



**T. C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NORMAL RENAL FONKSİYONLU HASTALARDA
PERKUTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI KREATİNİN
YÜKSEKLİĞİ İÇİN BELİRTEÇLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KARAHAN

İSTANBUL 2012



**T. C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NORMAL RENAL FONKSİYONLU HASTALARDA
PERKUTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI KREATİNİN
YÜKSEKLİĞİ İÇİN BELİRTEÇLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KARAHAN

Danışman:

Doç. Dr. Elif EROĞLU BÜYÜKÖNER

İSTANBUL 2012

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

DR. SERKAN KARAHAN

2012

TEŞEKKÜRLER

Tez konumun belirlenmesi ve tamamlanması sırasında yakın ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu ve bana destek olduğunu hissettiğim, bilgisiyle ve becerisiyle bana çok yardımı dokunmuş olan sevgili ‘‘Doç. Dr. Elif EROĞLU BÜYÜKÖNER’’ e

Yaşamımın her aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen, hoşgörüsü, sevgisi, sonsuz bilgi ve deneyimleri ile asistanlık eğitimim süresince arzu ettiğim her türlü bilgiyi bana sunan bilgi, beceri ve deneyimlerimin gelişmesinde katkısı olan çok değerli hocam, eski klinik şefim ‘‘Prof. Dr. Muzaffer DEĞERTEKİN’’ e,

Asistanlığımın ilk iki senesinde tanışma fırsatı bulup çalıştığım, aritmileri sevmeme neden olan ve elektrofizyolojiğin güzel bir alan olduğunu bana gösteren ve çalışırken hem bilgisinden hemde hayat tecrübesinden yaralandığım çok değerli hocam *Prof.Dr.Ata KIRILMAZA*’a ,

Kliniğimizde birlikte çalışmaktan dolayı mutlu olduğum uzmanım ‘‘Yard.Doç.Dr.Olcay ÖZVEREN’’e,

Asistanlığımın ilk iki senesinde bölümümüzde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve benim için eğitimde yeri başka olan çok değerli hocam *Doç.Dr.Fatih BAYRAK*’a,

Bugüne dek beraber çalışma fırsatım olan benim için ayrı ayrı yerleri olan doktor arkadaşlarım *Dr.Yusuf Sinan AYDIN, Dr.Ali Kemal KALKAN ve Dr.M.Veyssel ÇINAR* ‘a,

Kardiyoloji Anabilim dalı klinik servisinde ve Koroner yoğun bakım servisinde birlikte gece ve gündüz çalıştığım ayrıca Kardiyoloji Anabilim dalı Polikliniğinde ve Kateter laboratuvarında yardımlarını esirgemeyen hemşire arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline,

Yaklaşık bir yıl staj yaptığım *Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesindeki* Kardiyoloji rotasyonumda beni yalnız bırakmayan ve destek çıkan başta Başhekime, diğer eğitim hocalarına, uzmanlarına ve asistan arkaşalarım'a,

Adını bu metinde zikredemediğim diğer tüm büyüklerime ve dostlarıma,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Bu aşamaya kadar gelebilmemde en büyük fedakarlıkları yapan ve bana en çok destek olan *aileme*, sevdiğim insana ve benim bu aşamaya gelmemde en büyük katkısı olan, doktorluğu sevdiren, ölümüne kadar heran bana dualarını esirgemiyen, biliyorum ki şimdi bile bana dualarını esirgemeyen biricik sevgili annem merhume *Sultan KARAHAN'a* minnet duygularımı sevgi ve saygı ile sunarım.

Dr. Serkan KARAHAN

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER / RESİMLER LİSTESİ	VI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Kontrast madde nefropatisi tanımı	2
2.2. İnsidans	3
2.3.Kontrast Madde Nefropatisinde Klinik Özellikler	4
2.4. Kontrast Madde Nefropatisinde Risk faktörleri	5
2.5. PATOGENEZ	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	38
6. KAYNAKLAR.....	40

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: PKG sonrası CIN için risk skorlaması	5
Tablo 2.2: Kontrast maddelerin iyonik, osmolar ve moleküler Karakteristikleri	8
Tablo 2.3: Kontrast madde nefropatisinin(CIN) gelişimini engellemek için öneriler	24
Tablo 2.4: Klinik çalışmalarda CIN'nden sonra hemodiyaliz ve ölüm oranları	25
Tablo 4.1: Tüm hastaların Demografik Özellikler	28
Tablo 4.2: CIN'da bağımlı değişkenler	36

SEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Sekil 2.1: Kontrast madde nefropatisi gelişiminde rolü olan basamaklar	11
Sekil 4.1: Hastalardaki Sodyum grup dağılımı	29
Sekil 4.2: Hastalardaki Potasyum grup dağılımı.....	29
Sekil 4.3: Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımları.....	30
Sekil 4.4: Gruplar arasındaki yaş dağılımları	31
Sekil 4.5: Gruplar arasındaki Diyabet dağılımları.....	31
Sekil 4.6: İki grubun Hipertansiyon dağılımları	32
Sekil 4.7: İki grubun KAH dağılımları.....	33
Sekil 4.8: Grupların KM kullanım öykülerine göre dağılımları	33
Sekil 4.9: Grupların Atriyal fibrilasyon dağılımları	34
Sekil 4.10: İki grubun KY dağılımları.....	35
Sekil 4.11: Korelasyona ilişkin serpilme diyagramı.....	35

KISALTMALAR

CIN	: Kontrast madde nefropatisi
PKG	: Perkütan Koroner girişim
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
CABG	: Koroner bypass cerrahisi
OMT	: Optimal medikal tedavi
ATN	: Akut tübüler nekroz
NYHA	: New York Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
KY	: Kalp yetmezliği
AF	: Atriyal fibrilasyon
RAAS	: Renin- anjiotensin- aldosteron sistemi
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
CRE	: Kreatinin
EF	: Ejeksiyon faksiyonu
AIDS	: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
NO	: Nitrik oksid
PG	: Prostaglandin
L-NAME	: L- Nitro-L-Arjinin Metil Ester
EDRF	: Endotel kökenli gevşetici faktör
EGTA	: N-tetrasetik asit
GGT	: Gamma glutamil transpeptidaz β

NAG : N-asetil β -D-glukozaminidaz
AAP : Alanin aminopeptidaz
ANP : Atrial natriüretik peptid
K : Potasyum
NA : Sodyum
KB : Kan basıncı

ÖZET

Amaç

Kontrast madde nefropatisi (CIN), kontrast madde (KM) verildikten sonra böbrek fonksiyonlarındaki akut azalma olarak tanımlanır. Kontrast maddelerin artan miktarda kullanımı, kontrast madde nefropatisini, akut böbrek yetmezliğinin giderek daha sık rastlanan bir sebebi haline getirmiştir.

Kontrast madde nefropatisi, hastanın hastanede kalış zamanını, tedavi maliyetini ve hastanın mortalite ve morbiditesini belirgin bir şekilde artırır. Bu yüzden kontrast madde nefropatisini önlemek için işlem öncesi hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi ve günümüzde kabul görmüş önleyici tedavi rejimlerini uygulanması önerilmektedir.

Çalışmamızda “normal renal fonksiyonlu hastalarda perkutan koroner girişim sonrası kreatinin yüksekliği için risk belirteçlerini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metodoloji

Çalışmamıza PKG yapılan 238 hasta alındı. Bu tek merkezli gözlem çalışması retrospektif düzende gerçekleştirildi. İşlem öncesi serum kreatinin değerleri 1,2 mg/dl'inin altında olup perkutan koroner girişim (PKG) yapılan hastaların bilgilerine ulaşıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları nefrotoksik ilaçları ve son 1 ay içinde kontrast madde kullanım öykülerine bakılıp kaydedildi. İşlem öncesi serum Sodyum (NA), serum Potasyum (K), tam kan sayımı, işlem öncesi ve işlem sonrası serum BUN, Kreatinine (CRE), ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (EF) ve işlem öncesi kan basınçlarına (KB) hastaların epikriz bilgilerine ulaşıp kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar işlem sonrası 24. saat kreatinin değerlerine göre iki gruba ayrıldı (Grup I: PKG sonrası CRE < 1.2 mg/dl olan hastalar; Grup II: PKG sonrası CRE ≥ 1.2 mg/dl olan hastalar). Bu iki grup da daha sonra risk faktörlerine göre kendi içlerinde ayrıca incelendi.

Hastalara intravenöz PKG sırasında 100-300 ml düşük osmolar noniyonik monomer olan iopromid (Ultravist flakon, 370- 200 ml'lik flakon) verildi.

Bütün hastalara işlem öncesi toplamda 500 ml %0,9 NACL sıvı (100-120ml/saat) verildi. İşlem sonrası ise toplamda 1000 ml %0,9 NACL sıvı (120-150ml/saat) verildi.

Bu iki grup arasında kontrast madde nefropatisi açısından karşılaştırma yapıldı. Regresyon analizi yapılarak kontrast madde nefropatisine neden olan bağımlı ve bağımsız risk faktörleri (belirteçler) belirlendi.

Bulgular

Yaptığımız çalışmada; Grup I'in büyüklüğü %18,5 (n=44) ve Grup II'nin büyüklüğü ise %81,5 (n=194) saptandı. Bu gruplar risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında kalp yetmezliği (%25 n=11) ve erkek cinsiyet (%77,3 n=34) kontrast madde nefropatisi gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (sırasıyla $p<0,035$ ve $p<0,006$). Ayrıca yapılan korelasyon analizinde, takiplerinde CRE'leri çok yükselen hastaların aynı şekilde Kalp yetmezliği dereceleride anlamlı şekilde aynı korelasyonda yükseldiği saptandı.

Sonuç

CIN risk faktörlerini kontrast madde kullanılarak yapılan tüm girişimlerde göz önünde bulundurmalı ve erkek cinsiyet ve/veya kalp yetersizliği olan, yüksek riskli hastalarda özellikle dikkatli olmak gereklidir.

Anahtar kelimeler: Perkutan koroner girişim (PKG), Kalp Yetmezliği (KY), Kontrast madde nefropatisi (CIN),

ABSTRACT

Contrast-induced nephropathy (CIN), is defined as acute reduction in kidney functions after the administration of contrast agent. The increasing usage of contrast agents, have made the contrast-induced nephropathy as an increasingly encountered reason of acute renal failure.

Contrast-induced nephropathy also increases the hospital stay, treatment cost, mortality and morbidity of the patient significantly. Due to this reason, it is recommended to determine the risk factors of the patients and the applications of generally-accepted treatment regimes before the intervention, in order to prevent contrast-induced nephropathy.

In our study, we aimed to research the “risk indicators for high-level creatinine in patients with normal renal functions, following percutaneous coronary intervention”

Material-Methodology

238 patients, who were subjected to PCI were taken to our study. The present single-centered observation study, was carried out retrospectively. The information of patients, whose pre-intervention serum creatinine levels were below 1,2 mg/dl, and who were then subjected to percutaneous coronary intervention (PCI) were reached.

The patients age, gender, accompanying diseases, nephrotoxic drugs they use, and their contrast agent usage stories of the last 1 month were examined and recorded. Pre-intervention Sodium (NA), serum Potassium (K), complete blood count, pre-intervention and post – intervention serum BUN, creatinine (CRE), left ventricular ejection fraction (EF) according to echocardiography, and pre-intervention blood pressures of the patients were reached, along with their epicrisis information, and these were recorded. Patients included to the study were divided into two groups, according to their creatinine values as of the 24th hour following the intervention (Group I: Patients with post-PCI CRE<1.2 mg/dl; Group II: Patients with post-PCI CRE \geq 1.2 mg/dl). Afterwards, these two groups were further examined within themselves, according to risk factors.

100-300 ml low osmolar non-ionic monomer iopromide (ultravist vial, 370-200 ml vial) was applied to the patients during intravenous PCI.

Before the intervention, all patients were applied with 500 ml 0,9% NACL liquid in total (100-120 ml/hour). After the intervention, they were applied 1000 ml 0,9% NACL liquid in total (100-120 ml/hour).

Comparison was made between these two groups in terms of contrast-induced nephropathy. Regression analysis was made, and dependent and independent risk factors (indicators) causing contrast-induced nephropathy were determined.

Results

In the study we made, the size of Group I and Group II were determined respectively as 18,5% (n=44) and 81,5% (n=194). When these groups were compared in terms of risk factors, heart failure (25% n=11) and male gender (77,3%, n=34) were determined as independent risk factors in the development of contrast-induced nephropathy (respectively, $p<0,035$ and $p<0,006$). Also, in the correlation analysis carried out, it was determined that the patients whose CRE values increase significantly during their follow-ups, also have their heart failure degrees increased significantly, in the same correlation.

Conclusion

In all interventions made through using contrast agent, CIN risk factors shall be taken into account, and special care shall be taken in high-risk patients whose gender is male and/or who have heart failure. CI

Keywords: Percutaneous coronary intervention (PCI), Heart Failure, Contrast-induced nephropathy (CIN)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (CIN) ,hastanede kazanılmış ABY'nin hipotansiyon ve cerrahi girişim sonrası gelişen akut böbrek yetmezliklerinden sonraki en sık üçüncü nedenidir (1). Tanısal ve girişimsel kalp kateterizasyonu işlemlerinde kontrast madde kullanımının artmış olması, kontrast madde nefropatisini, klinik kardioloji pratiğinde sıkça rastlanan sorun haline getirmiştir. Yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkili olabilen bu önemli klinik sorun, halen hekimler tarafından yeterince tespit edilememektedir.Kronik böbrek yetersizliği CIN için ana predispozan faktördür.(1) CIN'in kesin mekanizması ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Böbrek hemodinamiklerinin değişmesi ve kontrast maddenin direkt tübüler toksik etkisinin CIN'in esas sebebi olduğu kabul edilmektedir (1,2).

CIN'i önlemek için çeşitli çalışmalar yapılmış olup bunlardan kabul gören uygulama hidrasyon (ekstrasellüler volümün artırılması), kontrast maddenin tipi ve miktarının ayarlanması bulunmaktadır (3).

Bu çalışmanın amacı, normal renal fonksiyonlu, koroner arter hastalığı olan erişkinlerde perkutan koroner girişim sonrası gelişebilecek CIN'in olası risk faktörlerini belirlemek, ve bu risk faktörleri ile CIN arasındaki korelasyonu araştırmak idi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

CIN, böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği ve intravasküler kontrast madde kullanımını takiben kısa süre içinde gelişen akut böbrek yetmezliği (ABY) olarak tanımlanmaktadır (1,2 Literatürde CIN’ni ifade etmek için en sık kullanılan tanım; kontrast maddeye maruz kalımdan 48-72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde % 25 veya 0.5 mg/dl (44 mikromol/l)’den fazla artış olmasıdır (2).

CIN için uygun gruplar şunlardır:

- * İntravenöz ya da intraarteriyel kontrast maddeye maruz kalınması;
- * Kontrast maddeyi aldıktan sonraki 24-48 saat içinde kreatinin değerinde artış olması ve
- * Nefrotoksinler, hipotansiyon, üriner obstrüksiyon ya da ateromatöz emboli gibi akut böbrek yetersizliği yapabilecek diğer sebeplerin olmayışı (4).

