

T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE ERKEN MARKER OLARAK
KIDNEY INJURY MOLEKÜL-1 (KIM-1) KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ

Dr. DERYA AKDENİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ALİ AKÇAY

Ankara-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi hem fiziksel, hem zihinsel hem de psikolojik olarak çok yorucu, yıpratıcı bir süreç olarak bilinir. Bu süreçte antidepresanlar, defalarca istifa düşünceleri ve meslek seçiminden dolayı pişmanlıklar yaşayanlar çoktur. Bunların hiçbirini yaşamamış, hocalarımdan asistan olarak değil, daima meslektaş olarak muamele görmüş bir hekim olarak kendimi çok şanslı hissediyorum. Eğitimim boyunca varlığıma gerek bilimsel, gerek sosyal değer katan, icra etmeye çalıştığım mesleğin kolay olmadığını, birlikte çokça ter dökmüş hastalarımıza değer ve emek vermenin, birikim kazanmanın önemini gösteren değerli tez hocam Prof. Dr. Ali AKÇAY'a; içtenliği, derin bilgi birikimi ve her sıkıntıda kapısını çalma rahatlığını ve güvenini sağlayan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Cansel TÜRKEY'a, dahili bilimlerin tamamına hakim olmasıyla danıştığım her hastada yol göstererek beni rahatlatan, babacan tavırlarıyla mutluluk kaynağı olan değerli hocam Prof. Dr. Ali KOŞAR'a, bilimsel platformda emek vermek ve üretmek adına destek olan sevgili hocam Doç.Dr. Nüket RÜZGARESEN'e, iyiliklerini ve güzel vasıflarını saymakla bitiremeyeceğim hocalarım Prof.Dr. Osman KAFTAN'a, Prof. Dr. Hamide KART KÖSEOĞLU'na Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ'ye, Doç.Dr. Işıl NADİR'e, Doç.Dr. Özlem ŞAHİN BALÇIK'a, Doç.Dr. Mukadder Ayşe BİLGİÇ'e, sonsuz saygı ve minnetlerimi sunarım. Ayrıca fellowlarıma ve mesai arkadaşlarıma sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Yanımda olması başlıbaşına şükür sebebim olan ve mesleğe öğrenci olarak başladığım yıllardan beri benimle emek veren sevgili anneme, babam ve ağabeylerime de teşekkürü borç bilirim.

Dr. Derya AKDENİZ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Kontrast Madde Nefropatisi (KMN) tanısında serum kreatinin değerinin yanısıra erken böbrek hasarı belirteçlerinden biri olan Kidney Injury Molecule 1'in (KIM-1) kullanılabilirliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde angiyoğrafi uygulanan olan hastalar çalışmaya alındı. 3200 hastanın bilgilerinin taranması sonucu KDIGO 2012 Akut Böbrek Hasarı Kılavuzu baz alınarak KMN tanısı alan 32 hasta ve kontrast alan ancak KMN gelişmeyen 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif olarak planlandı. Hasta ve kontrol gruplarından kontrast maruziyeti öncesi (0. saat), KM verildikten sonra 6. ve 48. saatlerde idrar örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubu idrar örneklerinde KIM-1 molekülü düzeyi bakıldı. Anlık idrar örnekleri olduğu için spot idrar kreatinin düzeyi ile oranlanarak düzeltilmiş KIM-1 düzeyleri gruplar arasında kıyaslandı. Ayrıca her iki gruptan sabah açlık kanı alınarak lipid paneli, tam kan sayımı ve böbrek fonksiyon testleri incelendi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında lipid paneli, demografik özellikler ve tam kan sayımı parametreleri arasında anlamlı fark yoktur ($P>0,05$). Hasta ve kontrol gruplarını belirlerken kreatinin düzeyi baz alınarak fark oluşturulmuştur. Kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı yükseklik görüldü ($p=0,001$, $p=0,004$). KIM-1 düzeyleri kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda 0. saate göre, 6. ve 48. saat örneklerinde anlamlı yüksek olarak izlenirken ($p<0,001$), kontrol grubu olan hastalarda bazal, 6. ve 48. saat KIM-1 düzeyleri benzerdi ($p=0,107$).

Sonuç: Kontrast madde nefropatisi mortaliteyi önemli ölçüde arttıran, çoğu hastada kalıcı böbrek hasarına yol açabilen bir akut böbrek yetmezliği tipidir. Kreatinin yüksekliğinin, glomerüler filtrasyon oranındaki düşüğe geç eşlik etmesi nedeniyle çoğu hasta akut böbrek hasarı tanısını geç almakta, bu da koruyucu önlemlerin gecikmesine neden olmaktadır. KIM-1 düzeylerinin ölçümü, bu konudaki problemin çözülmesine, KMN tanısının erken konulup önlemlerin erken alınmasına ve kalıcı böbrek hasarı gelişmesinin önlenmesine yardımcı olabilecek umut verici bir markerdir.

Anahtar kelimeler: Akut böbrek yetmezliği; Kontrast madde nefropatisi; Kidney injury molecule 1

IS KIM-1 IS A VALUABLE DIAGNOSTIC TOOL FOR EARLY DIAGNOSIS OF CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY?

Aim/Scope: Contrast-induced nephropathy (CIN) is a common complication of diagnostic/therapeutic procedures. Serum creatinin levels are sensitive but often lead to diagnostic delays for acute kidney injury (AKI) and potential misclassification of actual injury status. Kidney injury molecule (KIM-1) is a novel early marker of AKI. The aim of our study was to evaluate KIM-1 levels in patients with CIN. We performed a single center, nested case-control study.

Materials- Methods: Three thousand and two hundred patients who undergone coronary angiography were included into the study. Thirty two patients were diagnosed CIN. Twenty patients who undergone coroner angiography but not have CIN were evaluated as control group (n=20). The diagnosis of CIN was done according to KDIGO 2012 Acute Kidney Injury Guideline criteria. Urinary KIM-1 is measured by enzyme-linked immunosorbent assay before, 6th and 48th hours post contrast. Serum creatinine was measured before, 24th and 48th hours post contrast.

Results: We showed that KIM-1 levels were significantly increased in the patients with CIN significantly in 6th hour when compared to baseline ($p < 0,01$; median levels 0,27 and 0,70 mg/dL) but not in controls ($p = 0,107$). Pre-contrast and 48th hour KIM-1 levels were median levels were also significantly different ($p = 0,001$, median levels were 0,27 and 0,60 mg/dL orderly).

Conclusion: Because creatinine is a sensitive but a late marker of CIN, KIM-1 may be used for early diagnosis, early initiation of treatment and reduced risk of morbidity.

Key words: Acute kidney Injury; Contrast Induced Nephropathy; Kidney Injury Molecule 1

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR..... | 1 |
| ÖZET..... | 2 |
| ABSTRACT | 4 |
| İÇİNDEKİLER..... | 5 |
| KISALTMALAR..... | 7 |
| TABLolar..... | 9 |
| ŞEKİLLER | 11 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 12 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 13 |
| 2.1. Akut Böbrek Yetmezliği Tanımı | 13 |
| 2.2. Akut Böbrek Yetmezliği Sınıflandırması | 14 |
| 2.3. Nefrotoksik Akut Böbrek Yetmezliği Patogenezi..... | 20 |
| 2.4.Kontrast Madde Nefropatisi..... | 21 |
| 2.4.1. Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı | 21 |
| 2.4.2. Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri..... | 23 |
| 2.4.3. Kontrast Madde Nefropatisi Patofizyolojisi | 28 |
| 2.4.4. Kontrast Madde Nefropatisi Klinik Özellikleri | 31 |
| 2.4.5. Kontrast Madde Nefropatisi Laboratuvar Bulguları | 31 |
| 2.4.6. Kontrast Madde Nefropatisini Önleme ve Tedavi..... | 34 |
| 2.5.Kidney Injury Molecule 1 | 38 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 41 |
| 3.1.Araştırmanın Tipi..... | 41 |
| 3.2.Çalışma Yöntemi | 41 |
| 3.3.Çalışmaya Alınma ve Dışlama Kriterleri..... | 42 |

| | |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 3.4.Kontrast Madde Nefropatisinin Değerlendirilmesi | 42 |
| 3.5.Laboratuvar Testleri | 43 |
| 3.6.İstatistiksel Analiz | 44 |
| 4. BULGULAR | 46 |
| 5. TARTIŞMA | 58 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 69 |

KISALTMALAR

| | |
|-------|---------------------------------------------|
| KIM-1 | Kidney Injury Molecule |
| KMN | Kontrast Madde Nefropatisi |
| GFR | Glomerüler Filtrasyon Hızı |
| CIN | Contrast Induced Nephropathy |
| AKI | Acute Kidney Injury |
| DM | Diyabetes Mellitus |
| ABY | Akut Böbrek Yetmezliği |
| ABH | Akut Böbrek Hasarı |
| HÜS | Hemolitik Üremik Sendrom |
| TTP | Trombotik Trombositopenik Purpura |
| DIK | Disemine İnvasküler Koagülasyon |
| HT | Hipertansiyon |
| NSAİİ | Nonsteroid Antiinflammatuvar İlaçlar |
| ADQİ | Acute Dialysis Quality Initiative |
| ASN | American Society of Nephrology |
| ISN | International Society of Nephrology |
| NKF | National Kidney Foundation |
| ESİCM | European Society of Intensive Care Medicine |
| ACE | Anjiotensin Converting Enzyme |
| AKIN | Acute Kidney Injury Network |
| KDIGO | Kidney Disease Global Improving Outcome |
| NO | Nitrik Oksid |
| FeNa | Fraksiyone Sodyum Ekskresyonu |
| SKr | Serum Kreatinini |

| | |
|---------|--------------------------------------------|
| KM | Kontrast Madde |
| NYHA | New York Heart Association |
| BFT | Böbrek Fonksiyon Testleri |
| MI | Myokard Infarktüsü |
| ESUR | Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti |
| ATN | Akut Tübüler Nekroz |
| ROS | Reaktif Oksijen Radikalleri |
| NGAL | Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin |
| IL-18 | Interlökin 18 |
| NHE-3 | İdrar Sodyum-Hidrojen Exchanger İsoform-3 |
| RAAS | Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi |
| NAC | N-asetil sistein |
| ACT | Acetylcysteine for Contrast Nephropathy |
| TIM-1 | T Hücre İmmunglobulin Musin-1 |
| HAVCR-1 | Hepatit A Virus Hücresel Reseptör-1 |
| FSGS | Fokal Segmental Glomeruloskleroz |
| LDL | Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| HDL | Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| HL | Hiperlipidemi |
| PVH | Periferik Vasküler Hastalık |
| Hgb | Hemoglobin |
| WBC | Total Lökosit Sayısı |
| BUN | Kan Üre Nitrojeni |
| NLR | Nötrofil Lenfosit Oranı |
| PTCA | Perkütan Transluminal Koroner Anjioplasti |

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

| | | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. | Prerenal Azoteminin Yaygın Nedenleri | 15 |
| Tablo 2. | Renal Azoteminin Yaygın Nedenleri | 16 |
| Tablo 3. | Akut Böbrek Yetmezliğini Tanımlamada RIFLE Kriterleri | 17 |
| Tablo 4. | AKIN Akut Böbrek Hasarı Kriterleri..... | 19 |
| Tablo 5. | KDIGO Rehberine Göre Akut Böbrek Hasarı Evreleri..... | 20 |
| Tablo 6. | Kontrast Madde Nefropatisi Gelişimi için Tahmini Risk Skoru Hesaplanması | 24 |
| Tablo 7. | Sık Kullanılan Kontrast Ajanlar..... | 27 |
| Tablo 8. | Molekül Özellikle Göre Akut Böbrek Hasarı Göstergeleri..... | 33 |
| Tablo 9. | Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri | 47 |
| Tablo 10. | Gruplara Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri | 48 |
| Tablo 11. | KMN Grubu İçerisinde İzlem Zamanlarına Göre KIM-1, Kreatinin ve Üre Düzeyleri | 50 |
| Tablo 12. | Vaka ve Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede KIM-1 6.Saat Ölçümlerinin Tanısal Performans Düzeyleri | 52 |
| Tablo13. | Tüm Olgular İçerisinde Bazal ve 6.Saat KIM-1 Ölçümleri ile Diğer Klinik Ölçümler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri..... | 54 |
| Tablo 14. | Tüm Olgular İçerisinde Bazal, 6.Saat ve 48.Saat Kreatinin Ölçümleri ile Diğer Klinik Ölçümler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri | 55 |
| Tablo 15. | Tüm Olgular İçerisinde Cinsiyete Eşlik Eden Hastalıklara ve ACEI Kullanımına Göre Bazal ve 6.Saat KIM-1 Ölçümleri..... | 57 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 16. KMN Üzerinde Etkili Olabilecek Olası Tüm Risk Faktörlerine Göre Düzeltme Yapıldığında Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine Göre Diğer Risk Faktörleriyle Beraber KIM-1 6.Saat Düzeyinin KMN Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi..... | 58 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

| | | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. | Akut Böbrek Hasarı Gelişme Süreci; Evreleri, Geri Dönüşüm Olasılığı ve Sonuçları | 13 |
| Şekil 2. | Risk Faktörü Sayısı ile Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı Arasındaki İlişki..... | 23 |
| Şekil 3. | Diyabetik Nefropati Varlığında Kontrast Madde Nefropatisi Sıklığı | 25 |
| Şekil 4. | Kontrast Madde Nefropatisinin Patofizyolojisi | 29 |
| Şekil 5. | KIM-1'in normal ve hasarlı böbrekte immünohistokimyasal boyanması.. | 38 |
| Şekil 6. | KIM-1 Molekülünün Yapısı..... | 39 |
| Şekil 7. | KMN Grubu İçerisinde Bazal, 6. Saat ve 48. Saat Kreatinin Ölçümlerinin Dağılımı | 49 |
| Şekil 8. | KMN Grubu İçerisinde Bazal, 6. Saat ve 48. Saat KIM-1 Ölçümlerinin Dağılımı | 51 |
| Şekil 9. | KMN ve Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede KIM-1 6. Saat Ölçümlerine İlişkin ROC Eğrisi | 53 |
| Şekil 10. | KMN ve Kontrol Gruplarına Göre Bazal ve 6. Saat KIM-1 Değerlerinin Dağılımı..... | 53 |

GİRİŞ VE AMAÇ

1.GİRİŞ

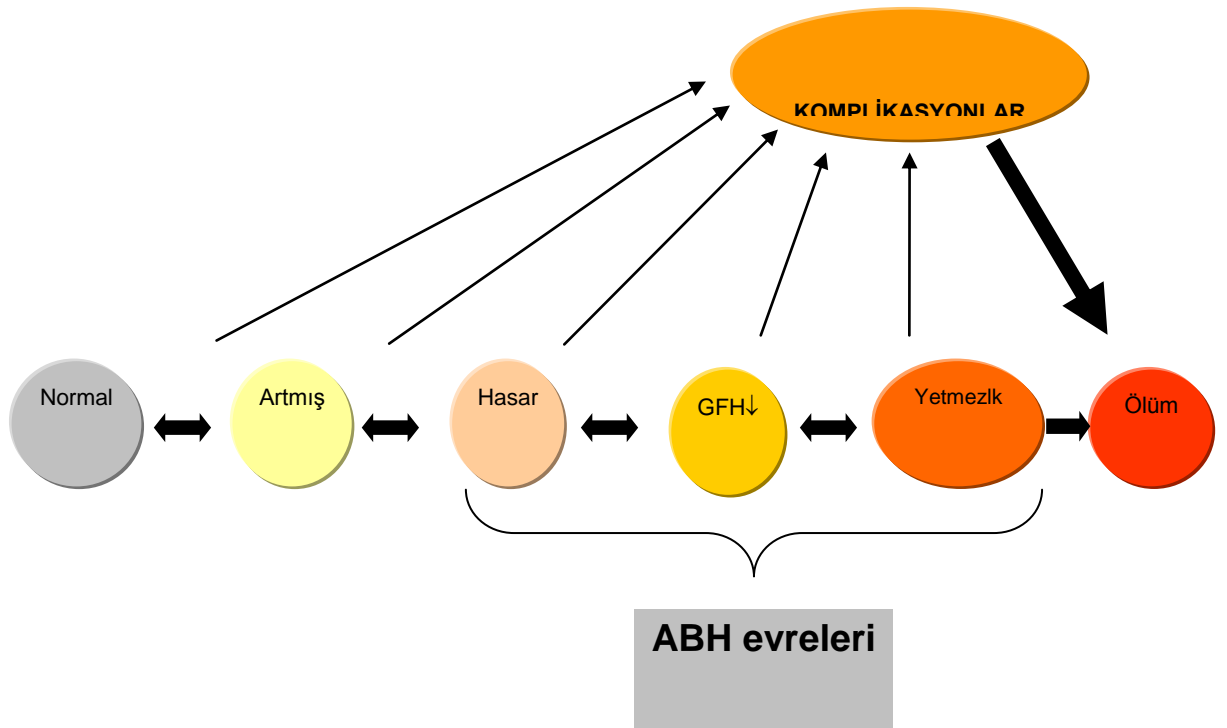
Kontrast madde nefropatisi, hastane kaynaklı akut böbrek yetmezliğinin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkan, kontrast maddenin intravenöz yada intraarteriyel verilmesini takiben diğer nedenler ekarte edilerek tanı konulan böbrek fonksiyonlarındaki ani bozulma durumudur (1-4). Hastane kaynaklı ABY nedenleri arasında 3. sıradadır (5). Günümüzde görüntüleme tetkiklerinin daha sık kullanımı ile beraber KMN, renal fonksiyonları etkileyebilecek komorbid hastalığı bulunan, özellikle diyabetes mellitusu (DM) olan kişilerde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilinen diyabetik nefropatisi olan hastalarda KMN %50-90 oranında görülürken, diyabetes mellitusu olan populasyonun genelinde insidansı %9-50, risk faktörü bulunmayanlardaki insidansının ise %1,7-2 civarında olduğu bilinmektedir (6). KMN, hemodiyaliz ihtiyacına neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatması, kalıcı böbrek hasarına neden olabilmesi ve mortaliteyi etkileyen bir durum olması nedeniyle klinisyenlerde endişeye yol açmaktadır (7-10). Serum kreatinin değerinde çok küçük artışların bile morbidite üzerine önemli etkileri olduğu bilinmesine rağmen (11), KMN tanısı ancak kontrast madde maruziyetinden 48-72 saat sonra bakılan kreatinin değerinin 0,3 mg/dL ve üzeri artışı ile tanı konulabilmektedir (12). Bu durum, gerekli intravasküler volüm genişletilmesi gibi tedavi girişimlerinin gecikmesine neden olmaktadır. Akut böbrek hasarını belirlemede birçok erken marker geliştirilmiş ve bunların kreatinine göre daha sensitif yükseldiği görülmüştür (13). Bunlardan bir tanesi de KIM-1dir. Biz de akut böbrek yetmezliğinin birçok tipinde erken marker olarak

anlamli bulunmuş olan KIM-1 molekülünü kontrast madde nefropatisinde araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ABY Tanımı

Akut böbrek yetmezliği (ABY) saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ani azalmayla görülen, dolaşan sıvı volümünün artması, azot birikimi ve sıvı-elektrolit bozukluklarıyla sonuçlanan bir klinik durumdur. Çoğu zaman geri dönüşümlü olan bu durum kalıcı böbrek fonksiyon kayıplarına da yol açabilmektedir (Şekil 1) .



