

**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
ANKARA**



**KORONER ANJİYOĞRAFİ YAPILMIŞ OLAN HASTALARDA KONTRAST NEFROPATİ
GELİŞİMİNİ ERKEN DÖNEMDE SAPTAMADA NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİN VE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Ziya APAYDIN

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN**

**Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Hasan Fehmi TÖRE**

Ankara 2014

Çalışmamıza, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından, 31.10.2013 tarihinde 311020131 sayılı karar ile Etik Kurul onayı verilmiştir.

KABUL VE ONAY	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖNSÖZ	IV
KISALTMALAR	V
TABLOLAR	VII
ŞEKİLLER VE REAKSİYONLAR	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI	3
2.1.1. Ateroskleroz patofizyolojisi	4
2.1.2. Endotel disfonksiyonu	4
2.1.3. KAH risk faktörleri	6
2.1.3.1 Lipoproteinler	6
2.1.3.2 Hipertansiyon	7
2.1.3.3 Sigara	8
2.1.3.4 Diyabetes Mellitus	9
2.1.3.5 Yaş ve Cinsiyet	10
2.1.3.6 Obezite	10
2.1.3.7 Fiziksel inaktivite	11
2.1.3.8 Metabolik Sendrom	12
2.1.3.9 Ailede Koroner Arter Hastalığı Öyküsü	12
2.2. KORONER ANJİYOGRAFİ	12
2.3. İYOTLU KONTRAST MADDELER	14
2.3.1. Tarihçe	14

2.3.2. Yapı ve sınıflandırma	15
2.3.3. Farmakokinetik	18
2.4. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ	18
2.4.1. Tanım	18
2.4.2. Renal fonksiyonun belirlenmesi	19
2.4.3. Kontrast madde nefropatisi insidansı	20
2.4.5. Kontrast madde nefropatisi patogenezi	20
2.4.6. Risk faktörleri	22
2.4.6.1. Hasta ile ilişkili risk faktörleri	22
2.4.6.2. İşlem ile ilişkili risk faktörleri	24
2.4.7. Risk skorlaması	24
2.4.8. Kontrast madde nefropatisi kliniği	26
2.4.9. Kontrast madde nefropatisi prognozu	26
2.5. NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL)	27
2.6. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA)	28
3. HASTALAR VE METOT	30
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	48
7. ÖZET	50
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKLAR	53
10. ÖZGEÇMİŞ	74

ÖNSÖZ

Öğrenciliğim ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana tıp etiğini öğreten, kendileri ile çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hasan Fehmi Töre, tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN, sayın Doç. Dr. Ebru AKGÜL ERCAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Berkay EKİCİ, sayın Uzm. Dr. Utku KÜTÜK, sayın Uzm. Dr. Aslı TANINDI'ya, Uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım sayın Dr. Alparslan Kılıç, sayın Dr. Murat UĞURLU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Gerek tıp hayatımda ve tez çalışmamda gerekse sosyal hayatımda her anlamda bana sonsuz destek veren Yrd. Doç. Dr. Ali Kemal OĞUZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimyasal verilerinin çalışılmasında ve gerekli malzemelerin temininde yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ, sayın Dr. Sedat ÖZDEMİR ve tüm biyokimya laboratuvar ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca emeklerini esirgemeyen, sevgileriyle hep yanımda hissettiğim canım babam, annem, kardeşlerim ve varlığıyla bana yaşama sevinci veren halama sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ziya APAYDIN

KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AKS	: Akut koroner sendrom
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AÖ	: Aile Öyküsü
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
AS	: Ateroskleroz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cHCO₃	: Aktüel bikarbonat
CX	: Circumflex
dk	: Dakika
DKY	: Diyastolik kalp yetersizliği
dL	: Desilitre
DM	: Diabetes mellitus
E	: Erkek
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
eGFH	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
g	: Gram
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HCO₃	: Bikarbonat
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hgb	: Hemoglobin
HL	: Hiperlipidemi
hsCRP	: Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
HT	: Hipertansiyon
İMA	: İskemi modifiye albumin
K	: Kadın
KAH	: Koroner arter hastalığı

KBH	: Kronik böbrek hastalığı
Kg	: Kilogram
KMN	: Kontrast madde nefropatisi
Kr	: Kreatinin
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
L	: Litre
LAD	: Left anterior descending
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
M²	: Metrekare
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MEq	: Miliekivalan
Mg	: Miligram
MI	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa
NGAL	: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
PLT	: Platelet
PKG	: Perkutan koroner girişim
VKİ	: Vücut kitle indeksi
TG	: Trigliserid

TABLÖLAR

Tablo I	: Kontrast Maddelerin Sınıflandırılması
Tablo II	: KMN Patogenezi
Tablo III	: Madde Nefropatisi Gelişim Risk Skoru Hesaplamasında Kullanılan Risk Faktörleri ve Karşılık Gelen Skor Değerleri
Tablo IV	: Risk Skoru, Karşılık Gelen KMN ve Diyaliz Riski
Tablo V	: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Bilgileri
Tablo VI	: Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması
Tablo VII	: Nefrotoksisite Belirteçlerinin Alınma Saatleri
Tablo VIII	: Nefrotoksisite Belirteçleri Ve Kullanılan Kontrast Oranları
Tablo IX	: Nefrotoksisite Belirteçlerinin Wilcoxon Testi İle Değerlendirilmesi

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : Kontrast Maddelerin Kimyasal Yapısı
- Şekil 2** : KMN Patogenezi
- Şekil 3** : Hasta ve Kontrol Grubunun DM, HT, Sigara ve HPL Oranları
- Şekil 4** : Hastalardan Bakılan Nefrotoksisite Belirteçlerinden NGAL, İdrar Kreatinin ve BUN'un Takip ve Yükseliş Grafiği
- Şekil 5** : Hastalardan Bakılan Nefrotoksisite Belirteçlerinden İMA ve Kreatinin Takip ve Yükseliş Grafiği
- Şekil 6** : 0.Saat İMA (Giriş İMA) Ve 6.Saat İMA Arasında Spearman's Rho İle Korelasyon Analizi
- Şekil 7** : 0.Saat NGAL (Giriş NGAL) Ve 6.Saat NGAL Arasında Spearman's Rho İle Korelasyon Analizi
- Şekil 8** : 0. Saat Kreatinin (Giriş Kreatinin) Ve 48. Saat Kreatinin Arasında Spearman's Rho İle Korelasyon Analizi
- Şekil 9** : 48. Saat Kreatinin Değerleri Ve Verilen Kontrast Madde Arasında Spearman's Rho İle Korelasyon Analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada insan hayatını en çok tehdit eden ve ölüme sebep olan neden kardiyovasküler hastalıklardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün açıkladığı sağlık raporuna göre dünyada yılda 17,1 milyon kişi kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölmektedir ¹. KAH olmayanlarda yaşam boyu kardiyovasküler risk 40 yaşındaki erkekler için % 49, aynı yaştaki kadınlar için % 32 olarak bulunmuştur. 70 yaşındaki erkeklerde yaşam boyu kardiyovasküler risk % 35 iken kadınlarda % 24'tür ². Kardiyovasküler mortalitenin Türkiye'deki oranları konusundaki tahminlerimiz Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması sonuçlarına dayanmaktadır. TEK HARF çalışmasında 12 yıllık izlem verileri KAH mortalitesinin 45-74 yaş grubunda erkeklerde % 8,2, kadınlarda % 4,3 olduğunu bildirmiştir ³.

KAH mortalite ve morbidite üzerinde bu kadar önemli bir noktadayken teşhis ve tedavisi daha da önemli bir hale gelmektedir. Hiç şüphesiz ki invaziv olmayan ya da yarı invaziv birçok yeni görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesine karşın, koroner arter hastalığının değerlendirilmesi, tanı ve tedavisinin yönetiminde halen altın standart yöntem KAG'dir ⁴. Koroner anjiyografinin kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde bu derece önemli bir yere gelmesi doğal olarak kullanım sıklığını ve yaygınlığını arttırmıştır. Bu durumda komplikasyonların görülme sıklığında artışa sebep olmuştur. En önemli komplikasyonlardan biride kontrast nefropatidir. Kontrast madde kullanılan tüm girişimler arasında ise koroner anjiyografi ve perkutan koroner girişimler (PKG) en yüksek kontrast nefropati oranları ile ilişkili bulunmuştur ⁵.

KMN, hastanede gelişen akut böbrek hasarı nedenleri içinde, en sık görülenlerden birisi olarak bildirilmiştir ⁶. Üzerinde yapılan çok sayıdaki araştırmaya rağmen, KMN'nin gelişme mekanizması henüz kesin olarak bilinmemekte ve tedavisi ağırlıklı olarak destekleyici tedbirlerden oluşmaktadır. Bir başka önemli sorunsu KMN gelişiminde renal hasarı erkenden gösterecek duyarlı ve özgül bir belirtecin halen tanımlanamamasıdır. Günlük pratikte halen kullanılan serum kreatinin düzeyi ve GFH ile KMN tanısı ancak 48-72 saat arasında konabilmektedir. Bu gecikme özellikle KAG işlemi sonucu tıbbi tedavi kararı alınan ve erken dönemde taburcu edilen çok büyük bir hasta gurubunda KMN riskini tespit etmeyi imkansız hale getirmektedir. Tüm hastaları işlem sonrası 48-72 saat takip etmekse sağlık giderlerini önemli ölçüde arttıracak, hastane yatak kapasitelerini zorlayacak ve iş gücü kaybına sebep olacaktır. Ayrıca erken dönemde KMN tanısını koymak riskli hastalara destek tedavisini hemen başlama ve tablonun ilerleyerek akut böbrek yetmezliğine

dönüşmesini engelleme açısından da oldukça önemlidir. Bütün bu sebepler KMN tanısını erken dönemde tespitinin önemini arttırmaktadır.

NGAL nefrotoksik ve iskemik hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübülleri ve idrarda birikir ⁷. Böylece NGAL akut renal hasar için erken sensitif ve non invaziv bir belirteç özelliği kazanır ⁸.

Akut iskemik durumlarda, Albüminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve İMA olarak isimlendirilir ⁹.

Biz bu çalışmada koroner anjiyografi yapılarak kontrast madde verilen ve işlem öncesi böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda (MDRD'ye göre hesaplanan GFR değeri > 60 ml/dk) erken dönemde KMN tanısını tespit etmede üriner NGAL ve serum İMA kullanımını araştırdık. İMA iskemiyi gösteren, NGAL ise akut renal hasar tespiti için erken bir belirteç olsa da özellikle KAG sonrası kontrast nefropati tespiti için ikisi içinde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmayla KMN tanısını erken dönemde sensitif olarak koyan bir belirteç tespit ederek, tanı konamayan hasta sayısını minimize etmeyi ve hastalara erken tedavi olanağı sağlayarak mortalite ve morbiditeyi azaltmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı, insanları en üretken çağında bile etkileyen kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Pek çok ülkede en başta gelen ölüm edenlerinden olup, aynı zamanda da yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir. KAH tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır. Elde edilen tüm gelişmelere rağmen halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır ¹⁰.

Koroner arter hastalığının en sık nedeni aterosklerozdur ^{11, 12}. Bugün bilinmektedir ki; ateroskleroz daha fetal dönemde iken özellikle hiperkolesterolemik anne fetüslerinde başlamaktadır. Ateroskleroza genetik bir yatkınlık olmakla birlikte aterosklerotik kardiyovasküler hastalık sonradan kazanılır ve aterosklerozun hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan klinik sonuçları kısmen önlenemez ¹³. Bugün için KAH'a ait tanımlanmış pek çok geleneksel risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin saptanması ve tedavisi, asemptomatik bireylerde koroner arter hastalıklarının önlenmesi ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde ise tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir ¹⁴. Kan akımındaki azalma iskemi gelişimine neden olur. İskemi ise; angina pectoris, myokard enfarktüsü, kronik iskemik kalp hastalığı ve ani kardiyak ölüme neden olur. Bu hastalıkların, uzun yıllar süren sinsi bir prodrom safhası vardır ¹¹. Bu aşamada koroner arter hastalığının (KAH) tanısı büyük önem taşımaktadır. Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların bir kısmına koroner arter hastalığı şüphesi ile noninvaziv testler yapılmaktadır ¹⁵. Noninvaziv tanı yöntemleri elektrokardiyografi (EKG), egzersiz EKG, ekokardiyografi (EKO), farmakolojik stres EKO, nükleer kardiyolojik yöntemler ve son zamanlarda yaygın olarak kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile magnetik rezonans (MR) anjiyografidir ^{15, 16}. Yapılan testlerin sonuçları koroner arter hastalığı lehine yorumlanan hastalara koroner anjiyografi planlanmaktadır ¹⁷.

KAH tanısında altın standart konvansiyonel anjiyografidir. Konvansiyonel anjiyografinin en önemli avantajları yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip olması, hemodinamik değerlendirmeye olanak sağlaması, balon dilatasyon ve koroner stent uygulama gibi terapötik işlemlere olanak vermesidir ¹².

2.1.1. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz primer olarak elastik arterlerin intimasını etkiler. Aterosklerotik lezyonlar uzun yıllar içinde gelişir ve pek çok safhadan geçerler. Aterosklerotik süreç temelde, bilinen risk faktörlerinin endoteli bozmasıyla birlikte başlar. Damar içi hemostaz ve hemostazın düzenlenmesinde temel bir fonksiyon gören endotel hücrelerinin disfonksiyonu bu hücrelerin AS'ye karşı koruyucu özellikteki maddeler üretme yeteneğini azaltır. Buna karşılık, aterosklerotik süreci tetikleyen adhezyon moleküllerinin ve kemoatraktanların salgılanması artar. Aterosklerotik plağın oluşumunda ve komplike olmasında yüzey proteinleri çok önemlidir. Bu sürecin önemli hücreleri olan endotel, lökosit ve trombosit yüzeylerinde beliren inflamasyon ve trombozun ortaya çıkışında katkısı olan bu önemli proteinler başlıca 3 grupta toplanabilirler; Selektinler, İmmunoglobulin üst ailesi ve İntegrinler ¹⁸. Ayrıca reaktif oksijen türleri de AS'de önemli rol alırlar. Kronik bir süreç olan AS'de plağın oluşumunda, yüksek riskli hale gelişinde ve trombüs oluşumunda da bu reaktif oksijen türleri etkili olurlar. Devamlı mikrotravmaya maruz kalan ostium, bifurkasyon bölgesi ve damarların kıvrılma yerleri, endotel disfonksiyonunun ilk görüldüğü damar kısımlarıdır. Endotel disfonksiyonu ile birlikte intimal kalınlaşma, inflamasyon, immün yanıtlar, lipoprotein oksidasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit aktivasyonu AS patogeneğinde rol oynayan temel mekanizmalardır ¹⁹.

2.1.2. Endotel Disfonksiyonu

Aterojenik uyarılar endotel yapı ve fonksiyonunda adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilir; plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, kan lökositlerine adhezyon kapasitesinin artması, protrombotik ve antitrombotik faktörler, büyüme uyarıcıları ve inhibitörleri, vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında lokal dengesizlikler gibi. Topluca endotel disfonksiyonu olarak adlandırılan bu olaylar AS'nin başlama, ilerleme ve klinik olarak komplike olmasında oldukça önemlidirler ²⁰. Vasküler endotelium bir takım vazodilatatör maddelerin sentez yeridir. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatatör sentezinde bozulmanın yanında prokoagulan ve vazokonstriktör madde salınımında da artış olur. İnsülin endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda NO salınımındaki azalma endotel fonksiyon

bozukluğunun temel nedenini oluşturmaktadır. NO guanil siklazı aktive ederek vazodilatasyon sağlar. Ayrıca interlokin-1 (IL-1), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), monosit kemotaktan protein1 (MCP1) gibi sitokinleri baskılayarak lökosit ve trombosit adezyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirini etkileyerek reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını sağlar. Ortaya çıkan bu reaktif oksijen radikalleri, NO ile peroksinitrit oluşturmak üzere reaksiyona girerler ve NO' in tükenmesine yol açarlar. NO' in bu fonksiyonları bozulduğunda intimaya monosit adezyonu, düz kas hücre migrasyonu ve bunun sonucunda makrofaj köpük hücreleri oluşumu başlar. Böylelikle ateroskleroz süreci tetiklenmiş olur. Diyabette görülen hiperglisemi, serbest yağ asit salgılanmasındaki artış ve insülin direnci; endotel üzerindeki olumsuz etkilerini NO'nun sentezini baskılayarak ya da yıkımını artırarak yapar ²¹. NO ayrıca trombosit adezyonunun ve trombositlerin damar duvarıyla olan ilişkilerini inhibe eder ve prostasiklinin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini artırır. İnsülin direnci ile endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma şeklinde

öngörülen endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde insülin direnci varlığı anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermiştir ²². Bu çalışmalarda insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasında saptanan ilişkinin, tabloya eşlik eden hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Buna karşın bu risk faktörlerinin endotel disfonksiyonuna katkıları göz ardı edilemez. İnsülin direnci, hiperinsülinemi obezite, yüksek trigliserid (TG) ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL), HT ve artmış reaktif oksijen radikalleri üretimini kapsayan MS komponentleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Endotelin 1 endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Hiperinsülinemi endotel hücresinde endotelin 1 sentezini arttırmakta, artan endotelin 1 düzeyi ile insülin direnci ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır.

2.1.3. KAH risk faktörleri

2.1.3.1 Lipoproteinler

Hücre membranlarının yapısal komponenti, steroid hormonların ve safra asitlerinin öncülü olan kolesterol, diyetle alınabildiği gibi, % 10-20'si karaciğerde olmak üzere başka hücrelerde de sentezlenebilir. Lipidler, plazmada taşınabilmeleri için bağlandıkları hidrofilik yapıdaki apoproteinler (Apo) ile lipoprotein denilen yapıları oluştururlar. Lipoproteinler ultrafiltrasyon ile ayrımlarına göre: şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), ara dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), lipoprotein-a (Lp-a) şeklinde adlandırılırlar. Kolesterolün büyük bölümü LDL ile taşınmaktadır; endojen trigliseridler ise esas olarak VLDL ile taşınırlar. Kolesterolün ekstrahepatik dokulardan karaciğere tersine nakledilmesi ise HDL ile gerçekleşir. Plazmada total kolesterol ile onun ana komponenti olan LDL kolesterol, KAH için bağımsız risk faktörlerindedir ve epidemiyolojik çalışmalar HDL kolesterol düzeyinin KAH ile ters orantılı olduğunu göstermiştir ²³.

