

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ ŞÜPHESİ İLE
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ÇEKİLEN HASTALARDA
KONTRAST NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİNDE
PROFLAKTİK N-ASETİL SİSTEİN VE NAHCO₃
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Erkan ERDEM

Trabzon-2015

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ ŞÜPHESİ İLE
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ÇEKİLEN HASTALARDA
KONTRAST NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİNDE
PROFLAKTİK N-ASETİL SİSTEİN VE NAHCO₃
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Erkan ERDEM

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Süleyman TÜREDİ

Trabzon-2015

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen, kendilerinden bilimsel ve insani anlamda çok şeyler öğrendiğim ve tezimin hazırlanmasında çok değerli yardımları bulunan tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ' ye,

Tecrübe ve bilgi birikimi ile bana ışık tutan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ, Doç. Dr. Süha TÜRKMEN ve Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA ve Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN' e,

Tezimi hazırlarken bana yardım eden arkadaşlarımdan Dr. Ömer FAZLI, Dr. Özgen GÖNEN ÇEKİÇ, Dr. Havva S. VURAN, Dr. Melih İMAMOĞLU, Dr. Can E. ARGİN, Dr. Yasin EROL, Dr. Ömer BEKÂR, Dr. Nur B. KEHA, Dr. Vildan KARAHAN, Dr. Selen BAYRAK, Dr. Mustafa ÇİÇEK, Dr. Sinan PASLI, Dr. Metin YADİGAROĞLU, beraber görev yaptığım tüm hemşire, teknisyen ve sağlık personeli arkadaşlarıma, özellikle Dr. Olgun ÂŞIK' a teşekkür ederim.

Her türlü fedakârlığı sergileyerek bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama, bana her zaman destek olan hep arkamda duran eşim Ayfer ERDEM' e ve tezimi hazırlamak ve ders çalışmak için beni evden kaçirtan ama dünya tatlısı yavrularım, Fayiha Ceren, Ömer Taha ve Kübranur 'a ithafen...



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
GİRİŞ & AMAÇ	12
1.GENEL BİLGİLER	14
1.1.AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ (ABY)	14
1.2.KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ	15
1.2.1. Tanım	18
1.2.2. İnsidans	18
1.2.3. Kontrast Maddelerin Kimyasal Yapısı.....	19
1.2.4. Kontrast Maddelerin sınıflandırılması.....	21
1.2.5. Kontrast Maddenin Vücuttan Atılımı	23
1.2.6. Kontrast maddelerin yan etkileri.....	24
1.2.7. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezi	24
1.2.7.1. Vazokonstrüksiyon ve Hipoksi	25
1.2.7.1.1. Kortiko-Medüller Kan Akımında	
Bölgesel Azalma.....	25
1.2.7.1.2. Adenozin.....	26

1.2.7.1.3. Endotelin.....	26
1.2.7.1.4. Kalsiyum.....	27
1.2.7.1.5. Nitrik Oksit Ürünleri ve Vazodilatatör Prostoglandinlerde Azalma.....	28
1.2.7.2. İmmünolojik Değişiklikler	28
1.2.7.3.. Direkt Tubuler Toksisite.....	29
1.2.7.3.1. Reaktif Oksijen Ürünleri ve Doğrudan Nefrotoksisite	29
1.2.7.4. Apoptozis	29
1.2.7.5. Tubüler obstrüksiyon	30
1.2.8. Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri	30
1.2.8.1. Diabetes Mellitus.....	32
1.2.8.2. Kronik Böbrek Hastalığı	33
1.2.8.3. Konjestif kalp yetmezliği ve Kardiyak Şok ve Myokard enfarktüsü.....	33
1.2.8.4. Dehidratasyon – Hipovolemi –Hipotansiyon	34
1.2.8.5. Anemi ve kan kaybı.....	35
1.2.8.6. Hipertansiyon	35
1.2.8.7. Multiple Myelom.....	35
1.2.8.8. Hiperkolesterolemi	35
1.2.8.9. Renal ve periferik arter hastalığı	35
1.2.8.10. Nefrotoksik ajan kullanımı	36
1.2.8.11. Hiperürisemi.....	36
1.2.8.12. Tek böbrek.....	36
1.2.8.13. Renal Transplantasyon	36

1.2.8.14. İleri yaş	36
1.2.8.15. Karaciğer yetersizliği.....	37
1.2.8.16. Sepsis.....	37
1.2.8.17. Cinsiyet.....	37
1.2.9. KMN' nin Önlenmesine Yönelik Koruyucu Girişimler.....	38
1.2.9.1. Hidrasyon	39
1.2.9.1.1. Sodyum bikarbonat tedavisi	40
1.2.9.2. Renal Vazokonstrüksiyonun İnhibisyonu.....	40
1.2.9.2.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)	40
1.2.9.2.2. Dopamin	41
1.2.9.2.3. Fenoldopam	41
1.2.9.2.4. Atriyal Natriüretik Peptit (ANP)	41
1.2.9.2.5. Adenozin Antagonistleri.....	42
1.2.9.2.6. Endotelin Reseptör Antagonistleri.....	42
1.2.9.2.7. Prostaglandin E1 (PGE).....	42
1.2.9.3. Anti-oksidan Tedavi	42
1.2.9.3.1.N-Asetilsistein (NAC)	42
1.2.9.3.2. Askorbik asit	43
1.2.9.4. Diüretikler	44
1.2.9.5. Statinler	44
1.2.9.6. Nebivolol	44
1.2.9.7. Streoid	45
1.2.9.8. KM sonrası Hemodiyaliz (HD) /Hemofiltrasyon (HF)	45

1.2.9.9. Deneysel ajanlar	45
1.2.10. Klinik özellikler	45
1.2.11. Akut Böbrek Yetersizliğinde Erken Tanıda Biyolojik Belirteçler	47
1.2.12. Tedavi.....	47
1.2.13. Prognoz	47
1.3. AKUT PULMONER EMBOLİ	48
1.3.1. Giriş.....	48
1.3.2. Epimiyoloji ve mortalite	48
1.3.3. Patofizyoloji	48
1.3.4. Risk Faktörleri.....	49
1.3.5. DVT.....	50
1.3.6. Klinik.....	51
1.3.7. Tanısal Yaklaşım ve Tetkikler	51
1.3.7.1. Birinci Basamak Tanısal Testler	51
1.3.7.2. İkinci Basamak Tanısal Testler	52
1.3.8. Klinik Risk değerlendirmesi	53
1.3.9. Sınıflama	54
1.3.10. Tanı ve Tedavi Algoritması.....	56
2. GİRİŞ	61
2.1. Altyapı	61
2.2. Çalışmanın Önemi	61
2.3. Çalışmanın Amacı.....	62
3. MATERYAL & METOD	63
3.1. Çalışma Dizaynı ve Planı	63
3.2. Katılımcı Seçimi	63
3.3. Girişimler.....	64
3.4. BTPA.....	64
3.5. Klinik İzlem.....	65

3.6. Ölçüm Sonuçları	65
3.7. Birincil Sonuçların Analizi	66
4. SONUÇLAR	68
4.1. Çalışma Hasta Özellikleri	68
4.2. Ana Sonuçlar	68
5. TARTIŞMA	81
5.1. Kısıtlamalar	84
5.2. Sonuç	85
6. ÖZET	86
7. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	87
8. KAYNAKLAR	88

KISALTMALAR

ABY :	Akut Böbrek Yetmezliği
ANP :	Atriyal Natriüretik Peptid
BNP :	B-tip Natriüretik Peptid
BTPA :	Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiografi
DM :	Diyabetes Mellitus
EKG :	Elektrokardiografi
IV :	İntravenöz
KBH :	Kronik Böbrek Hastalığı
KKB :	Kalsiyum Kanal Blokörü
KM :	Kontrast Madde
KMN :	Kontrast Nefropati
NAC :	N – asetil sistein
NaHCO ₃ :	Sodyum Bikarbonat
NSAİİ :	Non Streoid Antiinflamatuvar İlaç
PE :	Pulmoner Emboli
PGE1 :	Prostaglandin E1
SF :	Normal Salin
VTE :	Venöz Tromboembolizm

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.	RIFLE Sınıflaması	15
Tablo 2.	KIDGO ABY Evrelemesi	16
Tablo 3.	Prerenal ABY nedenleri	16
Tablo 4.	Renal ABY nedenleri	17
Tablo 5.	Postrenal ABY nedenleri	18
Tablo 6.	KM'lerin Kimyasal Yapıları ve fizyokimyasal özellikleri	23
Tablo 7.	KM yan etkileri	25
Tablo 8.	KMN Risk Faktörleri	32
Tablo 9.	KMN riskini artıran ilaçlar	38
Tablo 10.	KMN engellenmesine ilişkin öneriler	46
Tablo 11.	VTE hasta ile ilişkili risk faktörleri	50
Tablo 12.	Wells Yöntemine Göre Pulmoner Emboli'de Klinik Skorlaması	53
Tablo 13.	Güncellenmiş Genevre Skoru	54
Tablo-14.	Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (sPESI) Parametreleri	55
Tablo 15.	ESC risk sınıflaması	56
Tablo 16.	Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri	71
Tablo 17.	İlaç gruplarına göre KMN, orta derece renal hasar, ciddi renal yetmezlik ve hastane içerisinde mortalite oranlarının dağılımı	74
Tablo 18.	KMN gelişimine göre hastaların bazal kreatinin, BUN, GFR ve Mehran skorlarının karşılaştırılması	75
Tablo 19.	Mehran skoru ile <5, 6-10, 11-15 ve >16 olarak oluşturulan alt-gruplardaki hastaların ilaç gruplarına göre dağılımları	76
Tablo 20.	GFR ile <20, 20-40, 40-60 ve >60 olarak oluşturulan alt gruplardaki hastaların ilaç gruplarına göre dağılımları	77
Tablo 21.	Çok değişkenli regresyon analizi sonuçları	77
Tablo 22.	İlaç gruplarından bağımsız olarak tüm çalışma popülasyonunda KMN gelişimi için muhtemel eşik değerler ve bu değerlere ait sensitivite, spesifite, NPV ve PPV değerleri	78
Tablo 23.	Mortal seyreden hastaların klinik özellikleri	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KM kimyasal Yapısı-1	20
Şekil 2. KM kimyasal Yapısı-2	20
Şekil 3. KMN Patogenezisi	27
Şekil 4. Mehran risk skoru	34
Şekil 5. Yüksek Riskli PTE Şüphesi (Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği Klinik Tablo) bulunan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma	58
Şekil 6. Şok ve Hipotansiyon Olmaksızın PTE Şüphesi Olan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma	59
Şekil 7. Akut PTE şüphesi İle Başvuran Hastada Hemodinamik ve Laboratuvar Parametrelerine Göre Tedavi Algoritması	60
Şekil 8. Çalışmaya kaydedilen hastaların akış diyagramı	70
Şekil 9A. Tüm çalışma popülasyonunun Bazal kreatinin ROC eğrisi.	79
Şekil 9B. Tüm çalışma popülasyonunun Bazal GFR ROC eğrisi.	79
Şekil 9C. Tüm çalışma popülasyonunun Mehran Skor ROC eğrisi.	79

GİRİŞ ve AMAÇ

Giriş

Kontrast madde nefropatisi (KMN) tanımlanabilir başka bir neden olmaksızın kontrast maddeye (KM) maruziyet sonrası 48 saat içinde yeni başlayan veya artan renal disfonksiyon veya yetmezlik şeklinde tanımlanır. Çoğu vakada kontrast sonrası 24-48 saatte oluşur ve bazal kreatinin seviyesinde kontrast kullanımı sonrası %25'ten fazla artış veya $>0.5\text{mg/dL}$ artış ile tanısı koyulur (1). Hastane nedenli KMN renal yetmezliğin önemli nedenlerinden birisidir ve daha önceki çalışmalar, intravenöz kontrast maddeler akut böbrek yetmezliği nedenlerinin %11-14.5' dan sorumlu olduğunu göstermiştir (2).

Yapılan çalışmalara göre en sık KMN ile ilişkili radyodiagnostik prosedürler koroner anjiyografi ve kontrastlı bilgisayar tomografisidir (BT). Acil servislerde tanısal amaçlı BT kullanım sıklığı hızla artmaktadır. Özellikle, kontrast verilerek uygulanan spiral bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi işlemi (sBTPA) acil servislerde akut pulmoner emboli şüpheli hastaların yönetiminde standart tanısal yaklaşımlardan biri olmuştur (3,4).

Çalışmanın Önemi

Mevcut tanısal yaklaşım stratejileri ve algoritmeler BTPA kullanımı hakkında belli bir düzenlemeler getirmektedir. Buna karşın, pulmoner emboli şüpheli hasta sayısının çokluğu ve hastalığın ani ölüm gibi dramatik sonuçları nedeniyle, BTPA bu tanıyı atlamak istemeyen acil doktorları tarafından acil serviste en sık başvuru alan tanısal prosedürlerden birisi haline almıştır (5). Acil serviste hızla artan BTPA kullanımına ve bunu destekleyen acil servis kökenli çok sayıda araştırmaya rağmen, BTPA sırasında verilen kontrast madde ile ilişkili ortaya çıkabilecek KMN sıklığı ve önlem stratejilerinin etkinliği hakkında çok sınırlı sayıda bilgi ve araştırma mevcuttur. KMN gelişimini önceden tahmin edebilmek için geliştirilmiş risk skorlamalarını acil koşullarında gerçekleştirebilmek zor olabileceği gibi bu risk

skorlamalarının acil koşullarda geçerliliği konusunda da tam bir fikir birliğinin olduğunu söylemek mümkün değildir. KMN önlemeye yönelik tavsiyeler veren rehberler acil durumları ve acil kontrast kullanımı konusunda net ifadeler kullanmamaktadırlar. KMN'yi önlemek için intravenöz sıvı verilerek hidrasyon dışında birlik sağlanan ve önerilen optimal bir strateji olmadığı gibi, direkt olarak PE şüphesi ile BTPA yapılan hastalarda KMN nlemede hidrasyon dahil olmak üzere farmakolojik profilaksi seçeneklerinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada bulunmamaktadır.

Çalışmanın Amacı

Bütün bu belirsizlerinden dolayı acil serviste pulmoner emboli şüpheli hastalara çekilen BTPA sonrası KMN gelişimini nlemede N-asetilsistein+ normal salin, sodyum bikarbonat (NaHCO₃)+ normal salin ve I.V. normal salin profilaksisi protokollerinin karşılaştırılmasını planladık.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

ABY klinik tıpta yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili sık görülen ve potansiyel olarak yıkıcı etkileri olan bir problemdir (6,7). Yapılan çalışmalarda ABY oranının %1-25 arasında olduğu belirtilmiştir (8,9,10).

ABY ‘ ne neden olan etkenleri fazlalığı ve ABY’ nin şiddeti ve tedavisindeki farklılıklar ABY için genel bir tanım yapılmasına engel olmuştur. İlk olarak 2004 yılında Akut Dializ Kalite Girişimi (ADQI) tarafından ABY için “RIFLE” sınıflandırması yapılmıştır (11). RIFLE kriterleri böbreğin risk durumunu (R: risk), böbrek hasarını (I: injury), böbrek yetmezliğini (F: failure), (L: loss of renal function), ve son dönem böbrek hastalığını (E: end-stage kidney disease) belirlemektedir. (Tablo 1). RIFLE sınıflandırması birçok klinik çalışmada başarı ile kullanılmıştır.

The Acute Kidney Injury Network (AKIN) ise ABY’ ni 48 saat içinde serum kreatinin konsantrasyonunun başlangıç değerinden 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$) veya daha fazla artışı ya da serum kreatinin % 50 artması (bazale göre 1,5 artış) veya idrar çıkışında azalma (6 saatte 0,5 ml/kg. daha az idrar çıkışı) olarak tanımlamıştır (12). Son olarak the Kidney Disease/Improving Global Outcomes (KDIGO) grubu ABY tanımını revize etmiş ve AKIN kriterlerine ek olarak serum kreatinin ve idrar çıkışına göre evreleme yapmıştır. (Tablo 2) KDIGO akut böbrek yetmezliği için profilaksi ve tedavi önerileri de yapmıştır (13) .

Akut böbrek yetmezliği nedenleri tablo halinde aşağıda sıralanmıştır. (Tablo 3-4-5)

1.2.Kontrast Madde Nefropatisi

Klinik uygulamalarda tanı ve girişimsel işlemlerde KM kullanımı giderek artmaktadır. Bu durum iatrojenik olarak böbrek fonksiyonlarında bozulmaya ve kontrast madde nefropatisi (KMN) insidansında ve sıklığında artışa yol açmaktadır. KM’ ler hastane kaynaklı böbrek yetmezliğinin %11 sebebidir. Renal

perfüzyon bozukluğu ve nefrotoksik ilaçlardan sonra hastane kaynaklı böbrek yetmezliğinin 3. en sık sebebidir (14).

Tablo 1. RIFLE Sınıflaması

RIFLE kategorisi	GFH kriterleri	İdrar çıkarma kriterleri
Risk (R: risk)	Kreatinin artışı X 1,5 veya GFH azalması > %25	İdrar çıkışı < 0,5 mL/kg/saat X 6 saat
Hasar (I: injury)	Kreatinin artışı X 2 veya GFH azalması > %50	İdrar çıkışı < 0,5 mL/kg/saat X 12 saat
Yetmezlik (F: failure)	Kreatinin artışı X 3 veya GFH azalması >%75 veya Kreatinin> 4 mg /dL(akut yükselme> 0,5 mg/dL)	İdrar çıkışı < 0,3 mL/kg/saat X 24 saat (oligüri) veya anüri X 12 saat
Kayıp (L: loss of renal function)	Kalıcı ABY: tüm renal fonksiyonların kaybı > 4 hafta	
Son dönem böbrek yetmezliği (E: end-stage kidney disease)	Kalıcı ABY nin 3 aydan fazla devamı	

ABY: akut böbrek yetmezliği, GFH: glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 2. KIDGO ABY Evrelemesi

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazalin 1,5–1,9 katı veya X0.3 mg/dl (X26.5 mmol/l) artış	0.5 ml/kg/h X 6–12 saat
2	Bazalin 2,0–2,9 katı artış	0.5 ml/kg/h > 12 saat
3	Bazalin 3,0 katı artış veya serum kreatininin 4.0 mg/dl (353.9mmol/dl) ye yükselmesi veya böbrek değişim tedavisinin başlaması veya 18 yaş üstü hastalarda GFR' nin 35 ml/dk/1.73'e düşmesi	0.3 ml/kg/h X 24 saat veya > 12 saat anüri

Tablo 3. Prerenal ABY nedenleri

Hipovolemi
Gastrointestinal: alım azlığı, kusma ve ishal
Farmakolojik: diüretikler
Üçüncü boşluk
Deriden kayıp: ateş, yanık
Diğer: hipoaldosteronizm, tuz kaybettiren nefropati, postobstrüktif diürez
Hipotansiyon
Septik vazodilatasyon
Hemoraji
Azalmış kardiyak debi: iskemi/infarkt, kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopati, tamponad
Farmakolojik: β -bloker, Ca kanal blokeri, diğer antihipertansif ilaçlar
Yüksek debili yetmezlik: tiroksikoz, tiamin eksikliği, Paget hastalığı, arteriyovenöz fistül
Renal arter ve küçük damar hastalığı
Emboli: trombotik, septik, kolesterol
Tromboz: ateroskleroz, vaskülit, Orak hücreli anemi
Disseksiyon
Farmakoloji: NSAİİ, Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Anjiotensin reseptör blokeri

Siklosporin ve takrolimus

Tablo 4. Renal ABY nedenleri

Tübüler Hastalıklar
İskemik akut tübüler nekroz
Nefrotoksinler: aminoglikozid, RADYOKONTRAST MADDELER , sisplatin, amfoterisin B, hem pigmentleri (rabdomiyoliz, masif hemoliz)
Obstrüksiyon: ürik asit, kalsiyum oksalat, miyelom hafif zincirleri, amiloid
Farmakolojik: sülfonamid, triamteren, asiklovir, indinavir
İntersitisyel hastalıklar
Akut intersitisyel nefrit: genelde ilaç reaksiyonu (NSAİİ, diüretikler, fenitoin, allopurinol,
İnfeksiyon: bilateral piyelonefrit, Lejyoner hastalığı, hantavirüs enfeksiyonu
İnfiltratif hastalık: sarkoidoz, lenfoma
Otoimmün hastalık: sistemik lupus eritematozus
Toksikolojik: kontrast madde (KM), aristoloçik asit
Glomerüler hastalıklar
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit, Goodpasture sendromu, Wegener granulomatozu, Henoch-Schönlein purpura, sistemik lupus eritematozus, membranoproliferatif glomerulonefrit
Küçük damar hastalıkları
Mikrovasküler tromboz: preeklampsi, hemolitik üremik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik trombositopenik purpura, vaskülit

Tablo 5. Postrenal ABY nedenleri

Üreter ve Mesane Çıkışı
Anatomik malformasyonlar: üretral atrezi, meatal darlık, üretral valf, fimozis veya üretral striktür (erkeklerde)
Nörojenik mesane: diabetes mellitus, spinal kord hastalığı, multipl skleroz
Parkinson hastalığı; farmakolojik: antikolinerjikler, βadrenerjik antagonistler, opiatlar
Benign prostat hipertrofisi
Prostat, mesane, serviks ve kolon kanserleri
Tıkanmış kateterler
Üreter
Anatomik malformasyonlar: vezikoüreteral reflü, üreterovesikal bileşke tıkanıklığı, üreterosel, megaüreter sendromu, retrokaval üreter
Tümör: üreter, uterus, prostat, mesane, kolon, rektum kanserleri; retroperitoneal lenfoma, uterin leiomyom
Retroperitoneal fibrozis: idiyopatik, tüberküloz, sarkoidoz, metilsergid, propranolol
Striktür: tüberküloz, radyasyon, şistosomiyazis, NSAİİ
Taş, ürik asit kristalleri
Papiller nekroz: orak hücreli anemi, diabetes mellitus, piyelonefrit
Diğer: aort anevrizması, gebe uterus, inflamatuvar barsak hastalığı, kan pıhtısı, travma, kazara cerrahi ligasyon Retroperitoneal tümör
Genitoüriner kanalın herhangi bir yerinde
Travma

1.2.1. Tanım

KMN tanısının üç komponenti vardır; serum kreatinin seviyesinde bazal değere kıyasla kesin ya da rölatif olarak artış, bu yükselme ile KM alımı arasında ilişki olması ve renal yetmezliği açıklayabilecek alternatif tanıların (örneğin kolesterol embolisi) dışlanması. Günümüzde en yaygın kullanılan tanım KM'ye maruz kalımdan sonraki ilk 48-72 saat içinde serum kreatinin seviyesinin bazal seviyeye göre %25 ya da 0,5 mg/dL veya daha fazla artış gözlenmesidir (15).

1.2.2. İnsidans

KMN görülme sıklığı, risk faktörleri, kullanılan KM'nin fiziksel ve kimyasal özelliklerine, hacmine, işlem öncesi uygulanan hidrasyon gibi koruyucu tedbirlere bağlı olarak değişmektedir. Bir çalışmada tüm popülasyonda KMN insidansı %0,6 - 2,3 olarak bulunmuştur (16) (17). Mayo klinikde 7586 hastalık bir çalışmada koroner arter perkütan girişimleri sonrası KMN gelişim sıklığı %3,3 olarak raporlanmıştır

(18). 1826 hastalık başka bir çalışmada perkütan koroner angiografi sonrası KMN oranı %14,5 bulunmuştur (19). Her iki çalışmada diyaliz gerektiren KMN oranı sırasıyla %0,7 ve %0,3 olarak izlenmiştir. Yine bir çalışmada akut myokard enfarktüsü geçirmiş ve tedavi için primer PTKA yapılan hastalarda KMN insidansı daha yüksek %19 saptanmıştır (20). Kontrastlı bilgisayar tomografi sonrası KMN insidansı %0.5- 5.5 bulunmuştur(21,22). Hastanede yatan ve KM' li girişim uygulanan 16000 hastalık retrospektif bir çalışmada 183 hastada KMN gelişmiş ve bunların yatış süresince ölüm oranı % 34 saptanmış iken KMN gelişmeyen hastalarda ise ölüm oranı %7 olarak saptanmıştır (23). Diyaliz gerektiren KMN olgularında bir yıllık ölüm oranı % 45,2 saptanmıştır (24).

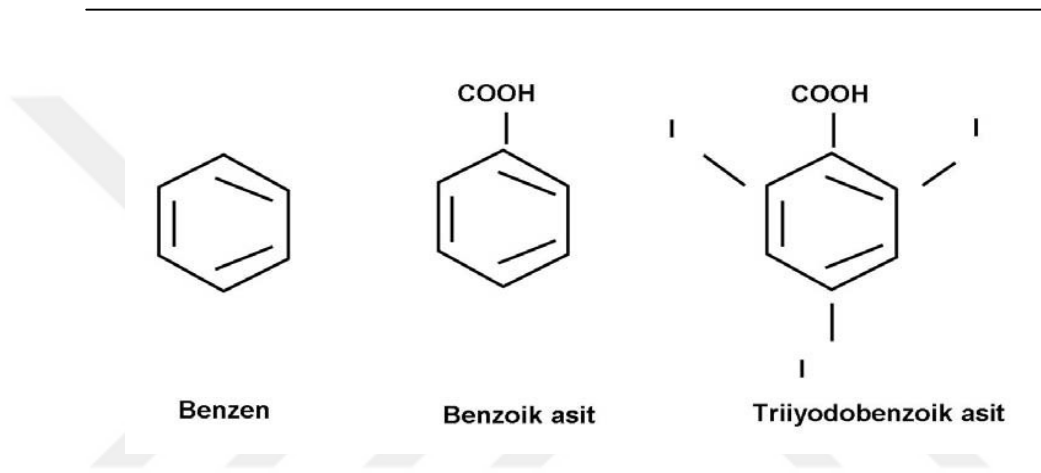
Günümüzde KMN sıklığı hastalığın öneminin anlaşılması, daha iyi profilaksi yöntemlerinin bulunması ve daha az nefrotoksik KM kullanımı sayesinde % 10 seviyesine düşürülmüştür. Buna rağmen KM kullanımını gerektiren prosedürlerin artması nedeni ile fazla miktarda KMN olgusuna rastlanmaktadır.