Şekil-1: Akut böbrek hasarı gelişme süreci; evreleri, geri dönüşüm olasılığı ve sonuçları (GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, ABH: Akut böbrek hasarı)

2.2. Akut B6brek Yetmezliği Sınıflandırması

Akut b6brek yetmezliği, patofizyolojisine g6re yapılan sınıflandırmada prerenal, intrinsik ve postrenal ABY olarak 3 sınıfa ayrılmaktadır. Kontrast madde nefropatisi, renal (intrinsik) ABY'nin 6nemli bir nedeni olarak karşımıza çıkar. ABY nedenleri kısaca tablo 1 ve 2 de 6zetlenmiştir.

Tablo 1. Prerenal Azoteminin Yaygın Nedenleri

| |
|-------------------------------------------------------------------------|
| İntravasküler volüm azalması |
| Hemoraji (travma, cerrahi, GİS, postpartum) |
| Gastrointestinal kayıplar (kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare) |
| Renal kayıplar (diüretik, diabetes insipidus, adrenal yetmezlik) |
| Cilt ve müköz membran kayıpları (yanık, hipertermi) |
| Üçüncü boşluğa kayıplar |
| Kardiyak debi azalması |
| Miyokard, valvüller, perikard ve iletim sisteminin hastalıkları |
| Pulmoner hipertansiyon, pulmoner embolizm, pozitif basınçlı ventilasyon |
| Sistemik vazodilatasyon |
| İlaçlar (antihipertansifler, anestezipler) |
| Sepsis |
| Karaciğer yetmezliği |
| Anafilaksi |
| Renal vazokonstriksiyon |
| Hepatorenal sendrom |
| Sepsis |
| Hiperglisemi |
| Noradrenalin, ergotamin, radyokontrast ajanlar |
| Otoregülasyon ve GFR'yi akut bozabilen ilaçlar |
| Ağır renal hipoperfüzyon varlığında ACE inhibitörleri ve NSAİ ilaçlar |

Tablo 2. Renal Azoteminin Yaygın Nedenleri

| |
|----------------------------------------------------------------------------|
| Akut Tübüler Nekroz |
| İskemik |
| Nefrotoksik (Kontrast madde, ilaçlar) |
| Büyük damarları tutan hastalıklar |
| Renal arter (Tromboz, emboli, disseksiyon, vaskülit) |
| Renal ven (Tromboz, kompresyon) |
| Glomerül ve mikrovaskülatürü tutan hastalıklar |
| İnflamatuvar (Akut glomerülonefrit, RPGN, allogreft rejeksiyon, radyasyon) |
| Vazospastik (Malign HT, gebelik toksemisi, skleroderma, radyokontrastlar) |
| Hematolojik (HUS/TTP, DIK, hiperviskozite sendromları) |
| Tübülointersitisyumu tutan hastalıklar |
| Allerjik intersitisyel nefrit (NSAİ ilaçlar, antibiyotikler) |
| İnfeksiyöz (viral, fungal, bakteriyel) |
| Akut sellüler allogreft rejeksiyonu |
| İnfiltrasyon (lösemi, lenfoma, sarkoidoz) |

Akut böbrek hasarı tanımlanmasında birçok konsensus yayınlanmış ve KMNYi belirlemede etkinlikleri tartışılmıştır. Tanıda bu kadar fikir ayrılıklarının görülmesinin nedeni, net Glomeruler Filtrasyon Değeri düşüşüne gecikmiş serum kreatinin cevabı olmasıdır. Serum kreatinin düzeyinin geç yükselmesi ve akut böbrek hasarı tanısının gecikmesine bağlı hasta akut böbrek hasarı var olmasına rağmen gerekli önlemlerin alınması ihmal edilebilmektedir. Bu karışıklığı

gidermek üzere 2002 yılında ADQI grubu tarafından RIFLE kriterleri yayınlanmıştır (tablo 3)(14). Bu kriterlere göre böbrek hasarı ciddiyetine göre serum kreatinin artışı ve idrar çıkışı baz alınarak 3 evreye (risk, hasar ve yetmezlik); sonuçları baz alınarak 2 evreye(böbrek fonksiyonu kaybı ve son dönem böbrek yetmezliği) ayrılmıştır.

Tablo 3. Akut Böbrek Yetmezliğini Tanımlamada RIFLE Kriterleri

| Kısaltma | Serum Kreatinin Yükselmesi | İdrar Miktarı Kriteri |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| R (Risk) | Kreatinin x 1.5 | 6 saattir, <0.5 ml/kg/saat |
| I (Injury: hasar) | Kreatinin x 2 | 12 saattir, <0.5 ml/kg/saat |
| F (failure: yetersizlik) | Kreatinin x 3 | 24 saattir, <0.3 ml/kg/saat veya 12 saattir anüri |
| L (Loss: kayıp) | 4 haftadır kalıcı böbrek yetmezliği olması | |
| E (End-stage renal disease: son dönem böbrek yetmezliği) | 3 aydan daha fazladır böbrek yetmezliği olması | |

Chertow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre serum kreatinin konsantrasyonundaki minör fluktuasyonlar dahi komplikasyon sıklığında ciddi

artışa yol açmaktadır (15). Kreatinin düzeyinde 0,1 mg/dL artış bile kronik renal hasar riskini belirgin arttırabileceği bilinmektedir (16). Bu verilerek baz alınarak yapılan değerlendirmeler, RIFLE kriterlerine göre risk sınıfı olarak tanımlanan düzeyde bile ciddi mortalite olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle Eylül 2004'te ADQI ve üç nefroloji derneğinin temsilcileri (American Society of Nephrology-ASN, International Society of Nephrology- ISN, National Kidney Foundation- NKF) ve ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) temsilcileri İtalya Vicenza'da toplanarak yeni bir evreleme sistemi oluşturmuşlardır. Bu grup; verilerinde akut böbrek yetersizliğinin bütün spektrumunu ifade etmek üzere yeni bir akut böbrek hasarı terimini önermiştir. Bu terimin önerilmesi, böbrek fonksiyonlarında akut bir azalmanın genellikle bir hasarı takip etmesi nedeniyledir. Yukarıdaki örgütlerin katılımı ile AKIN (Acute Kidney Injury Network) kurulmuştur. 2005'te Hollanda'da yapılan konferansta geliştirilen bu kriterler 2007'de son haline getirilmiştir (12, 17,18). AKIN kriterlerine göre ABH'nın 3 evresi tablo 4'te özetlenmiştir. Bu konsensusa göre;

- Kreatinin değerinin daha aşağı çekilmesi
- Sürenin 7 günden 48-72 saate indirilmesi
- Sonuçla ilgili iki kriter kaldırılması kararlaştırılmıştır.

Tablo 4. AKIN Akut Böbrek Hasarı Kriterleri

| AKIN kriterleri | Kreatinin artışı (48 saat içerisinde) | İdrar miktarı |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evre 1 | 0,3 mg/dL ya da bazalden 1,5 kat kreatinin artışı olması | <0,5 mL/kg/saat en az 6 saat süren idrar çıkışında azalma |
| Evre 2 | Kreatininin 2-3 kat arası artması | <0,5 mL/kg/saat en az 12 saat süren idrar çıkışında azalma |
| Evre 3 | Kreatininin bazale göre 3 kat artışı ya da 4 mg/dL'nin üzerine yükselmesi yada akut olarak evre 2'nin üzerine 0,5 mg/dL artış olması yada RRT ihtiyacı | <0,3 mL/kg/saat en az 24 saat süren idrar çıkışında azalma yada 12 saat komplet anüri olması |

Acute Kidney Injury Network (AKIN) grubu tarafından yapılan bu tanımlamaya göre idrar miktarından bağımsız olarak serum kreatinin değerinin 0,3 mg/dL ve üzeri artışı akut böbrek yetmezliği olarak kabul edilmiştir (12).

RIFLE ve AKIN kriterlerinin varlığı ile birlikte tek bir ABH tanımı oluşturmak ve her iki konsensusun da dayanağını oluşturan verileri değerlendirmek amacıyla Mart 2012'de Kidney Disease Global Improving Outcome (KDIGO) tarafından yeni bir ABH tanımı ve sınıflandırması oluşturulmuştur (11, 19). Bu kriterler RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek ve basit bir tanımlama ile ABH tanısı koymayı amaçlamıştır. KDIGO çalışma grubu tarafından bu iki konsensus birleştirilmiş ve tek bir

tanımlama getirilmiştir. AKIN kriterlerindeki 48 saat içerisindeki 0,3 mg/dL ve üzeri artış kabul edilmiş; ancak RIFLE kriterlerinde yer alan 7 gün içerisinde 1,5 kat kreatinin artışı da sabit bırakılmıştır. Ayrıca RIFLE kriterlerinde yer alan; ancak AKIN da sınıflandırmadan çıkarılan GFR kriteri 18 yaş altı hasta grubu için tekrar kullanılmıştır. KDIGO konsensusuna göre ABH evreleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. KDIGO Rehberine Göre Akut Böbrek Hasarı Evreleri

| Evre | Serum Kreatinin Düzeyi | İdrar Miktarı |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 7 gün içerisinde bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da 48 saat içerisinde 0,3 mg/dL ve üzeri artış olması | 6-12 saattir varolan 0,5 mL/kg/saat altında idrar çıkışı |
| 2 | Bazal değerden 2-2,9 kat kreatinin artışı | 12 saat ve üzeri varolan 0,5 mL/kg/saat altında idrar çıkışı |
| 3 | Bazal değerden 3 kat artış ya da serum kreatinin düzeyinin >4 mg/dL ya da RRT gereksinimi ya da 18 yaş altı hastalarda eGFR'de <35 ml/dk/1,73 m ² azalma | 24 saat ve üzeri <0,3 mL/kg/saat altında idrar çıkışı ya da 12 saat ve üzeri anüri varlığı |

2. 3. Nefrotoksik Akut Böbrek Yetmezliği Patogenezi

Birçok ilaç ve nefrotoksik ajan akut intrinsik ABY oluşturabilir. Radyokontrast madde kullanımı sonucu oluşan ABY'de başlangıçta tetiklenen temel mekanizma böbrek kan akımında geçici (4-6 saat) artış ve sonra azalma, GFR'de ani düşüş,

rölatif olarak normal idrar sedimenti bulguları ve düşük fraksiyonel sodyum atılımı ($FeNa < 1$) gibi prerenal ABY ile benzer laboratuvara neden olabilir.

Afferent arteriollerdeki gerim reseptörleri perfüzyon basıncındaki azalmaya adaptasyon amaçlı vazodilatasyon oluşturur (otoregülasyon). Vasodilatatör moleküllerin intrarenal sentezi artar ve bu maddeler özellikle afferent arteriyolu dilate ederler. Bu vazoaaktif moleküller arasında prostaglandinler (prostaglandin F2 alfa, prostasiklin), kallikrein, kininler ve NO sayılabilir. Anjiotensin II, reseptör yoğunluğunun daha fazla olması nedeniyle efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yapar. Sonuçta intraglomerüler basınç korunur, filtrasyon fraksiyonu artar ve GFR sabit tutulur.

Afferent arteriyollerin otoregülatör vazodilatasyonu ortalama arteriyel kan basıncı 80 mmHg'ye düşünceye kadar korunur. Bu kan basıncının altında ise GFR hızla düşer. Ancak ılımlı hipotansiyonlar varlığında da yaşlı hastalarda veya diyabetik nefropatili hastalar gibi afferent arteriyol bütünlüğü bozuk hastalarda prerenal ABY oluşabilir. Ayrıca Anjiotensin II çok yüksek konsantrasyonlarda selektivitesi ortadan kalkar ve her iki arteriyolde eşit derecede vazokonstriksiyon yapar.

2.4. Kontrast Madde Nefropatisi(KMN)

2.4.1. Tanım

Kontrast madde nefropatisi (KMN) tanısı konabilmesi için hastanın kesin ya da rölatif olarak serum kreatinin seviyesinde yükselme olması, bu yükselmeyi açıklayabilecek diğer akut renal hasar sebeplerinin dışlanması ve kontrast madde alımını takiben bu durumun başlamış olması gerekir (20).

Çalışma grubuna göre ayrıntılarda değişkenlik olmakla birlikte kontrast madde ile görüntüleme sonrası 48-72 saat aralığında, serum kreatinin düzeyinde bazal

serum kreatinin düzeyine kıyasla 0,3 mg/dl ve üzeri artma olması, bu duruma yol açabilecek diğer nedenlerin olmaması kontrast nefropatisi olarak kabul edilmektedir (20-22). KMN tanımlamasında The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry tanımlamasında serum kreatinin değerin (SKr) bazal değerin iki kat artması veya diyaliz ihtiyacı olması KMN olarak kabul edilirken (23), The Iohexol Cooperative Study grubu intravenöz KM verilmesini takiben 48-72 saat sonra SKr düzeyinin 1 mg/dl veya %25 artması KMN olarak kabul edilmiştir (24).

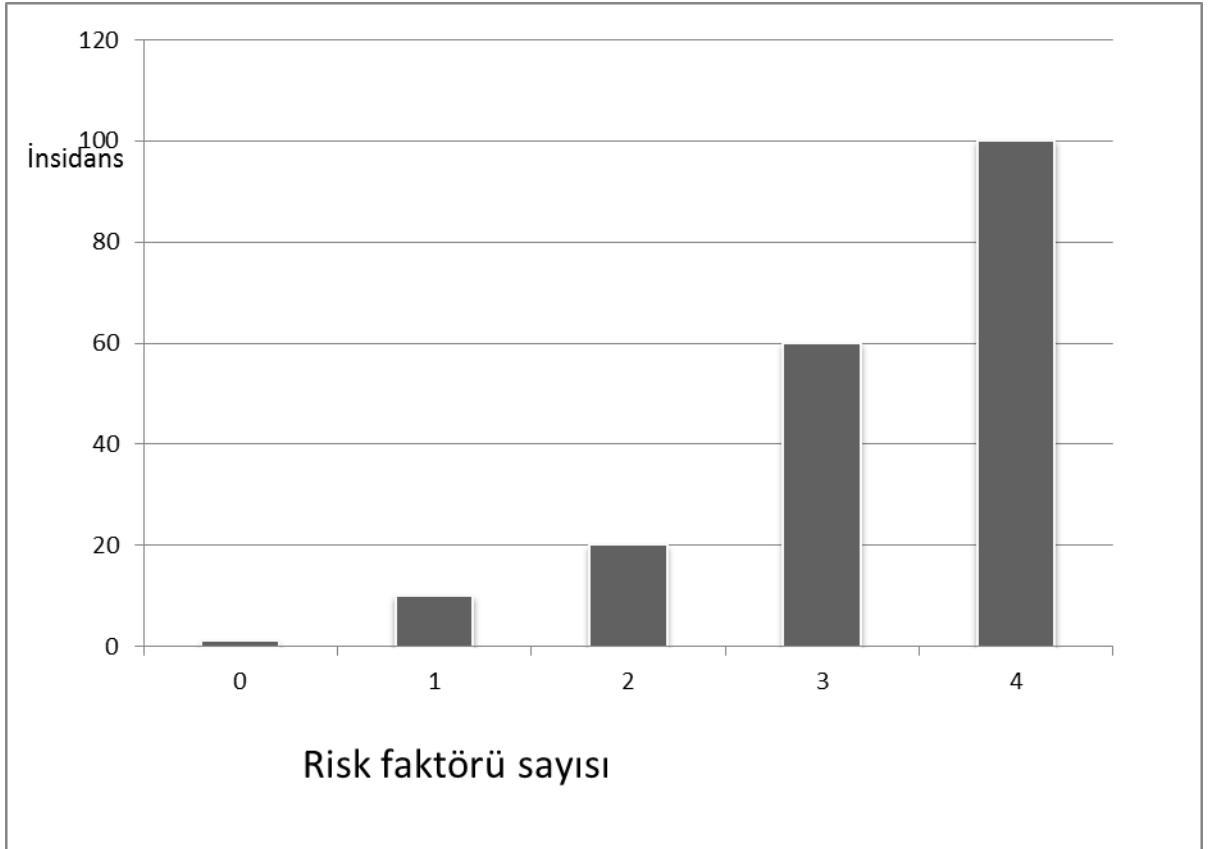
KDIGO rehberine göre bir akut böbrek hasarı tipi olan kontrast madde nefropatisi;

1. Kontrast alımından 48 saat sonra serum kreatinin düzeyinde 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L) ve üzeri artış olması
2. Kontrast maruziyetinden sonra 7 gün içerisinde serum kreatininde 1,5 kat ve üzeri artış
3. 6 saat ve üzeri idrar çıkışının 0,5 mL/ kg/saat ve altında olması olarak tanımlanmıştır (11).

2.4.2. Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri

Bilinen böbrek bozukluğu yada akut ve/veya kronik böbrek yetmezliğine neden olabilecek risk faktörleri mevcut değilken kontrast nefropati görülme oranının oldukça düşük olduğu bilinmektedir (25). Serum kreatinin düzeyi 1,5-4 mg/dL olan hastaların kontrast nefropati oranı %4-11 arasında olmakla birlikte (26); beraberinde diyabeti de varsa bu bireyler %9-38 KMN geliştirebilmektedir (27). Serum kreatinin değeri 4 mg/dL ve üzeri olan bireylerde eşlik eden hastalıktan

bağımsız olarak KMN sıklığı %50 ve üzerindedir (28). Başka bir çalışmada ise kreatinin düzeyi 2.0-2.9 mg/dL olanların %22'sinde KMN gelişirken, 3 mg/dl'nin üzerinde olan hastalardan %30'unda KMN gözlenmiştir (29). Ayrıca risk faktörü koincidansı arttıkça KMN insidansı artmaktadır (30, Şekil 2)



Şekil 2. Risk Faktörü Sayısı ile Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı Arasındaki İlişki (30)

Mevcut literatürde KMN için risk belirleyen birçok skorlama mevcuttur ve bunlardan yaygın kullanılan bir tanesi Tablo 6'da özetlenmiştir (7). Tabloda belirtilen risk faktörlerinden hiçbirini içermeyen hastalarda %70 ve üzeri oranda normal kreatinin değeri görülürken, risk faktörü sayısı 3 ve üzeri olanlarda KMN sıklığının belirgin arttığı gözlemlenmiştir (31).

Tablo 6. Kontrast Madde Nefropatisi Gelişimi için Tahmini Risk Skoru Hesaplanması (7)

| Risk Faktörü | Puan |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Hipotansiyon (Sistolik kan basıncının 1 saatin üzerinde <80 mmHg olması ya da inotrop desteği gereksinimi) | 5 |
| İntraaortik balon pompası | 5 |
| Konjestif kalp yetmezliği (NYHA evre 3-4 olması ya da pulmoner ödem öyküsü) | 5 |
| İleri yaş (>75 yıl) | 4 |
| Serum kreatinini (>1,5 mg/dL) | 4 |
| Diyabetes mellitus | 3 |
| Anemi (Hematokritin kadında 36 erkekte 39un altında olması) | 3 |
| Kontrast miktarı | 1 (her 100 mL için) |
| Risk Skoru | Kontrast Madde Nefropatisi Riski |
| 0-5 | %7,5 |
| 6-10 | %14 |
| 11-16 | %26 |
| >16 | %57 |

Yaşla beraber artan nefropati sıklığı göze çarpmaktadır. Özellikle 75 yaş üstü hastalarda bağımsız risk faktörü olarak ileri yaş tanımlanmıştır (32-34). Bozulmuş endotelial fonksiyon nedenli KMN eğilimi olabileceği iddia edilebilir (33).

