

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Ayak Bileği Kol İndeksinin Koroner Anjiyografiye Bağlı
Kontrast Nefropati Gelişimindeki Öngördürücülüğü**

DR. Serkan YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Hasan GÖK

**Ayak Bileği Kol İndeksinin Koroner Anjiyografiye Bağlı
Kontrast Nefropati Gelişimindeki Öngördürücülüğü**

DR. Serkan YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç.Dr. Mehmet KAYRAK

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimimde büyük katkıları olan başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan GÖK'e ve nezdinde tüm Kardiyoloji öğretim üyelerimize, tezimin tamamlanmasında büyük katkısı olan dostum M.Doğuşcan Eriş ve birlikte çalıştığım değerli tüm asistan, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma bana olan katkılarından, yakın dostluk ve arkadaşlıklarından dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim.

Bu günlere gelmem de her türlü fedakarlık ve hoşgörü gösteren anne ve babama, uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteklerini, sabırlarını ve sevgilerini hissettiğim eşim ve canım oğluma sonsuz teşekkürler ederim.

Hadeko Bi-Dop ES-100V3 marka Japonya yapımı el dopplerini bu çalışma için temin eden Actelion ilaç şirketinde sponsorluğu için teşekkür ederim.

Mayıs 2013

Dr. Serkan YILDIRIM

ÖZET

AYAK BİLEĞİ KOL İNDEKSİNİN KORONER ANJİYOGRAFİYE BAĞLI KONTRAST NEFROPATİ GELİŞİMİNDEKİ ÖNGÖRDÜRÜCÜLÜĞÜ

Amaç: Bu çalışmada ayak bileği-kol indeksinin(ABKI)'nin koroner işlemler için KAG laboratuvarına alınan hastalarda akut böbrek hasarı (ABH) için bağımsız bir öngördürücü olup olmadığı amaçlanmıştır.

Yöntem: Mayıs 2012-Mart 2013 arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakıma yatan ve koroner işlemler için KAG laboratuvarına alınan tüm hastalarda işlem öncesi serum kreatin(SCr) , Glomerüler filtrasyon hızı(GFR) ve doppler kaynaklı ABKİ ölçüldü. Hastalara işlem sonrası en az 48 saat SCr takibi yapıldı ve bu değerde en az 0.3 mg/dl artışlar ABH olarak kabul edildi.

Bulgular: ABH gelişmeyen ve gelişen hastaların ABKİ ortalamaları sırası ile 1.17 ± 0.12 ve 1.22 ± 0.17 olarak saptandı (p:0.008). ABH gelişen hastalarda ABKI>1.3 olan hasta yüzdesi ABH gelişmeyen gruba göre yaklaşık 3 kat daha fazlaydı (%36.8 vs %13 p<0.001). Çalışmamızda ABH'nin bağımsız öngördürücüleri *ABKİ* (Odds: 11.4 (1.81-72.84 %95GA ile), p=0.01), *EF* (Odds: 0.91 (0.85-0.98 %95 GA ile), p:0.007) ve işlem öncesi *GFR* (Odds: 0.96 (0.93-0.98 %95 GA ile) p:0.001)) idi. ABKI>1.30 olmasının ABH gelişimini göstermedeki duyarlılığı %36,8 ve özgüllüğü %87,5 olarak belirlenmiştir.(pozitif prediktif değer: 25,3 negatif prediktif değer: 92,3).

Tartışma: Daha önce yapılan pek çok çalışmada artmış ABKİ (arteriyel sertlik) olan hastalarda kardiyovasküler mortalite ve olayda da artış saptanmıştır. Kendi çalışmamızda saptanan yüksek ABKİ hastalarında ki artmış olan ABH'nin bu hastane içindeki kardiyovasküler mortalite ve olayda ki artışın bir nedeni olabileceği düşünülebilir.

Sonuç: Korkulan bir komplikasyon olan kontrasta bağlı ABH gelişiminin önceden öngörülmesi önemlidir ve ABI>1.3 olan hasta grubunda bu konuda yeni bir marker olabilir.

ABSTRACT

ANKLE-BRACHIAL INDEX TO BE A PREDICTOR IN CONTRAST NEPHROPATHY DEVELOPMENT DUE TO CORONARY ANGIOGRAPHY

Objective: In this study, whether ankle-brachial index (ABI) is an independent predictor for acute kidney injury (AKI) in patients taken to the CAG laboratory for coronary procedures is aimed.

Methods: Before the coronary procedures in CAG laboratory; serum creatine (SCr), glomerular filtration rate (GFR), and doppler derived ABI were measured in all patients that are accepted to either Cardiology Department or Coronary Intensive Care Unit of Necmettin Erbakan University between May 2012-March 2013. Patients' SCr were monitored until at least 48 hours after the procedure and increases bigger than 0.3 mg/dl in this value were considered as AKI.

Findings: The ABI means of patients who developed AKI and those who didnot were found 1.17 ± 0.12 and 1.22 ± 0.17 respectively ($p:0.008$). $ABI>1.3$ is about 3 times more in patients who developed AKI than the group did not (36.8% vs 13%, $p <0.001$). In this study, independent predictors of AKI were *ABI* (odds: 11.4 (1.81-72.84 with 95% CI), $p=0.01$), *EF* (odds: 0.91 (0.85-0.98 with 95% CI), $p=0.007$), and preoperative *GFR* (odds: 0.96 (0.93-0.98 with 95% CI), $p=0.001$). It is determined that $ABI>1.30$ shows the development of AKI with 36.8% sensitivity and 87.5% specificity. (Positive predictive value: 25.3, negative predictive value: 92.3).

Discussions: In many previous studies, patients with increased ABI (arterial stiffness) were detected to have an increased cardiovascular mortality incident. Increased AKI in patients with high ABI whom are detected during this study could be a reason behind the increase in cardiovascular mortality in this hospital.

Results: To foresee the contrast related AKI development which is a feared complication is important and in this regard, $ABI>1.3$ may be a marker.

KISALTMALAR

1. ABH: Akut Böbrek Hasarı
2. ABKİ: Ayak Bileği Kol İndeksi
3. ABY: Akut Böbrek Yetmezliği
4. AKS: Akut Koroner Sendrom
5. AMİ: Akut Miyokard İnfarktüsü
6. AS: Ateroskleroz
7. DKB: Diyastolik Kan Basıncı
8. DM: Diyabetes Mellitus
9. EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
10. GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
11. HD: Hemodiyaliz
12. HGB: Hemoglobin
13. HT: Hipertansiyon
14. HTC: Hematokrit
15. KAG: Koroner Anjiyografi
16. KAH: Koroner Arter Hastalığı
17. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
18. KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
19. KMN: Kontrast Madde Nefropatisi
20. NAC: N-Asetil Sistein
21. NO: Nitrik Oksit
22. SCr: Serum Kreatin
23. SKB: Sistolik Kan Basıncı
24. VKI: Vücut Kitle İndeksi

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	7
Tablo 2. Kontrast Nefropati Risk Faktörleri.....	9
Tablo 3. Kontrast Nefropati Gelişimi İçin Tahmini Risk Hesaplaması.....	9
Tablo 4. ABH Gelişen Hastalarla Gelişmeyenlerin Demografik Özellikleri.....	21
Tablo 5. ABH Gelişen Hastalarla Gelişmeyenlerin Vital Ve Laboratuvar Bulguları.....	23
Tablo 6. ABH Gelişen Hastalarla Gelişmeyenlerin Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması.....	24
Tablo 7. ABH Gelişen Hastalarla Gelişmeyenlerin İşlem Öncesi Risk Sınıflaması, Toplam Opak Miktarı, İşlem Süresi Ve ACEİ/ARB Alımına Göre Karşılaştırılması.....	25
Tablo 8. ABH Gelişen Hastalarla Gelişmeyenlerin ABKİ' ne Göre Karşılaştırılması....	25
Tablo 9. Kontrast Nefropati Gelişen Hastalarda ABKİ'nin Diyaliz İhtiyacını Belirlemedeki Etkisi.....	26
Tablo 10. ABKİ İle Diğer Klinik Faktörlerin İlişkisi.....	27
Tablo 11. Çoklu Adım-Adım Biçimsel Dönüş Modelinde ABH'nın Bağımsız Öngördürücüleri.....	28
Şekil 1. Kontrast Nefropati Patofizyolojisi.....	12
Şekil 2. Hastaların akış çizelgesi.....	20
Şekil 3. ABH Gelişen Hastalarla Gelişmeyenlerin ABKİ' ne Göre Karşılaştırılması.....	26
Şekil 4. ABKİ Değerinin ABH'ını Öngörmeye Duyarlılık Ve Özgüllüğü (ROC Eğrisi)..	30

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Koroner Arter Hastalığı.....	4
2.1.1 Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2 Ateroskleroz Tanımı Ve Patofizyolojisi.....	5
2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	6
2.2 Koroner Anjiyografi.....	7
2.3 Kontrast Nefropati Tanımı.....	8
2.3.1 Kontrast Nefropati Risk Faktörleri.....	8
2.3.2 Kontrast Nefropatinin Önemi.....	10
2.3.3 Kontrast Nefropati Gelişiminin Önlenmesi.....	10
2.3.4 Kontrast Nefropati Patogenezi.....	11
2.4 Ayak Bileği Kol İndeksi.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1 Metod Ve Hastalar.....	16
3.2 Tıbbi Öykünün Sorgulanması.....	17
3.3 Kontrast Nefropati Tanısı Ve Engelleyici Tedaviler.....	17
3.4 İşlem Öncesi ABKİ Ölçümü.....	17
3.5 Koroner Anjiyografi ve/veya Perkütan Girişim.....	18

3.6 İstatiksel Analiz.....	18
4.BULGULAR.....	20
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....	20
4.2 ABH Gelişen Hastalar İle Gelişmeyenlerin Karşılaştırılması.....	21
4.3 Kontrasta Bağlı ABH Gelişen Hastalarda ABKİ nin Diyaliz İhtiyacını Belirlemedeki Etkisi.....	26
4.4 ABKİ ile Diğer Klinik Durumların İlişkisi.....	27
4.5 ABH Gelişiminin Bağımsız Öngördürücüleri.....	28
4.6 ABKI Değerinin ABH Öngörmedeki Duyarlılık Ve Özgüllüğü.....	29
5. TARTIŞMA.....	31
6. KISITLILIKLAR.....	36
7. SONUÇLAR.....	36
8. KAYNAKLAR.....	38

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüz modern toplumlarının ve yaşam tarzının sonucu olarak görülebilecek olan ateroskleroz (AS) ve komplikasyonları, dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Koroner arterlerde oluşan AS nedeniyle meydana gelen koroner arter hastalığı (KAH) ise, efor anginasından akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve ani ölüme kadar değişen klinik olaylara yol açabilen progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır.

Koroner arter hastalığının en sık nedeni olan AS, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize ‘arteriyoskleroz’ olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar grubunun bir parçası olup bu grubun en sık ve en önemli formunu oluşturmaktadır. Koroner AS çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin etkisiyle progresif olarak ilerler (1).

Ateroskleroz bir çok değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörden etkilenir. Bu risk faktörlerinden en önemlileri yaş, hipertansiyon(HT), diyabetes mellitus(DM), hiperlipidemi, sigara içiciliği ve ailesel yatkınlıktır. Bu risk faktörlerini taşıyan kişilerde ateroskleroz yaygınlığının ve koroner arter darlığının tespitinde en önemli yöntem koroner anjiyografidir.

Koroner anjiyografi(KAG) kateterler yardımıyla kalbin ana damar köklerine oturulması sonrasında, görüntülenebilir kontrast madde verilerek damar lümeninin ve mevcut tıkanıklıkların gösterildiği bir işlemdir. KAG endikasyonları arasında ani kardiyak arrest, ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü, ST Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü, Stabil Olmayan Anjina Pektoris, risk faktörleri ve semptomuna göre yapılan invaziv olmayan tanı araçları pozitif olan hastalar ve optimal medikal tedaviye dirençli stable angina pektoris hastaları sayılabilir.

Koroner anjiyografi ve perkütan girişim komplikasyonları arasında ölüm, kardiyak arrest, Geçici iskemik atak veya serebrovasküler olay, girişim yeri kanama ve hematomları, girişim yerinde ‘diseksiyon, psödoanevrizma, a-v fistül gelişimi’, periferik emboli, kontrast madde nedenli akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi, koroner diseksiyon, koroner distal emboli, koroner no-reflow, stent dislokasyonu, yan dal oklüzyonu ve atrioventriküler blok gelişimi sayılabilir.