Kardiyovasküler risk faktörleri konusunda ülkemizde yapılmış en kapsamlı çalışma olan TEKHARF çalışmasının sonuçlarına göre, toplumumuzun % 25'inde total kolesterol düzeyleri 200 mg/dl üzerinde olup, kadınların % 9,8'inde, erkeklerin % 14,8'inde hipertrigliseridemi saptanmıştır ²⁴. Plazma kolesterolünün büyük kısmını LDL kolesterol oluşturur ve aterosklerotik plaktaki kolesterolün kaynağı da LDL kolesteroldür. LDL, VLDL kolesterol, şilomikronlar ve Lp-a aterojenik potansiyele sahip lipoproteinlerdir. HDL kolesterol, kolesterolün geri transportunu sağlayarak aterosklerozdan koruyucu etki yapar. Genetik faktörler, lipoprotein metabolizmasını etkileyerek aterosklerozun oluşumunda ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Kanda lipoproteinlerin plazma seviyeleri ve metabolizmaları, yüzeylelerinde bulunan apolipoproteinler tarafından belirlenmektedir. Apolipoproteinlerin A, B, C, D, E tipleri ve bu tiplerin çok sayıda alt tipleri bulunmaktadır. Apolipoprotein (Apo) B' nin, apo B-100 ve apo B-48 alt grupları içinde ateroskleroz patogeneğinde esas rol oynadığı bildirilen apo B-100' dur. Apo B-100, LDL ve VLDL lipoproteinlerinde yüksek oranda bulunur. Son yıllarda apo B'nin genetik varyasyonlarının Ateroskleroz oluşmasında rol oynadığı, plazma apo A-1 ile LDL ve VLDL' de bulunan apo B-100 düzeylerinin, KAH'na olan eğilimin önceden belirlenmesinde total plazma lipid veya lipoprotein düzeylerinden daha üstün göstergeler olduğu ve plazma apo A-1 düzeyi ile önemli KAH arasında negatif ilişki bulunduğu bildirilmiştir ²⁵.

Apolipoproteinlerdeki genetik dağılımın, KAH'nın gelişiminde ve ilerlemesindeki kişiler arasındaki değişiklikleri belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğu literatürde bildirilmiştir ²⁶. Apo E LDL-kolesterol reseptörleri için ligand olarak görev yapan ve bu reseptörlerle etkileşimi sonucu çeşitli vücut hücrelerindeki kolesterol ve diğer lipidlerin taşınmasında görev alan bir plazma proteindir. Apo E4 seviyelerinin, yüksek plazma total ve LDL kolesterolü ve KAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ²⁷. Bu bilgilere ek olarak okside-LDL' nin makrofajlarda kolesterol toplanmasına neden olarak proaterojenik özellik gösterdiği bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, plazma HDL kolesterol düzeyi ile daha sonra KAH geliştirme potansiyeli arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir ²⁸. Bu tersine ilişki hem erkekler, hem de kadınlar için geçerli olup, KAH olan kişilerde de asemptomatik bireyler kadar güçlüdür. Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi KAH riskini % 2-3 artırmaktadır ²⁹. KAH için düşük (< 40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (> 60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda bildirilmiştir ³⁰.

2.1.3.2 Hipertansiyon

Hipertansiyon, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların % 35' inden hipertansiyon sorumludur. KAH, hipertansif kişilerde, normotansiflere göre 2-3 kat daha fazla olarak görülmektedir. Hipertansiyon, kadın ve erkeklerde, akut Mİ riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg' lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla % 40 ve % 37 arttırmaktadır ³¹. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda, güçlü şekilde etkileşir. Hipertansiyon, normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında aterosklerozu uyarmaz; tek başına aterojenik değildir. Total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dl'nin altında olduğu toplumlarda, hipertansiyonu olan kişilerde aterosklerotik olaylar seyrekir ³². HT' u olan ve akut Mİ geciren hastalarda, infarktüs sonrası sessiz miyokard iskemisi, angina pectoris, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu ve kardiyojenik şok gibi durumlar, normotansif kişilere göre daha fazla olarak görülmektedir. KAH olan veya KABG operasyonu yapılan hipertansif hastalarda, 5 yıllık mortalite, normotansif kişilere göre daha fazla olarak izlenmektedir. TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, hipertansiyonun Türk toplumunda kardiyovasküler mortaliteyi belirleyici en önemli faktör olduğunu ortaya

koymuştur. Sistolik hipertansiyonu olan kişilerde nabız basıncı, sistolik kan basıncının koroner olayları on gördürücü gücüne büyük ölçüde katkı yapmaktadır. Hipertansiyon lkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadın hastanın hipertansif olduğu tahmin edilmektedir ³³. Hipertansiyonun olumsuz koroner sonlanımlara neden oluşundaki muhtemel mekanizmalar, endotel fonksiyonlarının bozulması, endotelin lipoprotein geçirgenliğinin artışı, oksidatif stresin artışı, hassas plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, miyokardiyal duvar stresinin ve miyokardiyal oksijen ihtiyacının artmasını içerir. Aterosklerozun bir göstergesi olan genişlemiş nabız basıncı, KAH'nı öngördürücü bir faktör olarak önem kazanmaktadır ³⁴.

2.1.3.3 Sigara

Sigara içiciliği KAH için bağımsız, modifiye edilebilir risk faktörlerindedir. Cinsiyet ve yaş ayırımı göstermeksizin, tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile KAH arasında gcl bir ilişki gösterilmiştir. Sigara dumanı nitrojen oksitler ve organik hidroperoksitler gibi lipoproteinlere direkt olarak etki edebilen oksidanlar içerir. Bu oksidanlar eş zamanlı olarak solunum yollarındaki fagositik hücreleri de aktive ederek, endojen oksidanların üretimini arttırmaları. Böylece LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonuna neden olabilirler. Okside LDL kolesterol partikülleri, "scavenger" reseptörler aracılığı ile makrofajlar tarafından fagosite edilerek, aterosklerotik lezyonların gelişiminde öncül yapılar olan köpük hücrelerinin oluşumuna neden olurlar. Sigara içenlerde KAH riski artışından, koagülopatiler, arter duvarı hasarı, kan lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarındaki değişiklikler ile lipid peroksidasyonundaki artış ve serum antioksidan düzeylerindeki azalma sorumlu olarak gösterilmiştir ³⁵.

Sigara nlenebilir ölümlerin % 50'sinden sorumludur ve bu ölümlerin yarısı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır ^{36, 37}. Pasif iiciliğinde koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiştir ^{38, 39}. Sigarayı bırakmak kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Sigarayı bıraktıktan sonra ilk yılda bile riskin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir, birkaç yıl sonra ise risk sigara içmeyenlerle aynı düzeye gerileyebilmektedir ^{40,41}.

2.1.3.4 Diyabetes Mellitus

Diyabet, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. KAH gelişme riskini erkeklerde iki, kadınlarda dört kat artırır^{30, 42}. Mİ hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, Mİ geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır⁴³. Tip 2 diyabetes mellitusu olan bir hasta Mİ geçirdiğinde bu hastaların sağ kalım prognozu, diyabeti olmayan koroner arter hastalarından çok daha kötüdür^{44, 45}. Diyabetes mellitusta görülen kardiyovasküler mortalitedeki artıştan makrovasküler hastalıklar sorumlu olarak görülse de birçok araştırmada vasküler hastalığı olmayan diyabetik hastalarda da sistolik veya diyastolik disfonksiyon gelişebileceği görülmüştür⁴⁶. Diyabet, endotel disfonksiyonuna neden olarak koroner kan akımında bozukluklara neden olmaktadır⁴⁷. Hücre dışı matriksi etkileyerek, sol ventrikülde gevşeme kaybına sebep olabilir⁴⁸. Mikrovasküler bozukluklar da diyabette kardiyomiyopatiye sebep olabilirler⁴⁹. Diyabetik hastalarda angina pectoris, akut Mİ, konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve aterosklerozla ilişkili bozuklukların, diyabetik olmayan kişilere göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir²⁹. Diyabetiklerde ateroskleroz riskinin artması bu komplikasyonların gelişmesinde önemli bir rol oynasa da koroner dışı faktörlerin de bu bozukluklara neden olabildiği gösterilmiştir⁵⁰. Bu veriler, diyabette oluşan başka değişikliklerin kontraktıl fonksiyonu baskılayıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Akut Mİ'den sonra gelişen KKY ve diyabetik kardiyomiyopati, hastalarda glisemik kontrolün derecesine bağlıdır. Ayrıca, diyabetik hastalarda KAH olmaksızın gelişen kardiyak kontraktıl disfonksiyon, yine hipergliseminin kontrol altına alınması ile düzeltilebilmektedir. Tüm bu veriler, kalbin enerji elde etmek için kullandığı kaynağın kalbin kontraktıl fonksiyonunu etkilediğini göstermektedir. Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid, artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp-a konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivator inhibitör-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir⁵¹. TEKHARF çalışmasında diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetik olmayan Türk toplumunda, KAH için önemli bağımsız bir etken olduğu ortaya konulmuştur³³. Yoğun glisemik kontrolün makrovasküler sonlanma noktalarını azalttığına dair güçlü kanıtlar olmamasına rağmen, diyabetik hastalarda yoğun

lipid kontrolü KAH riskini azaltmaktadır. HbA1c'de % 1 oranındaki azalma mikrovasküler komplikasyonların gelişmesini % 30 oranında azaltmaktadır ⁵².

2.1.3.5 Yaş ve Cinsiyet

KAH insidansı ve prevalansı yaş ile artar. Bu nedenle yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir. Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen KAH'dan ölüm oranı ileri yaşlarda her dekada artış gösterir. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 35-55 yaşları arasında KAH'dan ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma postmenapozal dönemde, Mİ sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedinci sekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır ⁵³. Cinsiyetin KAH riski üzerindeki etkisi kolesterole bağımlıdır. Premenapozal dönemle uyumlu olarak KAH'dan koruyucu en olası faktörün östrojen olduğu düşünülmektedir. Menopozla birlikte LDL kolesterol düzeyleri yükselmeye başlar. HDL kolesterolde ise artma durur veya bir miktar azalma izlenir ⁵⁴. Böylece LDL/HDL oranı artar. Prematür veya cerrahi olarak oluşturulmuş menapozun, KAH oluşma riskinde belirgin artışa yol açtığı bilinmektedir ⁵⁵.

2.1.3.6 Obezite

Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. TEKHARF çalışmasına göre, ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür ⁵⁶. TEKHARF çalışmasında, beden kütle indeksi (BKİ) ile klasik risk faktörleri arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada, BKİ ve bel çevresinin en önemli ilişki gösterdiği risk faktörü kan basıncı olup, bu iki parametre kan basıncının güçlü bir belirleyicisidir. Trigliserid değerleri, total kolesterol/HDL oranı ve HDL düzeyleri ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bel çevresinin sırasıyla diyastolik ve sistolik kan basıncı, apoprotein C III, trigliserid, apoprotein B, LDL kolesterol, kan şekeri, sigara, HDL ve fizik aktivite ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir ⁵⁷. Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü kümelenmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması, bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının

sorgulanmasına yol açmıştır. Konvansiyonel risk faktörlerinin yanısıra, CRP düzeylerinin de obezite ile arttığı ve ülkemizde de KAH için risk faktörü olduğu gösterilmiştir ⁵⁸. Ancak Framingham çalışmasında bütün bu değişkenler için düzeltme yapıldığında da obezite bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır ⁵⁹. Framingham kohortunda BKİ’de her birim artış koroner mortaliteyi % 4-5 arttırmaktadır. TEKHARF çalışmasında ise BKİ’de her birim artışın, erkeklerde ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olayları % 9 arttırdığı gösterilmiştir. Abdominal obesitenin, insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, metabolik sendromun bir parçası olduğu ve koroner arter hastalığı için artmış risk göstergesi olduğu bilinmektedir ⁶⁰. Yağın dağılımının daha çok kadınlarda olduğu gibi bacak ve kalça bölgesinde odaklanması ise, bu bölgedeki yağın karındaki kadar metabolik olarak aktif olmaması nedeniyle daha az koroner risk oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda obezitenin dağılımı kadar derecesinin de önemli olduğu gösterilmiştir.

2.1.3.7 Fiziksel inaktivite

Fiziksel inaktivite KAH için bağımsız bir risk faktörüdür ve kardiyovasküler riski ortalama olarak iki kat artırır. Düzenli yapılan egzersiz düzeyi ile kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında düzeye bağlı bir ilişki mevcuttur ⁶¹. Fiziksel aktivite, yağ dokusunu ve kan basıncını azaltırken, glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi arttırmaktadır ⁶². Fiziksel aktivitenin, insanlarda koroner anjiyografi ile tespit edilen aterosklerozun ilerlemesini engellediği gösterilmiştir ⁶³. Düzenli fiziksel aktivite ile BKİ azalmakta, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır ⁵³. Düzenli fiziksel aktivite, KAH gelişiminde hem primer, hem sekonder korunmada rol oynar ve KAH gelişimi ile birlikte olan risk faktörlerinin çoğunu olumlu yönde etkileyerek, indirekt yoldan kardiyovasküler sağlığa fayda sağlar. Fibrinojen, düşürülebilirse KAH riskini azalttığı kanıtlanmış risk faktörlerinden biridir. Kronik dinamik egzersiz ile fibrinojen düzeylerinde değişiklikler meydana gelir. Düzenli egzersizin, fibrinolitik sistemi belirgin olarak etkilediğini ve bunun da kardiyak olaylardaki azalmaya katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Düzenli egzersizin, fibrinojen ve PAİ-1 gibi KAH için tanımlanmış risk faktörlerinin düzeylerini azalttığı ve trombosit aktivasyonunda azalma meydana getirdiği bildirilmiştir. Sağlıklı yaşlı bireylerde 6 ay boyunca uygulanan yoğun dinamik egzersiz programının, hemostatik parametrelerde

anlamli düzelmelere neden olduğu; fibrinojeni % 13, PAİ-1'i % 58 oranında azalttığı gosterilmiştir ⁶⁴.

2.1.3.8 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom terimi, patofizyolojik olarak insülin direnci zemininde gelişen spesifik bir grup kardiyovasküler risk faktörünün bir arada toplanmasıyla ortaya çıkan klinik durumu tanımlar. Bu risk faktörlerinin her biri KAH riskini artırırken, birçok çalışmada bunların sinerjik etki oluşturdukları gözlenmiştir. Metabolik sendromlu hastalar, prematür KAH riski için artmış risk taşırlar. Metabolik sendrom prevelansı 20 yaş ve üzeri hastalarda ortalama % 23,7 iken, ileri yaşlarda bu oran % 43,5 gibi oldukça yüksek dzeyelere çıkmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda % 31, bozulmuş açlık glukozu olanlarda % 71 ve Tip 2 diyabetes mellitusu olanlarda ise % 86 oranında metabolik sendrom tespit edilebilmektedir ⁶⁵.

2.1.3.9 Ailede Koroner Arter Hastalığı yks

NCEP ATP III'e göre ailede erken KAH yks olması, modifiye edilemeyen KAH risk faktörlerindedir. KAH için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir akrabada erken yaşta KAH yks olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce prematür KAH gelişiminin olması, o kişide aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır. Erken yaşta KAH olan yakın sayısı arttııka veya ailede KAH başlangıç yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar ³⁰.

2.2 KORONER ANJİYOGRAFİ (KAG)

Arteriyel yolla koroner arterlere ulaşılarak kontrast madde verilip sineanjiografik olarak görüntü elde edilmesi işlemine KAG denilmektedir ⁶⁶. Bu yöntemle sadece koroner

arterler değil kalp boşlukları, aorta, pulmoner venler ve periferik damarlar atheroskleroz, anomali ve darlık için incelenebilir ve kardiyovasküler hemodinamik parametreler (basınç, kardiyak debi, oksimetri) hesaplanabilir ⁶⁷. İnvaziv olmayan ya da yarı invaziv birçok yeni görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesine karşın, koroner arter hastalığının değerlendirilmesi, tanı ve tedavisinin yönetiminde halen altın standart yöntem KAG'dir ⁶⁸. Kesin rakamlar bilinmemekle birlikte Türkiye' de 20 yaş üzerinde olan yaklaşık 45 milyon kişiye 225.000 KAG, 70.000 perkütan girişim hedeflenmektedir. Yıllık %1-1.5 nüfus artış hızıyla 10 yıl sonra hedefler 250.000-300.000 ve 80.000-85.000'e yükselecektir. Bu hedeflerin 120-150 merkezle sağlanabileceği düşünülmektedir. Buna göre yeni invaziv kardiyoloji birimlerinin kurulması gerekecektir ⁶⁹. Sadece Birleşik Devletlerde yılda yaklaşık 1,5-2 milyon KAG yapılmaktadır ve acil hasta bakım hizmeti sunan hastanelerin % 25'inde KAG imkanı vardır ^{70,71}.

Mason Sones 1958 yılında ilk kez selektif KAG işlemini gerçekleştirmiştir ⁷². Sones, kendi adı ile anılan özel bir kateteri ile brakial arteriyel ponksiyonla sol ve sağ koroner arterleri görüntülemiştir (Sones tekniği). Judkins'in 1967 de sol ve sağ koroner arterleri için önceden şekillendirilmiş kateterleri (Judkins kateterleri) femoral arter yolu ile kullanmaya başlaması, yeni bir tekniğin KAG alanına girmesini sağlamıştır. Teknolojik ilerlemelerle gelişen KAG, koroner arter hastalığının tanısını koymakta, patogenezini anlamakta ve doğal seyrini takipte önemli bir laboratuvar metodu haline gelmiştir. Koroner anjiyografinin yaygınlaşması ise koroner arter reperfüzyon cerrahisinin hızla gelişmesine yol açmıştır. Selektif KAG, koroner arter hastalığından başka koroner arterlerin konjenital anomalilerinin ve koroner arterio-venöz fistüllerin ortaya çıkarılmasında da önemli bir metod olmuştur. Koroner anjiyografi sadece tanı yöntemi olarak kalmamış girişimsel tedavinin uygulanmasında ve sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamıştır. Koroner anjiyografi genelde elektif (önceden planlanmış) bir tanı yöntemidir ⁷³. Acil durumlar hariç hasta KAG için uygun şekilde hazırlanmalıdır. İşlem öncesi, hastaya işlemin faydaları ve riskleri hakkında yeterli bilgi verilmeli ve hasta onam formu mutlaka alınmalıdır.

KAG ile kontrast madde enjekte edilerek sağ ön oblik (RAO), sol ön oblik (LAO) ve değişik anatomik pozisyonlarda olmak üzere 6-7 defa tekrarlanarak LMCA, LAD, CX ve RCA'nın en iyi şekilde gösterilmesi sağlanır ⁷⁰. Koroner anjiyografi için en çok sağ ve sol Judkins (JR 3.5, 4, 5, 6 ve JL 3.5, 4, 4.5, 5 ve 6), Amplatz (AR I, II, III ve AL I, II, III) ve Multipurpose (A, B, C) gibi kateterler kullanılmaktadır. Asendan aorta geniş olduğu takdirde daha yüksek numaralı kateterler tercih edilmektedir. Sol ventrikülografi yapmak

için açılı veya açısız pigtail kateterleri kullanılmaktadır. Multipurpose kateter hem koroner arterleri göstermek için hem de sol ventrikülografi için kullanılmaktadır. Ayrıca, sol ve sağ İMA'yı göstermek için özel bypass greft kateterleri mevcuttur. Koroner anjiyografi yaparken kullanılan kateter üç yan yolu bulunan, basınç ölçmeye, mayi ve kontrast madde vermeye yarayan "manifold" a bağlanır. Manifoldun diğer ucuna da kontrast maddeyi manuel olarak enjekte etmek için enjektör bağlanır. İşlem esnasında femoral artere bir arteriyel kılıf (sheath) (6 veya 7 French) yerleştirilir. Kateterlerin kalbe kolayca, herhangi bir komplikasyona (diseksiyon gibi) yol açmadan ulaşmasını sağlamak için 180 cm uzunluğunda ve ucu J şeklinde 0.038 inch çapında, teflon veya hidrofilik kaplı kılavuz tel (guidewire) kullanılır ^{74, 75}. İşlem esnasında önce koroner arterler görüntülenmeli ve sonra gerekliyse sol ventrikülografi yapılmalıdır. Kalp kapak hastalığı veya konjenital kalp hastalığı mevcut ise önce hemodinamik parametreler, kan oksijen saturasyonları ölçülmeli, sol ventrikülografi ve aortografi yapılmalı, daha sonra KAG işlemi yapılmalıdır ^{68, 76}. 60 derece LAO ve 20 derece kranial pozisyonda LMCA ostiyumu ve distal bölümü; LAD'nin orta ve distal bölümü, septal perforatörler, DI, proksimal Cx değerlendirilmelidir. 60 derece LAO ve 25 derece kaudal pozisyonda LMCA, LAD ve Cx'in proksimal kısımları daha iyi değerlendirilir. Antero-posteriyor 20 derece kranial çekimde ise LAD'nin orta bölümü, septal dalları ve DI'ler daha iyi görüntülenir. 30 derece RAO ve 20 derece kranial çekimde LAD'nin devamı ve dalları; RAO ve 25 derece kaudal pozisyonda Cx ve marginal dalları iyi değerlendirilebilmektedir ⁷⁶. 60 derece LAO açındaki görüntülemelerde RCA'nın proksimal ve orta bölümü ve AM dalı, LAO ve 25 derece kranial pozisyonda orta ve distal bölümü, 30 derece RAO pozisyonda ise orta bölümü, konus dalı ve PDA değerlendirilebilmektedir ⁷⁴.