Daha önce de belirtildiği gibi KMN riskini arttıran en önemli faktör hastada DM varlığıdır (36, 37). McCullough ve arkadaşlarının yaptığı çalışma diyabetin KMN açısından önemli bir risk faktörü olduğunu, KMN gelişen hastalarda kalıcı renal hasar ve diyaliz ihtiyacını belirgin arttırdığını göstermiştir (şekil 3, 38). Birçok hastada aşikâr klinik bulguları olmayan diyabetik nefropati varlığı bu risk için önemli bir temel oluşturmaktadır. Tip 1 DM'si olan hastaların ele alındığı bir çalışmada böbrek fonksiyon testleri normal olan hastalarda KMN insidansı %7, bozulmuş renal fonksiyon varlığında ise %50 olarak rapor edilmiştir (39- 41). DM'si olan hastalarda renal kan akımı diyabetik olmayanlara göre daha düşüktür (34, 37, 42). Ayrıca bazı veriler serum kreatinin değeri 2 mg/dL ve üzeri olanlarda belirgin risk artışı gözlemlemiştir (43).

Şekil 3. Diyabetik Nefropati Varlığında Kontrast Madde Nefropatisi Sıklığı (38)

| Kreatinin klirensi(mL/min) | Diyaliz gerektiren KMN varlığı | |
|----------------------------|--------------------------------|-----------|
| | Nondiyabetik | Diyabetik |
| 50 | 0.04% | 0.2% |
| 40 | 0.3% | 2% |
| 30 | 2% | 10% |
| 20 | 12% | 43% |
| 10 | 48% | 84% |

Kadınlarda vücut yüzey alanı küçüklüğü nedeniyle artmış KMN sıklığı ifade edilse de cinsiyeti risk faktörü olarak belirten bilgiler çok net ve tutarlı değildir (39).

Literatürde birçok kaynak kalp yetmezliğinin özellikle klas IV olanlarda KMN için risk faktörü olduğunu belirtmiştir (10, 32, 44). Ayrıca hastalarda HT varlığı da KMN için bağımsız risk faktörüdür (33). İleri derecede kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek perfüzyonunun azalması KMN için risk oluşturmaktadır (43, 45, 46).

Kontrast kullanılan girişimsel işlemlere ait birtakım faktörler de KMN insidansını değiştirebilir. İntraaortik balon pompası kullanımı hemoperfüzyonu etkileyerek ve muhtemelen renal arter mikroembolilerine sekonder böbrek testlerinde bozulma ve renal iskemi oluşturarak KMN insidansını artırır (47, 48). Ayrıca anterior MI varlığı kontrast madde nefropatisi için bağımsız risk faktörüdür (47). Efektif kan volümünün nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, siroz, dehidratasyon, hipotansiyon gibi bir nedenle azalması KMN sıklığını arttırmaktadır (49, 50).

NSAII ve diüretik kullanan hastalarda KMN sıklığının arttırabilir (51). ACEI kullanımının aldosteron salınımını azaltarak ve efferent arteriyolde dilatasyon yoluyla intraglomerüler basınç düşmesine yol açarak KMNyı önleyebileceğini ifade eden çalışmalar mevcuttur (52, 53) . Ancak orta ve ileri böbrek yetmezliği olan ve bilateral renal arter stenozu olanlarda ABYye neden olmaktadır.

Kontrast ajanlar osmolarite ile orantılı olarak renal kan akımında düşüş ve GFR'de düşüğe neden olmaktadır. Daha eski uygulamalarda iyonik, monomerik ve hiperosmolar kontrast ajanlar kullanılırken (54), şu anda nispeten daha az osmolar

yoğunlukta olan noniyonik dimerik kontrast ajanlar kullanılmaktadır (55). Tablo 7’de sık kullanılan kontrast ajanlar ve osmolaliteleri özetlenmiştir.

Tablo 7. Sık Kullanılan Kontrast Ajanlar

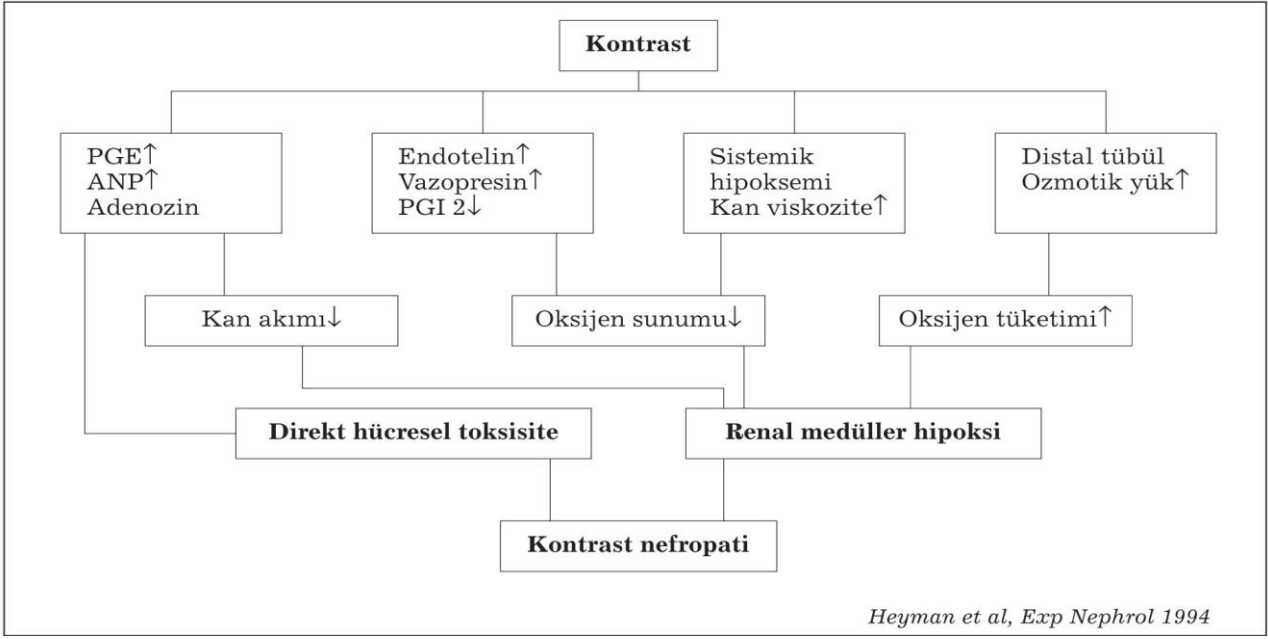
| Grup | | Ajanlar | Osmolalite (mosm) | Osmolalite (plazmaya göre) |
|----------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| Yüksek- osmolar | Iyonik monomer | Iyotalamate Diatrizoat Metrizoat | 1400-2000 | 5-8 |
| Düşük- osmolar | Non-iyonik monomer | Iyoheksol <i>(omnipaque)</i> Iyoversol <i>(optiray)</i> Iyopamidol Iyopromid | 600-800 | 2-3 |
| | Iyonik dimer | Iyoglaksat | | |
| Izo-osmolar | Noniyonik dimer | Iodiksanol <i>(visipaque)</i> Iotrolan | 300 | 1 |

Hizoh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, iyonik osmolar kontrast ajanların renal epitelyum hücrelerinde DNA fragmantasyonu yaptığı, düşük osmolariteli iopamidolün ise minimal DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir

(43). Yüksek osmolariteli kontrast ajan kullanımı daha fazla KMN nefropatisine neden olmaktadır (56, 57). Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), iyotlu kontrast maddeler yerine gadolinum içeren kontrast maddeleri belirgin renal tutulumu olanlar, önceden iyotlu kontrast maddelere yaygın ve şiddetli yan etki reaksiyonu göstermiş olanlar, yakın zamanda radyoaktif iyot ile tiroid tedavisi görmüş olanlarda önermektedir (58). Ayrıca kontrastın tipi kadar miktarı da önemlidir. Kullanılan kontrast madde volümü <100 ml olanlarda, 125 ml ve üzeri kullanılan işlemlere göre %18 daha fazla risk ifade edilmiştir (59, 60). Ayrıca yedi gün içinde tekrarlayan kontrast maruziyeti riski arttırmaktadır (61).

2.4.3 Kontrast Madde Nefropatisinde Patofizyoloji

KMN patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte tübüle direk toksik etki ve/veya endotelin, nitrik oksit benzeri vazoaktif maddelerin mekanizmasına sekonder renal vazokonstriksiyon suçlanmıştır (62- 64). Bütün bu mekanizmalar aşağıdaki alt başlıklarda ve şekil 4'te özetlenmiştir.



Şekil 4. Kontrast Madde Nefropatisinin Patofizyolojisi (65)

Tübüler Toksik Etki

Aortun cerrahi işlem sırasında suprarenal klemplenmesiyle oluşan kısa süreli akut tübüler nekroz (ATN) tablosu gibi rutinde 3 haftaya kadar düzelen ATNye kıyasla daha hızlı düzelmesinin altında yatan mekanizma henüz netliğe kavuşmamıştır (66). Bunun altında yatan mekanizma daha ılımlı ATN oluşması ya da tübüllerde nekroz olmaksızın post-iskemik ya da post-toksik geçici fonksiyon bozukluğu olabilir (67). Kontrast maddenin alımını takiben reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretildiği, bu radikallerin ise toksik, iskemik ve immün mekanizmalarla tübül hasarı oluşturduğu düşünülmektedir (62, 68). Kalsiyum ve adenozin aracılığıyla ROS serbestleşmesi ile beraber tübüllerde vakuolizasyon, interstisyel inflamasyon ve enzimüri oluşur (62). Ayrıca kontrast direkt toksik etkisini bazal membran ve mezangiumda da gerçekleştirir (69). Ancak üremi ve fraksiyone

sodyum atılımındaki düşüş olayın prerenal komponentini ispatlamaktadır. Tübül hasarının oluşmasında artmış ürik asit atılımı ve Tom-Harsfall proteinlerinin presipitasyonu ile tübüler obstrüksiyon da etkindir.

Renal Vazokonstrüksiyon

Vazoaktif peptid aracılıklı yollarla zaten iskemiye oldukça hassas olan renal medulladaki iskeminin artması da KMN patogenezinde suçlanmıştır(70, 71). Bu vazokonstriksiyonda, atriyal natriüretik peptid, adenozin, endotelin, vazopressin, noradrenalin gibi bazı vazoaktif maddelerin rolünden şüphelenilmiştir (72). KMNdeki iskemide diffüz iskemik hasardan ziyade medulladaki iskemi kaynaklı patoloji tarif edilmiştir (62). Normal şartlar altında oldukça düşük oksijen basıncına sahip renal medulla bu nedenle iskemik hasara oldukça duyarlıdır. Radyokontrast madde ile indüklenen medüller kan akımında daha da azalma, mevcut düşük oksijen basıncının daha da azalmasına yol açarak epitelyal hücre nekrozuna yol açabilmektedir (73). Ayrıca kontrast maddenin yol açtığı artmış osmolarite vizkozite artışına, bu da mevcut olan medulla iskemisini daha da kötüleştirdiğine inanılmaktadır. Muhtemelen vazoaktif maddelerin değişken cevabına sekonder başlangıçta geçici bir vazodilatasyon, sonra da daha uzun süreli vazokonstrüksiyon meydana gelir (74). Kalsiyum, endotelin, adenosin, nitrik oksid ve kalsiyumun bu cevapta rolüne ilişkin veriler mevcuttur (75, 76). Adenozin renal afferent vazokonstriksiyon ve efferent vazodilatasyon etkisi ile glomeruler filtrasyonu azaltır. Adenozin antagonisti sildenafil ile yapılan çalışmalar da bu etkiyi destekleyecek şekilde renal kan akımında artışı göstermiştir (77, 78). Ancak adenozin reseptör blokörünün KMNde kullanımının net bir etkinliği gösterilememiştir (73). Endotelin; A ve B olmak üzere iki adet reseptöre sahiptir.

Endotelin-A reseptörü düz kaslarda bulunur ve konstriktör etki yapar. Endotelin-B reseptörü ise endotelde bulunur. NO ve prostasiklin aracılıklı mekanizma ile vazodilatasyona neden olur. Yüksek doz kontrast madde verilmesi sonrası idrarda ve kanda endotelin düzeylerinde artış tespit edilmiştir (64). Endotelin reseptör blokajı denendiğinde de GFR'de aksine düşüş görülmüştür ki bu sistemik hipotansiyon oluşmasına sekonder etki olarak düşünülmüştür (79). Endojen nitrik oksid üretimi azalması da etken mekanizma olarak gösterilebilir (30).

2.4.4 Kontrast Madde Nefropatisi Klinik Özellikleri

Çoğu kontrast madde nefropatisi nonoligürik olup kendiliğinden iyileşse de hastaların %30'unda farklı düzeylerde böbrek hasarı olabileceği bildirilmiştir (80). Hastaların kreatinin değeri 48 saate kadar yükselmekte, 72. saate kadar tepe değerinde kalmakta ve sonra 3 haftaya kadar düzelmektedir (81). Bulgu veren hastalarda daha az oranda oligüri görülebilir. Akut böbrek yetmezliği klinik bulguları, diğer ABY tiplerine nazaran daha az görülmektedir. Ancak KMN diyaliz ihtiyacına neden olacak ciddi ABY bulguları geliştirebilir.

2.4.5. Kontrast Madde Nefropatisi Laboratuvar Bulguları

KMN, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve diğer tüm akut böbrek yetmezliği nedenleri dışlandıktan sonra düşünülen bir ekartasyon tanısıdır. Hastalarda 5 mg/dL'yi bulan kreatinin değerleri olabilir. KMN tanısında spesifik olmasa da hala en çok kabul gören ve pratikte uygulanan laboratuvar verisi, serum kreatinin ölçümüdür.

Tanımlamada kullanılan akut böbrek yetersizliği yerine hasarı terimi akut hasar göstergesi olabilecek yeni moleküllerin fonksiyonunu tanımlamada yeni ufuklar açmıştır. GFR'deki azalmadan çok önce oluşan hücresel hasar (tipik olarak tübüler

hasar) gösterilebildiği takdirde kalıcı fonksiyon kaybı daha etkin önlenebilecektir (82). Akut böbrek hasarını belirlemede yeni göstergelere neden gereksinim duyulduğunun cevabını şöyle sıralayabiliriz (82):

1.Kreatinin ölçümü, yaş, cinsiyet, kas kitlesi gibi birçok değişkenden etkilenir. Renal rezervin yüksek olması nedeniyle böbrek fonksiyonlarında önemli bir kayıp olmadan kreatinin değeri çok değişmeyecektir.

2.Glomeruler filtrasyon hızının düşük hız aralığında artmış kreatinin tübüler sekresyonu nedeniyle böbrek fonksiyonlarının yanlış yüksek tahmin edilmesine yol açar.

3.Glomeruler filtrasyon hızının akut değişikliklerinde (Kontrast Madde Nefropatisi gibi) hasardan 2-3 gün sonra dengelenme oluşuncaya kadar kreatinin böbrek fonksiyonunu doğru olarak yansıtamaz.

İdrar analizinde tübül epitelyum hücreleri ve düşük derecede proteinüri olabilir (80). İskemik ABY'den farklı olarak idrar sodyumu düşük (10 mEq/dL) olarak ifade edilse de fraksiyone sodyum ekskresyonu ile ilişkili çelişkili veriler de mevcuttur. Bu nedenle KMN tanısında güvenilir bir belirteç değildir (83).

KMN tanısında yaşanan zorluk akut böbrek yetmezliği tanısının tüm tiplerinde yaşanmaktadır. Risk ve prognozu doğru ve erken belirlemede yardımcı olabilecek birtakım yeni göstergeler mevcuttur. Bunlar arasında neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), IL-18, idrar sodyum-hidrojen exchanger isoform-3 (NHE-3), idrar cysteine rich protein 61, idrar glutathione-3 transferaz, idrar ve serum sistatin C sayılabilir (84- 86) sayılabilir. Molekül özelliklerine göre bu markerlerin ayrımı tablo 8'de gösterilmiştir. Bu göstergeler, kardiyak cerrahi,

koroner anjiyografi, böbrek nakli, yoğun bakım ünitesi alanlarında ve intravenöz kontrast, sisplatin, aminoglikozid kullanımı ile oluşabilecek akut böbrek hasarını öngörmede değerlendirilmektedir.

Tablo 8. Molekül Özellikle Göre Akut Böbrek Hasarı Göstergeleri

| DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL PROTEİNLER |
|--------------------------------------------|
| – B2-mikroglobulin |
| – A1-mikroglobulin |
| – Adenozin deaminaz bağlayıcı protein |
| – Sistatin-C |
| – Renal tubuler epitelyal antijen |
| ENZİMLER |
| – N-asetil-b-glukosaminidaz |
| – Alanin aminopeptidaz |
| – Alkalen fosfataz |
| – Laktat dehidrogenaz |
| – g/n glutasyon -S-transferaz |
| – G-glutamil transpeptidaz |
| Sitokinler |
| – Platelet aktive edici faktör |
| – IL-18 |
| Diğerleri |
| – Kidney injury molekül-1 |

| |
|--------------------------------------------------|
| – Na/H exchanger isoform-3 |
| Genler |
| – Nötrofil gelatinaz associated lipocalin (NGAL) |

NGAL(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

25 kilo dalton ağırlığında bir protein olup nötrofillerde jelatinaza kovalan olarak bağlıdır. İnsanlarda akciğer, kolonda ve böbrekte bulunduğu saptanan bu molekül akut böbrek hasarı geliştikten kısa bir süre sonra kan ve idrarda saptanmış; bu durum çeşitli ABH tiplerinde önemi ile ilgili çalışmalar yol açmıştır (87, 88)

IL-18 (Interlökin 18)

IL-18 iskemik hasara uğratılmış hayvan modellerinde idrarda miktarının yükseldiğinden yola çıkılarak iskemik ABY'de rolü araştırılmıştır. Akut böbrek hasarı sonrası proksimal tübüllerden salınmaktadır. İntrasellüler sistein proteaz, kaspaz 1, IL-1i değiştirir ve IL-18i aktive eder. IL-18in aktif şekli idrara geçebilir (82). Akut böbrek hasarına neden olan durumlarda belirgin arttığına dair çalışmalar mevcuttur (89, 90).

