



# Kontrast Madde Nefropatisi: Antioksidan Tedavi Yönetimi

Mutlu Büyüklü, Eftal Murat Bakırcı, Hüsnü Değirmenci, Gökhan Ceyhan, Ergün Topal  
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

## ÖZET

Günümüzde görüntüleme ve girişimsel işlemlerin artış göstermesi ile birlikte kontrast madde kullanımı giderek artmıştır. Oksidatif stresin kontrast madde nefropatisi patofizyolojisinde önemli rolü vardır. Çeşitli önleyici tedaviler ve yan etkisi daha az düşük osmolar kontrast maddelere rağmen, klinik pratikte tek önleyici tedavi intravenöz izotonik infüzyonudur. Bu yüzden yeni bir koruyucu tedaviye ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kontrast; kontrast madde nefropatisi; antioksidan tedavi; anjiyografi.

## Contrast-Induced Nephropathy: Management by Antioxidant Therapy

### ABSTRACT

At present, the number of imaging and interventional procedures using contrast agents is gradually increasing. Oxidative stress plays a significant role in its pathophysiology. Despite the use of various prophylactic therapies and low-osmolar contrast agents with lesser adverse effects, intravenous isotonic fluid infusion is the only method that has been proven to be effective in preventing contrast-induced nephropathy in clinic practice. Therefore, a novel kidney-protecting treatment model is required for contrast-induced nephropathy.

**Key Words:** Contrast; contrast-induced nephropathy; antioxidant treatment; angiography

Günümüzde görüntüleme ve girişimsel işlemlerin artış göstermesi ile birlikte kontrast madde (KM) kullanımı giderek artmıştır. Tartışılmaz faydalarının yanında yapılarındaki moleküler değişikliklere rağmen tüm KM'lerin hafiften şiddetli dereceye varan yan etkileri olabilmektedir. Bu yan etkilerden en önemlisi kontrast madde nefropatisi (KMN)'dir. KMN tanısı klinik pratikte serum kreatinin düzeyi (SKr) takibi ile konur. KM verildikten 48 saat sonra ölçülen SKr düzeyinde bazal değere göre %25'ten fazla artış olması veya 0.5 mg/dL'den fazla artış olması KMN tanısı açısından anlamlıdır.

KMN hastanede gelişen akut böbrek yetersizliğinin üçüncü nedenidir<sup>(1)</sup>. Normal popülasyondaki insidansı %1-2 iken, diyabetik azotemi gibi risk faktörleri olan hastalarda bu oran %50'ye kadar çıkmaktadır<sup>(2)</sup>. KMN hastanede yatış süresini, morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran bir durumdur.

KMN patofizyolojisi tamamen belli olmamakla birlikte, bir çok faktör bu duruma yol açabilmektedir<sup>(3)</sup>.

- Direkt Toksik Etki:** KM'ler filtre olurlar, fakat emilmezler. Bu nedenle tubül sistemi boyunca yüksek bir osmotik yük oluşur. Sonuç olarak tubüler hücrelerin intrasellüler transportu ve enerji metabolizması bozulur. "Osmotik nefrozis" diye adlandırılan bu durum tubüler hücre hasarına yol açar.
- Renal Mikrovasküler Hemodinamiksel Değişim:** KM'nin intratubüler basınç artışına yol açması sonucu renal kan akımı azalır.
- Reperfüzyon ve ROS toksisitesi:** Renal kan akımı azalması sonucu oluşan hipoksi, oksidatif stres yaparak, reaktif oksijen ürünleri (ROS) oluşumuna yol açar. ROS ise renal hasar oluşumuna katkıda bulunur.
- İnflamasyon Nedenli Toksikite:** KM kompleman ve sitokin döngüsünü aktive ederek renal hasara katkıda bulunur.
- Tubüler Nedenli Toksikite:** KM intratubüler proteinlerin artışına yol açarak toksik etki yapar.

### Yazışma Adresi

Mutlu Büyüklü

E-posta: mutlubuyuklu@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.03.2014

Kabul Tarihi: 23.03.2014

@Telif Hakkı 2017 Koşuyolu Heart Journal metnine www.kosuyoluheartjournal.com web adresinden ulaşılabilir.