2.3 İYOTLU KONTRAST MADDELER

2.3.1. Tarihçe

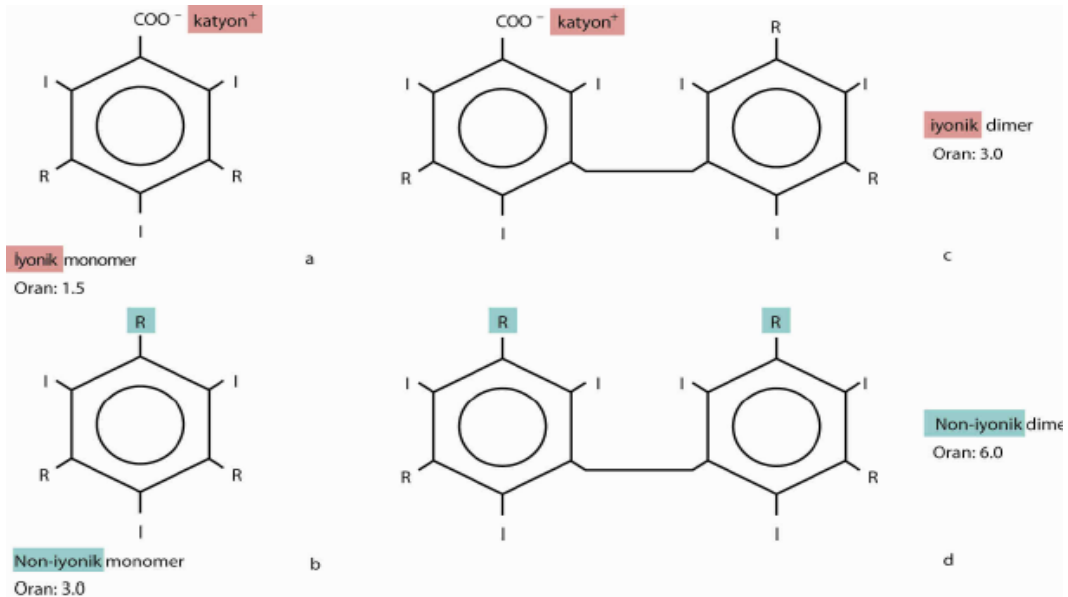
İlk kez 1923 yılında, sodyum iyot üriner sistem incelemesi için KM olarak kullanılmıştır. 1923-1963 yılları arasında, diiyodine ve triiyodine bileşikler geliştirilerek kullanılmıştır. 1970'li yıllardan sonra, yüksek osmolariteli ve iyonik KM'lerin nefrotoksik etkileri farkedilerek kullanımlarında sınırlamalar yapılmıştır. 1980 yılından sonra, hem

görüntü kalitesini arttıran hem de daha az nefrotoksik etkisi bulunan düşük osmolariteli non-iyonik KM'ler; 1990'lı yıllardan sonra da, isoosmolar non-iyonik KM'ler geliştirilmiştir. Günümüzde hemen hemen tüm merkezlerde kateter anjiyografi uygulamalarında non-iyonik düşük osmolariteli KM'ler kullanılmaktadır^{77, 78, 79, 80, 81, 82}.

2.3.2. Yapı ve Sınıflandırılma

Kateter anjiyografi işleminde radyopak madde olarak kullanılan organik iyot bileşikleri; intravenöz olarak kullanılabilen ve suda çözünen triiyodinize benzoik asit tuzlarıdır. KM'lerin kimyasal yapısı şekil 1'de gösterilmiştir^{83, 84, 85}. Osmolariteleri (yüksek osmolariteli, düşük osmolariteli, izo-osmolar), kimyasal yapısının tek ya da çift zincir içermeleri (monomerik, dimerik) ve iyonizasyonlarına (iyonize, non-iyonize) göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadırlar⁸⁴.

1. Yüksek osmolariteli iyonik monomerik kontrast maddeler
2. Düşük osmolariteli non-iyonik monomerik kontrast maddeler
3. Düşük osmolariteli iyonik dimerik kontrast maddeler
4. İzo osmolar non-iyonik dimerik kontrast maddeler



Şekil 1: Kontrast Maddelerin Kimyasal Yapısı (A. Yüksek Osmolariteli İyonik Monomerik, B. Düşük Osmolariteli Non-İyonik Monomerik, C. Düşük Osmolariteli İyonik Dimerik, D. İzoosmolar Non-İyonik Dimerik)

Osmolarite, suyun litresinde çözülmüş partiküllerin sayısınıdır. KM'ler smolaritelerine göre yüksek osmolariteli (~2000 mosm/kg), düşük osmolariteli (600-800 mosm/kg) ve izo osmolar (290 mosm/kg) olmak üzere 3'e ayrılırlar⁸⁶.

KM'lerin yan etkilerinin çoğundan yüksek osmolarite ve iyonizasyon sorumludur. İyot atomları osmolariteyi arttırlar ve KM'lerin görüntü kalitesi de molekülün iyot içeriğine bağlıdır. Ayrıca KM içindeki çözünmeyen partiküllerin potansiyel olarak nefrotoksik oldukları kabul edilmektedir. KM'lerin görüntü kalitesi ve osmotik etkileri, iyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranına göre değerlendirilir^{84, 85, 86}. KM'lerin etkinliğinin bir göstergesi olan "İyot atom sayısı / Partikül sayısı" oranı; konvansiyonel KM'lerde 3/2 iken, düşük osmolariteli KM'lerde 3, izoosmolar KM'lerde ise 6 olarak hesaplanmıştır^{84, 85}. KM'lerin osmolaritesi ve iyot miktarı nefropati gelişimi üzerinde doğrudan etkilidir⁸⁶.

KM'lerin intravenöz olarak uygulanabilirliğini etkileyen diğer önemli faktörlerde viskozite ve ısıdır. Lineer bir ilişki olmasa da, osmolarite düştükçe viskozite artmaktadır. 20°C'deki viskozite 37°C'dekinin yaklaşık iki katıdır bu yüzden intravenöz uygulama esnasında ısıları vücut sıcaklığına getirilmelidir.

İzo-osmolar non-iyonik dimerik kontrast maddeler 1980'lerde dimerik bileşik oluşturularak iyot atomunun sayısının artırılması ve her iki karboksil gruplarının iyonize olmayan gruplarla yer değiştirilmesi suretiyle elde edilen KM'lerdir. Yüksek molekül ağırlıklarından dolayı daha viskoz niteliktedirler. Osmolariteleri serumdan az olup, tuzlu su eklenerek izoosmolar düzeye getirilmişlerdir^{84, 85, 87}. Tablo I'de; radyografik işlemlerde kullanılan bazı KM'lerin jenerik isimleri, ticari isimleri osmolarite, iyonisite ve viskozite özellikleri verilmiştir^{83, 84, 85}.

Tablo I: Kontrast Maddelerin Sınıflandırılması

<i>KİMYASAL YAPI</i>	<i>JENERİK İSİM</i>	<i>TİCARİ İSİM</i>	<i>İYOT (mg/ml)</i>	<i>OSMOLARİTE (mOsm/kg)</i>	<i>VİSKOZİTE (cps) (37°C'de)</i>
Yüksek osmolariteli iyonik monomerik	Diatrizoat Sodyum%8 Meglumin%52	RENOGRAFIN-60	292,5	1420	4,0
Düşük osmolariteli non-iyonik monomerik	Diatrizoat Meglumin	Reno-M-60	282	1500	4,0
	Diatrizoat Meglumin	Hypaque 60%	282	1415	4,10
	Diatrizoat Sodyum	Hypaque 50%	300	1550	2,43
	Diatrizoat Sodyum%25 Meglumin%50	Hypaque-M 75%	385	2108	7,99
	Diatrizoat	RENOGRAFIN-76	370	1940	8,4
	İyoversol	OPTIRAY 350	350	792	9,0
	İyoversol	OPTIRAY 320	320	702	5,8
	İyoversol	OPTIRAY 240	240	502	3,0
	İyopamidol	ISOVUE 370	370	79	9,4
	İyopamidol	ISOVUE 300	300	616	4,7
	İyopamidol	ISOVUE 200	200	413	2,0
	İyoheksol	OMNIPAQUE	350	862	11,5
	İyoheksol	OMNIPAQUE	300	709	6,77
	İyoheksol	OMNIPAQUE	240	504	3,08
	İyopromid	ULTRAVIST-300	300	590	4,7
İyopromid	ULTRAVIST-370	370	774	10	
Düşük osmolariteli iyonik dimerik	İyoksilat Sodyum%19,6 Meglumin%39,3	HEXABRIX	320	600	7,5
İzoosmolar non-iyonik dimerik	İyodiksanol	VİSİPAQUE	320	290	11,8

2.3.3. Farmakokinetik

İyotlu KM'lerin % 1'en daha az kısmı ekstrarenal yollarla elimine edilirken esas eliminasyon yolu böbreklerdir ^{88, 89}. KM'lerin normal renal fonksiyonu olan kişilerde enjeksiyon sonrası yarı ömürleri 40-120 dakika olup uygulanan dozun % 75'i renal yolla değişmeden atılır ⁸⁹. Glomerüllerden filtre edildikten sonra reabsorbsiyona ya da sekresyona uğramazlar ve plazma proteinlerine bağlanma oranları son derece düşük olup, geç klinik komplikasyonlara neden olmazlar. Özellikle yüksek osmolariteli kontrast maddeler osmolaritelerinin plazma osmolaritesinden yüksek olması nedeniyle intravasküler aralığa sıvı geçişine neden olarak hipervolemi yaratırlar. Böbrek yetmezliğindeyse karaciğer, safra yolları ve ince barsak yolu ile atılırlar. Hem böbrek hem karaciğer yetmezliği varsa ter, gözyaşı ve tükürükle atılım gerçekleşmektedir ^{79, 89, 90, 91}. KM'ler bolus şeklinde damara verildiği sırada, ekstrasellüler mesafeye dağılırken, eş zamanda glomerüllerden filtre edilirler. Tubüllere girecek KM miktarı, plazmadaki konsantrasyon ve glomerüler filtrasyona bağlıdır ⁷⁹. İdrardaki KM konsantrasyonu plazmadakinin hemen hemen 50-100 katıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda KM'nin atılımı uzar ^{88, 89}. Böbrekler KM için majör eliminasyon yolu olması nedeniyle, KM'lerin böbrekler üzerine olan etkileri önemsenmelidir. KM'ler, hem glomerüler hem de tubüler disfonksiyona neden olurlar. Bu etkiler normal renal fonksiyonu olan kişilerde klinik olarak probleme sebep olmasa da renal fonksiyon bozukluğunda mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir ^{84, 89, 93}.

2.4. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ

2.4.1. Tanım

Radyokontrast (radyo-opak) madde, vücuda gönderilen X ışınlarını tutan, o bölgeden X ışınlarının geçişine izin vermeyen, içi boş organları ve damarları daha iyi görünür hale getiren görüntüleyici maddelere denir. Radyokontrast maddeler, % 90 böbrekler aracılığıyla vücuttan atılır. Radyokontrast nefropati, kontrast madde kullanılmasından sonra, diğer nedenlerin yokluğunda yeni gelişen ya da artış gösteren böbrek işlev bozukluğu olarak tanımlanır.

Günümüzde tanısal ve girişimsel işlemlerde artan oranlarda kontrast maddeler kullanılmaktadır. Kontrast maddeye maruziyetin artması da kontrast madde nefropatisi olarak bilinen iyatrojenik renal fonksiyon bozukluğunun insidansında artışa neden olmaktadır. Radyografik kontrast maddeler hastanede gelişen renal yetmezliklerin % 11 ile 3.sırada gelen nedeni olarak sıralanmaktadır ⁹⁵. Kontrast madde kullanılan tüm girişimler arasında ise koroner anjiyografi ve perkutan koroner girişimler (PKG) en yüksek kontrast nefropati oranları ile ilişkili bulunmuştur ⁹⁵. Kontrast madde nefropatisi hastanede yatış süresinde uzama, hastane enfeksiyon riskinde artış, diyaliz ihtiyacı ve ölüm riskinde artış gibi önemli klinik sonuçlarla ilişkilidir ^{96, 97, 98}. Retrospektif büyük bir çalışmada hastane mortalitesi KMN gelişenlerde % 34 iken KMN gelişmeyenlerde ise % 7 olarak bulunmuştur ⁹⁹.

2.4.2. Renal fonksiyonun belirlenmesi

KMN gelişiminde renal hasarı erkenden gösterecek duyarlı ve özgül bir belirteç halen tanımlanamamıştır. Halen KMN tanısı için elimizdeki en önemli belirteç glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH) ve günlük pratikte GFH, serum kreatinin düzeyi kullanılarak hesaplanmaktadır ¹⁰⁰. KMN tanısı, ilgili çalışmalarda farklı kriterler kullanılarak konulmuşsa da, en sık kullanılan KMN tanı yöntemi, kontrast madde uygulanmasından 48-72 saat sonra, aşağıdaki kriterlerden birisinin ya da birden fazlasının belirlenmesi şeklindedir ¹⁰⁰:

1. Serum kreatinin düzeyinde 0,5 mg/dL ya da daha fazla artış
2. Hesaplanan GFH (eGFH) değerinde % 25 ya da daha fazla azalma
3. Serum kreatinin düzeyinde % 25 ya da daha fazla artış

Serum kreatinin düzeyini doğrudan kullanmak, GFH'yı her zaman doğru olarak yansıtmamakta ve KMN gelişme sıklığını gerçekte olduğundan farklı gösterebilmektedir ¹⁰⁰. GFH'nın, kreatinin klerensinin, 24 saatlik idrar biriktirilerek hesaplanması esasına dayanan bir yöntem kullanılarak kestirilmesi ise, pratik olarak görünmemektedir. Son yıllarda, KMN tanısı amacıyla eGFH değerinin kullanılması daha çok önerilmektedir. eGFH belirlenmesi amacıyla kullanılan birkaç formül içinde en sık kullanılanı, "Modification of Diet in Renal Disease", kısaca "MDRD" olarak bilinen formüldür ¹⁰¹. MDRD formülü şu şekildedir ve serum kreatinini mg/dL olarak kullanılmaktadır:

$$eGFH = 186 \times \text{Serum Kreatini}^{-1,154} \times \text{Yaş}^{-0,203} [x 0,742 \text{ (eğer kadınsa)}]$$

2.4.3. Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı

Akut böbrek hasarı oluşturabilecek diğer faktörleri dışlayarak, gelişmiş olan nefropatiyi sadece kontrast madde etkisine bağlamak her zaman kolay değildir. Gerçek KMN insidansını ortaya koyabilmek için, olgu kontrast madde almış bile olsa, renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek diğer faktörleri dışlamak gerekmektedir¹⁰². KMN insidansı, risk faktörü belirlenmeyen olgularda % 5'in altındayken, risk faktörlerinden birden fazlasını bulunduran olgularda % 50 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir^{103, 104, 105, 106}. KMN, hastane kaynaklı akut böbrek hasarı nedenleri arasında üçüncü sırada olarak bildirilmiştir¹⁰⁷.

2.4.5. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezi

Pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen kontrast madde nefropatisinin gelişme mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir¹⁰⁸. Yapılan deneysel çalışmalar kontrast madde nefropatisinin renal iskemi ve direkt tübüler toksisitenin bir kombinasyonu olduğunu öne sürmektedir¹⁰⁹. Altta yatan mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir.

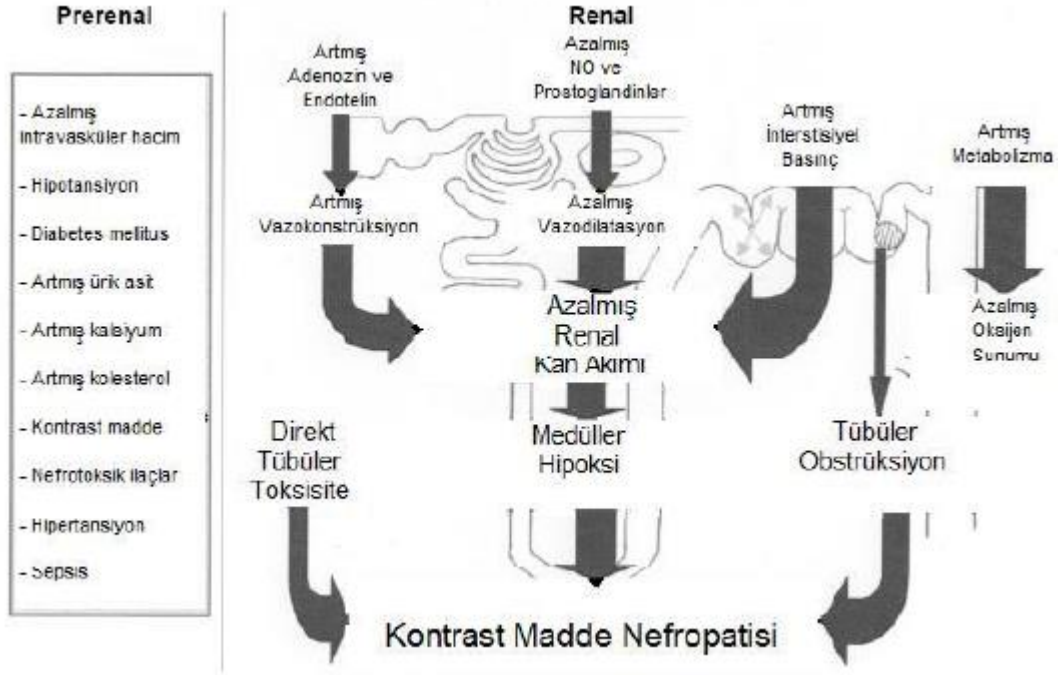
- Anjiotensin II aracılı vazokonstriksiyon
- Kontrast madde nedeniyle inen vaza rekta lümen çapında azalma
- Nitrik oksit seviyesinde azalma
- Nitrik oksit biyoyararlanımında azalma
- Oksidatif stres
- Kontrast maddenin viskozitesi

Kontrast madde nefropatisi gelişimindeki ana neden vazodilatatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizliktir^{110, 111}. Böbreklerin iskemiye en duyarlı bölümü vaza rektadan uzak olan Henle kulpunun çıkan koludur ki buradan da yüksek oksijen tüketimine neden olan sodyum geri Emilimi gerçekleşmektedir. Bu işlem renal kortekste parsiyel oksijen basıncının yüksek, medullada ise düşük olmasını açıklar. Böbreğin iskemiye en duyarlı bölgesi olan medulla vasa rekta aracılığıyla beslenmektedir. Vasa rekta uzun ve dar damarlardan meydana geldiği için renal medullada bulunan çıkan

kolun oksijen desteği kritik önem taşır ¹¹². Kontrast madde kullanımı g¼c¼l¼ bir vazodilat¼r olarak bilinen nitrik oksitin üretimini azaltmaktadır. Nitrik oksit biyoyararlanımındaki azalma damarlarda vazokonstrüksiyona neden olmakta ve paralel olarak inen vasa rekta l¼menindeki anjiotensin-II aracılı uzun d¼nem spazmı artırarak l¼mende normale g¼re % 50-60 daralmaya neden olmaktadır ¹¹³. Nitrik oksit tuz geri emilimini dolayısıyla medulladaki oksijen ihtiyacını azaltır. Anjiotensin-II inen vasa rektayı kasar ve sodyum geri emilimini artırarak oksijen serbest radikalleri oluşumuna neden olmaktadır. D¼ř¼k oksijen basıncı nedeniyle damarların daralması t¼b¼ler h¼crelerde nekroz ve apopitoza dolayısıyla t¼b¼ler stenoza ve kollapsa neden olur. Bu mekanizmayı başlatan ana fakt¼r kontrast maddenin ozmolalitesi değil viskozitesidir. Kontrast maddenin ozmolalitesi ise daha çok kontrast maddenin nefrotoksisitesinden sorumlu tutulan parametredir. Bu varsayım iyonik hiperozmolar kontrast maddelerin hipoozmolar olanlara g¼re kontrast madde nefropatisi i¼in daha y¼ksek riskle ilişkili bulunmasına dayanmaktadır ^{110, 111}. Deney sonu¼ları izoozmolar kontrast madde kullanımında ise kontrast madde nefropatisi gelişim riskinin azalmadığını g¼stermiřtir ¹¹⁴. KMN gelişiminde suçlanan en önemli mekanizmalar, renal med¼ller hipoksi ve kontrast maddenin renal t¼b¼ler h¼celere direkt toksik etkisidir ¹¹³. (Tablo II ve Şekil 2).

