

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ SONRASI KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ**

Dr. Kerem PEKBÜYÜK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2009

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ SONRASI KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ**

Dr. Kerem PEKBÜYÜK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ARICI

ANKARA

2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde her türlü destek ve yardımını esirgemeyen sayın bölüm başkanımız Prof. Dr. Yeşim Çetinkaya Şardan'a,

Yoğun çalışma temposunun içinde bana bu çalışma için gerekli desteği sağlayan ve motive eden tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa Arıcı'ya,

Bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde bana en büyük desteği sağlayan, keyifle çalıştığım Uzm. Dr. Meltem Akkaş Camkurt'a,

Asistanlığım süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim ve bana destek olan tüm uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

İstatistikleri birlikte yaptığımız biyoistatistik bölümünden Sevilay Hanım'a,

Desteğini ve arkadaşlığını esirgemeyen anabilim dalı sekreterimiz Nihal Hanım'a,

Hasta dosyalarına ulaşmamı sağlayan tüm arşiv çalışanlarına,

Son olarak, beni bu tezi yazabilecek günlere getiren sevgili aileme

İçtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Pekbüyük K., Acil servise başvuran hastalarda bilgisayarlı tomografi sonrası kontrast madde nefropatisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Tezi, Ankara, 2009. Kontrast madde nefropatisi hastanede gelişen akut böbrek hasarı sebepleri içinde en sık görülenlerden biridir. Yatış süresini, komplikasyonları ve mortaliteyi artırır. Bu çalışma ile literatürün yetersiz olduğu acil servis hastalarında, kontrast madde nefropatisi görülme sıklığı, risk faktörleri, prognoz, koruyucu tedavi yöntemleri ve hastaların demografik özellikleri araştırılmıştır. 1 Mayıs 2007 ile 30 Nisan 2008 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servisinde intravenöz kontrast verilerek bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılan 678 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Kontrast madde nefropatisi 48 hastada görülmüş olup sıklığı %7.1 bulunmuştur. 28 (%56.3) hastada nefropati kalıcı olup hepsi mortalite ile sonuçlanmıştır. Hasta yaşı arttıkça, bazal kreatinin değeri yükseldikçe ve glomerüler filtrasyon hızı düştükçe, kontrast madde nefropatisi görülme sıklığı artmış, düzelme oranları azalmış ve düzelme süresi uzamıştır. Çoklu organ yetmezliği, sepsis, dekompanse kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü ve glomerüler filtrasyon hızının 60'ın altında olması bağımsız risk faktörleri olmuştur. Diyabet ve hipertansiyon hastalarında böbrek fonksiyonları etkilenmediği sürece nefropati riskinin artmadığı görülmüştür. Kontrast madde nefropatisi gelişiminde eşlik eden hastalığın şiddeti çok önemli bulunmuştur. Bu durumdan kontrast maddenin böbrek hasarını artırarak prognozu olumsuz etkilemesi sorumlu olabilir. Bununla birlikte, kontrast maddeye rağmen, özellikle yaşlı ve volüm açığı olan hastalarda uygun hidrasyon ile bozulmuş böbrek fonksiyonları normal değerlerine gelmiştir.

Anahtar kelimeler: Acil servis, kontrast madde nefropatisi, glomerüler filtrasyon hızı, yaş, hidrasyon

ABSTRACT

Pekbuyuk K., Contrast-induced nephropathy after computerized tomography in patients admitted to emergency department, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Emergency Medicine. Ankara, 2009. Contrast-induced nephropathy is one of the most common forms of hospital-acquired acute kidney injury. It causes prolonged hospitalization, higher rates of complications and increased mortality. In this study, the incidence, risk factors, prognosis, and preventive approaches of contrast-induced nephropathy along with demographic features of patients were investigated in a group of emergency department patients. 678 patients having an intravenous contrast-enhanced computerized tomography scan between 05.01.2007 and 04.30.2008 in Hacettepe University Emergency Department were retrospectively investigated. Contrast-induced nephropathy was detected in 48 patients and its frequency was 7.1%. Permanent nephropathy was seen in 28 (56.3%) patients and all of them died. An increase in the incidence of contrast-induced nephropathy, a decrease in the ratio of recovering patients and a prolongation in the recovery period were seen with an increase in age, basal serum creatinine and a decrease in glomerular filtration rate. Multi-organ failure, decompensated heart failure, myocardial infarction and glomerular filtration rate lower than 60 were found to be independent risk factors for contrast-induced nephropathy. In the absence of renal involvement, no increase in the rate of nephropathy was seen in diabetic and hypertensive patients. The negative effect of contrast medium on the prognosis by increasing the renal injury may be added to the effect of comorbidities on the development of nephropathy. On the other hand, the impaired renal function returned to normal after enough hydration especially in older patients with volume deficit.

Key words: Emergency department, contrast-induced nephropathy, glomerular filtration rate, age, hydration

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı	2
2.2 Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı	3
2.3 Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezi	4
2.3.1 Hemodinamik Değişiklikler	5
2.3.2 Endotel Fonksiyon Bozukluğu	6
2.3.3 Serbest Radikaller ve Reperfüzyon Hasarı	7
2.3.4 Tübüler Toksisite ve İmmunolojik Mekanizmalar	8
2.3.5 Hematolojik Faktörler	8
2.3.6 Vazoaktif Düzenleyiciler	9
2.4 Kontrast Madde Nefropatisi Klinik Özellikleri	10
2.5 Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri	10
2.6 Kontrast Madde Nefropatisini Önleme Tedbirleri	16
2.6.1 Hidrasyon	16
2.6.2 Renal Dolaşım Üzerine Etkili İlaçlar	17
2.6.3 Antioksidanlar	17

2.6.4 Nefrotoksik İlaçlar	18
2.6.5 Diüretikler ve Zorlu Diürez	18
2.6.6 Hemodiyaliz ve Hemofiltrasyon	18
2.6.7 Gadolonyum	19
2.7 Kontrast Madde Nefropatisi Prognuzu	19
HASTALAR VE YÖNTEM	21
BULGULAR	24
4.1 Demografik Özellikler	24
4.2 Kontrast Madde Nefropatisi Görülme Sıklığı	25
4.2.1 Kontrast Madde Nefropatisi Görülme Sıklığı ile Yaş ve Cinsiyet İlişkisi	25
4.2.2 Kontrast Madde Nefropatisi Gelişim Zamanı	26
4.2.3 Bazal Kreatinin Değerine Göre Kontrast Madde Nefropatisi Görülme Sıklığı	26
4.2.4 Bazal Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Kontrast Madde Nefropatisi Görülme Sıklığı	28
4.2.5 Böbrek Fonksiyonlarının Etkilenme Derecesi ile Yaş İlişkisi	31
4.3 Kontrast Madde Nefropatisi Gelişimine Neden Olabilecek Diğer Risk Faktörleri	32
4.3.1 Diyabet Mellitus ve Hipertansiyon	32
4.3.2 Kontrast Madde Miktarı	32
4.3.3 Tekrarlayan Kontrast Madde Uygulamaları	33
4.3.4 Kontrast Madde Verilmesinden Önce Bilinen Diğer Risk Faktörleri	33
4.3.5 Bilgisayarlı Tomografi Sonrası Tanılar	35
4.4 Kontrast Madde Nefropatisi Önleyici Tedaviler	37
4.5 Kontrast Madde Nefropatisi Düzelme Oranları	38
4.5.1 Kontrast Madde Nefropatisi Düzelme Oranı ile Kontrast Madde Nefropatisi Gelişim Süresi	38
4.6 Kontrast Madde Nefropatisi Düzelme Süresi ve Kontrast Madde Nefropatisi Düzelmesini Etkileyen Diğer Faktörler	39
4.7 Kontrast Madde Nefropatisi Düzelmeyen Hastalarda İzlem	40
TARTIŞMA	41

SONUÇLAR VE ÖNERİLER **48**

KAYNAKLAR **52**

EKLER **62**

Ek 1: Dosya Tarama Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

• ABH	:	Akut böbrek hasarı
• ANP	:	Atrial natriüretik peptid
• ADE	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
• BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
• ÇOY	:	Çoklu organ yetmezliği
• dak.	:	Dakika
• DKKY	:	Dekompanse konjestif kalp yetmezliği
• DM	:	Diyabet mellitus
• DSA	:	Dijital substraksiyon anjiyografisi
• eGFH	:	Hesaplanan glomerül filtrasyon hızı
• GFH	:	Glomerül filtrasyon hızı
• İV	:	İntravenöz
• KBH	:	Kronik böbrek hastalığı
• kg	:	Kilogram
• KKY	:	Konjestif kalp yetmezliği
• KM	:	Kontrast madde
• KMN	:	Kontrast madde nefropatisi
• l	:	Litre
• m ²	:	Metrekare
• Met.CA	:	Metastatik karsinom
• mg	:	Miligram
• MI	:	Miyokart enfarktüsü
• ml	:	Mililitre
• mosmol	:	Miliozmol
• MRA	:	Manyetik rezonans anjiyografi
• NAC	:	N- asetilsistein
• Non-met.CA	:	Non-metastatik karsinom
• NP	:	Nefropati
• NSAİİ	:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
• PKAG	:	Perkütan koroner anjiyografi
• RIFLE	:	Renal disfonksiyon riski, böbrek hasarı, ○ böbrek fonksiyon bozukluğu veya kaybı ○ ve son dönem böbrek hastalığı

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1 : Kontrast madde nefropatisi patogenezi	6
2.2 : Kontrast madde cinsine göre kontrast madde nefropatisi İnsidanları	13
3.1 : 1 Mayıs 2007 ile 30 Nisan 2008 tarihleri arasında bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılan hastaların akış şeması	21
4.1 : Hastaların yaşa göre dağılımı	24
4.2 : Yaş ve kontrast madde nefropatisi gelişme yüzdesi arasındaki ilişki	25
4.3 : Bazal kreatinin değerlerinin cinsiyete göre dağılımı	27
4.4 : Kontrast madde nefropatisi gelişen hastaların glomerüler filtrasyon hızı dağılımı	29
4.5 : Hastaların aldıkları kontrast madde miktarına göre dağılımları	33