ABH, kontrast maddenin intravenöz veya intraarteriyel kullanımını takiben gelişen böbrek fonksiyonlarında hızlı bir bozulmadır (2). 1987'den beri, perkütan koroner girişimlerin hızlı artışıyla beraber dünya çapında yaklaşık 80 milyon doz kontrast madde uygulanmıştır (3). Risk faktörü bulunmayan hastalarda kontrasta bağlı ABH insidansı %2'nin altındadır. Fakat hafif-orta böbrek yetmezliği veya (DM)'si olan bireylerde insidansı %9-50 ve üstüne çıkar. Kronik diyabetik nefropatisi olan hastalarda ise insidansı %50-90'ı bulur.

ABH, hastane kökenli böbrek yetmezliğinin 3. en sık nedenidir (2). Literatürde birden çok tanımlaması kullanılır. En son KDIGO klavuzunda kullanılan tanımlar: (4)

- a) Kontrast verildikten 48 saat içinde serum kreatin (SCr) ≥ 0.3 mg/dl yükselme
- b) Son 7 gün içinde saptanan veya tahmin edilen SCr değerinde bazalin 1,5 katı artış.
- c) Son 6 saat içinde idrar volümünde 0,5 ml/kg/saat altına düşme

Patogenezinden sorumlu muhtemel iki mekanizma: kontrast maddenin vazokonstriktör etkisine bağlı olarak renal medullanın hipoksisi ve kontrast maddenin doğrudan toksisitesidir (2). ABH'dan korunmak için optimal yaklaşım belirsiz olduğu için, risk altındaki hastaları belirlemek önemlidir. Bunun için kontrast verilmeden önce iyi bir anamnez alınmalı, mutlaka SCr değeri ölçülmeli, mümkünse glomerüler filtrasyon hızı(GFR) hesaplanmalı ve nefrotoksik ajanlar 24 saat öncesinden kesilmelidir (4).

ABH'nın tedavisinde koruyucu olduğu gösterilmiş tek etkili yöntem hidrasyondur. Klinik çalışmalarda ABH'dan korunmada kullanılan diğer yöntemler olan antioksidan ve vazodilatatör ajanlar başta olmak üzere, nitrik oksit sentezini arttıran ajanlar, endotelin ve adozin reseptör antagonistleri ve endotel fonksiyonunu düzelten ajanlar genelde hidrasyon tedavisine ek olarak kullanılmaktadırlar (5). Günümüzde ABH'dan korunmada sıkça kullanılan N-asetil sistein (NAC)'nin ise serum kreatinin'i başka bir mekanizma ile azalttığı, ABH'dan koruyucu olmadığı düşünülmektedir (6).

Ayak Bileği-Kol Basınç İndeksi(AKBİ) periferik arter hastalığını(PAH) saptamak için girişimsel olmayan bir tanısal test seçeneği haline gelmiştir (7,8). AKBİ'nin 0.9'dan küçük olması periferik arter hastalığını tespit etmede %90 hassasiyete ve %98'lik özgüllüğe sahiptir (9,10). ABKI; değerine göre; <0.9 PAH, 0.9-1.3 Normal ve >1.3 yüksek veya sıkıştırılmaz olarak sınıflama yapılmaktadır.

PAH varlığının kontrast nefropati gelişimi için böbrek fonksiyonlarından ve diğer parametrelerden bağımsız bir öngördürücü olduğu bildirilmiştir (odds: 8.58 (2.31-31.82 %95GA ile) $p= 0.001$) (11). Bu çalışmalardan yola çıkarak bilinen PAH tanısı olan veya PAH semptomu olan hastalar dışlandıktan sonra ABKI ölçümünün koroner anjiyografiye giden tüm hastalarda kontrast nefropati öngördürücülüğünü araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koroner Arter Hastalığı

KAH, koroner arterlerin her türlü patolojisini kapsar. Koroner arter hastalığı genellikle epikardiyal koroner arterlerin aterom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Nadiren doğumsal anomaliler, myokardiyal bantlar ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da aterom harici, darlığa neden olan koroner arter hastalığı görülebilmektedir.

KAH'nın esas nedeni, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipid birikmesi ve fibromusküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle sonuçlanır. Bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna uygundur.

Koroner arterlerinde kritik darlığı olmayan hastalarda genellikle herhangi bir bulgu veya semptom yoktur. Ancak ciddi koroner arter darlığı olan hastalar göğüs ağrısı (anjina pektoris) ile birlikte stabil anjina pektoris, stabil olmayan anjina pektoris, ani kardiyak ölüm, ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ve ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü gibi çeşitli klinik durumlarla bulgu verirler. Yüksek mortalite ve morbiditenin yanında topluma neden olan sosyoekonomik yüklerden dolayı KAH'nın önemi her geçen gün daha da çoğalmaktadır.

2.1.1 Epidemiyoloji

İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında birinci ölüm sebeplerinden biridir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, DM, HT, sedanter yaşam ve obezite gibi KAH için risk faktörü oluşturan hastalıklardaki hızlı artışlara bağlı olarak, KAH sıklığının giderek artması beklenmektedir.

Amerika Birleşik Devletlerinde 2011 yılında KAH, tüm kardiovasküler ölümlerin %54'ünden sorumludur. Koroner arter hastalığı, tek başına kadın ve erkeklerde tüm ölümlerin en sık nedeni olarak saptanmıştır (her beş ölümün birinden fazlası KAH'a bağlı bulunmuştur). Otuzbeş yaşından büyüklerde, KAH tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur. (12)

Ülkemizde de ateroskleroz yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF çalışmasında erişkin nüfusta KAH'nın %3.8 sıklıkta hastalığın klinik açıdan bulgu verdiği 60-69 yaşlarında ise %14'ün üzeri sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. (13) Yine konu ile ilgili Türk Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı verilere göre ülkemizde ateroskleroza bağlı ölümler (KAH ve inme) tüm ölümlerin %43'ünü oluşturmaktadır.

2.1.2 Ateroskleroz Tanımı ve Patofizyolojisi

AS; lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyal darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan inflamatuvar bir durumdur.

AS, yıllar içerisinde oluşan kronik inflamatuvar bir süreçtir. Damar endotelinin çeşitli sebeplerle (fiziksel stres, aterojenik lipidler, kimyasal ajanlar, toksinler, çeşitli enfeksiyonlar gibi) zedelenmesi sonucu inflamatuvar süreç başlamaktadır. Endotelial disfonksiyon AS gelişimi için ilk ve en önemli basamaktır. Disfonksiyon sonucu endotelin görevi olan aterojenik lipoproteinlere karşı bariyer olmak, nitrik oksit (NO) ve diğer vazodilatör ve vazodilatör molekülü üreterek vasküler tonusu düzenlemek ve trombozise karşı engel olmak gibi işlevler yerine getirilemez. Normal endotelial hücreler, damar duvarının altında bulunan trombojenik matrix ile dolaşımdaki trombositler ve trombojenler arasında bir bariyer oluştururlar. Endotel, birçok antitrombotik ve anti inflamatuvar ürün sentezleyerek AS için engel olur. Endotelial hücreler, damar bütünlüğünü korumada, trombojenik olmayan yüzey sağlamak için prostoglandin-I₂ (PGI₂), heparan sülfat, endotel bağımlı gevşeme faktör (EDRF), plazminojen, Von Willebrand faktör, nitrik oksit gibi maddeler üretir. Endotel hücre zedelenmesinde, yenilenme yara komşuluğundaki hücreler tarafından yapılır. Devamlı aynı bölgede oluşan travmalarda ve zedelenmelerde, endotel hücrelerinin yenilenme özelliği kaybolursa endotel, altındaki proteoglikan, tip IV kollagen yapı, trombositler ve koagülasyon faktörleri için bir reseptör halini alır. Arter duvarında belli anatomik bölgelerde (özellikle damar bifurkasyonu olduğu alanlar) bulunan endotel hücrelerinin zedelenmesi sonucunda, yüzeyinde bulunan trombojeniteyi engelleyen faktörlerin ortadan kalkması ile vasküler homeostaz bozulur.

AS'un başlangıç lezyonu olarak kabul edilen yağlı çizgilenme, insan hayatında 2-15 yaşları arasında %50, 26-39 yaşları arasında ise %85 oranında görüldüğü, bilinmektedir (14-16). Yağlı çizgilenmeleri oluşturan, ana hücre subendotelial yerleşimli lipid yüklü köpük hücreleridir (foam cell) (17). Köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas hücre orijinli olmasına rağmen, esas olarak lipidlerle yüklü makrofajlardır (18,19). Bu hücreler hasarlı endotel hücreler altında toplanırlar. Endotel üzerinde birçok reseptör bulunmaktadır (LDL reseptörü, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü reseptörü vb). Vücutta lipid miktarının artışı ile birlikte arter

duvarındaki reseptörlere bağlanan LDL miktarında artış olur. İntimanın ekstraselüler bölgesinde, oksidatif reaksiyona hassas olan LDL reaksiyona girer ve ortaya okside LDL çıkar. Endotele bağlı okside LDL'nin yapısındaki değişiklikler ile bu sırada oluşan inflamatuvar belirteçler ve zedelenmiş hücre ürünleri, hücre yüzeyinde oluşan vasküler adezyon molekülleri (VCAM) ve intraselüler adezyon molekülü (ICAM) sayesinde, monosit ve lenfositler olay yerine gelir, monositler makrofajlara dönüşür. LDL hücre tarafından kullanılamaz, makrofajlar üzerindeki scavenger (çöpçü) reseptörüne tutunur ve fagosite olurlar. Arter intimasına yerleşen okside LDL'yi yıkmak için, ürettikleri inflamatuvar ürünler (IL-1, TNF α , GF vb faktörler) düz kas hücrelerini ve fibroblastları hipertrofi yönünden uyarır (21,22). AS; köpük hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşur. İntimaya yerleşen köpük hücrelerinin bazısı gerek hipoksiye gerekse oksidatif strese dayanamayarak apoptoza uğrar ve bunlar nekrotik çekirdeği oluştururlar. Nekrotik çekirdek, lipitten zengin bir yapıdır ve aterosklerotik yapının merkezinde bulunur. Bunun etrafında makrofajlardan oluşan ve aktif olarak sitokin, interlökin -1, TNF α üreten köpük hücre, daha dışta bu sitokinlerden etkilenip hipertrofiye uğrayan düz kas hücreleri, fibroblast ve ekstraselüler matriks vardır. En dışta ise ince ve zayıf endotel tabaka bulunur. Gelişmiş lezyon denilen yapı ise nekrotik çekirdeğe ilave olarak kalsifikasyon ve aşırı okside lipid birikimini gösterir. Yağlı çizgilenmenin ileri safhası olarak AS, sonraki ve daha ciddi hal alarak akut koroner sendrom (AKS)'a yol açacak stabil olmayan haline de fibröz plak denir. Koroner arter trombozlarının çoğu, fibröz kapsülün yırtılması sonucu ortaya çıkar. Fibröz kapsül yırtılmasıyla birlikte, plak içinde bulunan kollajen yapılar, köpük hücreleri, proteoglikanlar ve doku faktörü, ortaya çıkar. Trombositler, plağın yırtılan bölgesine gelir ve önce tutunurlar (adezyon) daha sonra burada toplanır (aggregasyon) ve ekstrensek koagülasyon sistemini harekete sokarak trombus oluştururlar. Trombusun büyüklüğü ve hassasiyeti AKS da prognozu belirleyen en önemli etkidir. Sıkı ve yüzeyi nispeten stabil olan trombus, hiç bir semptom vermeden kendiliğinden iyileşebilir. Fakat damar hacminde belirgin daralma ya da tam oklüzyona sebep olan trombuslar, klinikte görülen vakalardır. AKS'un tiplerinden olan stabil olmayan angina pectoris te, damar alanında kısmi daralma olması ve zaman içinde trombüste gerileme göstermesi ise klinikte iyileşme görülen vakalardır. Lümenin tam tıkanıdığı ya da ileri düzeyde ve geri dönüşümsüz olarak azaldığı durumlarda, miyokardial enfarktüs görülür (22).

2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı için mevcut bulunan risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, HT, enfeksiyon

gibi), bazıları da değiştirilemez (aile hikayesi, yaş, genetik ve irksal faktörler gibi). Bazen bir kaçı beraber bulunabilir. Hastalık tanısı konduktan sonra, hastalığın gelişimi ve prognozuna katkıda bulunan parametreler de risk faktörüdür. Günümüzde artık KAH için kabul edilen risk faktörleri aşağıda bulunan Tablo 1 de özetle gösterilmiştir.

