

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PROTEİNÜRİK HASTALARDA KONTRAST
NEFROPATİ RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Serhan V. Pişkinpaşa

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Bülent Altun

ANKARA

2008

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROTEİNÜRİK HASTALARDA KONTRAST NEFROPATİ RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Serhan V. Pişkinpaşa

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Bülent Altun

ANKARA
2008

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluŐmasında bŸyŸk katkıları olan tez danıŐmanım Prof.Dr.BŸlent Altun baŐta olmak Ÿzere, tŸm Nefroloji Ÿnitesi Ŗđretim Ÿyelerine, çalışmanın uygulama kısmında sonsuz yardımları olan hekim arkadaşlarıma, çalışmanın yorumlanması aŐamasında her tŸrlŸ desteği bŸyŸk Ŗzveri ile sağlayan Dr.Kemal Ağbaht'a teŐekkŸr ederim.

Tıp ve İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen tŸm saygıdeğer Ŗđretim Ÿyelerine teŐekkŸr ederim.

Verdikleri emek ve sevgi ile beni bugŸnlere getiren sevgili aileme, hayatımın son on bir yılında her zaman yanımda desteğini hissettiğim sevgili eŐim Nilay'a...

ÖZET

Kontrast nefropatisi, günümüzde giderek artan kontrast madde kullanımıyla birlikte, hastanede gelişen akut böbrek yetmezliğinin önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Kontrast nefropatisi hemodiyaliz ihtiyacı meydana getirmesi, hastanede yatış süresini uzatması, kalıcı böbrek hasarı ve mortalite riskinde artışa neden olabilmesi nedeniyle önem kazanmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada kontrast nefropatisi için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Böbrek hastalıklarının patogenezinde ve böbrek sağkalımı üzerine önemli etkisi olduğu kanıtlanmış olan proteinüri, kontrast nefropati risk faktörü olarak yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada proteinürinin kontrast nefropati gelişimi üzerine olan etkisi incelendi.

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Servisleri ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde yatan, ≥ 150 mg/gün proteinürisi ve/veya MDRD formülü ile tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) < 60 ml/dk/1.73m² olan, 37 erkek ve 33 kadın olgu prospektif gözlemsel çalışmaya dahil edildi. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavileri alan olgular çalışma dışı bırakıldı. 30 olguda diyabet, 38 olguda koroner arter hastalığı, 10 olguda kalp yetmezliği olduğu saptandı. Tüm olgulara N-asetilsistein ve intravenöz serum fizyolojik ile profilaksi uygulandı. Kontrast madde maruziyeti sonrası 72.saat serum kreatinin düzeyine bakıldı, serum kreatinin düzeyinin bazal serum kreatinin düzeyine kıyasla %25 veya 0.5 mg/dl' den fazla artış olması kontrast nefropati olarak kabul edildi.

Olguların ortalama yaşı 59.2 yıl, ortalama bazal serum kreatinin düzeyi 1.43 (± 0.77) mg/dL, MDRD formülü ile tahmin edilen ortalama GFH 59.27 (± 26.61) ml/dk/1.73m², ortalama serum albumin düzeyi 3.70 (± 0.63) g/dL, ortanca proteinüri düzeyi 585 mg/gün olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 26 (%37.1) olguda kontrast nefropati geliştiği tespit edildi. Olgular idrarla protein atılımına göre gruplandırıldı (< 150 mg/gün 5 olgu, 150 mg- 999 mg/gün 40 olgu, ≥ 1 gr/gün 25 olgu); proteinüri düzeyi ≥ 1 gr/gün olan 16 (%64) olguda kontrast nefropati geliştiği saptandı ($p < 0.05$). Proteinürinin tGFH ile ilişkisi incelendiğinde, tGFH < 60 ml/dk/1.73m² olan olguların alt analizinde,

proteinüri düzeyi ≥ 1 gr/gün olan 19 olgudan 15 (%78.9) olguda, proteinüri düzeyi 150 mg-1 gr/gün olan 15 olgudan 6 (%40) olguda kontrast nefropati geliştiği bulundu ($p < 0.05$). Her iki grubun ortalama tGFH arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (36,36 ve 41,20 ml/dk, $p = 0.23$). Tek değişkenli analizde diabetes mellitus, kalp yetmezliği, bazal serum kreatinini, tGFH, kontrast madde miktarı, serum albumini ve proteinürinin kontrast nefropati gelişimi için bağımsız değişkenler olduğu analiz edildi ($p < 0.05$). Çok değişkenli analizde ise bazal tGFH, proteinüri ve kontrast madde miktarının kontrast nefropati ile bağımsız ilişki gösteren değişkenler olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Kontrast nefropatisi, hastanede gelişen akut böbrek yetmezliği önemli nedenlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda kontrast nefropatisi için bazı risk faktörleri tanımlanmış, ancak proteinüri yeterince araştırılmamıştır. Böbrek hastalıklarının patogeneğinde kanıtlamış rolü olan proteinüri, kontrast nefropatisi için yeni bir risk faktörü olabilir. Bu çalışmada proteinüri ve kontrast nefropati arasında saptanmış olan ilişkinin daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

Contrast induced nephropathy (CIN) is one of the most frequent causes of the acute renal failure in hospitalized patient with the increment use of the contrast media. In the literature, there are well-defined risk factors for the development of the contrast nephropathy, however to our knowledge, proteinuria as a risk factor is not investigated. We investigated proteinuria which has an important role in the pathogenesis of the kidney diseases as a risk factor for the CIN.

Hospitalized 70 patients (37 men, 33 women) in Hacettepe University Hospital with proteinuria and/or estimated glomerular filtration rate (eGFR) with MDRD <60 ml/min/1.73m² were enrolled to the study. CIN was defined as increase $\geq 25\%$ and/or ≥ 0.5 mg/dL in serum creatinine (sCr) at 72 hour after contrast media exposure.

Mean age was 59.2 year, mean serum creatinine level was 1.43 (± 0.77) mg/dL, mean eGFR was 59.27 (± 26.61) ml/min/1.73m², mean serum albumin level 3.70 (± 0.63) g/dL, median proteinuria level 585 mg/day. CIN detected in 26 (37.1%) patients. When patients grouped to their proteinuria level (<150 mg/day n=5, 150-999 mg/day n=40, ≥ 1 gr/day n=25), CIN detected in 16 (64%) patients with proteinuria ≥ 1 gr/day ($p < 0.05$). Patients in which eGFR < 60 ml/min/1.73m², CIN detected 15 of the 19 (78.9%) for patients with proteinuria level ≥ 1 gr/day and 6 of the 15 (40%) for patients with proteinuri level 150 mg-1 gr/day ($p < 0.05$). Multivariate analysis found eGFR, proteinuria and volume of the contrast media to be independent predictors of CIN.

Proteinuria which has an important role in the pathogenesis of the kidney diseases may be a new risk factor for the CIN. The relation between proteinuria and CIN should be investigated with the new large clinical studies.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv-v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii-viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar.....	xi
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Kontrast Nefropati.....	2
2.2. Kontrast Nefropati Patogenezi.....	5
2.3. Kontrast Nefropati-Proteinüri.....	8
3. Bireyler ve Yöntem.....	12
3.1. Çalışma Evreni.....	12
3.2. Araştırmanın Etik Yönü.....	13
3.3. Çalışmada Kullanılan Tanımlar.....	13
3.4. İstatistiksel Analiz.....	14
4. Bulgular.....	15

4.1. Olgulara Ait Özellikler.....	15
4.2. Olguların Bazal Böbrek Fonksiyonları	16
4.3. Kontrast Nefropati.....	17
4.3.1. Kontrast Nefropati-Olguların Sahip Olduğu Özelliklerle İlişkisi.....	18
4.3.2. Kontrast Nefropati-Serum Kreatinin Düzeyi ve tGFH.....	21
4.3.3. Kontrast Nefropati- Serum Albumin Düzeyi.....	24
4.3.4. Kontrast Nefropati-Proteinüri.....	25
4.3.5. Kontrast Nefropati-Proteinüri-Glomerüler Filtrasyon Hızı.....	26
4.3.6. Kontrast Nefropati-Proteinüri-Serum Albumin Düzeyi.....	27
4.4. Kontrast nefropati ile ilişki gösteren değişkenlerin çok değişkenli analizi.....	29
5. Tartışma.....	30
5.1. Kontrast nefropati ile ilişkilerin analizi.....	30
5.2. Kontrast nefropati-proteinüri.....	34
5.3. Çalışmanın kısıtlılıkları.....	37
6. Sonuç ve Öneriler.....	38
7. Kaynaklar.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ÇAF: Çeyreklikler arası fark

DM: Diabetes mellitus

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KN: Kontrast nefropati

NO: Nitrik oksit

NSAİİ: Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar

tGFH (MDRD): MDRD ile tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

PPAR: Peroxisome Proliferator Activated Receptor

Salb: Serum albumin

sKr: Serum kreatinin

SS: Standart sapma

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kontrast nefropati patofizyolojisi

Şekil 4.1. Kontrast nefropati gelişen olguların özellikleri

Şekil 4.2. Serum kreatininin 1.5 mg/dL' nin altında ve üzerinde olan olgularda kontrast nefropati

Şekil 4.3. tGFH 60 ml/dk/1.73m² (MDRD) altında ve üzerinde olan olgularda kontrast nefropati

Şekil 4.4. Kontrast nefropatisinin serum albumin düzeyiyle ilişkisi

Şekil 4.5. İdrar protein atılımı-Kontrast nefropati

Şekil 4.6. tGFH<60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olgularda proteinüri ile kontrast nefropati ilişkisi

Şekil 4.7. Proteinüri düzeyi >1 gr/gün olan olgularda serum albumin düzeyi ile kontrast nefropati ilişkisi

Şekil 4.8. tGFH <60 ml/dk/1.73m² ve proteinüri >1 gr/gün olan olgularda serum albumin düzeyi

TABLolar

Tablo 2.1. Kontrast nefropati risk faktörleri

Tablo 2.2. Kontrast nefropati gelişimi için tahmini risk hesaplanması

Tablo 4.1. Çalışmadaki olguların özellikleri

Tablo 4.2. Olguların bazal böbrek işlev durumları [ortalama (SS), ortanca (ÇAF 25, ÇAF 75)]

Tablo 4.3. Kontrast nefropati gelişen olguların özellikleri

Tablo 4.4. Kontrast nefropatisinin olguların sahip olduğu özelliklerle ilişkisi

Tablo 4.4. (devam) Kontrast nefropatisinin olguların sahip olduğu özelliklerle ilişkisi

Tablo 4.5. Olguların kullanmakta oldukları ilaçlar

Tablo 4.6. Serum kreatininin 1.5 mg/dL' nin altında ve üzerinde olan olgularda kontrast nefropati

Tablo 4.7. tGFH 60 ml/dk/1.73m² (MDRD) altında ve üzerinde olan olgularda kontrast nefropati

Tablo 4.8. Kontrast nefropatisinin serum albumin düzeyiyle ilişkisi

Tablo 4.9. İdrar protein atılımı-Kontrast nefropati

Tablo 4.10. tGFH<60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olgularda proteinüri ile kontrast nefropati ilişkisi

Tablo 4.11. Kontrast nefropati, proteinüri, serum albumin düzeyi ilişkisi

Tablo 4.12. tGFH <60 ml/dk/1.73m² ve proteinüri düzeyi >1 gr/gün olan olgularda serum albumin düzeyinin kontrast nefropatiye etkisi

Tablo 4.13. Kontrast nefropati gelişimini etkileyen değişkenlerin çok değişkenli analizi

Tablo 4.14. Kontrast nefropati gelişimini etkileyen böbrek fonksiyon değişkenlerinin çok değişkenli analizi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast nefropatisi hastanede gelişen akut böbrek yetmezliği olgularının en sık nedenlerinden biridir (1). Kontrast madde maruziyeti sonrası 48-72 saat aralığında, serum kreatinin düzeyinde bazal serum kreatinin düzeyine kıyasla %25 veya 0.5 mg/dl' den fazla artış olması, bu duruma yol açabilecek diğer nedenlerin olmaması kontrast nefropatisi olarak kabul edilmektedir (2). Kontrast nefropatisi hemodiyaliz ihtiyacı meydana getirmesi, hastanede yatış süresini uzatması, kalıcı böbrek hasarı ve mortalite riskinde artışa neden olabilmesi nedeniyle önemlidir (3-7).