Yukarıda saydığımız nedenlerden en önemlisi hipoksi sonucu oluşan oksidatif streştir. Oksidatif stres ile ROS oluşur. Bunlar; süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikalleri ( $OH^{\cdot}$ )'dir.  $O_2^{\cdot-}$  hızlı bir şekilde NO'yu yakalar ve NO düzeyinin azalması sonucu renal mikrosirkülasyon bozulur<sup>(4)</sup>. Aynı zamanda ROS, hücre dışı sinyaller oluşturarak vazokonstriktör maddelerin (anjyotensin 2, tromboksan A2, endotelin 1, adenozin ve norepinefrin... gibi) aktifleşmelerini sağlar. Bu açıdan antioksidan tedavi, KMN gelişimini önleme açısından önem taşımaktadır.

Biz bu makalede KMN gelişimini önlemek için günümüze kadar yapılan çalışmalarda kullanılan antioksidan maddeleri ortaya koyacağız.

**N-asetil Sistein (NAC):** NAC serbest radikalleri tutucu etkisi ile antioksidan etki gösterirken, NO üzerinden renal hemodinamikleri düzenleyici etkisi ile de renal koruma sağlar. Bu konuda ilk çalışma Tepel ve arkadaşlarının, 83 kişilik noniyonik kontrast madde kullanılarak BT çekilen kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda yaptıkları çalışmadır<sup>(5)</sup>. Bu çalışmada NAC'ın KMN'yi yüksek riskli hastalarda belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda NAC oral düşük doz, oral yüksek doz ve intravenöz yollarla kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ancak çalışmalarda ve meta-analizlerde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir<sup>(6)</sup>.

**Askorbik Asit:** Antioksidan madde olarak kullanılan askorbik asit, KMN'de ilk olarak Spargias ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır. Bu çalışmada KAG yapılan yüksek riskli hastalarda askorbik asit verilen grupta daha az KMN izlenmiştir<sup>(7)</sup>. Daha sonra olumlu ve olumsuz sonuç çıkan çalışmalar mevcuttur. Boscheri ve arkadaşlarının çalışmasında KAG yapılan yüksek riskli hastalarda askorbik asit ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir<sup>(8)</sup>. Jo ve arkadaşlarının çalışmasında KAG yapılan yüksek riskli hastalarda NAC tedavisinin askorbik asite üstün olduğu izlenmiştir<sup>(9)</sup>. Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında KAG yapılan yüksek riskli hastalarda yüksek doz ve kısa süre verilen askorbik asit tedavisinin yararı izlenmemiştir<sup>(10)</sup>. Bu sonuçlara rağmen askorbik asit ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

**Alfa Lipoik Asit (ALA):** Doğal olarak bitki ve hayvanların mitokondrilerinde sentezlenen bir antioksidan maddedir. Siroz, ağır metal zehirlenmesi ve diyabetik nöropatide kullanılır. Antioksidan etkilerini; ROS'ları tutucu etkisi, vitamin C, vitamin E ve glutatyonun (GSH) bozulmasını engelleyici etkisi, metal iyonlarını tutucu etkisi, okside proteinleri düzeltici etkisi, gen ekspresyonunun düzenleyici etkisi ve nükleer faktör kappa b (NF- $\kappa$ B)'nin aktivitesini önleyici etkisi ile gösterir<sup>(11)</sup>. KMN'de ALA kullanımı ile ilgili 2 çalışma mevcuttur. ALIVE çalışmasında bazal olarak renal yetersizliği olan ve PKG ya-

pılan 202 hastaya işlem öncesi ve sonrası bir gün 3 x 600 mg ALA verilmiştir<sup>(12)</sup>. ALA'nın KMN gelişimi üzerine koruyucu etkisi gösterilememiştir. Bir başka çalışmada PKG yapılan 78 diyabetik hastaya ALA uygulanmış ve koruyucu etkisi gösterilememiştir<sup>(13)</sup>.

**Alfa Tokoferol (vitE):** Lipofilik bir antioksidan ve anti-inflamatuvar bir maddedir. Serbest radikallerle zincir oluşturarak onları tutucu etki gösterir. Kongham ve arkadaşlarının yaptığı prelinik çalışmada KMN'ye karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(14)</sup>. Tasanarong ve arkadaşlarının yaptıkları klinik çalışmada PKG yapılan KBY'li hastalarda KMN'ye karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(15)</sup>.