1.2.3.Kontrast Maddelerin Kimyasal Yapısı

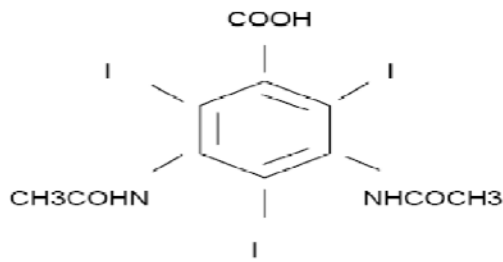
KM yapısında iyot atomları, iyonize karboksil grubu, sodyum meglumin, ve hidroksil grupları içerir(25,26). Kontrast maddelerin kimyasal temelini benzen halkası oluşturmuş olup Alman kimyacı Friedrich August Kekule tarafından keşfedilmiştir. Konvansiyonel iyonik bileşiklerin katyon tarafı sodyum veya meglumin (metil-glukamin), anyon tarafı 3 iyot bağlı benzoat tuzları şeklindedir. Yapısında 6 karbon atomu bulunan Benzen halkasının 1. karbon atomuna karboksil grubu (-COOH) bağlanmasıyla benzoik asit oluşur. Ardından 2, 4, 6 no'lu karbonlara birer iyot (= I) atomu bağlanır ve triiyodobenzoik asit oluşur (Şekil 1). Geriye kalan R3 ve R5 karbon köklerine bağlanacak olan yapılar KM'nin karakteristik özelliklerini verir. Ancak bu yapılar muhakkak amin (=NH) grubu taşımalıdır. R3 ve R5'e bağlanan yan zincirler toksisiteyi düşürdüğü gibi eriyebilirliği artırır. Amin grubu olmadan benzen halkasına üç iyot bağlanması imkansızdır ve toksikdir. (Şekil 2). Asitlerin diğer maddelerle yaptıkları bileşiklere tuz adı verilir. Aminotrizoik asitde olduğu gibi KM' nin suda çözünür bir yapı kazanması için Na ya da Meglumin ile tuz oluşturması gerekir. Bu tuz meydana gelirken karboksil (=COOH) grubundaki H atomu ile Na ya da meglumin arasında

iyonik bağ oluşur. Bu nedenle bu gruptaki KM'lere iyonik KM denir. Yan zincir olarak diatrizoat, iotalamat ve sodyummeglumin tuzlarının kullanım açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur. Meglumin Na' a göre daha toksik ve visközdür. Ürografi için sodyum tuzları, serebral anjiyografi için meglumin tuzları fazla olan, kardiak kullanımlarda ise eşit oranlarda karışımlar içeren KM tercih edilir. Bağlanan gruba göre bu bileşikler jenerik isimler alırlar(27,28).

Şekil 1. KM kimyasal Yapısı-1



Şekil 2. KM kimyasal Yapısı-2

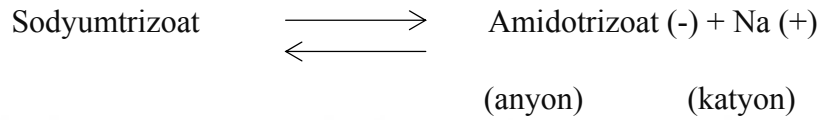


Triiyodobenzoik asit yapısına bağlanmış amin grupları. Üç iyot atomu içerdiği için monomer olarak adlandırılır. Tuz oluşturmadan suda çözünemez.

Osmolarite: Bir litre suda bulunan çözünmüş partikül sayısıdır. Sayısal bir değerdir bileşiğin özelliklerinden etkilenmez.

Ayrışma: Tuzlar eriyik halinde değilse, çoğu kez katı kristalize maddelerdir. Bu tür tuzlar suda çözüldükleri zaman tuzu oluşturan iyonlar, araya çözücünün (solvent) yani suyun girmesi ile birbirlerinden uzaklaşırlar. Bu fenomene 'ayrışma' denir (27).

AYRIŞMA



Yukarıdaki ayrışma denkleminde anlaşılacağı üzere katyonlar (Na ya da Meglümün) iyot atomu taşımadıkları için kontrastlanmaya etkisizdirler. Aynı zamanda da ortamın elektriksel dengesini bozabilir ve ortamda osmolar yük oluştururlar. Kalbin iletim sistemi ve nöronlar gibi pek çok hücre iyonik KM'lerin ortamın elektriksel dengesini bozmasından etkilenirler. Bu durum literatürde çok kez rastlanan iyonik KM'lerin aritmi yapıcı etkisinin başlıca sorumlusudur(29,30).

Aktivite Oranı: KM yapısındaki iyot atomu sayısı ile radyoopasitesi doğru orantılıdır. İdeal bir KM'nin radyoopasitesi yüksek, osmolaritesi düşük olmalıdır. Bu nedenle bir KM'yi değerlendirmede moleküldeki iyot atomlarının sayısının, solüsyondaki parçacık sayısına oranı temel ölçüttür. Bu oran aktivite oranı olarak isimlendirilir. Geleneksel iyonik monomerlerde bu oran 3/2 iken (3 iyot/1 anyon+1 katyon), non-iyonik monomerlerde 3/1 dir(27,28).

1.2.4. Kontrast Maddelerin Sınıflandırılması

KM'ler ilk kez 1923 yılında Sicard ve Forestier tarafından uygulanmıştır. (31) İnsan vücudundaki pek çok yapının X ışınlarını birbirlerine yakın oranda soğurması nedeniyle grafide bu yapıların birbirlerinden ayırt edilmelerini güçleştirmektedir. Vücut boşluklarını KM ile doldurmak yapıların radyografik olarak görünür hale gelmeleri sağlanmıştır. KM'ler bu işlemi X ışınlarını emerek yaparlar. Bu olaya X ışını atenüasyonu denilir. Bu etkiyi sağlayan KM'lerin yapısındaki iyot atomudur. İyot atomu sayısı kontrastlanma ile doğru orantılıdır. KM yapısındaki yan zincirler

molekülün suda erirliğini, akıcılığını, dağılımını, atılımını ve organizmanın bu maddelere karşı tepkisini belirler (27).

İlk olarak 1978 yılında non-iyonik KM olan metrimazide (Amipaque®) A.B.D. 'lerinde onam almış ve kullanılmaya başlanmıştır (32).

Kontrast maddeler osmolitelerine göre üçe ayrılır.

- (1) **Yüksek osmolar KM:** İyot atomlarının çözünmeyen parçacıklara oranı 1,5 (3 : 2). Osmolaliteleri 1500 - 2000 mOsm/kg arasında değişir. İlk kuşak KM olarak adlandırılırlar. İyonik monomerlerdir. (örn. Diatrizoyik asit) iyot taşıyan ilk karbon atomuna iyonik karboksil grubu bağlanmıştır.
- (2) **Düşük Osmolar KM:** İkinci kuşak KM'lerdir. Oranı 3'dür. Osmolaliteleri 600-1000 mOsm/kg arasındadır ve 300 mg/ml iyot içerir. İyonik veya non-iyonik olabilirler.
- (3) **Izo-Osmolar KM:** Üçüncü kuşak KM'lerdir. Oran 6'dır. Plazma ile eşit osmolalitededir (280–290 mOsm/kg). Dimerler ile birbirine bağlanarak 2 KM yüksek viskoziteye sahip olurlar. Bu grupta intravasküler yolla kullanılan tek KM iodixanol (Visipaque®) 'dur(33,34).

Genel olarak osmolalite düşüğe viskozite artmaktadır. Viskozitedeki bu artış yüksek doz KM nedeniyle gelişen problemlerin önüne geçmektedir (35). Suda eriyen iyotlu KM' ler tablo 6' da gösterilmiştir. Yüksek ozmolar kontrast madde ve düşük ozmolar kontrast maddeler KMN oranları açısından pek çok çalışmada karşılaştırılmıştır (36,37).

Koroner angiografide kullanılan KM' lerin osmalalitelerinin kıyaslandığı çalışmaların metaanalizinde ozmolalitesi 800 mOsm/kg'ın altında olan KM' lerin KMN patogenezisinde daha düşük rol oynadığı belirtilmiştir (38,39). Bir başka metaanalizde düşük osmolar KM'lerin yüksek osmolar KM'lere göre daha az nefrotoksik olduğu belirtilmiştir. Bu toksisitenin böbrek hasarı mevcutiyyetinde daha da fazla olduğunu belirtilmiştir (40). Bruce ve arkadaşlarının yürüttüğü 11,588 hastalık geriye dönük çalışmada izo-osmolar KM ve kontrol grubu arasında KMN açısından anlamlı fark bulunmamıştır ve düşük osmolar grupta serum kreatinin düzeyi 1,8mg/dl üzerinde KMN insidansının anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (41).

Günümüzde otoriteler intravenöz düşük osmolar KM'nin nefrotoksikite için risk faktörü olduğunu ancak serum kreatinin düzeyi $<1,5$ mg/dL veya eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m² olan hastalar için risk oluşturmadığında hemfikirlerdir (42).

1.2.5. Kontrast Maddenin Vücuttan Atılımı

KM'ler vücuttan karaciğer veya böbrek yolu ile atılmaktadır. Karbon atomuna bir ek bağlanmış olan KM'ler böbrekten atılır. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda KM yarı ömrü yaklaşık 2 saat olup, 4. Saatte KM 'nin %75'i vücuttan atılmış olurken böbrek yetmezliği olan bireylerde bu süre günlerce olabilmektedir. Saat sonra verilen kontrast maddenin % 98'i vücudu terk eder. KM 5. karbon atomunda herhangi bir grup bağlı değilse KM plazma proteinlerine bağlanarak karaciğer yoluyla vücuttan atılırlar. Bu durum özellikle biliyer sistem görüntülenmesinde avantaj sağlamaktadır (43).

Tablo 6. KM'lerin Kimyasal Yapıları ve fizyokimyasal özellikleri

İyonite	Kimyasal yapı	Osmotik sınıf	Jenerik adı	Osmolalite (mOsm/kg)	Viskozite (20°C)	Viskozite (37°C)
İyonik	Monomer	Yüksek Osmolar	Diatrizoate, Meglumine (Renografin, Conray, Hypaque®)	1400–1800	6	4
	Dimer	Düşük Osmolar	Ioxaglate (Hexabrix®)	600	15	8
Non-iyonik	Monomer	Düşük Osmolar	Iohexol (Omnipaque®), Iopamidol (Isovue®) Ioversol (Optiray®) Iopromide (Ultravist®)	600–850	9–21	5–10
	Dimer	Izo-Osmolar	Iodixanol (Visipaque®)	280	27	12

1.2.6. Kontrast maddelerin yan etkileri:

KM'ye bağlı yan etkilerin, özellikle hiperosmolaliteye bağlı olduğu inanılır. KM'ye bağlı yan etkiler 2 kategoride incelenir; acil reaksiyonlar ve geçilmiş reaksiyonlar. (31)Acil reaksiyonlar KM verildikten 1 saat içinde gözlenirken geç reaksiyonlar 1 saat ile 7 gün arasında görülür (44).

En sık dermatolojik yan etkiler görülür. Bunların %70'i kaşıntı ve ürtikeryal döküntüdür (45). Sistemik yan etkiler bulantı- kusma, başağrısı, kolda ağrı'dır (35). Akut dönemde flashing gözlenebilir. Ayrıca ekzantam, eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, Graft versus host disease vakaları da bildirilmiştir (46,47). Kardiyak acil yan etkiler kardiyovaskuler şok, aritmiler ve kardiyak arrest, Kounis Sendromu olarak belirtilmiştir(29,30). Nadiren KM kullanımına bağlı olarak tromboembolik komplikasyonlar meydana gelebilir (48,49,50).

Non iyonik düşük osmolar Km'lerin hemodinamik ve elektrofizyolojik yan etkileri daha düşüktür (51). KM' ye bağlı yan etkilerin oranı %1-12 arasındadır ve şiddetli yan etkiler olguların sadece % 0.01- 0,2'ni oluşturmaktadır(45,52,53). KM'ye karşı allerjik reaksiyonlar gelişen hastaların % 2,5-44 ünde bu reaksiyonlar tekrarlayabileceğinden bu hastalara işlem öncesi profilaktik H1 ve H2 histamin reseptör blokerlerinin kullanılması önerilmektedir (54,55,56). Non-iyonik düşük osmolar KM gelişiminden sonra KM'ye bağlı yan etkiler büyük oranda azalmıştır. Yan etkiler genellikle kendini sınırlayan ve semptomatik tedavilere cevap verenmektedir. KM yan etkileri tablo 7' de gösterilmiştir.

1.2.7. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezi

KMN patogenezi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (57). zerinde en sık durulan iki mekanizmalar vazokonstrksiyonun tetiklediği hipoksi ile direkt tubüler toksisitedir (58). (şekil 3)

Tablo 7. KM yan etkileri

Hipersensitivite Reaksiyonları	Evre I (hafif): Basit, tek başına bulantı, kusma, aksırma, baş dönmesi atağı
	Evre II (orta): Ürtiker, çok sayıda bulantı atağı, ateş, titreme
	Evre III(ciddi): Şok, bronkospazm, larinks spazmı veya larinks ödemi, bilinç kaybı, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmiler, anjioödem, pulmoner ödem
Kardiyovasküler toksisite	Bradikardi
	Asistoli, Kalp bloğu
	Sinüs Taşikardisi
	Ventiküler fibrilasyon
Hemodinamik	Hipotansiyon
	Kalp yetersizliği
Nefrotoksisite	

1.2.7.1.Vazokonstrüksiyon ve Hipoksi

1.2.7.1.1. Kortiko-Medüller Kan Akımında Bölgesel Azalma

KM'nin yarattığı renal vazokonstriksiyona bağlı gelişen renal iskemi KMN patogenezindeki en önemli faktörlerdendir (39). KM sonrası böbrek kan akımında azalmanın özellikle böbrek medullasında olduğu gösterilmiştir (59). Deneysel çalışmalarda kontrast madde verilen ratlarda böbrek medüller kan akımındaki azalmanın daha fazla olduğu bulunmuş ve bu azalma diyabetik gruplarda daha belirgin izlenmiştir(60,61). Kan akımının azalması ve oluşan hipoksi özellikle

medüller kalın çıkan kolonda ve proksimal tübülün S3 segmentinde belirgin nekroze yol açmıştır(62,63). Proksimal tübüllerde meydana gelen nekroz KM 'lerin henle kulpunun çıkan kalın kolunda solid yükte artışa neden olmasına ve bu hücrelerin oksijen tüketimini ve ihtiyaKMNı artırarak iskemiye duyarlı hale gelmelerine yol açmaktadır (64). KM'lerin eritrosit aggregasyonun artırarak medüller kongesyon ve kan akımında azalma ve sonuçta medüller hipoksiye yol açtığı düşünülmektedir (59).

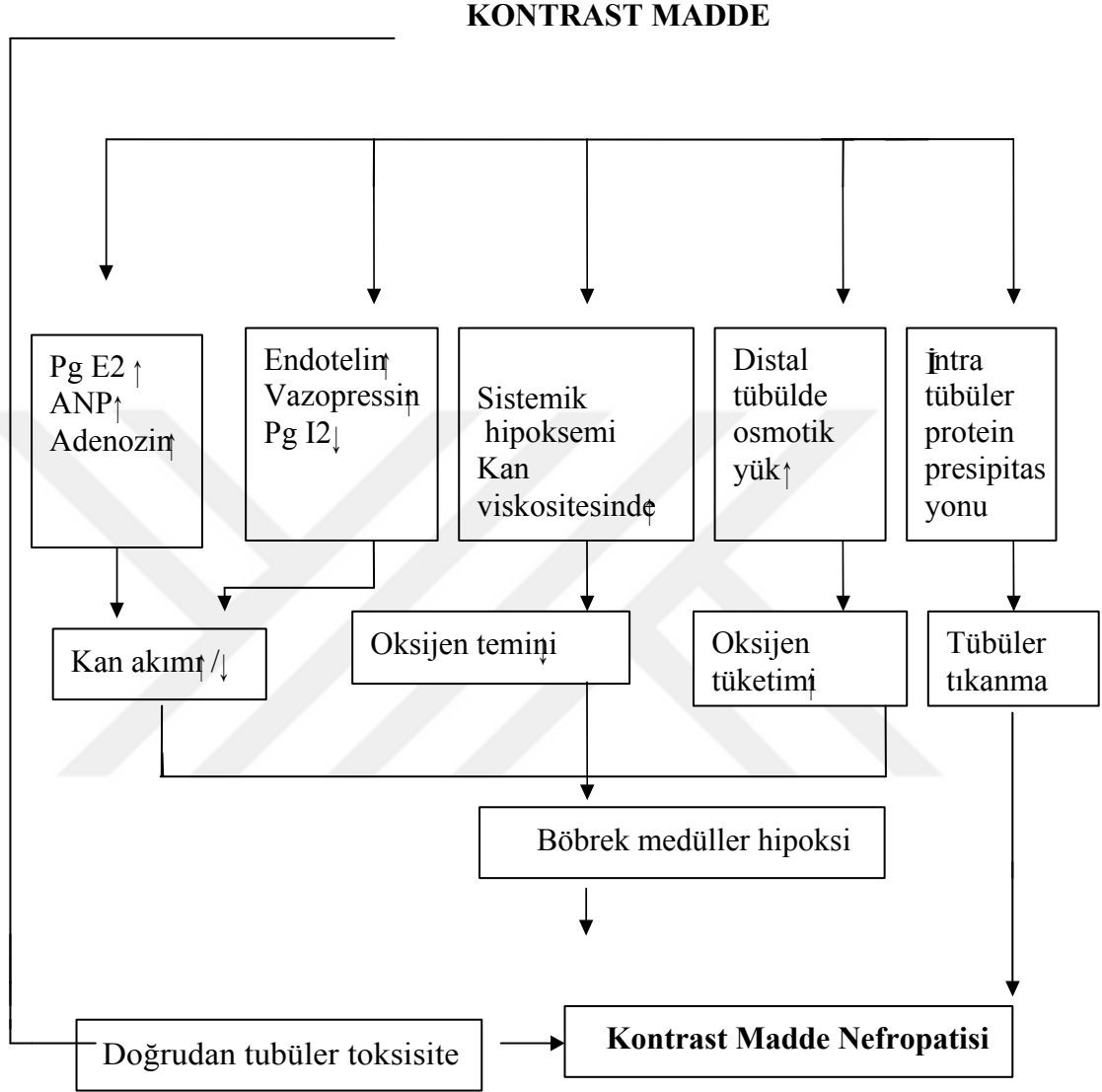
1.2.7.1.2. Adenozin

KM'in intrarenal adenozin sentezini uyardığı öne sürülmüştür Renal adenozin artışı ve renal adenozin reseptör stimülasyonu KMN'nin gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir (65). Adenozin potent bir vazokonstrüktördür. Adenozinin vazokonstrüktif etkisi daha çok A1 ve A2 reseptör dağılımına bağlıdır. Kalpteki etkisinin aksine lokal olarak verilmesi böbrekte uzamış vazokonstrüksiyona sebep olur. Makula densaya ulaşan hipertonic tubüler sıvı proksimal tübül hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adenozin salınmasına neden olur (66,67). Adenozinle indüklenen renal vazokonstrüksiyonun hiponatremi ve dehidratasyon varlığında daha belirgin olduğu gözlenmiştir (68).

1.2.7.1.3. Endotelin

Endotelinin iki reseptörü vardır: Endotelin A ve Endotelin B. Endotelin A, düz kaslarda bulunur ve vazokonstrüksiyona neden olur. Endotelin, güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstrüksiyona neden olur. Bu da renal medüller iskemik hasara katkıda bulunur. İyotlu KM'nin vücuda girmesi ile renal endotel hücreleri ve mezenşim hücreleri tarafından üretilen endotelinin salınımının arttığı gösterilmiştir (69). KM infüzyonu sonrası ilk beş dakika içinde endotelin seviyesi artmaya başlar ve 30 dakika sonra bazal seviyesine döner (70). Klinik çalışmalar ve insan ve hayvan deneylerinde yüksek hacimde KM verilmesi sonrası özellikle diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı varlığında idrar ve plazma endotel düzeyinde artış tespit edilmiştir (71). Deneysel çalışmalarda Endotelin reseptör antagonistlerinin kontrast maddeye bağlı renal vazokonstrüksiyonu azalttığı gösterilmiştir (72).

Şekil 3. KMN Patogenezisi



1.2.7.1.4. Kalsiyum

Hücre içinde kalsiyum birikiminin iskemik ve toksik hücre hasarının gelişmesinde en önemli patofizyolojik basamağı oluşturduğuna dair bulgular deneysel çalışmalarda elde edilmiştir (73). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kontrast madde uygulaması esnasında GFH ve böbrek kan akımının düzelmesinde kalsiyum iyonunun modülatör 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 ekstrasellüler kalsiyum şelatörü olan N-tetrasetik asit (EGTA)'in kontrast maddeye bağlı böbrek hemodinamiklerinde meydana gelen olumsuz etkileri azalttığı gözlemlenmiştir (74).

Bakris ve Burnett KM'nin tetiklediği intrarenal vazokonstrüksiyonu engellemede kalsiyum antagonistleri ve kalsiyum şelatörlerinin etkili olduğunu göstermişlerdir (75).

1.2.7.1.5.Nitrik Oksit Ürünleri ve Vazodilatatör Prostaglandinlerde Azalma

Vazodilatatör nitrik oksid (NO)'in ve prostoglandinler (PG)'in KMN'nde koruyucu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kontrast maddenin NO ve PG gibi mediatörlerin sentez ve salınımında olumsuz etkisi olduğu iddia edilmektedir(76,77). Hayvan deneylerinde arter örneklerinde endotelde noniyonik KM'nin doğrudan etkisi sonucu NO'nin üretiminin inhibe edildiği ve medüller oksijenizasyonda da azalma olduğu rapor edilmiştir (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(79,80). Yapılan çalışmalarda, vazodilatasyon etkileri olan prostoglandinlerin sentezini inhibe eden non-steroid anti-inflamatuar ilaçların KM verildikten sonra böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (77). Buna rağmen NO inhibiyonunun KMN'ne etkisi insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla doğrulanmamıştır. Sancak ve ark. KM alan 20 hastalık bir grupta NO metabolitlerindeki düşüşü göstermekte başarısız olmuşlardır (81).

1.2.7.2.İmmünolojik Değişiklikler

Birçok çalışmada KMN'nin nedeninin immün mekanizmalarla oluşabileceğini göstermiştir (82). KM verilmesini takiben plazma C3a konsantrasyonunda artış ve kompleman sistemin aktivasyon izlenmiştir. Aktive olan kompleman böbrek mezengiyumda nötrofil ve makrofajların stimülasyonuna neden olmaktadır (83). Böbrek parankiminde bu hücrelerin infiltrasyonu serbest oksijen radikallerini arttırmakta ve KMN gelişiminde bu değişmelerin katkısı olabileceği ifade edilmektedir (84).

1.2.7.3.Direkt Tubuler Toksisite

1.2.7.3.1.Reaktif Oksijen Ürünleri ve Doğrudan Nefrotoksisite

KMN gelişiminde rolü olduğu öne sürülen mekanizmalardan biri kontrast maddenin böbrek tübüllerinde yaptığı toksik etkidir (82). KM'lerin tubüslere doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediyatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır. KM vücuda girdikten sonra vücutta reaktif oksijen ürünleri üreilmeye başlar. Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir. (85). Oksijen miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Kalsiyum ve adenosin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık ederler (86). KM vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenşim hücrelerinde hasar meydana gelir (87). Bu hasar reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli rolleri olan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. İyotlu KM maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artışa neden olan intrarenal ksantin oksidaz aktivitesi de artar. KM verdikten sonra enzimüri tespit edilmesi ve hücre zedelenmesini gösteren histolojik değişikliklerin meydana gelmesi, KM'lerin renal tubulus hücreleri üzerine toksik etkilerinin olduğunun bir başka göstergesidir (39). Böbrek tübüler epitel üzerinde kontrast maddenin doğrudan toksik etkileri için ileri sürülen patolojik değişiklikler; epitelyal hücre vakuolizasyonu, intestisyel inflamasyon, hücresel nekrozu ve enzimüriyi içermektedir (88)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 (89). Gelişen toksik etkilerin hipoksi ile arttığı gösterilmiştir (90).

1.2.7.3.2. Apoptozis

KM toksisitesine bağlı apoptozis bulguları çalışmalarda ortaya konulmuştur (91). Katholi ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada yüksek osmolar iyonik kontrast madde diazoksitin böbrek epitelyal DNA fragmentasyonuna sebep olduğu gösterilmiş, gerçi bu etkiyi manitol ve sodyum klorid gibi diğer yüksek osmolar maddelerin de yaptığı gösterilmiştir (92).

1.2.7.4.Tübüler Obstrüksiyon

Kontrast maddenin proteinler ile birleşip tübüllerde çökerek intratübüler obstrüksiyona yol açarak KMN'ne yol açabileceği ileri sürülmüştür (93). Bu proteinler ürik asit ve Tamm-Horsfall proteinleridir. Bu iddia özellikle multipl miyelom hastalarında önem kazanmaktadır (94).

1.2.8. Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri

KMN için en önemli hasta ilişkili risk faktörleri KBH, DM, ileri yaş ve Kalp Yetmezliğidir. Metabolik Sendrom, , hiperürisemi, hipertrigliseridemi (95). KMN gelişimi açısından risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere 2 gruba ayrılır; Değiştirilemez risk faktörleri içinden en önemlileri önceden varolan kronik böbrek hastalığı, böbrek komplikasyonu gelişmiş diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği iken değiştirilebilir risk faktörlerinden ise KM'in dozu öne çıkmaktadır (96).

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti kılavuzlarına göre KMN için risk faktörleri Tablo 8'te özetlenmiştir (97).

KMN açısından yüksek riskli hastaları belirlemek amacıyla Contrast-Induced Nephropaty Working Panel (ikişer adet kardiyolog, nefrolog ve radyologdan oluşan kurul) tarafından 2005 yılında 865 adet ilgili makaleyi değerlendirerek bir "uzlaşma raporu" hazırlamıştır. Bu raporun önemli kararları aşağıda sıralanmıştır (98).

1: Akut renal hasar için riskli olan hastalarda kontrast madde sonrası kontrast nefropatisi sık olarak görülür ve ciddi bir komplikasyondur.

2: Kontrast nefropatisi riski kronik böbrek hastalığı olan ve özellikle diyabeti de bulunan hastalarda oldukça artmıştır ve klinik önem arz eder.

3: Serum kreatinine veya hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızına ulaşamıyorsa KMN açısından riskin belirlenmesi için genel toplumdaki duruma bakılmalıdır.

4: Acil işlemlerde erken görüntüleme ile elde edilecek yarar bekleme ile gelecek riskten daha fazla ise serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı görülmeksizin işlem yapılabilir.

5: KMN için çoklu riske sahip hastalarda ya da yüksek riskli klinik durumlarda kontrast ajan maruziyeti sonrası kontrast nefropatisi riski (yaklaşık %50) ve diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği riski (yaklaşık %15) oldukça yüksektir.

6: KMN için yüksek riskli hastalarda intraarteryel kontrast ajan uygulanacaksa; iyonik yüksek ozmolaliteli ajanlar düşük ozmolaliteli ajanlara göre daha yüksek kontrast nefropatisi riskine sahiptir. Eldeki verilere göre kronik böbrek yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda -özellikle diyabeti olanlarda- iyonik olmayan izoozmolar kontrast ajanlar en az kontrast nefropatisi riskine sahiptir.

7: Riskli hastalarda fazla kontrast miktarı (> 100 mL) yüksek kontrast nefropatisi riskine sahiptir. Ancak çok yüksek riskli hastalarda düşük miktarlarda kontrast ajan bile (yaklaşık 30 mL) kontrast nefropatisi ve diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu durum bize herhangi bir eşik değerinin bulunmadığını gösterir.