Cistatin C

Bütün nukleuslu hücrelerden tarafından üretilen bir serin proteaz inhibitörüdür. Glomerül tarafından tamamen filtrasyonu olması, tübüler sekresyonunun olmaması ve yaş, cinsiyet vb faktörlerden etkilenmemesi seçici özellikleridir. Akut böbrek hasarını öngörmede kreatinine göre daha erken ve hassas gösterge olduğu gösterilmiştir (91)

2.4.6. Kontrast Madde Nefropatisini Önleme ve Tedavisi

Profilaktik Yaklaşım

Özellikle orta-yüksek riskli grup olmak üzere tüm hastalarda uygun hidrasyon hala etkinliği ispatlanmış tek tedavi yöntemidir. Kontrast madde alımı öncesi ve sonrası 12 saat boyunca 100-150 mL/saat sıvı infüzyonunun KMN riskini azalttığı bilinmektedir (92). Hidrasyonla RAAS aktivitesini düzenleme, kontrast madde dilüsyonu, tübüler obstrüksiyonun önlenmesi, kortikal ve medüller vazokonstriksiyonun geri döndürülmesi; bunun için de endotelin ve benzeri vazokonstriktörlerin azaltılması amaçlanmaktadır. Ayrıca hastada klinik görülebilir dehidratasyon olmamasına rağmen azalmış susuzluk hissi olduğu ifade edilmiştir (93). Salin infüzyonu oral sıvı replasmanı ile kıyaslandığında 10 kat daha az KMN gözlenmiş; bundan dolayı çalışma erken sonlandırılmıştır (94). Ayrıca koroner angiyografi hastalarında yapılan geniş çaplı bir çalışmada izotonik sıvı solüsyonu, KMNyi önlemede yarı isotonik sıvılara üstün bulunmuştur (95). İzotonik sıvılar daha fazla volüm genişletebilme kapasitesi nedeniyle hipotonik sıvılardan üstündür. Sodyum bikarbonat ile %9luk serum fizyolojinin kıyaslandığı bir çalışmada sodyum bikarbonatın muhtemelen idrar alkalinizasyonu yoluyla vaza rektadaki solüt yükü azalttığı ve KMN riskini düşürdüğü ifade edilse de; aynı çalışmada normal salin ile %1,3lük bikarbonat arasında fark gösterilememiştir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda akciğer ödemi %5 oranında görülebilir; bu nedenle dikkatli infüzyon yapılmalıdır (96). Ayrıca bizim çalışma grubumuzu da oluşturan angiyografi yapılan hastalarda çoğu zaman öncesinde hospitalizasyon yapılmadığı için 3 saat önce başlayan ve 12 saate uzatılan infüzyon önerilmiştir (96).

N-asetil sistein (NAC) glutatyon metabolizması üzerinden etkinliğini gösteren bir antioksidan olarak bilinmektedir. Ayrıca NAC, nitrik oksidin yapımını arttırır;

bunun yanı sıra daha stabil bir formu olan s-nitrosothiol oluşturarak vazodilatasyon ve filtrasyonu arttırır. Yine aynı etkisi nedeniyle kontrast ilişkili nefropatide kullanılabileceğine dair veriler mevcuttur. 8 büyük çalışmayı kapsayan bir meta analizde NAC'ın KMN gelişimini %56 oranında anlamlı bir şekilde azalttığı sonucuna varılmıştır (97). Ayrıca 2400 mg/gün NAC uygulamasının 1200 mg/gün olan dozaja kıyasla daha fazla risk azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (98). 2006'da 13 geniş popülasyonlu çalışmayı kapsayan bir metaanalizde NAC'ın koruyucu etkisi anlamlı bulunmamıştır (99). Bazal kreatinin değeri en az 1,2 mg/dL olan 110 hastayla yapılan bir çalışmada hidrasyonla beraber NAC verilmesinin KMN riskini belirgin azalttığı, NAC uygulamasından en çok faydanın kreatinin değeri 2 mg/dL ve üzeri olan grupta sağlandığı raporlanmıştır (100). En son 2011de 2308 adet en az bir risk faktörü taşıyan hastada kontrast nefropati oranları 1200 mg NAC ve kontrol grubu olarak ACT (Acetylcysteine for Contrast Nephropathy) çalışmasında anlamlı koruyucu etkisi olmadığına karar verilmiştir (101).

Bikarbonat uygulaması da profilakside birçok çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Renal filtrasyonu sırasında renal tübüllerde alkalinizasyon yaparak serbest oksijen radikali oluşumunu azalttığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışma da sadece salin infüzyonu yapılan gruba göre 154 mEq/L sodyum bikarbonat uygulanan grupta KMN riskinde azalma tespit edilmiştir (102); ancak daha sonra yapılan bir çalışma bunu desteklememiştir (103). Geniş popülasyonlu metaanalizlerde bikarbonat uygulamasının salinle kombine yada tek başına KMN gelişimini azalttığı ifade edilse de kohortlardaki ciddi farklılık, sınırda istatistiksel

anlamlılık, çalışma gruplarındaki heterojenite ve bias şüpheleri nedeniyle rutin klinik uygulamaya girmemiştir. (103)

Vazodilatör etkisinden yararlanmak üzere kalsiyum kanal blokörleri, fenoldopam, düşük doz dopamin infüzyonu, prostaglandin analogları gibi ajanlar denenmiş; ancak rutin uygulamaya girmemiştir (104-106).

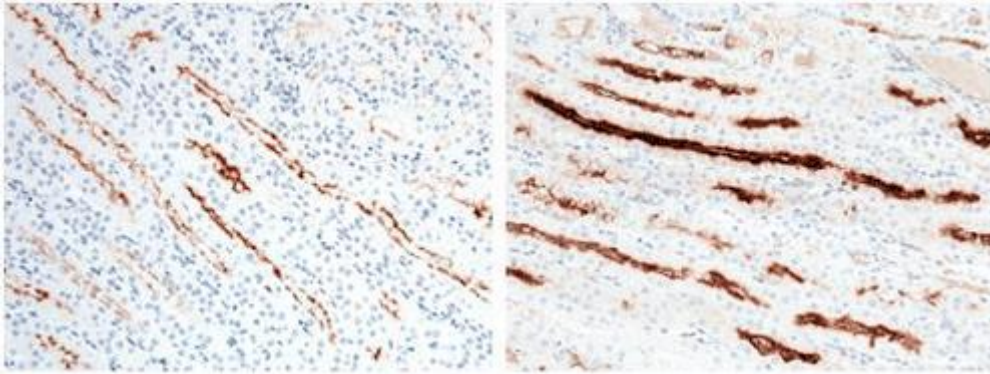
Kontrast Madde Nefropatisi Gelişen Hastalarda Tedavi

Sağlıklı böbrek fonksiyonlarına sahip olan bireylerde verilen kontrast maddenin yaklaşık yarısı 2 saat sonrasında atılmış olur. Renal yetmezlikli hastalarda bu süre 16-18 saate kadar uzayabilir (107). Dolayısıyla alta yatan risk faktörü bulunan ve renal yetmezlikle takipli hastalarda KMN riski çok yüksektir. KMN geliştiği ispatlandıktan sonra yapılacak tedaviler diğer akut böbrek yetmezliğinde uygulanan yaklaşımlardan farksızdır. Hidrasyonla ilişkili olarak genelde önerilen protokol 1-1,5 mL/kg/saat sıvı infüzyonunun işlemden en az 3 saat önce başlatılması ve işlem sonrası 12 saat sürdürülmesi şeklindedir (108).

Hemodiyaliz (HD) işlem sonrası ABY tipik bulguları oluşan hastalarda mutlaka uygulanmalıdır. Özellikle GFR'si 15 mL/dk'nın altında olan hastalarda işlem sonrası HD açısından hazırlıklı olunmalıdır. KM alımından 6 saat önce başlayan ve 18-24 saat devam eden hemofiltrasyonun (pre/post hemofiltrasyon) KMN riskini anlamlı ölçüde azalttığı; ancak işlem öncesi hidrasyon yapılan ve KM sonrasında uygulanan hemofiltrasyona üstünlüğünün olmadığı rapor edilmiştir (109).

2.5. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1)

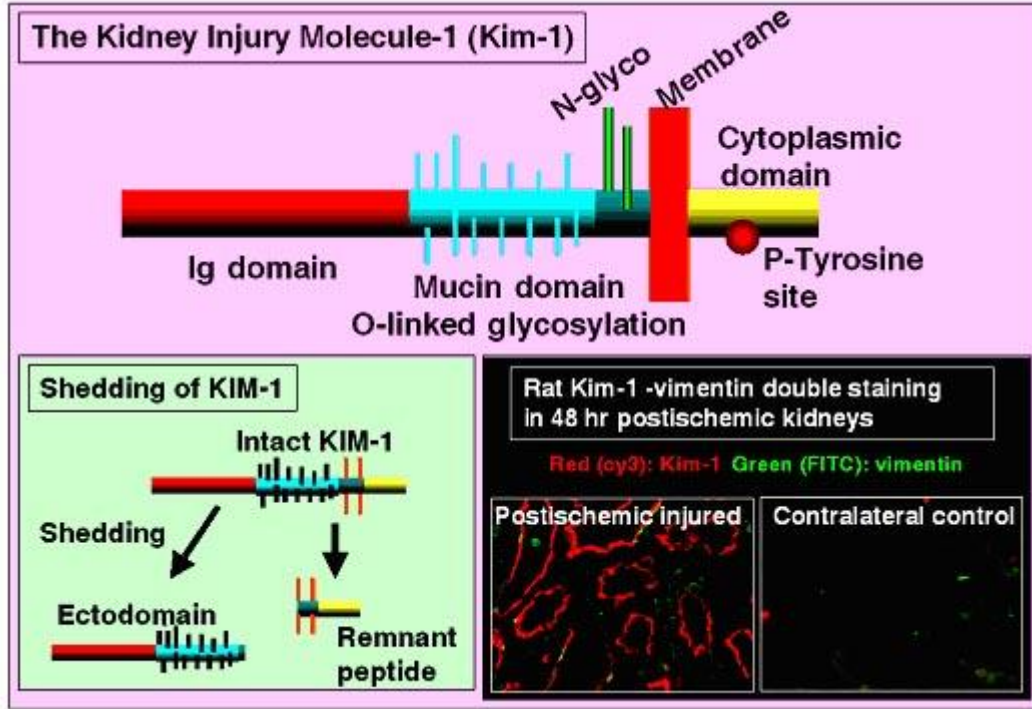
1998 yılında ilk kez Ischimura ve arkadaşları tarafından tanımlanan KIM-1, neredeyse tamamı proksimal tübül tarafından sekrete edilen bir tip 1 membran glikoproteinidir (110). Homoloji göstermesi nedeni ile T hücre immünglobulin musin-1 (TIM-1) ve hepatositlerde de hepatit A virus hücrese reseptör-1 (HAVCR-1) olarak da adlandırılan bu molekül düşük miktarlarda da lenfositlerce üretilir (111). KIM/TIM ailesinin farede 8, ratta 6, insanda ise 3 adet üyesi tanımlanmıştır (112). Normal böbrekten ihmal edilebilir düzeyde düşük salgılanan bu marker, iskemi sonrası iskemik hasar oldukça hassas olan proksimal tübül S-3 segmentinde belirgin olarak upregüle edilir (113).



Şekil 5. KIM-1'in normal ve hasarlı böbrekteki immünhistokimyasal boyanması

Sinyal peptidi olarak görev yapan 6 adet sistein immünglobulin benzeri alan ve iki glikozilasyon bölgesi ve bir T/SP zengin müsin benzeri O- glikolize proteinden hücre dışı parçası, transmembran protein ve tirozin fosforilaz sinyali içeren kısa bir intrasellüler bölgeden oluşur (114). KIM-1 molekülünün dış parçası proksimal tübül hasarı sonrasında dökülür. Metalloproteinaz aktivitesi çözünebilir KIM-1'in

salınmasına neden olur. Bu dökülmenin en azından bir kısmı strese bağlı olarak MAP kinaz yoluyla dökülür (115).



Şekil 6. KIM-1 Molekülünün Yapısı

KIM-1'in fonksiyonel önemi de araştırmalara konu olmuştur. Post iskemik böbrekte epitelyal ölü hücrelerin tanınması ve fagositozunda rol aldığı düşünülen KIM-1'in bu hücrelerin dökülmesi ve ABY'nin karakteristik özelliği olan tübüler obstrüksiyonu tetiklediği düşünülmektedir. KIM-1 apoptotik hücreleri tanıyan ve onları lizozoma yönlendiren bir fosfatidil serin reseptörüdür. Ayrıca okside lipoproteinlerle de etkileşerek apoptotik hücrelerin sinyallerine adaptasyon sağlar. Bu yönüyle bakıldığında KIM-1 epitelyal hücrelerin fagositik niteliklerini tanımlayan bir nonmyeloid fosfatidilserin reseptörü olarak görülebilir (112, 113). Ayrıca bu molekülün otoimmün cevabı baskılayıcı etkinliğinin de olabileceği

düşünülmektedir. Zaten apoptotik hücre fagositozu da aslında proinflammatuvar cevabı baskılamaya yönelik bir etki gösterir. Kronik KIM-1 salınımı akut dönemdeki koruyucu etkinliğini sürdürmeyebilir; zira birçok çalışma kronik böbrek yetmezlikli hastalarda salınımını göstermiştir (116, 117).

Proksimal tübül hasarına yol açan birçok faktör KIM-1 ekskresyonuna yol açabilir. İskemi reperfüzyon modeli oluşturulduktan 3 saat sonra, beyin ölümü sonrası ise 6. saatte herhangi bir tübül yapısal hasarı gözlenmeksizin KIM-1 salındığı açığa çıkarılmıştır (118). Tübüllerde KIM-1 üretimi renin anjiyotensin yolağı aktivitesi artıran durumlarda ve fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ve benzeri glomerüler patolojilerde de artmaktadır (118).

Sisplatin, siklosporin, krom, kadminyum, iyonize kontrast gibi nefrotoksik ajanlarla oluşan hasarlar ve akut/kronik allograft nefropatilerinde de KIM-1 salınımı artmaktadır (83, 86, 118, 119). Diyabetik nefropati (DN) oluşturulan farelerde 1. ayda KIM-1 sentezinin 20 kat arttığı gösterilmiştir (120). DN olgularında özellikle tübülde fibrozis ve inflamasyonun belirgin olduğu bölgelerde KIM-1 sentezi daha belirgin artmaktadır (121).

KIM-1'in birçok özelliği böbrek hasarında ideal bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir. Bunlar arasında normal böbrekten çok az miktarda salınması, proksimal tübül apikal membranda bulunması ve değişikliklere duyarlı olması, ektodomain kısmının hızlı ve kuvvetli klevajı ve hücre tamamen rejenere olana kadar membranda persiste etmesi sayılabilir. Akut böbrek hasarının erken tanımlanması için ciddi bir marker ihtiyacı bulunmaktadır. Yaygın kullanımda olan serum üre ve kreatinin değerleri hem spesifik ve sensitif olmamalarının yanı sıra

filtrasyon kapasitesi hakkında bilgi verebilmelerine karşın hasar gösteren markerlar değildir. Ayrıca 24-48 saat gibi geç cevap verebilmeleri ABY'de erken tanı ve tedavi şansını kısıtlar. Liangos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KIM-1'in hasarı erken göstermesinin yanı sıra renal replasman tedavilerine (RRT) giriş ve morbidite açısından da anlamlı olduğunu vurgulamıştır (122). Ayrıca farklı nedenlerle renal biyopsileri yapılan 102 hastayla yapılan bir çalışmada biyopsi doku materyalindeki miktarının idrardaki miktarla korele olduğu görülmüştür. Dolayısıyla üriner KIM-1 ölçümü hassas ve güvenilir bir marker olarak umut vaat etmektedir (123). ABY'nin birçok tipinde değerlendirilen KIM-1 düzeylerinin KMN sonrası değerlendirilmesine yönelik insan çalışmalarının sayıca azlığı bizi bu grubu değerlendirmeye yönlendirmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Tek merkezde yapılmış, kontrollü prospektif vaka bazlı çalışmadır

3.2. Çalışmanın Yöntemi

Çalışma Ocak 2012–Temmuz 2013 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle Turgut Özal Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemodinami ünitesine koroner anjiyografi ya da herhangi bir koroner arteriyal girişim için KM alması gerekli olan 18 yaş üstü hastalar arasında prospektif olarak planlandı. Tüm hastaların anjiyografi işleminde İodiksanol (Visipaque) kullanıldı. 3200 adet en az bir risk faktörü taşıyan hasta taranarak kontrast madde nefropatisi gelişen grup (hasta grubu, n=32) ve kontrast alan ancak nefropati gelişmeyen grup (kontrol grubu, n=20) oluşturuldu. Daha önce belirlenen dışlama kriterlerine sahip olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Turgut Özal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onayı alındı.

3.3. Çalışmaya Alma ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Alma Kriterleri

1. Intravenöz kontrast verildikten sonra hastanede 6-8 saat gözlemi sağlanabilen ve 48 saat sonra kontrole gelmeyi kabul eden hastalar
2. 18 yaş ve üstü hastalar

Dışlama Kriterleri

1. Kronik hemodiyaliz programında olan hastalar
2. Özgeçmiş verilerine ulaşılamayan ve bazal serum kreatinin değeri bilinmeyen hastalar
3. Primer perkütan koroner girişim uygulanan hastalar
4. Kontrast madde uygulamadan önce veya uygulandıktan sonraki 48-72 saatte kreatinin değeri ölçülmeyen hastalar
5. Kontrast madde uygulandıktan sonraki 6 saat içerisinde Kardiyoloji servisinde ayrılan hastalar (sevk, firar, kendi isteği ile çıkış vb)

3.4. Kontrast Madde Nefropatisinin Değerlendirilmesi

Kontrast madde nefropatisi tanısı KDIGO-2012 rehberine göre; kreatinin değerinde kontrast maruziyetinden önceki değere göre 48-72 saat içerisinde 0,3 mg/dL ve üzeri artış olması yada 7 gün içerisinde serum kreatinin düzeyinin 1,5 kat ve üzeri artışı olması ve buna neden olabilecek prerenal, renal yada postrenal herhangi bir durumu olmamasına göre konuldu.

Ayrıntılı anamnezleri alınarak hastaların risk faktörü sayıları belirlendi. Bilinen böbrek yetmezliği olması (GFR<60 ml/dakika/1,73 m² 1-64), diyabetes mellitus, hipertansiyon (En az iki takip eden değerlendirmede sistolik kan basıncının ≥140mmHg ve diastolik kan basıncının ≥90mmHg olarak ölçülmesi ya da hastanın antihipertansif kullanımının olması) veya hiperlipidemi varlığı, NSAII uzun süreli kullanımı, NYHA evre 3 ve üzeri konjestif kalp yetmezliği risk faktörleri olarak belirlendi.

Fizik muayeneleri anjiyografi öncesi ve sonrası tekrarlandı.

3.5.Laboratuvar Testleri

Tüm hastaların venöz kan örnekleri; ön koldan sabah saat 08⁰⁰ ile 10⁰⁰ arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Venöz kanlarda tam kan sayımı, serum BUN, kreatinin, lipid paneli (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid) plazma düzeyleri çalışıldı. Olgulardan kontrast alımından 6 saat ve 48-72 saat sonra tekrar böbrek fonksiyon testleri olan BUN ve kreatinin düzeyleri venöz kan örneğinde ölçülerek kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundan kontrast öncesi (0. saat) ve sonrası (6. ve 48. saat) spot idrar örnekleri alındı. İdrar örnekleri dakikada 3000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek süpernatantları elde edildi. Süpernatantlar daha sonra çalışılmak üzere -80 santigrat derecede dondurularak çalışma gününe kadar saklandı.

