorotiyazid	65 (27.1)	22 (27.5)	25 (31.3)	18 (22.5)
Spirolakton	8 (3.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	2 (2.5)
Digoksin	13 (5.4)	7 (8.8)	3 (3.8)	3 (3.8)
Oral antidiyabetik	39 (16.3)	13 (16.3)	13 (16.3)	13 (16.3)
İnsulin	11 (4.6)	3 (3.8)	3 (3.8)	5 (6.3)

^a p<0.05, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^b p<0.01, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^c p<0.05, Atorvastatin grubu kontrol grubu ile kıyasla

KKB: Kalsiyum kanal blokeri, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

Tablo 4.3. Hastaların işlem öncesi laboratuvar değerleri

	Tüm hasta popülasyonu n=240	Kontrol grubu n=80	Kronik statin grubu n=80	Atorvastatin 40 mg grubu n=80
Glukoz, mg/dl	112 (71-258)	112 (75-244)	110 (71-252)	114 (73-258)
Sodyum, mmol/L	140 (123-146)	140 (123-146)	140 (134-146)	140 (129-145)
Potasyum, mmol/L	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4
Hemoglobin, g/dL	14.2 ± 1.4	14.5 ± 1.5	14.0 ± 1.3	14.1 ± 1.4
Lökosit, x1000/mm ³	7280 ± 2220	7320 ± 2660	7240 ± 1930	7270 ± 2033
Trombosit, x1000/mm ³	235 ± 53	239 ± 49	235 ± 55	233 ± 56
Total-K, mg/dL	186 ± 42	188 ± 33	164 ± 36 ^{a,b}	213 ± 42 ^c
HDL-K, mg/dL	47 ± 11	45 ± 12	49 ± 11	48 ± 10
LDL-K, mg/dL	113 ± 32	116 ± 22	93 ± 27 ^{a,b}	131 ± 33 ^d
Trigliserid, mg/dL	139 (15-375)	140 (50-302)	131 (15-319)	147 (27-375)
TSH, uIU/mL	1.11 ± 0.66	1.53 ± 0.87	0.71 ± 0.25	1.07 ± 0.59

^a p<0.001, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^b p<0.001, Kronik statin grubu atorvastatin grubu ile kıyasla, ^c p<0.001, Atorvastatin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^d p<0.01, Atorvastatin grubu kontrol grubu ile kıyasla

Total-K: Total kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, TSH: Tiroid stimüle edici hormone

Tablo 4.4. Koroner anjiyografi karakteristikleri

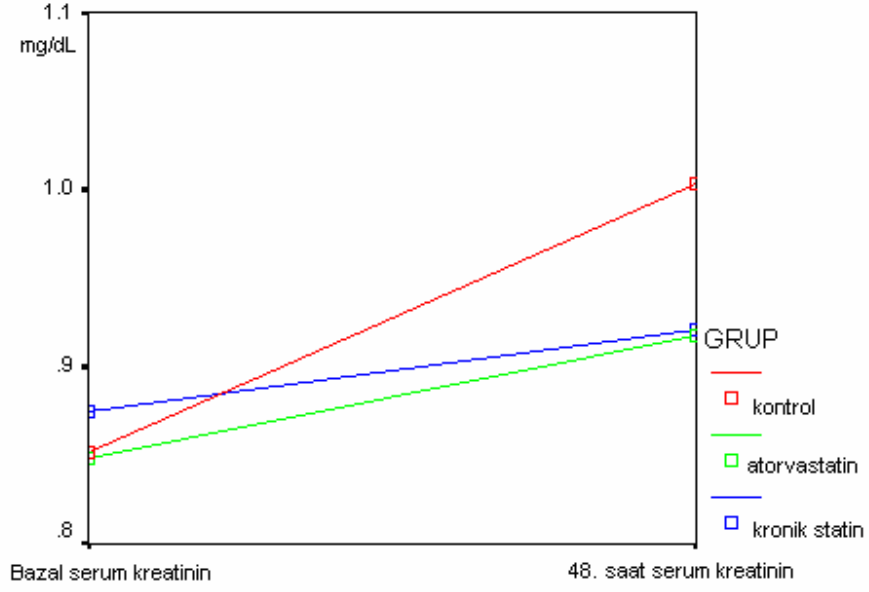
	Tüm hasta popülasyonu n=240	Kontrol grubu n=80	Kronik statin grubu n=80	Atorvastatin grubu n=80
Anjiyografik koroner arter hastalığı (%)	151 (62.9)	40 (50.0)	60 (75.0) ^b	51 (63.8)
Sol ana koroner arter (%)	10 (4.2)	- (0)	7 (8.8) ^a	3 (3.8)
Sol ön inen arter (%)	117 (48.8)	28 (35.0)	50 (62.5) ^b	39 (48.8)
Sirkumfleks arter (%)	86 (35.8)	18 (22.5)	36 (45.0) ^b	32 (40.0) ^e
Sağ koroner arter (%)	83 (34.6)	22 (27.5)	33 (41.3)	28 (35.0)
İntermediate arter (%)	10 (4.2)	2 (2.5)	2 (2.5)	6 (7.5)
LIMA kullanım varlığı (%)	21 (8.8)	3 (3.8)	12 (15) ^a	6 (7.5)
Radiyal arter kullanım varlığı (%)	5 (2.1)	- (0)	2 (2.5)	3 (3.8)
Safen ven kullanım varlığı (%)	13 (5.4)	2 (2.5)	6 (7.5)	5 (6.3)
Aort sistolik basıncı (mmHg)	150.4 ± 26.5	152.6 ± 27	154.1 ± 26.3 ^c	144.5 ± 25
Aort diyastolik basıncı (mmHg)	74.2 ± 14.3	75.8 ± 13	75.3 ± 12.4	71.4 ± 16
SVDSB işlem öncesi (mmHg)	15.2 ± 6.0	15.3 ± 6.0	16.8 ± 6.2 ^d	13.8 ± 5.3
SVDSB işlem sonrası (mmHg)	16.6 ± 6.6	16.4 ± 5.9	18.3 ± 7.6 ^d	14.9 ± 5.9
Kontrast miktarı (cc)	106 (66-260)	103 (70-260)	110 (66-240)	105 (70-225)
^a p<0.05, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^b p<0.01, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^c p<0.05, Kronik statin grubu atorvastatin grubu ile kıyasla, ^d p<0.01, Kronik statin grubu atorvastatin grubu ile kıyasla, ^e p<0.05, Atorvastatin grubu kontrol grubu ile kıyasla				
LIMA: Left internal mammarian arter, SVDSB: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı				