Tablo II: KMN Patogenezi ¹¹³.

Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezinde Rol Oynayan Fakt¼rler	
Hemodinamik değişiklikler	<ul style="list-style-type: none"> - Renal kan akımında kontrast maddeye bağlı iki fazlı yanıt - Med¼ller kan akımının kortekse şantı - T¼b¼loglomer¼ler geribildirim
Endotel fonksiyon bozukluğu	<ul style="list-style-type: none"> - NO ve prostoglandin ↓ → Vazokonstrüksiyon → Renal kan akımı ↓
Serbest radikaller ve reperfüzyon hasarı	<ul style="list-style-type: none"> - Hipoksi → Serbest oksijen radikalleri → Oksidatif stres → Apopitozis
T¼b¼l h¼crelerine direkt toksisite ve imm¼nolojik zedelenme	
Hematolojik fakt¼rler	<ul style="list-style-type: none"> - Eritrosit esnekliğinde azalma → Kan viskozitesi ↑ → Med¼ller hipoksi
Vazoaktif mediat¼rler	



Şekil 2: KMN Patogenezi ¹¹³

2.4.6. Risk faktörleri

Risk faktörleri Avrupa Ürogenital Radyoloji Sempozyumu(ESUR) tarafından 2 grupta toplanmıştır: hasta ile ilişkili ve işlem ile ilişkili ^{115, 116, 117}.

2.4.6.1. Hasta ile ilişkili risk faktörleri

- a. İntraarteriyel uygulama öncesi $GFR < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$
- b. İntravenöz uygulama öncesi $GFR < 45 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$
- c. Özellikle aşağıdaki durumların eşlik etmesi
 - i. Konjestif kalp yetmezliği(NYHA grade 3-4) ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
 - ii. Yakın zamanda geçirilmiş akut miyokard enfarktüsü(<24 hafta)

- iii. İntra-aortik balon pompası
- iv. İşlem öncesi ve sırasında arteriyel hipotansiyon
- v. > 70 yaş
- vi. Nefrotoksik ilaçların tekrarlı kullanımı (örn:
NSAII,metformin,mannitol, kıvrım diüretikleri, ACE inhibitörleri,
aminoglikozitler)
- vii. Diyabetik nefropati
- viii. Dehidratasyon
- ix. Düşük hematokrit

d. Bilinen veya şüphelenilen akut böbrek yetmezliği

Kontrast madde nefropatisi gelişen hastalar için diyabet bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diyabet varlığı nefropati gelişim riskini 1,5-3 kat artırmaktadır ¹⁰⁶. Diyabet böbreklerde iskemik hasara yatkınlık yaratmaktadır. Oksidatif stresi ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırmakta ve endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır ¹¹⁸. Ayrıca mevcut diyabetin yanı sıra işlem öncesi glukoz seviyesinin >200 mg/dl olması da nefropati gelişim riskini 2 kat artırmaktadır ¹¹⁹.

Kontrast madde nefropatisi gelişim riskini artıran bir başka faktör de ilerlemiş yaştır. İlerlemiş yaş tanımı çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte genel olarak kabul edilen 75 yaş üzeri hastalardır ¹¹². 75 yaş üstü kişilerde risk 1,5-5 kat artmaktayken her yıl riski %2 artırmaktadır ^{97, 106, 112}.

Belki de en önemli risk faktörü kronik böbrek hastalığı komorbiditesidir. Hemen hemen tüm klinik çalışmalar ve modeller kronik böbrek hastalığının bağımsız olarak daha çok kontrast madde nefropatisi epizodlarına neden olduğunu göstermiştir ^{97, 104, 106, 112, 120, 121}. Renal yetmezlik riski direkt olarak bazal serum kreatinin seviyeleri ile orantılıdır ve DM varlığı ile da artmaktadır ^{97, 112}. Serum kreatinin düzeyleri >2 mg/dl olup da kontrast madde alan hastaların 1/3'ünde nefropati gelişmiştir ^{109, 122}.

2.4.6.2. İşlem ile ilişkili risk faktörleri

- a. Kontrast maddenin intraarteriyel yolla uygulanması
- b. Yüksek ozmolaliteli ajanlar
- c. Yüksek doz kontrast madde
- d. Birkaç gün içinde multipl kontrast madde uygulanması

Uygulanan kontrast maddenin volümü nefropati gelişimi için risk faktörüdür. Pek çok çalışma ortalama kontrast madde volümünün nefropati için bağımsız bir öngörü belirteci olduğunu ortaya koymuştur ^{112, 107, 123}. Yüksek riskli hastalarda küçük volümde kontrast madde (≈ 30 ml) bile renal hasara neden olabilir ^{103, 124}. Kullanılan kontrast madde miktarındaki her 100 ml'lik artış nefropati riskinde %12 artışa neden olmaktadır ¹⁰⁶. Sayılan bütün risk faktörleri arasında kabul görmüş bağımsız risk faktörleri daha önceden mevcut olan azotemi, renal yetmezlik ve diyabettir. Tanısal ve girişimsel işlemler yapılan hastalar arasında da bu risk faktörleri yaygın olarak bulunmaktadır ^{124, 125}.

2.4.7. Risk skorlaması

Kontrast madde ilişkili nefropati gelişim riski sınıflaması için 8 değişkenden oluşan bir risk skorlaması oluşturulmuştur. Skorlamada yer alan değişkenler ve risk skoru şöyledir ¹¹².

Tablo III: Kontrast Madde Nefropatisi Gelişim Risk Skoru Hesaplamasında Kullanılan Risk Faktörleri ve Karşılık Gelen Skor Değerleri.

Risk Faktörleri	Risk Skoru
Hipotansiyon	5
İntraaortik balon pompası	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
>75 yaş	4
Anemi (kadın için Htc < %36, erkek için Htc <39)	3
Diyabet	3
Kontrast madde volümü	Her 100 ml ³ için 1
Serum kreatinin > 1.5 mg/dl veya GFR < 60 ml/dk/1.73m ²	4 40-60 için 2 20-40 için 4 <20 için 6

Bu risk skorlamasından elde edilen skora göre kontrast madde nefropatisi gelişim ve diyaliz ihtiyacı riski hesaplanmıştır ¹¹².

Tablo IV: Risk Skoru, Karşılık Gelen KMN ve Diyaliz Riski

Risk Skoru	KMN Riski	Diyaliz Riski
0-5	%7.5	%0.04
6-10	%14	%0.12
11-16	%26.1	%1.09
≥16	%57.3	%12.6

2.4.8. Kontrast Madde Nefropatisi Kliniği

İstatistiklere göre KMN, hastanede gelişen akut renal hasarın, halen en sık görülen üçüncü nedenini oluşturmaktadır ¹¹³. KMN gelişiminin özgün, duyarlı ve ucuz bir tanısal belirleyicisi henüz ortaya konmamıştır. Günümüzde halen en sık kullanılan yöntem, kontrast madde uygulanmasını takiben 24 - 48 saat sonra, serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi şeklindedir. KMN'li olguların % 60 kadarında serum kreatinini ilk 24 saat içinde, % 90'ından fazlasında ise ilk 72 saat içinde yükseliş gösterir. Serum kreatinini sıklıkla 4. - 5. günlerde tepe düzeyine ulaşarak, 7. - 10. günlerde bazal düzeyine döner ¹²⁶.

KMN'ye bağlı olarak gelişen akut böbrek hasarı kliniği oldukça sessizdir. Sıklıkla nonoligürik seyreden KMN, oligürik klinikle de ortaya çıkabilir. KMN olgularının % 30 kadarında, değişen derecelerde ve değişen özelliklerde kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu gelişir. KMN seyrinde ortaya çıkan diyaliz ihtiyacı, sık olmamakla birlikte izlenen bir durumdur ¹²⁷.

2.4.9. Kontrast Madde Nefropatisi Prognozu

Daha önce bahsedildiği gibi, serum kreatinini, KMN'li olguların % 60 kadarında ilk 24 saat içinde, % 90'dan fazlasında ise ilk 72 saat içinde yükseliş göstermektedir. İlk 24 saatlik süre içinde, serum kreatinin düzeyinde > 0,5 mg/dL'lik bir artış belirlenmedi ise, bu olgularda önemli bir nefropati gelişimi eklenmemektedir ¹²⁹. Literatürde, KMN gelişimi sonrasında, serum kreatinin düzeyinin normal/bazal düzeyine dönüşü için, 10 - 14 günlük bir süre veren çalışmalar da mevcuttur ¹²⁹.

KMN klinik olarak sıklıkla nonoligürik seyretmektedir; idrar miktarı azalsa da oligüri düzeyine ulaşmamaktadır. Konu ile ilgili çalışmalar, KMN gelişimi ile uzayan hospitalizasyon süresi, artmış hastane içi komplikasyon ve mortalite oranları ve artmış 1 yıllık mortalite oranı arasında bağlantı bulunduğunu ortaya koymuştur ⁹⁷.

KMN'li olgular ortaya çıkan diyaliz ihtiyacı açısından değerlendirildiklerinde, bazal renal fonksiyonları normal olan olgular durumunda, çok düşük bir oranda (< % 1) diyalize ihtiyaç duyulacağı görülmüştür. Bazal renal fonksiyonları bozuk olan KMN'li olgularda ise, % 10 oranında diyaliz ile tedavisi gereken kalıcı renal fonksiyon bozukluğu gelişmektedir ¹¹³. Hemodinamik bozukluk varlığı, KMN gelişen olgularda ortaya çıkacak

olan diyaliz ihtiyacını önceden haber verebilmektedir. KMN'li olgularda diyaliz ihtiyacının ortaya çıkışı, hastane içi mortaliteyi de arttırmaktadır.

2.5. NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL)

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinaz 9'un (MMP-9) aktivitesinin modülatörüdür. Vasküler remodeling'de ve aterosklerotik plak instabilitesinde rol oynayan önemli bir mediatör olduğu tespit edilmiştir¹³⁰. NGAL nötrofil granüllerinde bulunan 25-kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir¹³¹.

İlk olarak SV-40 ile infekte primary mouse böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir¹³². Daha sonra insandaki homolog proteini nötrofillerin spesifik granüllerinde de bulunmuştur^{131, 133}. Bu MMP-9 ile benzer aktivasyon içermektedir ve degradasyondan sonra da korunmaktadır^{134, 135}.

NGAL çeşitli patolojik durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immün hücrelerden eksprese ve sekrete edilir. Lipokalin ailesinin bir üyesi olan NGAL idrarla kolayca atılır ve saptanır. Çünkü küçük moleküler büyüklüktedir ve parçalanmaya dirençlidir. NGAL nefrotoksik ve iskemik hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübüleri ve idrarda birikir⁷. Böylece NGAL akut renal hasar için erken sensitif ve non invaziv bir belirteç özelliği kazanır⁸. İdrar NGAL ölçümünün serumdakine göre ABH tanısında daha üstün olduğu ileri sürülmüştür¹³⁶.

Bakteriostatik etkileri vardır¹³⁷. İnflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunar¹³⁸. Bir inflamasyon modülatörüdür çünkü kemotaktik peptid fMLP'ye bağlanır^{139, 140}. Kanser hastalarında idrardaki yüksek moleküler ağırlıklı MMP'ler metastatik kanserlerin bağımsız bir belirteci olarak gösterilmiştir¹⁴¹. MMP-9 kompleksi ve NGAL bir yüksek moleküler ağırlıklı metalloproteinaz gibi tanımlanmıştır¹³¹. NGAL'ın kararlı bir dimerik kompleks oluşturarak MMP-9'u koruduğu gösterildi ki bu MMP-9'u TIMP-1 tarafından inaktivasyona daha az yatkın yapmaktadır¹³⁴. De novo kollajen sentezinin azaldığı^{142, 143} ve MMP'ler tarafından kollajen degradasyonunun arttığı aterosklerotik plaklarda NGAL yükselmiş ve uzamış olan proteinaz aktivitesini devam ettirir. Transkripsiyon faktörü, Nükleer Faktör (NF)-kB vasküler inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar^{144, 145}. Makrofaj ve epitelyal hücrelerden NGAL ekspresyonunun regulasyonuna son zamanlarda NF-kB aktivasyonu da dahil edilmiştir^{146, 147}.

Mikrobiyal çoğalmayı arttıran demir-siderofor kompleksini bağlayarak, konakçı savunmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Böbreklerdeki sekresyonu Henle kulpunun çıkan kalın kolundan ve kollektör tübülüslerden gerçekleşirken distal tübülüslerde de sentezi yapılır. Molekül boyutu küçük olduğu için glomerüllerden kolaylıkla filtre edilir, büyük çoğunluğu megalin-bağımlı endositoz yoluyla proksimal tübülüslerden geri emilir ¹⁴⁸.

Yapılan çalışmalarda NGAL'ın bir akut faz proteini olduğu ^{136, 149}, semptomatik kardiyovasküler hastalarında arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile korole olduğu gösterilmiştir ^{150, 151}. Karşıt olarak plasma NGAL, asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile koroledir. NGAL'ın damarlardan ekspresyonunun indüklenmesi hakkında çok az bilgi vardır. NGAL, Lipokalin 2 olarak da bilinmekte olup Lipokalin süper ailesine dahildir ¹⁵².

NGAL'ın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda plazmadaki NGAL düzeylerinin yüksekliğinin kandaki lökositlerin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu durum serebrovasküler iskemi sonrası meydana gelebilecek kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etki gösterir ^{150, 153}. Yine çalışmalarda aterosklerotik plaklarda NGAL'ın varlığı tespit edilmiştir ¹³⁰. Artan olasılıkla da NGAL'ın ekspresyonu ile aterogenez esnasında vasküler hücreler indüklenmektedir. Ancak vasküler hücrelerdeki NGAL'ın indüksiyon mekanizması hala bilinmemektedir. İdrar NGAL düzeyleri kardiyopulmoner bypass sonrası iskemik renal hasar için erken belirteç olarak gösterilebilir ¹³⁸.

2.6. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA)

İnsan serum albümini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albümin konsantrasyonu 3,5-5.3 g/dL dir. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir ¹⁵⁴. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin % 60'ını oluşturur. Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli olan albümin, kan pH'sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik birçok maddenin taşınmasında görev alır ¹⁵⁵.

Akut iskemik durumlarda, henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. Bu radikallerin etkisi ile gelişen yapısal değişiklikler sonucu albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Oluşan yeni albumin formu 'iskemi modifiye albumin'dir 9,156.

David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albumininin N terminal 33 bölgesinin miyokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktadır ^{156, 157}. David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada Perkütan Koroner Anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan angioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında İMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi ¹⁵⁸. Koroner iskemi sırasında albuminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-Lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır ¹⁵⁹.

İskemi sonrası oluşan serbest OH- (Hidroksil) radikalleri, protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan İMA oluşturmaya devam eder ^{160, 161}.

İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H₂O₂, OH-, O₂-) oluşması gereklidir. İMA ağrı başladıktan dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda tespit edilebilir ¹⁶². N terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA'nın normal insan serum albümininin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür ¹⁶³. Bu durum İMA'nın serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, ciddi travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve

infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir ¹⁵⁷. Vaka kontrollü bir ön çalışmada, süperior mezenterik arter oklüzyonu olan hastalardaki İMA düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ¹⁶⁴.

İMA son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan protein yapıda bir moleküldür. AKS'de serumda yükselir ¹⁶⁵. İMA AKS'de miyorkardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda USA Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır ¹⁶⁶. AKS için duyarlılığı % 82 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde % 95 'lik bir duyarlılığa sahiptir ¹⁶⁷.

3. HASTALAR VE METOD

Bu çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında Ekim 2013 ve Ocak 2014 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya tipik anginal yakınmaları olan, ekg' de iskemik değişikliği, efor testi pozitifliği veya MPS'de iskemisi olup koroner anjiyografi amacıyla olarak intraarteriyel kontrast madde verilen, böbrek fonksiyonları normal (MDRD'ye göre hesaplanan GFR değeri > 60 ml/dk) 78 hasta (hasta grubu) ile koroner anjiyografi yapılmayan ve başka nedenlerle kontrast madde verilmeyen 15 birey (kontrol grubu) dahil edildi. Hastaların anamnezleri alındıktan sonra rutin fizik muayeneleri yapıldı. 12 saatlik açlığı takiben koroner anjiyografi işlemi öncesi antekübital venden kan kreatinin, BUN, İMA ve rutin kan tetkikleri alındı. Yine işlem öncesi kreatinin ve NGAL düzeyleri için idrar örnekleri alındı. KAG sonrası altıncı saatte kan İMA ve idrar kreatinin, NGAL örnekleri alındı. İMA için alınan kanlar jelli biokimya tüplerine aktarılarak 3000 rpm'de beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar İMA ve idrarlar kreatinin ve NGAL çalışılmak üzere – 80°C derecede muhafaza edildi. Hastalardan KAG işlemi öncesi tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP, böbrek, tiroit fonksiyonları, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, elektrolitler ve ürik asit düzeyleri çalışıldı. KAG sonrası 48. saatte kan kreatinin, BUN ve idrar kreatinin bakıldı.