Kontrast nefropati sıklığı altta yatan bir hastalığı olmayanlarda oldukça düşüktür. Yapılan bazı çalışmalar sonrasında kontrast nefropatisi için bir takım risk faktörleri tanımlanmıştır. Hipotansiyon, diabetes mellitus, 75 yaş üzeri olmak, kalp yetmezliği, anemi, kontrast madde miktarı ve tipi, serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dL'den yüksek olması önde gelen risk faktörleri arasında kabul edilmektedir (3). Proteinürinin kronik böbrek hastalığı patogenezindeki rolü ve öneminin saptanmasıyla birlikte, klinik pratikte tanı ve tedavi yönetiminde bakılması zorunlu bir parametre haline gelmiştir. Proteinürinin pek çok mekanizma ile böbrekte uzun dönemde hasara yol açtığı bilinmektedir. Proteinürinin sitokinler ve büyüme faktörü aracılığıyla interstisyel ve tübüler inflamasyona yol açtığı ileri sürülmektedir (8,9). Diyabetik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrast nefropatisinin, daha çok glomerüler filtrasyon hızında azalma, aşikar proteinüri, tübüler disfonksiyonun eşlik ettiği belirgin diyabetik nefropati durumunda meydana geldiği saptanmıştır (10). Proteinürinin kontrast nefropati gelişiminde risk faktörü olabileceğine dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada proteinürinin kontrast nefropatisi için bir risk teşkil edip etmeyeceği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrast Nefropati

Günümüzde oldukça sık kullanılmakta olan radyokontrast maddeler genellikle geçici özellik gösteren akut böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir (11-21). Bildirilen kontrast nefropati insidansı %0-50 arasında olup oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğe yol açan nedenler arasında altta yatan risk faktörünün olup olmaması, kontrast nefropati tanımı, insidansın prospektif ya da retrospektif olarak tanımlanması, radyokontrast madde miktarı ve yapılan radyolojik işlemin farklılığı sayılabilir (22). Kontrast nefropati insidansı, altta yatan hastalığı olmayanlarda göz ardı edilebilecek kadar düşük orandadır (22). Yapılan pek çok çalışmada kontrast nefropati gelişimi için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında serum kreatinin yüksekliği, diabetes mellitus, efektif intravasküler volümün düşük olması (hipotansiyon, hipovolemi, kalp yetmezliği, intraaortik balon pompası kullanımı), ileri yaş, anemi, hipoalbuminemi, radyokontrast madde miktarı ve özellikleri (yüksek ozmolar-iyonik) sayılabilir (Tablo 2.1) (1-3,15,22-25).

Tablo 2.1. Kontrast nefropati risk faktörleri

1. İleri yaş	9. Hipotansiyon
2. Böbrek fonksiyon bozukluğu	10. Anemi
3. Diabetes mellitus	11. Hipoalbuminemi
4. İleri evre kalp yetmezliği	12. ADEİ
5. Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	13. NSAİİ
6. Akut miyokard infarktüsü	14. Kontrast madde miktarı
7. Kardiyojenik şok	15. Kontrast madde tipi
8. İntraaortik balon pompası	16. Renal transplant

Kontrast nefropati gelişme riski için en önemli risk faktörü mevcut böbrek fonksiyon bozukluğudur. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan bireylerde kontrast nefropati gelişme riski ihmal edilebilecek kadar düşükken (22), serum kreatinin 1.5-4 mg/dL olan bireylerde insidans %4-11 oranında bildirilmektedir (2,15,21,26). Hipovolemi, kalp yetmezliği gibi ek risk faktörleri olan bireylerde bu oran daha da artmaktadır. Serum kreatininin 1.5-4 mg/dL arasında ve eşlik eden diyabeti olan bireylerde insidans %9-38 oranına çıkmaktadır (16,26). Serum kreatinin düzeyi >4 mg/dL olan bireylerde ise kontrast nefropati insidansı %50 oranına kadar çıkmaktadır (20,27,28). Literatürde hastaların sahip olduğu hastalıklar ve laboratuvar değerleri kullanılarak kontrast nefropati riski hesaplanabileceği ve klinik pratikte uygulanabileceğini belirten yayınlar da bulunmaktadır. Örnek bir risk sınıflaması tablo 2.2'de gösterilmiştir (3).

Tablo 2.2. Kontrast nefropati gelişimi için tahmini risk hesaplanması

Risk faktörü	Puan
Hipotansiyon	5
İntraaortik balon pompası	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
İleri yaş (>75)	4
Serum kreatinin >1.5 mg/dL	4
Diabetes mellitus	3
Anemi	3
Kontrast miktarı	1 (her 100 ml için)

Tablo 2.2. (Devamı) Kontrast nefropati gelişimi için tahmini risk hesaplanması

Risk Skoru	Kontrast Nefropati Riski
0-5	%7.5
6-10	%14
11-16	%26
>16	%57

Kontrast nefropatisi hastanede gelişen akut böbrek yetmezliğinin, prerenal nedenler ve ilaçlardan sonra, üçüncü en sık nedeni olarak bildirilmektedir (2). Kontrast nefropatisinin önemli bir sonlanımı hemodiyaliz ihtiyacı meydana getirebilmesi ve kalıcı böbrek hasarı oluşturabilmesidir (4-6,23,29). Her ne kadar kontrast nefropatisinin sıklıkla böbrek fonksiyonlarında geçici bir azalmayla sınırlı kaldığı bilinse de, her hastada önceki böbrek fonksiyon değerine dönüş gerçekleşmeyebileceği unutulmamalıdır (30). Kontrast nefropati gelişen hastalarda %30'a varan oranlarda rezidual renal kapasitede azalma meydana gelebilir (31). McCullough ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, perkütan koroner revaskülarizasyon uygulanan 1826 hasta grubunda %14.5 akut böbrek yetmezliği geliştiği, %0.8 oranında diyaliz ihtiyacı meydana geldiği, diyalize alınan hastalardan yaklaşık %13'ünde kalıcı renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu saptanmıştır (4).

Yapılan çalışmalarda kontrast nefropatisine bağlı diyaliz ihtiyacı gelişmesi %0.1-30 arasında bildirilmektedir (4,7,17,30,31). Kontrast nefropatisinin bir diğer önemli sonlanımı da anlamlı derecede mortalite artışına neden olabilmesidir (4,5,6,29,30). McCullough ve arkadaşlarının

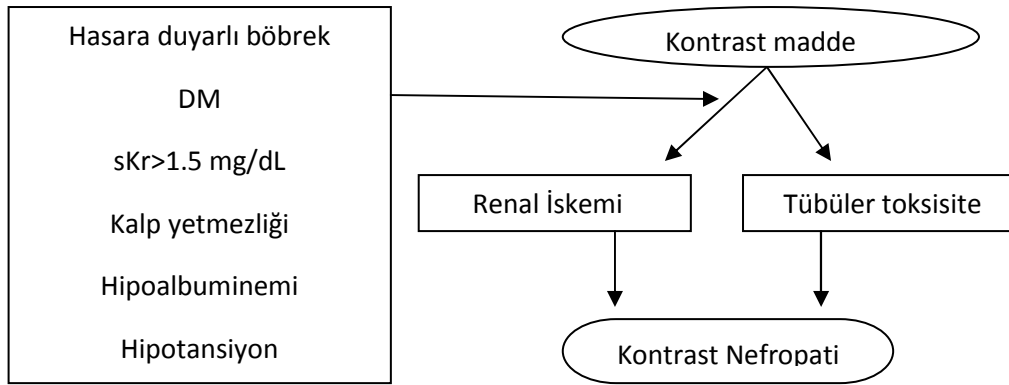
yaptığı bir çalışmada kontrast nefropatisine bağlı akut böbrek yetmezliği gelişmeyen hastalarda %1.1, akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda %7.1, diyaliz ihtiyacı olan hastalarda ise %35.7 oranında mortalite geliştiği saptanmıştır (4). Rihal ve arkadaşlarının koroner anjiyografiye alınan 7586 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise, toplamda %3.3 sıklığında kontrast nefropatisine bağlı akut böbrek yetmezliği meydana geldiği, bu hasta grubunda hastanede gelişen mortalitenin %22, taburcu olanlarda ise 1 yıllık mortalitenin %12.1 olduğu saptanmıştır (6).

Kontrast nefropatisinin akut böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ihtiyacı meydana getirebilmesi; mortaliteye neden olabilmesi göz önüne alınacak olursa en akılcı yaklaşım gelişiminin engellenmesi olacaktır. Kontrast nefropati gelişiminin engellenmesi amacıyla profilaktik olarak pek çok yaklaşım ve ilaç tedavileri denenmiştir. Günümüzde en çok kabul gören yaklaşım asetilsistein (2400 mg/gün) ve intravenöz serum fizyolojik infüzyonunun (1 ml/kg/saat) kontrast madde maruziyetinden 12 saat önce başlanması ve 12 saat sonrasına kadar devam edilmesidir. Yapılan bir metaanalizde asetilsistein ile kontrast nefropati gelişiminde %27 oranında risk azalması sağlandığı bildirilmektedir. Kontrast nefropatisi kabul edilen hastalarda akut böbrek yetmezliği nedeniyle biyopsi, hastalığın hızla düzelmesi nedeniyle genellikle klinik pratikte uygulanmamaktadır. Özellikle altta yatan kronik hastalığın da varlığı göz önünde bulundurulacak olursa patolojik olarak nedeni yorumlamak zor olabileceğinden biyopsi ancak düzelmeyen olgularda uygulanmaktadır.

2.2. Kontrast Nefropati Patogenezi

Kontrast nefropati patogenezi günümüzde hala net olarak aydınlatılamamıştır. İn vitro çalışmalar ve hayvan çalışmaları renal tübüler toksik hasar ile reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla iskemik hasarın patolojide birlikte rol oynadıklarını düşündürmektedir (2) (şekil 2.1). Kontrast

nefropatisinin patogenezi ile ilgili bilgiler daha çok hayvan modelleriyle yapılmış olan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında akut tübüler nekroz bulguları gösterilmiştir (32-34). Patogenezde ileri sürülen iki ana teori, medüller iskemiye yol açan renal vazokonstriksiyon ve radyokontrast ajana bağlı direk tübüler hücre hasarıdır (22,32-34). Kontrast nefropati sürecinde, akut tübüler nekroz meydana geliyorsa diğer nedenlere bağlı akut tübüler nekrozda normale dönme sürecinin 1-3 hafta iken kontrast nefropatisinde birkaç gün olması hala netlik kazanmamıştır. Benzer kısa süreli akut tübüler nekroz, aort anevrizması cerrahisinde aortanın suprarenal düzeyde klemplenmesiyle de meydana gelebilmektedir (35). Bu verileri açıklayabilecek iki ihtimalden bir tanesi, meydana gelen tübüler nekrozun diğer nedenlere kıyasla çok daha az ciddi olması; diğeri ise tübüler hücrelerde nekroz olmadan post-iskemik ya da post-toksik bir fonksiyon bozukluğunun gelişmesi olabilir (36). Ancak kontrast nefropatisi gelişen olgularda fraksiyone sodyum atılımının %1' den az olması prerenal bir olayın neden olabileceğini düşündürmektedir (37).



Şekil 2.1. Kontrast nefropati patofizyolojisi

Renal vazokonstrüksiyon kontrast nefropatisinde sık karşılaşılan bir bulgudur. Vazokonstrüksiyonun radyokontrast maddenin osmolaritesi, radyokontrast madde ile tetiklenen endotelin ve adozin salınımına bağlı olduğunu düşündüren veriler bulunmaktadır. Kontrast nefropati patogenezi araştırılan bazı çalışmalarda intravenöz kontrast madde verilmesini takiben renal kan akımında geçici bir artışı takiben uzamış bir azalma periyodu görüldüğü tespit edilmiştir (38,39). Normal şartlar altında oldukça düşük oksijen basıncına sahip renal medulla bu nedenle iskemik hasara oldukça duyarlıdır. Radyokontrast madde ile indüklenen medüller kan akımında daha da azalma, mevcut düşük oksijen basıncının daha da azalmasına yol açarak epitelyal hücre nekrozuna yol açabilmektedir (40). Preklinik çalışmalarda elde edilen veriler doğrultusunda kontrast nefropati patogenezi intrarenal endojen adozinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Adozin, afferent arteriolar vazokonstrüksiyon ve efferent arteriolar vazodilatasyona yol açarak glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalmaya yol açmaktadır. Bu teori adozin reseptör blokörü (örneğin, teofilin) kullanımıyla renal kan akımında artışın sağlanabildiğinin gösterilmesiyle desteklenmektedir (41,42). Ancak kontrast nefropatisini engellemek amacıyla profilaktik adozin reseptör blokörü kullanımının sonuçlarıyla ilgili çelişkili veriler elde edilmiştir. Yapılan yedi çalışmada teofilinin kontrast nefropatisini önlemede etkili olduğu bulunurken, iki çalışmada her hangi bir olumlu etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (40). Adozin etkisini artıran dipiridamol ile kontrast nefropati riskinin artabileceğine dair literatürde yayın bulunmaktadır (41). Adozin gibi renal vasküler sistemde vazokonstrüksiyona neden olduğu bilinen bir diğer molekül ise endotelindir. Yapılan bir insan çalışmasında endotelin reseptör blokörünün kontrast nefropati riskini azaltıcı etkisi araştırılmış, ancak beklenen aksine endotelin blokajı sağlanan grupta kontrast nefropati riski daha yüksek saptanmıştır (43). Beklenmeyen bu etkinin endotelin reseptör blokörüne bağlı ortaya çıkan hipotansiyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Endojen vazodilatör maddelerin de kontrast nefropati patogenezi rol oynadığına dair veriler mevcuttur. Yapılan bir hayvan deneyinde iothalamate öncesinde nitrik oksit ve prostoglandin sentezinin

baskılanmasının renal medüller kan akımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (44). Diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliğinde bozulmuş nitrik oksit sentezinin radyokontrast madde toksisitesine olan duyarlılığı arttırdığına dair veriler de bulunmaktadır (44). Radyokontrast maddenin kendisi de sahip olduğu yüksek osmolalite yoluyla medüller kan akımında azalmaya yol açabilir (33).