Tablo 4.5. Hastaların işlem günü ve işlem sonrası hidrasyon durumu

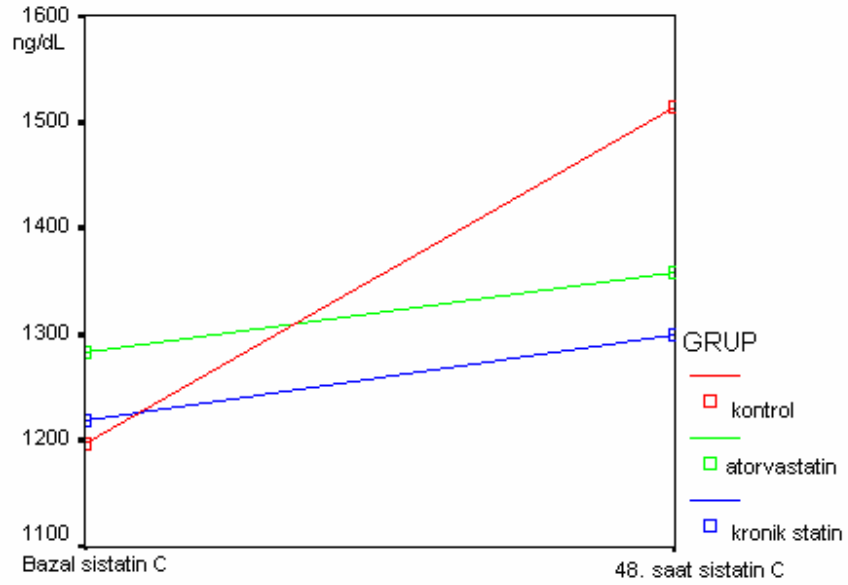
	Tüm hasta popülasyonu n=240	Kontrol grubu n=80	Kronik statin grubu n=80	Atorvastatin 40 mg grubu n=80	P
İşlem günü hidrasyon (cc/gün)	3291 ± 703	3269 ± 779	3225 ± 686	3381 ± 633	0.36
İşlem sonrası ilk gün hidrasyon, (cc/gün)	2868 ± 659	2813 ± 657	2827 ± 669	2965 ± 648	0.27

Tablo 4.6. Serum kreatinin, serum sistatin C ve glomerül filtrasyon hızı değerlerinin zaman içindeki değişimi