Başka bir deyişle CIN tanısı koyabilmek için üç tane koşulun tespit edilmesi gerekir: (5) bazal değerler ile karşılaştırıldığında serum kreatinin değerinde kesin veya rölatif artış; (6) serum kreatinin değerindeki artış ile kontrast maddeye maruz kalma arasında geçici bir ilişki olması ve (7) renal yetersizlik için alternatif açıklamaların dışlanmış olması.

CIN sıklıkla kendini sınırlar, serum kreatinin düzeyleri üç ila beşinci gün pik yapar ve kademeli olarak yedi ila on gün içinde de bazal değere döner (8). Çoğu CIN hastası non-oligüriktir ve idrar sedimentinin muayenesinde sadece granüler silendirler vardır, eritrosit ya da lökosit yoktur. Proteinüri nadiren dipstick yöntemi ile bakıldığında mevcut bulunabilir. İdrar sodyum düzeyi sıklıkla düşüktür, prerenal fizyolojiyi işaret eder (9). CIN’ı olan hastaların ufak bir yüzdesi (<5%) renal fonksiyonları geri kazanılana kadar diyalize ihtiyaç duyabilir.

Kontrast madde aldıktan sonraki ilk 24 saat CIN gelişiminde kritik gibi gözükmektedir (7).CIN'ının önlenmesi için yapılan randomize bir çalışmada CIN olgularının %80'inde serum kreatinin değerinin kontrast maddeyi aldıktan sonraki ilk 24 saat içinde yükselmeye başladığı ve ağır renal yetersizliğe ilerleyen neredeyse bütün hastaların (ya nefroloji konsültasyonu ya da diyaliz gerektirenler) bu zaman çerçevesi içerisinde serum kreatinin düzeyinde artış yaşadıkları gösterilmiştir (8). Aynı çalışmada ilk 24 saat içerisinde serum kreatinin değeri 0.5 mg/dl 'den daha az artış gösteren hastaların CIN için klinik olarak anlamlı herhangi bir formunu yaşamalarının muhtemel olmadığı gösterilmiştir. Serum kreatinin değeri tipik olarak kontrast uygulanmasından sonraki 2-4 gün içinde pik yapar ve 1-3 hafta içinde bazal değere ya da bazale yakın değere döner (10).

Çok az sayıda hasta kontrast nefropatisi gelişmesinden ötürü akut hemodiyalize ihtiyaç duyar. İnsülin kullanan diyabetik hastalar ve ileri renal yetersizliği olanlar daha uzun süreli akut renal yetersizliğe meyillidirler, sıklıkla oligüri eşlik eder ya da hemodiyalize gerek olur. Daha önceden var olan renal yetersizlik en önemli risk faktörüdür (11,12). Bazal renal yetersizliğin derecesi ne kadar ağır ise CIN riski de o kadar fazladır (11,12).

2.2 İnsidans

CIN' in görülme sıklığı, risk faktörlerinin olup olmamasına, kullanılan kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine, hacmine, işlem öncesi hidrasyon gibi koruyucu tedbirlere bağlı olarak değişmektedir.

CIN hastane kaynaklı renal yetersizliklerin sebeplerinin %11'inden sorumludur, bozulmuş renal perfüzyon ve nefrotoksik ilaçların kullanımından sonra gelen üçüncü en sık renal yetersizlik sebebidir (5). Tanısal ve terapötik amaçlar için kontrast madde kullanan tüm prosedürler içerisinde perkütan koroner girişimler en yüksek CIN oranlarını göstermektedir (5).

Genel popülasyonda CIN'in genel insidansı % 0.6-2.3 olarak bildirilmiştir. Ancak, bazı hasta alt gruplarında CIN prevalansı belirgin olarak yükselmektedir (13). Bu özellikle

kardiyovasküler patolojisi olan hastalarda daha doğrudur (14,15,16,17). Mayo Kliniğin girişimsel kardiyoloji bölümünde yaptığı 7586 hastayı içeren bir çalışmada, CIN insidansı

%3.3 olarak bulunmuştur (16). Levy ve arkadaşları tarafından yapılan daha küçük çaptaki bir çalışmada ise, PKG ile tedavi edilmiş 126 hasta içerisinde olguların %14.5'inde CIN gelişmiştir (17). Bu iki çalışmada CIN sonucunda diyaliz ihtiyacı sırası ile %0.7 ve %0.3'tür (16,17). CIN riski akut miyokart enfarktüsü için yapılan PKG sırasında özellikle çok yüksektir (%19) (18).

Diabetes mellitus son dönem renal hastalığın önde gelen sebeplerindedir. Obezite, modern bir epidemidir (19). 1991'den beri prevalansı % 75 oranında artmıştır (20). Günümüzde Diyabet ile Obezitenin birlikte görülme sıklığı artmıştır. "Diabezite" diye de tanımlanabilecek bu durum modern bir epidemidir (19). Vücut ağırlığında her 1 kg'lık artış diyabet riskini % 5-9 arttırır (21,22). Sonuç olarak, bu risk faktörlerinin prevalansının giderek artması ve CIN gelişme insidansının artarak devam etmesine katkıda bulunmaktadır (19).

Populasyonlarda yaş ortalaması arttıkça renal fonksiyonlar azalmaktadır, ayrıca daha fazla yandaş hastalık görülmektedir. Bu da CIN insidansının artmasını açıklayan başka bir sebep olabilir (4).

2.3 Kontrast Madde Nefropatisinde Klinik Özellikler

Kontrast maddeye bağlı gelişen böbrek yetmezliği, artan kontrast madde kullanımı nedeniyle hastanede edinilmiş akut böbrek yetmezliğinin üçüncü sık nedenini oluşturmaktadır (1).

CIN'nin spesifik bir tanısal belirleyicisi olmamasına rağmen halen en çok kabul gören, spesifik ve ekonomik tanı yöntemi kontrast madde verildikten 24-48 saat sonra serum kreatinin değerlerinin ölçümüdür. Hastaların % 60'ında serum kreatinini ilk 24 saatte, % 90'ından fazlasında 72. saatte yükselir, 4 veya 5. günde doruk düzeye ulaşır ve genellikle yedinci veya 10. günde bazal düzeye dönebilir (4,5)

Böbrek yetmezliği oligürik veya nonoligürik olabilir, nonoligürik form daha siktir (25). CIN'ne bağlı ABY sıklıkla klinik olarak belirti vermeyebilir. Nadiren diyaliz ihtiyacı gerekebilir. Hastaların yaklaşık % 30'unda çeşitli derecelerde kalıcı böbrek bozukluğu oluşabilmektedir (24,25).

2.4. Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri

CIN için tanımlanmış risk faktörlerin içinde en önemlileri; önceden var olan böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus ve yüksek miktarda kontrast madde kullanımıdır (26).

PKG sonrası CIN gelişim sıklığını öngörebilmek için yeni risk skorlama sistemleri önerilmiştir. Mehran ve arkadaşlarının PKG yapılan 9726 hastanın prospektif verilerine dayanarak oluşturdukları risk skorlamasındaki parametreler Tablo 2.1’de verilmiştir (27). Bunu yanında, CIN gelişmesi için risk faktörü olduğu diğer yayınlarda da gösterilmiş belli başlı parametreler aşağıda detaylı olarak irdelenmiştir.

Tablo 2.1 : PKG sonrası CIN için risk skorlaması

CIN risk skorunu değerlendirmek için şema		
Risk faktörleri	Skor sayısı	
Hipotansiyon	5	
IABP	5	
KKY	5	
> 75 yaş	4	
Anemi	3	
Diyabet	3	
Kontrast madde miktarı	Her bir 100 cm ³ için 1	
Serum kreatinin >1.5 mg/dl	4	

Risk skoru	CIN 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

Risk kategorileri	Total skor
Düşük	5 ve altı
Orta	6-10
Yüksek	11-15
Çok yüksek	16 ve üstü

2.4.1 Diyabetes Mellitus (DM)

Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre, diyabet çoğu gelişmiş ülkede önde gelen ölüm sebepleri arasında dördüncü veya beşinci sıradadır (28). Diyabet günümüzde dünya çapında 194 milyon insanı etkiliyor ve bu sayı 2025'e kadar %75 artabilir (29). Diyabetik nefropati diyabetik hastaların %25-40'ında görülmektedir ve diyabet son dönem renal hastalığın önde gelen sebebidir (30).

Gelişmiş ülkelerde tip 2 diyabetin yüksek prevalansı ve artmış ömür beklentilerinden dolayı hem diyabetik hem de son dönem böbrek hastalığı olanların miktarı dramatik olarak yükselmektedir (31,32).

Genel popülasyonda diyabetin yüksek prevalansından dolayı ve bu hastalığın kontrast madde kullanılan radyolojik işlemler gerektiren kardiyovasküler hastalıklardan geniş bir spektruma sebep olma eğiliminden ötürü diyabetik hastalar kontrast maddeye maruz kalanların önemli bir kısmını temsil etmektedirler.

Diyabetik hastalarda CIN insidansı % 5.7 ile 24.9 arasında değişir (13,33). Önemli olarak, renal fonksiyonu korunmuş ve diğer risk faktörlerinden hiçbirisi olmayan diyabetik hastalarda CIN oranı sıklıkla diyabetik olmayan popülasyonunki ile benzer olabilmektedir (13), ve klinik olarak önemli olan CIN sıklıkla altta yatan renal yetersizliği olan diyabetiklerde ortaya çıkar (33,34).

Bir çalışmada, bazal serum kreatinin düzeyi 2.0-4.0 mg/dl olan diyabetik hastaların %27'sinde ve serum kreatinin düzeyi >4.0 mg/dl olanların %81'inde CIN ortaya çıkmıştır (12). Başka bir çalışmada, PKG sonrasında CIN kronik renal hastalığı olmayanların % 15.1'inde ve kronik renal hastalığı olanların % 27.4'ünde ortaya çıkmıştır ve sırasıyla % 0.1 ve 3.1 inde diyalize başlanmıştır (her ikisinde de $P < 0.0001$) (62).

2.4.2 Yaş

Bir çok çalışmaya göre ileri yaş CIN için bağımsız bir faktördür (14,37,38). Yaşlı hastalarda CIN gelişmesi için daha yüksek riskten sorumlu olan sebepler spesifik olarak çalışılmamıştır ve muhtemelen de multifaktöriyeldir, bu faktörlerin içerisinde renal fonksiyonlarda yaş ile ilişkili değişiklikler (azalmış glomerüler filtrasyon hızı, tubuler sekresyon ve konsantrasyon

yeteneği) yer alır. Çok damar koroner arter hastalığı varlığı, kompleks perkütan koroner girişim gerektiriyorsa, üzerine de tortuoz yapı ve damarların kalsifikasyonundan dolayı vasküler giriş zor ise, sıklıkla daha fazla miktarda kontrast madde gerekir ve bu nedenle yaşlı hastalarda bunlar artmış CIN riski için ilave faktörlerdir .

2.4.3 Önceden Var Olan Böbrek Yetmezliği

Önceden var olan böbrek yetmezliği öyküsü CIN için muhtemel en önemli risk faktörlerinden biridir. GFH 60 ml/dak'nın altında olması CIN gelişimi için major risk faktördür (39). Bu gruptaki hastalarda bazı serilerde CIN gelişme insidansı % 55 gibi yüksek rapor edilmiştir (26). Bir çalışmada serum kreatinin değeri 1.2 mg /dl'in altında olan hastalara göre serum kreatinin değerleri 1.4-1.9 mg/dl arasındaki hastaların CIN gelişme riskinin beş kat arttığı gösterilmiştir (26). Serum kreatinin değeri 2 mg/dl'in üzerinde olan hastalarda CIN gelişme riski % 62'e kadar yükselmektedir.

Moore ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; bazal kreatinin düzeyleri 2.5-2.9 mg/dl olan grupta insidans, bazal kreatinin düzeyi 1.5-1.9 mg/dl olan gruptan 5 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir (40). Bu vakaların büyük çoğunluğunda işlem sonrası takipte kreatinin düzeyleri bazal değerlere geri dönmektedir (40).

Davidson ve arkadaşlarının PKG yapılan 1144 hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada önceden varolan böbrek yetmezliği CIN gelişimi için en önemli tetikleyici risk faktörü olarak saptanmıştır (41). Bir başka çalışmada PKG yapılan 378 hastanın % 2'sinde, bazal kreatinin değeri 1.5 mg/dl'in üzerinde olanların ise % 30'unda CIN gelişmiştir (42). Yapılmış olan 2034 hastalık bir seride, işlem öncesi serum kreatinin değerinin 2 mg/dl (177µmol/L) ve üzerinde olması CIN için en büyük risk faktörünün olduğu saptanmıştır (43). Önceden var olan böbrek yetmezliği öyküsü CIN insidansını artırdığı gibi CIN gelistikten sonra mortaliteyi de arttırmaktadır (26).

2.4.4 Kontrast Madde Tipi, Veriliş Sıklığı ve Miktarı

Kontrast maddelerin güncel sınıflaması, iyonik ve non iyonik şeklindedir. Plazma osmolaritesine göre de isoosmolar, hiperosmolar ve hipoosmolar olarak sınıflandırılmaktadır. Kontrast maddelerin özellikleri Tablo 2.2’de verilmektedir (1).

Tablo: 2.2 Kontrast maddelerin iyonik, osmolar ve moleküler Karakteristikleri

Kontrast maddelerin iyonik, osmolar ve moleküler karakteristikleri	
İyonik, hiperosmolar monomerler (1500-1800mOsm/kg)	Diatrizoate
İyonik, düşük osmolar dimerler (600-850 mOsm/kg)	Ioxaglate
Noniyonik. düşük osmolar monomerler (600-850 mosm/kg)	Iopamidol,
	Iomeprol,
	Iopromide
	IoHexol
Iopentol	
Noniyonik. isoosmolar dimerler (yaklaşık 290 mOsm/kg)	Iodixanol

Kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte CIN gelişme riskini belirleyen önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı CIN gelişim riski daha yüksektir (44). Kontrast maddelerin böbrek kan akımında ve GFH’nda hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesiyle orantılı olduğu gösterilmiştir.

Rudnick ve arkadaşlarının normal böbrek fonksiyonu olan, non-diyabetik 1196 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, yüksek osmolariteli kontrast madde (diatrizoate) kullananlarda CIN gelişme oranı % 8.5, düşük osmolariteli kontrast madde (iohexol) kullananlarda ise % 8.2 bulunmuştur (44). Fakat kronik böbrek hastalığı olan hastalar ele alındığında, CIN gelişimi düşük osmolariteli kontrast madde kullananlarda % 12.2, yüksek osmolariteli kontrast madde kullananlarda ise % 27 oranında olmuştur (44).

Özetle azotemik olmayan bireylerde diyabetik olsun ya da olmasın düşük osmolariteli kontrast madde veya yüksek osmolariteli kontrast madde kullanımında nefrotoksisite insidansı benzerdir, fakat azotemik bireylerde düşük osmolariteli kontrast madde tercih edilmelidir (1).