Kontrast nefropati patogenezinde rol oynayabilecek bir diğer olay ise radyokontrast maddenin direk ve/veya serbest oksijen radikalleri aracılığıyla yaptığı sitotoksik etkidir (32, 33, 45, 46, 47). Epitelyal hücre üzerinde kontrast madde toksisitesi, epitelyal hücre vakuolizasyonu, interstisyel inflamasyon, sellüler nekroz gibi histopatolojik bulgular ile idrarda artmış enzim atılımının gösterilmesiyle desteklenmektedir (46-48). Reaktif oksijen radikallerinin kontrast nefropati patogenezinde rol oynayabileceğine dair veriler de bulunmaktadır (49-51). Bazı hayvan modellerinde hipovoleminin kontrast nefropati için oluşturduğu riskin azalmış antioksidan enzim düzeylerine bağlı olabileceği gösterilmiştir (52) Asetilsisteinin kontrast nefropati önlenmesindeki olumlu etkilerinin, molekülün antioksidan özelliğinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Renal tübüler hasarın, vazokonstrüksiyon ile artış gösterdiğini düşündüren yayınlar mevcuttur (32, 33). Yapılan bir çalışmada non-iyonik düşük osmolaliteli radyokontrast ajana bağlı kreatinin klirensinde %18 azalma ve adenozin atılımında artış saptanırken, teofilin kullanımıyla kreatinin klirensindeki azalmanın engellendiği tespit edilmiştir (41). Aynı çalışmada iyonik yüksek osmolaliteli radyokontrast ajana bağlı kreatinin klirensinde daha fazla azalma (%42) ve adenozin atılımında daha fazla artış saptanırken, teofilin kullanımıyla kreatinin klirensindeki azalmanın kısmen azaltılabildiği tespit edilmiştir.

2.3. Kontrast Nefropati-Proteinüri

Kontrast nefropati gelişimi için günümüzde kabul edilen risk faktörleri arasında proteinürinin olup olmadığını araştıran yeterli sayıda çalışma

bulunmamaktadır. Bu çalışmalarda hastaların diyabetik olması nedeniyle proteinüriye eşlik eden serum kreatinin yüksekliğinin olması, hasta sayısının yeterli olmaması, proteinürinin bağımsız olarak kontrast nefropatisi için bir risk faktörü olup olmadığının belirtilmemiş olması nedeniyle yorum yapılması uygun gözükmemektedir (10,11).

Proteinüri, erişkin hasta grubunda 150 mg/gün'den daha fazla idrarla protein atılımı olarak tanımlanmaktadır (52). Proteinüri, sadece var olan böbrek hastalığının bir belirtisi değil aynı zamanda böbrek yetmezliğine ilerleme için bağımsız bir risk faktörüdür (53). Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda proteinürinin diyabetik ve non-diyabetik hasta gruplarında böbrek yetmezliği için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (54-60).

Breyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bazal proteinüri düzeyinin tip 1 DM ve diyabetik nefropatili hastalarda (61), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışmasında ise non-diyabetik hastalarda böbrek yetmezliği için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (62,63). REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy) çalışmasında idrar protein atılımının glomerüler filtrasyon hızı azalması ve non-diyabetik kronik proteinürik nefropatilerin son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesiyle anlamlı derecede korelasyon gösteren tek bazal değişken olduğu gösterilmiştir (59). Benzer veriler yakın dönemde tip 2 DM ve aşikar nefropatisi olan hastalarda da gösterilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda bu veriler doğrulanırken aynı zamanda proteinürinin kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65,66). Büyük klinik çalışmalarda proteinürinin azaltılmasının renoprotektif etki gösterdiği, aynı zamanda proteinürinin azaltılmasıyla diğer yöntemlerle maksimum renoproteksiyon sağlandığı gösterilmiştir (54, 59, 67, 68). MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışmasında proteinürinin

azaltılması ve glomerüler filtrasyon hızı azalması arasında sıkı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (67). REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy) Çalışması'nda ramipril tedavi kolunda renoproteksiyon proteinürinin azalmasıyla paralel olarak, ramipril tedavisi almayanlara göre, her iki tedavi kolunda benzer ortalama kan basıncı değerlerinin sağlanmış olmasına karşın anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır (59). Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayla bazal proteinüri düzeyiyle pozitif, tedavi sürecinde proteinüri miktarındaki azaltılmasıyla negatif korelasyon olduğunun gösterilmesi, proteinürinin patofizyolojide önemli rol oynadığına işaret etmektedir (69). Benzer şekilde tip 1 ve tip 2 DM hastalarında yapılan çalışmalarda, tedavi ile proteinürinin azaltılmasıyla son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemede azalma olduğu tespit edilmiştir (54, 60, 70, 71). RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) Çalışması'nda proteinürinin losartan tedavisiyle azaltılmasıyla benzer seviyelerde kan basıncı kontrolü sağlanmasına rağmen daha fazla renoproteksiyona ulaşıldığı tespit edilmiştir (60). Losartanın olumlu kardiyovasküler etkilerinin bazal proteinüri düzeyiyle yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Benzer sonuçlar bir başka anjiyotensin reseptör blokörü olan irbesartan ile de gösterilmiştir (71). Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progression of Renal Disease (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibisyonu ve Renal Hastalık Progresyonu) Çalışması'nda proteinürinin kronik böbrek hastalığı ilerlemesi açısından güçlü bir risk faktörü olduğu, ciddi kronik böbrek hastalığı olanların en fazla faydayı RAS blokörü tedavisi ile aldıkları saptanmıştır (72,73). Günümüzde yapılmış olan çalışmalar ve analizlerde proteinürinin artmasıyla olumlu bir sonuçlanım olduğu gösterilememiştir (74).

Proteinürinin pek çok yolak ile ilerleyici böbrek hasarına yol açtığı düşünülmektedir (75,76). Filtre edilen proteinlerin böbrek hasarına yol açmasında transkripsiyon faktörleri aracılığıyla yapımı artan inflamatuvar, vazoaaktif ve fibrojenik genler, kompleman sistemi, tübüler hücre aktivasyonu

ve proliferasyonu, tübüler hücre apoptozunun rol oynadığı düşünülmektedir (75,76). Tübüler hücrelerin reabsorpsiyon kapasitesini açan protein miktarıyla karılaması ile bir takım transkripsiyon faktörleri aracılığıyla inflamatuvar, vazoaaktif ve fibrojenik genlerin ekspresyonunda artış gerçekleştiği bazı in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir. Proksimal tübüler hücrelerde plazma proteinlerinin (albumin, IgG, transferin) vazokonstriktör etkisi, ekstrasellüler matriks sentezi ve hücre proliferasyonunu arttırıcı etkisi olan endotelin-1 yapımını arttırdığı gösterilmiştir (77). Yine plazma proteinlerinin monosit, lenfosit, makrofajların inflamasyon alanına gelmesine yol açan bir dizi proinflamatuvar-kemotaktik molekülün (MCP-1, RANTES, IL-8) ve bazı proteinlerin (STAT-signal transducer and activation of transcription proteins) yapımını arttırdığı tespit edilmiştir (78-88). Tübüler hücrelerde bir dizi aktivasyona yol açan bu olaylar serisinde hangi proteinin ana rol üstlendiği hala net olarak aydınlatılamamış olmasıyla birlikte, albumin ya da albumine bağlanmış yağ asitlerinin sorumlu olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (89-92). Kompleman sisteminin de proteinüriye bağlı böbrek hasarının meydana gelmesinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Proksimal tübüler hücrelerde varolan protein yüküyle sekresyonu artan C3 aracılığıyla alternatif yolak aktivasyonu, C5b-9 aracılı ekstrasellüler matriks proteinlerinin (kollajen 4, fibronektin) sentezi ve C3a aracılı TGF- β ile kollajen sentezinin patofizyolojide rol aldığını yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (81,93-98). Tübüler hücrelerde proteinüri ile aktive olan Fas yolağı ve PPAR-gama aracılı apoptoz ile hücre kaybı geliştiği bazı çalışmalarda tespit edilmiştir (99-101). Proteinüri ve böbrek hasarı arasında uzun dönemde klinik ve laboratuvar çalışmalarla kanıtlanmış olan patofizyolojik bir ilişki olduğu günümüzde kanıtlanmıştır. Proteinürinin aynı zamanda böbrek yetmezliği sonlanımı açısından da önemli bir risk parametresi olduğu bilinmektedir. Proteinürinin kontrast nefropati gelişiminde risk faktörü olabileceğine dair literatürde yeterince veri bulunmamaktadır (10).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Evreni

Çalışma evrenini Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları yataklı klinikleri ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan ve kontrastlı tetkik (koroner anjiyografi, bilgisayarlı tomografiyle anjiyografi [renal, aorta, pulmoner, karotis], konvansiyonel renal arter anjiyografi) yapılması planlanan, MDRD ile tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) 60ml/dk/1.73m² altında ve/veya proteinürisi olan olgular oluşturdu. Çalışmaya katılımı kabul eden olgulardan yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formu alındı. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz ya da periton diyaliziyle renal replasman tedavisi alan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların kontrast maruziyeti öncesinde bakılmış olan serum üre, kreatinin, albumin, ve 24 saatlik idrarda protein miktarı kaydedildi. Olguların kontrast madde maruziyet nedenleri, kullanılan kontrast maddenin cinsi ve miktarı kaydedildi. Olguların tümüne kontrast maruziyetinden 12 saat öncesinde başlanmak ve 12 saat sonrasına kadar devam edilmek üzere 1 ml/kg/saat serum fizyolojik, işlemden bir gün önce ve işlem günü 2400 mg/gün N-asetilsistein ile profilaksi uygulandı. Olguların kontrast maruziyeti sonrası 72.saat serum kreatinin düzeylerine bakıldı.

Kontrast nefropatisi, kontrast madde maruziyeti sonrasında serum kreatinin düzeyinin bazal serum kreatin düzeyine kıyasla %25 veya 0.5 mg/dl'den fazla artış olması olarak kabul edildi. Kontrast nefropatisi gelişen olgular takip edildi.

3.2. Araştırmanın Etik Yönü

Prospektif ve gözlemsel çalışma prensiplerine uyuldu. Olgulara tetkik ve tedavi bağlamında her hangi bir müdahalede bulunulmadı. Her olgudan kontrast maruziyeti sonrasında kan alındığı için yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Üniversite Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun onayı alındı (Görüşme Tarihi, 06.03.2008; Karar No, HEK 07/190-17).

3.3. Çalışmada Kullanılan Tanımlar

Çalışmada kullanılan tanımlar aşağıda belirtilmiştir.

İleri Yaş: 75 yaş ve üzeri olmak

Proteinüri: İdrarla günde 150 mg'dan daha fazla protein atılımının varlığı

Diabetes Mellitus: Daha önce DM tanısı almış ve diyet ve/veya ilaç tedavisi almakta olan hastalar; daha önce DM tanısı almamış bireylerde gece açlığını takiben bakılan açlık kan şekerinin 126 mg/dL'den, normal öğün ya da 75 gramlık oral glukoz tolerans testinde 2.saatte bakılan tokluk kan şekerinin 200 mg/dl'den daha fazla tespit edilmesi (ADA [Amerikan Diyabet Cemiyeti], 1997 Diyabet Tanı Kriterleri).