8: Kontrast ajanın intraarteryel olarak uygulanması intravenöz uygulamaya göre daha yüksek kontrast nefropatisi riskine sahiptir.

9: Yüksek riskli hastalarda işlemden önce 3-12 saat öncesinde başlanarak işlem sonrası 6-24 saat sonrasına kadar devam eden izotonik kristaloid (%0,9 salin 1-1,5 mL/kg/saat) ile yeterli miktarda intravasküler hacmin genişletilmesi KMN riskini azaltabilir. İntravenöz hacim genişletilmesine karşı oral hidrasyonun etkinliği konusundaki veriler yetersizdir.

10: Kontrast ajan maruziyeti sonrası akut böbrek hasarı riskini azaltan etkinliği kanıtlanmış herhangi bir medikal veya mekanik tedavi bulunmamaktadır. Profilaktik hemodiyaliz veya hemofiltrasyonun etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır.

KM' ye bağlı ABY gelişimi için en yüksek riskli grup diyabetik nefropatiye bağlı böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalardır. Dehidratasyon ve konjestif kalp yetersizliği de renal perfüzyonda azalma yapmaları nedeni ile risk faktörüdürler. İleri yaş (60 yaş üstü) renal fonksiyon, perfüzyon ve kütlede azalmadan dolayı risk faktörüdür. Steroid dışı antiinflamatuvar ilaç ve aminoglikozid gibi nefrotoksik ilaçların eş zamanlı kullanımı da KM'in nefrotoksik etkilerinin artırır.

Mehran risk skoru (MRS): MRS acil olmayan PTKA yapılmış hastalarda KMN riskini ölçmek için Mehran ve ark. ları tarafından 2004 yılında geliştirilmiştir. MRS 8 parametreye göre KMN riski %7,5- 57,3 arasından ölçülmüştür. Mehran Kontrast Nefropati Risk Skoru şekil 4’ de gösterilmiştir (99).

Tablo 8. KMN Risk Faktörleri

Modifiye edilemeyenler	Modifiye edilebilenler
Diabetes mellitus (böbrek yetmezliği olan)	Dehidratasyon
	KM osmolaritesi (yüksek olanlarda risk artmaktadır.)
Böbrek yetmezliği (diyabet olmayanlarda GFR < 60 mL/min per 1.73 m ² , diabetiklerde GFR < 90 mL/min per 1.73 m ²)	KM miktarı (> 100 risk artmaktadır.)
	72 saat içinde tekrar KM alımı
	Nefrotoksik ilaç kullanımı
Kongestif kalp yetmezliği (LVEF< %40)	Düşük hematokrit
Hiperkolesterolemi	Şok (Hipotansiyon)
	Sepsis
Yaş (> 75)	İntraaortik balon pompası

1.2.8.1. Diyabetes Mellitus

DM KMN’nin ana risk faktörlerinden biri olarak gösterilmesine rağmen renal yetmezliği olmayan (GFH>60 mL/dak) hastalarda diyabetin KMN sıklığını arttırıp arttırmadığı tartışma konusudur. Renal yetmezliği olan ve olmayan diyabetlilerde yapılan bir çalışmanın olanlarda %27 oranında KMN belirlemişlerdir. Çalışmada diyaliz ihtiyacı %0,5’ e %3,1 olarak bulunmuştur (20). Ogi ve ark. larının yaptığı çalışmada diyabetik olmayan normal böbrek foksiyonu olan hastalarda KMN insidansı %2, tip1 DM olup renal yetersizliği olmayanlarda %7, tip1 DM ve renal

yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, oranında KMN geliştiği bulunmuştur (100). Metformin kullanan diyabetik hastalar kontrast madde kullanımı sonrasında laktik asidoz açısından da yakından takip edilmelidir. Metformin, kontrast madde kullanımından önce ve en azından 48 saat sonrası renal disfoksiyon tespit edilinceye kadar verilmemelidir (101).

1.2.8.2. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığının (KBH) KMN gelişimi için başlıca risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (99,102,103). Bir çalışmada hafif böbrek yetmezliği olanlarda KMN riski % 2,5 iken ciddi böbrek yetmezliğinde bu oran % 30,6'lara çıkmıştır (18).

KBY için "KMN Konsensus alışma Grubu" tarafından belirlenmiş olan lt glomerüler filtrasyon hızının 60 mL/dak/1.73m²'nin altında olmasıdır (98).GFH 60 ml/dak'nın altında olması KMN gelişimi için major risk faktörüdür (104). Davidson ve arkadaşlarının PKAG yapılan 1144 hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada önceden varolan böbrek yetmezliği KMN gelişimi için en önemli tetikleyici risk faktörü olarak saptanmıştır(51,105). Yapılmış olan 2034 hastalık bir seride KMN için en büyük risk faktörünün, işlem öncesi serum kreatinin değerinin >2 mg/dl olduğu saptanmıştır (106). Bir çalışmada serum kreatinin değerleri 1,2 mg /dl'in altında olan hastalara göre serum kreatinin değerleri 1,4 ila 1,9 mg/dl arasındaki hastaların KMN gelişme riskinin beş kat arttığı gösterilmiştir (98). Bir başka çalışmada KAG yapılan 378 hastanın %2'sinde, bazal kreatin değerleri >1,5 mg/dl olanların ise %30'unda KMN gelişmiştir (24). Bu vakaların büyük çoğunluğunda işlem sonrası takipte kreatinin düzeyleri bazal değerlere geri dönmektedir (19). Önceden var olan böbrek yetmezliği yks KMN insidansını arttırdığı gibi KMN geliştikten sonra mortaliteyi de arttırmaktadır (93).

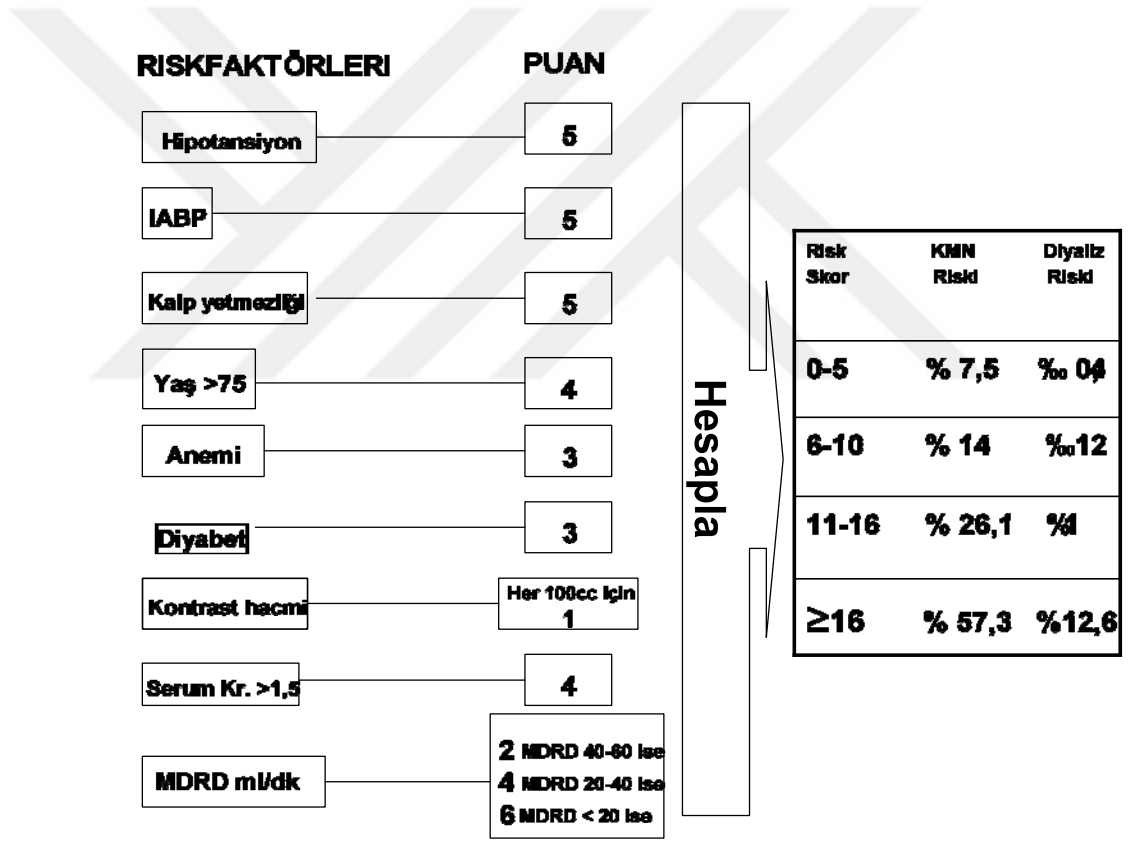
1.2.8.3. Konjestif kalp yetmezliği veya Kardiyak şok ve Myokard Enfarktüsü

Konjestif kalp yetmezliği çeşitli çalışmalarda bağımsız bir KMN risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır(102,103). Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) sol ventrikül fonksiyonunu belirtmekte kullanılan bir ltttr. Normal kişilerde %67 ± 9 dur. Evre IV kalp yetersizliği olan hastalarda EF değerleri özellikle %50'nin altında ise hastaların

kardiyak performansları bozulduğu gibi, renal perfüzyonları da bozulmaktadır ve bu hastalar KM' ye maruz kaldıklarında KMN gelişim oranları normal bireyler göre daha yüksek olmaktadır (107).

Kardiyojenik şok potansiyel olarak renal yetmezlik nedenidir ve ikisinin birlikteliği tip 1 kardiyorenal sendrom olarak da adlandırılır. Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olduğu durumlar ve kardiyojenik şokta kontrast maddenin vücuttan atılımı yavaşlayacak ve dolayısıyla nefropati riski de artacaktır(18,108).

Şekil 4. Mehran risk skoru



Not: Kalp yetmezliği: New York kalp cemiyeti sınıf III-IV ya da akciğer ödemi hikâyesi, **MDRD:** Diyete göre modifiye edilmiş beklenen glomerüler filtrasyon hızı, **Anemi:** erkek için hematokrit < %39, kadın için < %36, **Hipotansiyon:** Sistolik kan basıncı <80mmHg ve en azından bir saat pozitif inotrop desteğine ihtiyaç duymak, **IABP:** İşlem öncesi 24 saat içinde intra aortik balon pompasına ihtiyaç duymak.

1.2.8.4. Dehidratasyon – Hipovolemi -Hipotansiyon

Hipovolemi ve/veya azalmış dolaşan kan volümü KMN açısından iyi bilinen risk faktörleri olmasına rağmen klinik çalışmalarda direk olarak

değerlendirilmemiştir. Hipovoleminin KMN'ni artırdığı 30 yıl önce raporlanmıştır (109). KMN insidansının özellikle yaz mevsiminde ve KM'nin üriner yollarda konsantrasyonunu arttırmak için sıvı almasına izin verilmeyen hastalarda daha sık olduğu gözlemlenmiştir(110,11,112). İntravenöz hidrasyonun yararlı olduğunu ve diüretiklerin zararlı olduğunu gösteren çalışmalardan kaynaklanan indirek kanıtlar vardır (113). Nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, siroz, dehidratasyon, herhangi bir nedenle gelişen hipotansiyon bu grup içerisine girmektedir(114,115).

1.2.8.5. Anemi ve kan kaybı

Anemi renal iskemi yapan nedenlerden birisidir. Koroner girişim yapılan hastalar arasında yapılan bir çalışmada hem GFR (58,9) hemde hematokrit değeri en düşük (<%36,8) olan grupta KMN oranı en yüksek (%28) bulunmuştur. GFR değeri düşük olup hematokrit değeri yüksek ($\geq 44,8$) olan grupta ise KMN oranı %12,2 - 17,1 arasında bulunmuştur (116).

1.2.8.6.Hipertansiyon

Bazı hayvan deneyleri hipertansiyonun KMN riskini arttırdığı gösterilmiştir (117). Bu konuda klinik çalışmalarda yeterli veri bulunamamıştır.

1.2.8.7. Multipl Myelom

Multiple myelom hastalarında dehidratasyon, enfeksiyon, hiperkalsemi ve Bence Jones proteinürisi nedeniyle KMN için riskli kabul edilmektedir (118). 2006 yılında ABD.'lerinde yapılan bir çalışmada radyologların % 36'sının myelom hastalarında KM kullanmadığı bulunmuş (119). McCarthy ve Becker KM uygulanmış 476 multipl myelom hastasını inceledikleri çalışmalarında KMN insidansını % 0,6-% 1.25 arasında bulmuşlardır (120).

1.2.8.8.Hiperkolesterolemi

Yapılan deneysel çalışmalarda yüksek kolesterol düzeylerinin endotel relaksasyonunda azalmaya ve vazokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Vazokonstriksiyondan artmış serbest O₂ radikalleri ve azalmış NO düzeyleri sorumlu tutulmuştur (121). Fakat bu konuda halemn yeterli klinik çalışma yoktur.

1.2.8.9. Renal ve periferik arter hastalığı:

Böbrek ve periferik arter hastalığı KM' nin vücuttan atılım süresini uzatabileceği ve renal medüller iskemiye artırabileceği için KMN için risk

oluşturmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır (122).

1.2.8.10.Nefrotoksik Ajan Kullanımı

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, aminoglikozitler, ACEİ, organ nakli sonrası immünsüpresif kullanımı, metotreksat, siklosporin, sisplatin, daunorubisin, vankomisin, amfoterisin B, loop diüretikler gibi nefrotoksisite potansiyeli olan ajanların KMN riskini arttırdığı öngörülmüştür. Fakat klinik çalışmalarda henüz ispatlanamamıştır (89,123). KMN riskini artıran ilaçlar ve etki mekanizmaları tablo 9' da gösterilmiştir (124,125,125,126,127,128).

1.2.8.11.Hiperürisemi:

Hiperüriseminin preglomerüler damarlarda arteriopati ve renal oksidatif stresi artırarak renal iskemi ve hücre hasarı oluşturduğu deneysel olarak gösterilmiştir (129).

1.2.8.12.Tek Böbrek:

Tek böbrekle ilgili literatür bilgisi olmamasına rağmen potansiyel olarak fakat bu hastaların KM hasarına daha duyarlı olabilecekleri düşünülmektedir (130).

1.2.8.13.Renal Transplant:

Renal transplantasyon sonrası immün süpresif tedavi gören hastalarda KMN riski artabilmektedir. Fakat konu ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır(131,132).

1.2.8.14. İleri Yaş:

KMN için ileri yaşın bağımsız etken olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Koroner angiografi esnasında ileri yaş hastaların çoklu koroner arter hastalıklarının olması, damar yapılarının kalsifiye olması daha fazla KM kullanımına neden olmaktadır (15,133). Acil serviste ortalama 80 yaş hasta grubunda yapılan bir çalışmada KMN oranı %8,6 bulunmuştur (134).

1.2.8.15. Karaciğer yetersizliği

Siroz vakalarında renal disfonksiyon yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (135). Sirotik hastalarda tahmini KMN oranı %25 ' dir (136).

1.2.8.16.Sepsis

Sepsis dolaşımdaki bakteriyel toksinlerin renal tubül hasarı oluşturması ve dolaşımı bozmasından dolayı risk faktörü olarak kabul edilmektedir (137).

1.2.8.17.Cinsiyet:

Cochran ve ark. Larının yaptığı çalışmada erkeklerin kadınlara göre yaklaşık 3 kat daha fazla KMN riskine sahip olduğu belirtilmiştir (138) (139). Transkateterik aort kapak replasmanı yapılan çalışmada kadın KMNsiyetin KMN için erkek KMNsiyete göre daha yüksek riske sahip oldukları bulunmuş (140).

1.2.9. KM Özelliği ve Miktarı

KM miktarı KMN için değiştirilebilir risk faktörlerindedir(122,133). Birçok çalışmada KM miktarındaki artış diğer risk faktörleri (örn. KBH) ile birlikteliğinin diyalize kadar varan böbrek yetmezliğine yol açabildiği belirtilmiştir (15,141). Geniş klinik çalışmalar ve meta analizler önceden var olan böbrek hasarlı hastalarda düşük osmolar KM'lerin yüksek osmolar KM'lere göre daha az KMN oluşturduğu belirtilmiştir. Morcos ve ark. ları yaptığı derlemede İzo-osmolar KM'lerin düşük osmolar KM'lere göre daha az toksik olduğunu önermişlerdir (142). İzo-osmolar ve düşük osmolar KM'leri kıyaslayan çalışmalar halen birbirleri ile ters düşmektedir. Kontrast maddelerin böbrek kan akımında ve GFH'nda hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesiyle orantılı olduğu gösterilmiştir. İzo-osmolar KM'lerin hastalar tarafından daha iyi tolere ettiği önerilmektedir (143). KM miktarının KMN riski ile doğru orantılı olduğu kabul edilmektedir (144). Cigarroa ve ark.ları koroner angio vakalarında 5ml/kg/ serum kreatinin' dan fazla KM verilmesinin diyaliz ihtiyacı olan KMN riskini arttırdığını formülize etmişlerdir (145). Laskey ve ark. ları KM miktarı (ml) / serum kreatinin klirensi (ml/dk) bölünmesi sonucu 3,7 'in

altının daha düşük KMN riskine sahip olduğunu bulmuşlardır (146,147). Mehran ve ark. ları KM miktarını KMN için risk faktörü olarak belirlemişlerdir (15).

Tablo 9. KMN riskini artıran ilaçlar

İlaçlar	Etki mekanizması
Nsai	İntertisyel inflamasyon vazodilatatör prostaglandin sentez inhibisyonu ve adenozin etkisini artırmak
Kalsinörin inhibitörleri	Afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon ve glomerüloskleroz
Loop diüretikleri	Dehidratasyon
Aminoglikozid	Proksimal hücre disfonksiyonu, hücre ölümü, GFR' de azalma
Amfoterisin B	Hücre geçirgenliğinde azalma ve reanl arteriollerde zovokonstriksiyon
Vankomisin	Bilinmiyor
Kemoteröpatikler	Tübüler epitel hücre nekrozu
Metformin	Laktik asidoza sekonder renal hasar oluşturma

1.2.10. KMN'nin Önlenmesine Yönelik Koruyucu Girişimler

KMN halen özellikli bir tedavisi yoktur. Çoğu KMN vakası kendini sınırlamaktadır ve selim seyirlidir. Tipik olarak ilk 1-3 günde serum kreatinin seviyesi artmaya başlar, 4-5. Günlerde pik yapar ve 7-14 günde bazal seviyelere geri döner (148). Şiddetli vakalarda gecikmiş serum kreatinin yükselmesi ve bazale doğru yavaş düşüş görülür. Kreatinin seviyesi genellikle bazalden yüksek kalır. Bu vakalar oligoürük seyrederek. Hastaların küçük bir kısmında kalıcı/geçici diyaliz gerekebilir

(149). KMN' ye sekonder diyaliz gerektiren hastaların 2 yıllık yaşam süresi %19 ve hastane mortaliteleri %36'dır (19). Ilımlı KMN her ne kadar önlem istemese de hastanede kalış süresini uzatması ve diğer risk faktörleri nedeniyle morbidite ve mortalite artışına yol açmaktadır (150). KM verecek olan hekimlerin KMN konusunda bilgilendirilmesi, KMN risk faktörlerinin iyi bilinmesi, KM verilmeden önce risk grubuna uygun profilaksi yöntemlerinin başlanması ve özellikle riskli hastaların KM maruziyetinden sonra 24-96 saat boyunca serum kreatinin seviyesi monitorizasyonu non-oligürik ABY vakalarının tespiti için gerekli olabilir.

KMN profilaksisinde çeşitli ilaçlar, hidrasyon, hemodiyaliz ve hemofiltrasyon dâhil birçok tedavi modaliteleri denenmiş olmasına rağmen bu yöntemlerin pek azının faydalı olduğu geniş çalışmalarla kanıtlanabilmiştir. Günümüzde en güvenilir korunma yöntemi işlem öncesi başlanıp işlem sonrası da devam eden hidrasyon ve nefrotoksik ajanlardan kaçınmak olduğu düşünülmektedir (123). KMN önlemeye yönelik tedavi protokolleri tablo 10' da özetlenmiştir (151).

1.2.10.1. Hidrasyon

KMN profilaksisinde etkinliği kesin olarak gösterilen tek uygulama hidrasyondur (152). Hidrasyon tedavisi böbrek kan akımını ve renal tubuler akım hacmini artırarak renal tubüler obstrüksiyonu önler, renal vazokonstriksiyonu, vazokonstriktör ajanları, renal medullaer iskemiye, renal tubuler toksisiteyi azaltır (153). Yapılan çalışmaların çoğunda hidrasyon için SF ve ½ SF kullanılmıştır. İzotonik sıvılardaki sodyumun etkili hacim artışına ve renin angiotensin sistemini aktive ettiği düşünülmektedir (154). Oral ve IV hidrasyonu kıyaslayan kanıtlar yetersizdir (155).

Hidrasyon dozu ile ilgili standart henüz yoktur (156). Yüksek riskli hastalar klinik ve kardiyolojik durumlarına göre 1ml/kg/saat hızında %0,9 NaCl ile hidrate edilebilirler. Hidrasyona işlemde 6-12 saat öncesi başlanır ve işlem sonrası 12-24 saate kadar devam edilir (123). Eisenberg ve ark. larının yaptığı serebral ve abdominal veya periferik angiografi hastalarını içeren retrospektif çalışmada 550 ml NaCl hızlı infüzyon ve 250 ml. Heparinli SF/saatlik infüzyon kullanılmıştır (157). Mueller ve ark. ları 1620 koroner anjioplasti hastasında, izotonik ve yarı izotonik hidrasyon metodlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında KMN oranının izotonik

hidrasyon grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (% 0,7 ve % 2,0, p=0,04). (158). Taylor ve ark. ları hafif- orta renal hasarlı hastalarda KM öncesi oral hidrasyonun IV hidrasyondan daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (159). Trevedi ve ark. ları ise IV hidrasyonu KMN önlenmesinde daha üstün bulmuşlardır (160). Bader ve ark. ları normal renal fonksiyonlu hastalarda KM öncesi ve sonrasında 2000 ml salin verilmesinin sadece işlem esnasında 300ml. Salin verilmesine kıyasla GFR' de anlamlı düşüşe yol açtığını belirtmiştir (161). Solomon ve ark.'larının yaptığı çalışmada tek başına %0,45 NaCl ile hidrasyonun sıvı+ mannitol ve sıvı+ furosemid gruplarından daha etkili olduğunu bulmuşlar (162). PRINCE çalışmasında furosemid ve mannitol ile zorlu diürezin tek başına hidrasyondan iyi olmadığı belirtilmiştir (163). Bugün için en güvenilir farmakolojik profilaksi yöntemlerinden biri sıvı tedavisidir.

1.2.10.1.1. Sodyum Bikarbonat (NaHCO₃)

Bikarbonat ile renal tubüler sıvının alkalize edilmesinin serbest radikal oluşumunu azaltacağı böylece renal hasarlanmanın azaltılabileceği düşüncesi bikarbonatlı alternatif profilaksi yöntemlerini geliştirmiştir. Sodyum bikarbonat sıklıkla 154 meq/L solüsyon işlemden 1 saat önce 3ml/kg/saat, işlem sonrası 6 saat boyunca 1 ml/kg/saat hızında uygulanır. stMetren ve ark.'larının yaptığı 119 renal yetmezlikli hastaya kardiyak kateterizasyon öncesi 154 mEq/L sodyum bikarbonat ya da isoosmolar sodyum klorid (salin) infüzyonu yapmışlar, sonuçta bikarbonat grubunda KMN gelişiminin daha az olduğunu saptamışlardır (164). Bir başka çalışmada NaHCO₃ ve izotonik sodyumu kıyaslamış ve NaHCO₃ ile idrar alkalizasyonun faydalı olduğunu belirtmişlerdir (165). Silva ve ark. ları yapmış oldukları derlemede NaHCO₃'ın koruyucu etkisini kuvvetle önermişlerdir (166). Bugün KMN profilaksisi için önerilen sıvı; izotonik sodyum klorür ve sodyum bikarbonattır.

1.2.10.2. Renal Vazokonstrüksiyonun İnhibisyonu

1.2.10.2.1.Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)

Hayvan deneylerinde KKB'lerin renal arterlerde Km'ye sekonder oluşan vazokonstriksiyonu engellediği gösterilmiştir(167,168). Klinik çalışmalarda

KKB'lerinin etkisi tartışmalıdır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur(169,170). Carraro ve ark. ları renal transplantasyon hastalarında KMN' sini önlemede KKB 'lerinin faydalı olduğunu belirtmişlerdir (171). Kalsiyum kanal blokerlerinin KMN'nin korunmasında etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.2.10.2.2. Dopamin

Klinik uygulamalarda düşük doz dopaminin (<3mcg/kg/dk) renal kan akımını arttırmaktadır. Fakat çalışmalar bu etkinin KMN önlenmesinde faydalı olduğunu desteklememektedir. Gare ve ark. ları izotonik sodyum ve düşük doz dopamini (2 mcg/kg/dak) kıyaslamışlar ve dopamin grubunda daha yüksek kreatinin değerleri elde etmişler (172). Yapılan başka bir çalışmada dopaminin diyabetik hastalarda renal iskemiye artırarak KMN riskini artırdığı belirtilmektedir (173).

1.2.10.2.3.Fenoldopam

Fenoldopam parenteral selektif dopamin (D1) reseptör agonistidir. Renal ve sistemik vazodilatasyon yapmaktadır. En önemli yan etkisi hipotansiyondur (174). İlk çalışmalar fenoldopaminin KMN'ni engellemede yararlı rolü olduğu yönünde olsa da daha yeni prospektif randomize kontrollü çalışmalar da beklenen olumlu etki gözlenmemiştir(175,176,177). Böbrek hedefli tedavi (Targeted Renal Therapy/TRT) terapötik ajanların kateter vasıtası ile direkt renal arterler verilmesidir. KMN riski yüksek olan 501 hastanın katıldığı çalışmada TRT ile fenoldopam verilen hastalarda KMN riski %71 daha düşük bulunmuştur (178). Naeem ve ark. larının yaptığı çalışmada fenoldopam, hidrasyon ve NAC arasında KMN önlenmesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (179). Fenoldopaminin etkinliği i le ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.2.10.2.4.Atriyal Natriüretik Peptit (ANP)

ANP'in KMN'den korunmada etkili olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiş olsa da klinik çalışmalarda bu etki gösterilememiştir (180).

1.2.10.2.5. Adenozin Antagonistleri

Teofilin, adenozinin böbrekteki etkilerini azaltan bir adenozin antagonistidir (181). Dai ve ark. larının yaptığı neta analiz sonuçlarına göre teofilin genel popülasyonda KMN riskini anlamlı olareak azaltırken, serum kreatininin $\geq 1,5$ olan yüksek risk grubunda etkili olmamıştır (182). Bu ajanlar KMN proflaksinde etkin ve kullanışlı görünmekle birlikte klinik kullanımlarının önerilebilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.2.10.2.6. Endotelin Reseptör Antagonistleri

Okldroyd ve ark. ları endotelin reseptör antagonisti bosentanın deneysel KMN riskini azalttığını önermektedirler (183). Kronik böbrek yetmezlikli 158 koroner angiografi hastansında selektif olmayan bir endotelin reseptör antagonisti verilerek yapılan tek merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada tedavi alan grupta daha fazla KMN gelişmiştir (72). Endotelin A reseptör blokajının KMN proflaksisindeki etkisine yönelik yeterli bilgi henüz yoktur (184).