Tablo 1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

RİSKİ ARTIRAN FAKTÖRLER	RİSKİ ARTIRAN FAKTÖRLER	RİSKİ AZALTAN FAKTÖRLER
Klasik Faktörler	Yeni Faktörler	
Yaş	Homosistein yüksekliği	Apolipoprotein A-1 varlığı
Erkek olmak	hsCRP yüksekliği	HDL-C
Sigara	Lip(a) yüksekliği	
Menopoz	Enfeksiyon	
Ailede erken KAH ölümü	BNP veya pro-BNP yüksekliği	
Dislipidemi	Protrombotik faktörler	
Hipertansiyon	Çözünebilir CD40 ligand yüksekliği (sCD40L)	
DM ve insülin direnci		
Obezite		
Stresli yaşam		
Fiziksel aktivite azlığı		
Tip-A kişilik		

2.2 Koroner Anjiyografi

KAG, halen koroner arter hastalığının tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Hastalarda koroner anatomiye belirlemenin öncelikli metodudur. Bu işlemi güvenli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirmek için bazı uygulama ve yorumlama prensiplerine dikkat etmek gerekir. KAG; koroner arterleri ve buradaki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kollateral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir. İntrakoroner trombüsler görülebilir. Ek olarak, koroner spazm provakasyonlar ile kesinleştirilebilir. Bir koroner darlığın fonksiyonel önemi istirahat halinde ve koroner dilatatör uyarısı sonrası koroner akım ölçülerek belirlenebilir. İstirahat ve maksimal koroner akım arasındaki fark koroner vasküler yatağın koroner akım rezerv kapasitesini belirler. Koroner akım rezervi, koroner anjiyografi laboratuvarında digital basınç farkı veya intrakoroner doppler teknikleri ile ölçülebilir. Sol ventrikül kateterizasyonu sol ventrikül basıncının istirahatte, egzersizde veya farmakolojik ajanlar sonrası ölçülmesine olanak sağlar. Sol ventrikülografi duvar hareketlerinin, görsel olarak değerlendirilmesine imkan verir. Sistolik ve diyastolik ventriküler volüm ve ejeksiyon

fraksiyonu hesaplanabilir. Eşlik eden kapak hastalığı saptanabilir. Daha önce cerrahi geçirmiş hastalarda greft açıklığı ve nativ arterlerin durumu belirlenebilir. Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda koroner arter anatomisi belirlenerek cerrahi tamir planlanmasına yardımcı olabilir.

2.3 Kontrast Nefropati

Günümüzde oldukça sık kullanılmakta olan radyokontrast maddeler genellikle geçici özellik gösteren akut böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir (23-33). ABH; kontrast madde kullanımı sonrası başka bir neden olmaksızın böbrek fonksiyonunda genellikle geri dönüşümlü olarak meydana gelen azalma olarak tanımlanır (34). Tanı için daha önceki klavuz ve çalışmalarda SCr değerinde 0.5 mg/dl artış veya bazal SCr değerine göre %25 artış baz alınırken 2012 KDIGO klavuzu ile bu tanı kriteri işlemde 48 saat içinde SCrdeğerinde 0,3 mg/dl artış olarak değiştirilmiştir (4). Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma genellikle 12-24 saatte başlar, 3. günde pik yapar ve 5-7 gün içinde normale gelir. Bazı vakalarda 15-30 güne kadar sürebilir. Bazen kreatinin değeri 4-5 mg/dl'yi geçer ve diyaliz ihtiyacı doğabilir (35). 2009 yılında yayınlanan Jabara R ve ark çalışmasında koroner girişim yapılan hastalarda kriter olarak SCr değerinde 0.5 mg/dl artış , bazal SCr değerine göre %25 artış ve GFR de %25 den fazla düşme baz alındığında ABH gelişimi sırasıyla %3.3, %10.2 ve %7.6 olarak saptanmıştır (36). ABH insidansı hastada mevcut olan risk faktörleri, kullanılan kontrast maddenin çeşidi ve özelliğine bağlı olarak değişmekle birlikte % 6–35 arasında bulan çeşitli yayınlar mevcuttur (4,37,38). Risk faktörü olmayan popülasyon için insidansı % 0-3 olarak kabul edilmektedir. Hastaların risk faktörleri arttıkça görülme ihtimali artmaktadır.

2.3.1 Kontrast Nefropati Risk Faktörleri

Yapılan pek çok çalışmada kontrast nefropati gelişimi için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin 1,5 mg/dl'den fazla veya GFR'nin 60 ml/dk altında olması), DM, efektif intravasküler volümün düşük olması (hipotansiyon, hipovolemi, kalp yetmezliği, intraaortik balon pompası kullanımı), ileri yaş, anemi, hipoalbuminemi, radyokontrast madde miktarı ve özellikleri (yüksek ozmolar-iyonik) sayılabilir (Tablo 2.) (39-41,13,20-23).

Tablo 2. Kontrast Nefropati Risk Faktörleri

İleri yaş	Hipotansiyon
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Anemi
Diabetes mellitus	Hipoalbuminemi
İleri evre kalp yetmezliği	ACEİ kullanımı
Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	NSAİİ kullanımı
Akut miyokard infarktüsü	Kontrast madde miktarı
İntraaortik balon pompası	Kontrast madde tipi
Kardiyojenik şok	Renal transplantasyon

Diyabetik olup nefropati gelişmişlerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha düşüktür, bu nedenle ABH gelişme riski daha yüksektir (42). Ancak DM; böbrek fonksiyonları normal olan hastalar için KMN gelişimi %1-2 dir ve risk faktörü değildir (4,43). Kontrast nefropati gelişme riski için en önemli risk faktörü mevcut böbrek fonksiyon bozukluğudur. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan bireylerde kontrast nefropati gelişme riski ihmal edilebilecek kadar düşükken (20), serum kreatinin 1.5-4 mg/dL olan bireylerde insidans %4-11 oranında bildirilmektedir (40,13,19,44). Hipovolemi, kalp yetmezliği gibi ek risk faktörleri olan bireylerde bu oran daha da artmaktadır. Serum kreatininin 1.5-4 mg/dL arasında ve eşlik eden diyabeti olan bireylerde insidans >%25 oranına çıkmaktadır (4,14,44). Serum kreatinin düzeyi >4 mg/dL olan bireylerde ise kontrast nefropati insidansı %50 oranına kadar çıkmaktadır (18,45,46). Literatürde hastaların sahip olduğu hastalıklar ve laboratuvar değerleri kullanılarak kontrast nefropati riski hesaplanabileceği ve klinik pratikte uygulanabileceğini belirten yayınlar da bulunmaktadır. Örnek bir risk sınıflaması tablo 3’de gösterilmiştir (41).

Tablo 3. Kontrast nefropati gelişimi için tahmini risk hesaplanması

RİSK FAKTÖRÜ	PUAN
Hipotansiyon	5
İntraaortik balon pompası	5
Konjestif kalp yetmezliği (KKY)	5
İleri yaş (>75)	4
Serum kreatin (>1.5 mg/dl)	4
Diabetes mellitus	3
Anemi	3
Kontrast miktarı	1 (her 100 ml için)

RİSK SKORU	KONTRAST NEFROPATİ RİSKİ
0-5	%7.5
6-10	%14
11-16	%26
>16	%57

2.3.2 Kontrast Nefropatinin Önemi

Kontrast madde nefropatisi (KMN) hastanede gelişen akut böbrek yetmezliğinin (ABY), prerenal nedenler ve ilaçlardan sonra, üçüncü en sık nedeni olarak bildirilmektedir (40). Tüm ABY'li olguların %13'ünü oluşturur (47). KMN'nin önemli bir sonlanımı hemodiyaliz ihtiyacı meydana getirebilmesi ve kalıcı böbrek hasarı oluşturabilmesidir (48-50,21,51). Her ne kadar KMN'sinin sıklıkla böbrek fonksiyonlarında geçici bir azalmayla sınırlı kaldığı bilinse de, her hastada önceki böbrek fonksiyon değerine dönüş gerçekleşmeyebileceği unutulmamalıdır (52). KMN gelişen hastalarda %30'a varan oranlarda rezidüel renal kapasitede azalma meydana gelebilir (53). Mc Cullough ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, perkütan koroner revaskülarizasyon uygulanan 1826 hasta grubunda %14.5 ABH geliştiği, %0.8 oranında diyaliz ihtiyacı meydana geldiği, diyalize alınan hastalardan yaklaşık %13'ünde kalıcı renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu saptanmıştır (48).

Yapılan çalışmalarda KMN'sine bağlı diyaliz ihtiyacı gelişmesi %0.1-30 arasında ve KAG yapılan hastaların son dönem böbrek yetmezliği gelişimi ise %0.3 olarak bildirilmektedir (48,36,15,52,53). Mc Cullough ve arkadaşlarının yaptığı 27608 hastalık bir çalışmada KMN'sine bağlı ABY gelişmeyen hastalarda %1.1, ABY gelişen hastalarda %7.1, diyaliz ihtiyacı olan hastalarda ise %35.7 oranında mortalite geliştiği saptanmıştır(4,48). Kontrast nefropatisinin bir diğer önemli sonlanımı da anlamlı derecede mortalite artışına neden olabilmesidir (54,49,50,51,52). Rihal ve arkadaşlarının koroner anjiyografiye alınan 7586 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise, toplamda %3.3 sıklığında KMN'sine bağlı ABY meydana geldiği, bu hasta grubunda hastanede gelişen mortalitenin %22, taburcu olanlarda ise 1 yıllık mortalitenin %12.1 olduğu saptanmıştır (50).

2.3.3 Kontrast Nefropati Gelişiminin Önlenmesi

KMN'nin akut böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ihtiyacı meydana getirebilmesi; mortaliteye neden olabilmesi göz önüne alınacak olursa en akılcı yaklaşım gelişiminin engellenmesi olacaktır. KMN gelişiminin engellenmesi amacıyla profilaktik olarak pek çok

yaklaşım ve ilaç tedavileri denenmiştir. İlaç dışı alınacak önlemler arasında parenteral hidrasyon, opak miktarının az tutulması, düşük veya izozmolar opak kullanılması sayılabilir. KMN önlemede temel olan dehidratasyonun düzeltilmesi ve volüm genişletilmesi olduğu birçoak çalışmanın sonucudur. Mueller ve ark yapmış olduğu çalışmada hastalar izotonik (%0.9), hipotonik (%0.45) ve dextroz (%5) gruplara ayrılarak hidrasyon sağlanmış ve izotonik grupta daha az ABH geliştiği saptanmış. Özcan ve ark ABH tanı kriteri olarak SCr değerinde en az 0.5 mg/dl artış veya bazale göre %25 artış almışlar ve kontrast nefropati engellenmesinde tek başına izotonik infüzyonuna göre izotonik ve sodyum bikarbonat infüzyon kombinasyonunun daha etkili olduğunu belirlemişlerdir (p:0.036). Ancak Maioli ve ark yapmış olduğu 502 hastalık çalışmada ise sodyum bikarbonat ile birlikte izotonik infüzyonunun tek başına izotonik infüzyonuna üstünlüğü gösterilememiş (%10 a karşılık %11.2). Dahası Mayo klinik tarafından yapılan geniş çaplı çalışmada ise sodyum bikarbonat eklenmesinin ABH gelişiminde artış ile ilişkili olduğu belirlendi. Günümüzde en çok kabul gören yaklaşım NAC (2400 mg/gün) ve intravenöz serum fizyolojik infüzyonunun (1 ml/kg/saat) kontrast madde maruziyetinden 12 saat önce başlanması ve 12 saat sonrasına kadar devam edilmesidir. 2012 KDIGO klavuzundada önleyici tedavinin yalnız NAC ve izotonik infüzyonu ile yapılması gerektiğinin altı çizilmiştir. Yapılan bir metaanalizde NAC ile kontrast nefropati gelişiminde %27 oranında risk azalması sağlandığı bildirilmektedir. Ayrıca idrar miktarında artışında ABH da koruyucu olduğu belirlenmiştir. Öyleki çeşitli yayınlarda idrar miktarının saatte 150 ml olması ile ABH gelişiminde %50 azalmaya neden olduğu vurgulanmıştır.