Kalp yetmezliği: Sol ventrikül ve/veya sağ kalp yetmezliği semptom ve bulgularının varlığı

Kontrast Nefropatisi: Radyokontrast madde maruziyeti sonrası serum kreatinin seviyesinde 0,5 mg/dl artış ya da maruziyeti öncesine göre serum kreatinin değerinde %25'ten fazla artış tespit edilmesi

Hipoalbuminemi: Serum albumin düzeyinin 3.5 g/dL'nin altında tespit edilmesi

MDRD ile tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı [tGFH (MDRD)]: $GFH = 175 \times \text{standardize } S_{cr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (siyah ırk)} \times 0.742$
(kadın).(www.mdrd.com)

3.4. İstatistiksel Analiz

Değişkenler: Sürekli değişkenler sıklık, ortalama ya da ortanca şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ($\text{mean} \pm \text{SD}$), normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası fark 25 ve 75 (IQR 25 ve 75) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Karşılaştırma testleri: Ortalama ve standart sapma ile verilen değerler için (karşılaştırılan grup sayısına göre) T-test ya da tek yönlü ANOVA, ortanca ile verilen değerler ise Mann-Whitney U test ya da Kruskal-Wallis testleri seçilmiştir. Sıralı değişkenler ise ki-kare testi, örneklem büyüklüğüne göre gerektiğinde Fischer kesin testleri kullanılmıştır. Çift gözlü tablolarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

İlişki (korrelasyon) analizi: Sürekli ölçümle belirtilen tüm değişkenler arasında doğrusal ilişki arandı. İlişki katsayısı 'r' ile, önemlilik değeri ise 'p' ile belirtildi. Kategorik değişkenler (örneğin, diyabet varlığı, hipertansiyon varlığı v.s.) ile sürekli değişkenlerin (örneğin, proteinüri miktarı, yaş v.s.) ilişkisi student T-testi ile değerlendirildi.

Çok değişkenli regresyon analizi: Bağımlı değişkeni hangi bağımsız değişkenlerin etkilediğinin tayini için tek değişkenli analizde p-değeri < 0.15 olanlarla, bağımlı değişkeni etkilemesi akla yatkın olanlar 'geriye doğru eleme (backward selection)' modeline dahil edilmişlerdir. Sonuçta denklemde kalması gereken değişkenler ve katsayıları hesaplanarak sonuçları verilmiştir. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni yüzde ne kadar tanımlayabildiklerini gösteren tanımlayıcılık katsayısı R^2 ile ifade edilmiştir. Bağımlı değişkende olan değişimin ne kadarının hangi bağımsız değişken tarafından ortaya çıkarıldığı β katsayısı ile verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olgulara Ait Özellikler

Çalışmaya katılımı kabul eden ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 70 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların ortalama yaşı 59.2 yıl olarak tespit edildi (maksimum 82, minimum 21 yaş). Çalışmaya dahil edilen 70 olgudan 33 olgu (%47.1) kadın, 37 olgu (%52.9) erkekti. 30 olguda diabetes mellitus, 62 olguda hipertansiyon, 38 olguda koroner arter hastalığı, 10 olguda kalp yetmezliği olduğu saptandı. Olguların özellikleri tablo 4.1’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmadaki olguların özellikleri

Olgu özellikleri	Olgu sayısı (%)
İleri yaş	5 (6.1)
DM	30 (42.9)
HT	62 (88.6)
KAH	38 (54.3)
KKY	10 (14.3)
Serum kreatinin >1.5 mg/dL	23 (32.2)
tGFH <60 ml/dk/1.73m ² (MDRD)	38 (53.5)
Albumin <3.5 g/dL	24 (34.3)
Kontrast madde miktarı >100 ml	28 (40)
Ortalama kontrast madde miktarı	70 olgu;108 ml

4.2. Olguların Bazal Böbrek Fonksiyonları

Olguların kontrast madde maruziyeti öncesinde MDRD ile tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) ortalama 59.27 ml/dk/1.73m² olarak tespit edildi. Olguların ortalama bazal serum kreatinin düzeyi 1.43 mg/dL, ortalama serum albumin düzeyi 3.70 g/dL, ortanca proteinüri miktarı 585 mg/gün olarak saptandı. 25 olguda (%35.7) 1 gr/gün üzerinde proteinüri tespit edildi. Olguların böbrek fonksiyonlarına ilişkin veriler tablo 4.2'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Olguların bazal böbrek işlev durumları [ortalama (SS), ortanca (ÇAF 25, ÇAF 75)]

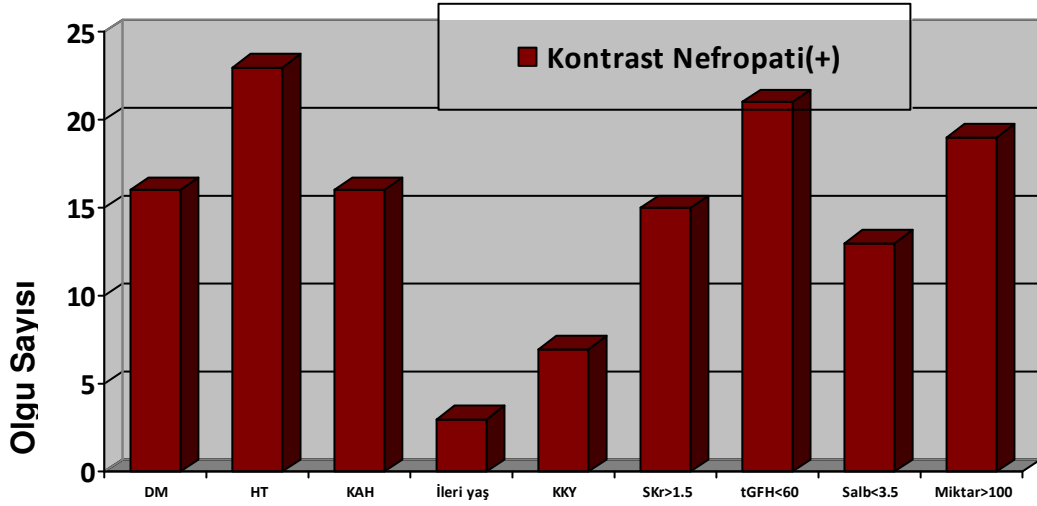
Özellik	Ortalama	Minimum	Maksimum
Ortalama tGFH (ml/dk1.73m ²) (MDRD)	59.27 (±26.61)	19	142
Bazal serum kreatinin düzeyi (mg/dL)	1.43 (±0.77)	0.57	4.70
Serum albumin düzeyi (g/dL)	3.70 (±0.63)	1.5	4.9
Proteinüri (mg/gün)	585 (273,1173)	82	9300

4.3. Kontrast Nefropati

Çalışmaya dahil edilen 26 (%37.1) olguya kontrast nefropatisi tanısı konuldu. Kontrast nefropatisi gelişen 15 (%57.7) olguda bazal serum kreatinini 1.5 mg/dL'nin üzerinde ve 21 (%80.8) olguda tGFH <60 ml/dk/1.73m² (MDRD)'nin altında tespit edildi. Kontrast nefropati gelişen olguların özellikleri tablo 4.3 ve şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kontrast nefropati gelişen olguların özellikleri

Olgu özellikleri	Olgu sayısı (%)
İleri yaş	3 (11.5)
DM	16 (61.5)
HT	23 (88.5)
KAH	16 (61.5)
KKY	7 (26.9)
Serum kreatinin >1.5 mg/dL	15 (57.7)
tGFH <60 ml/dk/1.73m ² (MDRD)	21 (80.8)
Albumin <3.5 g/dL	13 (50)
Kontrast madde miktarı >100 ml	19 (73.1)
Ortalama kontrast madde miktarı	26 olgu 132 ml



Şekil 4.1. Kontrast nefropati gelişen olguların özellikleri

4.3.1. Kontrast Nefropati-Olguların Sahip Olduğu Özelliklerle İlişkisi

Olguların demografik ve sahip oldukları hastalık özellikleriyle kontrast nefropati gelişim sıklığı arasındaki ilişki tek değişkenli analiz ile incelendi. Çalışmaya dahil edilen 70 olgudan kontrast nefropati gelişen hasta grubuyla gelişmeyen hasta grubunun ortalama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla 60.23 ve 58.59 yıl, $p=0.59$). Erkek ya da kadın cinsiyet olma, hipertansiyon, koroner arter hastalığı varlığı için istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Diyabet ile kalp yetmezliği varlığı, serum kreatinin değerinin 1.5 mg/dL'den fazla olması, tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk/1.73m² (MDRD)'den az olması, proteinürinin 1 gr/gün'den fazla olması, hipoalbuminemi ve kontrast madde miktarının 100 ml'den fazla olmasının kontrast nefropati ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki gösterdiği tespit edildi. Elde edilen sonuçlar tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Kontrast nefropatisinin olguların sahip olduğu özelliklerle ilişkisi

Olgular	n=70	Kontrast Nefropati n (%)	p değeri
Kadın cinsiyet	33	12 (%36.4)	0.89
Erkek cinsiyet	37	14 (%37.8)	
DM (+)	30	16 (%53.3)	<i>p<0.05</i>
DM (-)	40	10 (25)	
HT(+)	62	23 (37.1)	0.63
HT (-)	8	3 (37.5)	
KAH (+)	38	16 (42.1)	0.34
KAH (-)	32	10 (31.3)	
KKY (+)	10	7 (70)	<i>p<0.05</i>
KKY (-)	60	19 (31.7)	

Tablo 4.4. (devam) Kontrast nefropatisinin olguların sahip olduğu özelliklerle ilişkisi

Olgular	n=70	Kontrast Nefropati n (%)	p değeri
Kontrast miktarı ≥100 ml	28	19 (67.9)	<i>p<0.01</i>
Kontrast miktarı <100 ml	42	7 (16.7)	
tGFH ≥60 ml/dk/1.73 m ² (MDRD)	32	5 (15.6)	<i>p<0.01</i>
tGFH <60 ml/dk/1.73 m ² (MDRD)	38	21 (55.3)	
sKr ≥1.5 mg/dL	23	15 (63.2)	<i>p<0.01</i>
sKr <1.5 mg/dL	47	11 (23.4)	
Salb <3.5 g/dL	24	13 (54.2)	<i>p<0.05</i>
Salb ≥3.5 g/dL	46	13 (28.3)	
Proteinüri ≥1 gr/gün	25	16 (64)	<i>p<0.01</i>
Proteinüri 150 mg-1 gr/gün	40	10 (25)	

Çalışmaya dahil edilen olguların kullanmakta olduğu ilaçlar tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Olguların kullanmakta oldukları ilaçlar

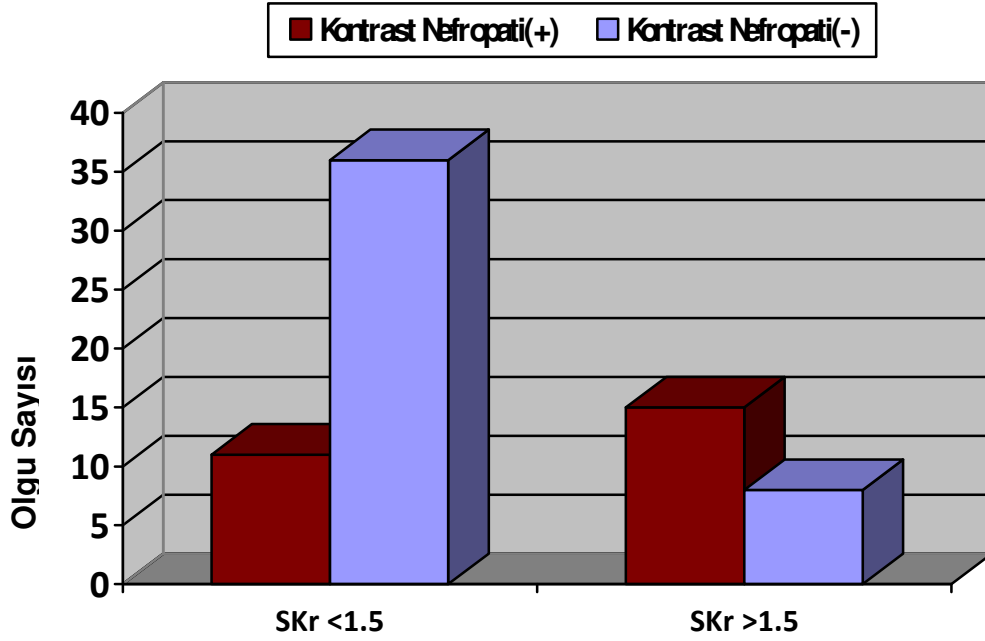
İlaç	Olgu sayısı (%)	İlaç	Olgu sayısı (%)
ADEİ/ARB	5 (7.1)	Spirolakton	7 (12)
ADEİ/ARB+tiazid	39 (55)	Statin	57 (81.4)
β-blokör	38 (54.2)	İnsulin	18 (25.7)
Kalsiyum kanal blokörü	29 (41.4)	Oral antidiyabetik	21 (30)
Furosemid	6 (8.5)		

4.3.2. Kontrast Nefropati-Serum Kreatinin ve tGFH [ml/dk/1.73m² (MDRD)]

Bazal serum kreatinini 1.5 mg/dl' nin üzerinde olan 15 (%65.2) olguda kontrast nefropati gelişirken, bazal serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL'nin altında olan 11 (%23.4) olguda kontrast nefropati geliştiği saptandı. Kontrast maruziyeti öncesi serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dL'den yüksek olmasının kontrast nefropati gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı biçimde risk teşkil ettiği tespit edildi (tablo 4.6, şekil 4.2). Her iki grubun ortalama SKr ve tGFH değerleri sırasıyla, 1.80/1.20 mg/dL; 43.07/68.84 ml/dk/1.73m² (MDRD) olarak bulundu.