TABLolar

Tablo	Sayfa
2.1 : RIFLE kriterleri	3
2.2 : Kontrast madde nefropatisi fizyopatogenezi	4
2.3 : Kontrast madde nefropatisi risk faktörleri	11
2.4 : Kontrast maddelerin iyonik, ozmolar ve moleküler karakteristikleri	12
2.5 : Perkütan koroner anjiyografi sonrası kontrast madde nefropatisi için risk skorlaması	15
4.1 : Kontrast madde nefropatisi ve yaş arasındaki ilişki	26
4.2 : Kontrast madde nefropatisi (KMN) gelişen vakalarda bazal kreatinin düzeyine göre KMN görülme ve düzelme oranları	28
4.3 : Kontrast madde nefropatisi ve glomerüler filtrasyon hızı ilişkisi	30
4.4 : Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dak'dan düşük veya yüksek olan grupların kontrast madde nefropatisi gelişme ve düzelme oranları açısından karşılaştırılması	31
4.5 : Kontrast madde nefropatisi gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörleri ve kontrast madde nefropatisi yüzdesi	34
4.6 : Bilgisayarlı tomografi sonrası tanılar ve kontrast madde nefropatisi gelişme oranları	36
4.7 : Bilgisayarlı tomografi bulgusu normal olarak değerlendirilip kontrast madde nefropatisi gelişen hastaların risk faktörleri	37
4.8 : Kontrast madde gelişme zamanı ve düzelme ilişkisi	39
4.9 : Kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda düzelme süreleri ile yaş arasındaki ilişki	39

1. GİRİŞ

Kontrast madde nefropatisi (KMN) hastanede gelişen akut böbrek hasarı (ABH) sebepleri içinde en sık görülenlerden birisidir (1). KMN, hem daha çok hastaneye yatış ve hastanede kalış süresi ile hem de yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (2). Tanı amaçlı iyotlu kontrast madde (KM) kullanımı son yıllarda belirgin bir oranda artmıştır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 60 milyon olguda KM kullanılmaktadır (3). KMN risk faktörleri içinde ilk üç sırayı; altta yatan kronik böbrek hastalığı (KBH) (4-6), diyabetes mellitus (DM) (5, 6) ve fazla miktarda kontrast madde verilmesi almaktadır (6, 7). Düşük ozmolaliteli KM kullanımı yüksek ozmolaliteli KM kullanımına göre daha az KMN riski taşır (8). KMN'nin kesin mekanizması ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Böbrekte oluşan hemodinamik değişikliklerin sonucu medüller kan akımının azalması ve kontrast maddenin direkt tübüler toksik etkisi, KMN'nin esas sebepleri olarak kabul edilmektedir (9, 10). KMN'yi önlemeye yönelik olarak; işlem öncesi ve sırasında salın veya izotonik sodyum bikarbonat solüsyonu infüzyonu, diüretikler, mannitol, natriüretik peptidler, dopamin, fenoldopam, teofilin, kalsiyum kanal blokerleri ve N-asetilsistein (NAC) gibi farmakolojik maddelerin kullanımı ve renal replasman tedavileri denenmiştir (1, 11).

Bu çalışmada, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) çekilen acil servis hastalarında KMN görülme sıklığını, risk faktörlerini, önlemeye yönelik tedavi yaklaşımlarını ve tedavi yaklaşımlarının etkisi ile KMN gelişen hastalarda prognozu araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı

Kontrast madde nefropatisi, çalışmaların çoğunda, başka sebeplerin yokluğunda intravasküler KM verilmesi sonrası böbrek fonksiyonlarında görülen akut azalma olarak tanımlanmaktadır (10).

Kontrast madde nefropatisi tanısındaki zorluk böbrek hasarını gösterecek duyarlı ve özgül bir belirteç olmamasıdır. Başka bir belirteç geçerlilik kazanıncaya kadar KMN tanısı için elimizdeki tek belirteç glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'dır. Klinik pratikte GFH değişimleri serum kreatinin düzeyindeki değişiklikler kullanılarak hesaplanmaktadır (8).

Kontrast madde nefropatisi, tanımlanmasında çalışmalarda farklı kriterler kullanılmıştır. Bununla birlikte en fazla kullanılan kriter, kontrast verilmesinden 48-72 saat sonra;

- Serum kreatininde 0.5 mg/dl veya daha fazla artma,
- Hesaplanan GFH (eGFH)'da %25 veya daha fazla azalma,
- Serum kreatininde %25 veya daha fazla artma
- veya bunların kombinasyonudur (8).

Serum kreatinini doğrudan kullanmak GFH'yı tam yansıtmaz ve KMN görülme sıklığını olduğundan daha farklı gösterebilir (8) . 24 saatlik idrar toplayarak kreatinin klerensi hesaplamak ise pratik değildir. GFH ölçümünde daha hassas olan yöntemler pahalı olduğu için, sadece araştırma amaçlı çalışmalarda kullanılabilmektedir. Son yıllarda daha çok eGFH kullanımı önerilmektedir. "Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)" eGFH hesaplanmasında en sık kullanılan formüldür (12). Bu formül;

$$eGFH = 186 \times (\text{SerumKreatinini})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadınsa}) \times (1.210 \text{ zenciye})$$

eGFH'daki azalma veya serum kreatininindeki yükselme hesaplanarak RIFLE kriterlerine (Tablo 2.1) göre böbrekteki etkilenme, risk, hasar, yetmezlik, kayıp ve son dönem böbrek hastalığı şeklinde sınıflandırılır (13).

Tablo 2.1: RIFLE kriterleri (13)

RIFLE Evresi	GFR	Serum Kreatinini	İdrar Miktarı
Risk	>%25 ↓	X 1.5 ↑	6 saat süre ile <0.5 ml/kg saat
Hasar	>%50 ↓	X 2.0 ↑	12 saat süre ile <0.5 ml/kg saat
Yetmezlik	>%75 ↓	X 3.0 ↑ veya Kre >4.0 mg/dl iken akut 0.5 mg/dl artış	24 saat süre ile <0.3 ml/kg/saat veya 12 saat süre ile anüri
Kayıp		Böbrek fonksiyonlarının >4 hafta kalıcı kaybı	
Son Dönem Böbrek Hastalığı		>3 ay diyaliz bağımlılığı	

Sistatin C, GFH düşüşünü ve akut böbrek hasarını tespit etmede serum kreatinini ile kıyaslandığında daha duyarlı bir belirteç olarak görülmektedir (14-16). Ancak sistatin C böbrek fonksiyon testi olarak rutin kullanıma girmemiştir.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, böbrek hasar molekülü-1, interlökin-18 ve diğer belirteçler ise hala araştırılmaktadır (17).

2.2 Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı

Diğer risk faktörlerini dışlayarak, gelişen nefropatiyi yalnız kontrast madde etkisine bağlamak her zaman mümkün değildir. KM verilmeyen hastanede yatan hastalarda yatış süresi ile doğru orantılı olarak serum kreatinin düzeyinde küçümsenmeyecek bir oranda değişiklik olduğu gösterilmiştir (18). Doğru KMN insidansını söyleyebilmek için hasta, KM almış olsa bile böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek diğer sebepleri dışlamak gerekir (19).

Kontrast madde nefropatisi insidansı risk faktörü olmayan hastalarda %5'in altındayken, Tablo 2.1'de belirtilen risk faktörlerinden birden fazlasını taşıyan hastalarda %50 gibi yüksek değerlere ulaşabilir (6, 20-22).

2002 yılında Nash ve arkadaşları hastane kaynaklı akut böbrek yetmezliği (ABY) nedenleri arasında KMN'nin üçüncü sırada olduğunu bildirmişlerdir (23).

Elektif şartlarda gerçekleştirilen koroner anjiyografi vakalarında klinik olarak belirgin KMN çok nadir bulunmuştur (11). Koroner anjiyografi sonrası KMN gelişme riski geniş bir kohort çalışmasında %3 ile %14 arasında saptanmıştır (6, 22). Bir çalışmada koroner girişim yapılan diyabeti olmayan ve kreatinin düzeyi 1.1 mg/dl'den düşük olan hastalarda KMN insidansı %2 iken diyabetli hastalarda bu insidans %3.7'dir (22).

2.3 Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezi

Böbrek tübüler hücrelerine kontrast maddenin direk toksik etkisi ve böbrekteki meduller hipoksi KMN oluşumunda suçlanan en önemli mekanizmalardır (10) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 : Kontrast madde nefropatisi fizyopatogenezi (10)

1. Hemodinamik değişiklikler
a. Böbrek kan akımında kontrast maddeye bağlı iki fazlı yanıt
b. Meduller kan akımının kortekse şantı
c. Tübulo-glomerüler geribesleme
2. Endotel fonksiyon bozukluğu
Nitrik oksit ve prostoglandin inhibisyonu → vazokonstriksiyon
→böbrek kan akımı azalması
3. Serbest radikaller ve reperfüzyon hasarı
Hipoksi → serbest oksijen radikalleri →oksidatif stres →Apopitoz
4. Tübul hücrelerine direk toksisite ve immunolojik hasarlanma
5. Hematolojik faktörler
Eritrosit esnekliğinde azalma → kan viskozitesinde artış →meduller hipoksi
6. Vazoaktif düzenleyiciler

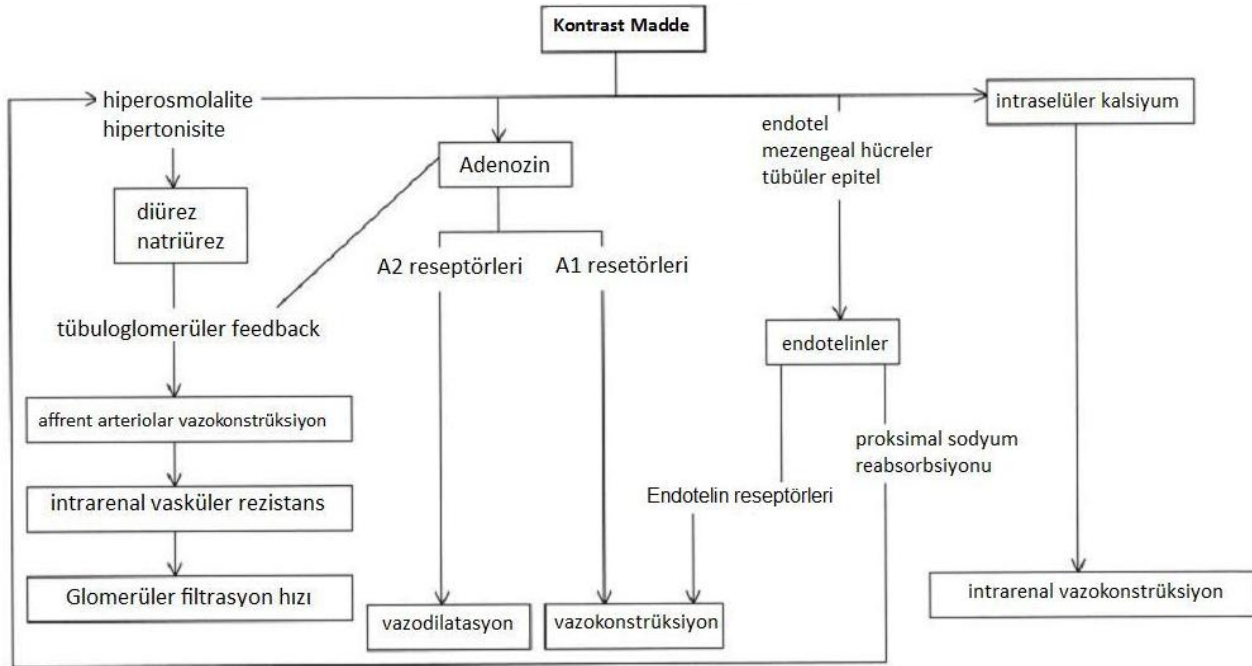
2.3.1 Hemodinamik Değişiklikler

Kontrast madde verildikten sonra iki fazlı yanıt görülür. Erken dönemde kısa süreli vazodilatasyon, sonrasında daha uzun süreli devam eden vazokonstriksiyon ortaya çıkar (24-26). Artan intrarenal vasküler direnç nedeniyle renal kan akımı ve GFH azalır (27).