Kontrast madde hacmi, CIN gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (26). Yapılmış bir çalışmada kontrast madde miktarının her 5 ml artışının CIN riskini kronik böbrek hastalığı olan hastalarda % 65 artırdığı gösterilmiştir (46). Mc Cullough ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kontrast madde hacmi 100 ml'nin altında olanlarda CIN riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (47). Buna karşılık bir başka çalışmada ise kontrast madde hacmi ile CIN ilişkisi gösterilememiştir (48).

Kontrast madde verilme sıklığı ve CIN arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar sonrası iki kontrast madde uygulaması arasında 5 günlük bir sürenin olması gerektiği kabul görmüş bir yaklaşımdır (45,49,50).

2.4.5 Kalp Yetmezliği

Ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül fonksiyonunu belirtmekte kullanılan bir ölçüttür. Normal kişilerde 67 ± 9 dur. Evre IV kalp yetersizliği olan hastalarda EF değeri özellikle %50'nin altında ise hastaların kardiyak performansları bozulduğu gibi, renal perfüzyonları da bozulmaktadır ve bu hastalar radyokontrast maddeye maruz kaldıklarında CIN gelişim oranları normal bireylere göre daha yüksek olmaktadır (42,51). Toprak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner anjiyografi yapılan hastaların EF değeri %30'un altında değilse, bu hastaların EF değerlerinin kontrast madde nefropatisi gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermişler (62).

2.4.6 Dehidratasyon – Hipovolemi

Etkin kan hacminin herhangi bir nedenle azalması CIN için risk faktörüdür. Nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, siroz, dehidratasyon, herhangi bir nedenle gelişen hipotansiyon bu grup içerisine girmektedir (53,54).

2.4.7 Eşzamanlı Nefrotoksik Ajan Kullanımı

Birçok farmakolojik ajanın CIN'ni kötüleştirebileceği yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. CIN gelişimi için risk oluşturabilecek nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar (55,56,57,58,59):

- | | |
|---|-----------------|
| - Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar | - Sisplatin |
| - Aminoglikozitler | - Takrolimus |
| - Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri | - Furosemid |
| - Metotreksat | - Amfoterisin B |
| - Siklosporin | - Vankomisin |

ACE inhibitörü kullanımının CIN'ni artıracakı konusu tartışmalıdır (60). Öte yandan ACE inhibitörleri; CIN patogenezinde rolü olduğu düşünülen endotelinin salınmasını azaltır, aldosteron salınmasını önleyip böbrek kan akımını artırır. Ayrıca ACE inhibitörlerinin efferent arteriyolde dilatasyon yapıp intraglomerüler basınç düşmesine yol açacağı için CIN'ni bir anlamda önleyebileceğini düşünen araştırma yazıları da bulunmaktadır (3,61). Bazı yayınlarda ACE inhibitörlerinin özellikle diyabetiklerde faydalı olabileceği öne sürülmektedir (60). Bu konuyla ilgili olarak Toprak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kaptoprilin diyabetik hastalarda CIN'nin önlenmesinde etkili bir ajan olduğu ama diyabetik olmayanlarda CIN gelişimi için bir risk olduğu sonucuna ulaşmışlardır (62). Moore ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada furosemid kullanımının CIN için tetikleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir (40).

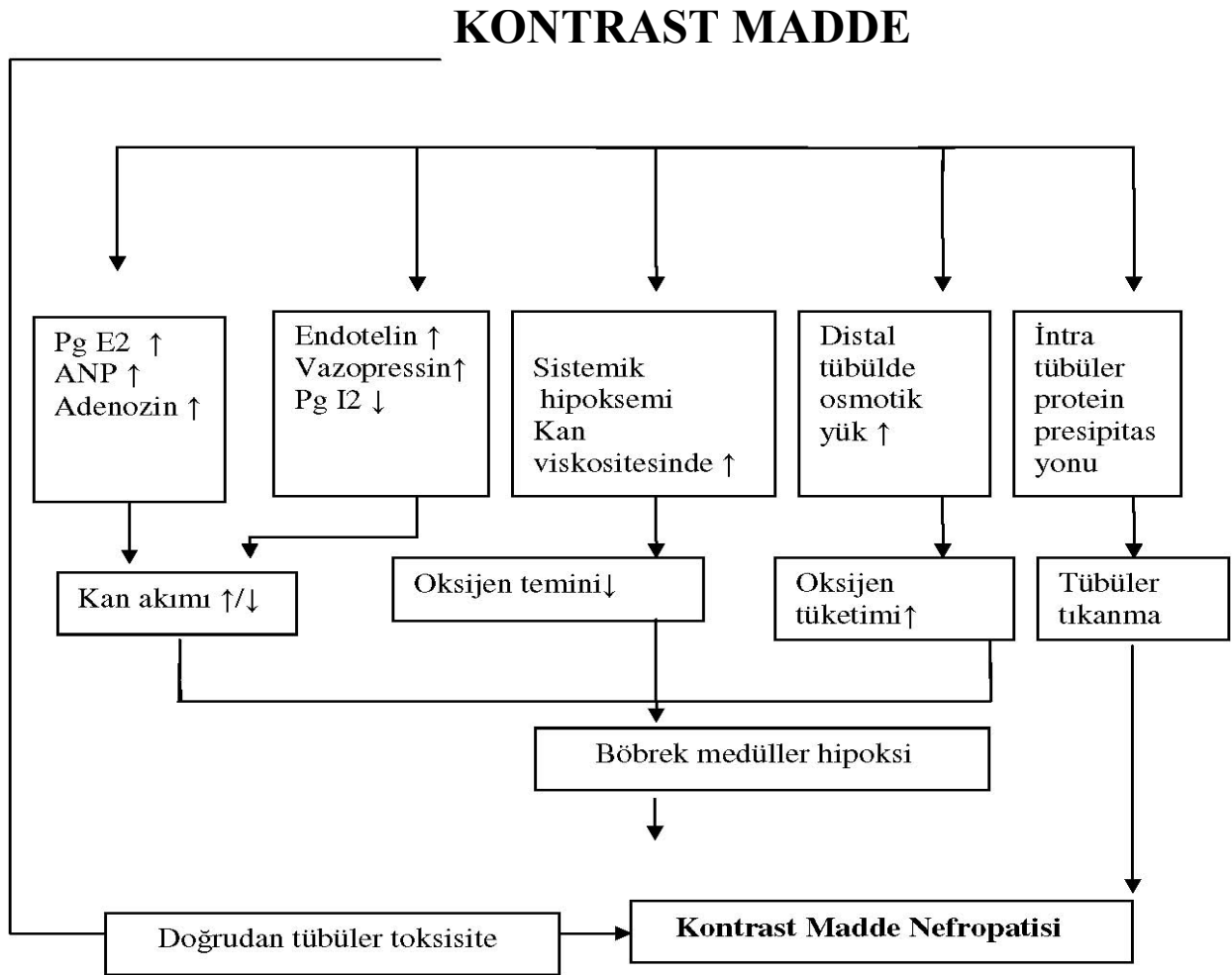
2.4.8 Hipertansiyon

Hipertansiyonun CIN için risk faktörü olduğuna dair yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak hayvan deneyleri hipertansiyonun CIN riskini arttırdığı yolunda ipuçları vermektedir (63).

2.5 CIN Patogenezi

CIN'nin oluşum mekanizması karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır. CIN'nin gelişiminde başlıca iki teori; geniş hayvan çalışmalarında gösterilen nitrik oksid ve/veya endotelin salınımında değişiklik sonucu oluşan renal vazokonstriksiyon ve kontrast maddenin direkt tübüler toksik etkisinin olduğu kabul edilmektedir (66). Yapılan çalışmalar sonucunda kontrast madde etkisi ile oluştuğu düşünülen değişiklikler Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

Şekil 2.1: Kontrast madde nefropatisi gelişiminde rolü olan basamaklar



2.5.1 Doğrudan Tübüler Toksikite

CIN gelişiminde rolü olduğu öne sürülen mekanizmalardan biri kontrast maddenin böbrek tübüllerinde yaptığı toksik etkidir (1,25). Kontrast maddelerin tübülülere doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünlerinin olduğuna inanılmaktadır (66). Kontrast madde vücuda girdikten sonra reaktif oksijen ürünleri üreilmeye başlar (67). Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalarla renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (66). Oksijen miktarında azalma meydana geldiği zaman süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi toksik ürünler ortaya çıkar (68). Kalsiyum ve adenozin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık eder. Kontrast madde bazal membran ve mezengial hücrelerde hasar meydana getirmektedir (68).

Böbrek tübüler epitel üzerinde kontrast maddenin doğrudan toksik etkileri için ileri sürülen patolojik değişiklikler; epitelyal hücre vakuolizasyonu, intestisyel inflamasyon, hücre sel nekrozu ve enzimüriyi içermektedir (66).

Yapılan çalışmalarda invitro modellerde proksimal ve distal tek tabakalı hücre kültürlerinde düşük osmolar kontrast maddeye göre yüksek osmolar kontrast maddenin hücre mortalitesini daha çok artırdığı gösterilmiştir (59). Gelişen toksik etkilerin hipoksi ile arttığı gösterilmiştir (67).

Tübüler sistemin değişik yerlerinde lokalize olan enzimlerin, nefrotoksisitenin belirlenmesinde ve tübüler disfonksiyonun erken tanısında yeri olduğu gösterilmiştir. Humes ve arkadaşlarının çalışmasında, iyonik hiperosmolar monomerler olan diatrizoate uygulaması tavşan proksimal tübüllerinde potasyum, ATP, total adenin nukleotitlerinde azalma ve kalsiyum içeriğinde artışa neden olmuştur. Ayrıca bu etki hipoksi varlığında daha da belirginleşmektedir (68,69,70,71,72).

2.5.2 Hemodinamik Değişiklikler

Kontrast madde uygulaması sonrası böbrekte iki fazlı bir yanıt meydana gelmektedir. İlk olarak geçici vazodilatasyon, sonrasında ortaya çıkan uzun süreli vazokonstriksiyon fazı

meydana gelir. Bu değişiklikler, CIN patogeneğinde en önemli mekanizmanın böbrekte meydana gelen iskemi olduğunu düşündürmektedir (58).

Yapılan çalışmalar sonucunda kontrast madde sonrası böbrek kan akımında azalmanın uniform olmadığı ve özellikle medullada olduğu gösterilmiştir (66). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; kontrast madde oluşturduğu hemodinamik değişiklikler ve solüt diürez sonucu tübülüslerin çıkan kolunda oksijen tüketiminin artışı sonucu epitel nekrozunu indüklemektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda isoosmolar kontrast maddelerin kan viskozitesini arttırmaları medüller hipoksiyi daha da kötüleştirebileceği ileri sürülmüştür (73).

Böbrek damar yatağında gözlenen geçici vazodilatasyon, uzun süreli vazokontrüksiyon ile karakterize bifazik yanıtın kontrast madde osmolaritesiyle ilgili olduğu ve dehidratasyon durumlarında belirginleştieği saptanmıştır (73). Tübülüslerde kontrast maddenin geçiş zamanının azalması yüksek viskoziteye bağlı olarak tübüler basıncı arttırabilir, bu da GFH'nin azalmasına ve peritübüler damarların kompresyonuyla böbrek kan akımının azalmasına neden olabilir. Viskoziteyle ilgili bir başka negatif potansiyel mekanizma, tübüler geçiş zamanının artması sonucu muhtemelen solüt transport zamanının artması ve bunun sonucu olarak oksijen utilizasyonunun artmasıdır (74).

Kontrast maddeye bağlı olarak ortaya çıkan vazokonstrüksiyonun çeşitli vasoaktif maddelere bağlı olarak geliştiği ileri sürülmüştür. Kontrast madde sonrası intrarenal ve sistemik mekanizmaların regülasyonunda değişmeler ve kontrast madde etkisiyle indüklenen bazı mediatörlerin böbrek perfüzyonda azalmada etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kalsiyum, prostoglandin, adenozin, nitrik oksid ve endotelin gibi bu mediatörlerin bloke edilmesi ile CIN'nin önlenebileceği deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (74,75).

CIN'nde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin de rolünün olabileceği öne sürülmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar bu konuyla ilgili çelişkili bulgular sunmaktadır (56,60).

2.5.3 Eritrosit Morfolojisinde Değişiklikler

Yapılan çalışmalarda kontrast maddenin böbrek papillasındaki kapiller akımda azalma, eritrosit agregasyonunda artış ve oksijen parsiyel basıncında azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu

çalışmalarda yüksek osmolar kontrast maddelerin hipertonic etkisi ile eritrosit membran deformitesini ve hacmini azalttığı gösterilmiştir. Bu değişmelerin kan viskozitesinde artışa, böbrek kan akımında azalma ve GFH'nda düşmeye neden olabileceği düşünülmektedir (76).

2. 5.4 İmmünolojik Değişiklikler

Birçok alışmada CIN'nin nedeninin immün mekanizmalarla oluşabileceğini göstermiştir (25). Kontrast madde verilmesinden sonra plazma C3a konsantrasyonunda artışla kompleman sistemin aktive olabileceği gösterilmiştir (77). Kompleman sistemin alternatif yolla aktive olması mezengiyumda nötrofil ve makrofajların stimulasyonuna neden olmaktadır (77). Böbrek parankiminde bu hücrelerin infiltrasyonu serbest oksijen radikallerini arttırmakta ve CIN gelişiminde bu değişmelerin katkısı olabileceği ifade edilmektedir (1). Bu vakalarda kontrast maddeye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda ABY gelişebilmektedir. Bu vakalarda deri döküntüsü, eozinofili, bronkospazm da ortaya çıkabilir (77).

2.5.5 İnatrbler Obstrüksiyon

Kontrast maddenin proteinler ile birleşip tübüllerde çökerek intratübüler obstrüksiyona yol açarak CIN'ne yol açabileceği ileri sürülmüştür. Bu iddia özellikle multipl miyelom hastalarında önem kazanmaktadır (1,57,58).

Yapılan bir çalışmada iyonik yüksek osmolar monomer bir kontrast madde olan diatrizoate uygulamasının böbrek tübül ve membran bileşenleriyle etkileşime girip tübüllerde ktğ ne sürülmüştür (1).

2.5.6 Prostoglandinler ve Nitrik Oksid

Vazodilatatör nitrik oksid (NO)'in ve prostoglandinler (PG)'in CIN'nde koruyucu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kontrast maddenin NO ve PG gibi mediatörlerin sentez ve salınımında olumsuz etkisi olduğu iddia edilmektedir.

Endotelde NO sentezinde azalma ya da NO salınımına cevabın azalması renal iskemiye kısmen izah edebilir. Hayvan deneylerinde arter örneklerinde endotelde noniyonik kontrast

maddenin doğrudan etkisi sonucu NO'nun üretiminin inhibe edildiği gösterilmiştir (78). Sıçanlarda kontrast madde öncesi indometazin veya bir NO sentez inhibitörü olan L-Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) verilmesi medüller kan akımında azalmaya ve vazokonstrüksiyonda anlamlı uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (78). Sıçanlarda intravenöz kontrast madde verilmesinden sonra PG ve NO inhibisyonuyla medüller oksijenizasyonda da azalma olduğu rapor edilmiştir (79,80).