Tablo 4.6. Serum kreatinin 1.5 mg/dL' nin altında ve üzerinde olan olgularda kontrast nefropati

	sKr \geq 1.5 mg/dL n=23 (%)	sKr <1.5 mg/dL n=47 (%)	p
Kontrast Nefropati n (%)	15 (65.2)	11 (23.4)	<0.01

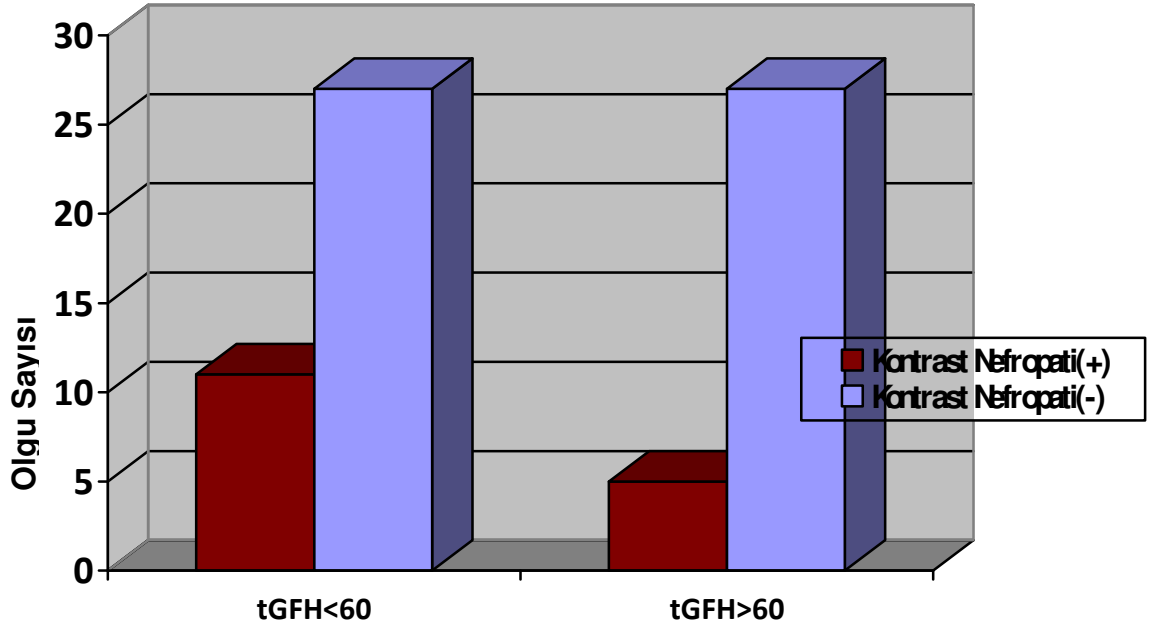


Şekil 4.2. Serum kreatinin 1.5 mg/dL'nin altında ve üzerinde olan olgularda kontrast nefropati

Kontrast maruziyeti öncesi tGFH <60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olmasının kontrast nefropati gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı biçimde risk teşkil ettiği saptandı (tablo 4.7, şekil 4.3).

Tablo 4.7. tGFH 60 ml/dk/1.73m² (MDRD) altında ve üzerinde olan olgularda kontrast nefropati

	tGFH <60 ml/dk/1.73m ²	tGFH ≥ 60 ml/dk/1.73m ²	p
	n=38 (%)	n=32 (%)	
Kontrast Nefropati	11 (55.3)	5 (15.6)	<0.01
n (%)			



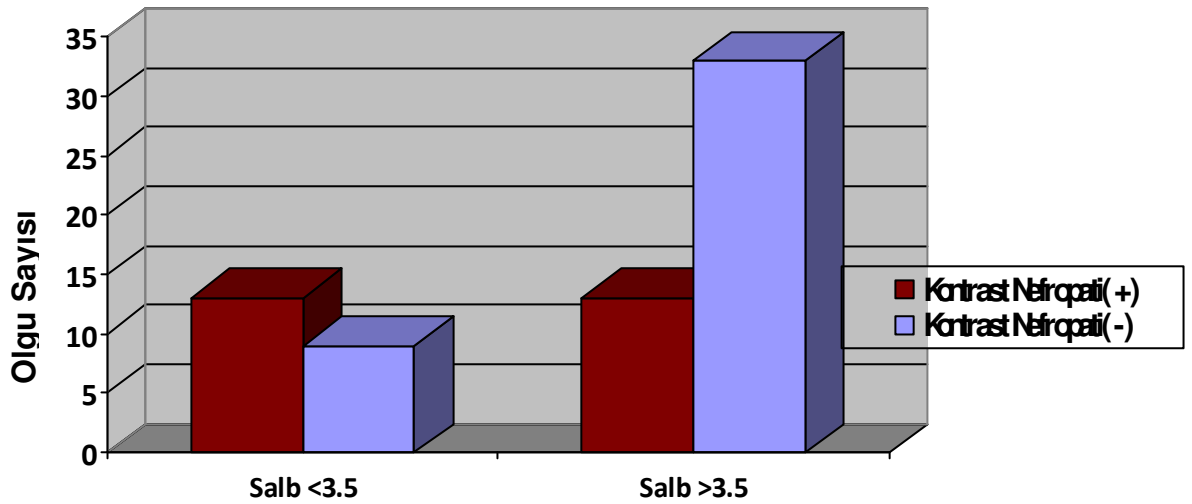
Şekil 4.3. tGFH 60 ml/dk/1.73m² (MDRD) altında ve üzerinde olan olgularda kontrast nefropati

4.3.3. Kontrast Nefropati-Serum Albumin Düzeyi

Çalışmaya dahil edilen olgular serum albumin düzeyinin 3.5 g/dL altında ve üzerinde olmalarına göre incelendiğinde hipolabuminemik olgularda kontrast nefropati gelişiminin daha sık olduğu analiz edildi ($p<0.05$), ancak her iki grubun ortalama tGFH ve proteinüri miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (tablo 4.8, şekil 4.4).

Tablo 4.8. Kontrast nefropatisinin serum albumin düzeyiyle ilişkisi

	Salb <3.5 g/dL (n=24)	Salb \geq 3.5 g/dL (n=46)	p değeri
Kontrast Nefropati n (%)	13 (%54.2)	13 (28.3)	<0.05
Ortalama tGFH	48.08	65.10	<0.01
Ortalama proteinüri	1946 mg/g	659 mg/g	<0.01



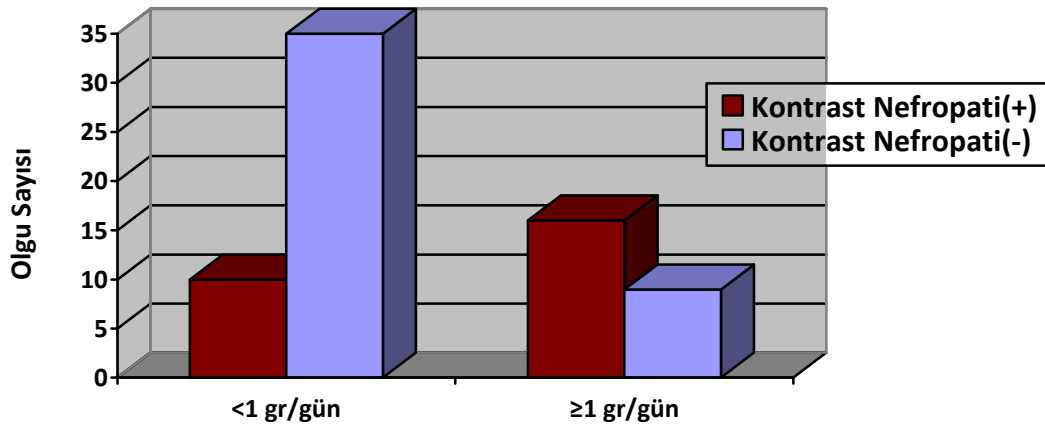
Şekil 4.4. Kontrast nefropatisinin serum albumin düzeyiyle ilişkisi

4.3.4. Kontrast Nefropati-Proteinüri

Çalışmaya dahil edilen 70 olgudan 5 olguda <150 mg/gün, 65 olguda ise >150 mg/gün protein atılımı tespit edildi. İdrarla <150 mg/gün protein atılımı olan hiçbir olguda kontrast nefropati gelişmediği, idrarla >150 mg/gün protein atılımı olan olgulardan 26 olguda (%37.1) kontrast nefropati geliştiği saptandı. Çalışmaya dahil edilen 25 (%35.7) olguda ≥ 1 gr/gün protein atılımı olduğu ve idrarla günlük protein atılımı 150 mg-1 gr/gün arasında olan olgulara göre kontrast nefropati sıklığının daha fazla olduğu saptandı. Ancak her iki grubun ortalama tGFH ve serum albumin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunduğu tespit edildi (tablo 4.9 ve şekil 4.5).

Tablo 4.9. İdrar protein atılımı-Kontrast nefropati

İdrarla protein atılım düzeyi	150 mg-1 gr/gün (n=40) (%)	≥ 1 gr/gün (n=25) (%)	p değeri
Kontrast Nefropati n (%)	10 (25)	16 (64)	p<0.01
Ortalama tGFH ml/dk/1.73m ² (MDRD)	65.62	49.20	p<0.05
Ortalama Salb	3.88	3.29	p<0.01



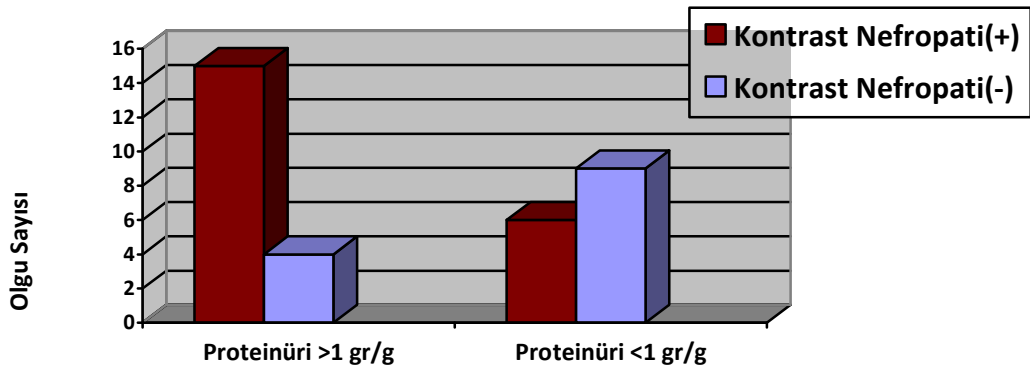
Şekil 4.5. İdrar protein atılımı-Kontrast nefropati

4.3.5. Kontrast Nefropati-Proteinüri-Glomerüler Filtrasyon Hızı

tGFH ≥ 60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olan olgulardan proteinüri düzeyi 1 gr/gün'ün üzerinde ve altında olan olgular arasında kontrast nefropati gelişimi için istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.67). tGFH < 60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olan olgulardan proteinüri düzeyi 1 gr/gün'ün üzerinde olanların, olmayanlara göre kontrast nefropati sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (tablo 4.10, şekil 4.6).