**Ebselen:** GSH peroksidaz benzeri etki gösterir. Peroksinrit ile reaksiyona girerek lipoksijenaz, NO sentaz, NADPH oksidaz ve protein kinaz C gibi enzim aktivitelerini inhibe eder<sup>(16)</sup>. Bu şekilde antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterir. Özgür ve arkadaşlarının yaptıkları tek çalışmada KN oluşturulan ratlar üzerinde epselenin KMN'ye karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(17)</sup>.

**Parikalsitol:** Hiperkalsemi yapmadan vitamin D benzeri etkiler gösteren bir maddedir. Tüm organlarda bulunan vitamin D reseptörlerini uyarak pleotropik ve antioksidan etki gösterir<sup>(18)</sup>. Arı ve arkadaşları yaptıkları tek çalışmada KN oluşturulan ratlar üzerinde KMN'ye karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(19)</sup>.

**Grape Seed Proanthosianidin Ekstresi (GSPE):** GSPE biyolojik aktif polifenolik flavonoid gurubundan bir antioksidan maddedir. Serbest radikalleri temizleyici etkisi çok güçlüdür<sup>(20)</sup>. Ozkan ve arkadaşlarının yaptıkları tek çalışmada KN oluşturulan ratlar üzerinde GSPE'nin KMN'ye karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(4)</sup>.

**Aposinin:** Aposinin NADPH oksidaz inhibitörüdür. Bu enzim ROS üretimini sağlayan bir enzimdir ve inhibisyonu ile aktive olmuş nötrofil ve makrofajlardan salınan süperoksit oluşumu inhibe olur<sup>(21)</sup>. Ahmad ve arkadaşlarının yaptıkları tek çalışmada diyabetik ratlarda aposininin, NAC'a benzer koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir<sup>(22)</sup>.

**Beta-glukan:** Beta-glukanlar maya, mantar ve tahılların hücre duvarlarında bulunan glukoz polimerleridir. Antioksidan ve immunmodülatör etkileri mevcuttur<sup>(23)</sup>. Koc ve arkadaşlarının yaptıkları tek çalışmada KN oluşturulan ratlar üzerinde beta glukanın KMN'ye karşı NAC ve nebiivolole benzer koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(24)</sup>.

**Nebivolol:** Nebivolol yüksek derecede selektif beta-1 adreno reseptör blokeridir. Antioksidan ve renal vazodilatör etki gösterir. Literatürde nebiivololün KMN'den koruyucu etkinliği ile ilgili yapılmış dört çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki Top-

rak ve arkadaşlarının prelinik çalışmasında KMN'ye karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(25)</sup>. Koc ve arkadaşlarının yaptıkları yine prelinik çalışmada beta-glukan, NAC ve nebivololün KMN'ye karşı benzer koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(24)</sup>. Avcı ve arkadaşlarının klinik çalışmasında nebivololün metoprolol göre KMN'den koruyucu etkinin üstün olduğu gösterilmiştir<sup>(26)</sup>. Günebakmaz ve arkadaşlarının klinik çalışmasında nebivolol, NAC ve hidrasyon karşılaştırılmış ve nebivolol grubunda anlamlı olarak daha az KMN izlenmiştir<sup>(27)</sup>.

**Susam Yağı:** Sesame yağı doğal bir antioksidandır. KM ile yapılmış Hsu ve arkadaşlarının yaptıkları tek prelinik çalışmada KM ve aminoglikozit ile oluşturulmuş akut böbrek yetersizliğinde koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir<sup>(28)</sup>.

**Probukol:** Antioksidan ve lipid düşürücü bir maddedir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı prelinik çalışmada NAC, probukol ve askorbik asit karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada NAC'ın KMN'ye karşı koruyucu etkinliği gösterilmiş ancak probukol ve askorbik asitin etkisi gösterilememiştir<sup>(29)</sup>. Li ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada KAG yapılan hastalarda probukolün KMN'ye karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(30)</sup>.

**Melatonin:** Melatonin, pineal bezin salgıladığı temel bir maddedir<sup>(31)</sup>. Serbest radikalleri tutucu etkisi ile antioksidan etkinlik gösterir. Hem lipofilik hem de hidrofilik yapıya sahiptir. Bu yüzden kolaylıkla hücre içine nüfus ederek bu bölgelerde de antioksidan etkinlik gösterir. Gazi ve arkadaşlarının yaptıkları prelinik çalışmada melatoninin KMN'ye karşı önleyici ve koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir<sup>(32)</sup>.