Dışlanma kriterleri

Hipertrofik KMP'li, dilate KMP'li, kalıcı kalp pili varlığı, ciddi atrio-ventriküler iletim kusurları, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu <%40 olanlar), valvüler kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı, akut perikardit veya miyokardit geçiren hastalar, konjenital kalp hastalığı, akut koroner sendrom, iskelet kası hastalığı, böbrek fonksiyonlarında sınırlanma (MDRD'ye göre hesaplanan GFR değeri $\text{gfr} < 60 \text{ ml/dk}$), ciddi elektrolit imbalansı, son 1 hafta içerisinde kontrast maddeye maruziyet öyküsü, ve bilinen nefrotoksik ilaç maruziyeti olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmanın etik kurallara ve Helsinki bildirgesine uygunluğu Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Biyokimyasal parametreler

Ufuk üniversitesi tıp fakültesi biyokimya laboratuvarında yapılan çalışmada TSH, Pro-BNP, üriner NGAL ABBOTT ARCHİTECT i2000 (Abbott INC., Amerika) cihazında kemilüminesan mikropartikül immünolojik test (CMIA) teknolojisi ile immünkemilüminesan yöntemle çalışıldı. Ayrıca hastalarımızda bakılan serum-idrar kreatinin, BUN, LDL, HDL ve trigliserid ABBOTT ARCHİTECT c8000 (Abbott INC., Amerika) cihazında kolorimetrik yöntemle çalışıldı. HbA1c Agilent 1100 serisi (Agilent Technologies, Almanya) cihazında Yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle çalışıldı. Tam kan sayımı 22 parametrelili empedans-lazer teknolojisi ile ABBOTT CELL DYN 3700 (Abbott INC, Amerika) cihazında çalışıldı. Serum İMA düzeyi Humalazyzer 2000 (HUMAN INC, Almanya) cihazında spektrofotometrik olarak çalışıldı ve İMA sonuçları Abs/U olarak verildi.

KMN Profilaksisi

Çalışmaya alınan tüm olgulara işlemden 4 saat önce başlayarak, işlemden 12 saat sonrasında kadar 1cc/kg/saat izotonik NaCl ile iv hidrasyon ve yine işlemden 4 saat önce

başlayarak, işlemden 12 saat sonrasına kadar toplam 900 mg olacak şekilde iv N-acetylcysteine infüzyonu yapıldı. Olabildiğince düşük volümde kontrast madde verilmeye çalışıldı.

Koroner anjiyografi

Efor testi pozitifliği, miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanması, EKG 'de iskemik bulgular saptanması ve göğüs ağrısı olması nedeni ile koroner anjiyografi endikasyonu konulan hastalara, sağ femoral arter yoluyla, Seldinger tekniği kullanılarak 6F veya 7F Judkins kateterler kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. Amerikan üretimi General Electric Medical Systems INNOVA marka sineanjiyografi cihazı kullanıldı. LAD ve circumflex koroner arterleri en az dört pozda ve sağ koroner arter en az iki pozda değerlendirildi.

Kontrast Madde

Hastalara KAG yapılarak intraarteriyel kontrast madde verildi, tüm hastalara aynı kontrast madde, İohexol (Omnipaque) kullanıldı. İohexol 844 mOsm/kg h₂O osmolalitesinde, 300 mg/ml iyot içeren, non-iyonik kontrast maddedir. Hastalara kullanılan kontrast miktarı ml olarak kaydedildi. Ortalama 67.75 ml kontrast kullanıldı (Minimum 30 ml, maksimum 240 ml).

KMN Tanı Kriterleri

Olgulara ait 0. ve 48. saat serum kreatinin düzeyleri belirlenerek, kontrol kreatinin düzeyleri, bazal kreatinin düzeylerine göre $\geq 0,5$ mg/dL ve/veya $\geq \% 25$ oranında artan olgular, KMN olguları olarak kabul edildi.

İstatiksel analiz

Verilerin analizi PASW Statistics versiyon 18 programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılımı olmadığı görülen gruplar arasında istatistiksel farklılığın önemi Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi (X^2) kullanılmıştır. Sürekli veriler arasında korelasyon Spearman's Rho korelasyon analizi ile çalışıldı. Bağımlı iki grubun ortancaları arasındaki farkın istatistiksel önemi Wilcoxon işaretli sıra testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya tipik anginal yakınmaları olan efor testi pozitif veya MPS'de iskemisi olup KAG yapılarak intraarteriyel kontrast madde verilen 78 hasta (hasta grubu) alındı. Hasta grubuna ait bazal değerlerle karşılaştırmak üzere, kontrol Grubu olarak, KAG işlemi yapılmayan, kontrast madde almayan, temel demografik ve klinik özellikleri hasta grubuyla uyumlu 15 birey (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. İstatiksel analizde KAG işlemi öncesi baktığımız renal fonksiyon ve nefrotoksisite belirteçlerinin (kreatinin, BUN, idrar kreatinin, NGAL, İMA) iki grup arasında benzer olduğunu gösterdik. Böylece bazal ölçümleri etkileyecek herhangi bir bağımsız faktör olmadığını ve kontrast madde verildikten 6 saat sonra yapılan ölçümlerde renal fonksiyon ve nefrotoksisite belirteçlerinde meydana gelecek değişimi etkileyecek tek faktörün verilecek kontrast madde olmasını temin ettik. Tablo V' de hasta ve kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri görülmektedir. Tablo V'de görüldüğü gibi kontrol ve hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, VKİ, HT, HL, sigara öyküsü ve GFR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

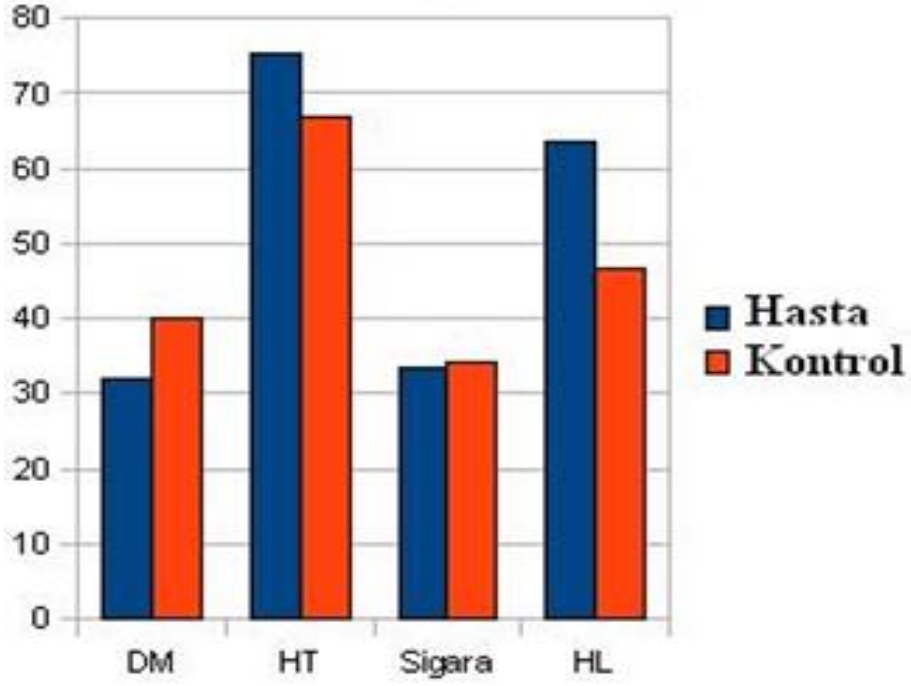
Tablo V: Hasta ve Kontrol Gruplarının Karakteristik Özellikleri

Parametreler	Hasta grubu(n=78)	Kontrol(n=15)	P değeri
Yaş, yıl	61.79±11.58	62.46±15.78	0.758
Cinsiyet, E/K, n	52/26	9/6	0.768
VKI, kg/m ²	28.61±3.74	28.40±4.33	0.963
HT, n(%)	74.4	66.7	0.537
HL, n(%)	60.3	46.7	0.397
DM, n(%)	28.2	40.0	0.371
Sigara, n(%)	34.6	34.1	0.587
GFR n(%)	88.35±14.74	91.33±15.17	0.392

Hasta ve kontrol grubunun labaratuvar verileri tablo VI' da karşılaştırılmıştır. Tablo'da görüldüğü gibi kontrol ve hasta grupları arasında Hgb, Plt, LDL, HDL, TG, TSH, Hgb A1C, pro-Bnp, 0. Saat (işlem öncesi) Bun, 0. Saat kreatinin, 0, saat idrar Kreatinin, 0. saat İMA, 0. saat NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo VI: Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n=78)	Hasta grubu (n=78) Std. deviasyon	Kontrol (n=15)	Kontrol (n=15) Std. Deviasyon	P değeri
Hb g/dl	13.95	1.41	13.8	1.59	0.474
Plt ($\times 10^3/\text{mm}^3 \pm \text{SD}$)	243.65	59.50	248.8	46.25	0.638
LDL mg/dl	128.03	32.70	129.46	28.83	0.635
HDL mg/dl	38.21	7.89	40.06	9.75	0.558
TG mg/dl	153.21	70.20	177.13	67.11	0.157
Pro Bnp pikogram/ml	27.11	24.64	27.86	24.18	0.464
TSH mg/dl	1.58	0.97	1.90	1.09	0.303
HbA1c (%)	5.61	1.20	5.46	1.27	0.497
0.saat kreatinin mg/dl	0.87	0.15	0.83	0.13	0.232
0.saat bun mg/dl	15.17	4.42	15.80	4.63	0.582
0.saat idrar kreatinin mg/dl	76.99	71.86	55.36	41.91	0.230
0.saat İMA abs/u	0.89	0.21	0.92	0.12	0.203
0.saat NGAL nanog/ml	14.12	20.40	12.35	17.11	0.383



Şekil 3: Hasta ve Kontrol Grubunun DM, HT, Sigara ve HPL Oranları

Hastalara KAG yapılarak intraarteriyel kontrast madde verildi, tüm hastalara aynı kontrast madde (Omnipaque 300 mg I/ml) kullanıldı ve miktar kaydedildi. Hasta grubundan KAG sonrası altıncı saatte kan İMA ve idrar kreatinin, idrar NGAL örnekleri alındı. İma için alınan kanlar jelli biyokimya tüplerine aktarılarak 3000 rpm’de beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar İMA ve idrarlar kreatinin ve NGAL çalışılmak üzere -80 derecede muhafaza edildi. Hastalardan KAG sonrası 48. saatte kan kreatinin, bun ve idrar kreatinin bakıldı. Tablo VII’ de değerlendirilen nefrotoksisite belirteçleri ve alınma saatleri yer almaktadır.

Tablo VII: Renal Fonksiyon ve Nefrotoksisite Belirteçlerinin Ölçüm Saatleri

0. Saat	6. saat	48.saat
Kreatinin	-----	Kreatinin
Bun	-----	Bun
İdrarda kreatinin	İdrarda kreatinin	İdrarda kreatinin
İMA	İMA	-----
NGAL	NGAL	-----

Nefrotoksisite belirteçlerinin değerleri ve kullanılan kontrast oranları Tablo VIII' de gösterilmiştir. Hasta grubunun, 0. ve 6. saat İMA, 0. ve 6. saat NGAL, 0. ve 48. saat BUN değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Wilcoxon testi ile her üç değer içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0.001$) tespit edildi. 0. ve 48. saat kreatinin değerleri arasında da Wilcoxon testi ile $p = 0.081$ olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. İdrar kreatinin değerlerinin Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmesinde 0. saat ölçümlerine göre 6. Saatte anlamlı düşüş, 48. Saatte ise yükselme ($p < 0,001$) tespit edildi. Tablo IX' da nefrotoksisite belirteçlerinin Wilcoxon Testi ile değerlendirilmesi yer almaktadır.

Tablo VIII: Renal Fonksiyon ve Nefrotoksisite Belirteçleri, Kullanılan Kontrast Hacimleri

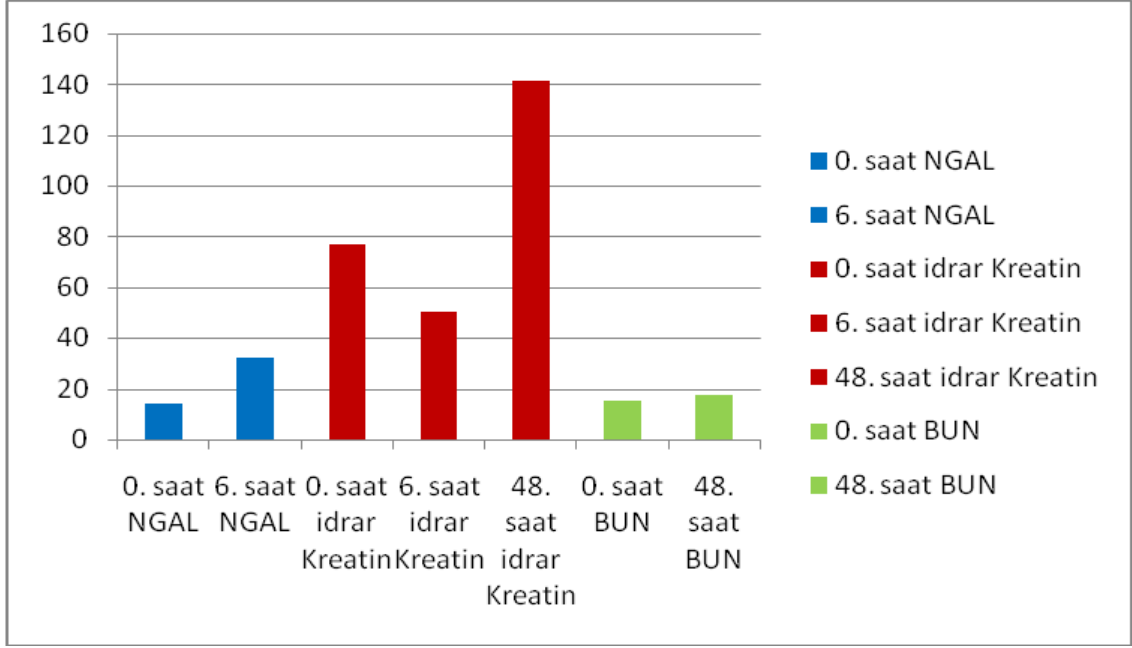
	Ort.	Std. Dev.	Min	Maks	25th	50th	75th
0.saat kreatini mg/dl	.87	.15	.57	1.30	.77	.87	1.01
48.saat kreatini mg/dl	.89	.18	.53	1.55	.78	.91	1.03
0.saat İMA abs/u	.89	.21	.43	2.00	.78	.86	.99
6.saat İMA abs/u	1.08	.34	.49	2.48	.84	1.04	1.17
0.saat bun mg/dl	15.17	4.42	8.00	35.00	12.00	15.00	18.50
48.saat bun mg/dl	17.46	7.64	7.00	60.00	13.00	17.00	23.00
0.saat idr. kre. mg/dl	76.99	71.86	5.00	411.43	33.10	57.53	98.54
6.saat idr. kre. mg/dl	50.72	32.44	5.78	150.14	23.46	42.49	74.02
0.saat NGAL nanog/ml	14.12	20.40	.20	135.10	3.90	8.80	14.90
6.saat NGAL nanog/ml	32.45	54.38	.90	307.40	6.40	13.00	34.05
48.saat idr. kre. mg/dl	141.65	79.97	23.00	350.00	85.00	126.00	170.00
Kontrast ml	67.75	47.49	30	240			

(idr. kre. : idrar kreatinin)

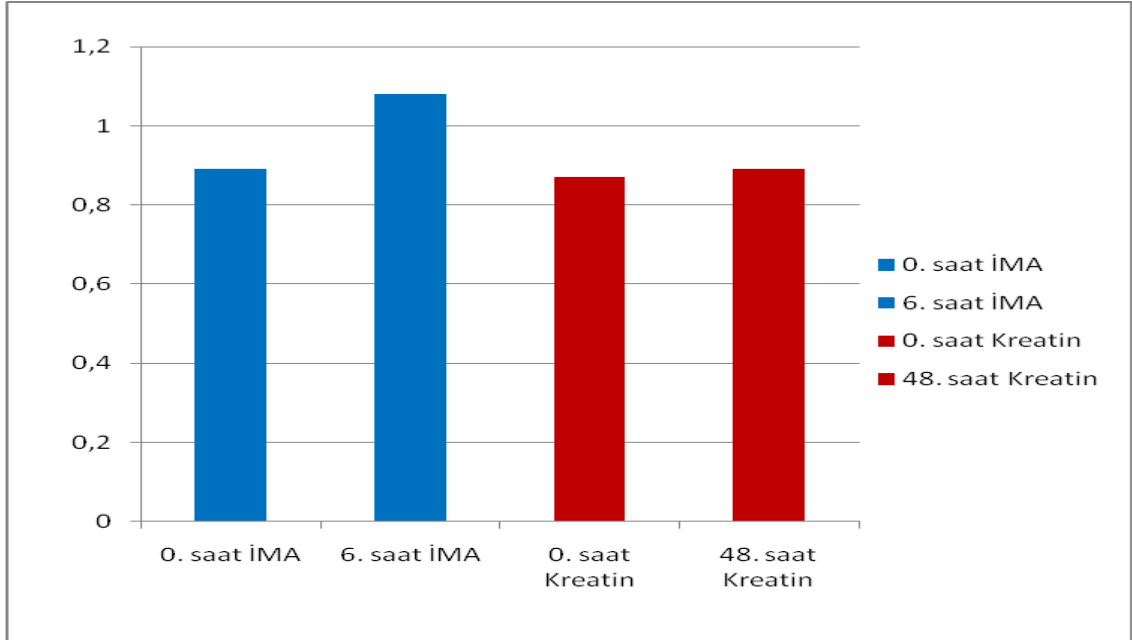
Tablo IX: Nefrotoksisite Belirteçlerinin Wilcoxon Testi İle Değerlendirilmesi

	6.saat İMA - 0.saat İMA	6.saat NGAL - 0.saat NGAL	48.saat kreatinin mg/dl - 0.saat kreatinin mg/dl
P	<0.001	<0.001	.081

	6.saat idr. kre. mg/dl - 0.saat idr. kre. mg/dl	48.saat idr. kre. mg/dl - 0.saat idr. kre. mg/dl	48.saat bun mg/dl - 0.saat bun mg/dl
P	<0.001	<0.001	<0.001



Şekil 4: Hastalardan Bakılan Nefrotoksisite Belirteçlerinden NGAL, İdrar Kreatinin ve BUN'un Takip ve Yükseliş Grafığı

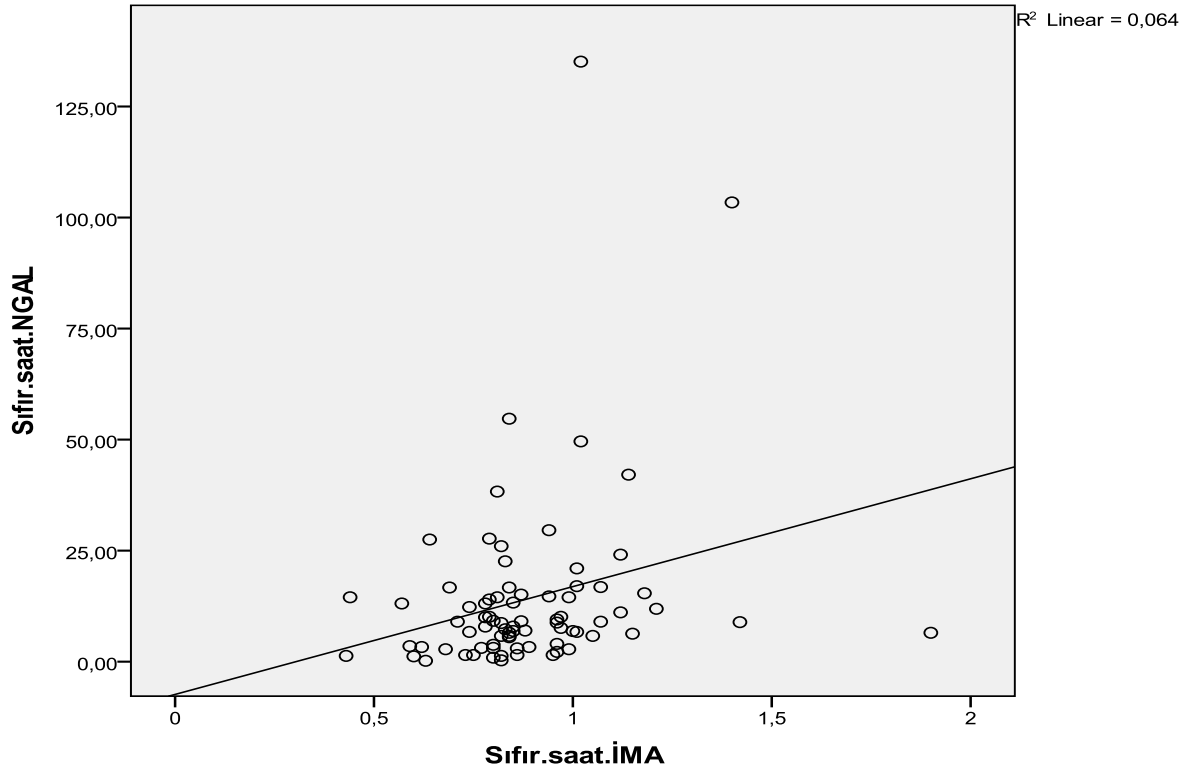


Şekil 5: Hastalardan Bakılan Nefrotoksisite Belirteçlerinden İMA ve Kreatinin Takip ve Yükseliş Grafığı

Hasta grubunun, işlem öncesi İMA ve NGAL değerleri arasında ve 6. saat İMA ile 6. saat NGAL değerleri arasında Spearman's rho testi ile anlamlı korelasyon tespit edildi. Ayrıca 6. saat İMA ile giriş kreatinin arasında Spearman's rho testi ile anlamlı korelasyon tespit edildi.