2.5.7 Endotelinin Rolü

Endotelin CIN patogeneğinde önemli rol oynayan potent bir vazokonstriktördür. Endotelinin iki reseptörü vardır: Endotelin A ve Endotelin B. Endotelin A, düz kaslarda bulunur ve vazokonstrüksiyona neden olur. Endotelin B ise endotel hücrelerinde bulunur, NO ve prostasiklin aracılığı ile vazodilatasyonu sağlar.

Çok sayıda insan ve hayvan deneylerinde yüksek hacimde kontrast madde verilmesi sonrası özellikle diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı varlığında idrar ve plazma endotel düzeyinde artış tespit edilmiştir (81,82). Hayvan deneylerinde CIN'nde endotelin reseptör antagonistlerinin kontrast maddeye bağlı renal vazokonstrüksiyonu azalttığı gösterilmiştir (83).

2.5.8 Adenozinin Rolü

Renal adenozin artışı ve renal adenozin reseptör stimülasyonu CIN'nin gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir. Bilindiği gibi adenozin potent bir vazokonstriktördür. Böbrek kan akımını azaltıp serbest oksijen radikallerini artırdığı öne sürülmektedir (74). Kontrast maddenin intrarenal adenozin sentezini uyardığı öne sürülmüştür (75). Adenozinle indüklenen renal vazokonstrüksiyonun hiponatremi ve dehidratasyon varlığında daha belirgin olduğu gözlenmiştir (74,75).

Deneyisel çalışmalarda diyabetik hayvanlarda adenozinin indüklediği renal vazokonstrüksiyon gösterilmiştir (84). Bu da diyabetik hastalarda CIN'nin insidansının yüksek olduğunu izah edebilir. Deneyisel ve klinik çalışmalarda adenozin reseptör antagonisti olan teofilinin kontrast maddeye bağlı gelişen GFH ve böbrek kan akımındaki azalmanın derecesini hafiflettiğini öne sürülmüştür (85).

Endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF)'ün inhibe edilmesi adenozin aracılı böbrek vazokonstrüksiyonunu potansiyelize etmekte, enzimüriyi, doku hasarını artırdığı gibi GFH'ndaki azaltmayı da arttırmaktadır. L-arginin ve EDRF prekürsörleri kısmen de olsa bu istenmeyen etkileri azaltmaktadır (86).

2.5.9 Serbest Oksijen Radikallerinin ve Apoptozisin Rolü

CIN'nde kontrast madde verilmesi sonrası ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin de rolü olabilir. Birçok hayvan modellerinde serbest oksijen radikallerinin CIN'nde etkisi olduğu gösterilmiştir ama insan deneylerinde sadece dolaylı bulgularla bunu söylemek mümkündür.

Hücre hasarı sonucu oluşan CIN gelişiminde apoptozis artışına ait kanıtlar olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada kontrast madde toksisitesine bağlı apoptozis bulguları ortaya konmuştur (71). Bu çalışmada yüksek osmolar iyonik kontrast madde diazoksitin böbrek epitelyal DNA fragmantasyonuna sebep olduğu gösterilmiş, gerçi bu etkiyi manitol ve sodyum klorid gibi diğer yüksek osmolar maddelerin de yaptığı gösterilmiştir (71,72). Yüksek osmolar noniyonik ajan iopamidolun DNA bozukluğuna neden olduğu gösterilememiştir. N-asetil sistein ve taurine gibi antioksidan ajanların hipertonsiteye bağlı böbrek epitelyal hücre apoptozisi azaltabileceği öne sürülmektedir (72,87,88).

2.5.10 Kalsiyumun Rolü

Hayvan çalışmalarında hücre içinde kalsiyum birikiminin iskemik ve toksik hücre hasarının gelişmesinde en önemli patofizyolojik basamağı oluşturduğuna dair bulgular elde edilmiştir (89). İntrarenal kontrast madde injeksiyonu sonrası GFH azalmakta ve uzun süren vazokonstrüksiyon olmaktadır (89). Bu vazokonstrüksiyon sadece böbrek vasküler yatağına özgüdür.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kontrast madde uygulaması esnasında GFH ve böbrek kan akımının düzelmesinde kalsiyum iyonunun modülator olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin vazokonstrüktif stimulus ile eş zamanlı infüze edilmelerinin intrarenal vazodilatasyona yol açtığı ve böbrek fonksiyonlarını korumasını sağladığı bildirilmiştir.

Yapılan hayvan ve insan deneylerinde verapamil, diltiazem ve ve ekstrasellüler kalsiyum selatörü olan N-tetrasetik asit (EGTA)'ın kontrast maddeye bağlı böbrek hemodinamiklerinde meydana gelen olumsuz etkileri azalttığı gözlemlenmiştir (90).

2.6. Kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde öneriler

CIN çoğunlukla bir iki hafta içinde düzelebilir, ancak buna rağmen komplikasyon riskini arttırdığı ve hastanede yatış süresini uzattığı için önem arz etmektedir. Bunun için CIN risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve geliştiği takdirde etkin tedavisinin planlanması önemlidir. CIN açısından risk altında olan bireylerde işlemden 24 ile 96 saat arası dönemde serum kreatinin düzeylerinin ölçümü nonoligürik böbrek yetmezliğinin tanınması açısından önemlidir.

CIN'nin halen spesifik bir tedavisi yoktur. Öncelikle yapılması gereken yüksek riskli hasta popülasyonunun tespit edilmesi ve koruyucu tedavinin planlanmasıdır. Birçok çalışmada CIN'nin önlenmesinde koruyucu tedavi stratejilerini araştırılmıştır . Etkinliği kanıtlanmış veya muhtemel etkin olan yaklaşımlar aşağıda belirtilmiştir. Bunlardan en güvenli olanı volüm genişleticileridir (Hidrasyon). Ayrıca profilaktik hemodiyaliz hemofiltrasyon ve CIN'de etkili olabilecek farmakolojik ajanlar araştırılmaktadır.

2.6.1 İzotonik Sodyum Klörür(NaCl Hidrasyon)

Sıvı uygulaması CIN'nin önlenmesinde uzun süredir benimsenen bir yaklaşımdır. Sıvı uygulamasıyla RAAS aktivitesinde azalma, tübüloglomerüler feedbackin down regülasyonu, sodyum alımı ve diürezin artması, kontrast maddenin dilüsyonu, böbrek korteks ve medulla damarlarının vasokonstrüksiyonunun önlenmesi, tübüler obstrüksiyonunun önlenmesi ve endotelin gibi diğer vasokonstrüktörlerin azalmasının sağlanması amaçlanmaktadır. Sıvı uygulaması özellikle böbrek hasarı olan hastalarda CIN gelişim sıklığını azaltmaktadır (88). CIN'nin önlenmesinde sıvı verilmesinin belli bir standardizasyonu yoktur (91).

Yapılan çalışmalarda, perkütan koroner girişimden 12 saat önce (hospitalize edilmemiş hastalar için kateterizasyondan önceki 10 saat içinde yaklaşık 1000 cc kadar oral sıvı alımı) ve 12 saat sonra, 100-150 cc/saat hızında IV sıvı verildiği takdirde kontrast nefropati gelişiminin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (92). Kullanılan hidrasyon sıvısı ile ilgili yapılan bir çalışmada ise, PKG'ye giden 1620 hastaya, izotonik sıvı ya da yarı izotonik (%0,45) sıvı verilmiştir. İzotonik sıvı verilenlerde %0.6, yarı izotonik sıvı verilenlerde ise %2.7 oranında kontrast nefropati geliştiği gösterilmiştir (p=0.002) (93).

2.6.2 Furosemid ve Mannitol uygulaması

Yapılan çalışmalarda diüretiklerin CIN'nin önlenmesinde sıvı verilmesine göre bir üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Solomon ve Weinstein'in yaptıkları iki çalışmada da tek başına sıvı ve diüretikle birlikte sıvı kullanımı karşılaştırılmış, diüretik grubunda nefrotoksisite insidansı daha fazla bulunmuştur. Özet olarak tek başına sıvı tedavisi ile karşılaştırıldığında diüretikler CIN'ni önlemede etkili bulunmamıştır (94,95).

Mannitole yapılan çalışmalarda CIN'nin önlenmesinde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yüksek riskli 98 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada hidrasyon, dopamin, furosemid ve mannitol kombinasyonunun birbirlerine bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (96). Solomon ve arkadaşların yaptıkları çalışmada diyabetik ve non diyabetik hastalarda mannitol etkili bulunmamıştır (94).

2.6.3 N-asetilsistein (NAC):

Mukolitik bir ajan olan NAC, antioksidan etkisiyle böbrek hemodinamisini ve direkt oksidatif hasar oluşumunu engelleyerek CIN'yi önleyebilir. Yapılan hayvan çalışmalarında renal iskemiye bağlı oksijen radikallerinin oluşumu NAC tarafından önlenmektedir. Bu etkinin doza bağlı olduğu tespit edilmiştir. Efrati ve arkadaşları kontrast nefropatisi gelişiminde NAC'nin faydalı etkileri olduğunu öne sürmektedirler (97). Bu etkiyi nitrik oksit yapımını artırarak, renal vazokonstrüksiyonu engelleyerek yapabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmaların bir kısmında NAC'nin, işlem öncesi sıvı verilmesinin koruyucu etkisini arttırdığı iddia edilmektedir. Bu görüşlerin aksine SF ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (98). Hoffman ve arkadaşları NAC'nin kreatinin üzerine olumlu etkisinin aldatıcı olduğunu öne sürmektedir. Sistatin C ile kreatinin düzeylerini eş zamanlı karşılaştıran bir çalışmada NAC'nin olumlu etkisini sistatin C düzeyleri için tespit edememişlerdir. Metaanalizlere bakıldığında farklı yorumlar olmakla beraber Kshirsagar ve arkadaşlarının yaptığı 1538 hastanın kapsandığı bir meta-analizde NAC ile tedavi edilen dokuz hastanın bir tanesinde kontrast nefropatisi gelişiminin engelleneceği ifade edilmektedir (99,100).

2.6.4 Vazodilatatör Ajanlar:

2.6.4.1 Fenoldopam

Fenoldopam mesilat; dopamin-1 reseptör antagonisti olup sistemik, periferel ve renal arterial vazodilatasyon yapar. CIN'nin önlenmesinde fenoldopamla yapılmış çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir.

Yapılan tek merkezli, nonrandomize çalışmalarda fenoldopamın girişimden bir saat önce ve girişimden dört saat sonra 0.01 – 0.1mcg/kg/dakika dozlarında verilmesinin CIN'ni azalttığı gösterilmiştir (95,101). Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre de fenoldopamın plaseboya göre CIN'ni azaltmadığı gösterilmiştir (102).

2.6.4.2 Dopamin

Klasik düşünce düşük doz dopaminin (2-5 mcg/kg /dak) renal vazodilatör olduğudur. Klinik çalışmalar düşük doz dopaminin CIN'nin önlenmesinde ya da tedavisinde kullanımını desteklememektedir. Gare ve arkadaşları PKG yapılan hafif böbrek bozukluğu olan ve/veya diyabetik 66 hastayı değerlendirmişler (103). Bu hastaların bir kısmına kontrast madde öncesi yalnız izotonik sodyum klörür infüzyonu yapılmış. Bir kısmına da düşük doz dopamin (2

mcg/kg/dak) ve izotonik sodyum klörür birlikte verilmiş, dopamin grubunda serum kreatinin düzeyinde zirve değeri daha yüksek ve periferik damar hastalığı olan hastalarda bu daha anlamlı bulunmuştur (103). Yapılan başka bir çalışmada ise nondiyabetik grupta azotemik hastalarda dopamin ile profilaksinin CIN'nde sadece izotonik sodyum klörür ile profilaksiden daha üstün olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada diyabetik hastalarda dopaminin iskemiye arttıracığı ve CIN riskini artırabileceği ileri sürülmüştür (104).

2.6.5 Teofilin:

Renal vazokonstriktör etkileri olduğu bilinen adenozeine karşı, antiadenozeine ilaçların kullanımının nefroprotektif etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Daha önceki çalışmaların çelişkili raporlarına karşı, yeni yapılan randomize çalışmalarda yüksek riskli hastalara profilaktik theophylline (200 mg, 4 doz fleklinde, ilk doz girişimden 1 saat önce verilir, diğer dozlar 12 saat arayla verilir) kullanımının ve CIN gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (p=0.046) (105). Ancak teofilinin CIN gelişimini önlemede rutin olarak profilaktik olarak kullanımının önerilmesi için yeterli veri henüz yoktur.

2.6.6 Sodyum Bikarbonat

Sodyum bikarbonat infüzyonunun üriner pH artışı ile serbest oksijen radikallerini azalttığı, sonuç olarak CIN gelişiminde koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (106). Hayvan çalışmalarında iskemi veya doksorubisinle oluşan ABY öncesinde sodyum bikarbonatla tedavinin izotonik sodyum klorüre göre daha çok koruduğu gösterilmiştir (107,108,109). Merten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonuçları sodyum bikarbonatın sodyum klorüre göre CIN'nin önlenmesinde daha üstün olduğu yönündedir (106). Fakat henüz mevcut bilgilerle insanlarda CIN'ne karşı korumada sodyum klorür ve sodyum bikarbonatın etkinliğini karşılaştırmak mümkün değildir.

2.6.7 Prostaglandin E₁

CIN'nin önlenmesinde PGE₁'in rolü hakkında az miktarda veriler vardır. Koch ve arkadaşlarının PGE₁ ile yaptıkları bir çalışmada PGE₁ dozları ve kreatinin klirensi arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (110).

2.6.8 Atrial Natriüretik Peptid (ANP)

ANP potent bir vazodilatatördür ve böbrek kan akımını artırır. Kurnik ve arkadaşlarının çalışmasında intravenöz ANP, diyabetik veya nondiyabetik böbrek bozukluğu olan hastalarda CIN insidansını azaltmamıştır (111). Dopamin, atriyal natriüretik peptid ve fenoldopam (bir dopamin agonisti) çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalarda kullanıldıklarında CIN oranını azaltmada başarısız olmuşlardır (4)

2.6.9 Statinler

Khanal ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada (10831 hasta) statin alan hasta grubunda almayanlara göre kontrast nefropati gelişme riskinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. (sırası ile %4.3 x %5.9). Bu konuda yapılmış yeterli prospektif çalışma yoktur (112).

2.6.10 ACE İnhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) kullanımının kontrast nefropatisi için risk olabileceğini öne süren çalışmalar olduğu gibi olumlu etkisi olduğunu söyleyen çalışmalarda literatürde bulunmaktadır. Örneğin; Gupta ve arkadaşları, kaptopril tedavisinin kontrast nefropati riskini %23 oranında azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalar kapsadıkları hasta sayısı hem de randomize prospektif olmamaları nedeniyle bu konuda yorum yapmak için yetersiz görünmektedir (113).