Hasta ve kontrol grubundan toplanan 0., 6. ve 48. saat idrar örneklerinde çift antikor sandviç yöntemiyle Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) düzeyleri çalışıldı (Human KIM-1 ELISA kit, SunRed Biotechnology Company®, Shanghai, China). İdrar örnekleri steril kaplara konularak 2000-3000 rpm hızında 20 dakika santrifüj

edildi. Kit içerisinde mevcut olan 5 adet standart verilen ölçülerde dilüe edildi. Standart kuyucuklarına 50 µL standart ve 50µL Streptavidin HRP eklendi. Standart örneği biotin ile kombine olarak bulunduğu için tekrar antikor eklenmedi. Test kuyucuklarına 40 µL idrar örneği, 10 µL KIM-1 antikor ve 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Daha sonra kapama membranıyla kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Yıkama solüsyonu 30 kez distile su ile dilüe edilerek kullanıma hazırlandı ve membran kaldırılarak yıkama yapıldı. Daha sonra her kuyucuğa 50 µL kromojen A ve 50 µL kromojen B solüsyonu eklendi. Kuyucuklarda karışması sağlanarak 10 dakika 37°C'de ışıktan korunarak inkübe edildi. Stop solüsyonu kuyucuklara 50şer µL eklenerek reaksiyon stoplandı. Bu süreçte mavi indikatörün sarıya dönüştüğü gözlemlendi. Son olarak; stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içerisinde boş bırakılmış olan kuyucular 0 olarak kabul edilerek tüm örnekler 450 nm dalga boyu altında optik yoğunlukları ölçülerek kaydedildi. Standartların optik dansite değerlerine göre, standart eğri lineer regresyon eşitlikleri hesaplandı ve örneklere ait optik dansite değerleri o örneğe denk gelen örnekteki konsantrasyonu saptamak üzere regresyon eşitlikleri uygulandı. Elde edilen değerler örnek eğrisinde bakılarak örneklerdeki KIM-1 dansiteleri hesaplandı.

Ölçülen KIM-1 değerleri spot idrarda kreatinin düzeyleri ile bölünerek spot idrarda düzeltilmiş KIM-1 değerleri elde edildi.

3.6.İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal

değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum – maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelendi. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. KMN grubu içerisinde bazal, 6.saat ve 48.saat laboratuvar ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Wilcoxon İşaret testiyle incelendi.

KMN grubu ile kontrol grubunu ayırt etmede düzeltilmiş KIM-1 ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olup olmadığı ROC analiziyle eğri altında kalan hesaplanarak araştırıldı. düzeltilmiş KIM-1 6.saat için en iyi kesim noktası Youden İndeks kullanılarak hesaplandı. Ayrıca, bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değer ve doğruluk oranları hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda KMN grubu ile kontrol gruplarını ayırt etmede etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. Her bir değişkene ait Odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

Aksi belirtilemedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

Ocak 2012 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında koroner anjiyografi uygulanan 3200 hasta tespit edildi. Olguların 0., 6. ve 48. saat örneklerini tam olarak veren ve 48. saat tekrar gelerek böbrek fonksiyon testlerinin ölçümünü kabul eden ve uygun zamanda alınan hastaların örnekleri saklandı ($n=120$, %3.75). 3080 hasta (%96,25) dışlama kriterlerine sahip olduğu için dahil edilmedi. Örnekleri saklanan hastalardan KDIGO-2012 rehberine göre 32 kişide kontrast madde nefropatisi geliştiği gözlemlendi (total hasta sayısına göre %1, saklanan örneklere göre %26,6). Kontrast alan, ancak nefropati gelişmeyen 20 hastanın örneği kontrol grubu olarak saklandı.

Çalışmamıza dahil edilen 52 hastanın %44.2' sinin erkek ($n=23$), %55.8' inin kadın ($N=29$) olduğu gözlemlendi. Kontrast madde nefropatisi gelişen olguların %65.6' sı kadın ($n=21$), %34.4'ü ($n=11$) erkekti. Ancak istatistiksel olarak hesaplandığında cinsler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,70$).

Olguların yaş ortalamalarına baktığımızda kontrast madde nefropatisi gelişen olguların $67, 46 \pm 10,08$ yıl, kontrol grubunda ise $61,6 \pm 9,36$ yıl olduğu izlendi. 5,8687 yıl ortalama farkla kontrast madde nefropatisi gelişen hastaların gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha ileri yaşta oldukları izlendi ($p=0,041$).

Çalışmamızda yer alan 52 adet hastanın 50'sinde eşlik eden hastalık mevcuttu (%96,15). Bazılarında eş zamanlı birden fazla hastalık olmak üzere olguların

demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıklarının dağılımı Tablo 9'da özetlenmiştir. Hem hasta hem de kontrol grubunun çoğunluğu risk faktörleri arasında olan hastalıklar taşıdığı için gruplar arasında diyabetes mellitus (p=0,102), hipertansiyon (p=0,201), hiperlipidemi ile takipli olma (p=0,895) ve periferik vasküler hastalık öyküsü (p=0,851) açısından anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 9. Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

| Değişkenler | KMN Grubu (n:32) | Kontrol Grubu (n:20) | p-değeri |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Yaş (yıl) | 67,5±10,1 | 61,6±9,4 | <u>0,041</u> |
| Cinsiyet | | | 0,070 |
| <i>Erkek</i> | 11 (%34,4) | 12 (%60,0) | |
| <i>Kadın</i> | 21 (%65,6) | 8 (%40,0) | |
| Eşlik Eden Hastalık | 26 (%81,3) | 17 (%85,0) | 1,000 |
| DM | | | |
| Eşlik Eden Hastalık HT | - | 1 (%5,0) | 0,385 |
| Eşlik Eden Hastalık HL | 17 (%53,1) | 11 (%55,0) | 0,895 |
| Eşlik Eden Hastalık | 2 (%6,3) | 1 (%5,0) | 1,000 |
| PVH | | | |

İlaç kullanımları sorgulandığında hastaların %65,6 (n=21)'sının, kontrol grubunun ise %55,0 (n=11)'inin son 1 hafta içerisinde herhangi bir ACE inhibitörü ilaç kullandığı gözlemlenmiştir. İstatistiksel olarak bakıldığında ACEI kullanımı ile

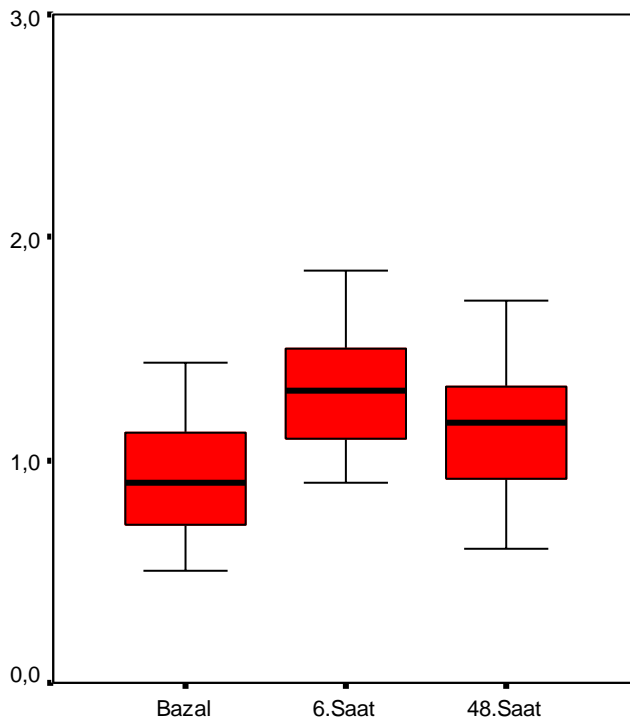
kontrast madde nefropatisi gelişimi arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=444$).

Gruplar arasında genel biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı. Tam kan sayımı, hemoglobin, hematokrit, nötrofil/lenfosit oranı, lipid paneli ve böbrek fonksiyon testlerinin karşılaştırma ve korelasyonları incelendi. Trigliserid düzeyi ortalaması kontrast madde nefropatisi olan hasta grubunda 185 mg/dL, normal böbrek fonksiyon testleri olan kontrol grubunda ise 132,47 mg/dL olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,037$). Yukarıdaki diğer parametreler her iki grupta da benzer değerlerde izlendi ($p>0,5$). Grupların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Gruplara Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri

| Değişkenler | KMN Grubu (n:32) | Kontrol Grubu (n:20) | p-değeri |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------|
| HGB | 13,1±2,2 | 13,8±1,8 | 0,200 |
| WBC | 7581,2±1979,0 | 7645,0±1752,4 | 0,907 |
| HCT | 38,7±6,2 | 40,9±4,9 | 0,176 |
| Nötrofil | 4450 (1500-10700) | 4350 (2900-7100) | 0,486 |
| Lenfosit | 1750 (400-3800) | 2000 (1300-4400) | 0,058 |
| NLR | 2,5 (0,8-20,7) | 2,0 (1,2-3,7) | 0,052 |
| Monosit | 500 (300-900) | 600 (400-1200) | 0,123 |
| LDL | 118,9±37,4 | 104,0±33,5 | 0,168 |
| Trigliserid | 164 (65-407) | 107 (48-262) | <u>0,037</u> |
| HDL | 39,4±12,1 | 44,4±10,9 | 0,153 |

Hasta ve kontrol grupları belirlenirken serum kreatinin değerinin baz alan KDIGO rehberi kullanılmıştır. Grup dağılımını belirleyen serum bazal kreatinin değeri tüm gruplarda 0,9 (0,5- 1,9) mg/dL iken gruplar arası farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak 48. saat serum kreatinin değeri ortalaması KMN grubunda 1,2375 mg/dL (1- 2,9 mg/dL, $p<0,04$, şekil 7) iken kontrol grubunda bazal kreatinin düzeyi ile benzerdi (1, 12 mg/dL , $p=0,209$).



şekil 7. KMN Grubu İçerisinde Bazal, 6.Saat ve 48.Saat Kreatinin Ölçümlerinin Dağılımı

Serum BUN değerleri ortalaması KMN grubunda kontrast öncesi 37 mg/dL (20-197) iken 48. saat örneklerinde 40,5 mg/dL olarak (24-290) izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,002$). Kontrol grubunun da bazal ve 48. saat BUN değerleri benzerdi (0. saat: 29,1 vs 48. saat: 25, 5 mg/dL; $p=0, 58$). KMN

grubu 0., 6. ve 48. saat serum kreatinin ve BUN değerlerinin karşılaştırılması tablo 10'da gösterilmiştir.

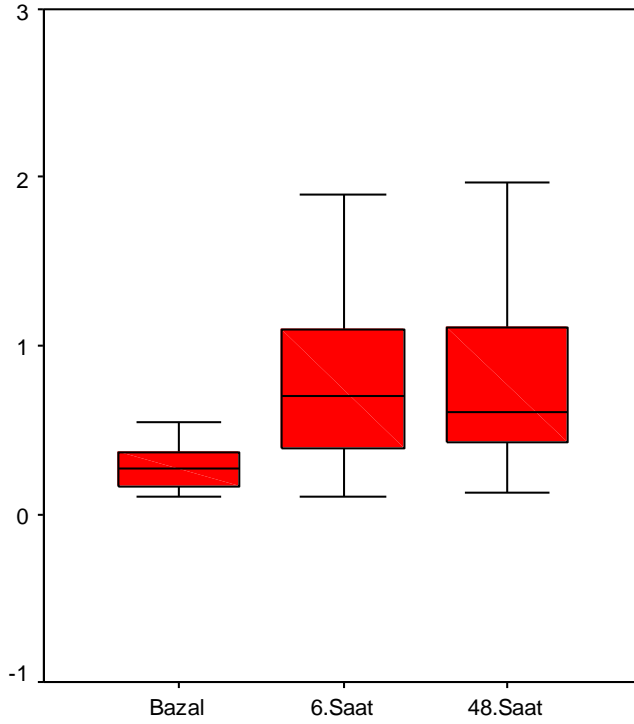
Çalışmamızın esas konusunu oluşturan idrar spot kreatinin ile düzeltilmiş KIM-1 değerleri ortalaması kontrast öncesi, kontrast maruziyeti sonrası 6. saat ve 48. saat ortalamaları KMN grubunda sırasıyla 0,27, 0,70 ve 0,60 ng/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 11). Kontrol grubunda ise bazal ve 6. saat KIM-1 değerleri ortalaması 0,40 ve 0,20 ng/mL olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak değerlendirdiğimizde KMN grubu bazal KIM-1 ile 6. ve 48. saat KIM-1 değerleri arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,001$, tablo 11). KMN grubu içerisinde bazal, 6.Saat ve 48.Saat kreatinin ölçümlerinin dağılımı şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 11. KMN Grubu İçerisinde İzlem Zamanlarına Göre KIM-1, Kreatinin ve Üre Düzeyleri

| Takip Zamanları | KIM-1 | Kreatinin | Üre |
|--------------------------------------------|----------------------------------|------------------|-------------------------------|
| <i>Bazal</i> | 0,27 (0,10-0,94) | 0,9 (0,5-1,9) | 37 (20-197) |
| <i>6.Saat</i> | 0,70 (0,11-5,40) | 1,0 (0,9-2,6) | 43 (25-167) |
| <i>48.Saat</i> | 0,60 (0,13-1,97) | 1,2 (0,6-2,9) | 40,5 (24-290) |
| Çoklu Karşılaştırmalar ^a | | | |
| <i>Bazal – 6.Saat</i> | <u>$p < 0,001$</u> | $p = 0,1$ | <u>$p = 0,004$</u> |

| | | | |
|-------------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| <i>Bazal –48.Saat</i> | <u>p<0,001</u> | <u>p<0,001</u> | <u>p=0,002</u> |
| <i>6.Saat – 48.Saat</i> | p=0,608 | <u>p<0,001</u> | p=0,249 |

a: Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,017 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 8. KMN Grubu İçerisinde Bazal, 6.Saat ve 48.Saat KIM-1 Ölçümlerinin Dağılımı

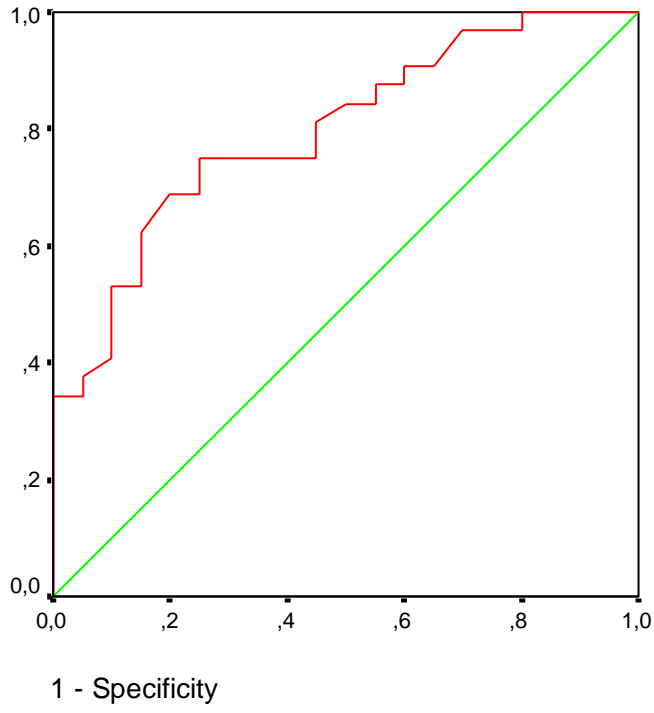
Hasta grubumuzda 6. ve 48. saat KIM-1 değerleri ise benzerlik göstermiştir (p=0,249). Kontrol grubunda ise 6. saat değerlerinde bir düşüş gözlenmiş olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,5). Ayrıca KMN ve kontrol gruplarını ayırdedebilmek için KIM-1'in kullanılabilirliğini denetlemek üzere 6. Saat KIM-1 düzeyinin tanısal performans düzeyi yüksek istatistiksel kuvvetle anlamlı bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Vaka ve Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede KIM-1 6.Saat Ölçümlerinin Tanısal Performans Düzeyleri

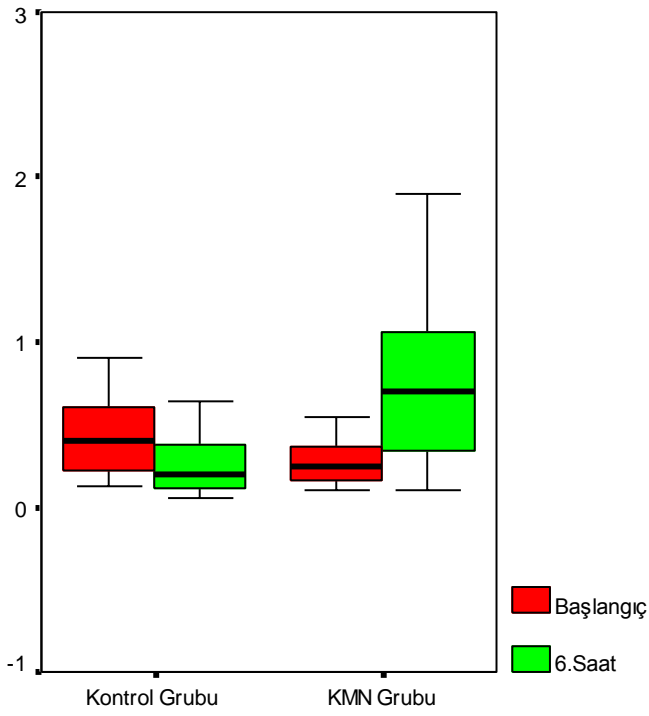
| Göstergeler | Tanımlar | KIM-1 6.Saat |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|
| Eğri Altında Kalan Alan | | 0,797 |
| %95 Güven Aralığı | | 0,677-0,917 |
| p-değeri | | <0,001 |
| En İyi Kesim Noktası | | >0.366 |
| Olgu Sayısı | N | 52 |
| Duyarlılık | GP/(GP+YN) | 24/32 (%75,0) |
| Seçicilik | GN/(GN+YP) | 15/20 (%75,0) |
| PTD | GP/(GP+YP) | 24/29 (%82,8) |
| NTD | GN/(YN+GN) | 15/23 (%65,2) |
| Doğruluk | (GP+GN)/(N) | 39/52 (%75,0) |
| p değeri | | <0,001 |

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer.