Medullada, korteksle kıyaslandığında perfüzyon ve parsiyel oksijen basıncı daha düşüktür. Bu nedenle böbrek kan akımındaki azalmadan daha fazla etkilenir. Henle kulpunun çıkan kolu medulla içindedir. KM, ozmotik diürezis indükler ve Henle kulpu çıkan kolunda enerji ihtiyacını artırır. Artan enerji ihtiyacı tübül hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirir (28). KM, şantların açılarak medulladan kortekse doğru kan akımının başlamasına neden olur. Sonuç olarak meduller hipoksi daha fazla derinleşir (10).

Kontrast madde verildikten sonra adenozin ve endotelin gibi vazokonstriktör faktörlerin salgılanması KMN patogenezinde önemli rol alır. Makula densaya ulaşan hipertonic tübüler sıvı proksimal tübül, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinden adenozin salınmasına neden olur. Kontrast madde sonrası idrar adenozin konsantrasyonu artar (24, 29). Adenozin, membranları serbestçe geçerek A1 reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyon, A2 reseptörleri üzerinden vazodilatasyon yapar. Adenozine bağlı vazokonstriksiyon sodyum eksikliği ile şiddetlenirken, volüm ekspansiyonu ile zayıflar (10). Diyabetik hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde adenozin nedenli vazokonstriksiyonda artış olmuştur. KMN'nin diyabetiklerde daha fazla oranda görülmesi böbrek damarlarındaki adenozin duyarlılığı ile açıklanmaktadır (30).

Ozmolaritesi yüksek KM alımına ikincil diürezis ve natriürezis artışı sonucu tübuloglomerüler geribesleme (*feedback*) mekanizması aktive olur. Glomerüler afferent arterioller kasılır. Sonuçta intrarenal vasküler direnç artar ve GFH azalır (Şekil 2.1). Bu mekanizmadan da adenozin sorumlu tutulmaktadır (10).



Şekil 2.1 : Kontrast madde nefropatisi patogenezi (10)

Adenozin ve endotelinler arasındaki etkileşim halen tam olarak tanımlanamamıştır. Endotelinlerin proksimal tübüldeki sodyum reabsorpsiyonunu azaltarak natriürez ve diürez tetiklemeleri sonucunda böbrek dokusundan adenozin salınımını arttırdığı düşünülmektedir (10).

2.3.2 Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotelde sentezlenen nitrik oksit ve prostoglandinlerin, böbrek perfüzyonu üzerine etkileri iyi bilinmekle birlikte, KM sonrası meydana gelen hemodinamik değişikliklerde etkileri gösterilememiştir. Bu vazodilatörler, medulladaki perfüzyonun devamından ve medullaya oksijen sağlanmasından sorumludurlar (10).

Nitrik oksit sentezinde ve endotelin nitrik oksit cevabında azalma renal iskeminin bir kısmından sorumlu mekanizma olabilir. KM, kofaktör olan tetrahidrobiopteridini azaltarak ve L-arginin gibi substratları modifiye ederek nitrik oksit sentezini engeller (31).

Endotelinlerin endojen vazoaktif sistemlerinin KM nedenli iskemik renal hasara yol açtığı kuvvetle muhtemeldir. Birçok insan ve hayvan modelinde fazla miktarda verilen KM sonrası idrar ve plazma endotelin

seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum özellikle DM ve KBH hastaları için geçerlidir (32).

Diğer taraftan, yukarıda anlatılan mekanizmaların etkisinin görülebilmesi için KMN gelişme zamanından daha uzun bir süre gerekir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlardaki hızlı düşüşü endotelin transkripsiyonu veya öncüllerinin sentezi ile açıklamak pek mümkün gözükmemektedir (33). Hayvan deneylerinde endotelin antagonisti kullanımı KM sonrası kan akımı azalmasını engellemiş ve renal vazokonstriksiyonu azaltmıştır. Ancak yakın zamanda böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalar, endotelin antagonistlerinin KMN'den koruyucu etkisini gösterememiştir (34).

2.3.3 Serbest Radikaller ve Reperfüzyon Hasarı

İskemi sonrası reperfüzyon safhasında oluşan serbest oksijen radikalleri endotel fonksiyon bozukluğu nedenlerinden biridir (35). Bir taraftan serbest radikallerin üretimi artarken, diğer taraftan serbest radikallerin vazokonstriktör etkilerini engelleyecek olan nitrik oksit üretimi azalır veya aktif olmayan nitrik oksit üretilir. Vazokonstriksiyon ve dış medullada perfüzyon bozukluğu oluşur. KBH, DM ve kalp yetmezliği hastalarında görülen nitrik oksit aktivite değişikliği bu hastalarda KMN gelişmesine yatkınlığı açıklayabilir (10).

Reperfüzyon sırasında salınan serbest oksijen radikalleri asidik pH'ya neden olur. Asidik pH değerinin hızlı bir şekilde düzeltildiği dönemde de endotelde alkalizasyon hasarı gelişir (10).

Teofilin ve aminofilin gibi metilksantinler adenozin antagonisti gibi davranırlar ve hidroksil gruplarını temizlerler. Ayrıca süperoksit salınımını inhibe ederler. Bu etkileri nedeniyle KMN'yi önlemek amacıyla KM öncesi premedikasyonda kullanılmış ancak tatmin edici sonuçlar alınamamıştır (36).

Orta düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda N-asetilsistein bir antioksidan olarak serbest oksijen radikallerini temizler. Her ne kadar çalışmalarla kesin olarak kanıtlanmasa da KMN gelişme oranını azaltmak amacıyla kullanımı önerilmektedir (37, 38).

2.3.4 Tübüler Toksisite ve İmmunolojik Mekanizmalar

Bir hipoteze göre KM sonrası tübüler toksisite, plazma ve mitokondrial membran bütünlüğündeki değişikliklerle ilişkilidir (39). KM tübüler toksisitesi sırasında, mannitol ve hipertonic salin gibi diğer iyonik hiperozmolar maddelerin kullanımına bağlı oluşan morfolojik ve enzimatik değişikliklerin benzeri görülür. Bu bulgu tübüler toksisitenin KM hiperosmolaritesiyle bağlantılı olduğu hipotezini desteklemektedir. Diğer taraftan natriürez, iyonik hipertonic solüsyonlar ve KM sonrası görülmekle beraber, iyonik olmayan hipertonic solüsyonlarda görülmez. Bu durum hiperosmolarite dışında sodyum transportundaki hasarın natriüzeise neden olarak direk tübüler toksisite oluşturduğunu düşündürmektedir (10).

Kontrast madde nefropatisinde sorumlu tutulan diğer bir mekanizma tübüler tıkanıklıktır. Multiple Miyelom hastalarında görülen KMN'de, Bence Jones proteinlerinin tübül içi birikimi sorumlu tutulmuştur. Ancak bu hipotez daha sonraki klinik çalışmalarla desteklenememiştir (40). Üriner artıkların temel fizyolojik birimi olan Tamm Horsfall proteinlerinin KM sonrası arttığı gösterilmiştir. Fakat tavşanlar üzerinde yapılan deneyler glomerüler ultrafiltrasyon katsayısında azalma olduğunu ortaya çıkarmakla beraber lümen içi basınçta artışı gösterilememiştir. Bu bulgular tübüler tıkanıklık hipotezini desteklememektedir (10).

KM verildiğinde kompleman sistemi aktive olur. C3a konsantrasyonu artarken C5a düzeyi değişmez. Çalışmalar bu durumun endotel stimülasyonu sonrası alternatif yol aktivasyonu ile gerçekleştiğini düşündürmektedir (41). Polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar mezenjiyuma yoğun olarak geçer. Takip eden serbest radikal üretimi, mezenjiyal kontraksiyon ve GFH'daki düşüş KMN patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen immunolojik mekanizmalardır (10).

2.3.5 Hematolojik Faktörler

Yüksek osmolaliteli KM'nin hipertonic etkisiyle eritrosit membran hacmi ve şekil değiştirebilme yeteneği azalır. Sonuçta, kan viskozitesi artar ve

özellikle iç medulladaki kan akımı bozulur. Bu yüzden KM viskozitesinin KMN patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir (42).

Deneyssel olarak KM'nin trombosit degranülasyonu üzerinde etkili olduğu (43) ve iyonik KM'nin iyonik olmayana oranla daha çok endotel hasarı yaptığı gösterilmiştir (44). Ancak KM'nin koagülasyon, trombosit aktivasyonu ve endotel üzerindeki etkileri canlılar üzerinde gösterilememiştir (10).

2.3.6 Vazoaktif Düzenleyiciler

Hücre içi kalsiyumun KM sonrası vazokonstriksiyonda rolü olduğu düşünülmektedir. Anestezi almış köpeklerde KM öncesi kalsiyum kanal blokerleri vermekle vazodilatasyon safhasının uzadığı, izleyen vazokonstriksiyon safhasının ise önlendiği görülmüştür (24). Arıcı ve arkadaşları, insanlarda uzun etkili bir kalsiyum antagonisti olan amlodipinin KMN'deki rolünü değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, serum kreatinini ve glutation S-transferaz alfa atılım hızına etkisine bakmıştır. Amlodipinin glutation S-transferaz alfa atılımında ve serum kreatinin düzeyindeki değişikliklerde etkili olmadığı görülmüştür (45).