1.2.10.2.7. Prostoglandin E1 (PGE)

Sahip oldukları vasodilatatör etkileri nedeniyle KMN proflaksisinde umut vaat eden ajanlardır (185). Wen ve ark. larının yaptığı çalışmada yüksek risli hastalarda PGE1 grubunda KMN oranı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (186). Miao ve ark. ları kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilen yaşlı hastalarda PGE1'in KMN'ini önlemede önmeli rol oynadığını raporlamışlardır. Aynı çalışmada NGAL'ın KMN'ini tespit etmede serum kreatininden daha erken ve doğru bir markır olduğunu raporlamışlardır (187). Eski çalışmalarda oral pentoksifilin KMN proflaksisinde önerilmiş fakat herhangi bir koruyucu etkisi görülmemiştir(188,189).

1.2.10.3. Anti-oksidan Tedavi

1.2.10.3.1. N-Asetilsistein (NAC)

KM verilmesi ile açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin direk tubüler toksik etkileri ve renal medüller kan akımında azalma yapıcı etkisi antioksidan özelliği sahip olan N-asetilsistein ile önlenabilir (190). Tepel ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada günde iki defa oral 600 mgr. N-asetilsisteinin alan hastalarda KMN %2 oranında görülmüştür (191). KBY 'li hastalarda KM kullanımına ilişkin

toplamda 805 hastayı içeren bir meta-analizde, normal şartlarda hidrasyona ek olarak girişimden bir gün önce ve girişim gününde oral 400–600 mg 2x1 NAC verilmesinin KMN gelişmesini tek basına hidrasyona göre % 56 oranında azalttığı gösterilmiştir (192). Alonso ve ark. 885 hastayı kapsayan bir meta-analizde NAC'ın proflakside etkili olduğunu, ancak bu etkinin sadece kreatinin <1,9 mg/dl olan ya da 140 ml'den fazla KM alan hastalarda belirginleştiğini rapor etmişlerdir (193). Pannu ve ark. 1776 hastayı kapsayan bir meta-analizde NAC tedavisinin ancak sınırdaki fayda sağladığını göstermişlerdir (194). Kshirsagar ve ark. ları 16 randomize çalışmayı ve 1586 hastayı kapsayan bir meta-analizde güncel literatürdeki heterojenite nedeniyle NAC proflaksisinin KMN'yi önlemedeki yararlılığını değerlendirmenin anlamlılık açısından sınırlı olduğunu belirtmişlerdir (195). Izcovish 64 randomize çalışmadan yapmış oldukları derleme de NAC 'in önemli yan etkilerinin olmadığını, diyaliz, mortalite ve diğer önemli sonuçlar için azalma yapmadığını raporlamışlardır (196). Kelly ve ark. ları 41 randomize çalışmayı kapsayan meta analizde NAC'ın KBY'li hastalarda KMN önlemede en etkili ajan olduğunu belirtmişler. Artan mortalite, morbidite, uzun hastanede kalış süresinin NAC proflaksisi ile azaltılabileceğini ve NAC'ın çabuk ulaşılır, ucuz ve güvenli olduğunu belirtmişlerdir (197).

1.2.10.3.2. Askorbik Asit

In vitro bir çalışmada askorbik asit embriyonik böbrek hücrelerinde KMN azaltmamıştır. Fakat klinik deneylerde askorbik asidin KMN kullanılabilceğini gösterilmiştir. KM uygulamasından 2 saat önce 2 gr. İşlem sonrası akşam ve ertesi sabah 2 gr. Askorbik asit verilen bireylerde koroner angiografi sonrası KMN'den koruyucu etkiler gözlenmiştir (198). Boscheri ve ark. larının yaptığı randomize çift kör 173 hastalık çalışmada askorbik asit ile plasebo arasında anlamlı fark bulunmamıştır (199). Böbrek yetmezlikli diabetik hastalarda koroner angiografi öncesi ve sonrası günde 2 defa 1200 mgr. yüksek doz N-asetilsisteinin verilmesinin askorbik asitten daha faydalı olduğu belirtilmiştir (200). Sadat ve ark.larının yaptığı metaanalizde 9 randomize kontrollü çalışma ve 1536 hasta incelenmiş ve askorbik asit alan hastaların KMN riskinin %33 daha düşük olduğu ve askorbik asidin KMN önleyici ajanlardan biri olarak kullanılabilceğini önermişlerdir (201).

1.2.10.4.Diüretikler

20 yıl öncesine kadar KMN riski olan hastaya yaklaşım da hidrasyon ve beraberinde zorlu diürez yer almaktaydı. Diürez için en çok furosemid ve mannitol kullanılırdı. Fakat pek çok çalışmada furosemid ve mannitolün tam tersine KMN riskini arttırdığı belirlenmiştir. Sıvı tedavisiyle birlikte furosemid ya da mannitol bulunmaktaydı. Ancak yapılan pek çok çalışmada furosemid ve mannitolün KMN insidansını arttırdığı saptanmıştır (162). Mannitolün adenozin salınımını artırması ve renal tübul hücre oksijen tüketimini artırarak hiposiye yol açtığı, furosemidin ise henle kulpunda oksijen tüketimini artırarak ve hipovelemi oluşturarak KMN riskini arttırdığı düşünülmektedir. Guoqiang ve ark.larının yaptığı çalışmada periprocedural furosemid + hidrasyon tedavisinin plaseboya göre KMN riskinde azalmaya yol açmadığını ama konjestif kalp yetmezliği riskini azalttığını bulmuşlardır (202).

1.2.10.5.Statinler

Statinlerin koleterol düşürücü etkilerinin yanısıra endotelial NO sentezini artırmaları(203,204), antiinflamatuvar etki göstermeleri (205) ve anti oksidan etkinlikleri (206) vardır. Ayrıca endotelin sentezini artırarak ve angiotensin reseptörlerinin sayısını azaltarak renal hipoperfüzyonu önlemektedir (207). Çalışmalarda statinlerin koroner angiografi hastalarında KMN' ni önlemede faydalı etkileri belirtilmiştir(208,209,210). Tüm bu çalışmaların analizinde kısa dönemde yüksek doz verilen statinlerin KMN riskini anlamlı derecede azalttığı belirtilmiştir (211). Statinler KMN proflaksisinde umut vaat eden ajanlar olmakla beraber bu konuda çok merkezli geniş çalışmalara, ihtiyaç vardır.

1.2.10.6. Nebivolol:

Üçüncü kuşak beta aderenerjik blokör olan nebivolol β 1 reseptör blokajı yaparak vazodilatasyon ve antioksidan etki göstermektedir (212). Nebivololun bu etkilerinin böbrekleri KM hasarına karşı koruyucu olabileceği düşünülerek yapılan deneysel çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (213). Nebivololün etkinliği klinik çalışmalarda gösterilmiştir(214,215).

1.2.10.7. Streoit

Koroner angiografiden 12-24 saat önce, işlem sabahı ve işlemden 24 saat sonra yüksek doz streoidle beraber (1ml/kg) işlemden 12 saat öncesi 1mL/kg/saatten verilmesinin renal tübülleri KM' den korumada faydalı olabileceği belirtilmiştir(216,217).

1.2.10.8. KM sonrası Hemodiyaliz (HD) /Hemofiltrasyon (HF)

KM'ler hemodiyaliz yoluyla vücuttan temizlenebilir. Fakat yapılan çalışmalarda KM verilmesinden sonra HD yapılmasının koruyucu etkisinin olmadığı gösterilmiştir(2,218). Hemofiltrasyon sürekli vücut sıvılarının değiştirilmesi söz konusudur. Vücut sıvılarında azalma gözlenmez. Marenzi ve ark. ları hemofiltrasyonun KMN riskini azalttığı belirtmişlerdir (219). Bu durum KM' lerin hızlı etki göstermesi, hemodiyalizin kendisinin kan akış hızını yavaşlatması nedeniyle dolaşımdaki KM miktarının yüksek seyretmesine neden olabilmesi ile açıklanabilir.

1.2.10.9.Deneysel ajanlar

İnsan serum albümin- thioredoxin (HSA-Trx) : Düşük molekül ağırlıklı bir protein olan HSA-Trx insan vücudunda oksitativ stres durumlarında ortaya çıkar ve serbest oksijen radikallerinden koruyucu etki gösterir. Yarı ömrü kısa olup böbreklerden hızla elimine edilir. HSA-Trx'in deneysel KMN çalışmalarında koruyucu etkisi gözlemlenmiştir (220).

Sodium butyrate: Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu azalatarak böbreklerde inflamasyon ve oksidatif stresi azalttığı ve KMN' den koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür (221).

1.2.11. KMN Klinik Özellikleri

KM' ye bağlı gelişen böbrek yetmezliği, artan kontrast madde kullanımı nedeniyle hastanede edinilmiş akut böbrek yetmezliğinin üçüncü sık nedenini oluşturmaktadır (222). Akut böbrek yetersizliğinin diğer nedenleri dışlandığında serum kreatinin değerinin bazal değere oranla göreceli (\geq %25) veya mutlak olarak (\geq 0,5 mg/dl) yükselmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Serum kreatinin düzeyi kontrast madde verilmesinin ardından yaklaşık 24-48 saat içinde yükselmeye başlayarak 3-5.

günde tepe yapar. Böbrek yetersizliği daha çok oligürik olmayan tiptedir. Çoğunlukla 1-3 haftada serum kreatinin düzeyi normale döner. Ancak bazen bu normale dönüş olmaz ve tablo geri dönüşümsüz börek işlev bozukluğuna ilerleyebilir. Her ne kadar çoğu olguda kalıcı hasar olmasa da çalışmalar kontrast nefropatisinin hastanede yatış süresinde uzamaya, morbidite, mortalite ve maliyet artışına neden olduğunu göstermiştir (223) (224). KMN'ne bağlı ABY sıklıkla klinik olarak belirti vermeyebilir. Oluşan böbrek yetmezliği oligürik veya nonoligürik olabilir, nonoligürik form daha sıktır (225). Oligoüri genellikle loop diüretiklere dirençlidir. Nadiren diyaliz ihtiyacı (%4) gerekebilir. Kalıcı renal hasar ilerlemiş diabetik nefropatili veya renal yetmezlikli hastalarda meydana gelir (226).

TABLO 10. KMN engellenmesine ilişkin öneriler

1- Hidrasyon: Girişimden 12 saat önce (ayaktan 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 uygulanması.

2- Uygun volümde (örn. Cigarroa formülü) non-iyonik ve iso-osmolar KM kullanılması.

3- N-asetil sistein (NAC) kullanılması.Elektif şartlarda: NAC 600 mg girişim öncesi gün 2x1 ve girişim gününde 600 mg 2x1 oral Acil şartlarda: 500 cc izotonik içine 150 mg/kg girişimden önce 30 dakika boyunca, girişimden sonra 500 cc izotonik içine 50 mg/kg IV 4 saat boyunca kullanılır.

4- Teofilin ve fenoldopamin rutin profilaktik kullanımıyla ilgili yeterli klinik kanıt yoktur. Yapılan çalışmalarda etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar

bildirilmiştir.

5- Mannitol, dopamin, furosemide, kalsiyum kanal blokerleri ve B- blokerlerin KMN engelleme yönünden faydasının olmadığı, hatta zararlı olabileceğine ilişkin veriler mevcuttur.

1.2.12. Akut Böbrek Yetersizliğinde Erken Tanıda Biyolojik Belirteçler

Erken tanı amaçlı kullanılan biyolojik belirteçler non-invazif, kolay ölçülebilen yatak başında veya ayaktan takip edilen hastalardan kolaylıkla elde edilebilen sıvılardan elde edilmelidir. ABY için kullanılan geleneksel kan (Üre, Kreatin) ve idrar (FaNa) gibi böbrek hasarlanma belirteçi yaygın kullanılan ama ABY için nonspesifik göstergelerdir. Çok sayıda idrar protein ve biokimyasal belirteç ABY'in noninvazif göstergeleridir. Serum kreatinin kadar güvenli hasarlanma ve tanı belirteçi büyük bir şekilde gecikmiştir. Değerlenmede olan yeni belirteçler şunlardır: Kidney injury molekül-1(KIM-1), Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), Üriner Sodyum /hidrojen exchanger isoform-3 (NHE3), Üriner Sitokinler, Üriner sistein rich protein 61 (Cyr61), Cystatin C (Cys C), Retinol Binding Protein (RBP), Albumin Kreatininine Ratio (ACR), Üriner aktin, Üriner glutathione-S- transferases, Serum ve Üriner sistatin C.

1.2.13. .KMN Tedavisi

KMN tedavisi hasarın belirlenmesi ile başlar ve diğer akut böbrek yetmezlik nedenleri ile benzer tedavi edilir. Hasta nefrolog tarafından hastaneye yatırılarak takip edilmelidir. Tedavinin temelini hidrasyon ve volüm desteği oluşturur. Saatlik idrar çıkışı 40-60 ml olacak şekilde 100-150 ml/saat hızında izotonik solüsyon verilebilir. Elektrolitlerin takibi, uygun beslenme, vücut sıvı balansının yakın takibi tedavi prensiplerindedir. Oluşabilecek metabolik bozuklukların örn. hiperfosfatemi için kalsiyum karbonat, hiperkalemi için potasyumdan fakir diyet, potasyum bağlayıcı resinler, insülin+dektroz infüzyonu, metabolik asidoz için oral sodyum bikarbonat verilerek tedavileri sağlanmalıdır. Hidrasyon ve farmakolojik ajanlara cevap alınamayan ve idrar çıkışı azalan/ olmayan hastalarda geçici veya kalıcı diyaliz ihtiyacı doğabilir.

1.2.14. KMN Prognoz

McCullough ve arkadaşlarının PKAG yapılan 1826 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada diyaliz gerektiren KMN sıklığı % 1'in altında, hastane mortalitesi % 35,7, iki yıllık sağkalım ise % 18 olarak saptanmıştır (19). Geriye dönük bir çalışmada ise, KMN gelişen hastalarda hastane içi mortalite % 22 bulunmuştur. Bu

oran KMN gelişmeyenlerde sadece % 1,4'tür. KMN gelişen ve hastaneden sağ olarak çıkan hastaların 1. ve 5. yılda mortalite oranları sırasıyla % 12,1 ve % 44,6'dır (18). 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.

1.3.AKUT PULMONER EMBOLİZM (PTE)

1.3.1. Giriş

Venöz tromboemboli (VTE); venöz trombozis ve PTE' den meydana gelir. PTE, genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. DVT olgularının %50'den fazlasında görülür. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. Mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç ve önlenebilir bir hastalıktır.

Semptom ve klinik bulguların sadece bu hastalığa özgü olmaması tanı güçlüklerine neden olmaktadır(227,228). Uygun tanı yöntemleri kullanıldığında DVT' si olan hastaların %50'sinde PTE saptanabilir.

1.3.2. Epidemiyoloji ve Mortalite

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre VTE' nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 8 katına yükselmektedir (229).

Tedavi edilmemiş PTE olgularında mortalite %30 civarındadır. Bu ölümlerin çoğunun nedeni tekrarlayan embolilerdir (230). VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (231). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (232).

1.3.3. Patofizyoloji

PTE olgularının çoğu (yaklaşık %75'i) alt ekstremitelerde derin venlerden kaynaklanır. Daha az oranda sağ kalp, renal, üst ekstremitelerde venlerden de

kaynaklanabilir. Klinik olarak tanı alan olguların çoğu da iliofemoral venlerden köken alır (233). Derin venlerden kopan büyük trombüsler ana pulmoner arterlere ve lobar dallara yerleşerek hemodinamik instabiliteye neden olurken, daha küçük trombüsler distal pulmoner arter dallarına ulaşır parietal plevrada inflamatuvar yanıtı tetikleyerek plevral ağrı nedeni olurlar. Küçük emboliler plevral ağrı yanı sıra irrite eden öksürük, hemoptizi, ateş, sürtünme sesi, plevral konsolidasyona neden olurlar.

Tüm olguların %10 kadarında enfarktüs oluşur ve sıklıkla akut pnömoni ile karışır, bunlar da özellikle zeminde kardiovasküler problemi olan hastalardır (234). PTE' nin damar yatağını tıkamasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur(235,236).

1.3.4. Risk Faktörleri

VTE (PE/ VTE) nedenleri hasta ile ilişkili ve kalıtsal olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Uluslararası PE kayıt birliği (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry/ ICOPER) 70 yaşın üzeri, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sistolik kan basınKMNın 90 mmHg' dan düşük olan hastaların daha mortal seyrettiğini belirtmektedir (237).

Hastayla İlgili Risk Faktörleri: Hasta ile ilişkili risk faktörleri tablo 12' de gösterilmiştir (238). Bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda malignite ve trombofili olasılığı daha yüksektir (239). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (240). İmmünsüpresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Bayanlarda obezite (≥ 29 kg/m²), ağır sigara içiciliği (>25 sigara/her gün) hipertansiyon, otoimmün hastalıklar da hasta ilişkili risk faktörlerindedir (241).

VTE insidansı yaşla birlikte artar (242). 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 8 katına yükselmektedir (229).

Postmenapozal hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojenin dozu arttıkça ve ek olarak progesteron eklendikçe VTE riski 2-5 kat kadar artar (243).

1.3.5.Derin Ven Trombozu (DVT)

PTE DVT' nin sık görülen bir komplikasyonudur. DVT olgularının %50'den fazlasında görülür. Bu nedenle DVT' ye zemin hazırlayan nedenler aynı zamanda PTE nedenidir. Kalıtsal nedenleri Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S eksikliği, protein C eksikliği, antitrombin eksikliği, disfibrinojenemi olarak sayılabilir.

VTE' ye yol açan major teori **Virchow triadı** [Azalmış kan akımı (staz), vasküler endotelial hasar, hiperkoagülabilité] olarak kabul edilmektedir.

VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörleri saptanır (244). 40 yaş altında olup nedeni açıklanamayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü saptananlarda, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremité, batın içi venler) tromboz gelişenlerde, tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda, warfarine bağıli deri nekrozu öyküsü olanlarda, neonatal tromboz öyküsü olanlarda genetik araştırmalar yapılmalıdır (245).

Majör cerrahi girişim, VTE'ye neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır, yine kısa süreli (1 hafta) immobilite de risk faktörleri arasındadır (246).

Tablo 11. VTE hasta ile ilişkili risk faktörleri

Yaş (>40)	Obezite
Önceden geçirilmiş VTE hikâyesi	Gebelik veya postpartum dönem
Kalça kırığı	Oral kontraseptif tedavi
İmmobilizasyon veya paralizi	Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
Serebrovasküler olay	Antifosfolipid antikor sendromu
Konjestif kalp yetmezliğı	Kanser
Miyokard infarktüsü	Geçirilmiş major cerrahi veya travma öyküsü
Variköz venler	

1.3.6.Klinik

PTE vakaları acil servise en sık dispne, takipne ya da göğüs ağrısı ile başvururlar. PIOPED (247) ve UPET (248) çalışmalarında PTE geçiren olgularda görülen en sık semptomlar nefes darlığı ve göğüs ağrısı, en sık bulgu takipne olarak belirtilmiştir. Ağır olgularda şok ve arteryel hipotansiyon bulunabilir. Retrosternal ağrı sağ ventrikül iskemisi ile ilişkili olabilir.

1.3.7. Tanısal Yaklaşım ve Tetkikler

Klinik bulgular, rutin laboratuvar verileri, elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi ve arteryel kan gazları PTE tanısı koymada veya dışlamada yeterli olmamaktadır. Dispne, plörit, göğüs ağrısı, takipne, taşikardi gibi nonspesifik bulgular ve VTE risk faktörlerinden bir veya birkaçının bulunması PTE kuşkusu doğurur ama PTE tanısı koydurmaz.

PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen pulmoner anjiyografi ise invazif, pahalı ve komplikasyonları olan bir yöntemdir (249). PTE kuşkusu durumunda tanıya yardımcı olacak tanı algoritmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

1.3.7.1. Birinci Basamak Tanısal Testler

Akciğer filmi genellikle anormaldir. Başlıca bulgular lineer atelektazi, plevral efüzyon, hemidiyafram yükselmesi, Hampton hörgücü, Westernmark işareti, hiler dolgunluk olup bu bulgular özgül değildir (250).

Arter kan gazı (AKG): PTE'de genellikle hipoksemi ile ilişkilidir ancak PTE'li hastaların %20'ye varan oranda arteryel oksijen basıncı (PaO₂) ve alveoler-arteriyel oksijen gradyanı [D(A-a)O₂] normaldir (251).

EKG: V1-V4 derivasyonlarında ters dönmüş T dalgası ya da V1 derivasyonunda QR paterni, klasik S₁Q₃T₃ tipi ve tam olmayan ya da tam sağ dal bloğu gibi sağ ventrikül yüklenmesine ait EKG bulguları yeni ortaya çıkmışsa yararlı olabilir (252).

D-dimer: Endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusu parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (253). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (254). D-dimer sonucunun negatif olması klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını dışlarken, yüksek klinik kuşkulu hastada PTE'yi dışlamada kullanılamaz.

BNP (B-tip natriüretik peptit) : Kalpte ventriküllerde sentez ve sekrete edilen 17 aminoasitli bir kardiyak peptittir. BNP kardiyak miyositlerin gerilimine cevap olarak salınır ve hormonal olarak vazodilatasyon, diürez ve natriürez uyarır (34). BNP kanjestif kalp yetmezlikli hastada ventrikül disfonksiyonunu belirlemede sensitif ve spesifik bir markıdır. Submassif PE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında yükselmektedir (255).

Troponinler: Troponin T ve I, miyokard hücre hasarını gösteren sensitif ve spesifik belirteçlerdir. Sağ ventrikül iskemisi ve miyokard hücre hasarı olan pulmoner emboli hastalarında kardiyak troponinler yüksek bulunmuştur. Miyokard infarktüsü ile karşılaştırıldığında kardiyak troponinler pulmoner embolide daha az ve daha kısa süreyle yüksek seyretmektedir. Akut pulmoner embolide sağ ventrikül disfonksiyonu ile troponin yüksekliği arasında korelasyon bulunmuştur (255).

1.3.7.2. İkinci Basamak Tanısal Testler

BTPA: VTE tanısında en sık kullanılan güvenilir bir yöntemdir (256). BTPA pulmoner arter yatağındaki trombüsün segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda BTPA' nın negatif ayırt edici değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (257). BTPA 'nın limitasyonu radyasyon ve görüntülemeye kullanılan KM' ye sekonder KMN gelişme riskidir.

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi: PTE şüphesi taşıyan hastalarda güçlü bir tanı testidir. Temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albümin makro agregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanmaktadır. Pulmoner arter dallarında tıkanma olan yerler görüntülerde "soğuk" olarak görülecektir. PTE' de ventilasyonun, perfüzyonu azalmış segmentlerde normal olması beklenir (perfüzyon-ventilasyon uyumsuzluğu) (258). Normal perfüzyon sintigrafisi PTE'nin dışlanmasında son derece güvenlidir.

Alt Ekstremit Venöz Ultrasonografi: DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG yer almaktadır (259). PTE kuşkulu hastada alt

ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. Günümüzde, alt bacak KUS, DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır.

Ekokardiyografi: Ekokardiyografide PTE tanısında kullanılan ölçümler Pulmoner Arter Basıncı ve Sağ Ventrikül/Sol Ventrikül (RV/LV) çapı oranıdır. PTE olgularının yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. RV/LV>0,6-1 oranları mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (260). Şok tablosu ile acil servise gelen ve masif PTE'den kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme ekokardiyografi olmalıdır (261).

1.3.8.Klinik Risk Değerlendirmesi

Bireysel belirtilerin, bulguların ve yaygın olarak kullanılan testlerin sınırlı duyarlılığı ve özgüllüğü PTE tanısı için tahmin skorlamaları ihtiyaçlarını doğurmuştur. Bunun için en sık kullanılan klinik tahmin skorlaması, Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş **Wells kuralı**dır (262). (Tablo 12) Bir diğer skorlama **Gözden Geçirilmiş Cenevre Kuralı** Avrupa'da da kullanılmaktadır. (Tablo 13) Basittir ve tamamıyla klinik değişkenlere dayanmaktadır. Ayrıca, Wells kuralına göre daha dar çerçevede olmakla birlikte geçerliliği sınanmıştır (263). Her iki skorlama da düşük olasılıklı PTE hastaların oranı %10, orta olasılıklı PTE hastaların oranı %30, yüksek olasılıklı PTE hastaların oranı ise %65'tir.

Tablo12: Wells Yöntemine Göre Pulmoner Emboli'de Klinik Skorlaması

Kriterler	Orginal Puanlama	Basit puanlama
DVT'ye ait klinik bulgu	3	1
PTE'den daha öncelikli düşünülebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3	1
Kalp hızı >100/dakika	1.5	1
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1.5	1
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Malignite	1	1

Orginal Puanlama: <2: Düşük olasılık, 2-6: Orta olasılık, >6: Yüksek olasılık

0-4 PE riski yok, ≥ 5 var

Basit skorlamada puan 0-1 PE riski yok, ≥ 2 var

Tablo 13. Güncellenmiş Genevre Skoru

Kriterler	Orginal Puanlama	Basit puanlama
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3	1
Kalp hızı 75-94	3	1
	5	2
Son 1 ay içinde geç. Cerrahi veya kırık	2	1
Hemoptizi	2	1
Malignite	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitte venlerde palpasyonla ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
Yaş > 65	1	1

Orginal Puanlama: 0-3: Düşük olasılık, 4-10: Orta olasılık, ≥ 10 : Yüksek olasılık

0-5 PE riski yok, ≥ 6 var

Basit skorlamada puan 0-2 PE riski yok, ≥ 3 var

1.3.9.Sınıflama

Yakın zamana kadar hastalar **masif** (şok/hipotansiyon ile birlikte ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme bulguları ve kardiyak enzimlerde yükselme), **submasif** (şok/hipotansiyon olmaksızın sağ ventrikül yüklenme ve/veya kardiyak enzimlerde yükselme) ve **nonmasif PTE** (hipotansiyon olmamakla birlikte sağ ventrikül yüklenme ve kardiyak enzim yüksekliği olmaması) olarak sınıflandırılmakta idi. 2008 yılında ESC (European Society of Cardiology) vital bulgular, sPESI (basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi) ve kardiyak enzim düzeyine göre yüksek, orta-yüksek, orta-düşük ve düşük riskli olmak üzere 4 farklı kategoride incelenmektedir (264). Yüksek riskli hastalar masif PTE, orta-yüksek ve orta-düşük riskli hastalar submasif PTE, düşük riskli hastalar ise nonmasif

PTE grubuna girmektedir. PESI ve sPESI parametreleri tablo 14'te ve ESC risk sınıflaması tablo 15' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-14: Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (sPESI) Parametreleri

Değişken		PESI	sPESI
Yaş>80			1
Erkek Cinsiyet		10	
Kanser		30	1
Kalp yetmezliği		10	
Kronik akciğer hastalığı		10	
Kalp yetmezliği veya kronik akciğer hastalığı hikâyesi			1
Nabız \geq 110/dk		20	1
Sistolik TA<100mmHg		30	1
SatO ₂ <%90		20	1
Solunumhızı \geq 30/dk		20	
Ateş<36°C		20	
Mental durum değişikliği		60	

Tablo 15. ESC risk sınıflaması

Yüksek Risk:	Şok veya hipotansiyon varlığı ile birlikte; sPESI \geq 1 olması (veya PESI Class III-V), Sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak marker pozitifliği
Intermediate-Yüksek Risk	Şok veya hipotansiyon olmaksızın; sPESI \geq 1 olması (veya PESI Class III-V), Sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak marker pozitifliği
Intermediate-Düşük Risk	Şok veya hipotansiyon olmaksızın sPESI \geq 1 olması (veya PESI Class III-V) yanında Sağ ventrikül disfonksiyonu ya da kardiyak troponinden birinin pozitifliği veya her ikisinin de negatif olması; sPESI:0 (ya da PESI: I-II) iken; kardiyak marker pozitifliği ya da sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) olması
Düşük Risk:	Şok veya hipotansiyon yok, PESI Class I-II veya sPESI:0, Sağ ventrikül disfonksiyonu yok, kardiyak marker negatif

Hipotansiyondan kasıt sistolik tansiyon arteryel (sTA) <90 mmHg olması ya da 15 dk'dan uzun süre hastanın mevcut tansiyonundan >40 mmHg daha düşük tansiyonla seyretmesidir. Bu tansiyon düşüklüğünün sebebi hipovolemi, yeni bir aritmi veya sepsis olmamalıdır.