2.6.11 Diyaliz ve Kontrast Nefropatisi

Kontrast maddeler, sadece ekstraselüler sıvıda dağılır ve proteinlere çok az bağlanırlar. Metabolize edilmeden glomerüler filtrasyon ile vücuttan atılırlar. Ortalama kontrast madde yarı ömrü noniyonik olan için 3 dakikadır. Normal böbrek fonksiyonları olan hastada, iki saat sonunda %50'si, 24 saat sonunda %93'ü vücuttan uzaklaştırılır. GFR düşük olan hastalarda kontrast madde yarı ömrü uzamıştır. GFR < 60 mL/dakika olan hastalarda %50 atılım için 16-84 saat geçmesi gerekir. Son dönem böbrek hastalarında ise atılım biliyer yoldan olduğu için günlerce sürebilir (114,115). Yüksek geçirgenliği olan bir hemodiyaliz kontrast maddenin uzaklaştırılması için oldukça etkin bir yöntemdir. Hemodiyalizin birinci saatinde %46, ikinci saatinde %65, üçüncü saatinde %75, dördüncü saatinde %80 kontrast maddenin serum konsantrasyonunda düşme sağlanır. Bununla birlikte Matzkies ve arkadaşları, diyalizi takiben üçüncü-altıncı saat sonunda kontrast madde serum konsantrasyonunda artış olduğunu tespit etmiştir.

Diyaliz kan akımı, membran yüzeyi, molekül büyüklüğü, transmembran basınç gradienti kontrast madde temizlenmesi için etkin faktörlerdir (116,117). Periton diyalizinde de kontrast maddenin temizlendiği gösterilmiştir. Bu temizlenme süreci hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında daha uzun dönemde olmaktadır (yedi gün sonunda %54)(118). Yapılan çalışmalar, kontrast alan hastalarda diyaliz uygulamasının kontrast konsantrasyonunu azaltmakla birlikte CIN gelişim riskini azaltmadığını göstermektedir. Üstelik bazı çalışmalarda, korunma amaçlı diyaliz yapılan hastalarda ek diyaliz seansına ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir. Bu durum hemodiyalizin kendisinin nefrotoksik olabileceği fikrini akla getirmektedir.

Hemodiyaliz inflamatuvar reaksiyonların gelişimine, hipovolemiye ve hipotansiyona neden olarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Bir diğer öne sürülen fikir ise CIN'nin kontrast alımını takiben çok hızlı bir süreçte ortaya çıktığı düşüncesidir. Bu düşünce ile planlanan bir çalışmada, kontrast madde verilmesiyle eş zamanlı olarak yapılan hemodiyaliz işleminin de nefropati gelişim riskini azaltmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, hemodiyalizin neden kontrastı temizlemesine rağmen nefrotoksisiteyi engellemediği hala tartışılan bir konudur. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan az sayıda çalışmada hemofiltrasyon işleminin CIN gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Marenzi ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada anjiyografi yapılacak yoğun bakımdaki hastalara

işlemden dört-altı saat önce hemofiltrasyona başlanmış ve 18-24 saat devam etmiştir. Anjiyografi sırasında hemofiltrasyon durdurulmuş. Sonuçta CIN gelişiminde %45 azalma, renal replasman tedavisi ihtiyacında %22 azalma ve mortalitede %20 daha düşük oran bildirilmektedir. Hemofiltrasyonun olumlu etkisi konusunda daha fazla sayıda hastayı kapsayan randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (119).

2.6.12 Kontrast Madde Seçimi

CIN gelişiminde risk faktörü olarak yer alan kontrast madde miktarı ve tipinin, modifiye edilebilir özellikleri nedeni ile koruyucu yaklaşımda yeri olduğu düşünülmektedir. Kullanılacak kontrast maddenin seçiminde; hastada uygulanacak işlemin tipi, görüntü kalitesi, maliyet ve hastada CIN gelişme riski gözönüne alınmalıdır. Kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte CIN gelişime riskini belirleyen önemli unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı CIN gelişim riski daha yüksektir (44).

CIN gelişim riski, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda yüksek osmolariteli kontrast madde veya düşük osmolariteli kontrast madde kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Bununla birlikte kronik böbrek hastalığı olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise düşük osmolariteli kontrast madde kullanımı, yüksek osmolariteli kontrast maddeye göre CIN sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır (1,44).

Sonuç olarak, tanısal kateterizasyon uygulanan bütün KBH hastalarına, CIN riskini azaltmak için, izotonik salin ile anjiyografiden en az 12 saat önce başlatılan ve daha sonra en az 24 saat sürdürülen koruyucu hidrasyon uygulanmalıdır (Tablo 2.5). Kontrast maddeye maruziyet öncesinde optimal medikal tedavi (OMT), tavsiye edildiği şekilde statinleri, ACE inhibitörleri veya sartanları ve beta-blokerleri içermelidir (120).

Tanısal ve girişimsel işlemlerin ayrı olarak uygulanması, kontrast madde maruziyetini azaltmasına rağmen, renal ateroembolik hastalık riski, multipl kateterizasyonlarla birlikte artar. Bu nedenle, yaygın ateroskleroza olan KBH hastalarında, tek bir PKG düşünülebilir (sadece kontrast madde hacmi 4 mL/kg'nin altında tutulabiliyorsa). Kontrast madde hacminin GFR'ye oranı 3.7'i geçtiği zaman CIN riski anlamlı derecede artar.(121)

CABG uygulanan hastalarda, klonidin, fenoldopam, natriüretik peptidler, N-asetilsistein gibi farmakolojik koruyucu önlemler veya elektif preoperatif hemodiyaliz uygulanmasının etkililiği kanıtlanmamıştır.(122,123) Tablo 2.3 ile özetlenmiştir.

Tablo2.3: Kontrast madde nefropatisinin(CIN) gelişimini engellemek için öneriler

Girişim	Doz	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
KBH olan bütün hastalar				
OMT (statinler, beta-blokerler ve ACE inhibitörleri veya sartanları içerir) tavsiye edilir.	Klinik endikasyonlara göre	I	A	123
İzotonik şalin ile hidrasyon tavsiye edilir.	1 mL/kg/saat işlemden 12 saat önce başlanır ve işlemden sonra 24 saat devam edilir (EF<%35 ise veya NYHA>2 ise 0.5 mL/kg/saat)	I	A	127-130
N-asetilsalisilik asit uygulaması düşünülebilir	600-1200mg işlemden 12 saat önce başlanır ve işlemden sonra 24 saat devam edilir.	nb	A	128,129
%0.84'lük sodyum bikarbonat infüzyonu düşünülebilir.	1 saat önce: vücut ağırlığı (kg) x 0.462 mEq bolus İşlemden sonra: Vücut ağırlığı(kg) x 0.154 mEq/saat, 6 saat süre ile i.v infüzyon	nb	A	127, 128. 130
Hafif, orta derece veya şiddetli KBH olan hastalar				
LOCM veya IOCM kullanılması tavsiye edilir.	<350 mL veya <4mL/kg	I ^d	A ^d	124, 131-1
				133
Şiddetli KBH olan hastalar				
Zor PKG'den 6 saat önce profilaktik hemofilt-rasyon düşünülebilir	Kilo kaybı olmaksızın sıvı replasman hızı 1000mL/saat şalin ile hidrasyon, işlemden sonra 24 saat sürdürülmelidir.	Ha	B	134,135
Kuruyucu bir önlem olarak elektif hemodiyaliz tavsiye edilmez.		m	B	136
^a Tavsiye sınıfı ^b Kanıt düzeyi ^c Kaynaklar ^d Tavsiye kontrast maddenin tipi ile ilgilidir. ACE= anjiyotensin dönüştürücü enzim; KBH= kronik böbrek hastalığı; EF= ejeksiyon fraksiyonu: IOCM=izozmolar kontrast madde; i.v.= intra-venöz; LOCM= düşük ozmolar kontrast madde; NYHA=New York Kalp Demeği; OMT= optimal tıbbi tedavi; PKG= perkütan koroner girişim.				

2.7. Kontrast madde nefropatisinde prognoz

McCullough ve arkadaşlarının PKG yapılan 1826 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, diyaliz gerektiren CIN sıklığı % 1'in altında, hastane mortalitesi % 35.7, iki yıllık sağkalım ise % 18 olarak saptanmıştır (47). (Tablo 2.4)

Yeni yapılan retrospektif bir çalışmada ise, CIN gelişen hastalarda hastane içi mortalite % 22 bulunmuştur (23). Bu oran CIN gelişmeyenlerde sadece % 1.4'tür. CIN gelişen ve hastaneden sağ olarak çıkan hastaların 1. ve 5. yılda mortalite oranları sırasıyla % 12.1 ve % 44.6'dır. Bu oranlar doğrudan kontrast madde kullanımına bağlı prognozu yansıtmasa da bu hasta grubunda ABY gelişiminde önemli bir etken olan kontrast maddeye bağlı nefropati gelişiminin önlenmesinin prognozunu iyileştirilmesinde önemli bir faktör olacağı göz önüne alınmalıdır.

Tablo 2.4 : Klinik çalışmalarda CIN'nden sonra hemodiyaliz ve ölüm oranları

Çalışma oranı	Hasta sayısı	Girişim	Diyaliz oran %	Diyaliz sonrası mortalite %
McCullough ve ark.(24)	3695	PKAG	0.5	37
Gruberg ve ark. (14)	12054	PKAG	0.4	17
Levy ve ark .(90)	16248	Radyo-kontrast girişim	1.1	12

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hastalar:

Bu çalışma için Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde 2009-2010 arasında PKG yapılan normal renal fonksiyonlu 238 hasta çalışmaya alındı. Bilinen kronik böbrek yetmezliği olan, işlem öncesi CRE değeri 1,2' mg/dl nin üstünde bulunan ve kontrast maddeye allerjisi olduğu bilinen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Çalışma Dizayını:

Bu tek merkezli gözlem çalışması retrospektif düzende gerçekleştirildi. İşlem öncesi serum kreatinin değerleri 1,2 mg/dl'inin altında olup perkutan koroner girişim yapılmış, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların bilgilerine ulaşıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları nefrotoksik ilaçlar ve son 1 ay içinde kontrast madde kullanım öyküleri kaydedildi. İşlem öncesi serum sodyum (NA), potasyum (K), kan üre azotu (BUN) , kreatinin (CRE) ve tam kan sayımı ölçümleri yapıldı. İşlem öncesi hastaların manuel yolla ölçülen kan basınçları kaydedildi. Yine işlem öncesi 1 hafta içinde yapılmış ekokardiyografilerden sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri bakılarak kaydedildi. Kalp yetersizliği, EF< %50 olarak tanımlandı. İşlem sonrası bütün hastaların ilk 24. saat BUN ve CRE'lerine bakıldı.CRE'lerde yükselme gösteren olgularda 48. ve 72.ci saat BUN ve CRE'lerine bakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar işlem sonrası 24. saat CRE değerlerine göre iki gruba ayrıldı (Grup I: PKG sonrası CRE<1.2 mg/dl olan hastalar; Grup II: PKG sonrası CRE≥1.2 mg/dl olan hastalar). Bu iki grup da daha sonra risk faktörlerine göre kendi içlerinde ayrıca incelendi..

3.2.1 Hidrasyon protokolü

Tüm hastalara PKG öncesi toplamda 500ml %0,9 NACL sıvı (100-120 ml/saat) periferik intravenöz (IV) yolla verildi. Tüm hastalar infüzyona başladıktan sonraki ikinci-üçüncü saatler arasında PKG işlemine alındı. İşlem sonrası toplamda 1000ml %0,9 NACL sıvı (100-120 ml/saat) periferik intravenöz (IV) yolla verildi. Burada farklı olarak EF %50 nin altında olan hastalara işlem sonrası 100-120 ml/saat olarak %0,9 NACL sıvı periferik intravenöz (IV) yolla verildi.

Tüm hastalara intravenöz perkutan koroner girişim(PKG) sırasında 100-300ml düşük osmolar noniyonik monomer olan iopromid (Ultravist flakon, 370- 200 ml'lik flakon) verildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 9.05 bilgisayar programı kullanıldı. Nicel veriler $X \pm SD$ (ortalama \pm standart sapma) olarak tanımlandı. Normallik analizleri yapılan verilerde gruplar arasında "tek yönlü ANOVA" önemlilik testi yapıldı. Hangi grubun farklı olduğu ise "Scheffe" prosedürü kullanılarak belirlendi. Bazal değerler ile diğer zamanlar arasındaki karşılaştırma ise "Tekrarlı Varyans Analizi" önemlilik testi kullanılarak yapıldı. Hangi zamanın farklı olduğu ise "Bonferroni" testi ile belirlendi. Nitel verilerde dağılım yüzde olarak ifade edildi. Uygun verilere "ki-kare" (χ^2) testi kullanılarak istatistiksel önemlilik belirlendi. İki grup arasında kontrast madde nefropatisi açısından karşılaştırma "Hosmer Lemeshow" testi kullanılarak yapıldı. Regresyon analizi "Wald" testi yapılarak kontrast madde nefropatisine neden olan bağımlı ve bağımsız risk faktörleri (belirteçler) belirlendi. İki nicel değişken arasındaki ilişkiyi belirlemek için "Pearson Korelasyon katsayısı" hesaplandı. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan, normal renal fonksiyonlu 238 hastanın kayıtları incelendi. Olguların yaşları 32 ile 90 arasında değişmekte olup ortalama 63,2±17,9 yıldır. Hastaların % 36,5'i (87) kadın; % 63,45'i (151) erkek olgulardır. PKG sonrası CRE değerine göre Grup I e dahil olan 194 kişi, Grup II' ye dahil olan ise 44 kişi mevcuttu. Grup I ve Grup II demografik özellikler ve olası CIN risk faktörleri yönünden Tablo 4-1'de karşılaştırılmıştır.