Tablo 4.10. tGFH <60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olgularda proteinüri ile kontrast nefropati ilişkisi

	Proteinüri ≥ 1 gr/g (n=19)	150 mg-1 gr/gün (n=15)	p değeri
Kontrast Nefropati n (%)	15 (%78.9)	6 (40)	<0.05
Ortalama tGFH ml/dk/1.73m ² (MDRD)	36.36	41.20	0.23
Ortalama Salb	3.18	3.88	<0.05
Ortalama proteinüri	1350 mg/g	402 mg/g	<0.01



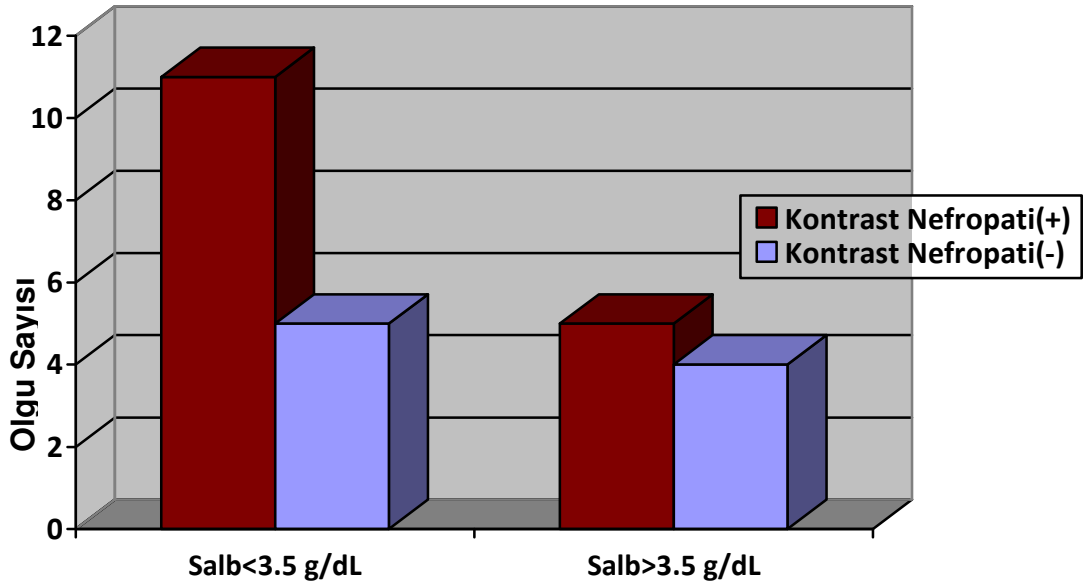
Şekil 4.6. tGFH <60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olgularda proteinüri ile kontrast nefropati ilişkisi

4.3.6. Kontrast Nefropati-Proteinüri-Serum Albumin Düzeyi

Proteinüri düzeyi ≥ 1 gr/gün olan olgular arasında serum albumin düzeyi 3.5 g/dL üzerinde ve altında olanlar arasında ise kontrast nefropati gelişim sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı analiz edildi (tablo 4.11, şekil 4.7).

Tablo 4.11. Kontrast nefropati, proteinüri, serum albumin düzeyi ilişkisi

Proteinüri ≥ 1 gr/g	Salb ≥ 3.5 g/dL (n=9)	Salb < 3.5 g/dL (n=16)	p değeri
Kontrast Nefropati n (%)	5 (%55.6)	11 (%68.8)	0.67

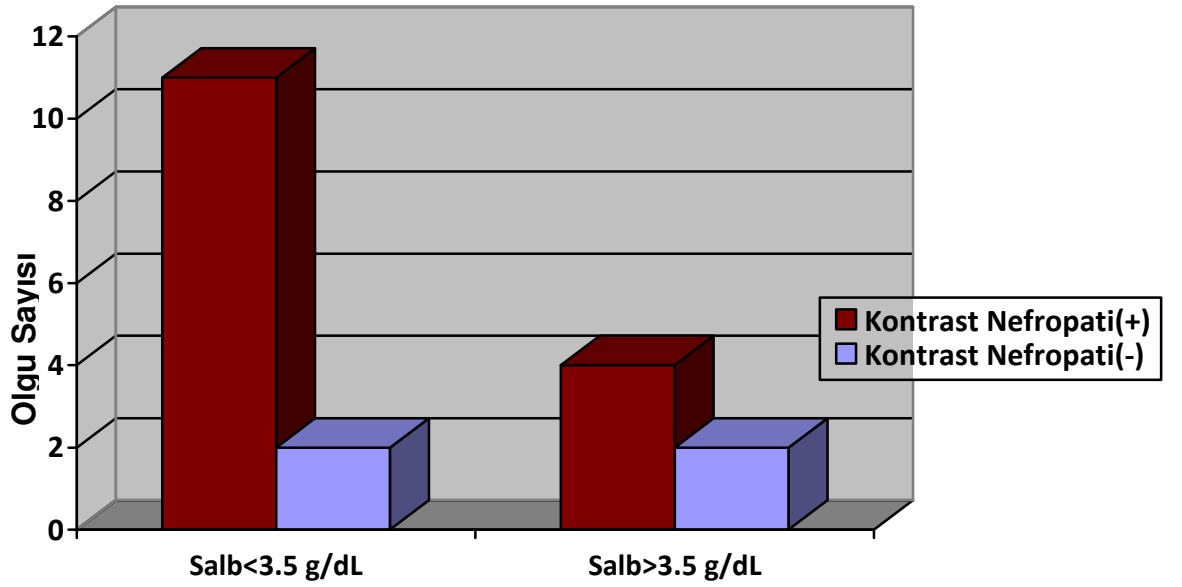


Şekil 4.7. Proteinüri düzeyi > 1 gr/gün olan olgularda serum albumin düzeyi ile kontrast nefropati ilişkisi

GFH <60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olan ve 1 gr/gün'ün üzerinde proteinürisi olan olgular, serum albumin düzeyine göre gruplandırıldığında, hipoalbuminemik olanlar ile olmayanlar arasında kontrast nefropati gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.12 ve şekil 4.8).

Tablo 4.12. tGFH <60 ml/dk/1.73m² ve proteinüri düzeyi >1 gr/gün olan olgularda serum albumin düzeyinin kontrast nefropatiye etkisi

	Salb <3.5 g/dL n=13 (%)	Salb ≥ 3.5 g/dL n=6 (%)	p
Kontrast Nefropati n (%)	11 (84.6)	4 (66.7)	0.55



Şekil 4.8. tGFH <60 ml/dk/1.73m² ve proteinüri >1 gr/gün olan olgularda serum albumin düzeyi

4.4. Kontrast nefropati ile ilişki gösteren değişkenlerin çok değişkenli analizi

Regresyon analizi için seçilen modele diabetes melitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, MDRD ile tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı/bazal serum kreatinin düzeyi, kontrast madde miktarı, serum albumin ve idrar protein düzeyi değişkenleri dahil edildi. Geriye doğru elemeli yöntemle yapılan çoklu regresyon analizinde kontrast nefropati ile en kuvvetli ilişki bazal serum kreatinin, bazal tGFH (MDRD), kontrast madde miktarı ve proteinüri arasında saptanmıştır (tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kontrast nefropati gelişimini etkileyen değişkenlerin çok değişkenli analizi

Değişken	Odd's oranı	%95 güven aralığında	p-değeri
Proteinüri	1.001	1.000-1.002	0.011
Bazal SKr	0.169	0.310-0.926	0.041
Bazal tGFH	0.911	0.856-0.970	0.004
Kontrast madde miktarı	12.56	2.920-54.019	0.001

Regresyon analizinde böbrek fonksiyon durumunu yansıtan dört parametre (tGFH, bazal sKr, serum albumin, proteinüri değerleri) değişken olarak yerleştirildiğinde ise kontrast nefropati ile en kuvvetli ilişkinin bazal tGFH (MDRD) ve proteinüri düzeyi ile olduğu saptandı (tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kontrast nefropati gelişimini etkileyen böbrek fonksiyon değişkenlerinin çok değişkenli analizi

Değişken	Odd's oranı	%95 güven aralığında	p-değeri
Proteinüri	1.001	1.000-1.002	0.016
Bazal tGFH	0.922	0.874-0.973	0.003

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, kontrast madde miktarı, serum kreatinin yüksekliği ya da glomerüler filtrasyon hızında azalma, serum albumin düzeyi ve proteinüri ile kontrast nefropati arasında bağımsız bir ilişki olduğu bulunurken; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ile bir ilişki olmadığı saptandı. Proteinürinin kontrast nefropati gelişiminde risk faktörü olabileceğine dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Proteinüri ile kontrast nefropati arasındaki bu ilişkinin, proteinürinin 1 gr/gün'den yüksek ve tGFH'nin 60 ml/dk/1.73m² (MDRD) altında olan olgularda anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli analizde de bu ilişkinin bağımsız olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular proteinürinin kontrast nefropatinin hem patogenezinde rol oynayabileceğini hem de kontrast nefropati gelişimi için ek bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

5.1. Kontrast nefropati ile ilişkilerin analizi

Çalışmaya dahil edilen 26 olguda (%37.1) kontrast nefropatisi tanısı konuldu. Literatürde kontrast nefropati insidansı için belirtilen rakamlar değişkenlik göstermektedir. Hall ve arkadaşlarının koroner anjiyografiye alınan hastalarda yaptığı bir çalışmada serum kreatinin düzeyi 1.4-1.9 mg/dL

arasında olanlarda %10.4, serum kreatinin düzeyi >2 mg/dL olanlarda ise %62 olarak tespit edilmiştir (113). Rihal ve arkadaşlarının 7586 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise serum kreatinin düzeyi 1.2-1.9 mg/dL arasında olan hastalarda %2.5, 2.0-2.9 mg/dL arasında olanlarda %22.4, ≥ 3 mg/dL olanlarda ise %30.6 oranında kontrast nefropati geliştiği saptanmıştır (6). Bu çalışmada, kontrast nefropatisi gelişen olguların ortalama bazal serum kreatinin düzeyi 1.80 mg/dL, tGFH 43.07 ml/dk/1.73m² (MDRD) olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların altta yatan önemli sayıda risk faktörleri taşımaları nedeniyle kontrast nefropati gelişiminin yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Literatürde bazı çalışmalarda belirtilen serum kreatinin düzeyinde belirgin yükselme (serum kreatinin düzeyinde 1 mg/dl'den ya da bazal serum kreatininin %50'sinden daha fazla artış) (8,15) bu çalışmada 12 (%17) olguda tespit edildi. Bu 12 olgunun ortalama serum kreatinin düzeyi ve tGFH sırasıyla, 2.16 mg/dL ile 35.83 ml/dk/1.73m² (MDRD) olarak saptandı. Bir diğer önemli etken kontrast nefropatisi gelişen olguların büyük kısmında kontrast maruziyet nedeninin perkütan koroner girişim olmasıdır. Yapılan çalışmalarda intraarteriyal kontrast madde kullanımının intravenöz kullanıma kıyasla daha fazla nefropati riski taşıdığı belirtilmektedir (15,114,115).

Çalışmada, kontrast nefropati gelişen olgu grubuyla gelişmeyen olgu grubunun ortalama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İleri yaş bazı çalışmalarda kontrast nefropati için bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. Mehran ve arkadaşlarının 8357 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 75 yaş üzeri hastalarda kontrast nefropati insidansının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır (3). Rihal ve arkadaşlarının 7586 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise kontrast nefropati gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu, yaşın her 1 yıl artışında kontrast nefropati riskinin 1.02 kat arttığı belirtilmektedir (6). Yapılan bazı başka çalışmalarda da 75 yaş üzeri hastalarda kontrast nefropati riskinin artmış olduğu belirtilmektedir (102,103). Çalışmamıza dahil edilen olgulardan 75 yaş üzeri

olgu sayısı (5 olgu, %6.1) oldukça düşük bulundu. Literatürle uyumlu olmayan bu sonucun yeterli hasta sayısına erişilememesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 37 erkek ve 33 kadın olgu arasında cinsiyet açısından kontrast nefropati gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu. Yapılan bazı çalışmalarda kadın hastaların kontrast nefropati için erkeklere göre daha fazla risk oluşturduğu ileri sürülürken (3,103), bazı çalışmalarda erkek hastaların daha riskli olduğu bildirilmektedir (6). Cinsiyetin kontrast nefropati üzerine etkisi konusunda literatürde görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada kontrast nefropati gelişimi açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Diabetes mellitus literatürde kontrast nefropati için önemli risk faktörleri arasında kabul edilmektedir (1-3,15,23-25). Diyabetik bireylerde riskin glomerüler filtrasyon hızında azalma/serum kreatininde yükselme varlığında anlamlı derecede yüksek olduğu, serum kreatinin düzeyi normal olan diyabetik hastalarda ise riskin ihmal edilebilecek kadar düşük olduğu belirtilmektedir (22). Toprak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastaların prediyabetiklere göre kontrast nefropati için anlamlı derecede daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır (106). Rihal ve arkadaşlarının koroner anjiyografiye alınan 7586 hasta üzerinde yaptığı çalışmada serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin altında diyabetik hastaların non-diyabetiklere göre kontrast nefropati gelişim riski anlamlı derecede daha fazlayken, serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üzerindeki hastalarda riskin her iki grup için de benzer olduğu tespit edilmiştir (6). Yaptığımız çalışmada sadece tGFH <60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olan grupta diyabetik olgularda, olmayanlara göre kontrast nefropati gelişimi istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha sık olarak saptandı. Elde edilen veriler literatürle uyumlu gözükmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda kalp yetmezliği kontrast nefropati gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (6,19,25,104,116). Kalp yetmezliğinin efektif intravasküler hacimde azalmaya yol açarak, sıklıkla böbrek fonksiyon bozukluğunun da eklenmesiyle risk oluşturduğu ileri sürülmektedir. Kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçlar da kontrast nefropati gelişimine katkıda bulunabilir. Bu çalışmada da kalp yetmezliğinin kontrast nefropati gelişiminde risk faktörü olduğu saptandı. Elde edilen veriler literatürle uyumlu gözükmemektedir.