**Curcumin:** Curcumin (CC), zerdeçale sarı rengini veren ve asıl fitokimyasal etkilerinden sorumlu bir maddedir. Polifenolik curcuminoidler ailesindedir ve zerdeçalın %3-5'ini oluşturur. CC güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Antioksidan özelliğini ROS üretimini inhibe ederek ve moleküler oksijen (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ve hidroksil (OH<sup>-</sup>) radikallerini temizleyerek gösterir. Antiinflamatuvar özelliğini ise araşidonik asit yolunun LOX ve COX yollarını inhibe ederek gösterir. Duan ve arkadaşlarının prelinik çalışmasında KMN'ye karşı koruyucu etki gösterilmiştir<sup>(33)</sup>. Büyüklu ve arkadaşlarının yine prelinik çalışmasında curcuminin deneysel KMN'ye karşı koruyucu etkisi antiinflamatuvar, antiotofajik ve antiapoptotik olarak gösterilmiştir<sup>(34)</sup>.

**Trimetazidin:** Sellüler antioksidan ve antiiskemik bir maddedir. Hücrede yağ asidi oksidasyonunun son enzimini inhibe ederek glukoz oksidasyonunu artırır. Onbaşılı ve arkadaşlarının klinik çalışmasında KAG yapılan 82 hastada, salin infüzyonu ve salin + TMN karşılaştırılmıştır<sup>(35)</sup>. Sonuç olarak salin + TMN grubunda KMN gelişimi anlamlı olarak daha az izlenmiştir. Rahman ve arkadaşlarının yine klinik çalışmasında KAG yapılan 400 hastada, salin infüzyonu ve salin + TMN karşılaştırılmıştır<sup>(36)</sup>. Sonuç olarak salin + TMN grubunda KMN gelişimi anlamlı olarak daha az izlenmiştir. Akgüllü ve arkadaşlarının prelinik çalışmasında TMN'nin koruyucu etkisi gösterilmiştir<sup>(37)</sup>.

## SONUÇ

Birçok antioksidan etkili madde KMN oluşumunu engellemek için çalışmalarda denenmesine rağmen, henüz klinik kullanımında yararlı biri ön plana çıkmamıştır. Günümüzde yüksek riskli hastalara, KM ile yapılacak işlem öncesi önerilen ve yararı ispatlanmış tek yöntem olarak salin infüzyonu uygulanmaktadır. Umudumuz, yeni antioksidan maddelerle yapılan klinik çalışmaların sonuçlarının olumlu çıkmasıdır.

## KAYNAKLAR

1. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;44:12-24.
2. Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol* 2012;158:186-92.
3. Persson PB. Contrast-induced nephropathy. *Eur Radiol Suppl* 2005;4:65-9.
4. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Ersoz S, Alkanat M, Yucesan FB, et al. Protective effect of the grape seed proanthocyanidin extract in a rat model of contrast-induced nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:445-53.
5. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Lauffer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
6. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007;5:32.
7. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-42.
8. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, Reynen K, Kuhlisch E, Strasser RH. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol* 2007;68:279-86.
9. Jo SH, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Kim YJ, Kim HL, et al. N-acetylcysteine versus ascorbic acid for preventing contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study-a prospective randomized controlled trial. *Am Heart J* 2009;157:576-83.
10. Zhou L, Chen H. Prevention of contrast-induced nephropathy with ascorbic acid. *Intern Med* 2012;51:531-5.
11. Gollbidi S, Badran M, Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid. *Front Pharmacol* 2011;2:69.
12. Jo SH, Kim SA, Kim HS, Han SJ, Park WJ, Choi YJ. Alpha-lipoic acid for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: the ALIVE study - a prospective randomized trial. *Cardiology* 2013;126:159-66.
13. Cicek M, Yıldırım A, Okyay K, Yazici AC, Aydınalp A, Kanyılmaz S, et al. Use of alpha-lipoic acid in prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients. *Ren Fail* 2013;35:748-53.
14. Kongkham S, Sriwong S, Tasanarong A. Protective effect of alpha tocopherol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nefrologia* 2013;33:116-23.
15. Tasanarong A, Vohakiat A, Hutayanon P, Piyayotai D. New strategy of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol to prevent contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:337-44.
16. Tan SM, Sharma A, Yuen DY, Stefanovic N, Krippner G, Mughes G, et al. The modified selenenyl amide, M-hydroxy ebselen, attenuates diabetic nephropathy and diabetes-associated atherosclerosis in ApoE/GP1 double knockout mice. *PLoS One* 2013;8:69193.
17. Ozgur T, Tutanc M, Zararsiz I, Motor S, Ozturk OH, Yaldiz M, et al. The protective effect of ebselen on radiocontrast-induced nephrotoxicity. *Ren Fail* 2012;34:991-7.
18. Izquierdo MJ, Cavia M, Muñiz P, de Francisco AL, Arias M, Santos J, et al. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2012;13:159.