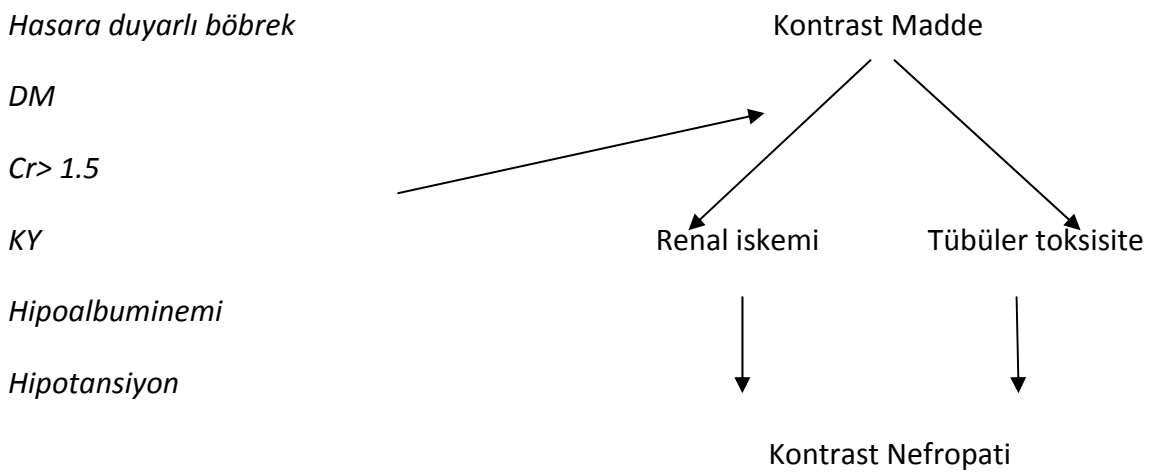
2.3.4 Kontrast Nefropati Patogenezi

KMN patogenezi günümüzde hala net olarak aydınlatılamamıştır. İn vitro çalışmalar ve hayvan çalışmaları renal tübüler toksik hasar ile reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla iskemik hasarın patolojide birlikte rol oynadıklarını düşündürmektedir (40) (şekil 1).

KMN'sinin patogenezi ile ilgili bilgiler daha çok hayvan modelleriyle yapılmış olan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında akut tübüler nekroz (ATN) bulguları gösterilmiştir (54-56). Patogeneizde ileri sürülen iki ana teori, medüller iskemiye yol açan renal vazokonstriksiyon ve radyokontrast ajana bağlı direk tübüler hücre hasarıdır (20,54-56). KMN sürecinde, ATN meydana geliyorsa diğer nedenlere bağlı ATN da normale dönme sürecinin 1-3 hafta iken KMN'sinde birkaç gün olması hala netlik kazanmamıştır. Benzer kısa

süreçli ATN, aort anevrizması cerrahisinde aortanın suprarenal düzeyde klemplenmesiyle de meydana gelebilmektedir (57). Bu verileri açıklayabilecek iki ihtimalden bir tanesi, meydana gelen ATN'un diğer nedenlere kıyasla çok daha az ciddi olması; diğeri ise tübüler hücrelerde nekroz olmadan post-iskemik ya da post-toksik bir fonksiyon bozukluğunun gelişmesi olabilir (58). Ancak KMN gelişen olgularda fraksiyone sodyum atılımının %1' den az olması prerenal bir olayın neden olabileceğini düşündürmektedir.

Şekil 1. Kontrast nefropati patofizyolojisi



Renal vazokonstrüksiyon KMN'sinde sık karşılaşılan bir bulgudur. Vazokonstrüksiyonun radyokontrast maddenin osmolaritesi, radyokontrast madde ile tetiklenen endotelin ve adenozin salınımına bağlı olduğunu düşündüren veriler bulunmaktadır. KMN patogenezini araştıran bazı çalışmalarda intravenöz kontrast madde verilmesini takiben renal kan akımında geçici bir artışı takiben uzamış bir azalma periyodu görüldüğü tespit edilmiştir (59,60). Normal şartlar altında oldukça düşük oksijen basıncına sahip renal medulla bu nedenle iskemik hasara oldukça duyarlıdır. Radyokontrast madde ile indüklenen medüller kan akımında daha da azalma, mevcut düşük oksijen basıncının daha da azalmasına yol açarak epitelyal hücre nekrozuna yol açabilmektedir (61). Preklinik çalışmalarda elde edilen veriler doğrultusunda KMN patogenezinde intrarenal endojen adenozinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Adenozin, afferent arteriolar vazokonstrüksiyon ve efferent arteriolar vazodilatasyona yol açarak glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalmaya yol açmaktadır. Bu teori adenozin reseptör blokörü (örneğin, teofilin) kullanımıyla renal kan akımında artışın sağlanabildiğinin gösterilmesiyle desteklenmektedir (62,63). Ancak KMN'sini engellemek amacıyla profilaktik adenozin reseptör blokörü kullanımının sonuçlarıyla ilgili çelişkili veriler

elde edilmiştir. Yapılan yedi çalışmada teofilinin kontrast nefropatisini önlemede etkili olduğu bulunurken, iki çalışmada her hangi bir olumlu etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (61). Adenozin etkisini artıran dipiridamol ile KMN riskinin artabileceğine dair literatürde yayın bulunmaktadır (62). Adenozin gibi renal vasküler sistemde vazokonstrüksiyona neden olduğu bilinen bir diğer molekül ise endotelindir. Yapılan bir insan çalışmasında endotelin reseptör blokörünün KMN riskini azaltıcı etkisi araştırılmış, ancak beklenenin aksine endotelin blokajı sağlanan grupta KMN riski daha yüksek saptanmıştır (64). Beklenmeyen bu etkinin endotelin reseptör blokörüne bağlı ortaya çıkan hipotansiyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Endojen vazodilatör maddelerin de KMN patogenezinde rol oynadığına dair veriler mevcuttur. Yapılan bir hayvan deneyinde iothalamate öncesinde NO ve prostoglandin sentezinin baskılanmasının renal medüller kan akımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (65). DMve KKY'nde bozulmuş NO sentezinin radyokontrast madde toksisitesine olan duyarlılığı arttırdığına dair veriler de bulunmaktadır (65). Radyokontrast maddenin kendisi de sahip olduğu yüksek osmolalite yoluyla medüller kan akımında azalmaya yol açabilir (55).

KMN patogenezinde rol oynayabilecek bir diğer olay ise radyokontrast maddenin direk ve/veya serbest oksijen radikalleri aracılığıyla yaptığı sitotoksik etkidir (54, 55, 66, 67, 68). Epitelyal hücre üzerinde kontrast madde toksisitesi, epitelyal hücre vakuolizasyonu, interstisyel inflamasyon, sellüler nekroz gibi histopatolojik bulgular ile idrarda artmış enzim atılımının gösterilmesiyle desteklenmektedir (67-69).

Reaktif oksijen radikallerinin KMN patogenezinde rol oynayabileceğine dair veriler de bulunmaktadır (70-72). Bazı hayvan modellerinde hipovoleminin KMN için oluşturduğu riskin azalmış antioksidan enzim düzeylerine bağlı olabileceği gösterilmiştir (73) NAC'in KMN önlenmesindeki olumlu etkilerinin, molekülün antioksidan özelliğinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Renal tübüler hasarın, vazokonstrüksiyon ile artış gösterdiğini düşündüren yayınlar mevcuttur (54, 55). Yapılan bir çalışmada non-iyonik düşük osmolaliteli radyokontrast ajana bağlı kreatinin klirensinde %18 azalma ve adenozin atılımında artış saptanırken, teofilin kullanımıyla kreatinin klirensindeki azalmanın engellendiği tespit edilmiştir (62). Aynı çalışmada iyonik yüksek osmolaliteli radyokontrast ajana bağlı kreatinin klirensinde daha fazla azalma (%42) ve adenozin atılımında daha fazla artış saptanırken, teofilin kullanımıyla kreatinin klirensindeki azalmanın kısmen azaltılabildiği tespit edilmiştir.

2.4 Ayak Bileği Kol İndeksi (ABKI)

Ayak bileğinde düşük kan basıncının test olarak önerilmesi 1950'ye dayanmaktadır ve bu basit bir ölçüm yöntemi Ayak Bileği kol indeksinin gelişimine yol açmıştır (74). ABKI, ayak bileği sistolik kan basıncının kolda ölçülen sistolik kan basıncına olan oranıdır. Anormal ABKI değeri alt ekstremitelerdeki aterosklerozun göstergesidir.

ABKI'nin PAH tanısı için iyi bir ROC eğri özelliği vardır. Eğri altı alan 0.95 ± 0.02 olarak bulunmuştur (75). Her ne kadar PAH varlığını doğrulayacak ve dışlayacak kesin bir kesim değeri olmasa da klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda genel olarak 0.90 ve altı değerler PAH tanımlaması için kullanılmaktadır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda ABKI 0.90-1.00 arasındaki değerler alt ekstremitede dışındaki bölgelerdeki aterosklerotik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (76). ABKI 0.90-1.00 olan bireylerde ABKI > 1.00 olan bireylere göre daha sık kardiyovasküler olay gözlemlenmiştir (77-79).

ABKI ucuz ve kolay bir testtir. Periferik arter hastalığını tespit etmek için girişimsel olmayan bir tanısal test seçeneği haline gelmiştir (80). ABKI'nin 0.9'dan küçük olması periferik arter hastalığını tespit etmede %90 duyarlılığa ve %98 özgünlüğe sahiptir (81). Duyarlılık ve özgünlük çalışmaları ABKI hesaplanan bireylerde görüntüleme yöntemleriyle belirgin darlığın teyit edilmesine dayalıdır. ABKI klinik olarak periferik arter hastalığı şüphesi olanlarda ölçülür. Ayak bileği ve koldan sistolik kan basınçları ölçülür. Sağ ayak bileğinden a. tibialis posterior ve a. dorsalis pedis kullanılarak ölçülen en yüksek sistolik basınç değeri a. brakialis elde edilen en yüksek sistolik kan basıncı değerine bölünerek sağ ABKI bulunur. Aynı metotla sol ABKI'de hesaplanır. Ölçüm metodu olarak çeşitli yöntemler kullanılır. Sfigomanometre manşonu kullanılarak a. tibialis posterior, a. dorsalis pedis ve a. brakialiste sistolik basınçlar Doppler ultrason probu kullanarak ölçülür. Küçük çaplı çalışmalarda palpasyon ile yapılan ABKI ölçümünün de periferik arter hastalığı tanısı koymada prob kullanılan yöntem kadar etkin olduğu bildirilmişse de (82) güncel kılavuzlar Doppler prob kullanımını önermektedir. ABKI, darlığın düzeyini gösteremese de periferik arter hastalığı şiddetini tahmin etmede de faydalıdır. Normal ABKI değeri 1.0-1.3 arasındadır. 1.3'ün üzerindeki değerler kalsifiye damarları düşündürmektedir (83). Damar duvarındaki kalsifikasyon sertliğine (stiffnes) yol açarak ölçüm esnasında kompresyona engel olarak ABKI değerinin yüksek çıkmasına neden olmaktadır. ABKI'nin bu olgularda periferik arter hastalığı varlığını gösterme başarısı doğal olarak düşüktür.

ABKİ ölçüm değeri düştükçe ölüm riskinde ve ciddi damarsal olay yaşama risklerinde doğrusal artış gösterilmiştir (84). 1.3'ün üzerinde çıkan ve yüksek kabul edilen ABKİ değeri de bacak ağrısı (85) ve kalp damar risk artışıyla (86) ilişkilidir. 4393 hastanın ortalama 8 yıl takip edildiği bir çalışmada ABKİ değeri 0.9'dan düşük ve 1.3'ten büyük olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve kalp damar olay sıklığı benzer oranda yüksek bulunmuştur (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Nisan 2012- Mart 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Nisan 2012 tarihinde 2012/119 sayılı etik kuruldan onay alınmıştır.

3.1. Metod ve Hastalar

Çalışmamız ileriye dönük kesitsel gözlemsel bir çalışmadır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram tıp Fakültesi hastanesi Kardiyoloji servis ve koroner yoğun bakımda yatarak takip edilen ve koroner anjiyografi ve/veya perkütan girişim amacıyla laboratuara alınan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Dışlama kriterleri:

1. Bilinen periferik arter hastalığı olan veya klaudikasyon tarifleyen hastalar
2. Asemptomatik periferik hastalığı olanlar (ABKİ ölçümü <0.9 saptanan hastalar)
3. Kardiyojenik şok ve/veya akut akciğer ödemindeki hastalar
4. Ciddi valvüler kalp hastalığı olanlar
5. Atrial fibrilasyon veya sık ekstra sistolü olan hastalar
6. Akut STEMI olgular
7. Gebeler
8. Sistemik vaskülit öyküsü olanlar
9. Extremitelerden her hangi birinde amputasyon olanlar
10. Aort diseksiyonu olanlar
11. Hemodiyaliz hastaları
12. Morbid obezler (BMI>40) çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Tıbbi Öykünün Sorgulanması

Çalışmanın düzenleyicilerinden biri tüm hastalarla yüz yüze görüştü. Hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı ve sistem sorgusu yapıldı. Hastaların boy, kilo, bel çevresi ve kalça çevresi belirlenerek kaydedildi. İşlem öncesi kan basınçları ve nabız sayıları kaydedildi. Hastaların almakta olduğu ilaçlar tek tek belirlendi. Elde edilen bilgiler daha önce hazırlanmış formlara kaydedildi.