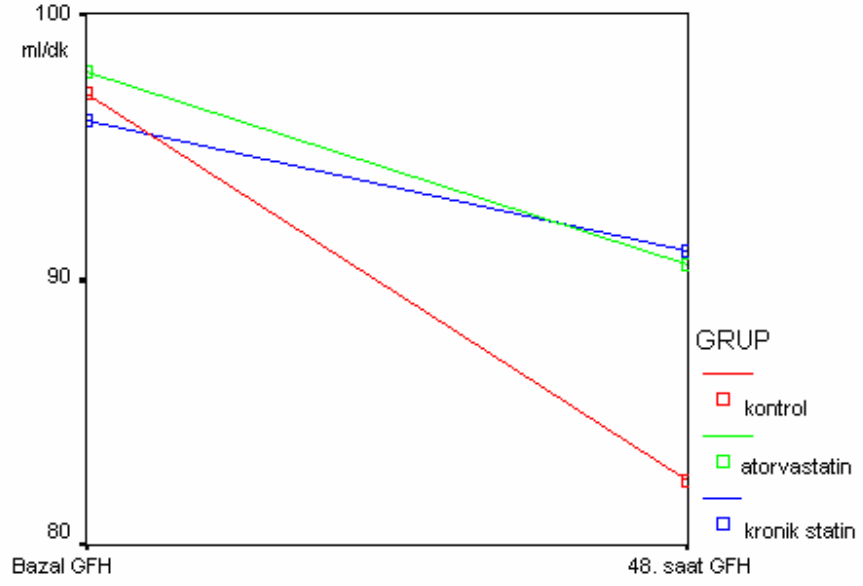
	Kontrol grubu n=80	Kronik statin grubu n=80	Atorvastatin 40mg grubu n=80
Bazal kreatinin, mg/dL	0.85 ± 0.16	0.87 ± 0.16	0.84 ± 0.14
48. saat kreatinin, mg/dL	1.00 ± 0.18	0.92 ± 0.18 ^b	0.91 ± 0.15 ^d
Bazal sistatin C, ng/dL	1197 ± 451	1218 ± 322	1271 ± 379
48. saat sistatin C, ng/dL	1514 ± 513	1299 ± 328 ^b	1358 ± 319 ^c
Bazal GFH, ml/dk	97.01 ± 28.12	95.93 ± 25.65	97.76 ± 23.34
48. saat GFH, ml/dk	82.40 ± 25.34	91.09 ± 24.81 ^a	90.55 ± 22.05 ^c
^a p<0.05, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^b p<0.01, Kronik statin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^c p<0.05, Atorvastatin grubu kontrol grubu ile kıyasla, ^d p<0.01, Atorvastatin grubu kontrol grubu ile kıyasla			
GFH: Glomerül filtrasyon hızı			



Şekil 4.1. Gruplar arasında serum kreatinin ölçümlerinin zaman içindeki seyri



Şekil 4.2. Gruplar arasında serum sistatin C ölçümlerinin zaman içindeki seyri



Şekil 4.3. Gruplar arasında glomerül filtrasyon hızının zaman içindeki seyri

Tablo 4.7. Kontrol grubunun işlem öncesi ve işlem sonrası 48. saat renal fonksiyon testleri

	İşlem öncesi n=80	İşlem sonrası n=80	P
Serum kreatinin, mg/dL	0.85 ± 0.16	1.00 ± 0.18	<0.001
Serum sistatin C, ng/dL	1197 ± 451	1218 ± 322	<0.001
Glomerül filtrasyon hızı, ml/dk	97.01 ± 28.12	82.40 ± 25.34	<0.001

Tablo 4.8. Kronik statin grubunun işlem öncesi ve işlem sonrası 48. saat renal fonksiyon testleri

	İşlem öncesi n=80	İşlem sonrası n=80	P
Serum kreatinin, mg/dL	0.87 ± 0.16	0.92 ± 0.18	<0.001
Serum sistatin C, ng/dL	1218 ± 322	1299 ± 328	0.03
Glomerül filtrasyon hızı, ml/dk	95.93 ± 25.65	91.09 ± 24.81	0.002

Tablo 4.9. Atorvastatin 40 mg/gün grubunun işlem öncesi ve işlem sonrası 48. saat renal fonksiyon testleri

	İşlem öncesi n=80	İşlem sonrası n=80	P
Serum kreatinin, mg/dL	0.84 ± 0.14	0.91 ± 0.15	<0.001
Serum sistatin C, ng/dL	1283 ± 379	1358 ± 319	0.06
Glomerül filtrasyon hızı, ml/dk	97.83 ± 23.46	90.55 ± 22.05	<0.001

Tablo 4.10. Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan hastalarda statin kullanımının renal fonksiyonlar üzerine etkisi

	Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptananlar n= 151		
	Statin kullanımı (-) n= 40	Statin kullanımı (+) n= 111	P
Bazal kreatinin, mg/dL	0.89 ± 0.16	0.87 ± 0.15	0.69
48.saat kreatinin, mg/dL	1.06 ± 0.18	0.94 ± 0.16	<0.001
Bazal sistatin C, ng/dL	1297 ± 419	1251 ± 368	0.52
48. saat sistatin C, ng/dL	1650 ± 512	1345 ± 321	<0.001
Bazal GFH, ml/dk	90.68 ± 25.35	95.16 ± 23.59	0.31
48. saat GFH, ml/dk	76.09 ± 22.27	88.40 ± 22.31	0.003
GFH: Glomerül filtrasyon hızı			

Tablo 4.11. Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmayan hastalarda statin kullanımının renal fonksiyonlar üzerine etkisi

	Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmayanlar n= 89		
	Statin kullanımı (-) n= 40	Statin kullanımı (+) n= 49	P
Bazal kreatinin, mg/dL	0.81 ± 0.14	0.82 ± 0.16	0.77
48.saat kreatinin, mg/dL	0.94 ± 0.17	0.86 ± 0.16	0.02
Bazal sistatin C, ng/dL	1093 ± 464	1231 ± 318	0.11
48. saat sistatin C, ng/dL	1374 ± 480	1292 ± 331	0.36
Bazal GFH, ml/dk	103.33 ± 29.63	100.67 ± 26.16	0.65
48. saat GFH, ml/dk	88.72 ± 26.88	96.21 ± 25.10	0.17
GFH: Glomerül filtrasyon hızı			

5. TARTIŞMA

Koroner anjiyografi uygulanan hastaların sıklıkla KMN gelişimine yatkınlığa neden olan yandaş hastalıkları bulunmaktadır. KMN gelişiminde yatkınlığa neden olan faktörlerin farklı patofizyolojik mekanizmalarla rol oynadığı düşünülmektedir. Patofizyoloji kesin olarak anlaşılacak şekilde birlikte medüller kan akımının vazokonstriksiyonuna bağlı azalarak böbrek hemodinamisinde bozulmaya yol açması, gelişen oksidatif stres ve renal tübüler hasar temel nedenler olarak tanımlanmıştır.

Günümüzde KMN'nin önlenmesinde araştırılan tedaviler bu patofizyolojik mekanizmaların önlenmesine dayanan tedavilerdir. KMN'nin önlenmesinde etkinliği değerlendirilen tedavilerden birisi de statin tedavisidir. Ancak statin tedavisinin KMN'nin önlenmesinde etkinliği olabileceğine dair kısıtlı sayıda ve retrospektif çalışmalar vardır. İlk defa bu konu ile ilgili Attallah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada statinlerin etkinliği retrospektif olarak değerlendirilmiştir (47). Bu çalışmada stabil, serum kreatininin ≥ 1.5 mg/dL olan 250'si işlem öncesi herhangi bir statin türevi ilaç başlanan ve 752'si ise statin almayan toplam 1002 hasta değerlendirilmiştir. İşlem sonrası bir hafta içerisinde serum kreatinindeki akut yükselme, diyaliz ihtiyacı ve sağkalımın değerlendirildiği bu çalışmada bazal karakteristikler, serum kreatinin ve glomerül filtrasyon hızı, intravenöz sıvı ve kontrast madde kullanım miktarları benzerdi. Bu çalışmada işlem öncesi statin alan grubun kateterizasyon sonrası daha iyi serum kreatinin değerine sahip olduğu (2.26 mg/dL ve 3.1 mg/dL, $p=0.001$), hastane yatış süresinin daha kısa olduğu (2.72 gün ve 3.32 gün, $p=0.01$) ve akut böbrek yetmezliğinin daha az oranda [43 (%17.2) ve 168 (%22.3)] olduğu gösterilmiştir. Prospektif olarak statinlerin etkinliğini değerlendirdiğimiz çalışmamızda da kronik statin grubundaki hastalarda renal fonksiyonların kontrol grubuna göre daha iyi korunduğunu saptadık. İşlemden 3 gün önce statin başlanan atorvastatin 40 mg/gün grubunda da kontrol grubuna göre işlem sonrası renal fonksiyonların daha iyi olduğunu ayrıca kronik statin almakta olan grupla kıyaslandığında renal fonksiyonlarda işlem sonrası farklılık olmadığını saptadık.

Elektif koroner anjiyografi yapılan uzun ve kısa dönem statin tedavileri alan hasta gruplarında kontrol grubuna göre renal fonksiyonların daha iyi korunmasında çok çeşitli faktörler rol almış olabilir. Bu faktörlerden biri statin almakta olan her iki hasta grubunun dislipidemi üzerine olan olumlu etkileri olabilir. Literatürdeki çeşitli çalışmalar renal hemodinamiklerin hiperkolesterolemi varlığında bozulduğunu göstermiştir (100-102). Hayvan

ve insanlarda yüksek kolesterol seviyelerinde endotel kaynaklı vazodilatasyonun azalarak vazokonstrüksiyonun arttığı saptanmıştır (3,15,26). Yine L-arginin verilmesi, hiperkolesteroleminin tetiklediği vazokonstrüksiyonu önleyebilmektedir (103). Hiperkolesterolemi ve okside düşük yoğunluklu lipoprotein, nitrik oksit sentetazın aktivitesini azaltarak ve serbest oksijen radikallerinin üretimini arttırarak nitrik oksit yapımını azalttığı ve vazokonstrüksiyona yol açtığı gösterilmiştir (90). Ayrıca hiperkolesterolemik hastalarda statinlerin ve LDL aferezi gibi lipid düşürücü yöntemlerin NO etkinliğinde ve endotel kaynaklı vazodilatasyonda artış sağladığı kanıtlanmıştır (104,105). Bu kanıtlar statinlerin dislipidemi üzerine olumlu etkileri ile nefropatinin önlenmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Statinlerin kolesterol düşüşü ile sağlamış olabileceği endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkisi çalışmamızda işlem sonrası renal fonksiyonların daha iyi korunmasının nedeni olabilir.