1.3.10. Tanı ve Tedavi Algoritması

PTE tedavisi belirlenen risk grubuna göre planlanmalıdır.

PTE şüphesi ile başvuran hastada şok veya hipotansiyon var ve tanı tomografi ile doğrulanıyorsa tedavi başlanmalıdır. Ancak tomografi çekilemiyor ise EKO

yapılmalıdır. EKO' da RVD saptanmışsa PTE tanısı doğrulanır ve tedavi başlanır, eğer RVD saptanmamışsa başka nedenler araştırılır (Şekil 5).

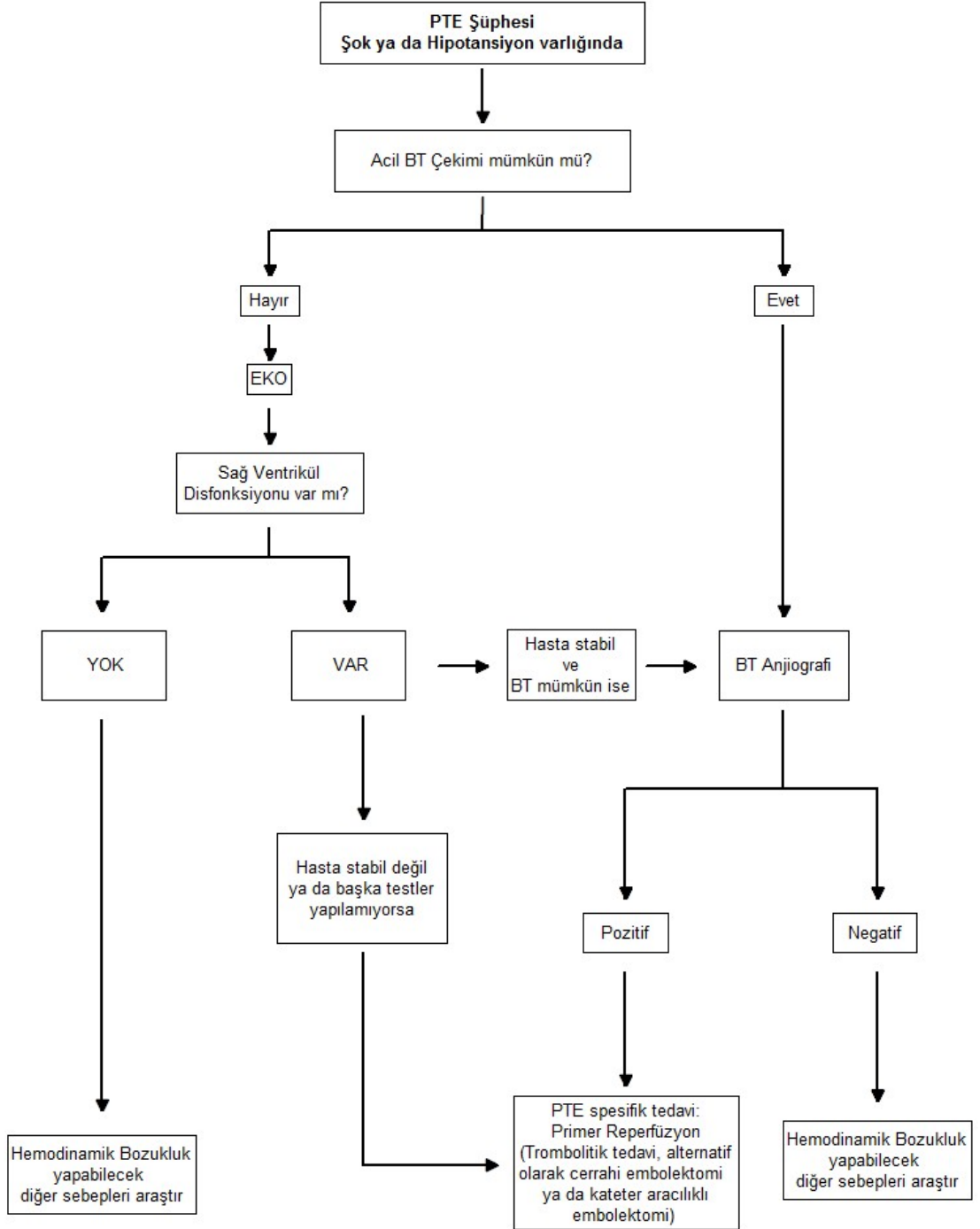
PTE şüphesi ile başvuran hastada şok veya hipotansiyon yok ve hasta yüksek riskli ise tomografi çekilir. PTE tanısı konulursa tedavi verilir, PTE saptanmaz ise diğer nedenler araştırılır. Düşük/orta olasılık varsa D-dimer çalışılır. D-dimer negatif ise tedavi verilmez. Pozitif ise tomografi çekilir, emboli izlenirse tedavi verilir(Şekil 6).

Şok veya hipotansiyonu olan hasta yüksek riskli olup primer reperfüzyon tedavisi (trombolitik, cerrahi embolektomi ya da kateter aracılıklı embolektomi) başlanmalıdır. Eğer orta-yüksek riskli ise antikoagülasyon, monitorizasyon yapılır ancak hemodinamik olarak kötüleşmesi durumunda mümkünse trombolitik tedavi verilir. Trombolitik verilemiyorsa (özellikle kanama riski yüksek ise) cerrahi embolektomi ya da perkütan kateter aracılıklı embolektomi yapılır. Orta-düşük riskli ise hastanede antikoagülan tedavi başlanır. Düşük riskli ise evde tedavi ya da erken taburculuk düşünülür (Şekil-7).

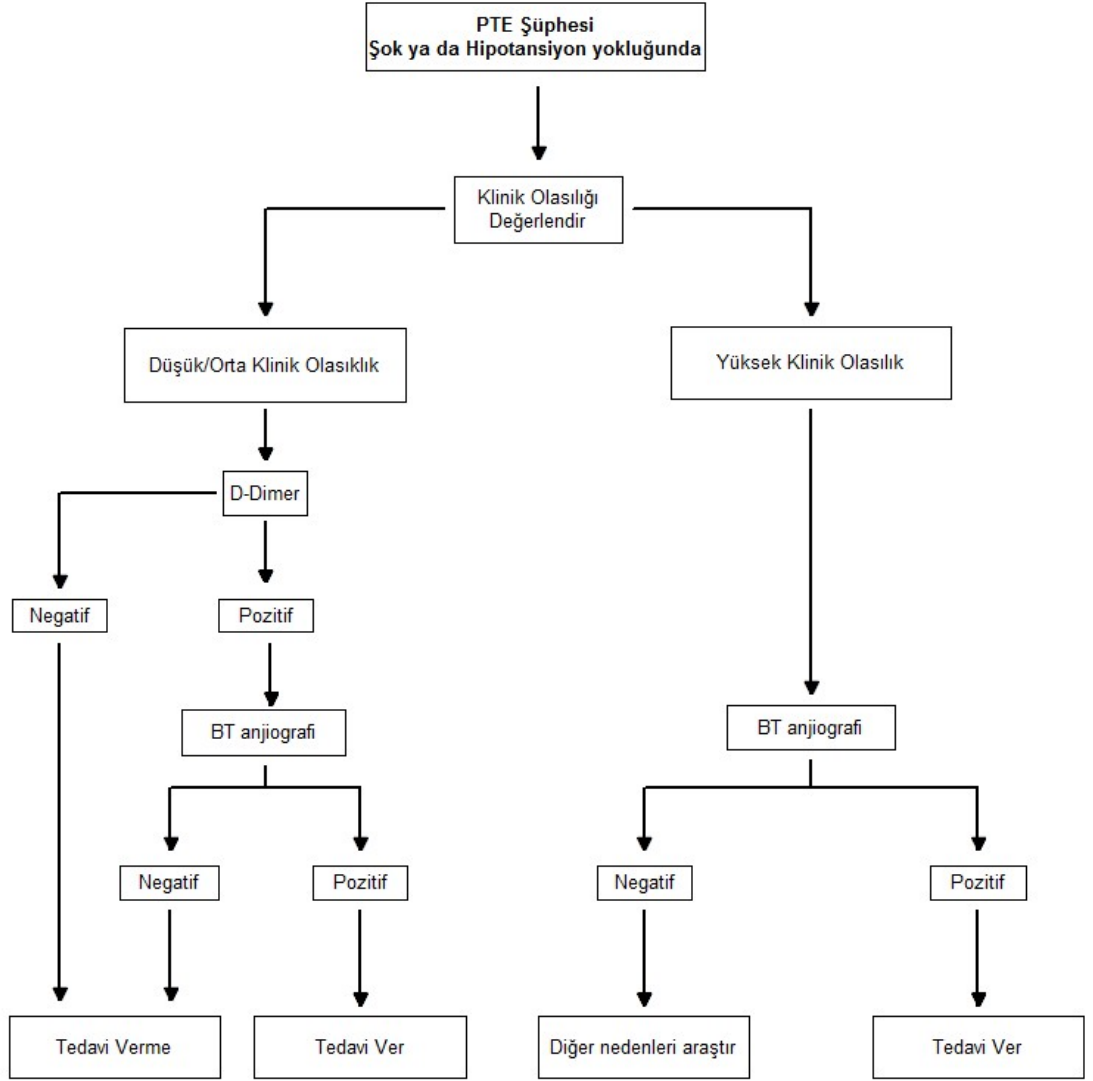
Tedavide seçilebilecek ajanlar heparin, parenteral ya da yeni oral antikoagülanlar, Vitamin K antagonistleri, trombolitikler, cerrahi ya da perkütan kateter embolektomi şeklindedir. Antikoagülan tedavi süresi en az 3 ay olmalıdır. İlk 5-10 gün parenteral antikoagülan tedavi [unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da fondaparinux] verilir. Vitamin-K antagonisti standart heparin tedavisi ile verilebilir. Bunun dışında tedavide yeni oral antikoagülanlar da kullanılabilir.

Pulmoner emboli tedavi edilmediğinde mortalitesi yüksek bir hastalık olmasına rağmen uygun hastalarda güvenle ayaktan da tedavi edilebilmektedir. Akut PTE tanısı alan hastaların %50 kadarı düşük risklidir (268). Akut düşük riskli PTE hastalarının düşük oranda yan etkiler görülmesi nedeni ile ayaktan tedavisi mümkündür (269). Ayaktan tedavi ile hastane yatışları ve maliyet de azalmaktadır (270).

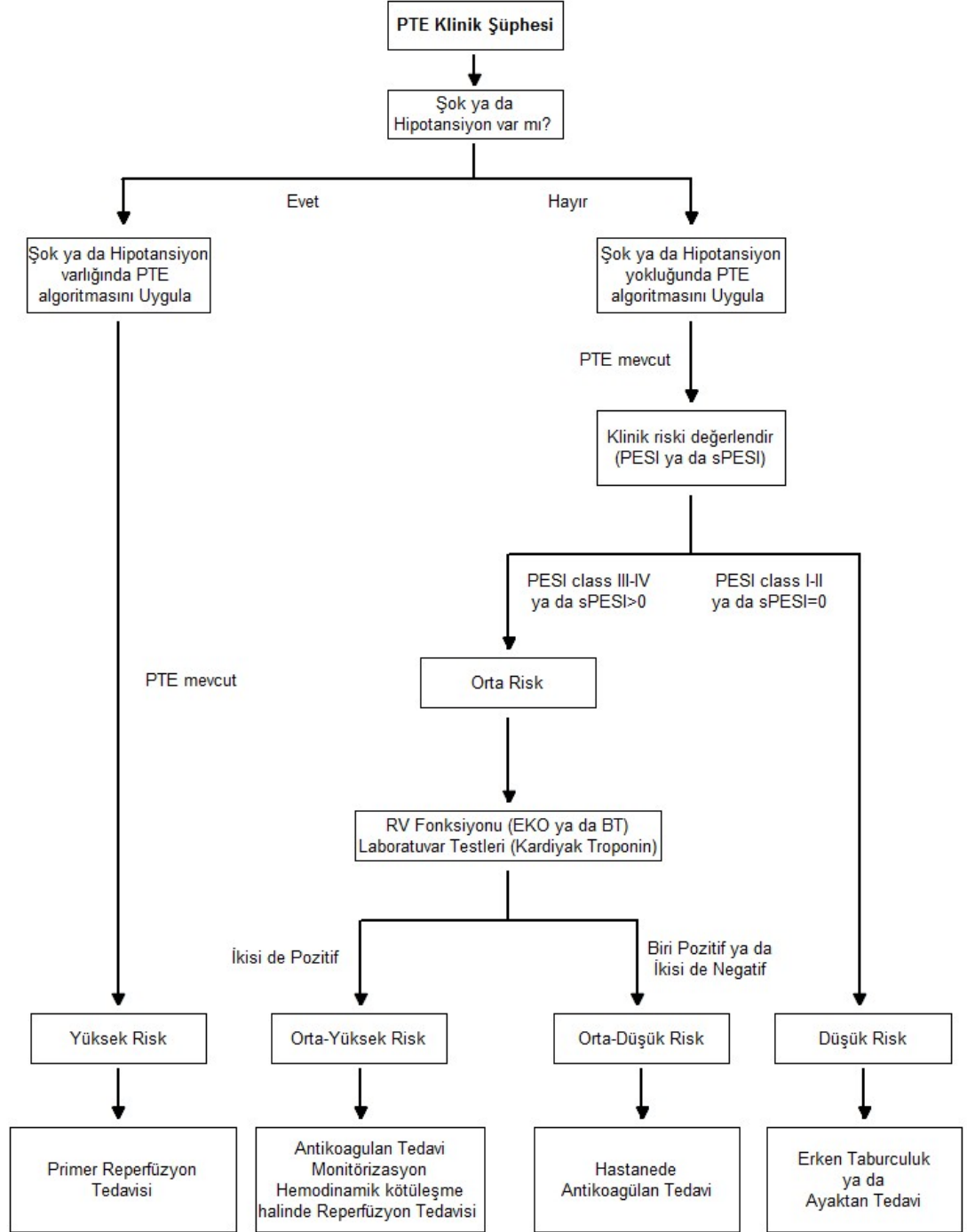
Şekil 5: Yüksek Riskli PTE Şüphesi (Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği Klinik Tablo) bulunan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma



Şekil 6: Şok ve Hipotansiyon Olmaksızın PTE Şüphesi Olan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma



Şekil 7: Akut PTE şüphesi İle Başvuran Hastada Hemodinamik ve Laboratuvar Parametrelerine Göre Tedavi Algoritması



2.GİRİŞ

2.1. Altyapı

Kontrast madde nefropatisi (KMN) tanımlanabilir başka bir neden olmaksızın kontrast maddeye maruziyet sonrası 48 saat içinde yeni başlayan veya artan renal disfonksiyon veya yetmezlik şeklinde tanımlanır. Çoğu vakada kontrast sonrası 24-48 saatte oluşur ve bazal kreatinin seviyesinde kontrast kullanımı sonrası %25'ten fazla artış veya >0.5mg/dL artış ile tanısı koyulur (1). Hastane nedeni KMN renal yetmezliğin önemli nedenlerinden birisidir ve daha önceki çalışmalar, intravenöz kontrast maddeler akut böbrek yetmezliği nedenlerinin %11-14.5' dan sorumlu olduğunu göstermiştir (2).

Yapılan çalışmalara göre en sık KMN ile ilişkili radyodiagnostik prosedürler koroner anjiyografi ve kontrastlı bilgisayar tomografisidir (BT). Acil servislerde tanısal amaçlı BT kullanım sıklığı hızla artmaktadır. Özellikle, kontrast verilerek uygulanan spiral bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi işlemi (sBTPA) acil servislerde akut pulmoner emboli şüpheli hastaların yönetiminde standart tanısal yaklaşımlardan biri olmuştur(3,4).

2.2.Çalışmanın Önemi

Mevcut tanısal yaklaşım stratejileri ve algoritmeler BTPA kullanımı hakkında belli bir düzenlemeler getirmektedir. Buna karşın, pulmoner emboli şüpheli hasta sayısının çokluğu ve hastalığın ani ölüm gibi dramatik sonuçları nedeniyle, BTPA bu tanıyı atlamak istemeyen acil doktorları tarafından acil serviste en sık başvuru olan tanısal prosedürlerden birisi haline almıştır (5). Acil serviste hızla artan BTPA kullanımına ve bunu destekleyen acil servis kökenli çok sayıda araştırmaya rağmen, BTPA sırasında verilen kontrast madde ile ilişkili ortaya çıkabilecek KMN sıklığı ve önlem stratejilerinin etkinliği hakkında çok sınırlı sayıda bilgi ve araştırma mevcuttur. KMN gelişimini önceden tahmin edebilmek için geliştirilmiş risk skorlamalarını acil koşullarında gerçekleştirebilmek zor olabileceği gibi bu risk skorlamalarının acil koşullarda geçerliliği konusunda da tam bir fikir birliğinin olduğunu söylemek mümkün değildir. KMN önlemeye yönelik tavsiyeler veren rehberler acil durumları ve acil kontrast kullanımı konusunda net ifadeler

kullanmamaktadırlar. KMN'yi önlemek için intravenöz sıvı verilerek hidrasyon dışında birlik sağlanan ve önerilen optimal bir strateji olmadığı gibi, direkt olarak PE şüphesi ile BTPA yapılan hastalarda KMN önlemede hidrasyon dahil olmak üzere farmakolojik profilaksi seçeneklerinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada bulunmamaktadır.

2.3.Çalışmanın Amacı

Bütün bu belirsizlerden dolayı acil serviste pulmoner emboli şüpheli hastalara çekilen BTPA sonrası KMN gelişimini önlemede N-asetilsistein+ normal salin, sodyum bikarbonat (NaHCO₃)+ normal salin ve I.V. normal salin profilaksisi protokollerinin karşılaştırılmasını planladık.

3.MATERYAL & METOD

3.1.Çalışma Dizaynı ve Plan

Bu çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak Türkiye’de yıllık >100.000 hasta başvurusunun olduğu 3.basamak üniversite hastanesi acil servisinde gerçekleştirildi. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylandı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan yazılı ve bilgilendirilmiş onay alındı. Vaka toplamaya 1 Şubat 2014’ de başlandı ve tam 1 yıllık süre içerisinde çalışma gerçekleştirildi.

3.2.Katılımcı Seçimi

Çalışmamıza acil servise başvuran ve pulmoner emboli şüphesi ile BTPA çekilen hastalardan, yaşı 18 yaş üzeri olan, tomografi öncesinde bazal kreatinin düzeyi ve tomografiden sonraki 48-72 saat içinde serum kreatinin düzeyleri ölçülebilen ve kontrast nefropatisi gelişimi için aşağıdaki risk faktörlerinden 1 veya daha fazlasına sahip olan hastalar dahil edildi. Bu risk faktörleri; var olan renal disfonksiyon (Cre 1.4mg/dl veya yüksek veya hesaplanan GFR <60ml/dk/1.73m²), diyabetes mellitus, tedavi başlanmış hipertansiyon, hipotansiyon (SKB<90 mmHg), koroner arter hastalığı, nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü (NSAİD, sisplatin, Aminoglikozid, Amfoterisin B), karaciğer hastalığı, konjesif kalp yetmezliği (aktif veya öyküsünün olması), yaşı 65 yaş ve üstü, anemi (Htc<%30).

Çalışmaya gönüllü olarak katılmaya rıza vermeyen ve bilgilendirilmiş yazılı onay vermeyen hastalar, zaten peritondiyalizi veya hemodiyalize giren son dönem böbrek hastaları, gebeler, N-asetilsistein veya Na-bikarbonata bilinen allerjisi olanlar, mevcut olan ek hastalığı gereği NAC tedavisi veya Na-bikarbonat tedavisi alması gereken veya alan hastalar, 2 gün içerisinde herhangi bir başka neden ile KM maruziyeti bulunan hastalar çalışma dışında tutuldu. Ayrıca hastanın acil servisteki tedavisinin sorumluluğunu üstlenen doktor tarafından protokolün hastanın tıbbi bakımını geciktireceği veya olumsuz etkileyeceği düşünülüyorsa veya protokolde yer alan ilaçların kontraendike olduğu düşünülüyorsa bu hastalarda çalışma dışında tutuldu. Ek olarak minimum 6 saat boyunca BT sonrası infüzyon alamayan hastaların da çalışmadan dışlanması planlandı.

3.3. Girişimler

Çalışmada hasta kabulüne başlanmadan önce acil serviste görev yapan hekimler ve tedaviyi uygulayacak hemşireler çalışma hakkında ayrıntılı şekilde bilgilendirildiler. Randomizasyon için bilgisayar tabanlı blok randomizasyon yöntemi kullanıldı ve oluşan randomizasyon tablosuna göre A, B veya C olarak isimlendirilen ve her biri bir ilaç kolunu yansıtan tedavi kodları kullanıldı. Bu tedavi kollarına göre oluşturulan liste ve uygulanacak tedavinin içeriği sadece çalışmadaki rolleri ilaçları uygulamak olan hemşireler ile paylaşıldı.

Pulmoner emboli şüphesi olan hastalara uygulanacak tanısal yaklaşım algoritmi ve pulmoner emboliye yönelik yapılacak tedavi planlaması 2014 ESC akut pulmoner emboli tanı ve tedavi rehberi temel alınarak gerçekleştirildi (264). Bu rehber gereğince hastanın sorumluluğunu üstlenen hekim kontratlı BTPA çekilmesine karar vermesi halinde, daha önce hazırlanmış olan çalışma formunu doldurup, hasta rızasını alıp, çalışmaya katılacak her hasta için çalışmada randomizasyondan sorumlu araştırmacılarla iletişime geçmesi sağlandı. Hasta bilgilerinden habersiz olan bu sorumlu araştırmacılar randomizasyon tablosuna göre sorumlu hekime A, B veya C şekliyle kodlanan tedavi seçeneklerinden birisini önerdiler ve bu tedaviler bu kodlar ile order edilip hemşire tarafından uygulandı. Çalışma da;

NAC grubuna, 3 gr NAC (%10'luk 10 ml. Ampul 10 adet) SF ile 1000ml' ye tamamlandıktan sonra 1ml/ 3mgr NAC solüsyonu elde edildi. BTPA öncesi 3 ml/kg NAC+SF solüsyonu 1 saat boyunca ve BTPA sonrası 1 ml/kg/saat NAC+SF solüsyonu minimum 6 saat boyunca verildi. **NaHCO₃ grubuna**, 132 mEq NaHCO₃ (%8,4 lük NaHCO₃ 50 ml.* 3 ampul)+150 cc uzaklaştırılan 1000 ml SF içinde hazırlandı. BTPA öncesi 3 ml/kg NaHCO₃+SF solüsyonu 1 saat boyunca ve BTPA sonrası 1ml/kg/saat NaHCO₃+SF solüsyonu minimum 6 saat boyunca verildi. **SF grubuna**: BTPA öncesi 3 ml/kg SF 1 saat boyunca ve BTPA sonrası 1ml/kg/saat SF minimum 6 saat boyunca verildi.

3.4. BTPA işlemi

Tüm hastalar 100 ml'den daha az miktarda suda çözülebilir, non-iyonik, düşük osmolariteli kontrast ajan (Iopramide, Ultravist®, Schering, Germany&

Iobitriol Xenetix®, Guerbet & Ioversol, Optiray® Mallinck) iv olarak antekübital venden enjektör aracılığı ile yaklaşık 30 sn. BTPA uygulandı.

3.5. Klinik İzlem

BTPA sonrası profilaktik infüzyonun minimum 6 saat sürmesi sağlandı. Bu süreyi tamamlamayan hastalar bu aşamada çalışmadan çıkarıldı ve ileri analize dâhil edilmedi. BTPA sonrası infüzyonun hastaneden taburculuk, hastanın acil servisten başka bir servise nakledilmesi, hastanın primer sorumluluğunu alan hekim tarafından infüzyonun kesilmesi kararı verilmesi, herhangi bir şekilde beklenmeyen bir yan etki (tedavi gerektiren hipotansiyon, mental durum değişikliği, solunum sıkıntısı, akciğer ödemi, bronkospazm, ürtiker, ciltte ödem, orofarengeal ödem) görülmesi durumunda kesilmesi aksi halde 24 saat süresince devam etmesi planlandı.

Çalışma sorumlusu araştırmacılar tarafından hastalar çalışma süresi boyunca düzenli bir şekilde takip edildiler. 48-72 saat içinde KMN gelişimi açısından yapılması gereken kreatinin ölçümleri için, hastanede yatan hastalar için yattıkları servislerde, taburcu edilen hastalar için ise acil servise davet edilerek flebotomi yöntemi ile venöz kan örnekleri alındı.

3.6. Ölçüm Sonuçları

Çalışmada birincil sonuç olarak KMN gelişimi (BTPA öncesi kreatinin düzeyleri ve kontrast maruziyeti sonrası 48-72 saat içinde ölçülen BTPA sonrası kreatinin düzeylerindeki değişimin ölçülmesi ve kreatinin düzeylerinde bazal seviyeye göre $\geq\%25$ artış veya 0,5 mg/dl artış) olarak belirlendi.