3.3. Kontrast madde nefropatisi tanısı ve engelleyici tedaviler

İşlemden önce tüm hastaların rutin kan tahlilleri istendi ve eldeki verilerle tüm hastaların bazal GFR değerleri cockcroft yöntemi ile hesaplandı (4). İşlemden 2 gün sonrasına kadar hastaların SCr değerleri takip edildi ve SCr değerinde bazal değere göre, ≥ 0.3 mg/dl artış olması ABH olarak tanımlandı (4). İşlem öncesi kalp yetmezliği olmayan hastalara ortalama 1000 cc ve kalp yetmezliği olanlara ise kontrollü (500 cc) izotonik infüzyonu verildi. Ayrıca tüm hastalar oral su alımı için teşvik edildi.

3.4. İşlem öncesi ABKİ ölçümü

ABKİ için tüm hastalar önce en az 5 dk sırtüstü yatar durumda bekletildi. Tansiyon aleti manşonu önce sağ kol dirsek ile sağ omuz arasına yerleştirildi ve basınç kan akımını kesene kadar yükseltildi. Hadeko Bi-Dop ES-100V3 marka Japonya yapımı el doppleri brakial arter bölgesine yerleştirilerek manşonun kafi açıldı ve dopplerde ilk ses duyulduğu değer sağ üst extremitte brakial arter için sistolik basınç olarak kaydedildi. Aynı işlem sağ üst extremitte radyal arter için tekrarlandı ve hangi sistolik değer yüksek ise sağ üst extremitenin sistolik değeri olarak kaydedildi. Benzer işlemler sol kol içinde tekrarlanarak sol kol extremitte için sistolik basınç değeri kaydedildi. İki koldaki en yüksek sistolik basınç değeri üst extremitte için sistolik basınç olarak ABKİ için temel alındı. Sonrasında hasta yatmaya devam ederken tansiyon aleti manşonu sağ bacak diz kapağı ile ayak bileği arasına yerleştirildi ve basınç kan akımını kesene kadar yükseltildi. El doppleri sağ tibialis posterior arter bölgesine yerleştirilerek manşonun kafi açıldı ve dopplerde ilk ses duyulduğu değer sağ alt extremitte tibialis posterior arter için sistolik basınç olarak kaydedildi. Aynı işlem sağ alt extremitte

dorsalis pedis arter için tekrarlandı ve hangi sistolik değer yüksek ise sağ alt extremitenin sistolik değeri olarak kaydedildi. Benzer işlemler sol bacak içinde tekrarlanarak sol alt extremitte için sistolik basınç değeri kaydedildi. İki bacadaki en yüksek sistolik basınç değeri alt extremitte için sistolik basınç olarak ABKİ için temel alındı. Şu formülle ABKİ değeri belirlendi. (*ABKİ: En yüksek alt extremitte sistolik basınç/En yüksek üst extremitte sistolik basınç*) (82)

PAH tanısı olan, semptomatik veya asemptomatik ABKİ değeri<0.9 saptananlar çalışmadan dışlandı. ABKİ 1-1.3 arasında olan değerler normal ve >1.3 olan değerler ise stiffness (sıkıştırılmaz, arteriyel sertlik) olarak değerlendirildi.

3.5. Koroner anjiyografi ve/veya perkütan girişim

Koroner anjiyografiler ve perkütan girişimler onayı alınarak çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların işlemleri kliniğimizde koroner anjiyografi laboratuvarında bulunan Philips ve GE markalı koroner anjiyografi cihazları ile yapıldı.

Opak madde olarak non-iyonik, düşük ozmolar özellikteki iopromide (Ultravist–370: 370 mg iodine/ml, Schering AG, Germany) kullanıldı. Tüm hastalarda kullanılan opak miktarları ve işlem süreleri dikkatli bir şekilde kaydedildi. Akut koroner sendromla gelen hastalarda Grace, TIMI ve Pursuit risk skorları işlem öncesi hesaplandı. (88). Tüm hastaların işlem sonrası koroner arter hastalık ciddiyeti Gensini skoru kullanılarak belirlendi. Gensini skoru şu kriterlere göre hesaplandı. Koroner arter lümenindeki daralma %1-25 ise 1 puan, %26-50 ise 2 puan, %51-75 ise 4 puan, %76-90 ise 8 puan, %91-99 ise 16 puan ve %100 (total oklüde ise) 32 puan olarak belirlendi (89).

3.6 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, kayıt ve istatistiksel analiz için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler ortanca ve sıklıkla n (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı, Normal dağılıma uyan parametrelerin karşılaştırılmasında student-t testi normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki

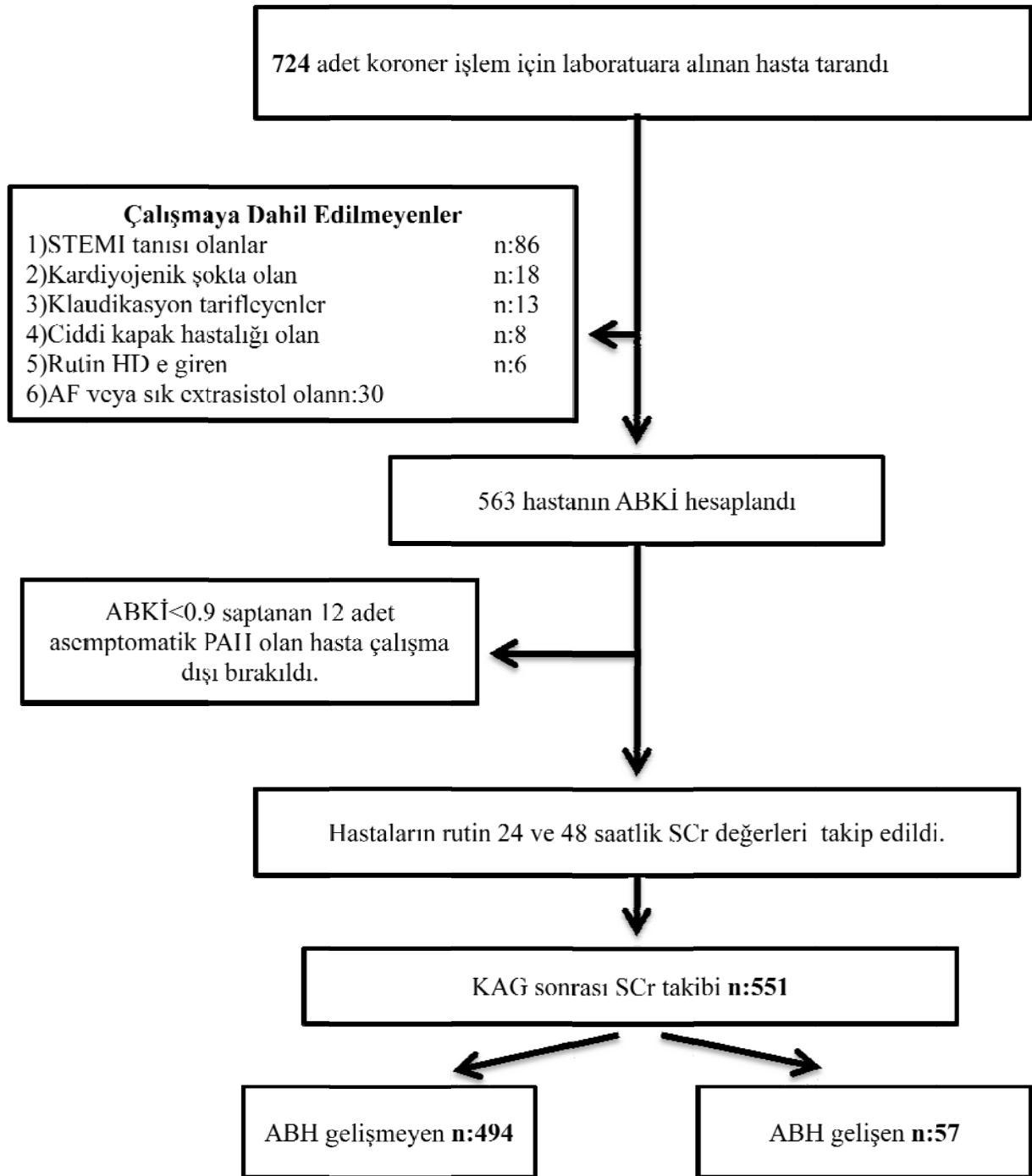
doğrusal ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile test edildi. ABH'nin bağımsız öngördürücülerinin belirlenmesi için çok değişkenli adım adım regresyon analizi yapıldı. Regresyon modelinde geriye doğru eleme metodu kullanıldı. ABKİ'nin kestirim değerlerinin belirlenmesi için ROC eğrileri MedCalc 9.2. paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dışlama kriterlerine uygun olanlar dışlandıktan sonra 562 hasta alındı. Alınan bu hastalardan da asemptomatik ancak ABKI 0.6-0.9 olarak saptanan 11 kişi çalışma dışı bırakılarak sonuçta koroner işlem için laboratuara alınan 551 hasta dahil edildi.

Şekil 2. Hastaların akış çizelgesi



Hastaların 204 (%37) ü kadın ve 347 (%63) si ise erkek idi. Hastaların yaş ve vücut kitle indeksi (VKI) ortalaması 61.4 ve 27.6 kg/m² olarak saptandı. Hastaların %31.7 sinde DM, %60 ında HT, %38.4 ü sigara içicisi, %41.9 unda daha önceden KAG, %20 sinde stent, %5 inde ise bypass öyküsü mevcuttu. ACE inh/ARB kullanımı (hastane içi, başlananlar da dahil) %70 olarak saptandı. Hastalar ABH açısından takip edildiler.

Hastalar acil servis ve poliklinikten tıkalı damar lezyonu tanısı veya şüphesi ile ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize alınarak acil veya elektif şartlarda koroner anjiyografi laboratuvarına alındılar. Hastaların %41.5 i elektif KAG, %10.3 i elektif PCI ve %49.2 si AKS sebebi ile koroner anjiyografi yapılmıştır. Hastaların işlem öncesi ortalama SKB 123mmHg, DKB 72 mHg, kalp hızı 75.7 , ABKİ 1.17 ve EF ortalaması %51.2 idi. Başvuru sırasında SCr ve GFR ortalaması sırası ile 1.01mg/dl ve 95.67ml/dk idi.

4.2 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyenlerin Karşılaştırılması

4.2.1 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Demografik Karşılaştırılması:

ABH gelişen hastalarla gelişmeyenler demografik özelliklerine göre karşılaştırıldı (Tablo 4). ABH gelişen grubun Yaşı ve VKI ortalamaları ABH gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı.

Tablo 4 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Demografik Özellikleri

	ABH yok n:494	ABH var n:57	P
Yaş	61±11,42	65±9,80	0.002
Kadın Cinsiyet n(%)	179 (36,2)	25 (43,9)	0.26
VKI	27,5±3,3	28,5±4,4	0.04
DM n(%)	152 (30,8)	23 (40,4)	0.14

HT n(%)	297 (60,1)	37 (64,9)	0,48
Sigara n(%)	187 (38,1)	25 (44,8)	0.32
KAG Öyküsü n(%)	210 (42,5)	21 (36,8)	0.41
Stent Öyküsü n(%)	106 (21,5)	6 (10,5)	0.05
Bypass Öyküsü n(%)	27 (5,5)	4 (7)	0.86

ABH:Akut Böbrek Hasarı, VKI:Vücut Kitle İndeksi, DM:Diabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, KAG:Koroner Anjiyografi,

4.2.2 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Koroner Anjiyografi Laboratuvarına Alınışlarının Nedenlerine Göre Karşılaştırılması:

ABH gelişen 57 hastanın %21 i elektif KAG, %12.2 si elektif PCI, %66.8 i ise AKS tanısı ile laboratuvara alınan hastalardan oluşmaktaydı. ABH gelişmeyen hastaların ise %43.1 i elektif KAG, %9.6 sı elektif PCI, %47.3 ü ise AKS tanısı ile laboratuvara alındı. Kısaca ABH gelişen hastalarda AKS tanısı olan hastaların oranı anlamlı olarak daha fazla idi. (p:0.01)

4.2.3 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Vital ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması:

ABH gelişmeyen 494 hasta ile ABH gelişen 57 hastanın vital ve laboratuvar bulguları kaydedilerek karşılaştırıldı (Tablo 5). ABH gelişen hastalarda anlamlı olarak giriş SCr, en yüksek SCr ve SCr değişimi ile ürik asit düzeyleri yüksek saptanırken işlem öncesi GFR düşük olarak saptandı. ABH gelişen hastalarda WBC anlamlı olarak yüksek saptanırken; HTC, HGB değerinde anlamlı olarak düşüklük saptandı.