Ayrıca statinlerin gerek dislipidemi üzerine gerekse lipid seviyesinde beklenen düşme gelişmeden önce de endotelyal NO sentaz stimülasyonu ile NO üretimini arttırması başka bir deyişle pleotropik etkilerinin olması çalışma sonuçlarımıza katkı sağlıyor olabilir. Çalışmamızda atorvastatin 40 mg/gün başlanan grubun bazal lipid seviyelerinin diğer iki gruba göre anlamlı yüksek olmasına rağmen kronik statin grubuna eşdeğer işlem sonrası renal fonksiyonları koruması bu etkide pleotropik etkilerin olabileceğini üstelik bu etkinin kısa süre içinde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca her iki statin grubunda endotel disfonksiyonu üzerine olan olumlu etki ile patogeneizde suçlanan medüller kan akımının düzenlenmesi de sağlanmış olabilir. Yine literatürde tanımlanan statinlerin potent vazokonstriktör ve mitojen olan endotelin-1 (ET-1) ekspresyonunu da azaltarak vazokonstrüksiyonu önleyebilmesinin (87) çalışma sonuçlarımızda etkisi olabilir.

Statinlerin diğer olumlu etkisi ise antioksidan etkinliğidir. Rikitake ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolesterolden zengin beslenen tavşanlarda statinlerin süperoksid ve hidroksi radikalleri gibi reaktif oksijen ürünlerinin üretiminin inhibisyonu ile aortoda endotel kaynaklı relaksasyon sağladığı gösterilmiştir (106). Statinlerin kolesterol düşüşünden bağımsız pleotropik antioksidan etkileri de tanımlanmıştır. Statinler AT1 reseptör ekspresyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinde AT-II aracılı serbest radikal üretimini azaltmaktadır (107). NO'nin reaktif oksijen ürünleri tarafından temizlenmesinin statinler tarafından önlenmesi endotel fonksiyonlarının düzelmesine katkı sağlıyor olabilir. Çalışmamızda endotel

fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla spesifik bir test uygulamamakla birlikte kontrast maddenin renal hemodinami üzerine yaratmış olduğu etkinin değerlendirilmesinde Cockcroft-Gault formülü ile GFH ve renal disfonksiyonun erken göstergesi olduğu düşünülen sistatin C seviyelerini araştırdık. Çalışmamızda GFH kontrol grubunda her iki statin grubuna göre işlem sonrası 48. saatte daha düşük idi. Ayrıca işlem sonrası 48. saat sistatin C değerleri de her iki statin grubuna göre kontrol grubunda daha yüksek saptandı. Her iki statin tedavi rejimi ile kontrol grubuna göre işlem sonrası daha iyi sistatin C seviyelerinin olması, statin tedavisi alan gruplarda kontrast sonrası erken renal disfonksiyon gelişiminin başka bir deyişle renal hemodinaminin daha iyi korunduğunu düşündürmektedir.

Günümüzde perkütan koroner girişimler sonrası uygulanan statin tedavisinin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir (108,109). Khanal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise perkütan koroner girişim öncesi statin kullanımının kontrasta bağlı nefropati gelişiminde etkisi değerlendirilmiştir (48). 29409 hastanın değerlendirilerek 538 kronik böbrek yetmezliğinin çalışma dışı bırakıldığı retrospektif bu çalışmada, geriye kalan hastaların %38'i (10831 hasta) statin grubu, %62'si (18040 hasta) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada işlem öncesi statin almakta olan grubun kontrol grubuna göre daha düşük oranda kontrast madde nefropatisi ve diyaliz gerektiren nefropati ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Perkütan koroner girişim yerine sadece elektif koroner anjiyografi uygulanan hastalarda statinlerin etkinliğini prospektif olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda Khanal ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde kronik statin grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre renal fonksiyonların işlem sonrası daha iyi korunduğunu saptadık. Farklı olarak bizim çalışmamızda ayrıca işlemden 3 gün önce atorvastatin başlanan hastalarda da kontrol grubuna göre daha iyi serum kreatinin, sistatin C ve GFH değerleri saptadık. Ayrıca kronik statin grubu homojen olmasa da hastaların büyük çoğunluğu (%71.3) atorvastatin ortalama 20.3 mg/gün dozunda kullanmaktaydı. Çoğunluğu atorvastatin kullanan kronik statin grubu ile atorvastatin 40 mg/gün grubu kıyaslandığında ise her iki grubun işlem sonrası renal fonksiyon testleri benzerdi. Bu sonuçlar kontrol grubu ile kıyaslandığında her iki statin grubunun kontrasta bağlı renal fonksiyonların bozulmasını önleyebileceğini ayrıca işlem öncesi kısa dönemde de statin kullanan hastalarda (atorvastatin 40 mg/gün grubu), uzun dönem (kronik statin grubu) statin kullanan hastalara benzer renal korunma sağlayabileceğini düşündürmektedir. Kısa süreli statin kullanımının kronik statin kullanımına benzer yarar sağlamasında kısa süreli statin

kullanan grupta kronik statin kullanan gruba göre 2 kat fazla doz farkı olmasının da etkisi olabilir.