Hayvan modellerinde sodyum kısıtlaması sonrası renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu ve indometazine bağlı prostoglandin sentez inhibisyonu nedeniyle KM bolusunu takiben ABH geliştiği gösterilmiştir (46). Normal şartlarda renin-anjiotensin sistemi aktivasyonu sonrası gelişen vazokonstriksiyon ex novo prostoglandin sentezine bağlı vazodilatasyon ile dengelenir. Ancak KM sonrası gelişen prostoglandin sentez inhibisyonu böbrek perfüzyonu ve GFH'da düşüşe neden olur (10).

KM verilimi sonrasında kan volüm ve osmotik yük artışına ikincil atrial natriüretik peptit (ANP) ve antidiüretik hormon (ADH) salgılanır. Bu mediyatörlerin düzeylerindeki değişiklik çok az ve geçici olduğu için KMN patogenezinde etkili olduğu düşünülmemektedir (47).

2.4 Kontrast Madde Nefropatisi Klinik Özellikleri

Kontrast maddeye bağlı gelişen böbrek hasarı, artan kontrast madde kullanımı nedeniyle hastanede edinilmiş ABH'nin en sık görülen üçüncü nedenini oluşturmaktadır (10).

Kontrast madde nefropatisinin özgün ve ekonomik bir tanısal belirleyicisi olmamasına rağmen halen en çok kullanılan tanı yaklaşımı KM verildikten 24-48 saat sonra serum kreatinin değerinin ölçümüdür. Hastaların %60'ında serum kreatininini ilk 24 saatte, %90'ından fazlasında ilk 72 saatte yükselir. Serum kreatininini 4 veya 5. günde doruk düzeye ulaşır ve genellikle 7. veya 10. günde bazal düzeye döner (48).

Kontrast madde nefropatisine bağlı ABH'de klinik bulgu çoğunlukla yoktur. Genellikle idrar miktarı normal olmakla birlikte kontrast madde nefropatisi'nde oligüri de görülebilir. KM verildikten sonra geçici proteinüri oluşabilir. Hastaların yaklaşık % 30'unda çeşitli derecelerde kalıcı böbrek bozukluğu oluşur. Nadiren kontrast madde nefropatisi nedeniyle diyaliz gerekebilir (49).

2.5 Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri

Kontrast madde nefropatisi risk faktörlerinin içinde en önemlileri; önceden var olan böbrek yetmezliği, DM ve yüksek miktarda KM kullanımıdır (50). Kontrast madde nefropatisi risk faktörleri Tablo 2.3'de gösterilmektedir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) en önemli risk faktörüdür (22). Bilinen böbrek hastalığı olan, GFH 60 ml/dak'nın altında olan veya kreatinin klerensi 50 ml/dak./1.73 m²'nin altında olan hastalar artmış KMN riskine sahiptir (51).

Bir çalışmada serum kreatinin değerleri 1.4 ila 1.9 mg/dl arasındaki hastaların KMN gelişme riskinin, serum kreatinin değeri 1.2 mg /dl'in altında olan hastalara göre beş kat arttığı gösterilmiştir (50).

Diyabet mellitus (DM) hastalarında da %30 civarında risk söz konusudur (21). DM eşlik eden belirgin nefropati olmadığında risk faktörü olarak gözükmemektedir (28, 52). KMN insidansı tip 1 DM ve böbrek

yetmezliği olanlarda %50 ve üzerinde bulunmuştur. Tip 1 DM olup böbrek yetmezliği olmayanlarda ise % 7 oranında KMN gelişmektedir (53, 54).

Tablo 2.3 : Kontrast madde nefropatisi risk faktörleri (55)

❖ Kronik böbrek hastalığı ❖ Böbrek tutulumu olan diyabet ❖ Azalmış intravasküler volüm • Konjestif kalp yetmezliği (KKY) (Evre 4) • Diüretikler (özellikle furosemid) • Anormal sıvı kayıpları • Siroz • Nefrotik sendrom • Dehidrasyon ❖ Uzamış hipotansiyon • Diüretik ve Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin birlikte kullanımı • Koroner anjiyografi komplikasyonu ❖ İleri yaş	❖ Kontrast madde • Yüksek volüm (> 140 ml) • 72 saat içinde tekrarlayan uygulamalar • Yüksek ozmolarite • İntra-arteriyel uygulama ❖ Nefrotoksik ilaçlar • Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) • Aminoglikozidler ❖ Hipertansiyon ❖ Proteinüri ❖ Multiple myelom ❖ Hiperkolesterolemi ❖ Hiperürisemi ❖ Hiperkalsemi ❖ Sepsis ❖ Atopik alerji ❖ Miyokart enfarktüsü ❖ Anemi ❖ Böbrek Transplantasyonu
--	---

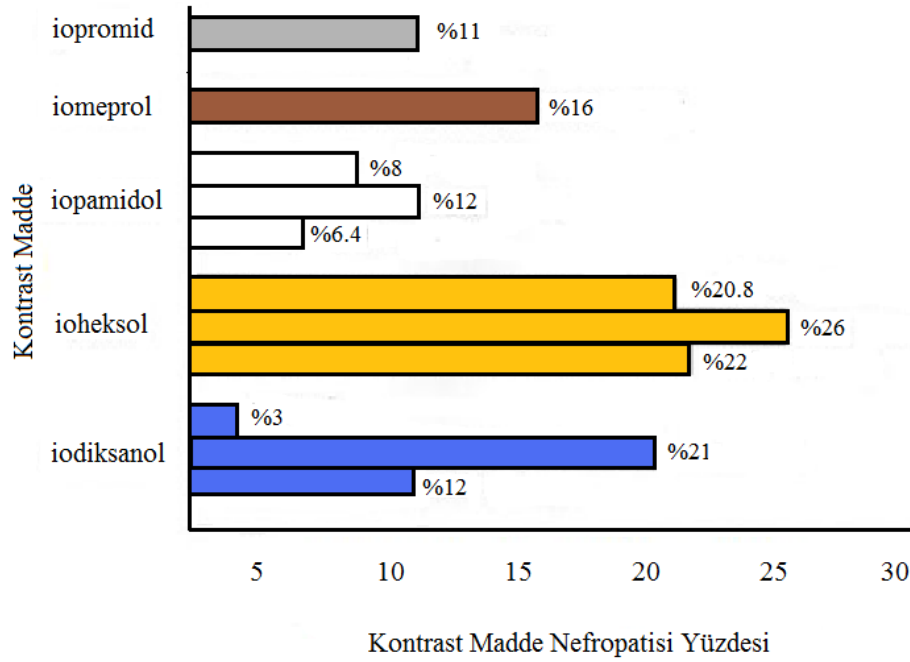
Yüksek ozmolariteli ve iyonik KM kullanımı, düşük ozmolariteli, noniyonik ve monomerik KM kullanımına göre daha fazla nefrotoksisite riski taşımaktadır (56). Tablo 2.4 kontrast maddelerin iyonik, ozmolar ve moleküler karakteristiklerini göstermektedir(10).

Tablo 2.4 : Kontrast maddelerin iyonik, ozmolar ve moleküler karakteristikleri(10)

Kontrast Madde Karakteristikleri	Kontrast Madde Adı
İyonik, hiperozmolar monomerler (1500-1800 mosm/kg.su)	Diatrizoat
İyonik, düşük ozmolar dimerler (600-850 mosm/kg.su)	İoksaglat
Noniyonik, düşük ozmolar monomerler (600-850 mosm/kg.su)	İopamidol İomeprol İopromid İohexsol İopentol
Noniyonik, izoozmolar dimerler (yaklaşık 290 mosm/kg.su)	İodiksanol

Noniyonik ve düşük ozmolariteli monomer ioheksol ile noniyonik ve izoozmolar dimer iodioksanolü karşılaştıran küçük ölçekli çalışmalarda, kreatinin değeri 1.5-3.5 mg/dl olan diyabetik anjiyografi hastalarında, ioheksol grubunda daha yüksek nefropati insidansı tespit edilmiştir (57, 58). Şekil 2.2’de hafif ile orta derece arasında değişen böbrek yetmezliği olan hastalarda, farklı noniyonik kontrast maddelerin kullanımı sonrası KMN yüzdeleri gösterilmiştir.

Özetle azotemik olmayan bireylerde diyabetik olsun ya da olmasın düşük ozmolariteli KM veya yüksek ozmolariteli KM kullanımında nefrotoksisite insidansı benzerdir, fakat azotemik bireylerde düşük ozmolariteli KM tercih edilmelidir (10).



Şekil 2.2 : Kontrast madde cinsine göre kontrast madde nefropatisi insidansları (56) (iopamidol, ioheksol ve iodioksanol için farklı çalışmalarda tespit edilen görülme sıklıkları verilmiştir.)

Kontrast madde hacmi, KMN gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (50). Nozue ve arkadaşlarının 2009'da yayınlanan bir çalışmasına göre KM miktarı arttıkça KMN ihtimali artar (59). McCullough ve arkadaşlarının çalışmasında 100 ml altında KM alan hiçbir koroner anjiyografi hastasında KMN gelişmemiştir (6). Riskli grup hastalarda bile sabit ve standart miktarda KM uygulanmasıyla yapılan BT sonrası KMN gelişme riski oldukça düşüktür (9).

Kontrast madde verilme sıklığı ve KMN arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Skoring sistemlerinde ikinci kez KM'nin 72 saatten daha kısa sürede uygulanması risk olarak kabul edilirken, bazı çalışmalarda iki KM arasında 5 günlük bir sürenin olması gerektiği söylenmiştir (55, 60).

Yaşlı hastalarda daha sık vasküler hastalık ve hipovolemi görülmesi nedeniyle artmış risk söz konusudur (9). Marenzi ve arkadaşları 208 koroner

anjiyografi hastasında KMN insidansını % 19 olarak bulmuşlar ve yaş ile KM miktarının KMN bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir (61).

Literatürün büyük kısmına göre intra-arteriyel KM uygulaması i.v. uygulamaya göre daha yüksek KMN riski taşır (19). Bunun nedeni intra-arteriyel uygulama sonrası böbreklerin daha konsantre kontrast maddeye maruz kalması olabilir (19). Ayrıca intra-arteriyel uygulama sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu ateromatöz emboli ve intra-arteriyel uygulama yöntemiyle ilişkili olabilir (18).

Kontrast madde nefropatisi riski, evre 4 kalp yetmezliği hastalarında ateroskleroz gibi böbreği de etkileyen etyoloji ve azalmış efektif arteriyel kan volümü sonrasında azalan GFH nedeniyle belirgin bir şekilde artar (22).

Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk oluşturabilecek nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar (62, 63); nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, sisplatin, aminoglikozitler, takrolimus, anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, furosemid, metotreksat, amfoterisin B, siklosporin ve vankomisinidir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullanımının KMN'ni artıracığı konusu tartışmalıdır (64). Öte yandan ADE inhibitörleri; KMN patogenezinde rolü olduğu düşünülen endotelinin salınmasını azaltır ve aldosteron salınmasını önleyip böbrek kan akımını artırır. Ayrıca ADE inhibitörlerinin efferent arteriyolde dilatasyon yapıp intraglomerüler basınç düşmesine yol açacağı için KMN'yi bir anlamda önleyebileceğini düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır (4, 65). Bazı yayınlarda ADE inhibitörlerinin özellikle diyabetiklerde faydalı olabileceği öne sürülmektedir (64). Bu konuyla ilgili olarak Toprak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kaptoprilin diyabetik hastalarda KMN'nin önlenmesinde etkili bir ilaç olduğu ama diyabetik olmayanlarda KMN gelişimi için bir risk olduğu sonucuna ulaşmışlardır (66).

Moore ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada furosemid kullanımının KMN için tetikleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir (67).

Nikolsky ve arkadaşları düşük hematokrit düzeyinin belirgin bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (68).

Yapılan çalışmalarda multipl myelom hastalarında iyi hidrasyon sonrası KM verildiği takdirde komplikasyon gelişmediği görülmüştür (10). McCarthy ve Becker KM uygulanmış 476 multipl myelom hastasını inceledikleri çalışmalarında KMN insidansını % 0.6-1.25 arasında bulmuşlardır (69).

Perkütan koroner anjiyografi (PKAG) sonrası KMN gelişim sıklığını öngörebilmek için yeni risk skorlama sistemleri önerilmiştir. Mehran ve arkadaşlarının PKAG yapılan 9726 hastanın prospektif verilerine dayanarak oluşturdukları risk skorlama sistemine göre bağımsız risk faktörleri Tablo 2.5’de verilmiştir (70).

Tablo 2.5 : Perkütan koroner anjiyografi sonrası kontrast madde nefropatisi için risk skorlaması (70)

Risk Faktörü	Skor
Hipotansiyon	5
İntra aortik balon pompası kullanımı	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
Serum kreatinin>1.5 mg/dl veya eGFH > 60 ml/dak/1.73 m ²	4
Yaş>75	4
Anemi	3
DM	3
Kontrast madde hacmi	her 100ml için 1
Risk Kategorisi	Total Skor
Düşük	≤5
Orta	6-10
Yüksek	11-15
Çok yüksek	16 ve üstü

2.6 Kontrast Madde Nefropatisini Önleme Tedbirleri

Bu iatrojenik hastalık için etkili bir tedavi yöntemi mevcut olmadığından ana strateji KMN gelişimini önlemeye yönelik olmalıdır (38).

Kontrast madde nefropatisi önleme tedbirleri serum kreatinin değeri 1.5 ve üstünde veya GFH değeri 60 ml/dak altında olan hastalarda mutlaka düşünülmelidir (70).

2.6.1 Hidrasyon

Günümüzde önlemeye yönelik en tatmin edici yöntem izotonik salin veya sodyum bikarbonat ile yeterli hidrasyon olarak gözükmektedir. KM etkilerine maruz kalan hastalar genellikle yaşlı ve düşkün hastalardır. Klinik olarak saptanabilen dehidratasyon bulguları olmasa bile, azalmış susuzluk hissi nedeniyle gizli bir hipovolemi mevcuttur (10).

Hidrasyonun sodyum bikarbonatla yapılmasının, izotonik salin ile yapılmasına göre KMN görülme olasılığını daha fazla azalttığına dair çalışmalar (71, 72) olsa da sonuçlar kesin değildir (19).

İnfüzyon hızı 1ml/kg/saat olmalıdır. İnfüzyona işlemden 6-12 saat önce başlanması ve 12-24 saat sonrasına kadar devam edilmesi önerilmektedir. (73) Bu uygulama sınırsız oral sıvı alımına üstün bulunmuştur (4, 74). Trivedi ve arkadaşlarının çalışmasında işlemden 12 saat öncesi ve sonrasında i.v. normal salin infüzyonu yapılan grupla oral hidrasyon alan grup karşılaştırılmış, oral hidrasyon alan grupta KMN riski 10 kat yüksek bulununca güvenlik gerekçesiyle çalışma erken sonlandırılmıştır (74). Ancak sürekli infüzyon yapmanın işlem esnasında intravenöz (i.v.) salin bolusu yapmaya üstünlüğü gösterilememiştir (75).

1620 koroner anjiyoplasti hastasında yaptıkları çalışmayla Mueller ve arkadaşları izotonik hidrasyonun yarı izotonik hidrasyona üstün olduğunu göstermişlerdir (4). REMEDIAL çalışmasında KM alan 326 KBH hastasına (GFH < 40 ml/dak/1,73m²) %0.9'luk salin ve NAC, sodyum bikarbonat ve NAC veya % 0.9'luk salin ile birlikte NAC ve askorbik asit şeklinde üç ayrı

tedavi protokolünden biri uygulanmıştır. Sonuçta sodyum bikarbonat ve NAC grubu KMN önlemede diğer gruplara üstün bulunmuştur (76).

2.6.2 Renal Dolaşım Üzerine Etkili İlaçlar

Dopamin agonistleri, adenozin antagonistleri, prostoglandinler ve endotelin antagonistleri gibi vazodilatörler KMN'yi önlemek amacıyla kullanılmışlardır. Ancak olumlu etkileri gösterilememiştir (77). Ayrıca atrial natriüretik peptid (ANP), teofilin ve kalsiyum antagonistleri gibi renal vazodilatörlerin KMN'yi önlemedeki etkisi halen tartışmalıdır. (27, 78)

Düşük doz dopamin renal vazodilatördür ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda bile etkilidir. Ancak KMN profilaksisinde rutin kullanımını önerecek yeterli kanıt yoktur. Hatta bazı araştırmacılar pozitif kronotrop etkileri nedeniyle dopaminin mortaliteyi arttırabileceğini savunmaktadırlar (79).

Fenoldopam bir dopamin-1 reseptör agonistidir. Kreatinin klerensi 60ml/dak altında olan 315 hastayı içeren bir çalışmada KM sonrası böbrek fonksiyon bozukluğunu önlemediği gösterilmiştir (80). Fenoldopamın böbrek üzerindeki etkilerini gösterebilmek için daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6.3 Antioksidanlar

Tek merkezli ilk çalışmalarda N-asetilsistein, askorbik asit ve bikarbonat gibi antioksidanların KMN'yi önlemede olumlu etkileri görülmüştür (73, 81, 82). Ancak daha sonra yayınlanan çalışmalarda ve metaanalizlerde antioksidanların, belirgin bir etkisi tespit edilememiştir (83).

İntravenöz NAC uygulaması teorik olarak riskli hastalarda KMN insidansını azaltır görünse de bu bulgu kesin değildir veya mevcut çalışmaların tümünde daima gösterilememiştir (37, 38) . Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde (77) NAC'ın, saline göre daha fazla koruyucu olduğu görülmüştür. Ucuzluğu, yan etkilerinin az olması, kolay temin edilebilmesi ve muhtemel faydalı etkileri nedeniyle profilaktik olarak i.v. NAC

verilmesi önerilmektedir. NAC i.v. kullanılırken unutulmaması gereken bir durum % 3-6 oranında gözlenen anafilaktoid reaksiyon ihtimalidir (77) .

Prospektif çalışmalar üzerinde yapılan bir meta-analize göre NAC'ın oral verilmesinin KMN'yi önlenmekteki etkisi tam olarak bilinmemektedir ve kullanımı önerilmemektedir (84).

2.6.4 Nefrotoksik İlaçlar

Aminoglikozitler, vankomisin, amfoterisin B ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi potansiyel nefrotoksik ilaçlar mümkünse KM verilmeden önce kesilmelidir. NSAİİ antiprostoglandin etkileri nedeniyle özellikle yaşlılarda GFH düşmesine yol açar (10).

Metformin kullanımı laktik asidoza ve dolayısıyla akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. KM verilecek hastalarda işlem öncesi metformin kesilmeli, eğer 48 saat sonra serum kreatinin değeri normale tekrar başlanmalıdır (3).

2.6.5 Diüretikler ve Zorlu Diürez

Furosemid profilaksisi tartışmalıdır. Kıvrım diüretiklerinin aktif transportu engelleyerek ve medüller tübüler oksijen ihtiyacını düşürerek iskemik hasar potansiyelini azaltacağı hipotezi öne sürülmüştür (85). Son yapılan çalışmalar furosemid profilaksisinin bazı hastalarda tam tersine zararlı olabileceğini göstermiştir (86).

Mannitol tedavisi de furosemid gibi tartışmalı bir profilaksi yöntemidir. KM alan hastalarda mannitolün salin ile birlikte verilmesi bazı çalışmalarda KMN insidansını arttırmıştır. Bununla birlikte diyabetik olmayan böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda KMN insidansını azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle mannitolün KMN profilaksisinde kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur (86, 87).

2.6.6 Hemodiyaliz ve Hemofiltrasyon

Hemodiyalizle az veya çok tüm iyodinize KM çeşitleri vücuttan uzaklaştırılmasına rağmen KMN'yi önlemeye yönelik olarak hemodiyaliz

uygulanması yararlı değildir. Hatta geçici hipotansiyon atakları nedeniyle renal fonksiyonu daha da kötüleştirebilir (88).

Son yıllarda bazı araştırmacılar hemofiltrasyon profilaksisi ile ilgili olumlu sonuçlar yayınlamıştır (89). Ancak kompleks tekniği ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle çok az merkezde yapılabilmektedir.

2.6.7 Gadolonyum

Yakın zamana kadar gadolonyum böbrek hastalığı olanlarda iyi bir KM alternatifi olarak bilinmekteydi. Genellikle manyetik rezonans anjiyografi (MRA) esnasında i.v. kullanılır. Ayrıca dijital substraksiyon anjiyografisi (DSA) için intra-arteriyel uygulanır. KMN görülme sıklığı düşük dozda gadolonyum (<0.4 mmol/kg) ile %1.9'dur. 0.4 mmol/kg dozundan daha fazla gadolonyum, riskli hastalara ve intra-arteriyel verildiğinde KMN görülme sıklığı %9.5'a kadar yükselebilir (90).

Gadolonyum verilerek yapılan MRA çekimi sonrası hastalarda nefrojenik sistemik fibroz ve nefrojenik fibrozan dermopati görülmesi gadolonyum kullanımında dikkatli olmayı gerektirir (9).