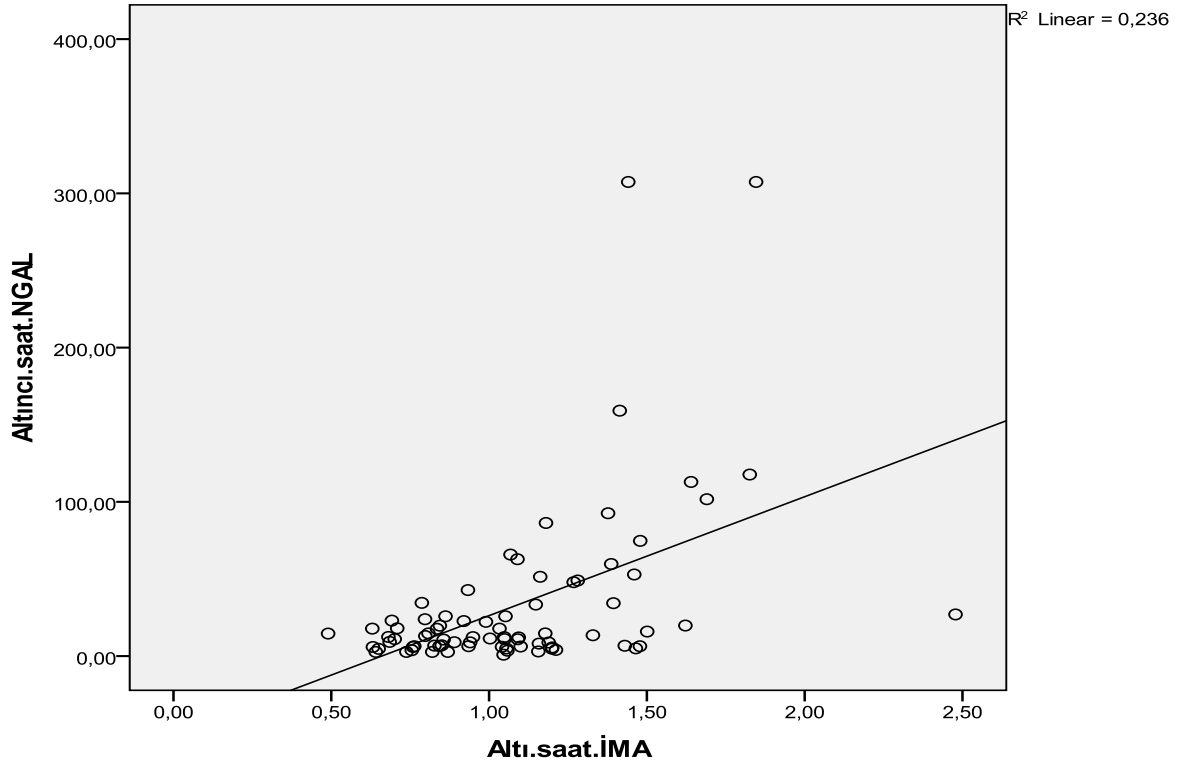
İşlem öncesi kreatinin ve verilen kontrast madde arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($p = 0,003$ $r = 0,334$), 48. saat kreatinin değerleri ve verilen kontrast madde arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($p = 0,019$ $r = 0,264$) izlenmiştir.

0.saat İMA (giriş İMA) ve 0.saat NGAL arasında Spearman's rho ile korelasyon analizi yapıldığında $r = 0,277$ ve $p = 0,014$ olmak üzere anlamlı korelasyon tespit edildi (Şekil VI).



Şekil 6: 0.Saat İMA (Giriş İMA) Ve 0.Saat NGAL Arasında Spearman's Rho İle Korelasyon Analizi

6.saat İMA ve 6.saat NGAL arasında Spearman's rho ile korelasyon analizi yapıldığında $r = 0,407$ ve $p < 0,001$ olmak üzere anlamlı korelasyon tespit edildi (Şekil VII).



Şekil 7: 0.Saat NGAL (Giriş NGAL) Ve 6.Saat NGAL Arasında Spearman's Rho İle Korelasyon Analizi

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde KMN gelişmediği için bu konuda istatistiki analiz yapma şansımız olmadı.

5. TARTIŞMA

Tanı amaçlı olarak iyotlu kontrast madde kullanımı son yıllarda önemli oranda artış göstermiştir. Dünya geneli göz önüne alındığında, bir yıl içinde, yaklaşık olarak 60 milyon bireyde iyotlu kontrast madde kullanılan inceleme gerçekleştirildiği bildirilmiştir¹⁶⁸. İyotlu kontrast madde kullanımının göreceli olarak sık rastlanan önemli komplikasyonlarından biri kontrast madde nefropatisidir.

Maliborski'nin 2008 yılında yayınladığı çalışmasında radyografik kontrast maddelerin hastanede gelişen renal yetmezliklerin % 11 ile 3.sırada gelen nedeni olduğu, kontrast madde kullanılan tüm girişimler arasında ise koroner anjiyografi ve perkutan koroner girişimlerin (PCI) en yüksek kontrast nefropati oranları ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir⁵.

KMN, gelişimi için tanımlanmış olan risk faktörlerinin bulunmadığı popülasyonda, yaklaşık olarak % 4'lük bir insidans ile ortaya çıkmaktadır. KMN gelişimi risk faktörlerinden iki ya da daha fazlasının bulunması durumunda KMN insidansı, % 50 civarına kadar yükselebilmektedir^{103, 104, 105, 106}. İntraarteriyel yolla kontrast madde uygulaması, muhtemelen, böbrekleri daha yüksek konsantrasyonda kontrast maddeye maruz bırakarak, intravenöz uygulamaya oranla daha yüksek sıklıkta KMN gelişimine yol açmaktadır¹⁰².

James'in KAG sonrası gelişen KMN ile ilgili yaptığı 39 çalışma, 139.603 hastanın incelendiği meta-analizde KMN gelişiminin artmış mortalite, kardiyovasküler olay, böbrek yetmezliği ve uzamış hastane yatışı ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir¹⁶⁹.

Jabara'nın 2009 yılındaki çalışmasında KMN tanısının, ilgili çalışmalarda farklı kriterler kullanılarak konulmuşsa da, en sık kullanılan KMN tanı yönteminin, kontrast madde uygulanmasından 48-72 saat sonra, serum kreatinin düzeyinde 0,5 mg/dL ya da daha fazla artış, hesaplanan GFH (eGFH) değerinde % 25 ya da daha fazla azalma, serum kreatinin düzeyinde % 25 ya da daha fazla artış olduğu fakat serum kreatinin düzeyini doğrudan kullanmanın, GFH'yı her zaman doğru olarak yansıtmadığı ve KMN gelişme sıklığını gerçekte olduğundan farklı gösterebildiği belirtilmiştir¹⁰⁰.

Nickolas ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada da kreatinin kontrast nefropati tespitinde geciken ve güvenilir olmayan bir belirteç olduğu belirtilmiştir¹⁷⁰.

Bu konuda verilebilecek en çarpıcı örnek, glomerüler fonksiyon hızındaki düşüşün kreatinin yükselmesinden çok daha önce başlaması ve yetmezlik tanısında en yaygın

kullanılan belirteç olan kreatinin düzeylerinde yükseklik saptandığında böbrek fonksiyonlarında önemli ölçüde fonksiyon kaybının başlamış olmasıdır ¹⁷¹.

KMN'nin günümüzde bu kadar önemli bir sağlık problemi haline gelmesi, mortalite ve morbidite üzerinde mühim rol oynaması, tanının hızlı konularak gerekli önlem ve tedavilere hızlı başlama ihtiyacı doğurmaktadır. Kreatinin kullanılarak tanı koymak ise 48-72 saat sürmekte ve tedaviyi geciktirmektedir. Ayrıca KAG işleminde tıbbi tedavi kararı alınan hastalar pratikte genelde aynı gün veya 24 saat sonra taburcu olduğu için bu hastalarda tanı koymak önemli bir problem haline gelmektedir. KMN'nin genellikle non-oligürik seyrettiği de düşünülürse (önemli yakınma ve bulgu oluşturmadan seyredebilmesi gerçek ortaya çıkış insidansını saklamaktadır) bu hasta grubunun evde KMN geliştirerek tanı almadan tedavisiz kalma riski ve dolayısıyla komplikasyon gelişme ihtimali artmıştır.

Deverajan'ın 2010 yılında yaptığı çalışmada NGAL renal hasarı göstermedeki başarısı nedeni ile renal troponin olarak nitelendirilmiştir ¹⁷².

NGAL'ın renal hasarı göstermedeki başarısı nedeniyle kontrast nefropatinin erken dönem tespiti için birçok çalışma yapılmış ve bunlarda NGAL'in KMN erken tespitinde sensitif bir belirteç olabileceği bulunmuştur ^{173, 174, 175}.

Hirsch ve arkadaşları ilk kez pediatrik hastalarda KMN tespitinde 100 ng/ml cut-off değeri ile NGAL'ı %73 sensitif ve %100 spesifik olarak tespit etmişlerdir ¹⁷⁶.

İMA AKS'de, son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, ciddi travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve infeksiyonlarda, süperior mezenterik arter oklüzyonu olan hastalarda serumda yükselmektedir ^{157, 164, 165}.

KMN patogenezinde kontrast madde uygulanmasını takiben, iki fazlı bir vasküler yanıt izlenir. Erken fazda kısa süreli vazodilatasyon, takip ederek ise, geç fazda uzun süreli bir vazokonstrüksiyon gelişir ^{111, 177, 178}. Artmış olan vasküler direnç intrarenal kan akımını ve GFH'yı azaltır ¹⁷⁹. Renal kortekste mukayese edildiğinde perfüzyonun ve parsiyel oksijen basıncının daha düşük olduğu renal medulla, intrarenal kan akımındaki azalmadan çok daha fazla etkilenir. Kontrast madde tesiri ile açılan şantların, intrarenal kan akımını medulladan kortekse doğru yönlendirmesi de medüller hipoksiye katkıda bulunmaktadır ¹¹³. Bu çalışmaların da bize gösterdiği gibi KMN'ye bağlı böbrek medullasında ciddi bir iskemi gelişmektedir. Önemli organ iskemilerinde belirteç olarak kullanılabilen İMA'nın dikkatle

yaptığımız incelemelerimizde KMN'nin erken tespiti ile ilgili bir çalışmasıyla karşılaşmadık. KMN'ye bağlı böbrek medullasında iskemi gelişmesi ile İMA değerlerinin yükseleceğini öngördük.

Biz çalışmamızda KMN'in erken tanısında daha önce bu konuda araştırılmamış ama önemli bir iskemi belirteci olan İMA ve hakkında yeterli çalışma bulunmayan ama renal hasarı göstermede önemli bir belirteç olan üriner NGAL'ı araştırdık ve KMN tanısındaki standart yaklaşım olan kreatinin değeri ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda KMN gelişimini engellemek üzere literatürde önerilen ve kanıta dayalı olarak etkinliği gösterilmiş olan tüm tedavileri kullandık. Söz konusu KMN profilaksi yaklaşımları kardiyoloji anabilim dalımızın KAG öncesi ve sonrasındaki standart uygulamaları içinde yer almaktadır. Hidrasyon KMN profilaksisi için en iyi yöntem olarak nitelendirilmektedir ^{180, 181}. N-acetylcysteine (NAC) superoksit radikallerini azaltarak ve hücre içi glutasyonu arttırarak oksidatif stresi azaltır, ayrıca nitrikoksitin biyoyararlanımını arttırır ^{182, 183, 184}. Çalışmaya alınan tüm olgularda izotonik NaCl ile iv hidrasyon ve iv N-acetylcysteine verildi. Kullanılan kontrast madde miktarındaki her 100 ml'lik artışın nefropati riskinde % 12'lik bir artışa neden olduğu düşünülerek ¹⁰⁶ olgulara olabildiğince düşük volümde kontrast madde verilmeye çalışıldı. Ortalama 67.75 ml kontrast kullanıldı.

Çalışmamıza endikasyon dahilinde KAG yapılarak intraarteriyel kontrast madde verilen seksenbeş hasta (hasta grubu) alındı. Hasta grubuna ait bazal değerlerle karşılaştırmak üzere, Kontrol Grubu olarak, KAG işlemi yapılmayan, kontrast madde almayan, temel epidemiyolojik ve klinik özellikleri hasta grubuyla uyumlu on beş birey (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Böylece bazal ölçümleri etkileyecek herhangi bir bağımsız faktör olmadığını ve kontrast madde verildikten 6 saat sonra yapılan ölçümlerde renal fonksiyon ve nefrotoksisite belirteçlerinde meydana gelecek değişimi etkileyecek tek faktörün verilecek kontrast madde olmasını temin ettik.

Hasta ve kontrol grubunun temel karakteristik özelliklerinden yaş, cinsiyet, VKİ, HT, HL, sigara öyküsü ve GFR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri arasında Hb, Plt, LDL, HDL, TG, TSH, Hb A1C, Pro BNP, 0. saat Bun, 0. saat Kreatinin, 0. saat idrar Kreatinin, 0. saat İMA, 0. saat NGAL değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Eğer hasta ve kontrol grupları bazal değerler açısından değişiklik gösteriyor olsaydı, bu iki grubun bazal NGAL ve İMA değerlerinin mevcut değişiklikler nedeniyle birbirinden farklı olabileceği ve bu nedenle de kontrast madde enjeksiyonu sonrası yükseliş miktarı ile ilgili analizlerin

güvenilirliğini etkilemesi söz konusu olabilirdi. Biz çalışmamızda böyle bir kontrol grubu seçerek akut böbrek hasarı oluşturabilecek diğer faktörleri dışlayarak, gelişmiş olan nefropatiji sadece kontrast madde etkisine bağlayabilme şansı bulmayı hedefledik.

Birçok klinik ve labaratuvar çalışması sırasında karşılaşılan ve önemli bir sınırlama olan malzeme temini ile ilgili kısıtlı imkanlar bizim çalışmamızda da söz konusuydu. KMN gelişimini engellemek için evrensel olarak kullanılan profilaktik tedavi ve önlemler bizim kliniğimizde de rutin olarak uygulandığı için çalışmamızın başından itibaren KMN gelişecek olgu sayısının az olacağı ile ilgili öngörümüz mevcuttu. Bu nedenle çalışma grubu sayısını daha yüksek ve kontrol grubu sayısını daha düşük tutmak bizim için kaçınılmazdı.

Haase ve arkadaşlarının yaptığı NGAL'in akut böbrek hasarı tanı ve prognoz tayinindeki hassasiyeti ile ilgili meta analizinde 19 çalışma ve 2500 hasta incelenmiştir. Bu çalışma NGAL'in 6. Saat ölçümünde akut böbrek hasarı tanısı koyduğu gösterilmiştir¹⁸⁵. Ayrıca pek çok çalışmada üriner NGAL'in serum NGAL'e göre daha iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur^{174, 186, 187}.

Bachorzewska ve arkadaşlarının koroner anjiyografi yapılan 26 erişkin hasta üzerinde yaptıkları, KMN gelişim riski, NGAL ve Sistatin C düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; KMN gelişmemesine rağmen serum NGAL düzeylerinin 2. ve 4. saatlerde, idrar NGAL düzeylerinin 4. ve 8.saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiğini ve 48.saatte bu değerlerin normale döndüğünü saptamışlardır. Sistatin C düzeylerinde ise 24.saatte belirgin bir yükselme olduğunu ve 48.saatte normale döndüğünü, KMN tanımı olarak sistatin C düzeylerindeki % 25 ve üzerinde artış kabul edildiğinde ise serum NGAL düzeylerindeki % 25'lik artışın % 68 sensitivite ve % 76 spesifite, idrar NGAL düzeylerindeki % 25'lik artışın ise % 80 sensitivite ve % 83 spesifite ile KMN tanısında bir belirteç olduğu gösterilmiştir¹⁸⁸.

Bachorzewska ve arkadaşlarının koroner anjiyografi yapılan 100 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların tümü değerlendirildiğinde, serum NGAL'in; 2, 4 ve 8.saatlerde, idrar NGAL'in; 4, 8 ve 24.saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiğini ve bu değerlerin 48 saat içinde normale döndüğünü, serum Sistatin C 'de 8.saatte belirgin bir yükselme olduğunu, 24.saatte pik değere ulaştığını ve 48 saat sonra azaldığını saptamışlardır. KMN tanımı olarak işlem sonrası ilk 48 saat içinde serum Cr düzeyindeki % 25 ve üzerindeki artış olarak kabul edildiğinde; KMN insidansının %11, serum Cr düzeyindeki % 50 ve üzerindeki artış olarak tanımlandığında ise; % 5 olduğunu

saptamışlardır. KMN ile yas, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan basıncı, işlem süresi arasında herhangi bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir. KMN gelişen grupta kullanılan KM miktarının KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, KMN tanımı olarak Sistatin C düzeylerindeki % 25 ve üzerinde artış kabul edildiğinde ise; serum NGAL düzeylerindeki % 25'lik artışın % 91 sensitivite ve % 76 spesifite, idrar NGAL düzeylerindeki % 25'lik artışın ise % 78 sensitivite ve % 81 spesifite ile KMN tanısında bir belirteç olabileceği gösterilmiştir ¹⁸⁹.