Tablo 5 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Vital Ve Laboratuvar Bulguları

	ABH yok n:494	ABH var n:57	P
SKB	124,55±21,40	118,95±26,13	0,12
DKB	73,83±15,12	69,56±17,43	0,08
Kalp Hızı	75,20±15,30	80,02±16,82	0,04

Giriş Cr	0,94±0,84	1,65±1,46	<0,001
Peak Cr	0,98±0,84	2,71±2,08	<0,001
Cr değişimi	0,04±0,06	1,06±1,24	<0,001
İşlem öncesi GFR	99,30±35,34	64,23±30,98	0,008
WBC	9,11±3,86	10,34±4,22	0,04
HTC	41,22±4,90	39,33±6,25	0,008
HGB	13,76±1,90	12,97±2,44	0,004
PLT	245,28±74,80	235,14±90,72	0,43
Total Kolesterol	195,02±48,29	185,42±48,20	0,15
HDL Kolesterol	36,86±9,65	34,42±12,15	0,15
LDL Kolesterol	120,58±42,45	120,70±37,71	0,98
Trigliserid	174,44±889,39	154,98±65,88	0,11
Ürik Asit	6,56±1,19	7,60±0,83	<0,001

ABH:Akut Böbrek Hasarı, SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB:Diyastolik Kan Basıncı, Cr:Kreatin, GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı, WBC:Beyaz Kan Hücresi, HTC:Hemotokrit, Hemoglobin, PLT:Trombosit, HDL:Yüksek Dansiteli Kolesterol, LDL:Düşük dansiteli Kolesterol

4.2.4 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması:

İşlem öncesi hastalara ekokardiyografi yapılarak kaydedildi. ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların ekokardiyografileri incelendiğinde (Tablo 6) ABH gelişen grupta anlamlı olarak EF daha düşük ve sol atriyum (LA) daha yüksek olarak saptandı.

Tablo 6 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması

	ABH yok n:494	ABH var n:57	P
EF	51,93±10,65	45,42±10,51	<0,001
LVDSÇ	4,67±0,64	4,65±0,51	0,82
LVSSÇ	3,00±0,84	3,14±0,79	0,18
LA	3,68±0,54	3,86±0,47	0,01

ABH: Akut Böbrek Hasarı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, LVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap, LVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap, LA: Sol Atrium

4.2.5 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların İşlem Öncesi Risk Sınıflaması , Toplam Opak Miktarı, İşlem Süresi ve ACEİ/ARB Alımına Göre Karşılaştırılması:

Tüm hastaların işlem süreleri, işlemde kullanılan opak miktarları belirlendi. ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü tanısı olan hastaların işlem öncesi TIMI, GRACE ve PURSUIT risk değerleri hesaplanarak kaydedildi. Daha önce kullanan veya hastanede işlem öncesi yeni başlanan ACEİ/ARB kullanımları kaydedildi (Tablo 7). Toplam opak miktarı, işlem süresi ve ACEİ/ARB kullanımı açısından anlamlı fark saptanmazken risk skorlarından yalnızca PURSUIT anlamlı olarak ABH gelişen hastalarda daha yüksek belirlendi.

Tablo 7 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların İşlem Öncesi Risk Sınıflaması, Toplam Opak Miktarı, İşlem Süresi Ve ACEİ/ARB Alımına Göre Karşılaştırılması

	ABH yok n:494	ABH var n:57	P
TIMI	3,90±1,51	5,00±0,82	0,06
GRACE	183,59±41,34	215,50±36,61	0,17

PURSUIT	10,37±3,40	14,00±1,83	0,01
Total Opak	96,09±39,01	102,89±37,40	0,21
Total Süre	26,43±11,9	29,47±12,77	0,09
Total Gensini	17,25±20,68	23,63±23,57	0,07
ACE İnh/ARB n(%)	346 (70,1)	37 (64,9)	0,48

ABH:Akut Böbrek Hasarı, ACE İnh:Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB:Anjiyotensin Reseptör Blokörü.

4.2.6 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Ayak Bileği Kol İndeksine Göre Karşılaştırılması:

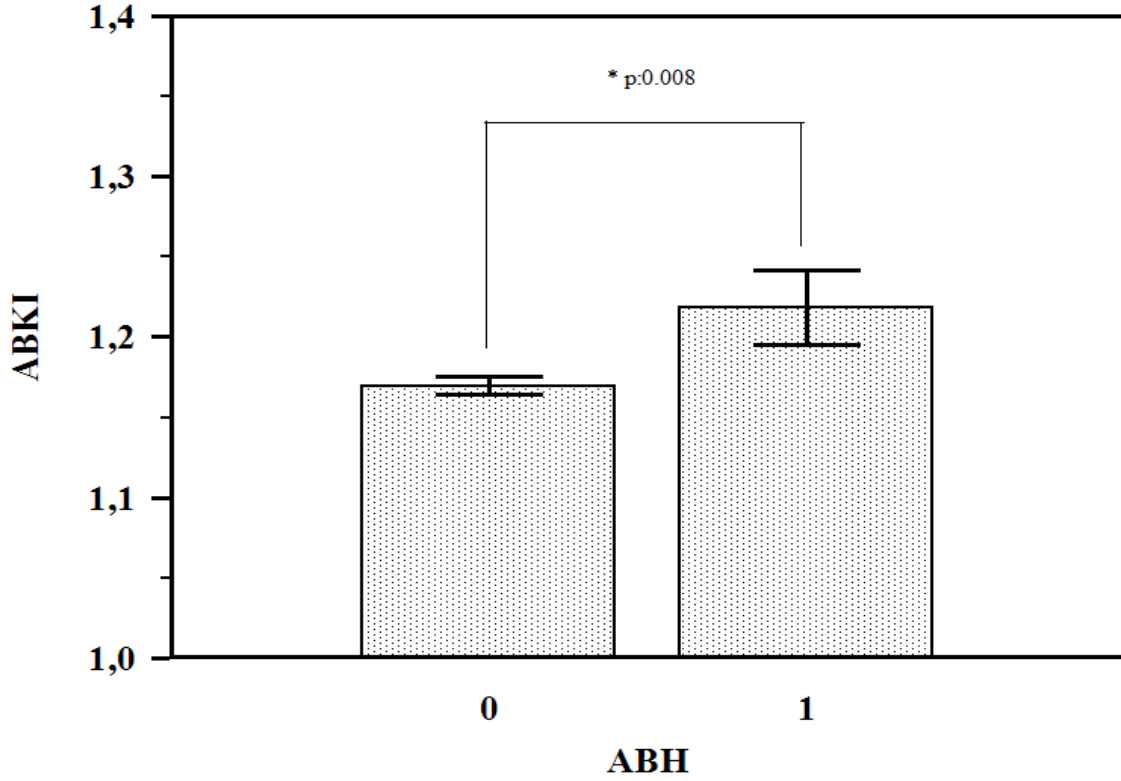
Koroner Anjiyografi laboratuvarına alınan tüm hastaların işlem öncesi ABKI ölçüldü (Tablo 8 ve Şekil 2). ABH gelişen hastaların ABKI anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanırken ABKI>1.3 saptananlarda yaklaşık 3 kat daha fazla kontrast nefropati geliştiği belirlendi.

Tablo 8 Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Ayak Bileği Kol İndeksine Göre Karşılaştırılması

	ABH yok n:494	ABH var n:57	P
ABKI	1,17±0,12	1,22±0,17	0,008
ABKI>1,3 n(%)	64 (13,0)	21 (36,8)	<0,001

ABKİ:Ayak Bileği Kol İndeksi, ABH:Akut Böbrek Hasarı

Şekil 3. Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Ayak Bileği Kol İndeksine Göre Karşılaştırılması



4.3 Kontrast Nefropati Gelişen Hastalarda ABKİ nin Diyaliz İhtiyacını Belirlemedeki Etkisi

Kontrast nefropati gelişen hastalarda hemodiyaliz ihtiyacı olanlar ile olmayanlar arasında fark saptanmamıştır. Ancak diyaliz gerektiren ABH sayı olarak azdı.

Tablo 9. Kontrast Nefropati Gelişen Hastalarda ABKİ nin Diyaliz İhtiyacını Belirlemedeki Etkisi

	Diyaliz Gereken n:10	Diyaliz Gerekmeyen n:47	p
ABKİ	1.25±0.22	1.21±0.17	0.56

ABKİ: Ayak Bileği Kol İndeksi

4.4 ABKI İle Diğer Klinik Durumların İlişkisi

Doğrusal ilişkiler incelendiğinde ABKİ; GFR ile negatif, HTC, EF, SCr değişimi ile ise pozitif korelasyon göstermekteydi (Tablo 10). Ancak korelasyonların gücü zayıftı (korelasyon katsayısı $r < 0.20$).

Tablo 10. Ayak Bileği Kol İndeksi İle Diğer Klinik Faktörlerin İlişkisi

	ABKİ	
	r	p
Yaş	-0,08	0,05
DM Süre	-0,03	0,68
HT Süre	-0,01	0,85
Sigara (paket/yıl)	0,04	0,69
SKB	0,02	0,56
DKB	0,05	0,16
Kalp Hızı	-0,01	0,66
Total Gensini	-0,03	0,42
Giriş Cr	-0,05	0,21
GFR (işlem öncesi)	0,10	0,01
Ürik Asit	0,03	0,68
Total Kolesterol	0,08	0,05
HDL Kolesterol	0,03	0,35
LDL Kolesterol	0,06	0,12
Trigliserid	0,07	0,09
WBC	0,02	0,64
HTC	0,11	0,01

TIMI	-0,23	0,10
GRACE	-0,17	0,21
PURSUIT	0,02	0,85
EF (%)	0,12	0,01
LVDSÇ	0,01	0,83
LVSSÇ	-0,03	0,41
LA	-0,03	0,44

DM:Diabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB:Diyastolik Kan Basıncı, Cr:Kreatin, GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı, HDL:Yüksek Dansiteli, LDL:Düşük Dansiteli, WBC:Beyaz Kan Hücresi, HTC:Hematokrit, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, LVDSÇ:Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap, LVSSÇ:Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap, LA:Sol Atriyum

4.5 ABH Gelişiminin Bağımsız Öngördürücüleri

ABH gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olarak ABKİ>1.3 olması, işlem öncesi GFR ve EF nin anlamlı olarak bağımsız öngördürücü olduğu saptandı. ABKİ>1.3 olması ABH'nin en güçlü öngördürücüsüyü (Odds:11.4). (Tablo 11)

Tablo 11. Çoklu Adım-Adım Biçimsel Dönüş Modelinde AKI'nin Bağımsız Öngördürücüleri

Değişkenler	Beta	Odds	%95 CI of Odds	p
Birinci Basamak				
ABKİ>1,3	2,61	13,68	1,39-133,98	0,025
EF	-0,008	0,92	0,84-1,01	0,71
Erkek Cinsiyet	-1,66	0,19	0,27-1,35	0,098
Yaş	-0,043	0,958	0,87-1,05	0,38