2.7 Kontrast Madde Nefropatisi Prognozu

Kontrast madde nefropatisinde, KM verilimi sonrası serum kreatinin düzeyi genellikle üçüncü-beşinci günde en yüksek değerine ulaşır. Bu etki çoğunlukla geçicidir ve kontrast verilmesinden 10-14 gün sonra kreatinin düzeyi normale döner (91). Eğer ilk 24 saatte kreatinin düzeyi 0.5 mg/dl'den fazla artmazsa belirgin nefropati beklenmez (51).

Retrospektif çalışmalar, KMN ile uzamış hastane kalım süresi, hastane içi komplikasyon artışı ve hastane içi mortalite ile 1 yıllık mortalite artışı arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (61). Retrospektif serilerde, KMN hastalarında hastane içi mortalite %22-35 arasında bulunmuştur (6, 22). Rihal ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif çalışmada böbrek hasarı gelişen perkütan anjiyografi hastalarında 1 ve 5 yıllık mortalite sırasıyla % 12.1 ve % 44.6 bulundu. Bu oranlar böbrek hasarı gelişmeyen hastaların 1-5 yıllık mortalitelerine göre çok yüksektir. (%3.7- %14.5, $P<0.0001$) (22).

Prospektif çalışmalarda da retrospektif çalışmalarda olduğu gibi KMN hastalarının prognozları arasında değişkenlik mevcuttur. Farklı sonuçlar nefropati ve komorbidite tanımlarımdaki farklılıklar ile açıklanabilir (92).

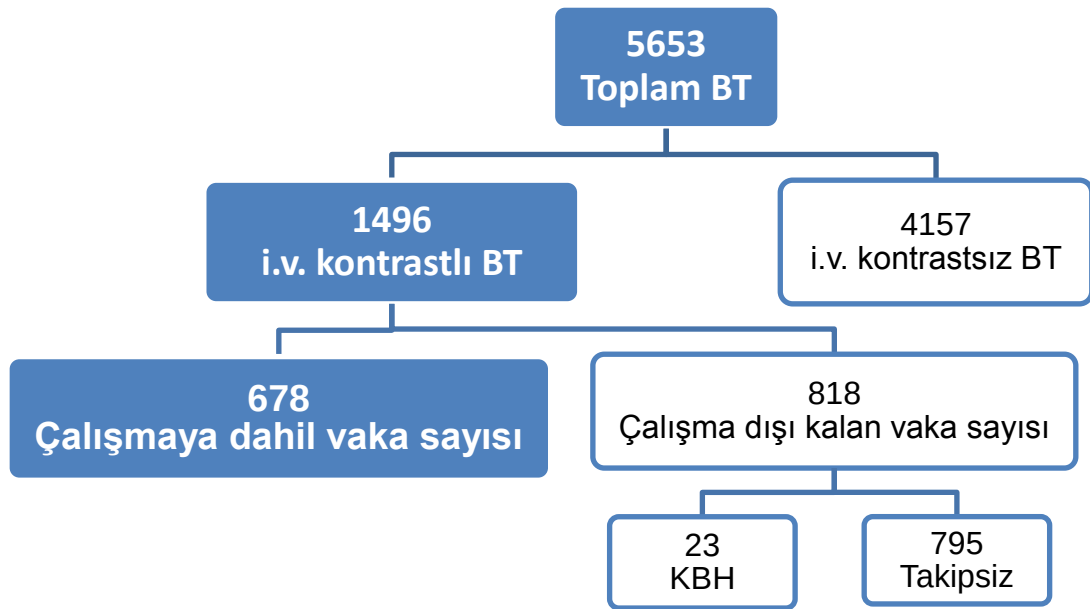
Genellikle idrar miktarında azalma görülmekle birlikte bu azalma oligüriye neden olmaz. KM verilmesinden önce böbrek fonksiyonları normal olan çok az hasta (<%1) diyalize ihtiyaç duyar. Diyaliz ihtiyacı olan hastalar genelde diğer hastalıkları nedeniyle hemodinamisi kötü olan hastalardır. Kontrast alımı sonrası diyalize girmeyi gerektiren ABH gelişen hastalarda hastane içi mortalite %36'ya yükselebilir (6).

Bilinen böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ise %10 oranında diyaliz gerektiren kalıcı böbrek yetmezliği gelişebilir (10).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma BT tetkiki için intravenöz kontrast madde verilen acil servis hastalarında KMN insidansını ve nefropati nedeni olabilecek risk faktörlerini, hastaların demografik özelliklerini, eşlik eden hastalıklarını, KMN önleyici tedavi alan ve almayan gruplar arasındaki KMN görülme oranındaki farklılığı, morbidite ve mortalite oranlarını tespit etmek amacıyla retrospektif olarak yapılmıştır.

1 Mayıs 2007 ile 30 Nisan 2008 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servisinde 16 yaşından büyük 5653 hastaya BT görüntülemesi yapılmıştır. Bu hastalardan 4157 tanesi i.v. kontrast madde almamıştır. Geri kalan 1496 hastaya BT görüntüleme için düşük ozmolariteli iohexsol (762 mosmol/kg.su) i.v. KM olarak kullanılmıştır. İntravenöz KM verilen 1496 vakanın 795'inin 24. saat takip kreatinin değeri alınmadığı ve 23 vaka da KBH hastası olup diyalize girmekte olduğu için toplam 818 vaka çalışma dışı bırakılmıştır. 678 vaka çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 : 1 Mayıs 2007 ile 30 Nisan 2008 tarihleri arasında bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılan hastaların akış şeması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 16 yaşından küçük olan hastalar,
- KBH tanısı olan ve diyalize giren hastalar,
- KM verilmesinden sonra ilk 24 saatte serum kreatinini değerlendirilmemiş hastalar.

Çalışmaya alınan 678 vakanın 24, 48 veya 72. saatte alınan en az iki kontrol kreatinin değeri mevcuttu. Bu hastalar için hasta kayıtlarından alınan bilgiler ile Ek 1 de gösterilen standart form doldurulmuştur.

Bazal kreatinin değeri < 1.2 mg/dl olan vakaların bazal kreatinin düzeyi normal, ≥ 1.2 mg/dl olan vakaların bazal kreatinin düzeyi bozuk olarak değerlendirildi.

24, 48, 72 ve 96. saat serum kreatinin değerleri analiz edildi. Serum kreatininin, bazal kreatinin değerine göre en az 0.5 mg/dl ve %25 artarak 1.2 mg/dl üzerinde olması “KMN” olarak tanımlandı.

Nefropati gelişen hastaların kreatinin değerinin 1.2 mg/dl altına düştüğü zamana kadar geçen süre “düzelme süresi” olarak tanımlandı.

“Modification of Diet in Renal Disease” eşitliğine göre GFH hesaplandı. Bazal ve en düşük GFH değerleri arasındaki farka bakılarak RIFLE kriterlerine göre böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesi belirlendi.

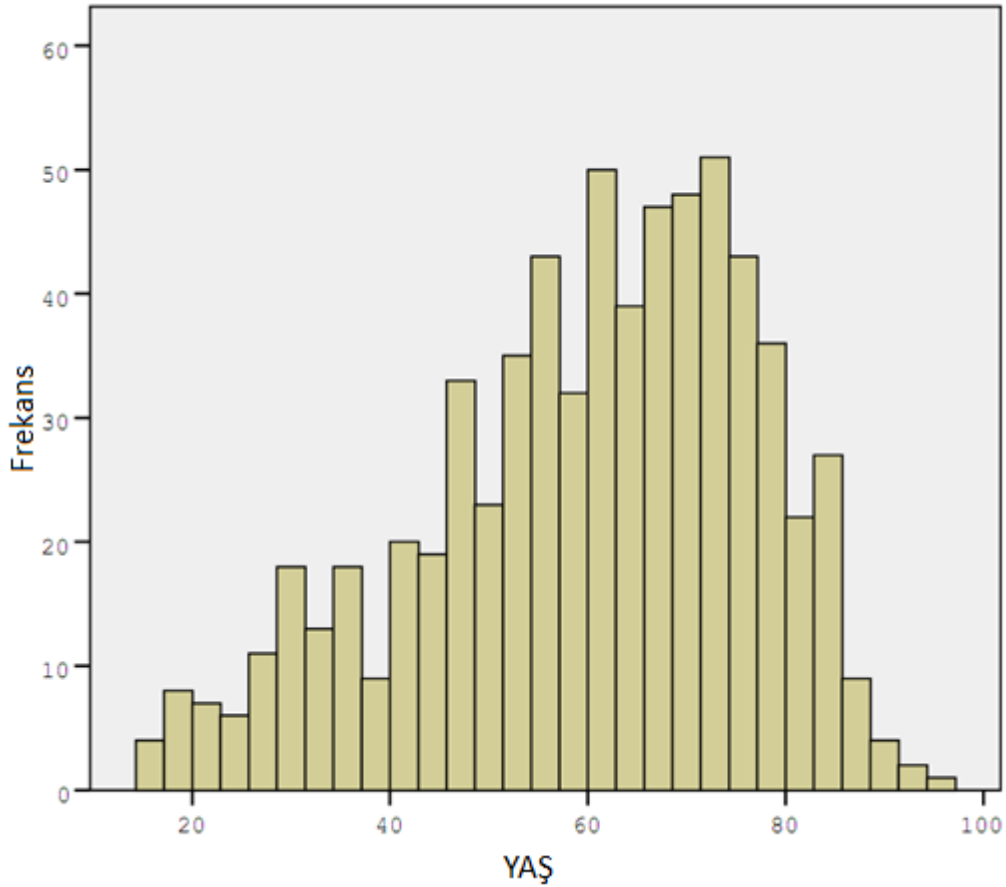
Kontrast madde nefropatisi insidansı, hasta karakteristikleri (yaş, cins), verilen KM miktarı, tetkik öncesi tanıları, son 72 saat içinde KM alıp almadıkları, eşlik eden komorbid durumlar (diyabet, önceden var olan renal hastalık, sepsis, hipotansiyon, hipertansiyon, anemi, konjestif kalp yetmezliği (KKY), dekompanse konjestif kalp yetmezliği (DKKY), miyokart enfarktüsü (MI), metastatik karsinom (Met.CA), non-metastatik karsinom (Non-met.CA), çoklu organ yetmezliği (ÇOY) ve nefrotoksik ilaç kullanımı), N-asetil sistein ve i.v. hidrasyonun koruyucu tedavi olarak uygulanma oranları, hemodiyaliz tedavisi uygulanma oranı, mortalite oranları, mortaliteyi arttıran faktörler ve tetkik sonrası tanıları belirlendi. Ayrıca hastanede ölen hastaların KM alımından sonraki yaşam süreleri tespit edildi.