İkincil sonuçlar olarak hastanede yattığı süre boyunca gelişen orta derece renal hasar kreatinin seviyelerinin $\%100$ artması olarak değerlendirildi. Ciddi renal hasar hemodiyaliz ya da periton diyalizi veya hastanede ölüm olarak değerlendirildi. Hastalar hastanede yattıkları süre boyunca taburcu olana veya ex olana kadar takip edildiler.

Ek olarak, KMN gelişiminin önceden belirlenmesinde belirleyici olarak yaygın şekilde kullanılan bazal kreatininin seviyesi, bazal tahmini GFR ve Mehran skorunun çalışmamızın gerçekleştirildiği PE şüphesi ile BTPA çekilen özel hasta grubundaki geçerliliğini değerlendirmeyi planlandı.

Bu amaçla tahmini GFR $[186.3 \times (\text{serum kreatininin levels mg/dl})^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.21 \text{ if black})]$ formülüne göre elektronik olarak hesaplandı. Mehran skoru hipotansiyon (Sistolik kan basıncı < 90 mmHg) 5 puan, intraaortik balon pompası 5 puan, konjesif kalp yetmezliği 5 puan, > 75 yaş 4 puan, anemi (Htc < %31) 4 puan, diabetes mellitus 3 puan, bazal kreatinin > 1.5 mg/dk 4 puan ve kontrast madde miktarına göre her 100 ml. için 1 puan temel alınarak hesaplandı. Daha sonra kontrast nefropatisi riskini önceden belirlemek için tahmini GFR'ye göre < 20%, 20-40%, 40-60% ve > 60% olarak; Mehran skoruna göre 0-5 puan, 6-10 puan, 11-16 puan ve > 16 puan olarak tahmini GFR ve Mehran skoru temelli risk alt grupları oluşturulup NAC, Na-bikarbonat ve serum fizyolojik tedavilerinin bu alt gruplar üzerinde KMN'ini önlemek açısından etkinlikleri karşılaştırıldı.

Son olarak, günlük klinik pratikte en çok kullanılmaya potansiyeli olan bazal kreatininin düzeyleri ve bazal tahmini GFR düzeyleri açısından ROC analizi yapılarak PE şüphesi ile BTPA çekilen hastalarda KMN gelişimini önceden tespit etmemizi sağlayacak eşik değerin belirlenmesi planlandı.

3.7. Birincil Sonuçların Analizi

Çalışma verileri kaydedildi ve istatistiksel analiz için SPSS 13.0 Windows versiyonu kullanıldı. Çalışmamızda KMN için literatürden elde edilen en az bir risk faktörüne sahip ve özellikli olarak BTPA incelemesi yapılan hastaları çalışmamıza dâhil ettiğimiz için, başlangıçta KMN oranının % 20 olabileceğini tahmin ettik. SF grubunda % 20 oranında KMN görülmesi için % 15 risk azalması ve $\alpha=0.05$ değeri ve % 80 power ile çalışmada her bir grupta 76 hastanın toplamda 228 hastanın olması gerektiğini hesapladık. Normal dağılımlı değişkenleri değerlendirirken Kolmogorov-Smirnow testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizde, frekans, yüzdeler kalitatif, dağılıma göre % 95 güven aralığında ortalama, ortanca kantitatif değişkenler olarak tanımlandı.

Gruplar arasında kantitatif değişkenlerden normal dağılıma uyanlar arasında fark olup olmadığının karşılaştırılmasında One-way ANOVA, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analiz testi (bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney U testi) kullanıldı.

Gruplar arasında kalitatif değişkenler arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Tahmini GFR ve Mehran skoruna göre oluşturulan risk alt gruplarında NAC, Na-bikarbonat ve serfum fizyolojik tedavilerinin KMN sayısal önlemek açısından etkinliklerinin karşılaştırılması Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Randomize edilmiş gruplar karşılaştırılırken çoklu değişken lojistik regresyon analizi yapıldı. Çalışmamızda 6 değişkenli model oluşturduk ve değişkenler olarak profilaktik ilaç grupları, Mehran skorunun hesaplanmasında temel teşkil eden 5 değişkeni bazal GFR, hipotansiyon varlığı, anemi, diyabet ve yaşı >75 olmasını kullandık. Çalışmanın güvenilirliği için Hosmer-Lemeshow test testini kullandık ve Odds oranları % 95 güven aralığında hesaplandı.

PE şüphesi ile BTPA çekilen hastalarda KMN gelişimini önceden tespit etmemize yardımcı olabilecek bazal kreatininin düzeyleri ve bazal tahmini GFR düzeylerinin belirlenebilmesi için her bir ilaç grubunda ROC analizleri yapılarak eşik değerleri hesaplandı.

4.SONUÇLAR

4.1. Çalışma Hasta Özellikleri

Çalışma süresi boyunca PE şüphesi ile BTPA uygulanması planlanan toplam 281 hasta değerlendirildi ve bunlardan 257'si çalışmaya dâhil edilmeye aday olarak bulundu. Bunlardan 231'i (%82,2) çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesi için gereken 48-72 saat içindeki ikinci kan alımı işlemini tamamlayabildikleri için çalışmaya dâhil edilirken 50 hasta (17,8%) çeşitli nedenlerle çalışmadan dışlandı (Şekil 8). Çalışmamız süresince, kontrast kullanımına bağlı veya çalışma gruplarında kullanılan ilaçlara bağlı tedavi gerektiren hipotansiyon, mental durum değişikliği, solunum sıkıntısı, akciğer ödemi, bronkospazm, ürtiker, ciltte ödem, orofarengeal ödem gibi herhangi bir olumsuz olay veya yan etkiye rastlanmadı.

Çalışmaya dâhil edilen toplam 231 hastanın 111'i kadın (%48,1) ve 120'si erkek (%51,9)'ti. Tüm çalışma grubunun yaş ortalaması $72,3 \pm 14,1$ yıl olarak tespit edildi. Çalışma grupları karşılaştırıldığında gruplar arası yaş, demografik özellikler, komorbiditeler ve diğer risk faktörleri açısından farklılık yoktu (Tablo 16).

4.2. Ana sonuçlar

Tüm çalışma grubunda toplam 35 hastada (15,2%) KMN gelişti. 6 (2,6%) hastada ortalama ve ciddi renal yetmezlik gelişti ve hemodiyaliz ihtiyacı gösterdiler. Tüm çalışma grubunda toplam 7 hasta hastanede tedavi altında iken hayatını kaybetti ve hastane içi mortalite %3 olarak saptandı. KMN gelişimi ile şiddetli renal yetmezlik gelişimi ve mortalite arasında belirgin bir ilişki saptandı ($p < 0,0001$).

İlaç grupları arasında KMN, ortalama ve ciddi renal hasar gelişimi ve hastane mortalitesi açısından fark saptanmadı (Tablo 17). Tüm çalışma grubu KMN gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak gruplandırıldığında, KMN gelişen hastaların bazal kreatininin, BUN, GFR ve Mehran skorları KMN gelişmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Ancak ilaç gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda KMN gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sadece NAC grubunda bazal GFR ve Mehran skoru farkı anlamlı saptandı (Tablo 18).

Mehran skoru <5 olan 95 hastanın 10'sunda (10,5%), 6-10 olan 78 hastanın 12'sinde (15,4%), 11-15 olan 37 hastanın 6'sında (16,2%) ve Mehran skoru >21 hastanın 7'sinde (33,3%) KMN gelişti. Hastaların sahip oldukları Mehran skoru ile <5, 6-10, 11-15 ve >16 olarak oluşturulan alt gruplardaki hastaların ilaç gruplarına göre dağılımları Tablo 19'da verildi.

Alt gruplar için ayrı ayrı yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında KMN gelişimi, ortalama ve ciddi renal hasar gelişimi ve hastane mortalitesi açısından fark saptanmamasına rağmen; Mehran skoru >16 olan hastalarda NaHCO₃ ile profilaksi verilen hiçbir hastada KMN gelişmezken SF ve NAC ile profilaksi alan gruplardaki yüksek KMN gelişim oranları dikkat çekici bir bulgu olarak göze çarpmaktaydı(0,0%; 50,0% and 37,5%, sırayla).

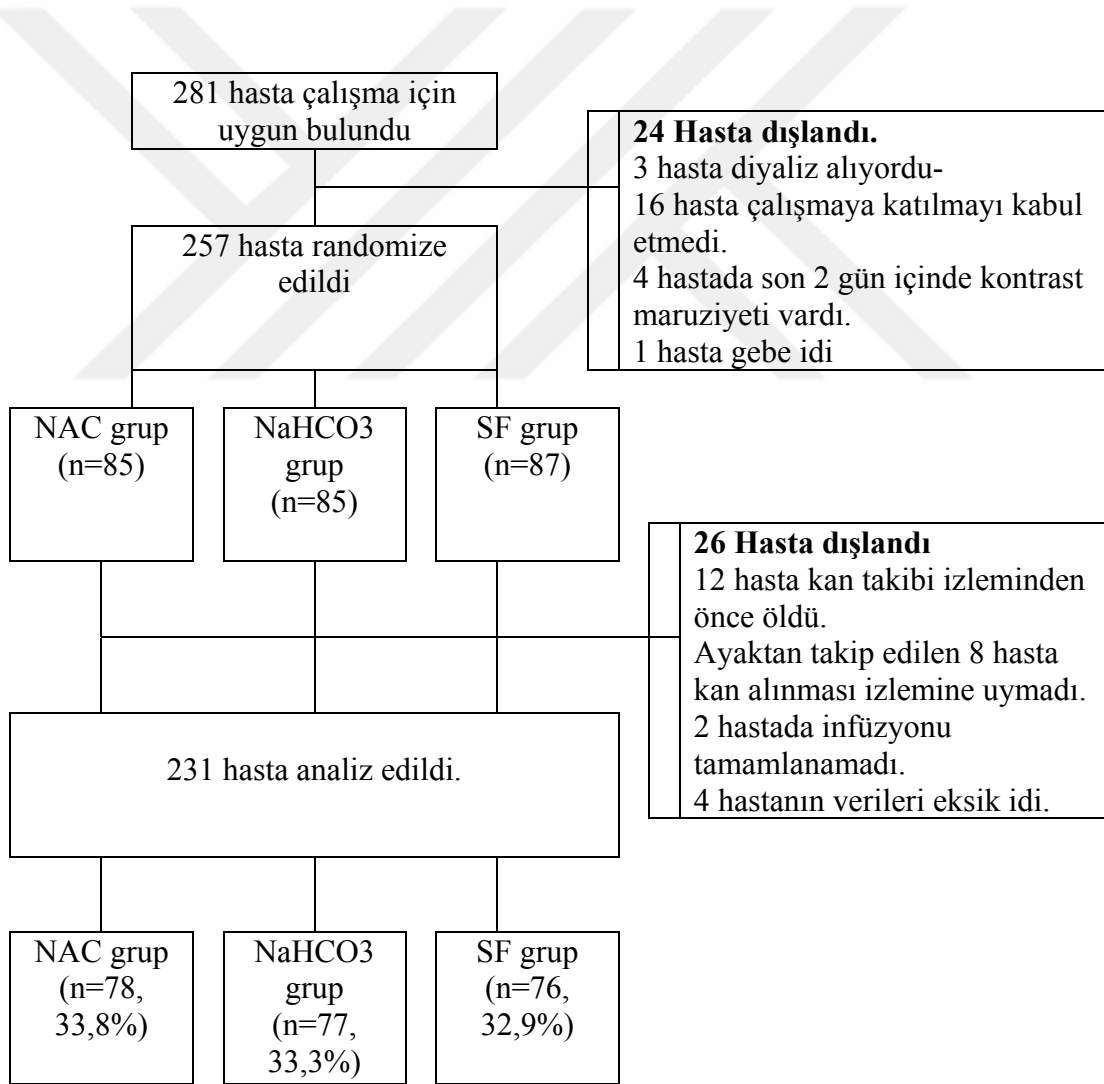
GFR<20 olan toplam 4 hastanın hiçbirinde KMN gelişmezken, GFR 20-40 olan 17 hastanın 5'inde (29,4%), GFR 40-60 olan 53 hastanın 11'inde (20,8%) ve GFR >60 olan 157 hastanın 19'unda (12,1%) KMN gelişti, Hastaların sahip oldukları GFR ile <20, 20-40, 40-60 ve >60 olarak oluşturulan alt gruplardaki hastaların ilaç gruplarına göre dağılımları tablo 20'de verildi, GFR alt grupları için ayrı ayrı yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında KMN gelişimi, ortalama ve ciddi renal hasar gelişimi ve hastane mortalitesi açısından fark saptanmamasına rağmen; özellikle GFR 20-40 ve GFR 40-60 arası hastalarda NaHCO₃ ile profilaksi verilen hastalarda NAC ve SF verilenlere göre çok daha düşük oranda KMN gelişmesi dikkat çekici bir bulgu olarak göze çarpmaktaydı (16,7%; 33,3% and 40,0%, sırayla).

Randomize gruplar arası muhtemel önemli hataları önlemek için çoklu değişkenli logistik regresyon analizi sonuçları tablo 21'de verildi. Bu sonuçlara göre sadece bazal GFR diğer değişkenlerden bağımsız olarak KMN gelişiminde etkili bir parametre olarak değerlendirildi (p=0,039).

Tüm çalışma popülasyonu için yapılan ROC analizinde KMN gelişimi için bazal kreatinin düzeyleri, bazal GFR düzeyleri ve başlangıçta hesaplanan Mehran skoru için elde edilen ROC eğrileri şekil 9A-B-C sunuldu. Bu ROC eğrilerine göre KMN gelişimi için muhtemel eşik değerler ve bu değerlere ait sensitivite, spesifite, NPV ve PPV değerleri tablo 22'de gösterildi.

Çalışma grubunda ölen 7 hastanın (3,0%) tamamı KMN gelişen hastalardan oluşmaktaydı, Bu hastaların 5'inde BTPA'da PE saptanmamışken 2 hastada PE saptanmıştır, Yapılan karşılaştırmalarda hem PE'si olan hastalarda, hem PE'si olmayan hastalarda KMN ile mortalite arasında önemli bir ilişki vardı ve KMN olanlar lehine anlamlı derecede yüksek bir mortalite farkı tespit edildi ($p>0,0001$), Mortal seyreden hastalarımızın klinik özelliklerine ait özet bilgiler tablo 24'de sunuldu.

Şekil 8. Çalışmaya kaydedilen hastaların akış diyagramı



Tablo 16. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Gruplar				
Parameters	NAC	NaHCO3	SF	P value
Yaş; median (95% CI)	76.0 (71.0-80.0)	79.0 (71.5-81.0)	74.0 (72.0-76.0)	P=0.467
Cinsiyet				
Erkek n (%)	39 (50%)	36 (46.8%)	36 (47.4%)	P=0.912
Kadın, n (%)	39 (50%)	41 (53.2%)	40 (52.6%)	
Boy, mean (SD) cm	165.5 (7.3)	164.6 (12.1)	169.7 (6.6)	P=0.06
Kilo kg; mean, (95% CI)	75.1 (70.7-79.6)	78.0 (73.3-82.7)	82.0 (77.1-86.8)	P=0.158
Vital bulgular				
Nabız; median (95% CI)	96.0 (90.0-100.0)	95.0 (88.0-100.0)	90.0 (85.0-94.6)	P=0.328
SOL.Sayı; median (95% CI)	22.0 (20.0-25.0)	22.0 (20.0-24.0)	22.0 (20.0-24.0)	P=0.649
SKB; median (95% CI)	120.0 (110.0-130.0)	120.0 (110.0-130.0)	120.0 (110.0-130.0)	P=0.851
DKB mmHg; mean, (95% CI)	73.2 (70.1-76.3)	73.3 (70.1-76.5)	70.0 (70.0-80.0)	P=0.847
Ateş; median (95%)	36.5 (36.5-36.6)	36.5 (36.4-36.8)	37.0 (36.5-37.0)	P=0.147
Laboratuvar				
BUN*; median (95%)	23 (20.0-27.4)	23 (18.0-26.0)	23.5 (22.0-27.9)	P=0.473
1.cre*; median (95%)	0.91 (0.82-1.01)	0.92 (0.78-0.98)	1.0 (0.88-1.10)	P=0.133
2.cre; median (95%)	0.83 (0.78-0.98)	0.80 (0.72-0.93)	0.92 (0.74-1.11)	P=0.323
GFR1; median (95%)	71.4 (63.5-81.0)	78.0 (69.7-91.5)	66.1 (60.1-77.5)	P= 0.141
GFR2; median (95%)	79.8 (65.0-97.6)	83.6 (74.9-95.3)	77.5 (58.6-93.0)	P= 0.255
Hb* g/dl; mean, (95% CI)	12.2 (11.7-12.7)	11.8 (11.2-12.3)	11.7 (11.2-12.1)	P= 0.246
CRP*; median (95%)	4.5 (2.6-6.7)	4.2 (2.9-6.4)	4.7 (3.2-8.8)	P= 0.858
d-dimer*; median (95%)	3.5 (2.7-6.6)	3.1 (2.1-5.9)	3.5 (2.5-5.4)	P= 0.713
Troponin*; median (95%)	38.0 (31.1-45.9)	30.0 (25.0-39.5)	39.0 (28.4-46.8)	P=0.269
PH; median (95%)	7.42 (7.40-7.44)	7.44 (7.42-7.47)	7.41 (7.38-7.44)	P=0.115
PO2; median (95%)	65.0 (57.5-69.0)	69.0 (62.0-74.3)	71.9 (62.9-82.0)	P=0.126
PCO2; median (95%)	35.8 (32.5-39.1)	34.0 (32.0-36.9)	34.0 (30.5-41.4)	P=0.889
SO2; median (95%)	90.0 (88.0-92.0)	90.0 (88.0-92.0)	90.0 (88.0-92.0)	P=0.552

Klinik özellikler				
Wells score;mean, (95% CI)	4.6 (4.1-5.2)	4.5 (3.9-5.1)	3.8 (3.2-4.4)	P=0.07
Hipotansiyon	13 (39.4%)	7 (21.2%)	13 (39.4%)	p=0.279
IABP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Age>75 years	39 (31.0%)	47 (37.3%)	40 (31.7%)	p=0.355
Congestive hearth failure	8 (34.8%)	8 (34.8%)	7 (30.4%)	p=0.965
Anemia	38 (30.4%)	41 (32.8%)	46 (36.8%)	p=0.333
Diabetes mellitus	11 (31.4%)	14 (40.0%)	10 (28.6%)	p=0.653
Serum Cre >1.5 mg/dl	9 (36.0%)	8 (32.0%)	8 (32.0%)	p=0.969
Conrast volüme >100 ml	12 (26.7%)	20 (44.4%)	13 (28.9%)	p=0.204
GFR (ml/min/1.73 m2)				
<20	0 (0%)	0 (0%)	4 (100.0%)	p=0.016
20-40	6 (35.3%)	6 (35.3%)	5 (29.4%)	p=0.950
40-60	18 (34.0%)	15 (28.3%)	20 (37.7%)	p=0.603
>60	54 (34.4%)	56 (35.7%)	47 (29.9%)	p=0.338
Mehran Skoru				
≤5	39 (41.1%)	26 (27.4%)	30 (31.6%)	p=0.114
6-10	21 (26.9%)	31 (39.7%)	26 (33.3%)	p=0.213
11-15	10 (27.0%)	15 (40.5%)	12 (32.4%)	p=0.527
≥16	8 (38.1%)	5 (23.8%)	8 (38.1%)	p=0.623
Ek hastalıklar				
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	9 (37.5%)	6 (25%)	9 (37.5%)	P=0.657
Diabetes mellitus, n (%)	10 (29.4%)	14 (41.2%)	10 (29.4%)	P=0.575
Hipertansiyon, n (%)	32 (29.9%)	35 (32.7%)	40 (37.4%)	P=0.346
Dislipidemi , (%)	9 (40.9%)	7 (31.8%)	6 (27.3%)	P=0.734
Koah , n (%)	23 (35.9%)	25 (39.1%)	16 (25.0%)	P= 0.263
Astım n (%)	8 (47.1%)	4 (23.5%)	5 (29.4 %)	P= 0.459
Kc-s n (%)	2 (40.0%)	0 (0%)	3 (60%)	P= 0.234
Malignite n (%)	10 (18.5%)	25 (46.3%)	19 (35.2%)	P= 0.014
Geç. dvt n (%)	10 (40.0%)	5 (20.0%)	10 (40.0%)	P=0.325
İmmobilizasyon, n (%)	36 (38.7%)	31 (33.3%)	26 (28.0%)	P=0.319

P. Emboli Risk Faktörleri	NAC	NaHCO3	SF	P value
Geçirilmiş Cerrahi, n (%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	6 (40.0%)	P=0.794
Geçirilmiş SVO, n (%)	12 (26.7%)	15 (33.3%)	18 (40.0%)	P=0.429
Geçirilmiş PE, n (%)	5 (21.7%)	10 (43.5%)	8 (34.8%)	P=0.385
Postpartum, n (%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0 (%)	P=0.365
Koagulopati, n (%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0 (%)	P=0.610
Obesite, n (%)	9 (25.0%)	14 (38.9%)	13 (36.1%)	P=0.473
Sigara, n (%)	9 (32.1%)	12 (42.9%)	7 (25.0%)	P=0.473
İlaçlar				
ACE inh, n (%)	9 (23.1%)	14 (35.9%)	16 (41.0%)	P=0.270
ARB, n (%)	8 (50.0%)	4 (25.0%)	4 (25.0%)	P=0.363
CaKB, n (%)	10 (41.7%)	6 (25.0%)	8 (33.3%)	P=0.590
Diüretik, n (%)	16 (38.1%)	12 (28.6%)	14 (33.3%)	P=0.727
B bloker, n (%)	13 (40.6%)	8 (25.0%)	11 (34.4%)	P=0.518
ASA, n (%)	17 (37.8%)	13 (28.9%)	15 (33.3%)	P=0.741
Kumadin, n (%)	4 (40.0%)	3 (30.0%)	3 (30.0%)	P=0.913
İnsulin, n (%)	2 (25.0%)	6 (75.0%)	0 (0.0%)	P=0.027
Metformin, n (%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	P=0.878
NSAİD, n (%)	3 (30.0%)	5 (50.0%)	2 (20.0%)	P=0.486
Kontrast madde				
Kontrast hacmi ml; mean, (95% CI)	79.1 (74.1-84.1)	83.3 (78.1-88.5)	86.7 (81.3-92.0)	P=1.01
Kontrast cinsi				
Xenetix, n (%)	13 (31.0%)	20 (47.6%)	9 (21.4%)	P=0.017
Ultravist, n (%)	49 (38.0%)	42 (32.6%)	38 (29.5%)	
Optiray, n (%)	16 (26.7%)	15 (25.0%)	29 (48.3%)	

Tablo 17. İlaç gruplarına göre CIN, orta derece renal hasar, ciddi renal yetmezlik ve hastane içerisinde mortalite oranlarının dağılımı

	Gruplar			
	NAC Grup	NaHCO3 grup	SF grup	P value
PRİMER SONUÇ				
Kontrast madde nefropatisi	13 (16,7%)	10 (13,0%)	12 (15,8%)	p=0.801
SEKONDER SONUÇ				
Renal hasar, n (%) (Serum kreatinin düzeylerinde 100% artış)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	4 (5,3%)	p=0.204
Ciddi renal yetmezlik (hemodiyaliz ya da periton diyaliz ihtiyacı)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	4 (5,3%)	p=0.204
Hastane içerisinde mortalite	4 (5,1%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	p=0.372

Tablo 18. CIN gelişimine göre hastaların bazal kreatinin, BUN, GFR ve Mehran skorlarının karşılaştırılması

Gruplar	Parametreler Median (95% CI)	KMN gelişmeyen	KMN gelişen	p değeri
Tüm Gruplar	BUN	23,0 (21,0 - 25,0)	27,0 (22,0 - 32,1)	0,046
	Bazal kreatinin	0,91 (0,85 - 0,97)	1,16 (0,91 - 1,27)	0,008
	Bazal GFR	74,6 (69,6 - 81,1)	61,4 (48,1 - 72,2)	0,005
	Mehran skoru	7,0 (5,0 - 8,0)	9,0 (6,0 - 12,5)	0,028
NAC Grup	BUN	22,0 (18,0 - 27,1)	27,0 (21,7 - 33,2)	0,105
	Bazal kreatinin	0,92 (0,84 - 1,02)	1,2 (1,1-1,6)	0,057
	Bazal GFR	70,5 (60,6 - 80,1)	47,8 (38,2 - 80,3)	0,016
	Mehran skoru	5,0 (4,0 - 5,0)	12,0 (4,2 - 20,0)	0,004
NaHCO₃ Grup	BUN	23,0 (18,0 - 26,0)	21,5 (15,6 - 58,2)	0,529
	Bazal kreatinin	0,92 (0,78 - 0,99)	0,91 (0,57 - 1,60)	0,649
	Bazal GFR	78,0 (69,7- 92,3)	77,8 (44,1 - 116,2)	0,628
	Mehran skoru	8,0 (6,0 - 9,0)	7,5 (2,7 - 11,2)	0,681
SF Grup	BUN	23,0 (21,0 - 27,7)	30,0 (20,8 - 38,1)	0,218
	Bazal kreatinin)	0,95 (0,85 - 1,06)	1,24 (0,85 - 1,37)	0,054
	Bazal GFR	68,7 (60,8 - 83,5)	60,5 (42,4 - 70,9)	0,061
	Mehran skoru	8,0 (5,0 - 9,0)	7,5 (4,1 - 19,3)	0,3

Tablo 19. Mehran skoru ile <5, 6-10, 11-15 ve >16 olarak oluşturulan alt-gruplardaki hastaların ilaç gruplarına göre dağılımları

	Gruplar											
	NAC Grup				Na-HCO ₃ Grup				SF Grup			
	Mehran Skoru				Mehran Skoru				Mehran Skoru			
	<5 (n=3 9)	6-10 (n=21)	11-15 (n=10)	>16 (n=8)	<5 (n=26)	6-10 (n=31)	11-15 (n=15)	>16 (n=5)	<5 (n=30)	6-10 (n=26)	11-15 (n=12)	>16 (n=8)
CIN n, (%)	3 (7,7%)	4 (19,0%)	2 (20,0%)	4 (50,0%)	4 (15,4%)	4 (12,9%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)	3 (10,0%)	4 (15,4%)	2 (16,7%)	3 (37,5%)
Orta derece renal hasar n, (%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Ciddi renal hasar n, (%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Hastane içi mortalite n, (%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	1 (10,0%)	2 (25,0%)	1 (3,8%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tablo 20. GFR ile <20, 20-40, 40-60 ve >60 olarak oluşturulan alt gruplardaki hastaların ilaç gruplarına göre dağılımları