Bazal NGAL değerlerinin işlem sonrası 6. Saatte bakılan NGAL değerleri ile gösterdiği fark literatürdeki sayıları sınırlı da olsa KMN ve NGAL bağlantısını inceleyen çalışmaların sonuçlarıyla paralellik gösteriyordu. Örnek olarak Bachorzewska ve ark. ¹⁸⁹ koroner anjiyografi yapılan 100 erişkin hasta üzerinde 2007 yılında yaptıkları çalışmayla çalışmamızı karşılaştırdığımızda hastaların yaş ortalaması 63,2, MDRD 80,8, Hb 13,9 g/dl çalışmamız ile uyumluydu. Diyabetik hasta oranı onların % 43 ile bizim çalışmamızdaki % 28.2 den fazlaydı, fakat hbA1c oranları % 4.95'e % 5.61 ve VKİ oranları 24.5'e 28.6 olmak üzere bizim çalışmamızda daha yüksekti. Kreatinin değeri onların çalışmasında 1.15 mg/dl bizim çalışmamızda 0.87 mg/dl olarak ölçüldü. Kullanılan ortalama kontrast miktarı Bachorzewska'nın çalışmasında 164.5 ml iken bizim çalışmamızda 67.75 ml olarak kaydedildi. Bu çalışmada kullanılan KMN profilaksi protokolü işlem gününü içerecek şekilde önerilen 24 saat boyunca en az 2 litrelik oral su alımı şeklindeydi. Bizim çalışmamızda KMN gelişmezken onlarda % 11 tespit edildi, biz bu farkın en önemli nedeni olarak kullanılan kontrast madde hacmindeki ve uygulanan KMN profilaksi protokollerindeki farklılığı gördük. NGAL değerleri ise iki çalışmada uyumluydu onlarda bazalde 9.9 iken kontrast madde enjeksiyonundan 8 saat sonra 26.75 e yükseldi, biz de ise 14.12 iken kontrast madde enjeksiyonundan 6 saat sonra 32.45'e yükseldi.

Literatürde en dikkatli gözlemlerimize rağmen KMN gelişimi ve erken belirlenmesi ile İMA arasındaki olası bağlantıları inceleyen bir başka çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamıza ait bulgularımızı literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırma fırsatı bulamadık.

Çalışmamızda işlem öncesi ve işlemden 6 saat sonra üriner NGAL ve serum İMA ölçümü yaptık. KAG yapılarak kontrast madde verilen hastalarda bazal ölçümlere göre üriner NGAL ve serum İMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit ettik. Hasta grubunun, 0. ve 6. saat İMA, 0. ve 6. saat NGAL değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Wilcoxon testi ile her iki değer arasında da istatistiksel olarak önemli farklılık

($p < 0,001$) tespit edildi. 0. ve 48. saat kreatinin değerleri arasında ise Wilcoxon testi ile $p = 0,081$ olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Kliniğimizdeki KMN profilaksi uygulamaları kreatinin artışının KMN tanımlayıcı sınırların altında kalmasına neden olmuştur. Literatürde KMN gelişim insidansı farklı çalışmalarda % 4 ile % 50 arasında verilmiştir, çalışmamızda KAG uygulanan ve böbrek fonksiyonları normal olan ($GFR > 60$ ml/dk) 78 hastanın hiçbirinde KMN gelişmedi. KMN gelişmemiş olması az önce vurgulamış olduğumuz profilaktik tedbirlerle ilgilidir. Bu kliniğimizin KAG sırasındaki rutin tedbirlerinin etkin olduğunu göstermekle birlikte, çalışmamızda incelemek istediğimiz değişiklikleri istatistiksel açıdan değerlendirmeyi güçleştirmiştir.

İdrar kreatinin değerlerinin Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmesinde 0. saat ölçümlerine göre 6. Saatte anlamlı düşüş, 48. Saatte ise yükselme ($p < 0,001$) tespit edildi. İdrar kreatinin 6. saatte azalmasını filtre olan kreatinin miktarının azalmasına (gfr' de azalma) ve tübüllerdeki zedelenmeye bağlı olarak kreatinin medullaya kaçmasına (tübüler geri kaçış) bağlıdır.

Spearman's rho testi ile korelasyon analizi yaptığımızda 0.saat İMA (giriş İMA) ve 0.saat NGAL arasında $r = 0,277$ ve $p = 0,014$, 6.saat İMA ve 6.saat NGAL için $r = 0,407$ ve $p < 0,001$ olmak üzere istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edildi. 48. saat kreatinin değerleri ve verilen kontrast madde hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($p = 0,019$ $r = 0,264$) izlenmiştir. Bu da çalışmamızdaki olguların hiçbirisinde KMN gelişimi belirlenmemiş olmasına rağmen kullanılan kontrast madde hacminin artışının 48. Saat kreatinin yükselmesi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın başlangıcındaki hipotezimiz KAG işleminin sonrası 6. Saatte ölçülen NGAL ve İMA değerleriyle KMN gelişimini erken dönemde tespit etmektir. Çalışmamızda 0 ve 6. saat İMA ile 0 ve 6. saat NGAL değerleri arasında Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit ettik. Spearman's Rho testi ile de 0.saat İMA (giriş İMA) ve 0.saat NGAL arasında ve 6.saat İMA ile 6.saat NGAL arasında anlamlı korelasyon tespit ettik. Bununla beraber hastalarımızda KMN gelişimi tespit edemediğimiz için, istatistiksel olarak önemli bir bağlantıyı gösterecek analizler yapamadık. Bu yüzden çalışmamızın hedeflerinden biri olan KMN' nin erken dönem tespitinde NGAL ve İMA için olası bir eşik değeri verme imkanımız olmadı.

6. SONUÇLAR

1. KAG sırasında gelişebilecek KMN profilaksisi için literatürde çok sayıdaki çalışmada **işlem öncesi hidrasyon ve yüksek riskli hastalarda eklenecek parenteral NAC tedavisi** önerilmektedir. Çalışmamızda hiç KMN gelişmemiş olması hem kliniğimizin rutin uygulamalarında hem de bu çalışmada uyguladığımız profilaksinin etkin olduğunu desteklemektedir.
2. İşlem öncesinde uygulanacak profilaksinin yanında işlem sırasında kullanılacak **kontrast madde hacminin minimum değerde tutulması ve doğru kontrast madde seçimi** de KMN gelişimi riskini azaltma konusunda önemli bir etkinliğe sahiptir.
3. KAG işlemine bağlı KMN gelişimi için zeminde mevcut böbrek hastalığının önemli risk faktörü olduğu literatürde ortak bir şekilde gösterilmiştir. **Çalışmamızda MDRD' ye göre GFR değerleri 60 ml/dk ve üzerinde bulunan olgular incelendiğinde, hiçbir KMN gelişimi belirlenmemiş olması, az önce değinilen profilaksi tedbirlerine ilaveten normal ya da normale yakın korunmuş renal fonksiyonlarında KMN gelişiminde koruyucu olduğunu desteklemektedir.**
4. NGAL literatürde ABH' nin erken belirlenmesinde etkinliği kanıtlanmış bir moleküldür. NGAL' nin KMN gelişimini erken haber verebilecek bir belirteç olabileceği ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. **Çalışmamız KAG işlemi ile kontrast maddeye maruz kalan bireylerde değişik oranlarda olmakla birlikte ortak olarak bazal NGAL değerlerinde önemli artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç hastalarda KMN gelişimi söz konusu olmasada değişen şiddetlerde tübüler bir zedelenmenin gelişiyor olduğunu düşündürmektedir. Bu da kontrast maddelerin özellikle renal tübüler sistemde zedelenmeye yol açtığını desteklemektedir.**
5. İMA değişik organ ve doku iskemilerinde yükseliş gösteren göreceli olarak yeni bir iskemi belirteçidir. Birçok organla ilgili çalışma yapılmasına rağmen renal iskemi ve özellikle KMN durumunda taşıdığı değer yeterince araştırılmamıştır. **Çalışmamız KAG işlemi sonrası NGAL artışını hatırlatacak şekilde tüm KAG uygulanan**

hastalarda İMA değerlerinde önemli bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bulgular İMA' nın değişik nedenlerle ortaya çıkabilecek ve gelişiminde iskeminin rol oynadığı ABH için erken belirleyici bir değer taşıyabileceğini göstermektedir.

6. Çalışmamızda 0. Ve 6. Saat NGAL ve İMA değerleri ve bu değerlerdeki önemli korelasyon gösteren artış, ister NGAL'in isterse İMA' nın KMN durumunda böbrekte ortaya çıktığını bildiğimiz parankim iskemisinin hem bir belirteci hem de takip yöntemi olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.
7. Önemli bir diğer bulgu da, hastaların hiçbirinde ne KMN tanı kriterlerini sağlayan ne de isatatiksel öneme ulaşan bir kreatinin artışı olmadığı halde, hem NGAL'in hem de İMA'nın iskemiye bağlı bir renal parankim zedelenmesini göstermiş olmasıdır. Bu sonuç NGAL' in ve İMA' nın, kreatininle karşılaştırıldığında KMN için erken haber verme özelliği olan ve daha yüksek hassasiyete sahip belirteçler olabileceğini düşündürmektedir.
8. Mevcut bulgular kontrast maddeye maruz kalmış ve 48. Saatte bakılan kreatinin düzeyleri yükselmemiş olguların, İMA ve NGAL değerlerindeki artış dikkate alındığında, değişen şiddetlerde de olsa iskemik bir böbrek parankim zedelenmesi yaşadıklarını göstermektedir. Bu sonuç KMN tanısında kullandığımız kreatinin düzeyi kriterinin KMN patofizyolojisindeki renal parankimal zedelenmeye ait hassasiyetinin çok düşük olduğunu göstermektedir.
9. Çalışmamız gerek KMN Profilaksisi için rutin olarak kullanılan koruyucu tedbirlerin etkinliği, gerekse çalışma tasarımı ve çalışmaya alınan olguların sayısı ile ilgili sınırlamalar nedeniyle hiç KMN olgusu içermemiştir. Bununla birlikte ulaşılan bulgular, hastanede gelişen ABH etyolojisinde önemli bir role sahip KMN' nin erken tanısında yararlı olma potansiyeline sahip iki moleküle işaret etmiştir. Bunlardan biri, NGAL, literatürde sınırlıda olsa bu konuyla ilgili olarak araştırılan bir moleküldür. Diğer, İMA, henüz incelemeye alınmış bir molekül değildir. **Bu nedenle prospektif tasarımı, çok daha büyük çalışma grubu sayısına sahip yeni çalışmalarla potansiyel vaat eden bu iki molekülün değerlendirilmesi gerektiğine inanıyoruz.**

7. ÖZET

Giriş : Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada halen en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Koroner anjiyografi KAH tanısında altın standarttır. KAG yapılarak intraarteriyel kontrast madde verilen hastalarda kontrast madde nefropatisi (KMN) gelişimi önemli bir problemdir. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) literatürde akut böbrek hasarının erken belirlenmesinde etkinliği kanıtlanmış bir moleküldür. İskemi modifiye albumin (İMA)değişik organ ve doku iskemilerinde yükseliş gösteren göreceli olarak yeni bir iskemi belirtecidir. Biz bu çalışmada koroner anjiyografi yapılan ve işlem öncesi böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda (MDRD'ye göre hesaplanan GFR değeri > 60 ml/dk) erken dönemde kontrast madde nefropatisi (KMN) tanısını tespit etmede üriner NGAL ve serum İMA kullanımını araştırdık.

Metod : Çalışmamızda, elektif KAG yapılan 78 hastada, işlem öncesi ve 6. saatte ölçülen üriner NGAL ile serum İMA değerleri ve işlem öncesi ve 48. saatte ölçülen kreatinin değeri karşılaştırıldı. Kardiyomiyopati, kalıcı kalp pili varlığı, ciddi atrio-ventriküler iletim kusurları, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu $< \% 40$ olanlar), valvüler kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı, akut perikardit veya miyokardit geçiren hastalar, konjenital kalp hastalığı, akut koroner sendrom, iskelet kası hastalığı, böbrek fonksiyonlarında azalma (MDRD'ye göre hesaplanan GFR değeri $\text{gfr} < 60$ ml/dk), ciddi elektrolit imbalansı, son 1 hafta içerisinde kontrast maddeye maruziyet öyküsü, ve bilinen nefrotoksik ilaç maruziyeti olan hastalar çalışmaya alınmadı. Üriner NGAL Abbott Architect i2000 (Abbott INC., Amerika) cihazında kemilüminesan mikropartikül immünolojik test (CMIA) teknolojisi ile immünkemilüminesan yöntemle çalışıldı. Serum İMA düzeyi Humalazyzer 2000 (HUMAN INC, Almanya) cihazında spektrofotometrik olarak çalışıldı. Verilerin analizi PASW Statististics versiyon 18 programında yapıldı.

Bulgular : Olguların, 0. (işlem öncesi) ve 6. saat İMA, 0. ve 6. saat NGAL değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Wilcoxon testi ile her iki değer arasında da istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). 0. ve 48. saat kreatinin değerleri arasında ise Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0.081$). Spearman's rho testi ile istatistiksel analiz yapıldığında, 0.saat İMA ve 0.saat NGAL arasında ve 6.saat İMA ile 6.saat NGAL değerleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edildi ($r = 0.277$, $p = 0.014$; $r = 0,407$ ve $p < 0,001$, sırasıyla). 48. saat

kreatinin değerleri ve verilen kontrast madde hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi ($p = 0,019$ $r = 0,264$). Çalışmada KMN gelişen hasta olmadığı için bu konuda detaylı ileri istatistik yapılamadı.

Sonuç : Çalışmamızda KMN'yi belirlemede rutin olarak kullanılan serum kreatinin değerlerinde artış olmadan, KAG işlemi sonrası 6. saat ölçümlerinde idrar NGAL ve serum İMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. NGAL' in ve İMA' nın, kreatininle karşılaştırıldığında KMN için erken haber verme özelliği olan ve daha yüksek hassasiyete sahip belirteçler olabileceği ve kullanımlarının klinik pratikte fayda göstereceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha detaylı bilgi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Koroner anjiyografi, kontrast madde nefropatisi, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), iskemi modifiye albumin (İMA)

8. ABSTRACT

Background : Coronary artery disease (CAD) is the most common form of heart disease and is a leading cause of death worldwide. Coronary angiography (CAG) is the gold standard in the diagnosis of CAD. Contrast induced nephropaty (CIN) is a severe and important health problem. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal impairment. The value of ischemia modified albumin (IMA) was highlighted as a biomarker for the detection of acute ischemia. We tested the hypothesis whether NGAL and IMA could serve as early biomarkers of contrast-induced nephropathy in patients with normal serum creatinine values who undergo CAG.

Methods : This study was conducted in 78 patients undergoing elective CAG. Urinary NGAL and serum IMA values measured before and 6~~th~~ hours after CAG, and creatinine values measured prior to and 48~~th~~ hours after CAG were compared. Cardiomyopathy, permanent pacemaker, the presence of severe atrio-ventricular conduction defects, left ventricular hypertrophy, left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction <40%), moderate to severe valvular heart disease, hypertensive heart disease, acute pericarditis, myocarditis, congenital heart disease , acute coronary syndrome, skeletal muscle disease, renal function impairment (according to MDRD formula $GFR < 60$ ml /

min), severe electrolyte imbalance, history of contrast media exposure within one week, and known nephrotoxic drug exposure comprised the exclusion criteria. Urinary NGAL was assessed by the Abbott Architect i2000 (Abbott INC., USA) device with chemiluminescent microparticle immunoassay tests. Serum IMA level was assessed spectrophotometrically by the Humalayz 2000 (HUMAN INC, Germany) . Data analysis was performed in PASW statistics program version 18.

Results : IMA and NGAL values obtained 6 hours after CAG differed significantly from those obtained at baseline. According to Wilcoxon test, statistically significant differences were found between the baseline and 6th hour values of urinary NGAL and serum IMA values ($p < 0.001$). There was no significant difference between baseline and 48th hours serum creatinine levels ($p = 0.081$). In addition, a statistically significant positive correlation was found between pre-processing and 6 th hours NGAL and IMA levels, ($r = 0.277$, $p = 0.014$; $r = 0.407$ and $p < 0.001$, respectively). Forty-eighth-hour serum creatinine values and volume of contrast material revealed a statistically significant positive correlation ($r = 0.264$, $p = 0.019$). Due to lack of CIN cases in our study, we could not evaluate this issue further.

Conclusion : An increase in urinary NGAL and serum IMA levels were detected without an increase in serum creatinine values which is routinely used in determining the CIN. When compared to serum creatinine, urinary NGAL and serum IMA may be an early and sensitive biomarker for predicting CIN. Large scale prospective studies are needed to obtain further information about this issue.

Key Words : Coronary Angiography (CAG), Contrast Induced Nephropaty (CIN), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Ischemia Modified Albumin(IMA)

9. KAYNAKLAR

1. Dünya sağlık örgütü 2008 verileri
2. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89-92
3. Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk Yetişkinlerde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteliği: Sıklığına ve Kardiyovasküler Riski Öngördürmesine İlişkin TEKHARF Çalışması Verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2004; 32:533-41
4. Boshore TM, Bates ER, Kem MJ et al: American Collage of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standarts. A report of the American Collage of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2170- 214.
5. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
6. Palevsky, 2009
7. Mori K, Lee HT, Rapoport D et al. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115:610-21.
8. Mishra J, Ma Q, Kell C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856-63.
9. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albümin cobalt binding and ischemia modified albümin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006;108:410-1.