Verilerin analizi SPSS 17.0 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler ise % şeklinde ifade edilmiştir. Bağımsız gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler bakımından anlamlı bir farkın olup olmadığı bağımsız grup sayısı 2 ise Mann Whitney, 2'den fazla ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirilmiştir. Kruskal Wallis testine göre farkın anlamlılığı halinde Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi yapılarak farkın kaynağı araştırılmıştır. Bağımsız değişkenler arasında kategorik karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher'in kesin testleri kullanılmıştır. KMN gelişimiyle risk faktörlerinin ilişkisi lojistik regresyon analizi ile incelendi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan 678 vakada yaş ortalaması 60 ± 16.8 olarak saptandı. Erkeklerde ortalama yaş 59.3 ± 16.6 , kadınlarda ortalama yaş 60.8 ± 17.1 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Şekil 4.1'deki histogramda vakaların yaş dağılımları görülmektedir. . Vakaların % 55.4'ü erkek ($n=376$), % 44.6'sı ($n=302$) ise kadındı.



Şekil 4.1 : Hastaların yaşa göre dağılımı

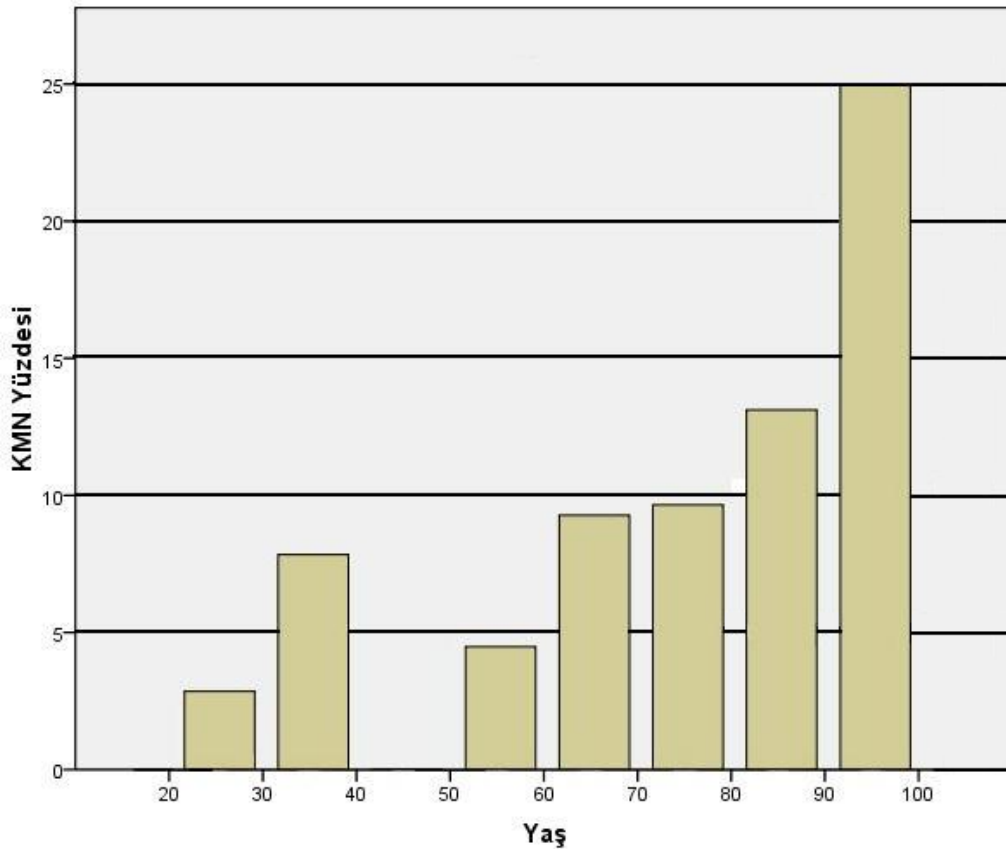
4.2 Kontrast Madde Nefropatisi Görülme Sıklığı

Çalışmaya alınan 678 vakanın 48'inde (%7.1) KMN gelişti. KMN gelişen 48 hastadan, 21'inde (%43.7) kreatinin normal sınırlara geri döndü.. 27 hastada (%56.3) bozukluk kalıcı oldu.

4.2.1 Kontrast Madde Nefropatisi Görülme Sıklığı ile Yaş ve Cinsiyet İlişkisi

Kontrast madde verilmesinden sonra kreatinin düzeyi artış göstermeyen 630 hastada ortalama yaş 59.4 ± 16.8 iken, KMN gelişen hastalarda ortalama yaş 67.7 ± 14.9 bulundu. KMN gelişen grupta daha yüksek bulunan yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Hastalar onar dilimlik yaş gruplarına ayrıldığında KMN gelişme oranları Şekil 4.2'de gösterilmektedir.



Şekil 4.2 : Yaş ve kontrast madde nefropatisi gelişme yüzdesi arasındaki ilişki

50-60 yaş grubunda %4.5 olan KMN görülme oranı, 60-70 yaş grubunda %9.3 idi. Görülme sıklığı 70-80 yaş grubunda %9.7, 80-90 yaş grubunda %13.1 ve 90-100 yaş grubunda %25 olarak bulundu.

Kontrast madde nefropatisi gelişip izlemde kreatinin düzeyi normal değerine dönen 21 vakada ortalama yaş 60.6 ± 17.2 , KMN gelişip kalıcı olan 27 vakada ortalama yaş 73.2 ± 10.2 olarak tespit edildi. KMN gelişip kalıcı olan vakalarda yaş ortalaması, geçici olanlara göre daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Tablo 4.1 KMN gelişimi ve yaş arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Tablo 4.1 : Kontrast madde nefropatisi ve yaş arasındaki ilişki

	Vaka Sayısı	Ortalama Yaş	Standart Sapma
KMN gelişmedi	630	59.4	16.8
KMN gelişti düzeldi	21	60.6	17.2
KMN gelişti düzelmedi	27	73.2	10.2
Toplam	678	60.0	16.8

376 erkek hastanın 27'sinde (%7.2) KMN gelişirken 302 kadın hastanın 21'inde (%7.0) KMN gelişmiş olup istatistiksel olarak KMN gelişme oranı açısından cinsiyet farkı anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

4.2.2 Kontrast Madde Nefropatisi Gelişim Zamanı

Kontrast madde verildikten sonra 24, 48, 72 ve 96. saat kreatinin değerlerinin hepsi ölçülen 235 vaka mevcuttu. Bu vakalardan 31'inde (%13.2) KMN gelişti. 31 vakanın 14'ünde (% 45) 24. saatte, 6'sında (% 19) 48. saatte, 4'ünde (%13) 72. saatte, 7'sinde de (%23) 96. saatte KMN tanımı ile uyumlu değişim gözlemlendi.

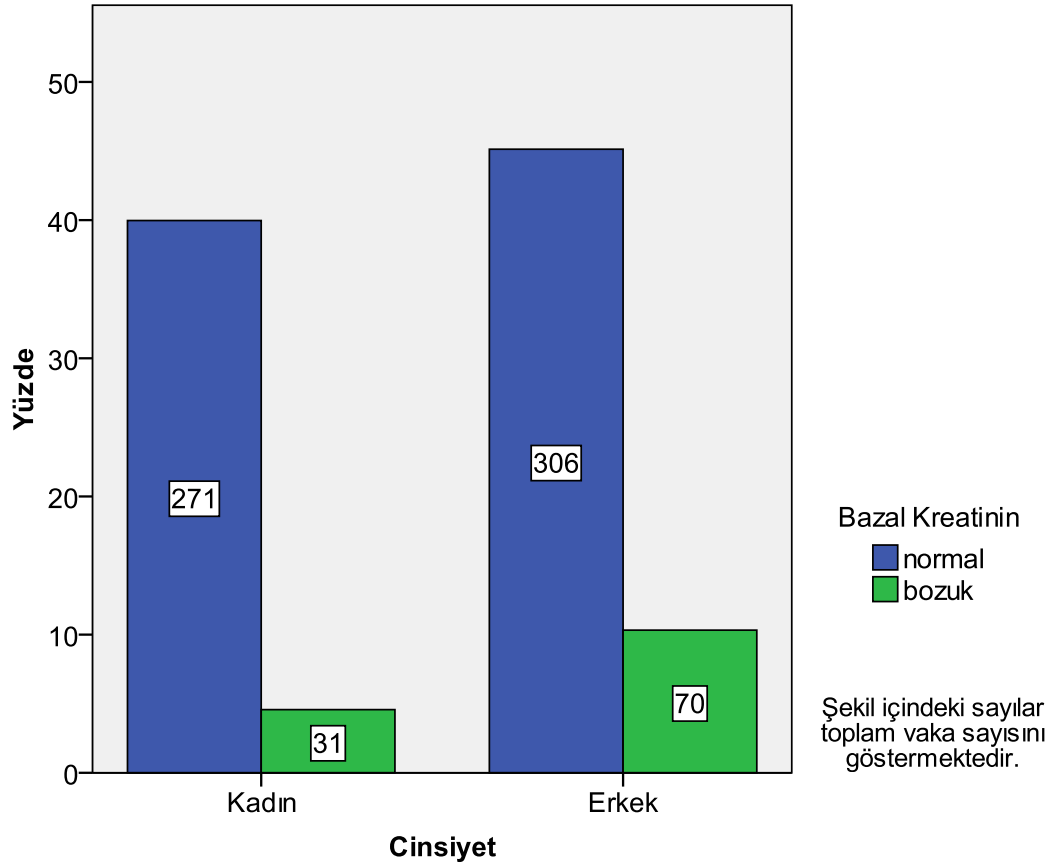
4.2.3 Bazal Kreatinin Değerine Göre Kontrast Madde Nefropatisi

Görülme Sıklığı

678 hastanın 577'sinde (%85) bazal kreatinin değeri normal (< 1.2 mg/dl) , 101'inde (%15) bazal kreatinin değeri yüksekti. Bazal kreatinin düzeyi normal vakalarda ortalama yaş 59 ± 17.2 ve bazal kreatinin düzeyi

yüksek olan vakalarda ortalama yaş 65 ± 13.8 olup, yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Bazal kreatinin değeri yüksekliği erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldü ($p < 0.05$) (Şekil 4.3). Bununla beraber cinsiyete göre KMN görülme sıklığında bir farklılık bulunmadı (erkek %7.2, kadın %7 KMN).