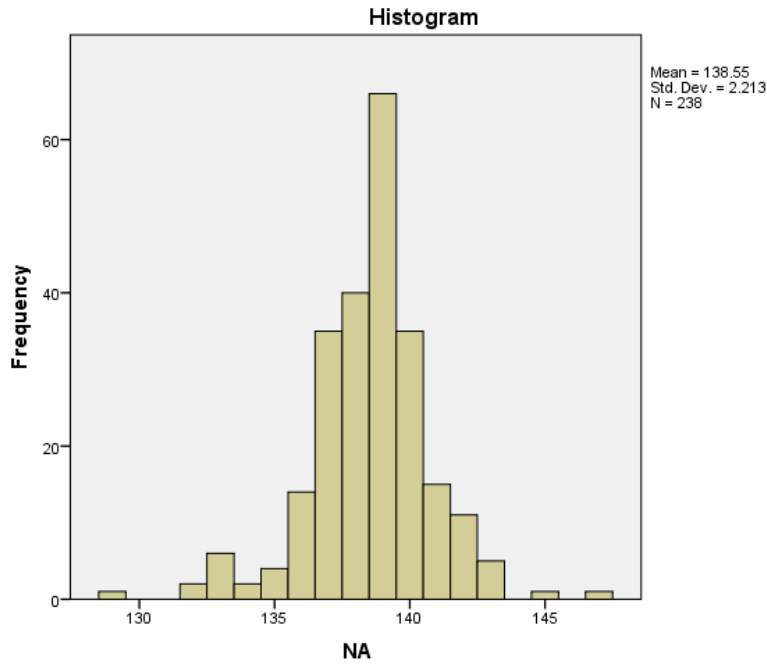
Tablo 4.1: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

	Grup 1 (n=194) Cre<1,2	Grup 2 (n=44) Cre>=1,2	P value*
Cinsiyet			0,035*
Kadın	77 (%39,7)	10 (%22,7)	
Erkek	117(%60,3)	34 (%77,3)	
Yaş grup			0,219
<55 yaş	59 (%30,4)	8 (%18,2)	
55-70 yaş	86 (%44,3)	21 (%47,7)	
>70 yaş	49 (%25,3)	15 (%34,1)	
DM			0,356
yok	127 (%65,5)	32 (%72,7)	
var	67 (%34,5)	12 (%27,3)	
HT			0,533
yok	53 (%27,3)	10 (%22,7)	
var	141 (%72,7)	34 (%77,3)	
KAH			0,594
yok	79 (%40,7)	16 (%36,4)	
var	115 (%59,3)	28 (%63,6)	
EF			0,006*
Ef>=%50	175 (%90,2)	33 (%75)	
Ef<%50	19 (%9,8)	11 (%25)	
AF			0,229
yok	182 (%93,8)	39 (%88,6)	
var	12 (%6,2)	5 (%11,4)	
nefrotoksik ilaç			1,000
yok	192 (%99)	44 (%100)	
var	2 (%1)	0 (%0)	
tekrarlayan işlem			0,221
yok	156 (%80,8)	39 (%88,6)	
var	37 (%19,2)	5 (%11,4)	
NA			0,222
	138,2(ort)	138,8(ort)	
K:			0,364
	4,123	4,128	

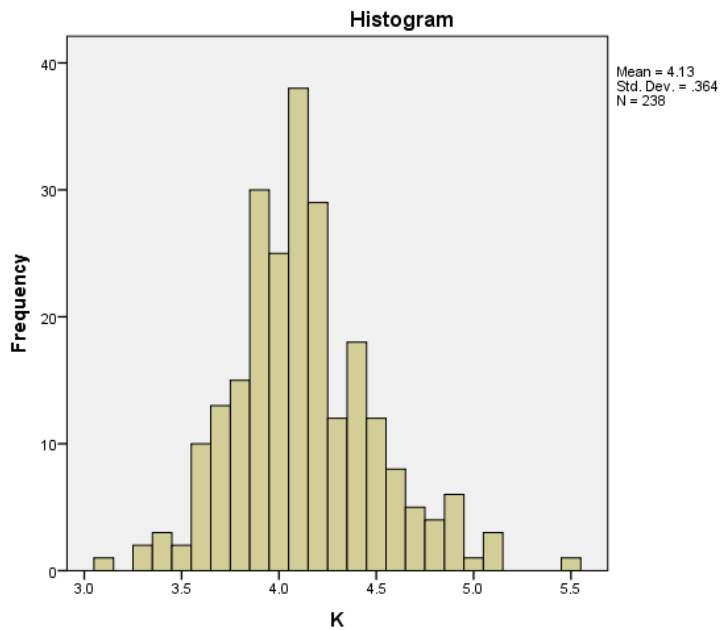
ç.a: Çalışmaya alınmadı, **ort:** Ortalama, **NA:** Sodyum, **K:** Potasyum
DM: Diyabete mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **AF:** Atriyal fibrilasyon
EF: Ejeksiyon fraksiyonu, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KBY:** Kronik böbrek yetersizliği,

Hastaların işlem öncesi bakılan potasyum ve sodyum değerleri normal değerler içersindeydi.(Şekil 4.1-4.2)

Şekil 4.1 : Hastalardaki Sodyum grup dağılımı



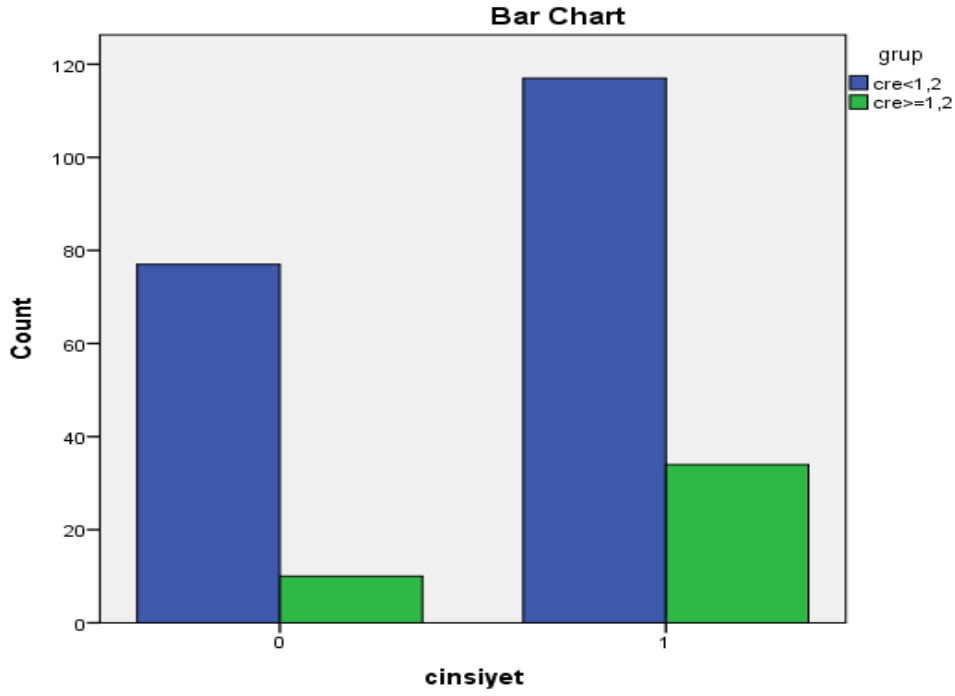
Şekil 4.2 : Hastalardaki Potasyum grup dağılımı



4.1 Cinsiyet:

Grup I'de 194 ve Grup II'de 44 hasta çalışmaya katıldı. Grup I'de 117 erkek (%60,3) ve 77 kadın (%39,7), Grup II'de 34 erkek (%77,3) ve 10 kadın (%22,7) çalışmaya alındı ($p<0,35$). Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. ($p<0,05$). Cinsiyet dağılımları Şekil 4.3'de verilmiştir.

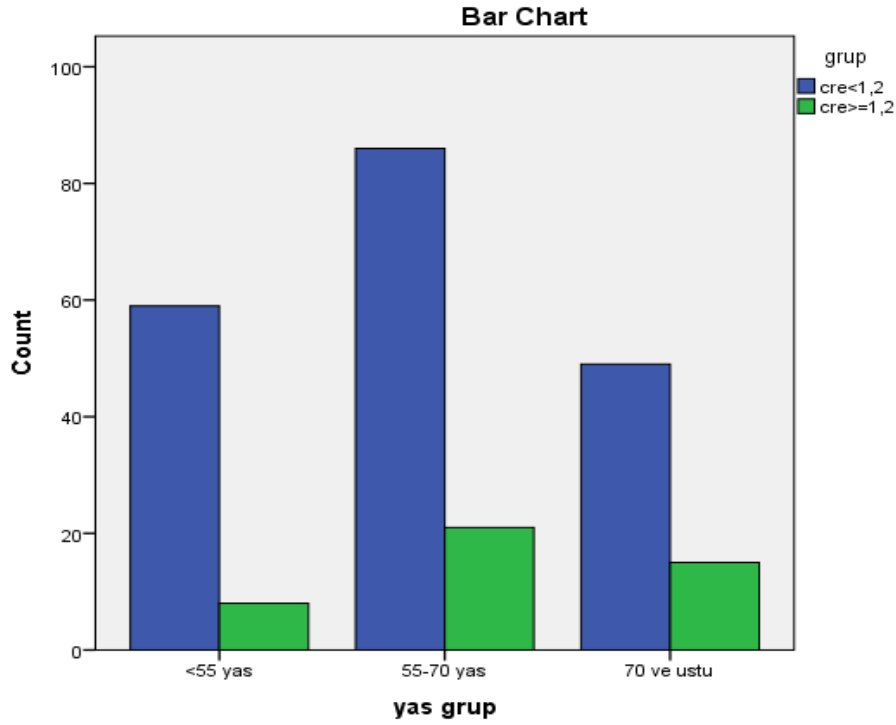
Şekil 4.3 Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımları



4.2 Yaş:

Grup I'de 70 yaş üstü 49 hasta (%25,3), 70 yaş altı 145 hasta (%74,7), Grup II'de 70 yaş üstü ise 15 hasta (%34,1), 70 yaş altı ise 29 hastaydı (%65,9). Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($p>0,05$) Grupların yaş dağılımları Şekil 4.4'de verilmiştir.

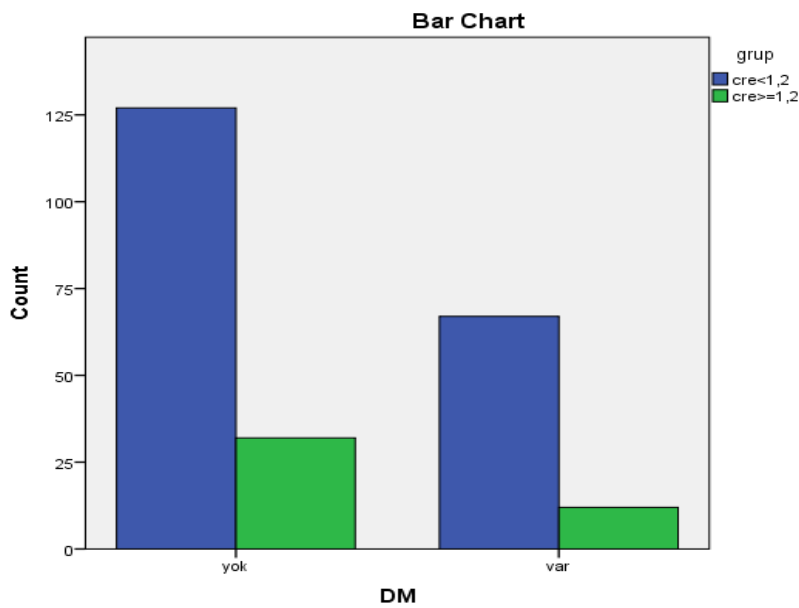
Şekil 4.4: Grupların yaş dağılımları



4.3 Diyabet

Grup I'de diyabetik hasta sayısı 67 (%34,5), Grup II'de diyabetik hasta sayısı ise 12 (%27,3) bulundu. Grupların diyabet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($p>0,05$) Grupların diyabet dağılımları Şekil 4.5'de verilmiştir.

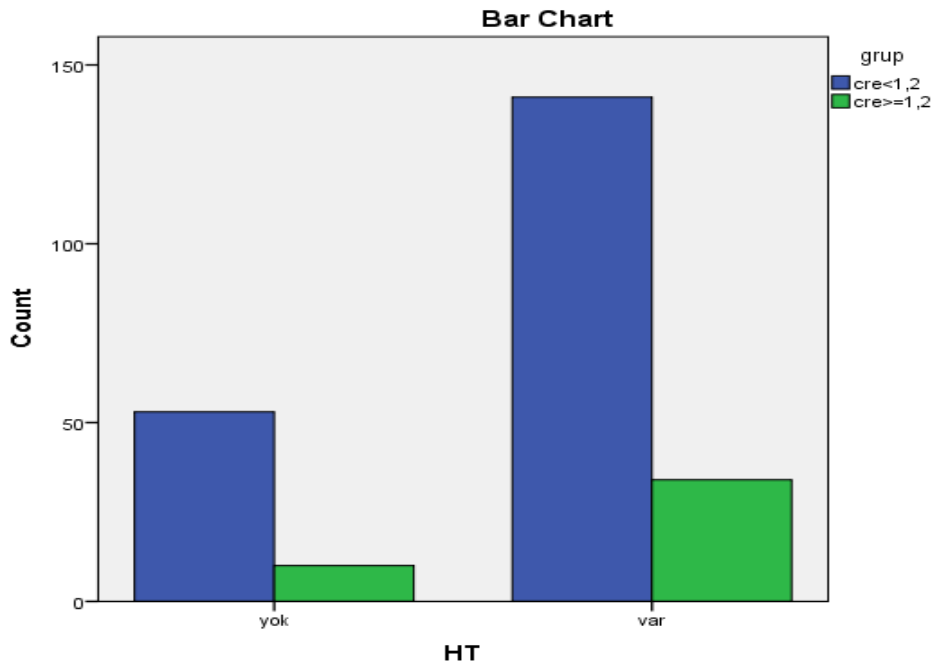
Şekil 4.5: Grupların Diyabet dağılımları



4.4 Hipertansiyon

Grup I'de 141 hasta (%72,7), Grup II'de 34 hastada (%77,3) hipertansiyon vardı. Bu hastaların hipertansiyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($p>0,05$) Grupların hipertansiyon dağılımları Şekil 4.6'da verilmiştir.

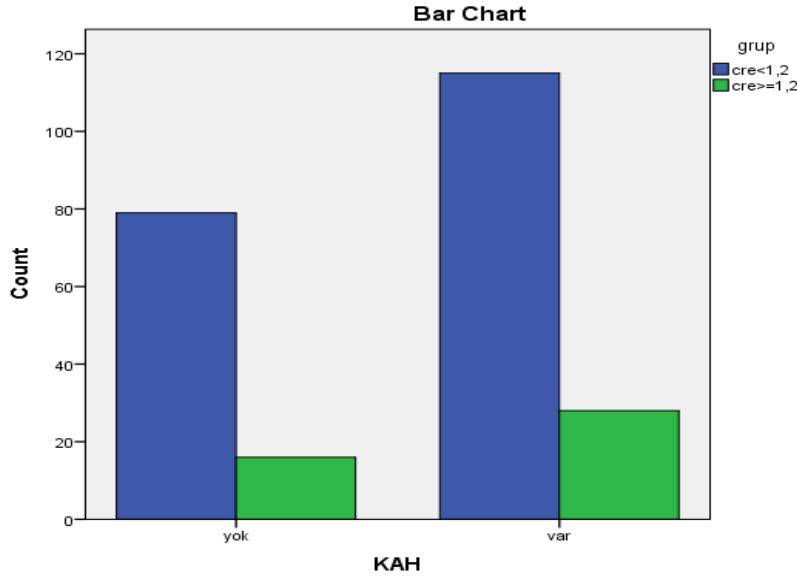
Şekil 4.6: İki grubun Hipertansiyon dağılımları



4.5 Koroner Arter Hastalığı

Grup I'de 115 hastada (%59,3), Grup II'de ise 28 hastada (%63,6) Koroner arter hastalığı (KAH) vardı. Bu hastaların KAH dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($p>0,05$) Grupların KAH dağılımları Şekil 4.7'de verilmiştir.