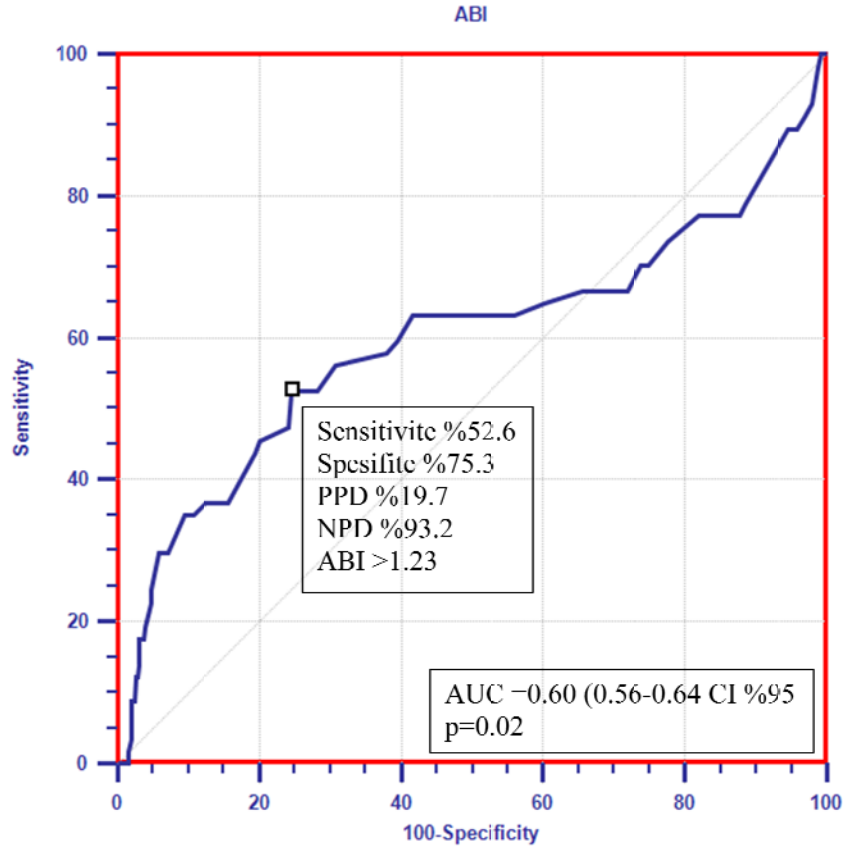
SKB	-0,14	0,98	0,93-1,04	0,62
DKB	-0,15	0,98	0,90-1,07	0,73
İşlem Öncesi Hız	-0,012	1,012	0,96-1,07	0,67
DM	0,29	1,34	0,20-8,93	0,76
Bazal GFR	-0,067	0,93	0,90-0,98	0,002
WBC	0,037	1,038	0,85-1,26	0,70
HCT	0,14	1,15	0,98-1,36	0,07
Ürik Asit	0,65	1,92	0,84-4,36	0,12
Total Gensini	-0,37	0,96	0,91-1,01	0,16
Total Opak	0,008	1,00	0,98-1,03	0,60
Son Basamak				
ABKİ	2,43	11,41	1,81-72,04	0,01
EF	-0,092	0,91	0,85-0,98	0,007
İşlem Öncesi GFR	-0,043	0,96	0,934-0,98	0,001

ABKİ:Ayak Bileği Kol İndeksi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB:Diyastolik Kan Basıncı, DM:Diabetes Mellitus, GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı, WBC:Beyaz Kan Hücresi, HTC:Hematokrit

4.6 ABKI Değerinin ABH ını Öngörmedeki Duyarlılık Ve Özgüllüğü

ABH ını öngörmede ideal kestirim değerinin belirlenmesi için ROC eğrisi oluşturulduğunda ideal kestirim değerinin ABKİ'nin >1.23 olduğu ve bu değer ABH gelişimi için duyarlılığı %52.6 ve özgüllüğü %75.3 olarak belirlenmiştir.(pozitif prediktif değer:19.7 negatif prediktif değer:93.2) (Eğri altında kalan alan: $0.6(0.56-0.64)$ %95 GA ile $p:0.02$) (Şekil 3). Çalışmamızda artmış ABKİ için kullandığımız >1.30 değerinin ABH gelişimini göstermedeki duyarlılığı %36,8 ve özgüllüğü %87,5 olarak belirlenmiştir.(pozitif prediktif değer: 25,3 negatif prediktif değer: 92,3)

Şekil 3. ABKI Değerinin ABH ımı Öngörmedeki Duyarlılık Ve Özgüllüğüne dair ROC eğrisi



PPD: Pozitif Öngördürücü Değeri, NPD: Negatif Öngördürücü Değer, ABKİ: Ayak Bileği Kol İndeksi,

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada koroner işlemler için KAG laboratuvarına alınan ve işlem sonrası ABH gelişen hastaların işlem öncesi ABKİ'lerinin anlamlı yüksek olduğu ve artmış ABKİ'nin, ABH için bağımsız bir öngördürücü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ABKİ'nin ABH gelişimi için özgülüğü yüksek görünmektedir. Bu çalışma bu alandaki ilk çalışmadır.

ABKİ; ayak bileği sistolik kan basıncının kolda ölçülen sistolik kan basıncına olan oranıdır. Anormal ABKİ değeri alt ekstremitelerdeki aterosklerozun göstergesidir. PAH'ını tespit etmek için girişimsel olmayan bir tanısıl test seçeneği haline gelmiştir (80). 2004 yılında Koji Y. Tarafından başlatılan ve daha birçok çalışmada ortaya çıkan sonuçlarda PAH tanısında non invaziv tanı yöntemi olarak doppler kaynaklı ABKİ, kol-ayak bileği nabız dalga hızı ölçümüne göre daha üstün olduğu belirlenmiştir (90). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda genel olarak 0.90 ve altı değerler PAH tanımlaması için kullanılmaktadır. Normal ABKİ değeri 1.0-1.3 arasındadır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda ABKİ 0.90-1.00 arasındaki değerler alt ekstremitte dışındaki bölgelerdeki aterosklerotik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (76). Öte yandan son yıllarda ki kanıtlar 1.3'ün üzerindeki ABKİ değerlerinin önemli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Başlangıçta yüksek ABI'nın sadece artmış vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğu ve damarların bu yüzden yeterince komprese edilemediği (artmış stifnes) düşünülmüştür (83). İlk kez 2003 yılında Ono K. ve arkadaşları Artmış ABKİ'nin KV mortalite/ KV olay ile ilişkili olduğunu göstermiştir (91). Micheal H. tarafından yapılan MESA çalışmasında 45-84 yaşları arasında 6647 hastada bazal ABKİ ölçülerek ABKİ<0,9 düşük, >1,3 olanlar yüksek ve >1,4 olanlar ise sıkıştırılmaz olarak kategorize edilerek bu gruplarda kardiyovasküler mortalite araştırılmıştır. ABKİ<0,9 ve >1,3 olanlarda; farklı etnik gruplardan, klasik ve yeni risk faktörlerinden ve de koroner

kalsiyum risk skorundan bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarda artış saptanarak kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde ABKİ nin geçerli bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (odds: 0.80 (0.74-0.87 %95GA ile), p=0.001) (92). Matthew A. Allison 296 hastalık çalışmasında da yine benzer şekilde ABKİ<0,9 olan PAH larında artmış olan KVH, mortalite ve morbditenin ABKİ>1,3 olanlarda da artmış olduğu saptanmıştır(Odds: 1.66 (1.07-2.56 %95 GA ile) p=0.01) (93). Helaine E. Resnick 4393 hastalık çalışmasında DM, HT ve albuminüri hem ABKİ<0,9 hem de >1,3 olanlarda yüksek olarak saptanmış ve bu hasta gruplarında benzer olarak kardiyovasküler hastalıklara ve tüm nedenlere bağlı mortalite de artma saptanmıştır. (Odds: 2.76 (2.34-3.25 %95 GA ile) p=0.01) (94). Kim Sutton-Tyrrell 2886 hastalık çalışmasında ABKİ<0,9 ve >1,3 olan gruplarda kardiyovasküler hastalık ve mortalite artışına ek olarak ABKİ>1,4 olanlarda KKY ve inme gelişme riski anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır(Odds: 2.64 (1.29-5.40 %95 GA ile) p≤0.01) (95). Belirtilen bu çalışmaların tümünde ABKİ>1,3 olan sıkıştırılabilir olmayan damar saptanan hastalardaki indeksin yüksekliği damar yapısında oluşan ateroskleroz ve sertliğe bağlanmakta ve mevcut ateroskleroz ve damar yapısındaki değişikliklerin koroner arter ve serebral arterlerde de meydana gelerek kardiyovasküler olay, inme, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite de neden olabileceği belirtilmiştir.

PAH varlığının kontrast nefropati gelişimi için böbrek fonksiyonlarından ve diğer parametrelerden bağımsız bir öngördürücü olduğu bildirilmiştir (odds: 8.58 (2.31-31.82 %95GA ile) p= 0.001). Hirofumi Tomiyama 2053 hastalık çalışmada proteinürisi olmayan normal veya hafif böbrek hastalığı (GFR> 60ml/dk) olan hastaların 5-6 yıllık takibinde kol-bacak nabız dalga hızı ile saptanan arteriyel sertliğin böbrek fonksiyonlarının azalmasında erken tanı olarak öngördürücülüğü araştırmışlardır. Kol-bacak nabız dalga hızının takipte GFR<60 ml/min/dk/1.73m² altına düşmesinin (odds: 1.13 (1.19-1.46 %95GA ile), p=0.01) ve

GFR'de yıllık $\geq 2.9\text{ml/min/dk}/1.73\text{m}^2$ düşüşün (odds: 1.11 (1.04-1.18 %95GA ile), $p=0.01$) bağımsız öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir (96). Bu durumu aortun, kardiyak pulsasyonun etkisini azaltan tampon fonksiyonunun azalması ve kan basıncında kronik artışı ile açıklamışlardır. Toru Yoshimura çalışmasında normal ABKİ olan Tip-2 DM li hastalarda arteriyel sertlik saptananlarda nefropati gelişimi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p:0.02$) (97). Bu durumun sebebi olarak ta artmış arter sertliğinin periferik arterlerde olduğu gibi intrarenal arterlerde de rezistan artışına ek olarak meydana geldiği ve bununda artmış nefropati ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Artmış ABKİ (>1.3) kontrasta bağlı ABH ile ilişkisine dair veri literatürde henüz mevcut değildir. Bu çalışmamızda artmış ABKİ'nin arteriel sertlikteki artmanın dolaylı bir göstergesi olması nedeniyle kontrasta bağlı ABH nin bir öngördürücüsü olabileceğini düşündük. KAG veya PCI yapılan 551 hastalık çalışmamızda artmış ABKİ saptanan grupta ABKİ normal olduğu gruba kıyasla ABH gelişimi 3 kat daha fazlaydı ($p<0,001$). Çok değişkenli regresyon analizinde de artmış ABKİ; ABH gelişiminin bağımsız öngördürücüsüyü (Odds: 11.4 (1,81-72,04 %95 GA ile) $p=0.01$). Yukarıdaki çalışmalardan yola çıkarak alt extremitte arterlerinde oluşan sertlik ve aterosklerozun renal arter ve arteriollerinde de oluşabileceği ve buna bağlı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon dengesinin bozulmasına bağlı renal fonksiyonların klinik ve laboratuvar parametrelerce saptanamadan önce bozulabileceği, bu durumda ABKİ $>1,3$ olan hastalarda ki artmış kontrast nefropatinin nedeni olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda saptanan kontrast nefropati gelişen hastalardaki işlem öncesi GFR değerinin kontrast nefropati gelişmeyen hastalara göre anlamlı şekilde ($p<0,001$) daha düşük saptanması ve bu hasta grubunda yaşın daha ileri olması yukarıdaki açıklamamızı doğrulamaktadır. ABH gelişen hastalar incelendiğinde de hemodiyaliz (HD) ihtiyacı olan hastaların ile HD gerekmeyen ABH hastalarının ABKİ değerleri benzerdi. Yani diyaliz

gelişimini öngördürmede yetersizdi. Ancak çeşitli çalışmalarda diyaliz gerekmesi bile kontrasta bağlı ABH gelişen hastaların takipte mortalite 5 kat daha fazla olduğu bilinmektedir(4).

Çeşitli literatürlerde ve klavuzlarda kontrast nefropati gelişiminde hipotansiyon, İABP, KKY, ileri yaş, SCr değeri>1.5, DM, anemi ve kontrast miktarı gibi risk faktörleri saptanmıştır. Bu duruma benzer olarak bizimde çalışmamızda EF si daha düşük hastalarda, Serum Cr değeri daha yüksek ve işlem öncesi GFR si daha düşük hastalarda, yaşı daha ileri olanlarda, Hgb ve Htc değerleri daha düşük olan hastalarda kontrast nefropati anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak kontrast nefropati gelişen hastalarla gelişmeyen gruplarda kontrast miktarı açısından fark saptanmamıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) revaskülarizasyon klavuzunda kontrast nefropati gelişme riski kontrast madde hacmi/GFR oranı 3,7 üzerinde olanlarda arttığı belirtilmektedir. Çalışmamızdaki kontrast miktarı ile ABH gelişimi açısından gruplar arasında fark saptanmaması her iki grupta da kontrast madde hacmi/GFR oranının 3,7 nin altında olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda kardiyojenik şok, İABB ihtiyacı olan hastalar dışlandığı için bu parametreler analiz edilemedi.