	Gruplar											
	NAC Grup				NaHCO ₃ Grup				SF Grup			
	GFR				GFR				GFR			
	<20 (n=0)	20-40 (n=6)	40-60 (n=18)	>60 (n=54)	<20 (n=0)	20-40 (n=6)	40-60 (n=15)	>60 (n=56)	<20 (n=4)	20-40 (n=5)	40-60 (n=20)	>60 (n=47)
CIN n, (%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	5 (27,8%)	6 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	2 (13,3%)	7 (12,5%)	0 (0,0%)	2 (40,0%)	4 (20,0%)	6 (12,8%)
Orta derece renal hasar N, (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	2 (4,3%)
Ciddi renal hasar N, (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	2 (4,3%)
Hastane içi mortalite N, (%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	2 (11,1%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)

Tablo 21. Çok değişkenli regresyon analizi sonuçları

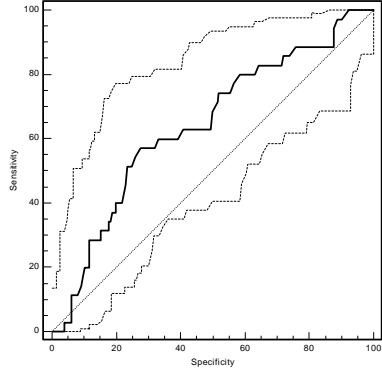
Değişkenler	Beklenen OR (95% CI)	Sig değeri
Bazal GFR	0,98 (0,97-0,99)	0,039
Hipotansiyon	0,31 (0,23-1,61)	0,31
Yaş >75	0,95 (0,44-2,06)	0,9
Anemi	0,81 (0,38-1,75)	0,81
Diyabet	0,63 (0,25-1,59)	0,62
SF	0,83 (0,34-2,01)	0,68
NaHCO₃	0,79 (0,31-2,01)	0,62
NAC	reference	0,87

Hosmer-Lemeshow testine göre p=0,997, X² of 1,158 and df=8,

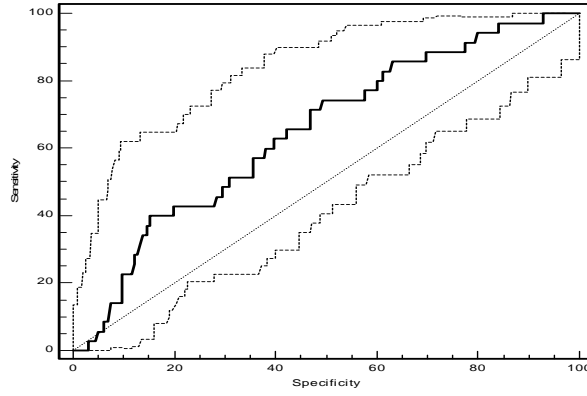
Tablo 22. İlaç gruplarından bağımsız olarak tüm çalışma popülasyonunda KMN gelişimi için muhtemel eşik değerler ve bu değerlere ait sensitivite, spesivite, NPV ve PPV değerleri

	EAA (95% CI)	Eşik değer	Sensitivite (95%CI)	Spesivite (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)	+LR (95% CI)	-LR (95% CI)
Bazal kreatinin (mg/dl)			97.14 (85.0 - 99.5)	11.22 (7.2 - 16.5)	16.3 (11.6 - 22.1)	95.7 (78.0 - 99.3)	1.09 (0.7 - 1.6)	0.25 (0.04 - 1.8)
		>1.1	57.14 (39.4 - 73.7)	72.45 (65.6 - 78.6)	27.0 (17.4 - 38.6)	90.4 (84.7 - 94.6)	2.07 (1.5 - 2.8)	0.59 (0.4 - 0.9)
		>1.59	11.43 (3.3 - 26.8)	93.88 (89.5 - 96.8)	25.0 (7.4 - 52.4)	85.6 (80.1 - 90.0)	1.87 (0.7 - 4.7)	0.94 (0.5 - 1.7)
Bazal GFR (ml/min/1.73 m²)	0.649 (0.584 - 0.710)	≤40	14.29 (4.9 - 30.3)	91.84 (87.1 - 95.3)	23.8 (8.3 - 47.2)	85.7 (80.2 - 90.1)	1.75 (0.8 - 3.9)	0.93 (0.6 - 1.5)
		≤60	45.71 (28.8 - 63.3)	70.41 (63.5 - 76.7)	21.6 (12.8 - 32.8)	87.9 (81.7 - 92.6)	1.54 (1.1 - 2.2)	0.77 (0.5 - 1.1)
		≤74	74.29 (56.7 - 87.5)	50.51 (43.3 - 57.7)	21.1 (14.3 - 29.4)	91.7 (84.8 - 96.1)	1.50 (1.2 - 1.9)	0.51 (0.3 - 0.9)
Mehran Skoru (sayı)	0.616 (0.550 - 0.679)	>1	94.29 (80.8 - 99.1)	17.35 (12.3 - 23.4)	16.9 (11.9 - 22.9)	94.4 (81.3 - 99.2)	1.14 (0.8 - 1.6)	0.33 (0.09 - 1.3)
		>9	48.57 (31.4 - 66.0)	70.92 (64.0 - 77.2)	23.0 (14.0 - 34.2)	88.5 (82.5 - 93.1)	1.67 (1.2 - 2.4)	0.73 (0.5 - 1.1)
		>15	20.00 (8.5 - 36.9)	92.86 (88.3 - 96.0)	33.3 (14.6 - 57.0)	86.7 (81.3 - 91.0)	2.80 (1.4 - 5.4)	0.86 (0.5 - 1.5)
EAA: Eğrinin altındaki alan, CI: güven aralığı, PPV: pozitif prediktif değer,								

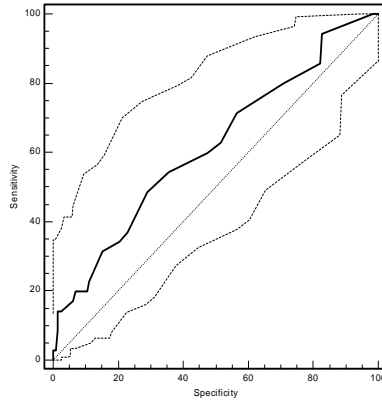
Şekil 9A. Tüm çalışma popülasyonunun Bazal kreatinin ROC eğrisi



Şekil 9B. Tüm çalışma popülasyonunun Bazal GFR ROC eğrisi



Şekil 9C. Tüm çalışma popülasyonunun Mehran Skor ROC eğrisi



Tablo 24 . Mortal seyreden hastaların klinik özellikleri

Grup	Cinsiyet	Yaş	Bazal kreatinin	Kontrol Kreatinin	Bazal GFR	Kontrol GFR	PE	Başvurudan sonrası ölüm tarihi	Ölüm Nedeni
NAC	K	82	1,76	2,51	29,4	19,5	yok	2	Pnömoni+Sepsis +KMN
NAC	E	87	1,48	2,12	49,8	32,90	yok	2	Ani kardiyak arrest+Kardiyak iskemi+KMN
NAC	K	80	1,18	2,13	46,8	23,7	var	5	PE+Pnömoni+Sepsis+solunum yetmezliği+KMN
NAC	K	74	0,52	2,51	122,5	20	yok	5	Son dönem karaciğer yetmezliği +KMN
NaHCO3	E	65	0,91	1,17	93,3	69,85	yok	3	Pankreas CA+Sepsis+KMN
NaHCO3	E	75	0,57	0,71	150,6	116,9	var	3	PE+Metastatik AC CA+Pnömoni+KMN
SF	E	68	1,30	2,55	63,7	29,9	yok	10	Kardiyak iskemi+Pnömoni +KMN

5. TARTIŞMA

Acil servise pulmoner emboli şüphesi ile başvuran ve tanısız amaçla BTPA yapılmasına karar verilen hastalarda KMN gelişimine üç farklı profilaksi seçeneğinin karşılaştırıldığı çalışmamızda, kontrast maruziyetinden 1 saat öncesinde başlayan ve kontrast sonrası en az 6 saat süren profilaktik NAC, NaHCO₃ veya SF uygulamalarının birbirlerine üstünlükleri saptanmadı. Bu üç profilaksi seçeneğinden mutlaka birini almalarına rağmen çalışma grubunda %15,2 oranında KMN gelişti ve %2,6 hasta hemodiyaliz ihtiyacı gerektirecek şekilde orta ve ileri derece böbrek yetmezliğine ilerledi, Çalışma grubunda hayatını kaybeden hastaların tamamı KMN gelişen hastalar olup, KMN ile mortalite arasında belirgin bir ilişki tespit edildi.

BTPA uygulamasının kontrast kullanımına bağlı başta KMN olmak üzere, bulantı, kusma, kaşıntı, ürtiker ve diğer cilt döküntülerinden anaflaksiye kadar geniş bir aralıkta alerjik reaksiyonlar gibi bazı riskleri barındırması, acil hekiminin bu tetkike başvururken hastası hakkındaki karar verme sürecini komplike hale getirmektedir. Sonuçlarımıza göre, PE şüphesi ile acil serviste BTPA uygulanan hastalarımızda PE tanısı koyma oranımızın yüksek olmasıyla birlikte, tamamı kontrast öncesi bolus ve en azından 6 saat süreli kontrast sonrası profilaksi almalarına rağmen ortaya çıkan %15.2'lik CIN gelişimi oranı ilk bakışta yüksek olarak değerlendirilebilir. Fakat, her ne kadar çoğu BTPA dışındaki kontrastlı BT uygulamaları için elde edilmiş veriler olsa da, acil olarak uygulanan kontrastlı BT sonrası KMN oranı %20'leri bulabilmektedir (271) (272).

Acil serviste pulmoner emboli şüphesi ile BTPA çekilen hastalarda KMN insidansı üzerine yapılan çok kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların ilkinde Mitchell ve arkadaşları BTPA sonrası laboratuvar tanımlı KMN gelişim sıklığını yaklaşık %12 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ciddi renal yetmezlik hiçbir hastada gelişmemiştir, Bu nedenle araştırmacılar şüpheli PE hastalarında gerçekleştirilen BTPA için ciddi renal yetmezlik oranının çok düşük olduğunu belirtmişler ancak beklentilerinden yüksek olarak saptadıkları laboratuvar tanımlı KMN sebebiyle BTPA'nın KMN açısından güvenliği hakkında kafalarında bir soru işareti oluştuğundan bahsetmişlerdir (273). Konu hakkındaki en güncel ve iyi dizayn edilmiş prospektif çalışma, 2012 yılında yine aynı araştırmacılar tarafından

yayınlanmıştır, Mitchell ve arkadaşlarının bu çalışmasında, BTPA sonrası KMN gelişim sıklığını bir önceki çalışmalarından hafif yüksek %14 olarak belirtilmiştir, Fakat araştırmacılar ilk çalışmalarının aksine bu çalışmalarında, BTPA sonrası KMN gelişiminin takip eden 45 gün içerisinde ciddi böbrek yetmezliği ve ölüm riskinin artışı gibi olumsuz sonuçlarla ilişkisini göstermişlerdir. Araştırmacılar geleneksel risk faktörlerinin bu özel hasta grubunda KMN riskinin belirlemede yetersiz kaldıklarını ve çalışma sonuçlarını doğrulamak ve acil serviste pulmoner emboli şüpheli hastaların değerlendirilmesinde BTPA' ya alternatif geliştirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (274). Çalışmamız sonuçlarına göre bazal kreatinin düzeyi, bazal GFR düzeyi, başvuru anında hesaplanan Mehran skoru gibi parametreler KMN gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu için BTPA kararı verirken acil doktorlarına yardımcı olabilirler. Ancak bu kriterlerin geçerliliği hakkında çok güçlü verilerimiz yoktur ve daha fazla araştırma ve bilgiye ihtiyacımız olduğu aşikardır.

Kısıtlı sayıda da olsa BTPA ile ilişkili KMN'nin değerlendirildiği çalışmalarda yazarlar, PE şüphesiyle BTPA planlayan acil doktoru tarafından KMN'nin mutlaka hesaba katılması gerektiğini önemle vurgulamışlardır. Fakat KMN gelişimi hakkında şu ana kadar çok az sayıda araştırma gerçekleştirilmiş olması, belki de araştırmaların kısıtlılıklarından ve çelişkilerinden dolayı, gerek güncel akut pulmoner emboli tanı ve tedavi rehberlerinde gerekse KMN önlemeye yönelik geliştirilen rehberlerde acil servis koşullarında pulmoner emboli şüpheli hastalara BTPA uygulamasında KMN gelişimi hakkındaki çekinceleri ortadan kaldıracak net tavsiyeler bulunmamaktadır. Genellikle bu önemli karar, bazı yol gösterici tavsiyeler verilmekle birlikte hastayı takip eden doktora bırakılmaktadırlar(2,264,275). Rehberlerdeki acil durumlarda serum kreatinin düzeylerinin beklenmesinin dahi hastanın tedavisi ve tıbbi bakımını olumsuz etkileyebileceği düşüncesi ve risk faktörlerinin renal hasarı gösterebileceğine olan güven, KMN gelişime riski ve PE tanısı koyma veya ekarte etme düşüncesi arasında çelişki yaşayan acil doktorlarının BTPA çekme yönünde bir eğilime girmelerine neden olmaktadır. Bu durumda rehberler tarafından önerilen ve acil hekimlerinin sıklıkla takip ettikleri yaklaşım, kontrast madde tipinin non-iyonik, düşük veya izo-osmolar seçilmesi, kontrast madde volümünün mümkün olduğunca azaltılması ve

başta SF ile prosedürel hidrasyon olmak üzere etkinlikleri hakkında çelişkili sonuçlar bulunan NAC, NaHCO₃, askorbik asit, teofilin gibi medikal proflaksi sonrası hastaların BTPA işlemine alınmasıdır(276,277). Ancak bu proflaksilerin acil durumlarda ki etkinliklerine dair bilgilerimiz son derece kısıtlıdır. Bu proflaktik seçenekler için gerçekleştirilen çalışmaların çoğu acil olmayan koşullar için gerçekleştirilmiş, acil koşullarında gerçekleştirilen çalışmalar ise BTPA uygulamasına spesifik şekilde yapılmamıştır. Bu açıdan bakılacak olursa çalışmamız acil koşullarında BTPA sonrası KMN gelişimini önlemek amacıyla NAC, NaHCO₃ ve SF hidrasyon proflaksilerinin karşılaştırıldığı ilk, prospektif, randomize çalışmadır. Karşılaştırdığımız proflaktik protokollerin KMN önlemedeki etkinlikleri ile çok çelişkili araştırmalara rastlamak mümkündür. KMN proflaksisinde birbirlerine üstünlükleri olmadığını söyleyen çalışmaların yanı sıra, birinin diğerinden daha üstün olduğunu söyleyen yayınlara rastlamakta mümkündür. 2012 yılında yayınlanan randomize bir çalışmada araştırmacılar KMN insidansını SF verilen grupta NaHCO₃ verilen gruba göre daha düşük saptamışlar ve NaHCO₃ tedavisinin KMN'yi önlemede daha az efektif olduğunu ileri sürmüşlerdir(278,279). KMN'yi önlemede NAC proflaksisini değerlendiren çalışmalarda NAC kullanımını destekler şekilde daha fazla çalışma olmasına rağmen, olumlu ve olumsuz sonuçlara ulaşan birçok çalışma nedeniyle benzer bir çelişki söz konusudur. Güncel birçok yayında NAC etkinliği hakkında farklı sonuçlar görülmektedir. Bunlardan birinde Kama ve arkadaşları acil serviste kontrast verilerek BT çekilen ve KMN gelişimi için orta veya yüksek riskli hastalarda, KMN'yi önleme amacıyla NAC, NaHCO₃ ve SF protokollerini karşılaştırmışlar ve birbirlerine bir üstünlüklerini saptamamışlardır (280). Hâlbuki 2013 yılında yayınlanan ve KMIN önlemede NAC tedavisinin değerlendirildiği bir metaanalizde NAC'in etkin olduğu açıkça belirtilmektedir (281).

Çalışmamızda acil serviste, daha özel bir hasta grubu üzerinde, daha spesifik bir radyolojik görüntüleme hakkında her üç proflaksinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Tüm hastalar en azından bir proflaksi seçeneğini kullanmalarına ve bu proflaksiyi kontrast öncesi bolus ve kontrast sonrası en az 6 saat süresince infuzyon şeklinde almalarına rağmen, yüksek KMN gelişim oranı ve bunlardan bazılarının ciddi renal yetmezliğe ilerlemesi ve hemodiyaliz gerektirmesi, KMN gelişim riski ve PE tanısı koyma veya ekarte etme düşüncesi arasında çelişki yaşayan acil doktorlarının öneme

dikkate almaları gereken bir bulgudur. Her ne kadar NaHCO_3 tedavisi ile daha düşük KMN oranları tespit edilmesine rağmen, bu üç profilaksi seçeneğinin KMN gelişimi açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur. Bu nedenle klinisyen acil koşullarda üç seçenekten hastasına en uygun olduğunu düşündüğü birini seçebilir. Ancak, Mehran skoru >16 olan hastalarda NaHCO_3 ile profilaksi verilen hiçbir hastada KMN gelişmezken SF ve NAC ile profilaksi alan gruplardaki yüksek KMN gelişim oranları ve düşük GFR' li hastalarda NaHCO_3 ile profilaksi verilen hastalarda NAC ve SF verilenlere göre çok daha düşük oranda KMN gelişmesi bu seçimi yaparken yol gösterici olabilir. Dolayısı ile çok düşük GFR'li ve yüksek Mehran skoru olan hastalarda NaHCO_3 tercihi daha uygun bir yaklaşım gibi görülmektedir.

5.1. Kısıtlamalar

Çalışmamızla ilgili bazı kısıtlılıklardan bahsetmemiz gereklidir. Çalışmamız tek bir akademik hastane acil servisinde yürütülmüştür. Çalışmanın gerçekleştirildiği koşullar ile diğer merkezlerin koşulları arasında önemli farklar olabilir. Ayrıca acil koşullarında çalışma sonuçlarını etkileyebilecek bazı faktörler gözden kaçırılmış olabilir. Bunlardan en önemlisi hastaların profilaksi protokollerini standart olarak almaları sağlanmış olmakla birlikte, KMN tanısı için kritik eşik olan ikinci kreatininin ölçümüne kadar ki sürede aldıkları tüm tedaviler ve özellikle ek sıvılar hastaların başka servislere nakledilmelerinden dolayı güvenilir şekilde kayıt altına alınamamıştır.

Çalışma süresince her bir grup için alınan hasta sayısı benzer konu hakkında gerçekleştirilen çalışmalarla karşılaştırıldığında yeterli gibi görülse de, özellikle acil koşullarda BTPA öncesi KMN gelişim riskinin belirlenmesinde kullanılabileceği düşünülen parametreler hakkında daha güvenilir sonuçlar çıkarabilmemiz için örnek sayısının daha yüksek olması daha uygun olabilirdi.

Hastalardan iki kez kan alma ihtiyacı ve bazı hastaların bunun için taburcu olduktan sonra acil servise çağırılmaları, 1 saat süren kontrast öncesi profilaksi süresinin BTPA çekilmesini geciktirmesi ve hasta ve yakınlarının tedavinin gecikeceği yönündeki endişeleri, kontrast sonrası 6 saat süreli infüzyon hakkında özellikle hastanın yatırıldığı serviste karşılaşılan bazı problemler nedeniyle elde olmayan vaka kayıpları yaşandı, Benzer çalışmaların gerçekleştirilmesinde

sosyokültürel değişkenlere bağlı olarak bu vaka kayıplarının sayısının değişebileceğini söylemek mümkündür.

5.2. Sonuç

Acil serviste pulmoner emboli Şüphesi ile başvuran hastalara tanısall amaçla kontrast verilerek yapılan BTPA sonrası KMN gelişimi üzerinde üç farklı proflaksi seçeneğinin karşılaştırıldığı çalışmamız sonuçlarına göre, KMN gelişiminin önlenmesinde kontrast madde verilmesinden 1 saat öncesinde başlayan ve kontrast sonrası en az 6 saat süren proflaktik NAC, NaHCO₃ veya SF uygulamalarının birbirlerine üstünlükleri yoktur, KMN ile mortalite arasında belirgin bir olmasına rağmen, her üç ilacın orta ve ciddi renal yetmezlik gelişimi ve mortalite üzerine olan etkilerinde de birbirlerine üstünlükleri tespit edilmemiştir.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Acil servislerde kontrast verilerek uygulanan bilgisayarlı tomografik pulmoner angiografi (BTPA) akut pulmoner emboli (PE) şüpheli hastaların yönetiminde standart tanısal yaklaşımlardan biri olmuştur. Acil serviste PE şüpheli hastalara çekilen BTPA sonrası KMN gelişimini önlemede N-asetilsistein + normal salin (SF), sodyum bikarbonat (NaHCO₃) + SF ve I.V. SF profilaksisi protokollerinin karşılaştırılmasını planladık. **Materyal metod:** Bu çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik bir araştırma olarak planlandı. Çalışmada NAC grubuna 3 gr. NAC + SF, NaHCO₃ grubuna, 132 mEq NaHCO₃ + SF grubuna 1000 ml. SF verildi. Çalışmada birincil sonuç KMN gelişimi, ikincil sonuç ılımlı böbrek hasarı (serum kreatininde %100 artış), şiddetli böbrek hasarı (hemodiyaliz / periton diyaliz ihtiyacı olması) ve hastane içi ölüm olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışma süresi boyunca toplam 281 hasta değerlendirildi. Bunlardan 231'i (82,2%) çalışmaya dâhil edildi. Toplam 35 of 231 hastada (15,2%) KMN gelişti. NAC grubunda 78 hastanın 13'ünde (%16,7), NaHCO₃ grubunda 77 hastanın 10'unda (%13,0) ve SF grubunda 76 hastanın 12'sinde (%15,8) KMN gelişti. Altı hastada (2,6%) orta ve şiddetli böbrek hasarı gelişti ve hemodiyaliz ihtiyacı gösterdiler. Toplam 7 hasta hastanede tedavi altında iken hayatını kaybetti ve hastane içi mortalite 3,0% olarak saptandı. İlaç grupları arasında KMN, orta ve şiddetli böbrek hasarı gelişimi ve hastane mortalitesi açısından fark saptanmadı. **Sonuç:** Acil serviste pulmoner emboli şüphesi ile başvuran hastalarda BTPA sonrası KMN gelişimi üzerine üç farklı profilaksi seçeneğinin karşılaştırıldığı çalışmamız sonuçlarına göre, KMN gelişiminin önlenmesinde proflaktik NAC, NaHCO₃ veya SF uygulamalarının birbirlerine üstünlükleri yoktur. **Anahtar kelimeler:** Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Angiyografi, kontrast madde, N-asetil sistein, Sodyum bikarbonat

SUMMARY

Introduction: Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA) performed with IV contrast has become one of the standard diagnostic approaches in the management of suspected pulmonary embolism patients in the emergency department. We planned to study to compare the role of N-acetylcystein plus normal saline, sodium bicarbonate (NaHCO₃) plus normal saline and intravenous normal saline alone prophylaxis protocols in the prevention of CIN after CTPA in emergency patients with suspected pulmonary embolism. **Material and Method:** This study is planned as a randomised, double blinded, placebo controlled research. NAC group received 3 gr. NAC plus normal saline, NaHCO₃ group received 132 mEq of NaHCO₃ plus normal saline and SF group received 1000 ml. Normal saline. In the primer outcome, CIN occurrence, and in the seconder outcome modorate renal injury (defined as a 100% increase in serum creatinine levels), severe renal failure needing hemodialysis or peritoneal dialysis) or in-hospital mortality was evaluated. **Findings:** During the study period, a total of 281 patients who had suspected PE and planned to have a CTPA test was evaluated. 231 of these patients (%82,2) meet the inclusion criterias and included to study. In total 35 of 231 patients (%15,2) occured contrast induced nephropathy. In NAC group 13 patients out of 78 (%16,7), in NaHCO₃ group 10 patients out of 77 (%13) and in NS group (control group) 12 patients out of 78 (%15,8) occured CIN. In 6 patients (%2,6) moderate and severe renal failure occured and they needed hemodialysis. 7 patients died during their treatment at hospital and in-hospital mortality was calculated as %3,0. There were no difference found in the drug groups in CIN occurence, moderate or severe renal injury occurence and in hospital mortality. **Results:** We performed a study that compare three different prophylactic options for CIN occurence in patients who applied to the emergency department and performed contrasted CTPA with suspected PE. The results show that there are no difference between prophylactic usage of NAC, NaHCO₃ and NS, given as pre-contrast 1 hour and post-contrast at least 6 hours, in CIN occurence.

Key Words: Computed Tomography Pulmonary angiography, contrast substance, N-acetylcysteine, sodium bicarbonate

KAYNAKLAR

1. Sinert R, Brandler E, Subramanian RA, Miller AC. Does the current definition of contrast-induced acute kidney injury reflect a true clinical entity? *Acad Emerg Med* 2012; 19:1261-7.
2. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, et al; Canadian Association of Radiologists. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J* 2007;58(2):79–87.
3. Moores LK, Jackson Jr WL, Shorr AF, Jackson JL. Meta-analysis: Outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004;141:866-74.
4. Advances in New Technologies Evaluating the Localisation of Pulmonary Embolism Study Group. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. van Strijen MJ, de Monyé W, Schiereck J, Kieft GJ, Prins MH, Huisman MV, Pattynama PM. basım yeri bilinmiyor : *Ann Intern Med*. 2003;138:307-14.
5. Lessler AL, Isserman JA, Agarwal R, Palevsky HI, Pines JM. Testing low-risk patients for suspected pulmonary embolism: a decision analysis. *Ann Emerg Med*. 2010 Apr;55(4):316-326.
6. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004;114: 5–14.
7. Lamiere N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417–430.
8. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 2.
9. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50(3): 811-818.
10. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294(7): 813-818 .

11. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P ve workgroup., Acute Dialysis Quality Initiative. basım yeri bilinmiyor : Crit Care. 2004 Aug;8(4):R204-12. Epub 2004 May 24.
12. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11:R31 .
13. KDIGO AKI Working Group.KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl.2012;2:1-138.
14. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J. Kidney Dis 2002; 39: 930–936.
15. R Mehran ve E Nikolsky, Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney International (2006) 69, S11–15.
16. 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.
17. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrastnephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study: Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. J Am.
18. 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.
19. 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: 368–375.
20. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2004; 94: 300–305.
21. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. Invest Radiol 2006;41:815e21.
22. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, Grazioli L, Bonomo L, Ni Z, et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. Invest Ra.

23. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489–1494 .
24. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, et al. 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.
25. Kataberg RW. Urography into the 21 st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204(2): 297 -312.
26. Hill JA, Lampert CR, Pepine CJ, Radiographic contrast agents. In: Pepine CJ, HillJA, Lambert CR. *Diagnosis and Therapeutic Cardiac catheterization*. (2 Ed) Baltimore, Williams and Wilkins, 1994;192 -205.
27. Kontrast Maddeler: Klinik radyoloji. İkinci Baskı . Tuncel E. Bursa 2002, S. .
28. Koroğlu M., Oyar O., Gülsoy U.K., Radyolojide Kullanılan Kontrast Maddeler: Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Isparta 2003, S. 377-393.
29. KounisNG, Davlouros P, Hahalis G, Mazarakis A. The heart seems to be the primary site and the target of anaphylaxis resulting in the development of Kounis syndrome. *Intern Emerg Med* 2012;7 (Suppl 2):S119–S120 .
30. Matucci A, VultaggioA, Fassio F, Rossi O, Maggi E. Heart as the early main target of severe anaphylactic reactions: two case reports. *Intern Emerg Med* 2011;6(5):467–469.
31. Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media Wendy Bottinor, MD Pritam Polkampally, MD Ion Jovin, MD *Int J Angiol* 2013;22:149–154.
32. Kheng Song Leow. MD, Yi Wei Wu, MD, Cher Heng Tan. Renal-related adverse effects of intravenous contrast media in computed tomography. *Singapore Med J* 2015; 56(4): 186-193.
33. Sadat U. Radiographic contrast-media-induced acute kidney injury: pathophysiology and prophylactic strategies. *ISRN Radiol.* 2013 Sep 16;2013:496438. .
34. Kataberg RW. Urography into the 21 st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204(2): 297 -312.
35. Thomsen H S, Morcos S K. Radiographic contrast media. *BJU Int.* 2000;86 01:1–10.
36. Aspelin P., Aubry P., Fransson S., et al: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003 348:491–499.

37. Chalmers N, Jackson RW: Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999 72:701–703 .
38. Richard Solomon. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney international* (2005) 68, 2256–2263.
39. 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. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995 J.
40. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993 Jul;188(1):171-8.
41. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *The American Journal of Roentgenology.* 2009;192(3):711–718.
42. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2013;26.
43. H.S. Thomsen and S.K. Morcos. Radiographic contrast media. *BJU International* (2000), 86 Suppl. 1, 1-10 .
44. Laroche D, Namour F, Lefrançois C, et al. Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy* 1999;54(Suppl 58):13–16 .
45. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Mat-suura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175(3):621–628 .
46. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001;11(7):1267–1275.
47. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al; ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60(2): 150–158.
48. Esplugas E, Cequier A, Jara F, et al. Risk of thrombosis during coronary angioplasty with low osmolality contrast media. *Am J Cardiol* 1991;68(10):1020–1024.
49. Schröder R. Thrombogenic potential of non-ionic contrast media— fact or fiction? *Eur J Radiol* 1996;23(Suppl 1):S10–S13 .

50. Georgakis A, Ener RA, Jin J, et al. Risk of thrombogenicity among nonionic radiocontrast agents. *J InvasiveCardiol* 2008;20(7):349–353.
51. Davidson CJ, Mark DB Pieper KS, Kissl o KB, Hlatky Ma, Gabriel DA, Et al. Thrombotik and cardiovascular complications related to nonionik contrast media during cardiac catheterization: analysis of 8517 patients. *Am J Cardiol* 1990; 65(22):.
52. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157(6):1153–1161 .
53. Schwap S, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson Cj, Morris KG, Skelton Tn, et al. Contrast nephrotoxicity: A randomized study of the nephrotoxicity of ionic versus nonionic contrast following cardiac catheterization. *N Engl J Med* 198; 320(3):149 .
54. Wolf GL, Mishkin MM, Roux SG, et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents com-bined with steroids, and nonionic agents. *Invest Radiol* 1991;26 (5):404–410.
55. Thomsen HS, Bush WH Jr. Adverse effects of contrast media: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998;19(4): 313–324.
56. Salem DN, Findlay SR, Isner JM, Konstam MA, Cohen PF. Comparison of Histamine release effect of ionic and nonionic radiografik contrast media. *Am J Med* 1986; 80 (3): 382-4.
57. James Tumlin, Fulvio Stacul et al. Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98[suppl]:14–20 .
58. Mehmet Koç, Hakkı Arıkan, Zekaver Odabaşı, Emel Akoğlu. İskemik ve toksik akut tubuler nekroz patofizyolojisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2006;15 (Ek / Supplement 1) 13-24. .
59. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1268–75. .
60. Nygren A. Contrast media and regional renal blood flow: a study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat. *Acta Radiol Suppl* 1992;378(pt 3):123–135. .
61. Palm F, Carlsson PO, Fasching A, Hellberg O, Nygren A, Hansell P, Liss P. Effects of the contrast medium iopromide on renal hemodynamics and oxygen tension in the diabetic rat kidney. *Adv Exp Med. Biol* 2003;530:653- 659.
62. 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.

63. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M, Rosen S. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int* 1997;51:653–663.
64. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994; 267: F1059–62. .
65. 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. .
66. Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A-1 and A-2 receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 1993; 265 (6): F802-.
67. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110(4): 406-11.
68. (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.
69. Klaus N, Arendt T, Lins M, Gronow G. Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Adv Exp Med Biol* 1998;454:225–234.
70. Ribeiro L, de Assuncao e Silva F, Kurihara RS, Schor N, Mieko E, Higa S. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int* 2004;65:589-596. .
71. Duarte CG, Zhang J, Ellis S. diocontrast, mannitol, and endothelin on blood pressure and renal damage in the aging male spontaneously hypertensive rat. *Invest Radiol.* 1999. .
72. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):167580.
73. Schmidek HH, Moreira D, Harder DR. Diatrizoate meglumine-induced dilation of rat basil arartery:an in vitrostudy. *Neurosurgery.* 1983 Feb;12(2):137-41. .
74. 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.
75. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role of calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27(2): 465–8.

76. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidney. *J Clin Invest* 1991; 88(2): 390-5.
77. Lear S, Silvia P, Kelly VE, Epstein FH. Prostaglandin inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1990; 258(5): F1372-8. .
78. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 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. .
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. Sancak A, Deric U, Arınsay T, Erbaş D, Uenlue M, Hasanoğlu E. Effects of contrast media on endothelin and nitric oxide system after computed tomography. *Gazi Med J* 2002;13:81– 85.
82. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast- induced nephropathy. *Medical Clinics of North America* 1984;68(2):351-71. .
83. 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. .
84. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. .
85. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(3): 465-77. .
86. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 210-2. .
87. Humes HD, Hunt DA. Tekkanatk, Holden MC: Toxic effects of n-methylglucosamine on rabbit proksimal tubule segments. *Am Soc Clin Invest* 1985.
88. 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.

89. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996; 18:639-46.
90. 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. .
91. Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol* 2002;37:428-34.
92. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:64-71.
93. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-82.
94. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effects of radiocontrast agents:A study in man of four commonly used preparations. *basım yeri bilinmiyor : Ann Intern Med.* 1971 Jun;74(6):845-52.
95. Goldenberg I, Matetzki S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005;172:1461-1471.
96. Ögütmen MB, Kardiyovasküler Cerrahide Akut Böbrek Yetmezliği, Anjiyografi Sonrası Kontrast Madde Kullanımına Bağlı Gelişen Nefropati, Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve .
97. European Society of Urogenital Radiology Guidelines on Contrast Media. In: European Society of Urogenital Radiology [online]. Available at: <http://www.esur.org/guidelines/>. Accessed December 23, 2013.
98. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, et al. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: Executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:177-97.
99. Mehran R, et. al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 6;44(7):1393-9.
100. Ogi M, Iwase N, Kitamura T, et al. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35:161-70.
101. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vase Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.
102. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 2008;155(2):260-6. .

103. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-9.
104. Toprak O, Cirit M. Risk Factors and Therapy Strategies for Contrast-Induced Nephropathy . *Renal failure*, 2006 .
105. Rocher LL, Levin RN, O 'Neill WW. Acute renal failure alter coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-75.
106. Talercio CP, Vliestra RE, Istrup DM, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in higt risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coli Cardiol* 1991; 17:384 -90.
107. 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.
108. C. Ronco, M. Haapio, A.A. House, et al. Cardiorenal syndrome *J Am Coll Cardiol*, 52 (2008), pp. 1527–1539.
109. Byrd L, Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathological review. *Medicine* 1979; 58: 270–279 .
110. Anto HR, Chou SY, Porush JG et al. Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1652–1656. .
111. Eisenberg RL, Blank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoideed with hydration. *Am J Radiol* 1981; 136: 859-861. .
112. Kerstein MD, Puyau FA. Value of preangiography hydration. *Surgery* 1984;96: 919–922.
113. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765-79 .
114. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66:122! 34.
115. Sham mas NC, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invas Cardiol* 2001; 13.738 -40.
116. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Zet al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67: 706–713.

117. . 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.
118. R. A. DeFronzo, R. L. Humphrey, J. R. Wright, and C. R. Cooke, "Acute renal failure in multiple myeloma," *Medicine*, vol. 54, no. 3, pp. 209–223, 1975.
119. B. M. Elicker, Y. S. Cypel, and J. C. Weinreb, "IV contrast administration for CT: a survey of practices for the screening prevention of contrast nephropathy," *American Journal of Roentgenology*, vol. 186, no. 6, pp. 1651–1658, 2006.
120. C. S. McCarthy and J. A. Becker, "Multiple myeloma and contrast media," *Radiology*, vol. 183, no. 2, pp. 519–521, 1992.
121. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotOXicity: prospective role of arginin *Kidney Int* 1998; 53: 1736 -42.
122. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, Bockel JH, et al. Renal dysfunction alterangiography;a risk factor analysis in patients wit peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32:81-6.
123. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1673–1689 .
124. Ann L. Jorgensen, MS, APN-BC, PCCN Contrast-Induced Nephropathy: Pathophysiology and Preventive Strategies *Critical Care Nurse*.2013;33[1]:37-47.
125. McCullough PA. Contrast induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1419-1428 .
126. Nunag M, Brogan M, Garrick R. Mitigating contrast-induced acute kidney injury associated with cardiac catheterization. *Cardiol Rev*.2009;17(6):263-269.
127. Rennke HG, Denker BM. *Renal Pathophysiology*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
128. Dirkes S. Acute kidney injury: not just acute renal failure anymore? *Crit Care Nurse*.2011.
129. Sánchez-Lozada LG1, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney I*.

130. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157:49 - 58.
131. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000; 54:11-4.
132. Haider M, Yessayan L, Venkat KK, Goggins M, Patel A, Karthikeyan V. Incidence of contrast-induced nephropathy in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2015 Mar;47(2):379-83.
133. Kini AS, Mitre CA, Kim Met 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: 169–173.
134. Ming-Kun Huang et. Risk factors for acute kidney injury in the elderly undergoing contrast-enhanced computed tomography in the emergency department *Journal of the Chinese Medical Association* 76 (2013) 271-276.
135. Shaffer KM, Parikh MR, Runge TM, Perez SD, Sakaria SS, Subramanian RM. The renal safety of intravenous gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015 Mar 18. doi: 10.1002/lt.24118.
136. Lodhia N, Kader M, Mayes T, Mantry P, Maliakkal B. Risk of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients with cirrhosis. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2009;15(12):1459-1464.
137. Kolonko A, Wiecek A. Contrast-associated nephropathy: old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:803–806.
138. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinical risk model. *Am J Roentgenol* 1983; 141:1027 -33.
139. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15:23-5. .
140. Madershahian, Navid MD*; Scherner, Maximilian MD* et. Al. Impact of Sex on the Risk to Develop Contrast-Induced Nephropathy After Transcatheter Aortic Valve Implantation *Innovations: Technology & Techniques in Cardiothoracic & Vascular Surgery*: March/April.
141. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996;132: 1049–1050.

142. Morcos SK. Contrast-induced nephropathy: are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? *Clin Radiol* 2009;64(5):468–472.
143. Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009;84(2):170–179.
144. Segal AJ, Ellis JH, et al. ACR, Manual on Contrast Media: Version 6. 2008. Available at: <http://www.acr.org/contrast-manual>. Accessed November 1, 2009.
145. 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(6 Pt 1):649–652.
146. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al; NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early.. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):584–590.
147. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al; 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(.
148. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med* 2006;73(1):75–80; 83–87.
149. Gupta RK, Bang TJ. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Interventional Radiology Practice. *Semin Intervent Radiol*. 2010 Dec;27(4):348-59.
150. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(6):1544–1549 .
151. Muhammed Habeb, Mustafa Tarık Ağaç, Farid Aliyev, Seçkin Pehlivanoglu, Zeki Öngen Kontrast madde nefropatisi: klinik önemi ve önlenmesine yönelik güncel yaklaşımlar *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 124-9.
152. Mueller C. Prevention of Contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int* 2006;69(Suppl):S16-9.
153. Wen-Hua Li. Dong-Ye Li.Wen-Hao Qian .Jia-Li Liu. Tong-Da Xu. Hong Zhu.Hai-Yan He.Prevention of contrast-induced nephropathy with prostaglandin E1 in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention *Int Urol Nephrol* (2014) 46:781–786 783e.

154. G. T. C. Wong and M. G. Irwin Contrast-induced nephropathy *British Journal of Anaesthesia* 99 (4):474–83 (2007) .
155. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93: C29 – 34.
156. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast- induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1064.
157. S. Langner et. al. 2008. No Increased Risk for Contrast-Induced Nephropathy after Multiple CT Perfusion Studies of the Brain with a Nonionic, Dimeric, Iso-Osmolal Contrast Medium. *American Journal of Neuroradiology* 29, 1525-1529. .
158. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
159. Taylor AJ. et.al. 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;114:1570-4.
160. Trivedi HS, Moore H, Masr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:34.
161. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbaur I, Duda S, Risler T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;62:1-7.
162. Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–1420.
163. Stevens MA ,et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Ca* (169).
164. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
165. Mattson DL, Lu S, Roman RJ, Cowley AW Jr. Relationship between renal perfusion pressure and blood flow in different regions of the kidney. *Am J Physiol* 1993;264: R578 – 83.

166. Silva RG, Silva NG, Lucchesi F, Burdmann EA. Prevention of contrast-induced nephropathy by use of bicarbonate solution: preliminary results and literature review. *J Bras Nefrol* 2010;32:292-302.
167. Wang YX, Jia YF, Chen KM, Morcos SK. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol* 2001; 74: 1103–1108. .
168. Duan SB, Liu FY, Luo JA et al. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model. *Acta Radiol* 2000; 41: 503–507. .
169. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrastmedia-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030-1036.
170. Arıcı M, Usalan C, Altun B et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int J Urol Nephrol* 2003; 35: 255–261. .
171. Carraro M, Mancini W, Artero M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:444-8 .
172. 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.
173. 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. .
174. Rundback JH, Nahl D, Yoo VJ Contrast-induced nephropathy *Vasc Surg*. 2011 Aug;54(2):575-9.
175. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of Fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Cathet Cardiovasc Interv* 2001; 53: 341–345. .
176. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephrotoxicity. *JAMA* 2003; 290: 2284-2291. .
177. Briguori C, Colombo A, Airoidi F et al. N-acetylcysteine versus Fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 762–765.
178. WeiszG, Filby SJ, Cohen MG, et al. Safety and performance of Targeted renal therapy: the Be-RITe! Registry. *J Endovasc Ther* 2009;16:1-12.

179. Naeem M1, McEnteggart GE2, Murphy TP2, Prince E2, Ahn S2, Soares G2. Fenoldopam for the prevention of contrast-induced nephropathy (CIN)-do we need more trials? A meta-analysis. *Clin Imaging*. 2015 Feb 12. pii: S0899-7071(15)000 46-7. .
180. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674–680. .
181. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110(4): 406-11. .
182. Dai B1, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2012 Sep;60(3):360-70.
183. Oldroyd SD, Haylor JL, Morcos SK. The acute effect of ioversol on kidney function: role of endothelin. *Eur J Radiol*1995;19:91–5 .
184. C Briguori and G Marenzi. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney International* (2006) 69, S30–S38.
185. Dolegowska B, Pikula E, Safranow K, Olszewska M, Jakubowska K, ChlubekD. Metabolism of eicosanoids and their action on renal function during ischemia and reperfusion: the effect of alprostadil. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 75(6):403–411.
186. Wen-Hua Li. et.al.Prevention of contrast-induced nephropathy with prostaglandin E1 in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention *Int Urol Nephrol* (2014) 46:781–786.
187. Miao Y, Zhang Y, Yan H, Li W, Yun B, Jin J (2013) Alprostadil plays a protective role in contrast-induced nephropathy in the elderly. *Int Urol Nephrol* 45(4):1179–1185.
188. Firouzi A, Eshraghi A, Shakerian F, Sanati HR, Salehi N, Zahedmehr A, Kiani R, Madani M, Pedarzadeh A (2012) Efficacy of pentoxifylline in prevention of contrast-induced nephropathy in angioplasty patients. *Int Urol Nephrol* 44(4):1145–1149.
189. Yavari V, Ostovan MA, Kojuri J, Afshariani R, Hamidian A, Roozbeh J, Pakfetrat M (2014) The preventive effect of pentoxifylline on contrast-induced nephropathy: a randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol* 46(1):41–46.
190. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol*. 2005 Feb;17(2):80-84.
191. Tepel M, Zidek W. Acetylcysteine for radiocontrast nephropathy. *Curr opin Crit Care* 2001; 7(6):390-392.

192. Brick R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 589-603. .
193. Alonso A, Lau J, Jaber BL et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1-9.
194. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of Nacetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366-1374. .
195. 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: 761-769.
196. Izcovich A, Rada G. Should acetylcysteine be used to prevent contrast induced nephropathy? *Medwave*. 2015 Apr 15;15(3):e6122.
197. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148:284–94.
198. K. Spargias, E. Alexopoulos, S. Kyrzopoulos et al., “Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention,” *Circulation*, vol. 110, no. 18, pp. 2837–42, 2004.
199. A. Boscheri, C. Weinbrenner, B. Botzek, K. Reynen, E. Kuhlisch, and R. H. Strasser, “Failure of ascorbic acid to prevent contrast media induced nephropathy in patients with renal dysfunction,” *Clinical Nephrology*, vol. 68, no. 5, pp. 279–286, 2007.
200. S. Jo, B. Koo, J. Park et al. “N-acetylcysteine versus Ascorbic acid for preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography.
201. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials *J Am Coll Cardiol*. 2013 De.
202. Guoqiang Gu, Ying Zhang, Rui Lu, and Wei Cui. Additional furosemide treatment beyond saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1): 387–394. .
203. S. John, M.P. Schneider, C. Delles, J. Jacobi, and R.E. Schmieder, “Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients,” *American Heart Journal*, vol. 149, no. 3, pp. 473–e1, 2005.

204. U. Laufs and J. K. Liao, "Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho.
205. P. M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield et al., "Measurement of reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events," *New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 26, pp. 1959–1965, 2001.
206. K. E. Al-Otaibi et al. "Simvastatin attenuates contrast-induced nephropathy through modulation of oxidative stress, proinflammatory myeloperoxidase, and nitric oxide," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2012, Article ID 831748, 8 pages.
207. P. O. Bonetti, L. O. Lerman, C. Napoli, and A. Lerman, "Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant?" *European Heart Journal*, vol. 24, no. 3, pp. 225–248, 2003.
208. H. Ozhan, I. Erden, S. Ordu et al., "Efficacy of short-term high- dose atorvastatin for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography," *Angiology*, vol. 61, no. 7, pp. 711–714, 2010.
209. A. Toso, M. Maioli, M. Leoncini et al., "Usefulness of atorvastatin (80mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease," *American Journal of Cardiology*, vol. 105, no. 3, pp. 288–292, 2010. .
210. S. Acikel, H. Muderrisoglu, et al. "Prevention of contrast-induced impairment of renal function by short-term or long-term statin therapy in patients undergoing elective coronary angiography" *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, vol. 21, no. 8, pp. 750–757.
211. S. Jo, et al., "Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial—a randomized controlled study," *American Heart Journal*, vol.
212. A. Veverka, D. S. Nuzum, and J. L. Jolly, "Nebivolol: a third generation β -adrenergic blocker," *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 40, no. 7-8, pp. 1353–1360, 2006..
213. O. Toprak, M. Cirit, M. Tanrisev et al. "Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 23, no. 3, pp. 853–859, 2008.
214. E. Avci, M. Yesil, S. Bayata, N. Postaci, E. Arikan, and M. Cirit, "The role of nebivolol in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction," *Anadolu*.

215. O. Günebakmaz, M. G. Kaya, F. Koc et al. "Does nebivolol prevent contrast-induced nephropathy in humans?" *Clinical Cardiology*, vol. 35, no. 4, pp. 250–254, 2012.
216. F. Ribichini, A. Gambaro, M. Pighi et al., "Effects of prednisone on biomarkers of tubular damage induced by radiocontrast in interventional cardiology," *Journal of Nephrology*, vol. 26, pp. 586–593, 2013.
217. S. Kumar, D. A. Allen, J. E. Kieswich et al., "Dexamethasone ameliorates renal ischemia-reperfusion injury," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 20, no. 11, pp. 2412–2425.
218. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111(9): 692–698.
219. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349(14):1333–1340.
220. A. Kodama, H. Watanabe, R. Tanaka et al. "A human serum albumin-thioredoxin fusion protein prevents experimental contrast-induced nephropathy," *Kidney International*, vol. 83, pp. 446–454, 2013.
221. R. A. Machado et al. "Sodium butyrate decreases the activation of NF- κ B reducing inflammation and oxidative damage in the kidney of rats subjected to contrast-induced nephropathy," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, pp. 3136–3140, 2012.
222. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-242.
223. R.W.Katzberg and C.Haller, "Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape," *Kidney International*, vol. 69, pp. S3–S7, 2006.
224. K. Nash, A. Hafeez, and S. Hou, "Hospital-acquired renal insufficiency," *The American Journal of Kidney Diseases*, vol. 39, no. 5, pp. 930–936, 2002.
225. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95(1):13-9.
226. Bilge Aygen, Ayhan Doğukan, Ramazan Ulu, Hüseyin Çeliker. Kontrast Madde Nefropatisi AİBÜ İzzet Baysal Tıp Dergisi Cilt: 4 Sayı: 2 / 2009 48-53.
227. Arseven O. Pulmoner Tromboembolide Klinik ve Laboratuvar Bulguları, Tanı Yaklaşımı. In: M M, editor. Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir: SD Toraks Yayınları; 2001. p. 95-105.

228. Arseven O. Akut pulmoner embolizm. In: N THE, editor. Göğüs hastalıkları acilleri. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000. p. 247-65.
229. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*. 2002;162:1182-9.
230. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Archives of internal medicine*. 2003;163:1711-7.
231. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*. 2004;117:19-25.
232. Agnelli, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 2001;345:165-9.
233. an Langevelde K, Sramek A, Vincken PW, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*. 2013;98:309-15.
234. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:235-49.
235. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2000;21:1301-36.
236. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003;108:2726-9.
237. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:1-7.
238. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, Ward VP, Kakkar VV. The Changing Pattern of Venous Thromboembolic Disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1996;26:65-71.
239. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32:694-9.
240. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107:117-21.

241. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997;277:642-5.
242. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. *Thromb Haemost*. 2000;83:657-60.
243. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2004;292:1573-80.
244. Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *Univ Toronto Med J*. 2004;81:166-71.
245. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114:e28-e32.
246. Rosendaal F. Risk factors in venous thrombotic disease. *Thrombosis and Hemostasis - Stuttgart*. 1999;82:610-9.
247. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama*. 1990;263:2753-9.
248. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973;47:111-108.
249. Oğuzülgen İK, Ekim NN, Habeşoğlu MA, Demirel K, Kitapçı M. Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi*. 2003;4:236-41.
250. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest Radiographs in Acute Pulmonary Embolism Results From the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000;118:33-8.
251. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996;109:78-81.
252. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2005;25:843-8.
253. Van Belle A, Buller H, Huisman M, Huisman P, Kaasjager K, Kamphuisen P, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*. 2006;295:172-9.

254. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007;5:296-304.
255. Fengler BT, Brady WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidencebased treatment algorithm. *Am J Emerg Med* 2009; 27:84-95.
256. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al.
257. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2006;354:2317-27.
258. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med*. 1992;19:355-68.
259. Cogo A, Lensing AWA, Wells P, Prandoni P, Büller HR. Noninvasive Objective Tests for the Diagnosis of Clinically Suspected Deep-Vein Thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1995;25:27-39.
260. Fremont B. et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133:358-62.
261. Abakay O. Pulmoner tromboembolide guncel tani ve tedavi. (Turkish)= *Journal of Clinical & Experimental Investigations / Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi*. 2013;4:6p.
262. Wells PS, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Annals of internal medic*.
263. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* (2014) 35, 3033–3080.
264. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. basım yeri bilinmiyor : *European heart journal*. 2014;35:3033-73.
265. Kearon C KS, Agnelli K, et al. Antithorombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8 th Edition). *Chest*. 2008;133.

266. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577-82.
267. Kearon C KS, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8 th Edition). *Chest*. 2008;133.
268. Erkens PM, Gandara E, Wells P, Shen AY, Bose G, Le Gal G, et al. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8:2412-7.
269. Piran S, Le Gal G, Wells PS, Gandara E, Righini M, Rodger MA, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2013;132:515-9.
270. Aujesky D, Mazzolai L, Hugli O, Perrier A. Outpatient treatment of pulmonary embolism. *Swiss medical weekly*. 2009;139:685-90.
271. N-acetylcysteine plus intravenous fluids versus intravenous fluids alone to prevent contrast-induced nephropathy in emergency computed tomography. *Ann Emerg Med*. 2013 Nov;62(5):511-520.e25. Traub SJ, Mitchell AM, Jones AE, Tang A, O'Connor J, Nelson T, Kellum J, Shapiro NI.
272. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Sep;189(3):687-92. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, Sarasin FP, Becker CD, Martin PY.
273. Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost*. 2007 Jan;5(1):50-4. Epub 2006 Oct 5.
274. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Prospective study of the incidence of contrast-induced nephropathy among patients evaluated for pulmonary embolism by contrast-enhanced computed tomography. *Acad Emerg Med*. 2012 Jun;19(6):618-25.
275. Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2527-41. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G.
276. Sinert R, Doty CI. Prevention of contrast-induced nephropathy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007;50:335-45.
277. Evidence-based emergency medicine review. Prevention of contrast-induced nephropathy in the emergency department. Sinert R, Doty CI. basım yeri bilinmiyor : *Ann Emerg Med*. 2007 Sep;50(3):335-45, 345.e1-2. Epub 2007 May 21.

278. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(16):2071-9. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, Hartwiger S, Schindler C, Breidhardt T, Marenzi G, Mueller C.
279. A new protocol using sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2011 Jun 1;107(11):1604-8. Motohiro M, Kamihata H, Tsujimoto S, Seno T, Manabe K, Isono T, Sutani Y, Yuasa F, Iwasaka T.
280. Comparison of short-term infusion regimens of N-acetylcysteine plus intravenous fluids, sodium bicarbonate plus intravenous fluids, and intravenous fluids alone for prevention of contrast-induced nephropathy in the emergency department. Kama A, Yılmaz S, Yaka E, Dervişoğlu E, Doğan NÖ, Erimşah E, Pekdemir M. basım yeri bilinmiyor : *Acad Emerg Med.* 2014 Jun;21(6):615-22.
281. The effectiveness of N-Acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 2013 Oct;45(5):1309-18. Wu MY, Hsiang HF, Wong CS, Yao MS, Li YW, Hsiang CY, Bai CH, Hsu YH, Lin YF, Tam KW.