Gruplara göre bazal ve 6. saat KIM-1 ölçümlerinin dağılımı ve grupları ayırmada KIM-1 6. saat ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi şekil 9 ve 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9. KMN ve Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede KIM-1 6.Saat Ölçümlerine İlişkin ROC Eğrisi



Şekil 10. KMN ve Kontrol Gruplarına Göre Bazal ve 6. saat KIM-1 Ölçümlerinin Dağılımı

Çalışmamızın verilerine göre KIM-1 düzeyleri ile serum kreatinin seviyeleri arasındaki korelasyon aşıkardır. Ancak diğer laboratuvar parametreleri ile KIM-1 0. veya 6. saat düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı incelenmiştir. Olgular içerisinde her iki grupta da KIM-1 düzeyleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasında herhangi bir korelasyon yoktur (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm Olgular İçerisinde Bazal ve 6.Saat KIM-1 Ölçümleri ile Diğer Klinik Ölçümler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

| | Bazal | | 6.Saat | |
|--------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | <i>r-değeri</i> | <i>p-değeri</i> ^a | <i>r-değeri</i> | <i>p-değeri</i> ^a |
| Yaş | -0,063 | 0,669 | 0,185 | 0,188 |
| HGB | 0,135 | 0,362 | -0,196 | 0,163 |
| WBC | -0,164 | 0,265 | -0,044 | 0,757 |
| HCT | 0,142 | 0,334 | -0,181 | 0,199 |
| Nötrofil | -0,151 | 0,305 | 0,048 | 0,736 |
| Lenfosit | 0,090 | 0,543 | -0,116 | 0,412 |
| NLR | -0,091 | 0,539 | 0,221 | 0,115 |
| Monosit | 0,052 | 0,725 | -0,022 | 0,879 |
| LDL | -0,174 | 0,253 | 0,026 | 0,861 |
| Trigliserid | -0,061 | 0,691 | 0,111 | 0,453 |
| HDL | 0,077 | 0,613 | -0,154 | 0,296 |

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Serum kreatinin düzeyleri ile diğer serum parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde bazal serum kreatinin düzeyi ile serum nötrofil düzeyi arasında bir korelasyon gözlenmiş ($p=0,014$); ancak bu anlamlı fark 6. ve 48. saat serum kreatinin düzeylerinde korunamamıştır. Diğer tam kan sayımı parametreleri, lipid paneli ve kreatinin düzeyi arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Tüm Olgular İçerisinde Bazal, 6.Saat ve 48.Saat Kreatinin Ölçümleri ile Diğer Klinik Ölçümler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

| | Bazal | | 6.Saat | | 48.Saat | |
|--------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | <i>r-değeri</i> | <i>p-değeri</i> ^a | <i>r-değeri</i> | <i>p-değeri</i> ^a | <i>r-değeri</i> | <i>p-değeri</i> ^a |
| Yaş | 0,178 | 0,206 | 0,348 | <u>0,011</u> | 0,200 | 0,249 |
| HGB | -0,076 | 0,593 | -0,218 | 0,120 | -0,160 | 0,359 |
| WBC | 0,297 | 0,032 | 0,146 | 0,302 | 0,335 | 0,049 |
| HCT | -0,079 | 0,576 | -0,219 | 0,118 | -0,145 | 0,405 |
| Nötrofil | 0,338 | <u>0,014</u> | 0,229 | 0,103 | 0,277 | 0,107 |
| Lenfosit | 0,013 | 0,926 | -0,130 | 0,359 | 0,104 | 0,554 |
| NLR | 0,240 | 0,087 | 0,305 | 0,028 | 0,066 | 0,706 |
| Monosit | 0,294 | 0,035 | 0,021 | 0,881 | 0,283 | 0,099 |
| LDL | -0,047 | 0,750 | 0,081 | 0,584 | 0,035 | 0,847 |
| Trigliserid | 0,063 | 0,671 | 0,218 | 0,137 | 0,056 | 0,760 |
| HDL | 0,018 | 0,903 | -0,124 | 0,400 | 0,091 | 0,620 |

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda kontrast madde nefropatisi varlığı ile KIM-1 düzeyleri arasında ilişki var gözükmemektedir. Ancak hasta grubumuzun birtakım eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçlar mevcuttur. Bunların KIM-1 düzeyleri ile ilişkisini değerlendirdiğimizde KMN faktörü dışlandığı zaman bu hastalık gruplarıyla, cinsiyetle ve ACEI kullanımı ile KIM-1 düzeyleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 15). Ancak diğer tüm risk faktörleri dışlandıktan sonra bile yaşın artışıyla KIM-1 6. saat seviyeleri arasındaki pozitif korelasyonun devam ettiği görüldü (Tablo 16).

Tablo 15. Tüm Olgular İçerisinde Cinsiyete Eşlik Eden Hastalıklara ve ACEI Kullanımına Göre Bazal ve 6.Saat KIM-1 Ölçümleri

| Değişkenler | Bazal | 6.Saat |
|-------------------------------|------------------|------------------|
| Cinsiyet | | |
| <i>Erkek</i> | 0,31 (0,10-0,90) | 0,29 (0,10-2,16) |
| <i>Kadın</i> | 0,30 (0,12-0,94) | 0,64 (0,05-5,40) |
| p-değeri ^a | 0,641 | 0,043 |
| Eşlik Eden Hastalık DM | | |
| <i>Yok</i> | 0,25 (0,12-0,48) | 0,68 (0,10-1,11) |
| <i>Var</i> | 0,32 (0,10-0,94) | 0,38 (0,05-5,40) |
| p-değeri ^a | 0,404 | 0,377 |
| Eşlik Eden Hastalık HL | | |
| <i>Yok</i> | 0,31 (0,10-0,94) | 0,40 (0,10-5,40) |
| <i>Var</i> | 0,30 (0,12-0,90) | 0,45 (0,05-2,23) |
| p-değeri ^a | 0,835 | 0,474 |
| ACEI Kullanımı | | |
| <i>Yok</i> | 0,24 (0,10-0,74) | 0,28 (0,05-1,13) |
| <i>Var</i> | 0,32 (0,13-0,94) | 0,46 (0,06-5,40) |
| p-değeri ^a | 0,187 | 0,108 |

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 16. KMN Üzerinde Etkili Olabilecek Olası Tüm Risk Faktörlerine Göre Düzeltme Yapıldığında Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine Göre Diğer Risk Faktörleriyle Beraber KIM-1 6.Saat Düzeyinin KMN Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi

| Değişkenler | Odds Oranı | %95 Güven Aralığı | | p-değeri |
|-------------------------------|------------|-------------------|-----------|--------------|
| | | Alt Sınır | Üst Sınır | |
| Yaş | 1,099 | 1,010 | 1,195 | <u>0,028</u> |
| Kadın Faktörü | 2,383 | 0,474 | 11,969 | 0,292 |
| HCT | 1,053 | 0,898 | 1,235 | 0,523 |
| NLR | 1,602 | 0,645 | 3,980 | 0,310 |
| LDL | 1,018 | 0,993 | 1,044 | 0,158 |
| KIM-1 6.Saat >0.366 | 9,630 | 1,811 | 51,210 | <u>0,008</u> |

5. TARTIŞMA

Kontrast madde nefropatisi, özellikle hastanede yatan hastalarda önemli bir akut böbrek yetmezliği nedeni olarak hala önemini korumaktadır. Günümüzde kontrast madde gerektiren işlemlerin artması ve daha yaşlı hasta popülasyonuna bu işlemlerin uygulanması KMN insidansını arttırmaktadır (124). Genel popülasyonda yapılan insidans çalışmalarına göre %1-2 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Ancak yaşlı diyabetik hastalarda, konjestif kalp yetmezliğinde ya da bilinen bir böbrek hastalığı varlığında %25-30lara varabilir (45, 125). En belirgin risk artışı görülen kişilerin diyabetik nefropatili hastalar olduğu bilinmektedir (43, 126).

Koroner anjiyografi işleminden sonra, özellikle de akut miyokart enfarktüsü sonrası PTCA yapılan hastalarda bu insidans artışı daha belirgindir (127- 131). Elimizdeki insidans verilerinin çoğunlukla koroner hemodinami ünitelerinde toplanmış veriler olması nedeniyle kendi insidans verilerimizle kıyaslama şansımız olmuştur. BT çekilen hastalarda yapılmış çalışmalara göz attığımızda ise % 2. 9-11 arası insidans verileri raporlanmıştır (132, 133). Çalışmamızda 3200 koroner angiografi uygulanan hastanın böbrek fonksiyon testleri kreatinin üzerinden takip edildiğinde 1,5 yıl sürecinde 32 hastaya evre 1 ve üzeri KMN tanısı koyabildik. Bu da koroner hemodinami işlemleri merkezimizin KMN oranının %1 olduğunu göstermiştir. Mevcut verilerle kıyaslandığında; genel insidansa göre daha düşük oranda KMN geliştiği gözlemlenmiştir.

2008de ESUR kontrast media güvenlik komitesi KMN için risk faktörlerinin sıralarken hasta bağımlı risk faktörleri içerisinde ileri yaş faktörünü de eklemiştir (134). Yaşlanma ile artan vasküler yetmezlik, vazodilatör tampon mekanizmalarda düşüş, endotelial fonksiyonlarda azalma ve vasküler cevabı sağlayabilecek pluripotent kök hücrelerde kayıp ile birliktedir. Dolayısıyla yaş ilerledikçe renal fonksiyonlarda fizyolojik olarak azalma kaçınılmazdır. Tüm bu faktörler de yaşlı hastalarda KMN riskini ve nefropati geliştikten sonra düzelleme hızını etkilemektedir (35). Ayrıca sık kullanılan bir KMN risk değerlendirme anketi sistemi geliştiren Mehran ve arkadaşlarının 9726 hastanın prospektif verilerine dayanarak yaptığı çalışmada özellikle 70 yaş üstü olmak KMN için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (7). Çalışmamızda kontrast madde nefropatisi gelişen grupta yaş ortalaması 67, 46±10,08 yıl, kontrol grubunda ise 61,6±9,36 yıl olarak izlenmiştir. 5,8687 yıl ortalama farkla kontrast madde nefropatisi gelişen

hastaların gelişmeyenlere göre daha ileri yaştaydı ($p=0,041$). Hiç şüphesiz yaşla beraber HT, DM veya KBY gibi kanıtlanmış risk faktörlerinin varlığı da artmaktadır. Ancak çalışmamızda KMN üzerinde etkili olabilecek olası tüm risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizine göre yaş faktörü ile beraber KIM-1 6.saat düzeyinin yaşla beraber anlamlı olarak KMN üzerine etkisi olduğu da ispatlanmıştır ($p=0,011$). Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda çalışmamız, KMN gelişiminde eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak yaş arttıkça renal hasar riskinin arttığını ispatlamıştır. Ancak çalışmamızda 67 yaş olan ortalama risk anketlerinde belirlenen 70 yaş sınırının altındadır. Dolayısıyla risk belirleme anketlerindeki yaş sınırının geriye çekilmesinin risk varlığını daha rasyonel tanımlamada yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz.

Cinsiyet ile KMN gelişim riski arasındaki ilişkiye baktığımızda çelişkili veriler görmekteyiz. Mehran ve arkadaşlarının çalışmasında kadın cinsiyet KMN için risk faktörü olarak gösterilmiştir (7). Yapılan bazı çalışmalarda riskin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (134). Buna karşılık yapılan geniş bir seride, kadın cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğu açıklanmıştır (136). Daha küçük hasta grubu ile yapılan bir çalışmada ise nefropati insidansının kadınlarda erkeklerden üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (137). Kadın hastalarda daha küçük vücut yüzey alanı ve buna bağlı artmış KMN riski yorumlanmış olsa da bu konuda net konsensüs verisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda toplam 32 kişi olan hasta grubumuzun 11i erkek, 21, ise kadın hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ise 12 erkek, 8 kadın birey mevcuttu. Görünen rakamsal fark, istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı değildi ($p=0,070$). Ayrıca diğer risk faktörlerinden

bağımsız olarak regresyonu bakıldığında kadın cinsiyet faktörünün KMN üzerinde etkili olmadığı görüldü ($p=0,292$). Çalışmamız verileri literatürde bir görüş birliği bulunmayan bu konuda cinsiyetin KMN açısından risk faktörü olmadığı kanısını güçlendirmiştir.

Diyabetes mellitus, çok değişkenli analizlerde KMN için önemli bir bağımsız risk faktörü olarak göze çarpmaktadır (8, 117, 138). Ancak böbrek yetmezliği olmayan, glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk ve üzerine olan diyabetli hastalarda KMN sıklığının artıp artmadığı tartışma konusudur (139). Diyabetik bireylerde riskin glomerüler filtrasyon hızında azalma/serum kreatininde yükselme varlığında anlamlı derecede yüksek olduğu, serum kreatinin düzeyi normal olan diyabetik hastalarda ise riskin ihmal edilebilecek kadar düşük olduğu belirtilmektedir (25). Toprak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastaların prediyabetiklere göre kontrast nefropati için anlamlı derecede daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır (140). Bunlarla birlikte Nikolsky ve arkadaşları, KBY olan ve olmayan diyabetiklerde KMN oranlarını araştırdıkları çalışmalarında GFR'si normal sınırlarda olan diyabetlilerde %15 oranında KMN görüldüğünü ve insülin kullanımının KMN için bağımsız bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (47). Bir başka çalışmada ise kardiyak kateterizasyon sırasında hiperglisemik olan diyabetli hastaların KMN riskinin olmayanlara göre artmış olduğu savunulmuştur (141). Genel kanı DM'nin bağımsız bir risk belirleyicisinden ziyade varolan KBY riskini büyüten bir faktör olarak görülmesidir (39). Çalışmamız verilerine baktığımızda KMN grubu 32 hastanın 26sında (%81,3), kontrol grubundan ise 17 kişide (%85,3) diyabet varlığı saptanmıştır. İstatistiksel olarak DM varlığı ile kontrast nefropatisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmaya alınan kişilerin

çoğunluğunun en az bir risk faktörü olması amaçlanmış ve bu risk faktörü %83ünde DM olarak belirlenmiştir. Bu nedenle eşlik eden hastalık olarak DM varlığı her iki grupta da benzer oranlardadır. Ayrıca çalışmamıza alınan hastaların tamamının GFR'si kontrast öncesi 60 ml/dakikanın üzerindedir. Bilindiği gibi KMN riski açısından nefropati gelişmeyen diyabet varlığı halen tartışma konusudur. Diyabette nefropati gelişmeden erken vasküler değişikliklerin başladığı kabul edilmiş olmakla birlikte diyabetik nefropati risk faktörü olarak en önemli faktör olarak belirlenmiş; ancak DM varlığı mevcut riski çoğaltan faktör olarak kabul görmüş (39), bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmemiştir. Mevcut çalışma grubumuzun küçük olması limitasyon olarak kabul edilmekle beraber verilerimiz mevcut literatürle uyumlu görünmektedir.

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca böbrekte iskemik hasara katkısı olduğu ve diyabetik nefropatili hastaların %81inin aynı zamanda hipertansif olduğu bilinmektedir (33, 39). Hipertansif yetişkin farelerde yapılmış bir araştırmada kontrast maddenin böbrekte oluşturduğu hasarın HT birlikteliğinde arttığı gösterilmiştir (142). Ayrıca önceden mevcut takipli hipertansif hastalığın da KMN için prediktör olabileceği bildirilmiştir (39, 143). Ancak bu her iki çalışma da kardiyak grupta yapılmamıştır. Bu nedenle kesin risk faktörleri arasında bildirilmemiş olan HT, varolan KMN riskini arttırabilir. Çalışmamızda HT açısından KMN ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,201$). Mevcut veriler bu konuda net bir görüş birliği göstermemektedir. Ayrıca HT varlığından bağımsız olarak ACEII kullanımının KMN gelişimindeki rolü de tartışmalıdır. İşlem öncesi fenoldopam benzeri bir ACEI kullanımı ile artmış KMN riski (144) bildiren verilerin yanında böbrek yetmezliği

ile takipli hastalarda ACEI kullanımı ile nefropati riskinin azaldığı bilinmektedir. Ancak bu konuda en son yayınlanan çalışma olan Umrudin ve arkadaşlarının çalışmasında 96 adet KMN gelişen hasta ve 105 adet kontrol grubunu kıyaslamış ve kronik ACEII kullanımı olan hastalarda yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıklardan bağımsız bir risk faktörü göstermişlerdir (145). Türkiye'den Barış ve arkadaşlarının daha küçük popülasyonlu çalışması da bu verileri desteklemiştir (146). Bu nedenle aynı çalışmada en az 48 saat önceden ACEII kullanımının kesilmesi önerilmiştir. Çalışmamızın verilerine göz attığımızda KMN grubunda 21 (%65,6) , kontrol grubunda 11 hastanın (%55) uzun süreli ACEII kullanımı mevcuttu. ACEII kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hayvan ve insanlarda yüksek kolesterol düzeylerinde endotel kaynaklı relaksasyonun azaldığı ve vazokonstriksiyonun arttığı gösterilmiştir. Yine L-Arginin verilmesinin, hiperkolesteroleminin tetiklediği vazokonstriksiyonu önleyebileceği gösterilmiştir (147). Hiperkolesterolemi ve okside LDL, nitrik oksit sentatazin aktivitesini azaltmakta ve serbest oksijen radikallerinin üretimini artırmakta, bu da nitrik oksit yapımını azaltarak vazokonstriksiyona yol açmaktadır (147). Literatürde Andrade ve arkadaşlarının çalışmasında; KMN ile hiperkolesterolemi arasında ilişki saptanmıştır (148). Ancak bu konu yeterince aydınlatılmamış ve çalışmalarla netleştirilmesi gereken bir konudur. Çalışmamızda gruplar arasında hiperlipidemi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kontrast madde nefropatisi riski yaygın aterosklerotik hastalığı olanlarda ve periferik vasküler hastalığı olanlarda artar. Benzer şekilde aterosklerotik lezyonların sayısı daha önceden mevcut inme ya da miyokart enfarktüsü öyküsü de

artmış riskle beraberdir (44, 149). Yaygın aterosklerotik hastalığın KMN gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (32). Bartholomew ve Rihal, çalışmalarında perkütan koroner girişimler sonrası yapılan analizlerde periferik vasküler hastalığın KMN için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (10, 117). Çalışmamızda KMN gelişimi ile periferik vasküler hastalık varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=1,00$).

Anemi varlığı, KMN için ön gördürücü faktör olarak tanımlanmıştır (9, 55). Kontrast maddenin yarattığı vazokontrüksiyonla birlikte olduğunda anemi medullada, böbreğin dış medullasında parsiyel oksijen basıncında düşmeye neden olmaktadır ve anemi arttıkça renal meduller hipoksi de artmaktadır. Ayrıca Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kontrast maddenin idiosenkrazik bir etkiyle hemoglobinin oksijene olan affinitesini arttırdığı ve bu nedenle renal iskemiye ağırlaştırdığı ifade edilmiştir (150). Bütün bu veriler aneminin renal iskemiye arttırarak kontrast ilişkili hasarı arttırdığını göstermiştir (151). Ayrıca Murakami ve arkadaşları, KBY'le ilişkili anemisi olan 843 KMN hastası ile yaptıkları çalışmada KBY ile birlikte anemi varlığında riskin 3 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir (152). Çalışmamızda anemi varlığı ile KMN riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. Örneklemimizin küçük hasta grubundan oluşması, bu sonuca neden olmuş olabilir.