Toprak et al çalışmasında koroner anjiyografiye giden KBH olan hastalarında ürik asit düzeyi yüksek olanlarda kontrast nefropati gelişimi daha yüksek saptanmıştır. Yong Liu 788 hastalık çalışma da normal SCr değeri (<1,5 mg/dl) olup, perkütan koroner girişime giden hastalarda normal ürik asit düzeyi olan hastalara göre ürik asit düzeyi yüksek olan hastalarda (kadınlarda>6mg/dl, erkeklerde>7mg/dl) kontrast nefropati gelişimi anlamlı olarak 8 kat daha yüksek saptanmıştır (p<0.001) (98). Bu durumun hiperüriseminin renal tübüler obstrüksiyonuna, reaktif oksijen radikallerini artırmasına, RAAS aktivasyonuna, endotelin-1 artışına ve NO azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçlarda bize SCr değeri

normal olup koroner anjiyografi planlanan bireylerde dahi serum ürik asit düzeyi yüksek saptanırsa öncesinde kontrast nefropati profilaksisinin verilmesi gerekliliğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kontrast nefropati gelişen grupta gelişmeyenlere göre ürik asit düzeyi anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır. Ancak regresyon analizinde ABH için bağımsız öngördürücü değeri bulunmamıştır. Ayrıca ürik asit seviyeleri kreatinin ile pozitif GFR ile de zayıf negatif korelasyon gösterdiğinden böbrek fonksiyonlarıyla da dolaylı olarak ilişkili görünmektedir. Bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.

6. KISITLILIKLAR

1. Kardiyojenik şoktaki, genel durumu bozuk, hemodinamisi instabil hastalar alınmaması
2. Hasta sayısının az olması nedeni ile hemodiyaliz gereken böbrek yetmezliği sayısının az olması.
3. Hastaların koroner anjiyografi laboratuvarına alınış nedenlerine göre dağılımı eşit olarak dağıtılamadı.
4. Hastane içi diğer kardiyovasküler olay gelişimi değerlendirilmedi.
5. Hastalar için standart ABH engelleyici ilaç protokolü uygulanmadı (NAC, bikarbonat vs), ılımlı mayi ve teşvik edilmiş oral hidrasyonla yetinildi.

7. SONUÇLAR

1. Kontrast maddeye bağlı ABH vakaları daha önceki çalışma ve klavuzlarla benzer olarak yaş, işlem öncesi SCr değeri yüksek olanlarda ve EF, Hgb, Htc, işlem öncesi GFR si daha düşük olanlarda ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
2. Çalışmamıza alınan gruplar arasında akut koroner sendrom grubunda ABH gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı.
3. Daha önceki yapılan çalışmalarla paralel olarak çalışmamızda da ürik asit düzeyi yüksek olan hastalarda ABH gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı.
4. ACE inh/ARB kullanımının ABH gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilmesine rağmen çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda bu ilaçların kullanımı ve kullanılmaması açısından fark saptanamadı.
5. Total opak miktarı ile ABH gelişimi açısından daha önceden saptanan oran bizim çalışmamızda saptanamadı ancak ortalama opak miktarları ABH için risk kabul edilen oranların altındaydı
6. Çalışmamızda temel konusu olan ABKİ>1.3 olan hastalarda kontrast nefropati gelişenlerin sayısı gelişmeyenlere göre anlamlı olarak 3 kat daha fazla olarak saptandı.
7. Artmış ABKİ; ABH gelişimin bağımsız öngördürücüsüdür. (Odds: 11.4 (1,81-72,04 %95 GA ile) p=0.01)
8. ABKİ>1.30 olmasının ABH gelişimini göstermedeki duyarlılığı %36,8 ve özgüllüğü %87,5 olarak belirlenmiştir.(pozitif prediktif değer: 25,3 negatif prediktif değer: 92,3).

Son söz olarak basit ve ucuz bir muayene yöntemi olan ABKI ölçümünün rutin yapılması kontrast maddeye bağlı AKI gelişimini öngörmeye faydalı olabileceği kanısındayız. Çalışmalarımızın daha geniş vaka sayılı randomize klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Korkulan bir komplikasyon olan Kontrasta bağlı ABH gelişiminin önceden öngörülmesinin önemi bilinmektedir ve ABI>1.3 olan hasta grubunda bu konuda yeni bir parametre olabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
2. Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy. *J Vasc Surg*. 2011;54:575-9
3. Cronin RE. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:191-204
4. Kellum JA, Lameire N; for the KDIGO AKI Guideline Work Group *Crit Care*. 2013 4;17(1):204
5. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. CIN Consensus Working Panel Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;18;59-77
6. Hoffmann U, Fischereeder M, Krueger B, Drobnik W, Kraemer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:407-410
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA ve ark. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1-75.
8. Selvin E, Erlinger TP. Prevalance of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the national health and nutrition examination survey,1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-743.
9. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE ve ark. Critical evulation of stres testing in the diagnosis of peripheral vasculer disease. *Surgery* 1982;91:686-693.
10. Grenon SM, Gagnon J, Hsiang Y. Video in clinical medicine. Ankle-brachial index for assessment of peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2009;5:361-40.
11. Tziakas D, Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2013 10;163(1):46-55.

12. Thom TJ, Kannel WB, Silbershatz S, et al. Incidence, Prevalence and Mortality of Cardiovascular Diseases in the United States. In: Alexander, RW, Schlant, RC, Fuster, V, Roberts, R (Eds). Hurst's The Heart, 9th ed. New York:Elsevier, 1998:3.
13. Ongen Z. Aterosklerozun patogenezi. İn: Erol C. Klinik Kardiyoloji. 1. baskı. Ankara : Nobel, 2004:1-21.
14. Hauser K, Harrison's Principles of Internal Medicine.15th ed. Philadelphia:Wb Saunders, 2001; 1377-1386.
15. Heinecke JW. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. Atherosclerosis 1998; 141:1-15.
16. Kumar V, Cotran MD, Robbins S. Basic Pathology. 6th ed. Boston:WB Saunders, 2000:283-9
17. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Braunwald E. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York: Elsevier, 2005:1425-27.
18. Cybulsky MI, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. Science 1991; 251:788-91.
19. Yasuhiko H. Predictors of Atherosclerosis. J Atheroscler Thrombo 2004; 11:265-70.
20. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 3th ed. London:WB Saunders, 1993:1-12.
21. Mehta J, Saldeen T. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol 1998; 31:1217-25.
22. Sary H. Evaluation of atherosclerotic plaques in coronary arteries of young adults Arteriosclerosis 1983; 3:417.
23. Krusova D, Sevela K, Kralova D, Zak P, Olovska V. Risky medication and contrast media-induced nephropathy in patients with diabetes and hypertension. Vnitr Lek. 2006; 52: 1014-20.
24. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism — A critical review. Am J Kidney Dis 1994; 24: 713-27.

25. Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125.
26. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 12-24.
27. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
28. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-52.
29. Manske CL, Sprafka JM, Strong JH, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
30. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-8.
31. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O'Neill WW. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1515-9.
32. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 59-65.
33. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, Bashore TM. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.
34. Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 63.
35. Rudnick MR, Berns JS, Cohen, RM, et al. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism--a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:713.

36. Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1657–1662.
37. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:376.
38. Ardekani MS, Movahed MR, Movafagh S, et al. Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2005; 6:82-85.
39. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
40. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006; 354: 379-86.
41. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1393-9.
42. Kini AS, Mitre CA, Kim M, et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:169-73.
43. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47:254.
44. Myers BD, Miller DC, Mehigan JT, Olcott CO 4th, Golbetz H, Robertson CR, Derby G, Spencer R, Friedman S. Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 1984; 73: 329-41.
45. Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na⁺-K⁺-ATPase during ischemia. *Am J Physiol* 1992; 263:488-495.
46. Fang LS, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 531.

47. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: The wheel has turned 360 degrees. *ACTA Radiologica*. 2008; 6:646-655.
48. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
49. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Dangas G. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005; 67: 706-13.
50. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002; 105: 2259-64.
51. Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol*. 1977;12: 381-8.
52. Caldicott WJ, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol*. 1970; 5: 539-47.
53. van den Berk G, Tonino S, de Fijter C, Smit W, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: preventive measures for contrast-induced nephropathy in critically ill patients. *Crit Care*. 2005; 9: 361-70.
54. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT Jr, Womack KA, McCoy CD, Katholi CR, Moses HW, Mishkel GJ, Lucore CL. Nephrotoxicity from contrast media: Attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 17-22.
55. Erley CM, Duda SH, Schlepakow S. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994; 45: 1425-31.
56. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-80.

57. Agmon, Y, Peleg H, Greenfield Z. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069-75.
58. Moreau JF, Noel LH, Droz D. Proximal renal tubular vacuolization induced by iodinated contrast media, or so-called "osmotic nephrosis". *Invest Radiol.* 1993; 28: 187-90.
59. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005; 235: 843-9.
60. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int.* 1992; 41: 1008-15.
61. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol.* 1990; 258:115-120.
62. Goodman AI, Olszanecki R, Yang LM, Quan S, Li M, Omura S, Stec DE, Abraham NG. Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast-induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins. *Kidney Int* 2007; 72: 945-53.
63. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295: 2765-79.
64. Cirit M, Toprak O, Yeşil M, Bayata S, Postacı N, Pupim L, Esi E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2006; 104: 20-7.
65. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1237-42.
66. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320:143-9.
67. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41: 1274-9.

68. Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 501-4.
69. Arıcı M, Usalan C, Altun B, Erdem Y, Yasavul Ü, Turgan Ç, Kes S, Çağlar Ş. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int Urol Nephrol.* 2003; 35: 255-61.
70. Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS Jr, Goldstein HH, Kassissieh SD, Libertino JA, Takacs FJ, D'Elia JA. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic nephropathy. *Ann Intern Med* 1977; 86: 56-9.
71. Nikolsky E, Aymong ED, Dangas G, Mehran R. Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 1: 7-14.
72. Van Praet JT, De Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007; 16: 336-47.
73. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001; 53: 341-5.
74. Winsor, T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci.* 1950 ;220(2):117-26.
75. Lijmer, J.G., Hunink, M.G., van den Dungen, J.J., Loonstra, J. & Smit, A.J. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(4):391-8.
76. McDermott, M.M., et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2005 1;162(1):33-41.
77. Wang, J.C., et al. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation.* 2005 ;112(22):3501-8.
78. O'Hare, A.M., Katz, R., Shlipak, M.G., Cushman, M. & Newman, A.B. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2006 ;113(3):388-93.
79. Resnick, H.E., et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004 ;109(6):733-9.

80. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA ve ark. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1-75.
81. Yao ST, Hobbs JT, Ġrvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease deffecting the lower extremities. *Br J Surg* 1969;56:676-679.
82. Migliacci R, Nasorri R, Ricciarini P ve ark. Ankle-brachial index measured by palpation for the diagnosis of peripheral arterial disease. *Family Practice* 2008;25:228-232.
83. Carter SA: Role of presure measurements, in Bernstein EF (ed): *Vascular diagnosis* (ed4) 1993;486-512.
84. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB ve ark. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465.
85. Greenhalgh RM, Rosengarten DS, Mervart I ve ark. Serum lipids and lipoproteins in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1971 ;2(7731):947-50.
86. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR ve ark. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. *Circulation* 2006 ;113(11):463-654
87. Murabito, JM, Evans, JC, Larson, MG ve ark. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1939.
88. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS *Eur Heart J*. 2005 ;26(9):865-72
89. Huang G, Zhao JL, Du H, Lan XB, Yin YH. Coronary score adds prognostic information for patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2010 ;74(3):490-5
90. Koji Y, Tomiyama H, Ichihashi H ve ark. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2004 ;94(7):868-72.

91. Ono K, Tsuchida A, Kawai H ve ark. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003 ;14(6):1591-8.
92. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM ve ark. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA. *J Am Coll Cardiol*. 2010 ;56(18):1506-12.
93. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT ve ark. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol*. 2008 ;51(13):1292-8
94. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM ve ark. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004 ;109(6):733-9.
95. Sutton-Tyrrell K, Venkitachalam L, Kanaya AM, Boudreau R, Harris T, Thompson T ve ark. Relationship of ankle blood pressures to cardiovascular events in older adults. *Stroke*. 2008 ;39(3):863-9.
96. Tomiyama H, Tanaka H, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, Yamada J ve ark. Arterial stiffness and declines in individuals with normal renal function/early chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2010 ;212(1):345-50.
97. Yoshimura T, Suzuki E, Ito I, Sakaguchi M, Uzu T, Nishio Y ve ark. Impaired peripheral circulation in lower-leg arteries caused by higher arterial stiffness and greater vascular resistance associates with nephropathy in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial indices. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 ;80(3):416-23.
98. Liu Y, Tan N, Chen J, Zhou Y, Chen L, Chen S ve ark. The relationship between hyperuricemia and the risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with relatively normal serum creatinine. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 ;68(1):19-25.