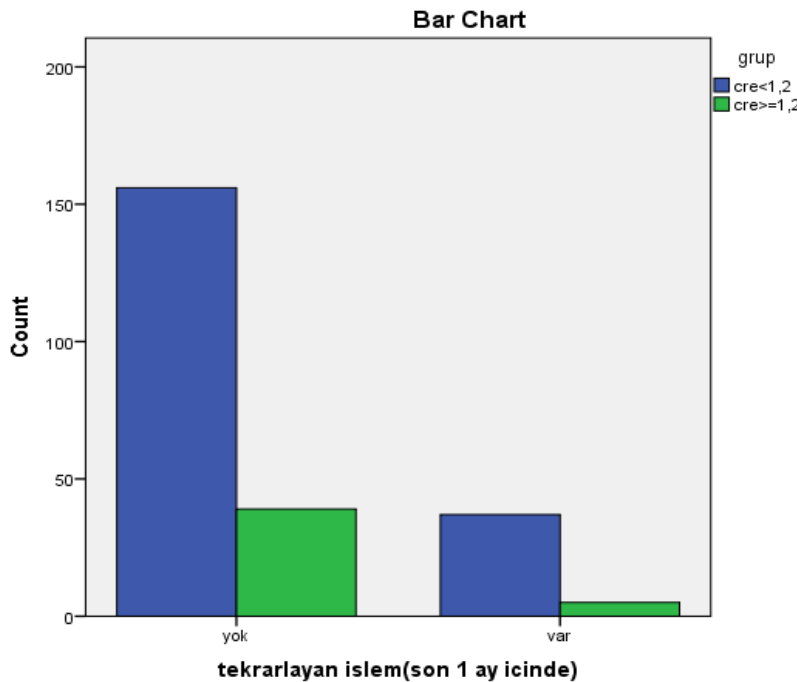
Şekil 4.7: İki grubun KAH dağılımları



4.6 Kontrast madde kullanım öyküsü (Son 1 ay içinde)

İki grupta son 1 ay içinde kontrast madde kullanım öyküsüne bakıldı. Grup I'de 37 hastada (%19,2), Grup II'de ise 5 hastada (%11,4) son 1 ay içinde kontrast madde(KM) kullanım öyküsü vardı. Bu hastaların KM kullanım öykülerine göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Grupların KM kullanım öykülerine göre dağılımları Şekil 4.8'de verilmiştir.

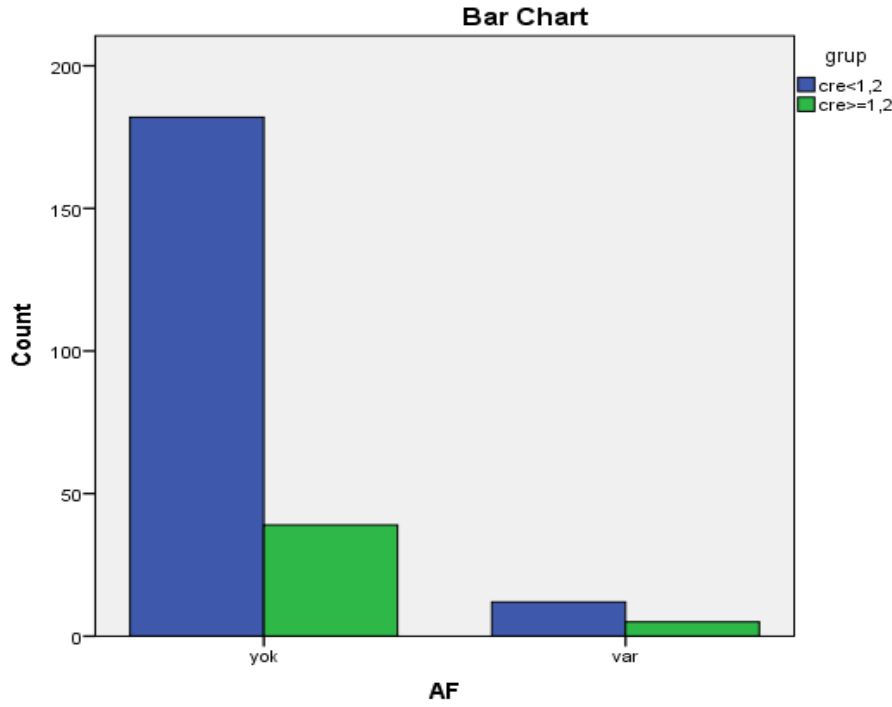
Şekil 4.8: Grupların KM kullanım öykülerine göre dağılımları



4.7 Atriyal Fibrilasyon(AF)

Grup I'de AF sayısı 12 (%6,2), Grup II'de AF sayısı ise 5 (%11,4) bulundu. Grupların AF dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($p>0,05$) Grupların AF dağılımları Şekil 4.9'da verilmiştir.

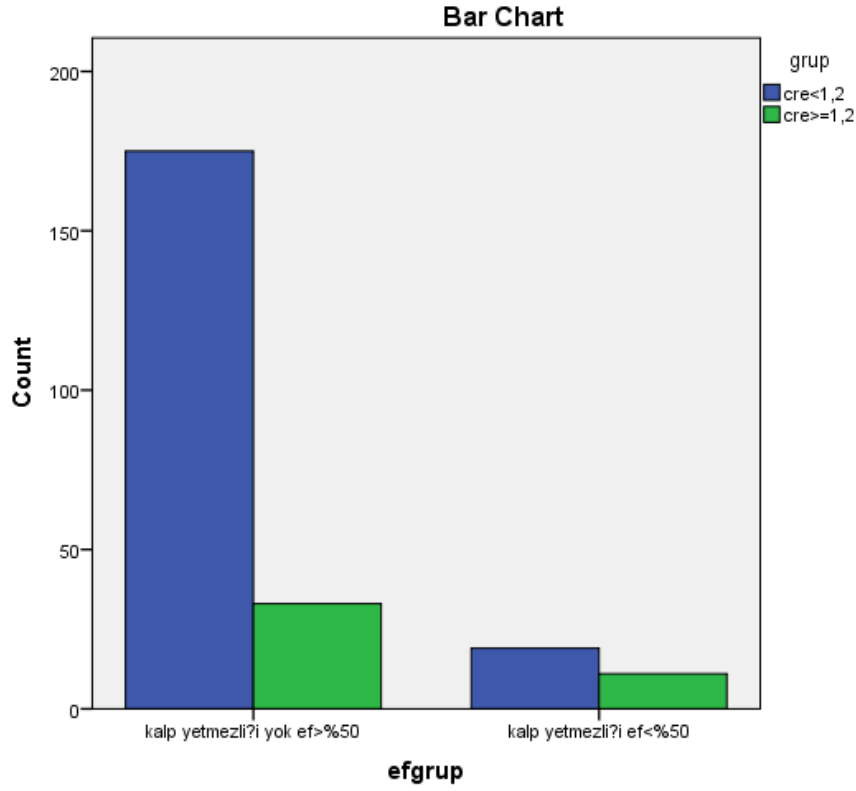
Şekil 4.9: Grupların Atriyal fibrilasyon dağılımları



4.8 Kalp Yetmezliği (KY)

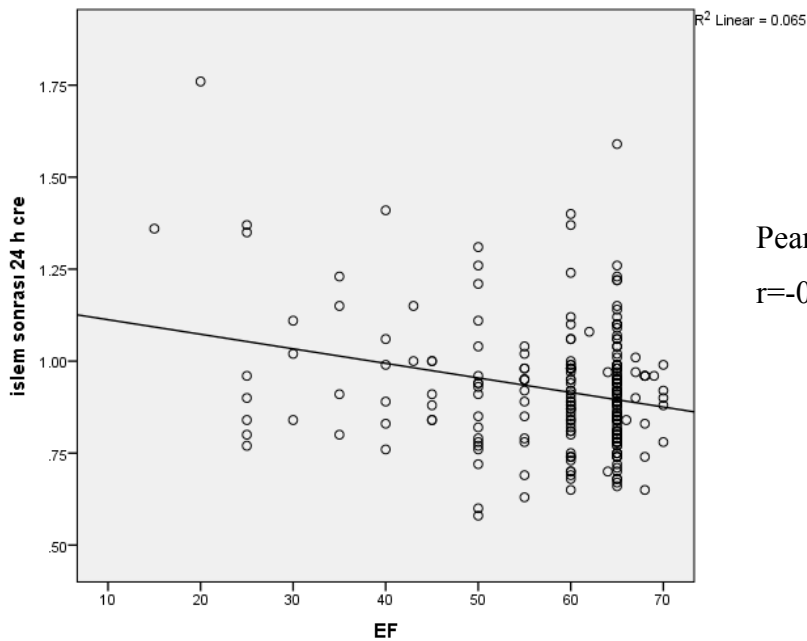
İki grupta KY sıklığına bakıldı. Grup I'de 19 hastada (%9,8), Grup II'de ise 11 hastada (%36,7) KY vardı. Bu hastaların KY dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. ($p<0,05$) Grupların KY dağılımları Şekil 4.10'da verilmiştir.

Şekil 4.10: İki grubun KY dağılımları



Ayrıca daha sonra EF'si %50'nin altında olup CIN gelişen hastalarda CRE ile korelasyonuna bakıldı. Yapılan korelasyon analizinde, takiplerinde meydana gelen CRE yükseliğinin boyutunun, KY derecesi (EF değeri olarak gösterilen) ile negatif yönde anlamlı bir ilişki gösterdiği saptandı.. Korelasyona ilişkin serpilme diyagramı aşağıdadır (Şekil 4.11). Pearson korelasyon katsayısı $r=-0.255$ ($p<0,05$).

Şekil 4.11 : Korelasyona ilişkin serpilme diyagramı



Pearson korelasyon katsayısı
 $r=-0.255$ ($p<0,05$).

Bu analiz Hosmer Lemoshow testi ile test edildi ve Regresyon denkleminin uygun bir model olduğuna karar verildi ($p>0,05$). Çalışmamızda erkek cinsiyet ve KY, PKG sonrası gelişecek CRE yüksekliği için bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyet değişkeni için odds oranı 2,27 %95 Güven aralıklarıdır (1.048, 4.932). Buna göre erkeklerde PKG sonrası $CRE \geq 1.2$ mg/dl olma riski kadınlara oranla 2.27 kat artmıştır Kalp yetmezliği(KY) için odds oranı 3,151 %95 Güven aralıklarıdır(1.354, 7.336). Buna göre KY olanlarda, PKG sonrası $CRE \geq 1.2$ mg/dl olma riski KY olmayanlara oranla 3.151 kat artmıştır Tablo 4.2’te özetlenmiştir.

Tablo 4.2:CIN’da bağımsız değişkenler

		Variables in the Equation								
		B	S.hata	Wald	s.d	P değeri.	Odds oranı	95% C.I.for EXP(B)		
								Lower	Upper	
	Cinsiyet	.821	.395	4.318	1	.038	2.273	1.048	4.932	
Step 2 ^b	KY	1.148	.431	7.091	1	.008	3.151	1.354	7.336	
	Sabit	-2.238	.356	39.436	1	.000	.107			

a. Variable(s) entered on step 1: Kalp yetmezliği(KY)

b. Variable(s) entered on step 2: Cinsiyet

5. TARTIŞMA

CIN, klinik pratikte karşımıza sıkça çıkan bir problemdir. Son otuz yılda tanı ve müdahalelerde kontrast madde kullanımının artmasıyla, CIN hastanede edinilen ABY'nin üçüncü sık nedeni haline gelmiştir (124). CIN gelişimi, hastanın var olan karakteristik özellikleriyle birlikte, kullanılan ajanın fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır.

CIN gelişen hastaların tedavileri, kronik hemodiyaliz ihtiyacı, uzamış hastane kalış süresi, cerrahi veya önleyici prosedürlerin uygulanmasının gecikmesi, yoğun bakım takipleri gibi birçok yükü de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle CIN risk faktörlerini kontrast madde kullanılarak yapılan tüm girişimlerde göz önünde bulundurmalı ve risk altındaki hastalarda gerekli önlemlerimizi almalıyız.

Tanısal ve girişimsel işlem uygulanan hastaların klinik sonuçları üzerine kontrast aracılı nefropatinin olumsuz etkisi gayet iyi bilinmektedir (14,16,17,125,126).Günümüzde, bir kere oluştuktan sonra kontrast madde nefropatisini geri çevirecek ya da düzeltecek bir tedavi yoktur, ama profilaksi mümkündür. Fakat bu yöntemlerin çoğu daha sonralarda iyi tasarlanmış, prospektif, randomize çift kör çalışmalarda faydasız olduğu bulunmuştur (134). Bu grup tedaviler arasında diüretikler (128), mannitol (128), dopamin (127), atrial natriüretik peptit (129), endotelin reseptör antagonistleri (130) ve fenoldopam bulunmaktadır (131).

Hidrasyon kontrast nefropatinin önlenmesindeki primer girişimdir (132).Hidrasyonun teorik mantığı renin-anjiyotensin sisteminin aktivitesini azaltması, endotelin gibi diğer vazokonstriktör hormonların düzeylerini azaltması sodyum diürezini arttırması, tubuloglomeruler feedback döngüsünü azaltması, tubuler obstrüksiyonu önlemesi, reaktif oksijen türlerine karşı koruma sağlaması ve tubul düzeyinde kontrast maddenin dilüe olmasını sağlaması, böylece de kontrast ajanın tubul epiteli üzerine herhangi bir direkt nefrotoksik etkisini azaltması şeklindedir (132). Salin infüzyonu ile hidrasyon kontrast madde nefropatisinin önlenmesi açısından faydalıdır (133). İntravenöz hidrasyon kontrastın indüklediği nefropatinin önlenmesinde standart bir metod haline gelmiştir (11,12).

Bizim yaptığımız çalışma öncelikle kliniğimizde yatan, normal renal fonksiyonlu hastaların PKG sonrasında Kontrast madde nefropatisine neden olabilecek belirteçleri değerlendirilmek için planlandı.Bu çalışmamızda gösterildi ki kalp yetmezliği ve erkek cinsiyet normal renal fonksiyonlu olgularda, PKG sonrası kontrast madde nefropatisi gelişimi açısından bağımsız

risk faktörleridir. Erkek cinsiyet ve CIN riski le ilgili olarak literatürde farklı veriler bulunmaktadır. Cochran ve ark. (14) cinsiyetin diğer CIN risk faktörleri ile kuvvetli ilişkisi olduğunu ve erkeklerin bayanlara göre 3.2 kat CIN riski altında olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, erkek cinsiyet CIN gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat yapılan 8628 kişilik başka bir araştırmada ise bayanların CIN gelişimi açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir (49). Genel yaklaşım ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları yönündedir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda EF değeri özellikle %50'nin altında ise hastaların kardiyak performansları bozulduğu gibi, renal perfüzyonlarında bozulmaktadır ve bu hastalar radyokontrast maddeye maruz kaldıklarında CIN gelişim oranları normal bireylere göre daha yüksek olmaktadır.(15,36,37). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KY olan hastalarda kontrast madde nefropatisi gelişim riski anlamlı şekilde artmıştı. ($p<0,05$) Literatürde, çalışmamızın bulgularını destekler tarzda yayınlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi yapılan hastaların EF değeri %30'un altında değilse, bu hastaların EF değerlerinin kontrast madde nefropatisi gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. (38). Biz çalışmamızda bu bulgulara ek olarak, EF ve PKG sonrası CRE değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Bu durum göstermektedir ki, olgularda EF değeri düştükçe, PKG sonrası CRE değerlerindeki yükselme daha da fazla olmaktadır.