Son yıllarda aterosklerozun lipid infiltrasyonuna bağlı pasif bir vasküler hasardan ziyade aktif bir inflamatuvar sürece bağlı olarak ortaya çıktığına vurgu yapılmaktadır (153). Bu inflamatuvar sürecin şiddetini gösteren birçok belirteç öne sürülmüştür (154-156). Son olarak NLO da subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak öne sürülmüş ve hem koroner arter hastalığı hem de kalp

yetmezliğinde prognozla ilişkisi ortaya konmuştur (157-158). İnflamatuvar molekül ve sitokinlerin KMNdeki rolü göz önünde bulundurulduğunda NLO'nun kontrast ilişkili hasarla korelasyon gösterebileceği düşünülmüştür. Son dönem böbrek yetmezliğinde inflamasyonun düzeyi ve diyabetik hastada renal fonksiyonlarda kötüleşmenin anlamlı göstergesi olarak bulunmuş olan bu oran (159, 160), primer perkütan girişim yapılan 691 hastada değerlendirilmiş ve KMN ile ilişkili olduğu bulunmuştur (161). Bu konuda yayınlanmış ikinci veri olan çalışmamızda gruplarda NLR oranları birbirine benzerdi.

Çalışmamızın asıl amacı KMN'nin erken tanınması ve gereken önlemlerin alınmasında erken bir marker olan KIM-1'in kullanılabilirliğini göstermekti. İlk olarak 1954'te tanı alan KMN geçen yarım yüzyıl sürecinde önemli bir sağlık problemi olarak kalmaya devam etmiştir (162). 2003 yılı verilerine göre tüm dünyada 80 milyon doz kontrast madde reçete edildiği ve 8 milyon litre kullanıldığı hesaba katılırsa önemli bir sağlık sorunu olmaya ve sık araştırılan bir ilgi alanı olarak popülerliğini korumaya devam edeceği öngörülebilir (163).

Önemli bir akut böbrek hasarı tipi olan KMN, diğer tüm ABH tiplerinde olduğu gibi serum kreatinin düzeyi baz alınarak tanı almaktadır. Yaklaşık 48-72 saat sonra yükselen serum kreatinin düzeyleri tanının atlanmasına ya da daha iyimser bir tahminle gecikmesine yol açmaktadır. Çoğu kontrast gerektiren işlemlerin ayaktan yada gününbirlik yatışla yapıldığı dikkate alınırca hastaların tanı alma olasılığı düşmektedir. 2004de ABH ile ilgili yazılan bir derlemede akut koroner sendromu 48 saat sonra tanımak kardiyak açıdan ne kadar riskliyse bu durumun da renal hasar açısından o kadar anlamlı olabileceği ifade edilmiştir (164, 165). Retrospektif çalışma verilerinde KMN gelişimde hastane mortalitesinin %7den

%34'e kadar arttığı bilinmektedir (166). Dolayısıyla KMN'nin erken tanınması ve gerekli önlemlerin alınması hastane mortalitesini belirgin oranda düşürecektir.

Şu anda en yaygın olarak kullanılan ABH belirteci olan serum kreatinin düzeyi KMN tanısını koymada yetersiz bir belirteçtir. Bu düşüncenin temelinde;

-Kreatininin glomerüler filtrasyon sonrası tübüler sekresyona da uğrayarak GFRyi olduğundan fazla göstermesi(167)

-Yaş, cinsiyet, etnik faktörler ve kas kitlesine göre serum düzeyinin oldukça belirgin farklılıklar göstermesi(14)

-Renal fonksiyonda ciddi kayıplar oluşana kadar düzeyinin değişmemesi gösterilebilir.

Klinik pratikte kullanılabilecek erken dönemde serum düzeyleri değişen, standardize, yaygın kullanım sağlanabilmesi için kolay çalışılabilen, ucuz ve invazif işlem gerektirmeyen bir molekül arayışı (168) KIM-1'in ortaya çıkışına zemin hazırlamıştır (164, 169, 170).

Üriner enzimler birçok akut veya kronik renal hasar tipinin belirlenmesinde çalışmalara konu olmuştur. Renal tübüler hasar varlığında, normalde tübüler epitelde bulunan enzimler hasara cevap olarak idrara salınması bu patofizyolojinin temelini oluşturur (169, 171). Doku hasarının derecesiyle korele olarak KIM-1 ve benzeri üriner ölçümü yapılan enzimler, doku hasarının sensitif markerları olarak tanımlanmıştır (172).

KIM-1, ekstrasellüler bölümde 6 adet sistein içeren immünoglobulin benzeri bölge ve bir adet müsin bölgesi içeren bir tip 1 membran glikoproteinidir (173). İlk olarak iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan ratlarda KIM-1 oluşumunu düzenleyen sirküler DNA üzerinde yapılan PCR kesinti analizleri bu molekülün

renal hasardaki önemini ispatlamıştır. Normal erişkin rat böbreğinde ölçülemez düzeylerde bulunan bu marker, postiskemik böbrekte dramatik olarak upregüle edildiği gözlemlenmiştir(173). Daha sonra proksimal tübül hasarı yapan birçok etyolojide denenmiş ve KIM-1 ektodomaini dokuda in vitro ve idrarda in vivo olarak artmış miktarda gösterilmiştir (111, 174- 177).

Serum kreatinin ve üriner silendir varlığı gibi birçok konvansiyonel markerla kıyaslandığında KIM-1 ABH'nın erken göstergesi olarak önem kazanmıştır (113, 114). 2006'da Vaidya ve ark.ı sisplatin maruziyeti ve iskemi reperefüzyon hasarında serum BUN, kreatinin, üriner NAG, glukozüri ve proteinüriye göre KIM-1 sensitivitesinin yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (113). Akut tübüler nekroz varlığında da tertilizasyonla belirlenen 1 birim KIM-1 artışı; yaş, cinsiyet standardizasyonu ve yükselme hızı bakımından serum kreatinine göre 12 kat daha sensitif bulunmuştur (114).

KMN, multifaktöriyel etyolojiye sahip bir akut böbrek yetmezliği tipidir. Ancak tübüler hasar ve reaktif oksijen radikalleri ilişkili hasar göz ardı edilemeyecek düzeyde önemli olmakla birlikte hasarın en önemli kısmını kontrast madde ilişkili vazokonstriksiyon ve iskemik hasar oluşturmaktadır. Bazı veriler KIM-1'in özellikli olarak salt iskemik (pure-ischemic) hasarda etkin bir marker olduğunu ve KMN gibi çok faktörlü bir hasarı belirlemede sınırlı kalacağını (178) ifade etmiş olmakla birlikte temel mekanizmanın renal vazokonstriksiyon ve medüller baskın iskemi olması KMNde KIM-1'in sensitif bir marker olarak kullanımını akla getirmektedir. Sensitivitede önemli bir parametre olan eğri altında kalan alan artışının KIM-1de diğer yeni markerlara göre akut böbrek hasarı tiplerinde daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (179). 2009 yılında diyabetik hatalarda kardiyak kateterizasyon

sonrası KMN gelişen hastalarda KIM-1 düzeylerinin diğer markerlara göre daha geç (24. saat) yükseldiğini gösteren bir veri yayınlanmıştır(180). İlk olarak 2011de Ma X ve arkadaşları tarafından yapılan rat çalışmasında kontrast madde verilmesini takiben kreatinin yükselmesi 6. Saatte gözlenirken, KIM-1'in 2. saatte yükseldiği, 24. saatte pik değere ulaştığı ve 7 gün boyunca yüksek kaldığı gözlemlenmiştir(181). Daha sonra Ribichini ve ark. tarafından 38 KMN hastasıyla prednizon ve hidrasyonun etkinliğini kıyaslamak amaçlı yapılan çalışmada KIM-1 düzeylerinin kontrast maruziyetinden sonra anlamlı düzeyde yükseldiği ve prednizon alan grupta daha az yükselme gösterdiği gözlemleyerek KMN tanısında KIM-1'in yerini tekrar vurgulamışlardır (182). Son olarak, böbrek transplantı hastalarında biyopsi verileriyle yapılan çalışmada, biyopsi sonucu KMN ile uyumlu olan hasta grubunda KIM1 mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (183). Ayrıca gadolinyum bazlı kontrast madde nedeniyle KMNde yapılan bir çalışmada da KIM-1 düzeylerinin kreatinine oranla daha hızlı ve hassas yükseldiği görülmüştür (184). Bizim çalışmamızda anjiyografi işlem amaçlı kontrast alımı sonrası KMN gelişen (n=32) ve gelişmeyen (n=30) hastanın 6. saat KIM-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kontrast alımı sonrası 6. saatte kreatinin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmazken KMN grubunda kontrol grubuna göre artmış idrar KIM-1 düzeyleri görülmüştür. Sonuç olarak özellikle kısa süreli gözlem yatışla yapılan ve yüksek kontrast volümü kullanılan tanısall ve tedavi amaçlı koroner angiografi işlemlerinde KMN tanısının aynı gün tanı konması gereken önlemlerin alınması açısından hayati önem taşımaktadır. Hastaların bir kısmında kalıcı böbrek hasarı gelişebileceği için 48-72 saat sonra bilgi veren serum kreatinin düzeyi bu hastalarda tanının atlanması ve morbiditenin artışına neden olabilir. KIM-1

düzeylelerinin rutin pratikte KMN riski taşıyan hastalarda işlemden 6 saat sonra incelenmesi ve değerlendirilmesi tüm bu riskleri azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Rundback Jh, Nahl D, Yoo V. Contrast-İnduced Nephropathy. J Vasc Surg. 2011;54:575-9
2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital Acquired Renal İnsufficiency. Am J Kidney Dis 2002; 39: 930-6.
3. Mccullough Pa, Soman Ss. Contrast-İnduced Nephropathy. Crit Care Clin 2005;21(2):261-80.
4. Gleeson Tg, Bulugahapitiya S. Contrast-İnduced Nephropathy. Ajr Am J Roentgenol 2004;183(6):1673-89
5. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. Kidney Int 1994; 45: 259-265.
6. Lameire Nh. Contrast-İnduced Nephropathy--Prevention And Risk Reduction. Nephrol Dial Transplant. 2006;21: 11-23
7. Mehran R, Aymong Ed, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz Gs, Lansky Aj, Moses Jw, Stone Gw, Leon Mb, Dangas G. A Simple Risk Score For Prediction Of Contrast-İnduced Nephropathy After Percutaneous Coronary İntervention: Development And İntial Validation. J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 1393-9
8. Yildiz A, İkizler A. Prevention of radiocontrast nephropathy. Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3: 104-106.

9. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz Gs, Lansky Aj, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone Gw, Moses Jw, Leon Mb, Dangas G. Low Hematocrit Predicts Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Interventions. *Kidney Int* 2005; 67: 706-13
10. Rihal Cs, Textor Sc, Grill De, Berger Pb, Ting Hh, Best Pj, Singh M, Bell Mr, Barsness Gw, Mathew V, Garratt Kn, Holmes Dr Jr. Incidence And Prognostic Importance Of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2002; 105: 2259-64.
11. Lassnigg, A., Schmidlin, D., Mouhieddine, M., Bachmann, L.M., Druml, W., Bauer, P., Hiesmayr, M., 2004. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 1597–1605.
12. Mehta Rl, Kellum Ja, Shah Sv, Et Al. Acute Kidney Injury network (AKIN): Report Of An Initiative To Improve Outcomes In Acute Kidney Injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
13. Oguzhan N, Cilan H, Sipahioglu M et al. The lack of benefit of a combination of an angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker on contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2013; 35 (4): 434- 9.
14. Bellomo R, Ronco C, Kellum Ja, Mehta Rl, Palevsky P. 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. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-R212.

15. Chertow Gm, Burdick E, Honour M, Bonventre Jv, Bates Dw. Acute Kidney Injury, Mortality, Length Of Stay, And Costs İn Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-3370.
16. Newsome Bb, Warnock Dg, McClellan Wm, Et Al. Longterm Risk Of Mortality And End-Stage Renal Disease Among The Elderly After Small İncreases İn Serum Creatinine Level During Hospitalization For Acute Myocardial İnfarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):609-616.
- 17.Çakar N, Sentürk E. Akut Böbrek Hasarında Yeni Sınıflama Sistemleri Ve Erken Tanı Göstergeleri Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2010; 8(1): 1-6
18. Levin A,Warnock Dg, Mehta Rl, Et Al. Improving Outcomes From Acute Kidney İnjury: Report Of An İnitiative. *Am J Kidney Dis*.2007;50(1):1-4
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Kdigo)Acute Kidney Injury Work Group. Kdigo Clinical Practice Guideline For Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
- 20.Mehran R, Nikolsky. Contrast-İnduced Nephropathy: Definition, Epidemiology, and Patients at Risk. *Kidney International*. 2006; 69: 11- 15.
21. Barrett Bj, Parfrey Ps. Clinical Practice. Preventing Nephropathy İnduced By Contrast Medium. *N Engl J Med*. 2006; 354: 379-86.
22. Ozcan Ee, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz İz, Senaslan O, Baris N, Et Al. Sodium Bicarbonate, N-Acetylcysteine, And Saline For Prevention Of Radiocontrast-İnduced Nephropathy. A Comparison Of 3 Regimens For Protecting Contrast-İnduced Nephropathy İn Patients Undergoing Coronary Procedures. A Single-Center Prospective Controlled Trial. *Am Heart J* 2007;154(3):539-44.

- 23.** Brindis Rg, Fitzgerald S, Anderson Hv, Shaw Re, Weintraub Ws, Williams Jf.
The American College Of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry
(ACC-NCDR): Building A National Clinical Data Repository. *J Am Coll Cardiol*
2001;37(8):2240-5.
- 24.** Aspelin P, Aubry P, Fransson Sg, Strasser R, Willenbrock R, Berg Kj.
Nephrotoxic Effects In High-Risk Patients Undergoing Angiography. *N Engl J*
Med 2003;348(6):491-9.
- 25.** Rudnick Mr, Tumlin Ja. Pathogenesis, Clinical Features and Diagnosis of
Radiocontrast Media-Induced Acute Renal Failure. www.uptodate.com
(2012)
- 26.** Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN,
Bashore TN. Contrast Nephrotoxicity: A Randomized Controlled Trial Of
Nonionic and An Ionic Radiographic Contrast Agent. *N Engl J Med* 1989;
320:149-53.
- 27.** Myers Bd, Miller Dc, Mehigan Jt, Olcott Co 4th, Golbetz H, Robertson
Cr, Derby G, Spencer R, Friedman S. Nature Of The Renal Injury Following
Total Renal Ischemia In Man. *J Clin Invest* 1984; 73: 329-41
- 28.** Molitoris Ba, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton Disruption and Apical
Redistribution Of Proximal Tubule Na⁺-K⁺-Atpase During Ischemia. *Am J*
Physiol 1992; 263:488-495.
- 29.** Fang LS, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low Fractional Excretion of
Sodium with Contrast Media-Induced Acute Renal Failure. *Arch Intern Med*
1980; 140: 31-33.

30. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, Risk Factors and Clinical Course Of Acute Renal Insufficiency After Cardiac Catheterization in Patients 70 Years of Age or Older. A Prospective Study. Arch Intern Med. 1990;150(6):1237-42.
31. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are Screening Serum Creatinine Levels Necessary Prior to Outpatient CT Examinations? Radiology 2000;216(2): 481.4.
32. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E et al. Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Interventions in Relation to Chronic Kidney Disease and Hemodynamic Variables. Am J Cardiol 2005;95:13-19
33. Gomes As, Baker Jd, Martin-Paredero V, Et Al. Acute Renal Dysfunction After Major Arteriography. Ajr Am J Roentgenol 1985;145:1249-1253
34. Cochran St, Wong Ws, Roe Dj. Predicting Angiography-Induced Acute Renal Function Impairment: Clinical Risk Model. Ajr Am J Roentgenol 1983;141:1027- 1033
35. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial Aging. Cardiovasc Res 2005; 66: 286- 294
36. Shammass 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.
37. Moos SL, van Vemde DN, Stoker J, Bipat S. Contrast Induced Nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography and the relationship with the risk factors: a meta analysis. Eur J Radiol. 2013; 82 (9): 387- 99.

- 38.**Mccullough Pa, Wolyn R, Rocher Ll, Levin Rn, O'neill Ww. Acute Renal Failure After Coronary Intervention: Incidence, Risk Factors, And Relationship To Mortality. *Am J Med.* 1997 Nov;103(5):368-75
- 39.**Mccullough Pa, Adam A, Becker Cr, Et Al. Cin Consensus Working Panel Risk Prediction Of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 27-36
- 40.**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.
- 41.**Parfrey PS, Griffiths SM, Barret BJ et al. Contrast Material Induced Renal Failure in Patients With Diabetes Mellitus, Renal Insufficiency or Both. *N Engl J Med* 1989; 320:143-9.
- 42.**Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH et al. Radiocontrast Associated Renal Dysfunction: Incidence and Risk Factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 49-58.
- 43.**Manske Cl, Sprafka Jm, Strony Jt, Wang Y. Contrast Nephropathy in Azotemic Diabetic Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
- 44.** 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: 1068-1073
- 45.**Gruberg L, Mintz GS, Mehran R et al. The Prognostic Implications of Further Renal Function Deterioration within 48 Hours Of Interventional Coronary

- Procedures and Patients with The Pre-Ex Stent Chronic Renal Insufficiency. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1542- 8.
- 46.**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.
- 47.**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
- 48.**Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Primary Angioplasty For Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1780-1785
- 49.**Maddox TG. Adverse Reactions To Contrast Material: Recognition, Prevention, and Treatment. Am Fam Physician 2002; 66: 1229- 34.
- 50.**Esnault V. Radiocontrast Media-Induced Nephrotoxicity in Patients With Renal Failure: Rationale For A New Double-Blind, Prospective, Randomized Trial Testing Calcium Channel Antagonists. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1362-4.
- 51.**Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast Medium-induced Acute Renal Failure And Cholesterol Embolism After Radiological Procedures: Incidence, Risk Factors, And Compliance With Recommendations. Eur J Intern Med 2003;14: 426-431
- 52.**Peach MJ, Dostal DF. The Angiotensin II Receptor And The Actions Of Angiotensin II. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16: 30-5

- 53.** Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK et al. The Effect of Withdrawal of ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers Prior to Coronary Angiography on the Incidence of Contrast Induced Nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2008; 40 (3): 749- 55.
- 54.** Habeb M, Aaç MT, Aliyev F, Pehlivanoglu S, Ongen Z. Contrast Media- Induced Nephropathy: Clinical Burden And Current Attempts For Prevention. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005;5: 124-9
- 55.** Davidson C, Stacul F, McCullough Pa, Et Al. CİN Consensus Working Panel. Contrast Medium Use. *Am J Cardiol.* 2006;98: 42-58
- 56.** Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT et al. Nephrotoxicity Of Nonionic Low Osmolality Versus Ionic High Osmolality Contrast Media: A Prospective Double Blind Randomized Comparison In Human Beings. *Radiology* 1993; 186:183- 87.
- 57.** Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity From Contrast Material in Renal Insufficiency: Ionic Versus Nonionic Agents. *Radiology* 1991; 179:849 852
- 58.** Thomsen HS, Almen T, Morcos SK. Gadolinium-Containing Contrast Media for Radiographic Examination. *Eur Radiol* 2002; 12: 2600- 5.
- 59.** Barret BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the Relative Nephrotoxicity of High and Low Osmolality Iodinated Contrast Media. *Radiology* 1993; 188:171- 178.
- 60.** Rosovsky Ma, Rusinek H, Berenstein A, Et Al. High Dose Administration Of Nonionic Contrast Media: A Retrospective Review. *Radiology* 1996; 200:119-122.