10. Ramachandran S, Vasan, Emelia J, Benjamin. The burden of increasing worldwide cardiovascular disease, İn: Valentin Fuster, R. Wayne Alexander. Hurst's The Heart. 11 . ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2004; 15-43.
11. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji (Cev. Ed.:Uğur Cevikbaş) W.B.Saunders Company 2000: 310-311.
12. Kantarcı M, Duran C, Durur I ve ark. Koroner Arterlerin Değerlendirilmesinde Multi Dedektor BT Anjiyografi: Teknik, Anatomi ve Varyasyonlar. Bilgisayarlı Tomografi Bulteni 2004; 2:90-99.
13. Earling Falk, Prediman K. Shah. Atherothrombosis and Thrombosis- Prone Plaques, İn: Valentin Fuster, R. Wayne Alexandre. Hurst's The Heart. 11. ed. USA, The McGraw- Hill Companies 2004; 1123-1139.
14. David J. Maron, Paul M. Ridker. Dislipidemi, diğer risk faktorleri ve koroner kalp hastalığının onlenmesi, İn: Valentin Fuster, R. Wayne Alexandre. Hurst's The Heart, Turkce. 10. ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2002; 3: 1131-1160.
15. O'Rourke RA, Schland RC, Douglas JS. Kronik iskemik kalp hastalığına tanı ve yaklaşım. Editor: Dursun AN, eds. Hurst'sThe Heart. İstanbul: AND Yayıncılık,2002:1219.
16. Beller GA. İskemik kalp hastalığının noninvaziv tanısı. Editor: Dursun AN, eds. Crawford Kardiyoloji. İstanbul: AND Yayıncılık, 2003:231-239.
17. Franch RH, Douglas JS, King III SB, Kern MJ. Kardiyak kateterizasyon, koroner arteriyografi ve koroner kan akım ve basınc ölçümleri. Editor: Dursun AN, eds. Hurst's The Heart. İstanbul: AND Yayıncılık, 2002:501-502.
18. Roberg LF, Leopold JA, et al. Atherothrombosis: Plaque instability and thrombogenesis. Progress Cardiovascular Diseases 2002; 44: 381-94.73

19. Fuster V, Corti R, Fayad ZA, et al. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understand of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1410.
20. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. İn: Fuster V, Ross R, Topol EJ, et al. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996; 387.
21. King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med*. 1996;28:427-432.
22. Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al. İnsulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline – induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000;21;895-900.
23. Grundy SM, Posternak R, et al. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations. *Circulation* 1999; 100: 1481-92
24. 112. 24. Tokgozoğlu L: Turklerde kolesterol ve trigliseridler. *TEKHARF:Turk erişkinlerinde kalp sağlığının dunu ve bugunu*. Ed. Onat A, Avcı GŞ, Soydan İ, Koylan N, Sansoy V, Tokgozoğlu L. İstanbul, 1996;45-62.
25. Kottke BA, Zinmeister AR, Polmes DR, Kneler RW, Hallaway BJ, Mao SJ: Apolipoproteins and coronary artery disease. *Mayo Clin. Proc*. 1986;6:313-20,
26. PDAY Research Group: Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. *JAMA* 1990;264:3018-24.
27. Lenzen HJ, Assman G, Buckwalsky R, Schulte H. Association of apolipoprotein E polymorphism , low density lipoprotein cholesterol, and coronary artery disease. *Clin Chem* 1986;32:778-81.
28. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989;63:42-7.

29. Bradley RF, Bryfogle JW. Survival of diabetic patients after myocardial infarction Am. Med. J., 1956;20:207-16
30. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH. 2002; Publication No. 02- 5215
31. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC, Abrass IB. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation 1991;83:1692-7
32. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge : Harvard University Pres. Ann Intern Med. 1980;93:786-87
33. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgozoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Gore Turk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
34. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 354-60
35. Serdar Z, Dirican M, Serdar A, Sarandol E, Yeşilbursa D, Tokullugil A. Investigation Of The Effects Of Smoking On Lipid Peroxidation And Antioxidants In Patients With Coronary Artery Disease. Turkiye Klinikleri J Med Sci 1999;19:266-74
36. Bartecchi C, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (1). N Engl J Med 1994; 330:907-12.
37. MacKenzie T, Bartecchi CE, Schrier RW. The human costs of tobacco use (2). N Engl J Med 1994; 330:975-80.

38. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279:119-24.
39. Lam T, He Y. Passive smoking and coronary heart disease: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24:993-6.
40. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. *BMJ* 2000; 320:705-8.
41. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335:136.
42. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46
43. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;339:229-34
44. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:49-57
45. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1984;54:718-21

46. Fein F.S. Clinical manifestations of diabetic cardiomyopathy, in *The Heart in Diabetes*, J.C. Chatham, J.R. Forder, and J.H. McNeill, (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA. 1996; s:1-22
47. Koltai MZ, Hadhazy P, Posa I, Kocsis E, Winkler G, Rosen P, Pogatsa G. Characteristics of coronary endothelial dysfunction in experimental diabetes. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 157-63
48. Regan, TJ, Wu, CF, Yeh, CK, Oldewurtel, HA, Haider B. "Myocardial composition and function in diabetes. The effects of chronic insulin use" *Circ. Res.* 1981;49:1268-77
49. Bell, D.S. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care.* 1995;18:708-14
50. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study *Circulation.* 1979;59:8-13.
51. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. s:1377-87.
52. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med.* 1993;329:977-86
53. Abanonu GB. Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktorleri ve C-Reaktif Proteinin Değerlendirilmesi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastahanesi 5. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul 2005; s:37,39
54. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-204.

55. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice : Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
56. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995;4:94-8.
57. Onat A. Yuzyıl donumunde Turk erişkinlerinde koroner risk haritası ve koroner kalp hastalığı. İstanbul: Mas Matbaacılık AŞ; 2001.
58. Onat A, Erer B, Cetinkaya A, Başar O, Sansoy V, Hergenc G. Batı bölgelerimiz erişkinlerinde CRP ile fibrinojen düzeyleri ve diğer risk faktörleriyle ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:72-9.
59. Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
60. Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what's wrong with being fat? *Eur Heart J* 2001;22:10-1.
61. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Sivarajan Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996;94:857-62.
62. Lee I.M. , Rexrode K.M., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E.: Physical activity and coronary heart disease in women: *JAMA*. 2001;285:1447-54.
63. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, Schlierf G, Kubler W, Schuler G. Various intensities of leisure time physical activity in patients

- with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:468-77.
64. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC, Abrass IB. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables in young and old healthy adults. *Circulation.* 1991;83:1692-7.
 65. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62.
 66. Oto A, Ergene O, Kozan O ve ark. Girişimsel Kardiyoloji. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2007; 66- 77.
 67. Waller BF. Nonatherosclerotic Coronary Heart Disease. In *The Heart.* Valentin Fuster, R Wayne Alexander, Robert A Rourke (eds), 11. ed, pp:1175-81, 2004.). Robert A Rourke (eds), 11. ed, pp:1175-81, 2004.
 68. Boshore TM, Bates ER, Kem MJ et al: American Collage of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American Collage of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2170- 214.
 69. Türk Kardiyoloji Derneği Girişimsel Kardiyolojide Yetkinlik Kılavuzu Turk Kardiyoloji Dern. Arş. 2005: 33 (1); 28.
 70. Popma JJ. Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Imaging. In *Braunwald Heart Disease,* Zipes, Libby, Bonow (eds), 7th. Ed, 2005; pp: 440-41.
 71. Seshadri N, Bhatt D. Left Heart Catheterization. In *Manuel of Cardiyovasculer Medicine.* Topol Eric J, Griffin Brian P. Second ed, 2004; pp: 738-763.
 72. Hurst JW. History of cardiac catheterization. In: King SB III, Douglas JS Jr, editors. *Coronary Arterigraphy and Angioplasty.* New York: McGraw- Hill, 1985: 1- 9.

73. Ertaş FS, Oral D. Koroner Anjiyografi. İn Kardiyoloji, Candan İsfendiyar, Oral Derviş (eds). Antip, Ankara 2002
74. Grossman W. Historical perspective and present practice of cardiac catheterization. in Baim DS, Grossman W. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 7: 3 -14.
75. Baim DS. Percutaneous approach, including transseptal and apical puncture. In: Baim DS, Grossman W. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 6: 69- 100.
76. Davidson CL, Bonow RO. Cardiac catheterization. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Elsevier Saunders ; 2005; 7: 395-422.
77. McCullough PA. Radiocontrast-induced acute kidney injury (review). Nephron Physiol 2008; 109(4): 61-72.
78. Schencker B. Drip infusion pyelography. Indications and applications in urologic roentgen diagnosis. Radiology. 1964 Jul; 83:12-21.
79. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast-induced nephropathy (review). Med Clin North Am. 1984 Mar; 68(2): 351-70.
80. Matthai WH Jr, Hirshfeld JW Jr. Choice of contrast agents for cardiac angiography: review and recommendations based on clinically important distinctions (review). Cathet Cardiovasc Diagn. 1991 Apr; 22(4): 278-89.
81. Voltz PW Jr, Logan B, Wolff HL. Adequate dose excretory urography. Experience with 25,000 cases. South Med J. 1971 Aug; 64(8): 903-6.
82. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology 1990 Jun; 175(3): 621-8.

83. Chung T, Burrows PE. Angiography of congenital heart disease In: Lock JE, Keane JF, Perry SB, editors. Diagnostic and Interventional Catheterization in congenital heart disease, 2nd ed. Springer, 2000: 73-119.
84. Thomsen HS, Morcos SK. Radiographic contrast media (review). BJU Int. 2000 Jul; 86 (Suppl 1): 1-10.
85. Tuncel E. Kontrast Maddeler. Klinik Radyoloji 2.baskı. 2008; S73-78.
86. Tekes S.S, Taskapan H. Kontrast Madde Nefrotoksitesisi (derleme). Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2006 , Ek 1: 51-55.
87. Oyar O, Gulsoy UK. Radyoloji’de Kullanılan Kontrast Maddeler. Tıbbi Görüntüleme Fiziği 2003; S373-415.
88. Thomsen HS, Golman K, Hemmingsen L, Larsen S, Skaarup P, Svendsen O. Contrast medium induced nephropathy; animal experiments. Frontiers Eur Radiol 1993; 9:83-108.
89. Arab M. Çocukluk çağında iyonik ve non-iyonik kontrast maddelerin renal etkileri. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1983.
90. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, et al. Percutaneous coronary intervention associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. Catheter Cardiovasc Interv 2003; 59: 338–343.
91. Lindsay J, Canos DA, Apple S, et al. Causes of acute renal dysfunction after percutaneous coronary intervention and comparison of late mortality rates with postprocedure rise of creatine kinase-MB versus rise of serum creatinine. Am J Cardiol 2004; 94: 786–789.
92. Hlatky MA, Morris KG, Pieper KS, Davidson CJ, Schwab SJ, Bashore TM. Randomized comparison of the cost and effectiveness of iopamidol and diatrizoate as contrast agents for cardiac angiography. J Am Coll Cardiol. 1990 Oct; 16(4): 871-7.

93. Wolf GL, Mishkin MM, Roux SG, Halpern EF, Gottlieb J, Zimmerman J, et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents combined with steroids, and nonionic agents. *Invest Radiol.* 1991 May; 26(5): 404-10.
94. Doç. Dr. Ayşegül ZÜMRÜTDAL, Kontrast Madde Nefropatisi, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı
95. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
96. Reddan D, Fishman EK: Radiologists' knowledge and perceptions of the impact of contrast-induced nephropathy and its risk factors when performing computed tomography examinations: a survey of European radiologists. *EJR*, 2008; 66(2): 235–45
97. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al: Contrast Induced Nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *JACC*, 2004; 44(9): 1780–85
98. El-Hajjar M, Bashir I, Khan M et al: Incidence of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Renal Insufficiency Undergoing Multidetector Computed Tomographic Angiography Treated With Preventive Measures. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 353–56
99. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *Jama* 1996; 275: 1489
100. Jabara R, ve ark. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103(12):1657-62.

101. Diskin CJ. Creatinine and glomerular filtration rate: evolution of an accommodation. *Ann Clin Biochem* 2007; 44(1): 16-9.
102. Ellis JH, ve ark. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *Am J Roentgenol* 2009; 192(6): 1544-9.
103. Manske CL, ve ark. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89(5): 615-20.
104. McCullough PA, ve ark. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5): 68-75.
105. Morcos SK, ve ark. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999; 9(8): 1602-13
106. Rihal CS, ve ark. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105(19): 2259-64.
107. Kevin N, ve ark. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5): 930-6.
108. Maliborski A, Żukowski P, Nowicki G, Bogusławska R: Contrast-induced nephropathy – a review of current literature and guidelines. *Med Sci Monit*, 2011; 17(9): RA199-204
109. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172:1461-1471.
110. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL et al: Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta and risk for contrast medium induced nephropathy, *Radiology*, 2009; 251(3): 697 704

111. Seeliger E, Flemming B, Wronski T: Viscosity of Contrast Media Perturbs Renal Hemodynamics, *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 2912–20
112. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1393–99
113. Detrenis S, Meschi M, Musini S: Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy state of the art. *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20: 1542–50
114. Heinrich MC, Haberle L, Muller V: Nephrotoxicity of iso-osmolar Iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*, 2009; 250(1): 68–86
115. Pannu N, Wiebe N et al: Prophylaxis Strategies for Contrast-Induced Nephropathy. *JAMA*, 2006; 295: 2765–79
116. Toprak O, Cirit M, Yesil M: Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22: 819–26
117. Renal Adverse Reactions, Guidelines ESUR, No 8.1
118. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2008; 117:1610-1619.
119. Stolker JM, McCullough PA, Rao S, et al. Pre-Procedural Glucose Levels and the Risk for Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55:1433-1440.
120. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-Induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *The American Journal of Cardiology* 2005; 95:13-19.

121. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *The American Journal of Cardiology* 2004; 93:1515-1519.
122. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast Material-Induced Renal Failure in Patients with Diabetes Mellitus, Renal Insufficiency, or Both. *New England Journal of Medicine* 1989; 320:143-149.
123. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2003; 59:338-343
124. Lepor NE, Mathur VS. Radiocontrast nephropathy. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000;2:335-341
125. Thomsen HS. Contrast-medium-induced nephrotoxicity: are all answers in for acetylcysteine? *Eur Radiol* 2001;11:2351–2353
126. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53(1):230-42.
127. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity; questions and answers. *Br J Radiol* 1998; 71(844): 357-65.
128. Barrett BJ, ve ark. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354(4): 79-86.
129. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28 Suppl 2: S3-11.

130. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:136–42.
131. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268:10425–32.
132. Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, et al. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene.* 1989;4:601–8.
133. Triebel S, Blaser J, Reinke H, Tschesche HA. 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett.* 1992;314:386–8.
134. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem.* 2001;276: 37258–65.
135. Tschesche H, Zolzer V, Triebel S, Bartsch S. The human neutrophil lipocalin supports the allosteric activation of matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem.* 2001;268:1918–28.
136. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barash J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365:1231-1238.
137. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Feb;18(2):407-13

138. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996;38: 414–20.
139. Allen RA, Erickson RW, Jesaitis AJ. Identification of a human neutrophil protein of Mr 24 000 that binds N-formyl peptides: co-sedimentation with specific granules. *Biochim Biophys Acta*. 1989;991:123–33.
140. Sengelov H, Boulay F, Kjeldsen L, et al. Subcellular localization and translocation of the receptor for N-formylmethionyl leucylphenylalanine in human neutrophils. *Biochem J*. 1994;299:473–9.
141. Moses MA, Wiederschain D, Loughlin KR, et al. Increased incidence of matrix metalloproteinases in urine of cancer patients. *Cancer Res*. 1998;58:1395–9.
142. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. 1991;11: 1223–30.
143. Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, Newby AC. Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. *FEBS Lett*. 1998;435:29–34.
144. Brand K, Page S, Rogler G, et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest*. 1996;97:1715–22.
145. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:141–79.
146. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45:17–23.

147. Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1beta-specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta. *J Immunol.* 2006;176:5559–66.
148. Chakraborty S, Kaur S, Tong Z, Batra SK, Guha S. Neutrophil gelatinase associated lipocalin: structure, function and role in human pathogenesis. In: Veas T (ed). *Acute Phase Proteins- Regulation and Functions*, 1st edn. 2011; 16: pp 347-360.
149. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem.* 1995;270:22565–70.
150. Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, et al. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis.* 1997;131:79–84.
151. Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, et al. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke.* 1996;27:1734 –8.
152. De-xiu BU, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Vascular Injury via Activation of Nuclear Factor- κ B *Am J Pathol.* 2006 December; 169(6): 2245–53.
153. Falke P, Elneihoum AM, Ohlsson K. Leukocyte activation: relation to cardiovascular mortality after cerebrovascular ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10:97–101.
154. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng* 1999; 12:439-46.
155. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. *Biotechnol. Blood Proteins* 1993; 227:293-8.
156. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49:581–5.

157. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19:311–5.
158. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985–91.
159. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993; 7:1242–6.
160. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research* 2006; 145:523–31.
161. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J* 1986; 236:397–400.
162. Pollack CV, Jr, Peacock WF, IV, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chestpain patients. *Acad Emerg Med*. 2003;10:555–556.
163. Sharma R, David Gaze, et al. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:493–502.
164. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al. Ischemia modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*. 2008;26(2):202-5.
165. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *Medical Laboratory Observer*. 2003;12:36–40.
166. Fred S. Apple et al. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome *Clinical Chemistry* 51:5810–824 (2005)

167. M K Sinha, D Roy, D C Gaze, et al. Role of “Ischemia Modified Albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29–34
168. Reddan D. Patients at high risk of adverse events from intravenous contrast media after computed tomography examination. *Eur J Radiol* 2007; 62: S26-S32.
169. James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, Hemmelgarn BR. *Circ Cardiovasc Interv.* Contrast induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. 2013 Feb;6(1):37-43.doi:10.1161/Circinterventions.112.974493. Epub 2013 Jan 15.
170. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 127–32
171. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (10): 2534-43.
172. Deverajan Neutrophil gelatinase-associated lipocalin:A troponin-like biomarker for human acute kidney injury *Nephrology* 15 (2010) 419–428
173. Vassilis Filiopoulos, Dimitra Biblaki, Dimitrios Lazarou, Dimitrios Chrisis, Mavra Fatourou, Sofia Lafoyianni and Dimosthenis Vlassopoulosin Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early predictive marker of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients undergoing computed tomograph *Clinical Kidney Journal of European Renal Association - European Dialysis and Transplant Assoc* Volume 6, issue 6, pages 578-y

174. Ling W¹, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, Jiaqi Q. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(3):c176-81. doi: 10.1159/000117814. Epub 2008 Feb 21.
175. Olfat Shaker, Amal El-Shehaby and Mohamed El-Khatib Early Diagnostic Markers for Contrast Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography *ANGIOLOGY* 2010 61: 731 originally published online 7 June 2010.
176. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatric Nephrology* 2007; 22:2089-2095
177. Workman RJ, ve ark. Relationship of renal hemodynamic and functional changes following intravascular contrast to the reninangiotensin system and renal prostacyclin in the dog. *Invest Radiol* 1983; 18(2): 160-6.
178. Arakawa K, ve ark. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1199-206.
179. Murphy SW, ve ark. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(1): 177-82.
180. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007;115(10):1211–7
181. 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(21):1416–20
182. Berwanger O, Cavalcanti AB, Sousa AG Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011;124(11):1250–9.

183. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado Cesar LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(7):1803–7
184. Lopez BL, Snyder JW, Birenbaum DS, Ma XI. N-acetylcysteine enhances endothelium-dependent vasorelaxation in the isolated rat mesenteric artery. *Ann Emerg Med*. 1998; 32(4): 405–10
185. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1012–24
186. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11:R84.
187. Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail*. 2008;30:904-913.
188. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 295-296.
189. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res*. 2007; 30(6): 408-15.

10. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Ziya APAYDIN
Ünvanı : Kardiyoloji Uzmanı
Doğum tarihi ve yeri: :11.01.1985 / Sivas
Medeni hali : Bekar
Elektronik posta adresi : ziyaapaydin@hotmail.com

EĞİTİM:

Yıl : 1995-2002
Kurum : Sivas Selçuk Anadolulisesi
Eğitim düzeyi : Lise Mezunu

Yıl : 2002-2009
Kurum : Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Lisans : Tıp Doktoru

Yıl : 2010 - 2014
Kurum : Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bölüm : Kardiyoloji ABD
Eğitim düzeyi : Uzmanlık Öğrencisi

YABANCI DİL : İngilizce

DENEYİMLER

Yıl : 2009 (3 ay)
Kurum : Sivas İl sağlık M¼d¼rl¼đ¼
B¼l¼m : G¼kmedrese Sağlık Ocağı
G¼rev : Pratisyen Hekim