Renal fonksiyonların kontrast kullanımından sonra bozulmasına neden olabilecek diğer faktörlerden birisi de kontrast madde sonrası gelişen oksidatif stres ve inflamasyondur. Statinlerin antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (110-114). Ayrıca statinler literatürde yeni antiinflamatuvar ilaçlar olarak da değerlendirilmektedir (93). Çalışma sonuçlarımızda statin gruplarındaki renal fonksiyon testlerinin kontrol grubuna göre daha iyi olmasında statinlerin antiinflamatuvar etkilerinin de katkısı olabilir. Usui ve arkadaşlarının diyabetik nefropatinin önlenmesinde serivastatin tedavisini değerlendirdikleri bir çalışmada serivastatin tedavisinin glomerül hipertrofi ve albüminüriyi azalttığı bunu sağlayacak muhtemel mekanizmanın ise serivastatinin glomerül endotel hücrelerinde lökosit adezyon molekül ekspresyonunu azaltarak glomerül içerisine makrofaj göçünü önlemesiyle olabileceği belirtilmiştir (115). Nakamura ve arkadaşları da IgA nefropatisi gibi kronik glomerülonefritli hastalarda plaseboya oranla serivastatin tedavisinin idrarda daha az podozitoz ve proteinüri ile sonuçlandığını göstererek serivastatinin olumlu etkilerini, glomerül içerisinde trombosit aktivasyonu ve monosit infiltrasyonunu azaltarak sağlamış olabileceğini vurgulamışlardır (116).

Statinlerin ayrıca iskemik olay sonrası renal hasarı zayıflatacağı da iki hayvan deneyinde gösterilmiştir (117,118). Renal iskemik reperfüzyon hasarının değerlendirildiği bu hayvan deneylerinde insanlardaki akut tübüler nekroz ve renal hasar taklit edilmiş ve pravastatin veya serivastatin tedavilerinin plaseboya göre idrar miktarında artış ve idrarda protein kaybında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerin ise lipid düşürücü etkilerden önce (<24 saat) olduğu bunun da antiinflamatuvar etkilere ve düzelmiş endotel fonksiyona bağlı olduğu tartışılmıştır.

Statinlerin trombosit adezyon ve agregasyon üzerine, fibrinojen konsantrasyonu üzerine ve kan viskozitesi üzerine etkileri ile trombojenik yanıtta azalma sağladığı gösterilmiştir. Statinlerin trombosit fonksiyon inhibisyonu tam olarak anlaşılmamakla birlikte potansiyel mekanizmalar trombosit A₂ oluşumunun azalması, statin aracılı endotel NO sentaz aktivite artışı ve trombosit membranındaki kolesterol içeriğindeki değişikliklerdir (119-123). Statinlerin siklooksijenaz-2 (COX-2) enzim sentezindeki artış ile antiagregan, vazodilatör etkileri olan prostasiklin sentezini arttırması, damar duvarında doku plazminojen

aktivatörü (t-PA) seviyesinde artma ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) oluşumunda azalma sağlaması diğer antitrombotik ve fibrinolitik etkileridir (124,125). Çalışma sonuçlarımızda statin gruplarında renal fonksiyonun daha iyi korunmasında statinlerin antitrombojenik etkileri ile de renal iskeminin önlenmesinde katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca çalışmamızda statin almakta iken koroner anjiyografi yapılan ve işlem sonrasında koroner arter hastalığı saptanan hastalarda kontrast madde uygulanımı sonrası renal fonksiyonların daha iyi korunması özellikle statinlerin koroner arter hastalığı olan bu hasta grubunda da faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız sonuçlarında işlem öncesi statin kullanan ve anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan hastalarda koroner arter hastalığı olmayan hastalara göre statin kullanımının daha iyi renal korunma sağlanmasında, aterosklerozun koroner arteriyel sistemde olduğu kadar renal arteriyel sistem ve endotel üzerine de yaratabileceği olumsuz etkilerinin önlenmesinde, statinlerin plak stabilizasyonu, endotelial disfonksiyonda düzelme ve inflamatuvar yanıtta azalma gibi etkilerinin rolü olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

Çalışmanın temel kısıtlılığı kontrast madde nefropatisi gelişiminin multifaktöryel olması ve kontrast madde nefropatisi patogenezinin hasta popülasyonumuzda değerlendirelememiş olmasıdır. Hastaların kontrast sonrası renal fonksiyon testlerinin değişiminde kontrol edilememiş veya bilinmeyen diğer faktörlerin etkisi olmuş olabilir.