Kontrast madde miktarı literatürde kontrast nefropati gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3,12,13-19,24,26,37,102,103,104). Bu çalışmada da kontrast madde miktarının 100 ml'yi geçmesi durumunda kontrast nefropati gelişimi daha fazla bulundu ($p<0.05$). Regresyon analizinde de kontrast madde miktarı en önemli değişkenlerden birisi olarak saptandı.

Kontrast nefropati gelişimi için en önemli risk faktörü olarak kabul edilen azalmış GFH ya da serum kreatinin yüksekliği bu çalışmada da en önemli risk faktörlerinden birisi olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen 70 olgudan tGFH 60 ml/dk/1.73m^2 (MDRD)'nin altında olan olgularda olmayanlara göre kontrast nefropati gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla %55.3 ve %15.6 [$p<0.01$]). Benzer şekilde kontrast madde maruziyeti öncesinde serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl 'den yüksek olan olgularda olmayanlara göre kontrast nefropati gelişimi istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla saptandı (sırasıyla %65.2 ve %23.4 [$p<0.01$]). Rudnick ve arkadaşlarının 1196 hasta üzerinde yaptığı çalışmada kontrast nefropati gelişiminde en önemli risk faktörünün altta yatan böbrek yetmezliği olduğu bulunmuştur (15). McCullough ve arkadaşlarının koroner anjiyografiye giren 1826 hasta üzerinde yaptığı çalışmada kontrast nefropati için kreatinin klirensi, diyabet varlığı ve

kontrast madde miktarının en önemli bağımsız değişkenler olduğu bulunmuştur (18). Rihal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (6) bazal serum kreatininin 2 mg/dL'den yüksek olmasının, Marenzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (104) ise bazal kreatinin klirensinin 60 ml/dk'dan az olmasının kontrast nefropati gelişiminde bağımsız değişkenler olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu gözükmektedir.

Serum albumin düzeyi yapılan bir kaç çalışmada kontrast nefropati gelişiminde bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (24,37,117). Bu çalışmalarda hipoalbumineminin nedenleri, proteinüri ile ilişkisi belirtilmemiş, hipoalbuminemi durumunda kontrast nefropati riskinin arttığı alt grup analizinde saptanmıştır. Bu çalışmada da hipoalbuminematik olgularda kontrast nefropati gelişimi daha fazla bulundu. Alt grup analizinde tGFH<60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olgular içerisinde hipoalbumineminin proteinüri ile korelasyon göstererek kontrast nefropati riskini arttırdığı saptandı. Elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu gözükmektedir.

5.2. Kontrast nefropati proteinüri

Çalışmamıza dahil edilen toplam 70 olgunun 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde 1 gr/gün'den daha fazla proteinürisi olan olgularda olmayanlara göre daha fazla kontrast nefropati geliştiği tespit edildi (p<0.05). Proteinürinin kontrast nefropatisi için bir risk faktörü olabileceği hipotezi; proteinüriye eşlik eden serum kreatinin yüksekliği ya da glomerüler filtrasyon hızı düşüklüğü, hipoalbuminemi varlığı, diyabet varlığı veya proteinüriye ikincil mevcut tübüler hasar ile ilişkilendirilebilir.

Yaptığımız çalışmada tGFH ≥60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olan olgularda proteinürinin kontrast nefropati gelişimine etkisinin olmadığı, tGFH<60

ml/dk/1.73m² (MDRD) olan olgularda ise 1 gr/gün üzerinde proteinüri varlığının istatistiksel olarak anlamlı biçimde kontrast nefropati sıklığını arttırdığı tespit edildi. Ogi ve arkadaşlarının kardiyografiye giren 17 tip 2 diyabetli hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, kontrast nefropatinin normoalbuminürisi olan 8 hastanın hiçbirinde gelişmediği, mikroalbuminürik olan 7 hastanın üçünde, aşikar proteinürisi olan 2 hastanın her ikisinde de geliştiği saptanmıştır (10). Aynı çalışmada kontrast nefropati gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının ortalama serum kreatinin ve proteinüri miktarları (ortalama serum kreatinin ve albuminüri düzeyleri sırasıyla 1.5 mg/dl, 522 mg/gün; 0.8 mg/dL, 82 mg/gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar proteinürinin özellikle tGFH<60 ml/dk/1.73m² (MDRD) olan olgularda kontrast nefropati gelişimi için önemli bir ek risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hipoalbuminemi durumunda kontrast nefropati sıklığının arttığı tespit edildi. Literatürde hipoalbumineminin kontrast nefropati için bir risk faktörü olduğuna dair veriler bulunmaktadır (24,43,117). Cirit ve arkadaşlarının ADEİ tedavisinin kontrast nefropati gelişimine olan etkisinin incelenmesi amacıyla, koroner anjiografiye giren 280 hastada yaptıkları çalışmada, tek değişkenli ve çok değişkenli analizde hipoalbumineminin kontrast nefropati için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (43). Ancak bu çalışmada hastaların serum albumin ve proteinüri düzeyleri belirtilmemektedir. Toprak ve arkadaşlarının hiperüriseminin kontrast nefropati gelişimine olan etkisini inceledikleri başka bir çalışmanın alt analizinde, hipoalbumineminin kontrast nefropati gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteren bir faktör olduğu saptanmıştır (117). Deneysel olarak yapılan birkaç çalışmada, hipoalbuminemi durumunda NO sentezinin azaldığı ve vazokonstriksiyon artışı meydana geldiği, bu nedenle kontrast nefropati riskine neden olabileceği bildirilmektedir (106,107). Bu hipotezden yola çıkarak proteinürinin hipoalbuminemiye yol açarak kontrast nefropati

sıklığını arttırabileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamızda proteinüri düzeyi ≥ 1 gr/gün olan olgularda hipalbuminemik olanlarla olmayanlar arasında kontrast nefropati gelişim sıklığı açısından fark saptanmadı. Bu veri proteinürinin serum albumin düzeyinden bağımsız olarak kontrast nefropati riskini arttırabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 25 olguda 1 gr/gün'ün üzerinde proteinüri olduğu saptandı. Bu grupta 16 diyabetik olgudan 11 (%68.8) olguda, diyabetik olmayan 9 olgudan 5 (%55.6) olguda kontrast nefropatisi geliştiği saptandı ($p=0.67$), her iki grubun ortalama tGFH arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu. Rihal ve arkadaşlarının koroner anjiyografiye alınan 7586 hasta üzerinde yaptığı çalışmada serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin altında diyabetik hastaların non-diyabetiklere göre kontrast nefropati gelişim riski anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır (6), ancak bu çalışmada diyabetik olan ve olmayan hastaların ortalama serum kreatinin, albumin ve proteinüri düzeyleri belirtilmemektedir. Ogi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kontrast nefropati gelişen diyabetik hastaların hepsinin aşikar nefropatiye sahip olmaları, kronik böbrek hasarı ve tübüler hasar meydana getirmeden diyabetin kontrast nefropati gelişimine neden olmasının beklenmemesini destekler niteliktedir (10). Çalışmamızda elde edilen veriler proteinürinin diyabet varlığından bağımsız olarak kontrast nefropati gelişimi için risk faktörü olabileceğini desteklemektedir.

Literatürde kontrast nefropatisi patofizyolojisinde, kontrast maddenin tübüler hasara yol açarak akut böbrek yetmezliğine neden olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (32,33,45,46,47). Tübüler epitelyal hücre üzerinde kontrast madde toksisitesi, hücresel vakuolizasyon, interstisyel inflamasyon, sellüler nekroz gibi histopatolojik bulgular ile idrarda artmış enzim atılımının gösterilmesiyle desteklenmektedir (46,47,48). Bu tübüler hasarın direk sitotoksik etki dışında, oksijen radikalleri aracılığıyla olabileceğine dair veriler

de bulunmaktadır (49-51). Proteinürinin pek çok yolak ile ilerleyici böbrek hasarına yol açtığı düşünülmektedir (75-92). Tübüler hücrelerde proteinüri ile aktive olan Fas yolağı ve PPAR-gama aracılı apoptoz ile hücre kaybı geliştiğı bazı çalışmalarda tespit edilmiştir (99-101). Filtre edilen proteinlerin böbrek hasarına yol açmasında transkripsiyon faktörleri aracılığıyla yapımı artan inflamatuvar, vazoaktif ve fibrojenik genler, kompleman sistemi, tübüler hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, tübüler hücre apoptozunun rol oynadığı gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (122-130). Kontrast nefropatisi ve proteinüri tübüler hasara yol açabilmeleri nedeniyle ortak bir özellik sergilemektedir. Proteinüri nedeniyle meydana gelmiş olan tübüler hasara, kontrast madde maruziyeti ile daha fazla toksisite riski olabileceğı hipotezi ileri sürülebilir. Yapılan pek çok çalışmada kontrast madde toksisitesine bağılı olarak idrarda protein atılımı olabileceğı gösterilmiştir (11,118-122,130).

5.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya dahil edilen olgu sayısının az olması çalışmanın en büyük kısıtlılığını oluşturmaktadır. Çalışmada elde edilen sonuçların daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmaya dahil edilen olgular, kontrast nefropatisinin uzun dönem etkileri açısından takip edilememiştir.

Bu çalışmada kontrast madde maruziyetine neden olan prosedürlerin farklılığı çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Koroner anjiyografiye giren olgularda kontrast madde maruziyeti intraarteriyel iken, bilgisayarlı tomografi ile anjiyografilerde maruziyet intravenöz olarak meydana gelmiştir. Olgular açısından bu nedenle optimal standardizasyon sağlanamamıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde kontrast nefropati gelişiminin multifaktöriyel olduğu belirtilmektedir. Risk faktörü sayısı arttıkça kontrast nefropati gelişimine daha sık rastlanılmaktadır. Literatürde risk faktörü olarak kabul edilen kreatinin klirensi düşüklüğü ve kontrast madde miktarına ek olarak proteinüri de bağımsız bir risk faktörü olabilir. Bu çalışmada proteinüri ve kontrast nefropati arasında saptanmış olan ilişkinin daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Proteinüri miktarı 1 gr/gün'ün üzerinde ve özellikle glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk altında olan olgularda kontrast nefropati gelişimi için dikkatli olunmalıdır. Proteinürinin uygun tedavi seçenekleriyle kontrol altına alınması belirli bir hasta grubunda kontrast nefropati gelişiminin engellenmesine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

- 1.** Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
- 2.** Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* 2006; 354: 379-86.
- 3.** Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1393-9.
- 4.** McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
- 5.** Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Dangas G. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005; 67: 706-13.
- 6.** Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002; 105: 2259-64.
- 7.** Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B. Renal failure in 57925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; 70: 1811-7.
- 8.** Sheerin NS, Sacks SH. Chronic interstitial damage in proteinuria. Does complement mediate tubulointerstitial injury? *Kidney Blood Press Res.* 1999; 22: 47-52.

9. Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14: 43-52.
10. Ogi M, Iwase N, Kitamura T, Sawanobori T, Fujimaki S, Kuramochi M, Fujita T, Yokoyama H, Tomosugi N, Takabatake T. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1993; 35: 161-70.
11. Krusova D, Sevela K, Kralova D, Zak P, Olovska V. Risky medication and contrast media-induced nephropathy in patients with diabetes and hypertension. *Vnitr Lek*. 2006; 52: 1014-20.
12. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism — A critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 713-27.
13. Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125.
14. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 12-24.
15. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
16. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-52.
17. Manske CL, Sprafka JM, Strong JH, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
18. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-8.

- 19.** Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O'Neill WW. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1515-9.
- 20.** Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 59-65.
- 21.** Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, Bashore TM. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.
- 22.** Rudnick MR, Tumlin JA. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of radiocontrast media-induced acute renal failure. www.uptodate.com (26.07.2008)
- 23.** 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; 20: 1542-50.
- 24.** Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 14-22.
- 25.** Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 1:i6-11.
- 26.** Myers BD, Miller DC, Mehigan JT, Olcott CO 4th, Golbetz H, Robertson CR, Derby G, Spencer R, Friedman S. Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 1984; 73: 329-41.
- 27.** Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na⁺-K⁺-ATPase during ischemia. *Am J Physiol* 1992; 263:488-495.