19. Ari E, Kedrah AE, Alahdab Y, Bulut G, Eren Z, Baytekin O, et al. Antioxidant and renoprotective effects of paricalcitol on experimental contrast-induced nephropathy model. *Br J Radiol* 2012;85:1038-43.
20. Mansouri E, Panahi M, Ghaffari MA, Ghorbani A. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on oxidative stress induced by diabetes in rat kidney. *Iran Biomed J* 2011;15:100-6.
21. Stefanska J, Pawliczak R. Apocynin: molecular aptitudes. *Mediators Inflamm* 2008;2008:106507.
22. Ahmad A, Mondello S, Di Paola R, Mazzon E, Esposito E, Catania MA, et al. Protective effect of apocynin, a NADPH-oxidase inhibitor, against contrast-induced nephropathy in the diabetic rats: a comparison with n-acetylcysteine. *Eur J Pharmacol* 2012;674:397-406.
23. Alp H, Varol S, Celik MM, Altas M, Evliyaoglu O, Tokgoz O, et al. Protective effects of beta glucan and glioclazide on brain tissue and sciatic nerve of diabetic rats induced by streptozotocin. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:230342.
24. Koc E, Reis KA, Ebinc FA, Pasaoglu H, Demirtas C, Omeroglu S, et al. Protective effect of beta-glucan on contrast induced-nephropathy and a comparison of beta-glucan with nebulivol and N-acetylcysteine in rats. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:658-65.
25. Toprak O, Cirit M, Tanrisev M, Yazici C, Canoz O, Sipahioglu M, et al. Preventive effect of nebulivol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:853-9.
26. Avcı E, Yeşil M, Bayata S, Postacı N, Arikan E, Cirit M. The role of nebulivol in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11:613-7.
27. Günebakmaz O, Kaya MG, Koc F, Akpek M, Kasapkara A, İnanc MT, et al. Does nebulivol prevent contrast-induced nephropathy in humans? *Clin Cardiol* 2012; 35:250-4.
28. Hsu DZ, Li YH, Chu PY, Periasamy S, Liu MY. Sesame oil prevents acute kidney injury induced by the synergistic action of aminoglycoside and iodinated contrast in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2532-6.
29. Lee HC, Sheu SH, Liu IH, Lee CC, Hsieh CC, Yen HW, et al. Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity. *J Nephrol* 2012;25:56-62.
30. Li G, Yin L, Liu T, Zheng X, Xu G, Xu Y, et al. Role of probucol in preventing contrast-induced acute kidney injury after coronary interventional procedure. *Am J Cardiol* 2009;103:512-4.
31. Yıldız M. Intensive care, heart failure and melatonin. *Koşuyolu Heart J* 2007;11:11-2.
32. Gazi S, Altun A, Erdogan O. Contrast-induced nephropathy: preventive and protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 2006;41:53-7.
33. Duan BJ, Huang L, Ding H, Huang WY. [Curcumin attenuates contrast-induced nephropathy by upregulating heme oxygenase-1 expression in rat]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2013;41:116-20.
34. Buyuklu M, Kandemir FM, Ozkaraca M, Set T, Bakirci EM, Topal E. Protective effect of curcumin against contrast induced nephropathy in rat kidney: what is happening to oxidative stress, inflammation, autophagy and apoptosis? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:461-70.
35. Onbasili AO, Yenicirigli Y, Agaoglu P, Karul A, Tekten T, Akar H, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007;93:698-702.
36. Rahman MM, Haque SS, Rokeya B, Siddique MA, Banerjee SK, Ahsan SA, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast induced nephropathy after coronary angiogram. *Mymensingh Med J* 2012;21:292-9.
37. Akgüllü C, Saruhan T, Eryılmaz U, Boyacıoğlu M, Onbaşıllı OA, Meteoğlu I, et al. The first histopathological evidence of trimetazidine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ren Fail* 2014;28.