- 61.** Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002 ;62:1539-49.
- 62.** 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 (5):28- 33.
- 63.** Erley Cm, Duda Sh, Schlepakow S. Adenosine Antagonist Theophylline Prevents The Reduction Of Glomerular Filtration Rate After Contrast Media Application. *Kidney Int* 1994; 45: 1425-31.
- 64.** Wang A, Holcslaw T, Bashore Tm. Exacerbation Of Radiocontrast Nephrotoxicity By Endothelin Receptor Antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675- 80.
- 65.** Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast Nephropathy: A Paradigm For The Synergism Between Toxic And Hypoxic Insults in The Kidney. *Exp Nephrol.* 1994 ;2(3):153-7
- 66.** Agmon, Y, Peleg H, Greenfield Z. Nitric Oxide And Prostanoids Protect the Renal Outer Medulla from Radiocontrast Toxicity in The Rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069-75.
- 67.** Moreau JF, Noel LH, Droz D. Proximal Renal Tubular Vacuolization Induced By Iodinated Contrast Media, Or So-Called "Osmotic Nephrosis". *Invest Radiol.* 1993; 28: 187-90.
- 68.** Andersen Kj, Kesdal HP et al. Effects Of Contrast Media On Renal Epithelial Cells in Culture. *Acta Radiol* 1995; 399: 213-8.

- 69.**Humes HD, Hunt DA, Tekkanat K, Holden MC: Toxic Effects Of N Methylglucosamine on Rabbit Proximal Tubule Segments. *Am Soc Clin Invest* 1985.
- 70.**Persson PB, Tepel M. Contrast Medium-Induced Nephropathy: The Pathophysiology. *Kidney Int.* 2006; 100: 8-10.
- 71.**Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional Alterations in Renal Haemodynamics and Oxygenation: A Role In Contrast Medium-Induced Nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (1): 6-11
- 72.**Katzberg RW. Urography into the 21st Century: New Contrast Media, Renal Handling, Imaging Characteristics and Nephrotoxicity. *Radiology* 1997;204(2):297-312.
- 73.**Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC. Radiocontrast Medium-Induced Declines in Renal Function: A Role For Oxygen Free Radicals. *Am J Physiol.* 1990; 258:115-120
- 74.**Deray G, Sporer P, Suc JM et al. Nephrotoxicity Of Iodine Contrast Media. *Rev Prat.* 1991; 41(4): 343-6.
- 75.**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* 2000; 98 (3):303-11.
- 76.**Arakawa K, Suzuki H et al. Role Of Adenosine on the Renal Responses to Contrast Medium. *Kidney Int.* 1996; 49 (5): 1199-206.
- 77.**Goodman AI, Olszanecki R, Yang LM, Quan S, Li M, Omura S, Stec DE, Abraham NG. Heme Oxygenase-1 Protects Against Radiocontrast-Induced

- Acute Kidney Injury By Regulating Anti-Apoptotic Proteins. *Kidney Int* 2007; 72: 945-53
- 78.** Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis Strategies For Contrast-Induced Nephropathy. *JAMA* 2006; 295: 2765-79.
- 79.** Cirit M, Toprak O, Yesil M, Bayata S, Postacı N, Pupim L, Esi E. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors As A Risk Factor For Contrast-Induced Nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2006; 104: 20-7.
- 80.** Porter Ga. Contrast- Associated Nephropaty. *Am J Cardiol* 1989; 64(9):22-6
- 81.** Berns As. Cın. *Kidney Int* 1989; 36(4):730 -40.
- 82.** Aygen B, Doğukan A, Ulu R, Çeliker H. Kontrast Madde Nefropatisi. *Abant İzzet Baysal Tıp Dergisi* 2009;4(2):48- 53
- 83.** Haller C, Meyer M, Scheele T, Koch A, Forssmann Wg, Kuebler W. Radiocontrast-Induced Natriuresis Associated With Increased Urinary Urodilatin Excretion. *J Intern Med* 1998;243:155-162
- 84.** Gauer S, Sichler O, Obermüller N et al: IL-18 is Expressed in the Intercalated Cell Of Human Kidney. *Kidney International* 2007; 72: 1081-7.
- 85.** Peacock WF, Maisel A, Kim J, Ronco C. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in Acute Kidney Injury. *Postgrad Med.* 2013; 125 (6): 82- 93.
- 86.** Cruz DN, Geus HR, Bagshaws SM. Biomarker Strategies to Predict Need for Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *Seminars in Dialysis* 2011; 24: 124- 31.
- 87.** Alharazy SM, Kong N, Saidin R, Abdulgafor AH, Maskon O, Mohd M, Syed Zakaria SZ. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin As An Early Marker

Of Contrast-Induced Nephropathy after Coronary Angiography. *Angiology*. 2013. [Epub Ahead Of Print]

- 88.** Lacquaniti A, Buemi F, Lupica R, Giardina C, Murè G, Arena A, Visalli C, Baldari S, Aloisi C, Buemi M. Can Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Help Depict Early Contrast Material-Induced Nephropathy? *Radiology*. 2013;267(1):86-93.
- 89.** Verbrugge FH, Dupont M, Shao Z et al. Novel Urinary Biomarkers in Detecting Acute Kidney Injury, Persistent Renal Impairment, and All-cause Mortality Following Decongestive Therapy in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2013; 19 (9): 621- 8.
- 90.** Liu y, Guo W, Zhang J et al. Urinary IL-18 for Detection of Acute Kidney Injury: a Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013 (epub ahead of print)
- 91.** Bailey SR. Past and Present Attempts to Prevent Radiocontrast Nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (1): 14-8.
- 92.** Baker CS, Wragg E, Kumar S et al. A Rapid Protocol For The Prevention Of CIN: The Rappid Study. *J Am Coll Cardiol* 2003: 41; 2114 -8.
- 93.** Detrenis, S., Ve Ark. Lights And Shadows On The Pathogenesis Of Contrast-Induced Nephropathy: State Of The Art. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20(8): P. 1542-50
- 94.** Trivedi HS et al. A Randomized Prospective Trial to Assess the Role of Saline Hydration on the Development of Contrast Nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*. 2003. 93(1): 29-34.

- 95.** Mueller, C 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(3):329-36.
- 96.** Stacul F, Adam A, Becker CR et al. CIN Consensus Working Panel Strategies to Reduce the Risk Of Contrast-Induced Nephropathy. Am J Cardiol. 2006;18;59-77
- 97.** Brick R, Krzossok S, Markowitz F et al. Acetylcysteine for Prevention Of CIN : Meta-Analysis. Lancet 2003; 362:589 -603
- 98.** Briguori C, Colombo A, Violante A et al. Standard Vs Double Dose of N-Acetylcysteine to Prevent Contrast Agent Associated Nephrotoxicity. Eur Heart J. 2004;25 (3):206-11.
- 99.** Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials. Am Heart J. 2006;151(1):140-5
- 100.** Tadros GM, Mouhayar EN et al. Prevention of Radiocontrast- Induced Nephropathy with N-Acetylcystine in Patients Undergoing Coronary Angiography. J Invasive Cardiol 2003; 15:311 4
- 101.** ACT Investigators. Acetylcysteine For Prevention Of Renal Outcomes in Patients Undergoing Coronary and Peripheral Vascular Angiography: Main Results from the Randomized Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT). Circulation. 2011;124(11):1250-9.

- 102.** Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy with Sodium Bicarbonate. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2004; 291: 2328–34.
- 103.** Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA. Sodium Bicarbonate for Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25 (3): 747-58
- 104.** 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: 255–61.
- 105.** Briguori C And Marenzi G. Contrast-Induced Nephropathy: Pharmacological Prophylaxis. Kidney International 2006; 69: 30–38.
- 106.** 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.
- 107.** Deray G. Dialysis and Iodinated Contrast Media. Kidney International 2006; 69: 25–29.
- 108.** Hoffmann U, Fischereder M, Krueger B, Drobnik W, Kraemer BK. The Value of N-Acetylcysteine in the Prevention Of Radiocontrast Agent-Induced Nephropathy Seems Questionable. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 407-10.
- 109.** Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M et al. Comparison Of Two Hemofiltration Protocols For Prevention Of Contrast-Induced Nephropathy In High-Risk Patients. Am J Med 2006;119(2):155-62.

- 110.** Huo W, Zhang K, Nie Z, Li Q, Jin F. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A Novel Kidney-Specific Injury Molecule Playing Potential Double-Edged Functions In Kidney Injury Transplant Rev. 2010;24 (3):143-6.
- 111.** Bailly V, Zhang Z, Meier W et al. Shedding of Kidney Injury Molecule-1, A Putative Adhesion Protein Involved in Renal Regeneration. J Biol Chem 2002;277:39739-48.
- 112.** Meyers JH, Sabatos CA, Chakravarti S et al. The TIM Gene Family Regulates Autoimmune and Allergic Diseases. Trends Mol Med 2005;11: 362-9.
- 113.** Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T et al. Urinary Kidney Injury Molecule-1: A Sensitive Quantitative Biomarker for Early Detection of Kidney Tubular Injury. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290:517-29.
- 114.** Han WK, Bailly V et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM- 1): A Novel Biomarker For Human Renal Proximal Tubule Injury. Kidney Int 2002; 62: 237-44.
- 115.** Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the Urinary Biomarker Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) is Regulated by MAP Kinase and Juxtamembrane Region. J Am Soc Nephrol 2007;18: 2704-14.
- 116.** Tumlin J, Stacul F, Adam A et al. Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. Am J Cardiol. 2006; 98: 14-20.
- 117.** Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S et al. Impact Of Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention and A Method For Risk Stratification. Am J Cardiol 2004; 93: 1515-9.

- 118.** Waanders F, Van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJ, Van Goor H. Kidney Injury Molecule-1 in Renal Disease. *J Pathol.* 2010;220(1):7-16
- 119.** Urbchat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers Of Kidney Injury. *Biomarkers* 2011; 16: 22-30
- 120.** Nielsen SE, Schjoedt KJ, Astrup AS et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (Ngal) And Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) in Patients with Diabetic Nephropathy: A Cross-Sectional Study and The Effects Of Lisinopril. *Diabet Med* 2010; 27(10): 1144-1150.
- 121.** Van Timmeren, Van Den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, Van Goor H, Stegeman CA. Tubular Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) in Human Renal Disease. *J Pathol.* 2007;212(2): 209-217.
- 122.** Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. *Int J Cardiol.* 2011; 22: 1-7.
- 123.** Wang F, Li J, Huang B et al. Clinical Survey on Contrast- Induced Nephropathy after Coronary Angiography. *Ren Fail.* 2013; 35 (9): 1255-9.
- 124.** Solomon R. Contrast-Medium-Induced Acute Renal Failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-242.
- 125.** Uyarel H, Cam N, Ergelen M et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Primary Angioplasty For Acute Myocardial Infarction: Incidence, A Simple Risk Score, and Prognosis. *Med Sci.* 2009; 5(4): 550-8.
- 126.** Finn WF. The Clinical And Renal Consequences Of Contrast-Induced Nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21(1): 2-10.
- 127.** Bolognese L, Falsini G, Schwenke C, Grotti S, Limbruno U, Listro F et al. Impact Of Iso-Osmolar Versus Low-Osmolar Contrast Agents on

Contrast-Induced Nephropathy and Tissue Reperfusion in Unselected Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (From The Contrast Media And Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty For Acute Myocardial Infarction [Contrast-AMI] Trial). *Am J Cardiol.* 2012;109(1):67–74.

- 128.** Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N et al. Sodium Bicarbonate vs Sodium Chloride for the Prevention of Contrast Medium-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Randomized Trial. *JAMA* 2008;300(9):1038–46.
- 129.** Briguori C, Airoidi F, D'andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): A Randomized Comparison Of 3 Preventive Strategies. *Circulation.* 2007;115(10):1211–7.
- 130.** Chen Sl, Zhang J, Yei F, Zhu Z, Liu Z, Lin S et al. Clinical Outcomes of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prospective, Multicenter, Randomized Study to Analyze the Effect Of Hydration and Acetylcysteine. *Int J Cardiol.* 2008;126(3):407–13.
- 131.** Holscher B, Heitmeyer C, Fobker M et al. Predictors for Contrast Media-Induced Nephropathy and Long-Term Survival: Prospectively Assessed Data From the Randomized Controlled Dialysis-Versus-Diuresis (DVD) Trial. *Can J Cardiol.* 2008;24(11):845–50.

- 132.** Mitchell AM, Kline JA. Contrast Nephropathy Following Computed Tomography Angiography of the Chest for Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *J Thromb Haemost* 2007;5: 50-4.
- 133.** Kim Ks, Kim K, Hwang SS, Jo YH et al. Risk Stratification Normogram For Nephropathy After Abdominal Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Am J Emerg Med* 2011;29:412-7.
- 134.** Renal Adverse Reactions, Guidelines Esur, 2008
[Http://Www.Esur.Org/Esur_Guidelines.7.0.Html](http://www.Esur.Org/Esur_Guidelines.7.0.Html)
- 135.** 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;47:254 –261.
- 136.** Steinberg EP, Moore RD, Brinker JA et al. Nephrotoxicity Of Low Osmolality Contrast Media Versus High Osmolality Media. *Invest Radiol* 1991;26 (1): 86- 91.
- 137.** Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female Sex and Risk of Contrast Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention. *Can J Cardiol* 2004;20:505–9.
- 138.** Brown JR, Piper WD, Robb JF, Hearne MJ et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 2008; 155(2):260-6.
- 139.** Ögütmen MB. Kontrast Madde Nefropatisi Türkiye Klinikleri J *Cardiovasc Sci* 2009;21(2):248-59

- 140.** Toprak O, Cirit M. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. *Ren Fail* 2006; 28: 365-381.
- 141.** Turcot DB, Kiernan FJ, McKay RG, Grey NJ, Boden W, Perdrizet GA. Acute hyperglycemia: implications for contrast-induced nephropathy during cardiac catheterization. *Diabetes Care* 2004;27(2):620-1.
- 142.** Anderson S, Meyer TW, Rennke HG et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced RER mass. *J. Clin. Invest* 1985; 76:612 -9.
- 143.** Chanard J, Jolly D, Doco JB et al. Nephrotoxicity of conventional and low osmolality radiocontrast media. *J Nephrol* 1991;4: 203–9.
- 144.** Kini AS, Mitre CA, Kamran M et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol* 2002; 89: 999–1002.
- 145.** Umruddin Z, Moe K, Superdock K. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy. [Nephrol.](#) 2012; 25 (5): 776-81.
- 146.** Nezihi B, Özpelit E, Doğan NB, Kangül H et al. The effects of chronic usage of enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on contrast-induced nephropathy in low-risk patients *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13 (1): 245-50
- 147.** Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vase Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.

- 148.** Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: prospective role of arginin. *Kidney Int* 1998; 53: 1736 -42.
- 149.** Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, Gevorkian N, Gruberg L, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Suddath W, Waksman R. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59: 338 -343.
- 150.** Kim SJ, Salem MR, Joseph NJ, Madayag MA, Cavallino RP, Crystal GJ. Contrast media adversely affect oxyhemoglobin dissociation. *Anesth Analg* 1990; 71(1):73-76.
- 151.** Wen-hua L, Dong-ye L, Fei H, Tong-da X, Yang-bing Z, Hong Z. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 1065-70
- 152.** Murakami R, Kumita S, Hayashi H et al. Anemia and the risk of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol.* 2013;82(10):521-4.
- 153.** Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92(3):657-71.
- 154.** Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease-what does it mean? *Thromb Res* 2007;120(1):11-3.
- 155.** Dibra A, Mehilli J, Braun S et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable

- angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003;114(9):715-22.
- 156.** Masoudkabar F, Karbalai S, Vasheghani-Farahani A et al. The association of liver transaminase activity with presence and severity of premature coronary artery disease. *Angiology* 2011;62(8):614-9.
- 157.** Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102(6):653– 657.
- 158.** Uthamalingam S, Patvardhan EA., Subramanian S et al. Utility of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol* 2011;107(3):433-8.
- 159.** Azab B, Daoud J, Naeem FB, Nasr R, Ross J, Ghimire P, Siddiqui A, Azzi N, Rihana N, Abdallah M, Azzi N, Patel P, Kleiner M, El-Sayegh S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail.* 2012;34(5):571-6
- 160.** Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail.* 2012;34(2):155-9.
- 161.** Kaya A, Kaya Y, Topçu S, Günaydin ZY, Kurt M, Tanboga IH, Kalkan K, Aksakal E. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* 2013 Apr 25. [Epub ahead of print]

- 162.** Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand* 1954; 150: 297–302.
- 163.** Persson PD. Editorial: contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 1): il.
- 164.** Vaidya, V.S., Bonventre, J.V. Mechanistic biomarkers for cytotoxic acute kidney injury. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006;2: 697–713.
- 165.** Won K, Bonette JB. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 10:476-482. 2004 Lippincott Williams & Wilkins.
- 166.** Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *Jama* 1996; 275: 1489- 1494.
- 167.** Star, R.A. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* ; 54: 1817–31.
- 168.** Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007;156:203-12.
- 169.** Emeigh Hart. Assessment of renal injury in vivo. *J Pharmacol Toxicol. Methods*; 52: 30–45.
- 170.** Trof RJ, Di Maggio F., Leemreis J., Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006; 26: 245–253.
- 171.** D’Amico G., Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 639–643.

- 172.** Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ, Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 543–51.
- 173.** Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is upregulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273: 4135–42.
- 174.** Humphreys BD, Vaidya VS, Samarakoo R et al. Early and sustained expression of kidney injury molecule-1 (KIM-1) after unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 425-30
- 175.** Ichimura T, Hung CC, Yang SA et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 286: 552–63.
- 176.** Prozialeck WC, Vaidya VS, Liu J et al. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2007; 72: 985–993.
- 177.** Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol. Sci.* 2007
- 178.** Rosen S, Heyman S. Concerns about KIM-1 as a urinary biomarker for acute tubular necrosis (ATN). *Kidney Int.* 2003;63(5):1955.

- 179.** Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Biesen WV. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 254–73.
- 180.** Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Malyszko JS, Dobrzycki S. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2009;31(10):910-9.
- 181.** Ma X, Zhang BR, Li DT. Value of urinary kidney injury molecule-1 protein in early diagnosis of radiocontrast- induced nephropathy in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2011;31(2):357-60.
- 182.** Ribichini F, Gambaro A, Pighi M, Pesarini G, Ferraro PM, Zuppi C, Baroni S, Penitente R, Ferrero V, Vassanelli C. Effects of prednisone on biomarkers of tubular damage induced by radiocontrast in interventional cardiology. *J Nephrol.* 2013;26(3):586-93
- 183.** Nogare AL, Joelsons G, Pedroso JA, Veronese FJ, Gonçalves LF, Manfro RC. Quantitative analyses of kidney injury molecule-1 messenger RNA in kidney transplant recipients with graft dysfunction. *Transplant Proc.* 2010;42(2):473-4.
- 184.** Duan SB, Liu GL, Yu ZQ, Pan P. Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients. *Clin Nephrol.* 2013;80(11):349-54.