- 28.** Fang LS, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 531-3.
- 29.** Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol.* 1977;12: 381-8.
- 30.** Caldicott WJ, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol.* 1970; 5: 539-47.
- 31.** van den Berk G, Tonino S, de Fijter C, Smit W, Schultz MJ. Bench-to bedside review: preventive measures for contrast-induced nephropathy in critically ill patients. *Crit Care.* 2005; 9: 361-70.
- 32.** Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT Jr, Womack KA, McCoy CD, Katholi CR, Moses HW, Mishkel GJ, Lucore CL. Nephrotoxicity from contrast media: Attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 17-22.
- 33.** Erley CM, Duda SH, Schlepakow S. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994; 45: 1425-31.
- 34.** Wang A, Holcslaw T, Bashore TM. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-80.
- 35.** Agmon, Y, Peleg H, Greenfield Z. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069-75.
- 36.** Moreau JF, Noel LH, Droz D. Proximal renal tubular vacuolization induced by iodinated contrast media, or so-called "osmotic nephrosis". *Invest Radiol.* 1993; 28: 187-90.

- 37.** Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol.* 1980;15: 54-60.
- 38.** Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005; 235: 843-9.
- 39.** Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int.* 1992; 41: 1008-15.
- 40.** Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol.* 1990; 258:115-120.
- 41.** Goodman AI, Olszanecki R, Yang LM, Quan S, Li M, Omura S, Stec DE, Abraham NG. Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast-induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins. *Kidney Int* 2007; 72: 945-53.
- 42.** Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295: 2765-79.
- 43.** Cirit M, Toprak O, Yeşil M, Bayata S, Postacı N, Pupim L, Esi E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2006; 104: 20-7.
- 44.** Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1237-42.
- 45.** Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320:143-9.

- 46.** Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41: 1274-9.
- 47.** Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 501-4.
- 48.** Arıcı M, Usalan C, Altun B, Erdem Y, Yasavul Ü, Turgan Ç, Kes S, Çağlar Ş. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int Urol Nephrol.* 2003; 35: 255-61.
- 49.** Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS Jr, Goldstein HH, Kassissieh SD, Libertino JA, Takacs FJ, D'Elia JA. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic nephropathy. *Ann Intern Med* 1977; 86: 56-9.
- 50.** Nikolsky E, Aymong ED, Dangas G, Mehran R. Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 1: 7-14.
- 51.** Van Praet JT, De Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007; 16: 336-47.
- 52.** Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001; 53: 341-5.
- 53.** Rose BD, Fletcher SW. Evaluation of isolated proteinuria in adults. www.uptodate.com (26.07.2008)
- 54.** Tryggvason K, Pettersson E. Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. *J Intern Med.* 2003; 254: 216-24.
- 55.** Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.

- 56.** Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994; 271: 275-9.
- 57.** Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:939-45.
- 58.** Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. 'Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia' (GISEN). *Kidney Int* 1998; 53: 1209-16.
- 59.** Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
- 60.** The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349:1857-63.
- 61.** Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
- 62.** Breyer JA, Bain RP, Evans JK, Nahman NS Jr, Lewis EJ, Cooper M, McGill J, Berl T. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 1851-8.

- 63.** Klahr S, Levey AS, Beck GJ. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
- 64.** Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A. Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-19.
- 65.** de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 82: 2309-20.
- 66.** Tarver-Carr M, Brancati F, Eberhardt MS, Powe N. Proteinuria and the risk of chronic kidney disease (CKD) in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 168-172.
- 67.** Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; 69: 1264-71.
- 68.** Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifiter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
- 69.** Wapstra FH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. Prognostic value of the short-term antiproteinuric response to ACE inhibition for prediction of GFR decline in patients with nondiabetic renal disease. *Exp Nephrol* 1996; 4: 47-52.

- 70.** Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: The neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 2254-61.
- 71.** Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992; 304:339-43.
- 72.** Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
- 73.** Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Ruggenti P, Remuzzi G, Levey AS: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1131-40.
- 74.** Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87.
- 75.** Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601-8.
- 76.** Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(11):2974.
- 77.** Abbate M, Benigni A, Bertani T, Remuzzi G. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14: 304-12.
- 78.** Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, Bruzzi I, Oldroyd S, Benigni A, Ronco P, Remuzzi G. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on

challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 934-41.

79. Wang Y, Chen J, Chen L, Tay YC, Rangan GK, Harris DC. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1537-45.

80. Tang S, Leung JCK, Abe K, Wah Chan K, Chan LYY, Mao Chan T, Neng Lai K. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2003; 111:515-27.

81. Yard BA, Chorianopoulos E, Herr D, van der Woude FJ. Regulation of endothelin-1 and transforming growth factor-beta1 production in cultured proximal tubular cells by albumin and heparan sulphate glycosaminoglycans. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1769-75.

82. Tang S, Sheerin NS, Zhou W, Brown Z, Sacks SH. Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 69-76.

83. Tang S, Leung JCK, Tsang AWL, Lan HY, Chan TM, Lai KN. Transferrin up-regulates chemokine synthesis by human proximal tubular epithelial cells: Implication on mechanism of tubuloglomerular communication in glomerulopathic proteinuria. *Kidney Int* 2002; 61: 1655-65.

84. Drumm K, Bauer B, Freudinger R, Gekle M. Albumin induces NF-kappaB expression in human proximal tubule-derived cells (IHKE-1). *Cell Physiol Biochem* 2002; 12: 187-96.

85. Wohlfarth V, Drumm K, Mildenerger S, Freudinger R, Gekle M. Protein uptake disturbs collagen homeostasis in proximal tubule-derived cells. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: 103-9.

86. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, Figliuzzi M, Bonazzola S, Morigi M, Remuzzi G. Protein overload stimulates RANTES production by proximal

tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney Int* 1998; 53: 1608-15.

87. Donadelli R, Zanchi C, Morigi M, Buelli S, Batani C, Tomasoni S, Corna D, Rottoli D, Benigni A, Abbate M, Remuzzi G, Zoja C. Protein overload induces fractalkine upregulation in proximal tubular cells through nuclear factor kappaB- and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathways. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2436-46.

88. Nakajima H, Takenaka M, Kaimori JY, Hamano T, Iwatani H, Sugaya T, Ito T, Hori M, Imai E. Activation of the signal transducer and activator of transcription signaling pathway in renal proximal tubular cells by albumin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 276-85.

89. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci* 2004; 117: 1281-3.

90. Brunskill NJ. Albumin signals the coming of age of proteinuric nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 504-5.

91. Schreiner GF. Renal toxicity of albumin and other lipoproteins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 369-73.

92. Kees-Folts D, Sadow JL, Schreiner GF. Tubular catabolism of albumin is associated with the release of an inflammatory lipid. *Kidney Int* 1994; 45: 1697-709.

93. Arıcı M, Brown J, Williams M, Harris KP, Walls J, Brunskill NJ. Fatty acids carried on albumin modulate proximal tubular cell fibronectin production: A role for protein kinase C. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1751-57.

94. Braun MC, Reins RY, Li TB, Hollmann TJ, Dutta R, Rick WA, Teng BB, Ke B. Renal expression of the C3a receptor and functional responses of primary human proximal tubular epithelial cells. *J Immunol* 2004; 173: 4190-6.

- 95.** Biancone L, David S, Della Pietra V, Montrucchio G, Cambi V, Camussi G. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1994; 45: 451-60.
- 96.** David S, Biancone L, Caserta C, Bussolati B, Cambi V, Camussi G. Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cell. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 51-6.
- 97.** Nangaku M, Pippin J, Couser WG. Complement membrane attack complex (C5b-9) mediates interstitial disease in experimental nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2323-31.
- 98.** Abbate M, Zoja C, Rottoli D, Corna D, Perico N, Bertani T, Remuzzi G. Antiproteinuric therapy while preventing the abnormal protein traffic in proximal tubule abrogates protein and complement-dependent interstitial inflammation in experimental renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 804-13.
- 99.** Nangaku M, Pippin J, Couser WG. C6 mediates chronic progression of tubulointerstitial damage in rats with remnant kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 928-36.
- 100.** Arici M, Chana R, Lewington A, Brown J, Brunskill NJ. Stimulation of proximal tubular cell apoptosis by albumin-bound fatty acids mediated by peroxisome proliferator activated receptor- γ . *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 17-27.
- 101.** Morais C, Westhuyzen J, Metharom P, Healy H. High molecular weight plasma proteins induce apoptosis and Fas/FasL expression in human proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 50-8.
- 102.** Tejera N, Gomez-Garre D, Lazaro A, Gallego-Delgado J, Alonso C, Blanco J, Ortiz A, Egido J. Persistent proteinuria up-regulates angiotensin II

type 2 receptor and induces apoptosis in proximal tubular cells. *Am J Pathol* 2004; 164: 1817-26.

103. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119-24.

104. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2003; 15: 18-22.

105. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1780-5.

106. Toprak O, Cirit M, Yeşil M, Bayata S, Tanrısev M, Varol U, Ersoy R, Esi E. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 819-26.

107. Vuong TD, Braam B, Willekes-Koolschijn N, Boer P, Koomans HA, Joles JA. Hypoalbuminaemia enhances the renal vasoconstrictor effect of lysophosphatidylcholine. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1485-92.

108. Ni Z, Vaziri ND. Downregulation of nitric oxide synthase in nephrotic syndrome: role of proteinuria. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1638: 129-37.

109. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983; 74: 243-8

110. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S. Radiocontrast-

associated renal dysfunction: Incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 49-58.

111. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-42.

112. Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 63-75.

113. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH, Bull DA, McIntyre KE, Bernhard VM, Misorowski RL. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy *J Surg Res.* 1992; 53: 317-20.

114. Katzberg RW, Barrett BJ. Risk of iodinated contrast material--induced nephropathy with intravenous administration. *Radiology.* 2007; 243: 622-8.

115. Lufft V, Hoogestraat-Lufft L, Fels LM, Egbeyong-Baiyee D, Tusch G, Galanski M, Olbricht CJ. Contrast media nephropathy: intravenous CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography in renal artery stenosis: a prospective randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 236-42.

116. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, DeFranco AC, Eagle KA, McGinnity JG, Patel K, Maxwell-Eward A, Bondie D, Moscucci M; Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1068-73.

117. Toprak O, Cirit M, Esi E, Postacı N, Yeşil M, Bayata S. Hyperuricemia as a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 67: 227-35.

118. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, Adam A, Lameire N, Tumlin JA, Davidson CJ. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel. executive summary. *Rev Cardiovasc Med.* 2006; 7: 177-97.

- 119.** Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 18; 98: 14-20.
- 120.** Fujisaki K, Kubo M, Masuda K, Tokumoto M, Hirakawa M, Ikeda H, Matsui R, Matsuo D, Fukuda K, Kanai H, Hirakata H, Iida M. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function *Clin Exp Nephrol.* 2003; 7: 279-83.
- 121.** Onuigbo MA, Onuigbo NT. Renal failure and concurrent RAAS blockade in older CKD patients with renal artery stenosis: an extended Mayo Clinic prospective 63-month experience. *Ren Fail.* 2008; 30: 363-71.
- 122.** Nicot GS, Merle LJ, Charmes JP, Valette JP, Nouaille YD, Lachâtre GF, Leroux-Robert C. Transient glomerular proteinuria, enzymuria, and nephrotoxic reaction induced by radiocontrast media. *JAMA.* 1984; 252: 2432-4.
- 123.** Erkan E, De Leon M, Devarajan P. Albumin overload induces apoptosis in LLC-PK(1) cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: 1107-14.
- 124.** Iglesias J, Abernethy VE, Wang Z, Lieberthal W, Koh JS, Levine JS. Albumin is a major serum survival factor for renal tubular cells and macrophages through scavenging of ROS. *Am J Physiol* 1999; 277: 711-22.
- 125.** Lee EM, Pollock CA, Drumm K, Barden JA, Poronnik P. Effects of pathophysiological concentrations of albumin on NHE3 activity and cell proliferation in primary cultures of human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 748–57.
- 126.** Jiang S, Wu MW, Sternberg P, Jones DP. Fas mediates apoptosis and oxidant-induced cell death in cultured hRPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 645-55.

- 127.** Largo R, Gómez-Garre D, Soto K, Marrón B, Blanco J, Gazapo RM, Plaza JJ, Egido J. Angiotensin-converting enzyme is upregulated in the proximal tubules of rats with intense proteinuria. *Hypertension*. 1999; 33: 732-9.
- 128.** Benigni A, Gagliardini E, Remuzzi A, Corna D, Remuzzi G. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents glomerular-tubule disconnection and atrophy in passive Heymann nephritis, an effect not observed with a calcium antagonist. *Am J Pathol* 2001; 159: 1743-50.
- 129.** Erkan E, Garcia CD, Patterson LT, Mishra J, Mitsnefes MM, Kaskel FJ, Devarajan P. Induction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: Roles of proteinuria and Fas-dependent pathways. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 398–407.
- 130.** Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats: Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-75.