Kontrast madde nefropatisi genellikle 48 saat içerisinde serum kreatinin değerindeki artışa göre tanımlansa da çalışmanın bir kısıtlılığı da hastaların 48 saat sonrasında olabilecek serum kreatinin değerlerindeki geç yükselmenin takip edilememesidir. Ayrıca sistatin C kit sayısındaki kısıtlılık nedeniyle GFH'deki düşüşten önce sistatin C seviyesindeki erken pikin 48 saat öncesinde değerlendirilememesi de çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır.

Çalışmaya sadece elektif koroner anjiyografi vakalarının alınması nedeniyle statinlerin renal fonksiyonların korunmasında etkinliğinin bu hasta popülasyonu için geçerli olduğu söylenebilir.

6. SONUÇLAR

Prospektif çalışmamızın sonuçları, elektif koroner anjiyografi uygulanan hastalarda işlem öncesi uzun ve kısa dönemde statin tedavisinin renal fonksiyonların korunmasında etkinliğinin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda işlem öncesi kısa dönem statin kullanan hastalarda (atorvastatin 40 mg/gün grubu), uzun dönem (kronik statin grubu) statin kullanan hastalara benzer renal korunma sağlandığı saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca statinlerin koroner arter hastalığı olan hastalarda renal fonksiyonun korunmasında etkisinin daha belirgin olabileceği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M. Review of the radiocontrast nephropathy risk profiles and risk stratification. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004;4:331-5.
4. 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.
5. 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.
6. Lepor NE, Mathur VS. Radiocontrast Nephropathy. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000;2:335-341.
7. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1449-50.
8. 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.
9. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780-5.
10. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati 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;93:1515-9.
11. Dangas G, Iakovou 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 in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13-9.
12. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354:379-86.
13. Haller C, Kubler W. Contrast medium induced nephropathy: pathogenesis, clinical aspects, prevention. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:332-6.
14. Savazzi G, Cusmano F, Allegri L, Garini G. Physiopathology, clinical aspects and prevention of renal insufficiency caused by contrast media. *Recenti Prog Med* 1997;88:109-14.
15. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:296-304.
16. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
17. Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2-10.

18. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.
19. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94.
20. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172:1461-71.
21. 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.
22. Gruberg L, Mehran R, Dangas 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.
23. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
24. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older, A prospective study. *Arch Intern Med* 1990;159:1237-42.
25. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Dangas G. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67:706-13.
26. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of arginine. *Kidney Int* 1998;53:1736-1742.
27. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1673-89.
28. Holland MD, Galla JH, Sanders PW, Luke RG. Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 1985;27:46-50.
29. 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 interventions. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:2-9.
30. Jabs K, Zeidel ML, Silva P. Prostaglandin E2 inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1989;257:424-30.
31. Kolonko A, Kokot F, Wiecek A. Contrast-associated nephropathy-old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:803-6.
32. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
33. Dangas G, Iakovou 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 in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13-9.
34. Toprak O, Cirit M, Esi E, Postaci N, Yesil M, Bayata S. Hyperuricemia as a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:227-35.

35. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000;54:11-14.
36. Lameier NH. Contrast-induced nephropathy-prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:11-23.
37. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: Review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1463-71.
38. Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: A paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol* 1994;2:153-7.
39. Nygren A, Ulfendahl HR. Effects of high- and low-osmolar contrast media on renal plasma flow and glomerular filtration rate in euvolemic and dehydrated rats. A comparison between ioxithalamate, iopamidol, iohexol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1989;30:383-9.
40. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996;49:1268-75.
41. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr, Megerian C, Spielman WS. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987;110:406-11.
42. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1451-8.
43. Bakris GL, Lass NA, Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int* 1999;56:206-10.
44. Workman RJ, Shaff MI, Jackson RV, Diggs J, Frazer MG, Briscoe C. Relationship of renal hemodynamics and functional changes following intravascular contrast to the renin angiotensin system and renal proctacyclin in the dog. *Invest Radiol* 1983;18:160-6.
45. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: A randomised study. *Indian Heart J* 1999;51:521-6.
46. Peach MJ, Dostal DE. The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:25-30.
47. Attallah N, Yassine L, Musial J, Yee J, Fisher K. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:273-8.
48. Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, Moscucci M. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: An analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843-9.
49. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
50. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11.
51. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570-4.

52. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. 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.
53. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simontoon CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34.
54. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
55. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment . *Br J Radiol* 1999;72:701-3.
56. Novikov M, Molitoris B, Campos S, Hosford M, Stantz K, Liang Y, Hutckins G, Hellman RN. Renoprotective properties of acetazolamide in a rat model of contrast media induced renal failure [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:345.
57. Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Sethi RS, Sinha N. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1936-41.
58. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy : A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:1087-93.
59. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Harvey M, Kent KM. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83:260-3.
60. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-80.
61. 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;57:1675-80.
62. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998;64:432-6.
63. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, Bajaj R. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure: A randomized study. *Int J Cardiol* 1996;53:233-6.
64. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinder D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, Gat O, Papovtzer MM, Gotsman MS, Mosseri M. The renal effects of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1682-8.
65. 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.
66. Bakris G, Burnett JC Jr. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985;27:465-8.

67. Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, Nyberg P, Skau T, Larsson R. Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:63-8.
68. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1030-6.
69. Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, Brinker J. Prostaglandin E1 Study Group. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Am J Ther* 2001;8:155-62.
70. 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;110:2837-42.
71. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-8.
72. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbicchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1330-40.
73. Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J* 2003;146:e23.
74. Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, Jonas M, Adam M, Pres H, Elian D, Agranat O, Schwammenthal E, Guetta V. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur Heart J* 2004;25:212-8.
75. 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.
76. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, Bates ER. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004;117:938-47.
77. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, Agrawal M, Denu-Ciocca C, Magnus Ohman E, Finn WF. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: A meta analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:761-9.
78. Agarwal R. Estimating GFR from serum creatinine concentration: Pitfalls of GFR-estimating equations. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:610-3.
79. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
80. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.

81. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
82. 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.
83. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, Miccoli R, Del Prato S, Penno G. Cystatin C and estimates of renal function: Searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 2007;53:480-8.
84. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453-61.
85. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on Statins: 2003. *Circulation* 2004;110:886-92.
86. Endres M. Statins: potential new indications in inflammatory conditions. *Atherosclerosis Supplements* 2006;7:31-5.
87. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118.
88. Almuti K, Rimawi R, Spevack D, Ostfeld RJ. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int J Cardiol* 2006;109:7-15.
89. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
90. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005;96:24-33.
91. Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimmun Rev* 2003;2:332-8.
92. Schieffer B, Drexler H. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 2003;91:12-18.
93. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: Statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 2004;109:18-26.
94. Baigent C, Landray M, Warren M. Statin therapy in kidney disease populations: Potential benefits beyond lipid lowering and the need for clinical trials. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:601-5.
95. Agarwal R, Curley TM. The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2005;330:69-81.
96. Campese VM, Nadim MK, Epstein M. Are 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors renoprotective? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:11-7.
97. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2006;97:748-755.
98. Mason JC. The statins-therapeutic diversity in renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:17-24.
99. Usui H, Shikata K, Matsuda M, Okada S, Ogawa D, Yamashita T, Hida K, Satoh M, Wada J, Makino H. HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:265-72.
100. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000;58:293-301.

101. Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995;26:670-5.
102. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, Buring JE, Gaziano JM. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084-91.
103. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994;14:753-9.
104. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder RE. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid lowering therapy in hypercholesterolemic patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998;98:211-6.
105. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82.
106. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhura M, Nishi H, Inoue N, Yokoyama M. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001;154:87-96.
107. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Ahlbory K, Linz W, Itter G, Rosen R, Bohm M, Nickenig G. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;37:1450-7.
108. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Quinn MJ, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:691-6.
109. Kasai T, Miyauchi K, Kurata T, Satoh H, Ohta H, Tanimoto K, Kawamura M, Okazaki S, Yokoyama K, Kojima T, Akimoto Y, Daida H. Long-term (11-year) statin therapy following percutaneous coronary intervention improves clinical outcome and is not associated with increased malignancy. *Int J Cardiol* 2007;114:210-7.
110. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
111. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
112. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
113. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2894-900.
114. Rezaie-Majd A, Prager GW, Bucek RA, Scherthaner GH, Maca T, Kress HG, Valent P, Binder BR, Minar E, Baghestanian M. Simvastatin reduces the expression of adhesion

- molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:397-403.
115. Usui H, Shikata K, Matsuda M, Okada S, Ogawa D, Yamashita T, Hida K, Satoh M, Wada J, Makino H. HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:265-72.
 116. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Inoue T, Shimada N, Koide H. Effect of cerivastatin on proteinuria and urinary podocytes in patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:798-802.
 117. Yokota N, O'Donnell M, Daniels F, Burne-Taney M, Keane W, Kasiske B, Rabb H. Protective effect of HMG-CoA reductase inhibitor on experimental renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Nephrol* 2003;23:13-7.
 118. Joyce M, Kelly C, Winter D, Chen G, Leahy A, Bouchier-Hayes D. Pravastatin, a 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates renal injury in an experimental model of ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2001;101:79-84.
 119. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, La Placa FP, Patrono C. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:247-51.
 120. Huhle G, Abletshausen C, Mayer N, Weidinger G, Harenberg J, Heene DL. Reduction of platelet activity markers in in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res* 1999;95:229-234.
 121. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Bohm M, Dirnagl U, Endres M. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2442-9.
 122. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
 123. Lijnen P, Echevaria-Vazquez D, Petrov V. Influence of cholesterol-lowering on plasma membrane lipids and function. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1996;18:123-36.
 124. Degraeve F, Bolla M, Blaie S, Creminon C, Quere I, Boquet P, Levy-Toledano S, Bertoglio J, Habib A. Modulation of COX-2 expression by statins in human aortic smooth muscle cells. Involvement of geranylgeranylated proteins. *J Biol Chem* 2001;276:46849-55.
 125. Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:556-62.