Limitasyonlar

Çalışmamızda her ne kadar diğer risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı çıkmaya da literatürde, bazı çalışmalarda koroner arter hastalığı, yaş, diyabetes mellitus ve son 1 ay içinde kontrast madde kullanımı öyküsü kontrast madde nefropatisi açısından risk faktörleri olarak gösterilmiştir (58,59,120). Çalışmamızda CIN gelişen hasta sayısının az olmasından dolayı bu parametreler risk faktörü olacak istatistiki anlamlılığa ulaşamamış olabilir.

Sonuç

CIN, hastane maliyeti ve hasta morbidite ve mortalitesine olan etkileri dolayısıyla önemli, önlenemez ve geri döndürülebilir bir durumdur. Günümüzde kontrast madde nefropatisinin önlenmesi noktasında bir direnç söz konusudur. Bunun iki sebebi vardır. Birincisi iyi bir önleyici girişimin işlem öncesi yapılamaması, ikincisi ise girişimi yapan hekimlerin işlem öncesi hasta riskini kestirememesidir. CIN gelişiminin önlenmesi için öncelikle farkındalık ön planda olmalıdır. Bu nedenle CIN risk faktörlerini kontrast madde kullanılarak yapılan tüm girişimlerde göz önünde bulundurmalı ve özellikle erkek cinsiyet ve kalp

yetersizliği gibi yüksek riskli hastalarda, kontrast madde verilmesi gerekliliğinde, ön hidrasyona, uygun farmakolojik desteğe, düşük toksik potansiyeli olan kontrast maddelerin kullanılmasına ve eş zamanlı nefrotoksik ajanların kullanılmamasına dikkat edilmelidir..

KAYNAKLAR

1. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Aug;20(8):1542-50.
2. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol*. 2003 Aug;76(908):513-8.
3. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast-media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patient undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
4. Thomson HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76:513-518.
5. Rubin GD, Shiau MC, Schmidt AJ et al. Computed tomographic angiography: historical prospective and new state-of-the-art using multi detector-row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(Suppl 1): S83-S90.
6. Flohr TG, Schaller S, Stierstorfer K et al. Multi-detector row CT systems and image-reconstruction techniques. *Radiology* 2005; 235: 756-773.
7. Health Care Financing Administration 1999. HCFA Statistics. US Government Printing Office: Washington DC, April 2000 (HCFA Publication 03421).
8. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy. How it develops, how to prevent it. Review. *Cleveland Clin J Med* 2006 73;1:S75-S87.

9. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW, et al. Contrast media-induced nephrotoxicity: A consensus report. *Eur J Radiol* 1999; 9:1602-1613.
10. 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; 12:381-388.
11. Heyman SN, Brezis M, Reublnoff CA, et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988; 82:401-412.
12. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40:632-642.
13. Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol* 1994; 2:153-157.
14. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, King BF, Gross JM, Knox FG. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1275-1283.
15. 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(1 Pt 2):F111-F120.
16. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adults US population: Third National Health and Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.

17. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.
18. Coresh J, Astor BC, Mintner PM et al. Estimates of glomerular filtration rate in the United States population. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: A1025.
19. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605-610.
20. Baumelou A, Bruckert E, Bagnis C, Deray G. Renal disease in cardiovascular disorders: an under-recognized problem. *Am J Nephrol* 2005; 25: 95-105.
21. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). Clinical practice guidelines for CKD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(Suppl 5): S10.
22. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:2769-2775.
23. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002 May 14;105(19):2259-64.
24. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, et al. Prevention of radiocontrast- media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1146-9.

25. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast- induced nephropathy. Medical Clinics of North America 1984;68(2):351-71.
26. Cavusoglu E, Chhabra S, Marmur JD, et al. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Prog Cardiovasc Dis. 2003 May-Jun;45(6):493-503.
27. Mehran R, Aymong E, Dangas G et al. A risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2003;41(Supplement A): 37A..
28. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. Am Heart J 1996; 132: 1049-1050.
29. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. Kidney Int 1998; 53:698-702.
30. Lancelot E, Idee JM, Laclede C, Santus R, Corot C. Effects of two dimeric iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs. Invest Radiol 2002; 37:368-375.
31. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. Radiology 1992; 183:519-522.
32. Pollock DM, Polakowski JS, Wegner CD, Opgenorth TJ. Beneficial effect of ETA receptor blockade in a rat model of radiocontrast-induced nephropathy. Ren Fail 1997; 19: 735-761.

33. Oymak O. Contrast media induced irreversible acute renal failure in a patient treated with intraperitoneal cisplatin. *Clin Nephrol* 1995; 44: 135-136.
34. Raynal-Raschilas N, Deray G, Bagnis C, Jacobs C. Severe acute renal failure after administration of contrast media in a patient treated with cisplatin. *Nephrol Dial transplant* 1996; 11: 2522-2523.
35. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005; 67: 706-713.
36. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13-19.
37. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331:1416-1420.
38. Taylor AI, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114:1570-1574.
39. Toprak O, Cirit M. Risk Factors and Therapy Strategies for Contrast-Induced Nephropathy . *Renal failure*, 2006 (in press).
40. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al. Frequency and determinants of adverse reactions induced by high osmolality contrast media. *Radiology* 1989; 170:727-32.

41. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000; 101:2172-7.
42. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patient with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-8.
43. Talercio CP, Vliestra RE, Ilstrup DM, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:384-90.
44. Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-8.
45. 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: 254-61.
46. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72:701-3.
47. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-75.
48. Schwab SJ, Hlatley MA, Preper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and ionic radiographic contrast agent. *N Eng J Med* 1989; 320:149-53.

49. Hizoh I, Strater J, Schick CS, et al. Radiocontrast induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:911-8.
50. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186:183-7.
51. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615-20.
52. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, et al. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high risk patients. *J Endovasc Ther* 2001; 8:609-14.
53. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66:1229-34.
54. Esnault V. Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1362-4.
55. 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.
56. Larson TS, Hudson K, Mertz JJ, et al: Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin angiotensin system. *J Lab Clin Med* 1983; 101:385-39.

57. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.
58. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-82.
59. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996; 18:639-46.
60. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for prevention of contrast induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51: 521-6.
61. Peach MJ, Dostal DF. The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 30-5.
62. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, et al. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda ilsem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi üzerine etkisinin araştırılması. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3:98-103.
63. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J. Clin. Invest* 1985; 76:612-9
64. McCarthy, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519-21.
65. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M. Review of the radiocontrast nephropathy risk profiles and risk stratification. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004 Dec;4(4):331-5.

66. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: Experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 5:S28-33.
67. Andersen KJ, Vik H, Eikesdal HP, et al. Effects of contrast media on renal epithelial cells in culture. *Acta Radiol Suppl.* 1995;399:213-8.
68. Humes HD, Hunt DA, Tekkanatk, Holden MC: Toxic effects of n-methylglucosamine on rabbit proximal tubule segments. *Am Soc Clin Invest* 1985. 41
69. Ueda J, Nygren A, Hansell P, et al. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiologica* 1993;34:83-7.
70. Battenfeld R, Khater A el-R, Drommer W, et al. Ioxaglate-induced light and Electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest Radiol* 1991;26:35-9.
71. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:64-71.
72. Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol* 2002;37:428-34.
73. Deray G, Sporer P, Suc JM, et al. Nephrotoxicity of iodine contrast media. *Rev Prat.* 1991 Feb 1;41(4):343-6.
74. Oldroyd SD, Fang L, Haylor JL, et al. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci (Lond).* 2000 Mar;98(3):303-11.

75. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int.* 1996 May;49(5):1199-206.
76. Idee JM, Lancelot E, Berthommier C, et al. Effects of non-ionic monomeric and dimeric iodinated contrast media on renal and systemic haemodynamics in renal and systemic haemodynamics in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000 Jan-Feb;14(1):11-8.
77. Gyoten M. Activation of the complement system and cytokine production by radiographic contrast media in vascular endothelial cells in vitro. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1998 Dec;58(14):811-5.
78. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest.* 1994 Sep;94(3):1069-75.
79. Prasad PV, Priatna A, Spokes K, et al. Changes in intrarenal oxygenation as evaluated by BOLD MRI in a rat kidney model for radiocontrast nephropathy. *J Magn Reson Imaging.* 2001 May;13(5):744-7. 42
80. Heyman SN, Shina A, Brezis M, et al. Proximal tubular injury attenuates outer medullary hypoxic damage: studies in perfused rat kidneys. *Exp Nephrol.* 2002;10(4):259-66.
81. Duarte CG, Zhang J, Ellis S. Iodinated contrast, mannitol, and endothelin on blood pressure and renal damage in the aging male spontaneously hypertensive rat. *Invest Radiol.* 1999.
82. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1992 Jul;3(1):58-65.

83. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):1675-80.
84. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, et al. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2000 Dec;75(12):1275-83.
85. Lepor NE. A review of pharmacologic interventions to prevent contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 5:S34-42.
86. Wasaki M, Kawamura H, Sugimoto J, et al. Comparative toxic effects of iobitridol and iohexol on the kidney. *Invest Radiol.* 1998 Jul;33(7):393-400.
87. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol.* 2005 Feb;17(2):80-4.
88. Lin J, Bonventre JV. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Mar;14(2):105-10.
89. Schmidek HH, Moreira D, Harder DR. Diatrizoate meglumine-induced dilation of rat basilar artery: an in vitro study. *Neurosurgery.* 1983 Feb;12(2):137-41.
90. Benabe JE, Cruz-Soto MA, Artinez-Maldonado M. Critical role of extracellular calcium in vanadate-induced renal vasoconstriction. *Am J Physiol.* 1984 Mar;246(3 Pt 2):F317-22.
91. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1064-43

92. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of in patient vs out patient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114:1570-4.
93. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrastmedia associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patient undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
94. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *New Eng J Med*.1994;331(21):1416-20.
95. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62:413-5.
96. Dangas, G.; Iakovou, I.; Nikolsky, E.; et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol*. 2005, 95, 13-19.
97. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int* 2003;64:2182-7.
98. Tariq M, Morais C, Sobki A, et al. N-acetylcysteine attenuates cyclosporin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:923-9.
99. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: A meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:761-9.

100. Briquori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney Int* 2006;69:30-8.
101. Hunter DW, Chamsuddin A, Bjarnason H, et al. Preventing contrast-induced nephropathy with fenoldopam. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4: 53-6.
102. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284-91,
103. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov 15;34(6):1682-8.
104. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1994 Jan;45(1):259-65.
105. Huber W, Ilgman K, Page M, et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223: 772-9.
106. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 May 19;291(19):2328-34.
107. Atkins JL. Effect of sodium bicarbonate preloading on ischemic renal failure. *Nephron*. 1986;44(1):70-4.
108. Sporer H, Lang F, Oberleithner H, et al. Inefficacy of bicarbonate infusions on the course of postischemic acute renal failure in the rat. *Eur J Clin Invest*. 1981 Aug;11(4):311-5.

109. Baroni EA, Costa RS, Volpini R, Coimbra TM. Sodium bicarbonate treatment reduces renal injury, renal production of transforming growth factor-beta, and urinary transforming growth factor-beta urinary transforming growth factor-beta excretion in rats with doxorubicin-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1999 Aug;34(2):328- 37.
110. Koch JA, Plum J, Grabensee B, et al. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jan;15(1):43-9.
111. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospectif study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast- induced nephropathy. *Am J of Kidney Dis* 1998;31(4):674-80.
112. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: An analysis of contemporary percutaneous interventions.*Am J Med* 2005;118:843-9.
113. Gupta RK, Kapoor A, Tavani S, et al. Captopril for the prevention of contrast media-induced nephropathy in diabetic patients: A randomized study. *Indian Heart J* 1999;51:521-6.
114. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media.*Kidney Int* 2006;69:25-9.
115. Rodby RA. Preventing complications of radiographic contrast media: Is there a role for dialysis. *Semin Dial* 2007;20,1:19-23.
116. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002;12:3026-30.

117. Matzkies FK, Reinecke H, Tombach B, et al. Reduced iopromide elimination in hemodialysis with cuprophane membranes. *Acta Radiol* 2000;41:671-3.
118. Marenzi GC, Bartorelli AL, Lauri G, et al. Continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of contrast-induced acute renal failure after percutaneous coronary interventions. *Catheterization Cardiovasc Interventions* 2003;58:59-64.
119. Goel R, Berns J. Can continuous venovenous hemofiltration prevent contrast-induced nephropathy: Is the dye already cast. *Semin Dial* 2007;1:93-5.
120. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Iung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769–2812.
121. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584–590.
122. Adabag AS, Ishani A, Bloomfield HE, Ngo AK, Wilt TJ. Efficacy of N-acetylcysteine in preventing renal injury after heart surgery: a systematic review of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:1910–1917.
123. Kolh P. Renal insufficiency after cardiac surgery: a challenging clinical problem. *Eur Heart J* 2009;30:1824–1827.

124. Akpolat T, Utaş C. Günlük Nefroloji ve Böbrek Yetmezliğinde İlaç Kullanımı. Türk Nefroloji Derneği. 2005.
125. Weinrauch LA, Healy RV, I.eland OS Jr, et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic ne-phropathy. *Ann Intern Med* 1977;86:56-59.
126. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113-1119.
127. Weisberg LS, Kurnlk PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45:259-265.
128. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57:1675-1680.
129. Heyman SN, Goldfarb M, Shina A, Karmeli F, Rosen S. N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney Int* 2003;63: 634-641.
130. Tariq M, Morais C, Sobki A et al. N-acetylcystein attenuates cyclosporine-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 923-929.
131. DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N et al. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997; 272: F292-F298.
132. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1064-1066.

133. Vari RC, Natarajan LA, Whifescarver SA, Jackson BA, Ott CE. Induction, prevention and mechanisms of contrast media-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1988; 33:699-707.
134. Hall KA, Wong RW, Hunter GC et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 1992; 53: 317-320.
135. Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E, et al. Prevention of contrast media induced renal dysfunction with prostaglandin E1: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Ther* 2001;8:155-162.
136. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, et. al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995; 15:59-65.
137. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105: 2259-2264.
138. King B, Segal G, Berg G, et al. for the Committee on Drugs and Contrast Media of the American College of Radiology. *Manual on Contrast Media. Version 5.0.* Reston, VA: American College of Radiology; 2004.
139. Briguori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney Int* 2006;69:S30-S38.