Şekil 4.3 : Bazal kreatinin değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Bazal kreatinin değeri normal olan 577 hastanın 34'ünde (%5.9) KMN gelişti. 18 (% 52.9) hastanın kreatinin düzeyi normale döndü. 16 (%47.1) hastada kalıcı KMN oluştu.

Bazal kreatinin değeri yüksek olan 101 hastanın 45'inde taburcu edildiklerinde serum kreatinini normal düzeye dönmüştü. Bazal kreatinin değeri yüksek olan 101 hastanın 14'ünde (%13.9) KMN gelişti. Bu

hastalardan 3'ünde (% 21.4) kreatinin normal değerine döndü. 11 vakada(%78.6) ise kalıcı KMN gelişti.

Bazal kreatinin düzeyi yüksek olan hastalarda KMN görülme oranı, bazal kreatinin değeri normal olanlara göre 2.4 kat daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Bazal kreatinin düzeyi normal olan hastalarda KMN düzelme oranı da, bazal kreatinin düzeyi yüksek olan hastalara göre 2.5 kat yüksek bulundu ($p<0.05$). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 : Kontrast madde nefropatisi (KMN) gelişen vakalarda bazal kreatinin düzeyine göre KMN görülme ve düzelme oranları

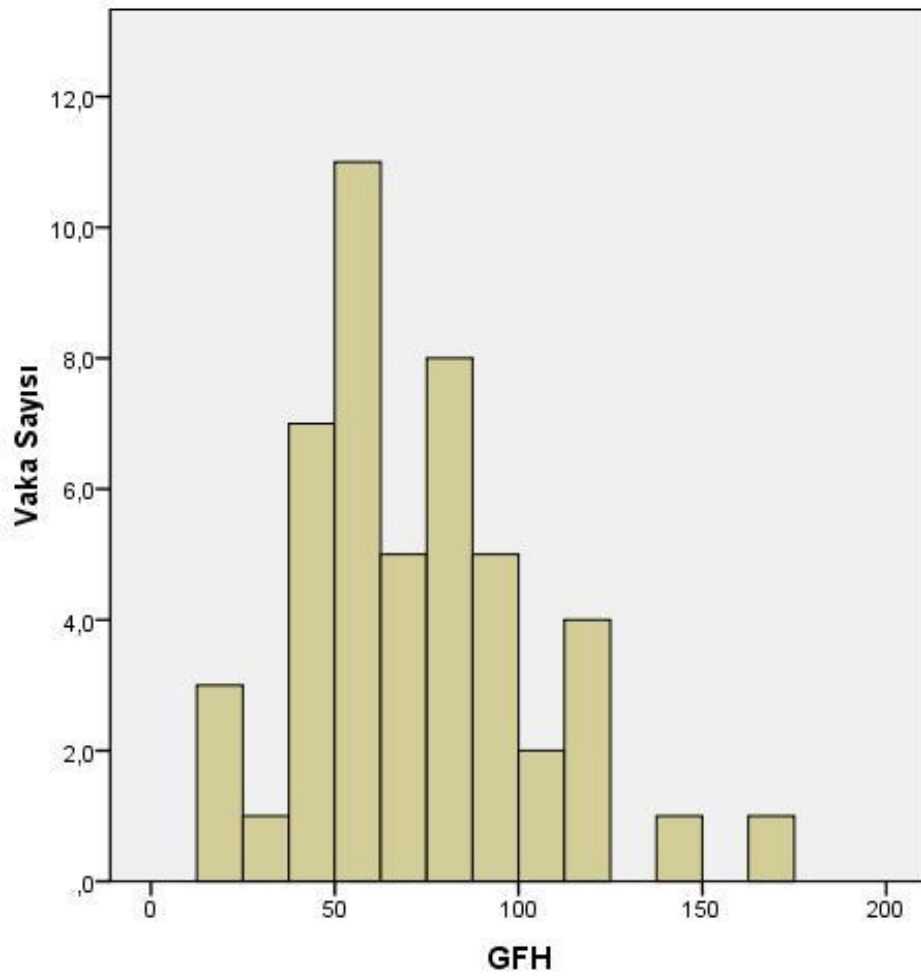
Bazal Kreatinin Değeri	Toplam Vaka Sayısı	KMN Gelişen Vaka Sayısı (Yüzdesi)	KMN Oluşup Düzelmeyen Vaka Sayısı	KMN Oluşup Düzelen Vaka Sayısı	KMN Düzeltme Oranı
Normal	577	34(%5.9)	16	18	%53
Yüksek	101	14(%13.9)	11	3	%21

4.2.4 Bazal Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Kontrast Madde

Nefropatisi Görülme Sıklığı

Çalışmaya alınan 678 vakada ortalama GFH 94.8 ± 42.9 ml/dak olarak saptandı. Bazal kreatinin düzeyi normal 577 vakada ortalama GFH 103.8 ± 39.8 ml/dak idi. Bazal kreatinin düzeyi yüksek olan 101 vakada bazal ortalama GFH 44 ± 16.2 ml/dak idi.

Bazal GFH değerinin 40-90 ml/dak olduğu aralıkta KMN gelişen vaka sayısının daha fazla olduğu görülmektedir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 : Kontrast madde nefropatisi gelişen hastaların glomerüler filtrasyon hızı dağılımı

Kontrast madde nefropatisi gelişmeyenlerde bazal GFH ortalaması 96.5 ± 43.2 ml/dak, KMN gelişenlerde bazal GFH değeri ortalaması 72.4 ± 31 ml/dak olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). 21 (%3.1) vakada kreatinin değerindeki bozukluk düzeldi, 27 (%4) vakada KMN kalıcı oldu. KMN gelişip kreatinin değeri normale dönen grupta ortalama bazal GFH değeri 82.4 ± 21 ml/dak, kreatinin değeri normale dönmeyenlerde ortalama bazal GFH değeri 64.7 ± 35.4 ml/dak idi. KMN sonrası kreatinin değeri normale dönen hastaların bazal GFH değerleri normale dönmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 : Kontrast madde nefropatisi ve glomerüler filtrasyon hızı ilişkisi

	Vaka Sayısı	Ortalama GFH ml/dak/1.73 m ²	Standart Sapma
KMN gelişmedi	630	96.5	43.2
KMN gelişti düzeldi	21	82.4	21
KMN gelişti düzelmedi	27	64.7	35.4
Toplam	678	94.8	42.9

678 vakanın 561'inin bazal GFH değeri ≥ 60 ve üstü, 117'sinin bazal GFH değeri < 60 'dı. Bazal GFH değeri < 60 olan hastaların 17'sinde (%14,5) KMN gelişirken, bazal GFH değeri ≥ 60 olan hastaların 31'inde (%5.5) KMN gelişti. Bazal GFH değeri < 60 ml/dak olan grupta ≥ 60 ml/dak olan gruba oranla KMN görülme sıklığı 2.6 kat artmıştı ($p<0.05$).

Bazal GFH değeri < 60 olan grupta KMN gelişen 17 vakanın 3'ü (%17.6) düzelirken, bazal GFH değeri ≥ 60 olan grupta KMN gelişen 31 vakanın 18'i (%58.1) düzeldi. Bazal GFH değeri ≥ 60 ml/dak olan grupta bazal GFH değeri < 60 ml/dak olan gruba oranla KMN düzelme oranı 3.3 kat yüksekti ($p<0.05$).

Bazal GFH değeri < 60 olan grupta ortalama yaş 68.7 ± 13.1 , bazal GFH değeri ≥ 60 olan grupta ortalama yaş 58.2 ± 17 bulundu. Bazal GFH değeri < 60 ml/dak olan hastaların ortalama yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$).

Bazal GFH değeri < 60 olup KMN gelişen hastaların ortalama yaşı 75.8 ± 8.6 , KMN gelişmeyen hastaların ortalama yaşı 67.5 ± 13.4 idi. Bazal GFH değeri < 60 ml/dak olan grupta KMN gelişen hastalar KMN gelişmeyenlere göre daha yaşlıydı ($p<0.05$). KMN gelişip düzelenlerin yaş ortalaması 76.7 ± 5.5 , KMN düzelmeyenlerin yaş ortalaması 75.6 ± 9.3 idi ($p>0.05$ - Tablo4.4)

Tablo 4.4 : Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dak'dan düşük veya yüksek olan grupların kontrast madde nefropatisi gelişme ve düzelme oranları açısından karşılaştırılması

	GFH < 60 ml/dak/1.73 m ²			GFH ≥ 60 ml/dak/1.73 m ²		
	Yaş Ort.	Vaka Sayısı	Vaka %	Yaş Ort.	Vaka Sayısı	Vaka %
KMN Gelişti	75,8±8.6	17	14,5	63,2±15.8	31	5,5
KMN Düzeldi	76,7±5.5	3	17,6	57,9±17	18	58,1
KMN Düzelmedi	75,6±9.3	14	82,4	70,46±10.8	13	41,9
KMN Gelişmedi	67,5±13.4	100	85,5	57,9±17	530	94,5

Bazal GFH değeri ≥ 60 olan grupta KMN gelişenlerin ortalama yaşı 63.2±15.9, KMN gelişmeyenlerin ortalama yaşı 57.9±17 idi. Bazal GFH değeri ≥ 60 ml/dak olan grupta KMN gelişenler ve gelişmeyenler arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). KMN gelişip düzelenlerin ortalama yaşı 57.9±17, düzelmeyenlerin ortalama yaşı 70.5±10.8 idi. Bazal GFH değeri ≥ 60 ml/dak olan grupta KMN gelişip düzelenler, KMN düzelmeyenlere göre daha gençti (p< 0.05).

4.2.5 Böbrek Fonksiyonlarının Etkilenme Derecesi ile Yaş İlişkisi

Kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda bazal ve en düşük GFH değerleri arasındaki değişim ile yaş arasındaki ilişkiye bakıldığında; %25-50 arasında azalan 23 (%47.9) hasta, %50-75 arasında azalan 15 (%31.3) hasta ve %75 den fazla azalan 10 (%20.8) hasta mevcuttu. GFH %25-50 arasında azalanlarda ortalama yaş 63.6±17.4 ,%50-75 arasında azalanlarda ortalama yaş 71.9±10.9 ve %75 den fazla azalanlarda ortalama yaş 70.7±12.3 olarak tespit edildi. Böbrek fonksiyonlarının etkilenme derecesi ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

4.3 Kontrast Madde Nefropatisi Gelişimine Neden Olabilecek Diğer Risk Faktörleri

4.3.1 Diyabet Mellitus ve Hipertansiyon

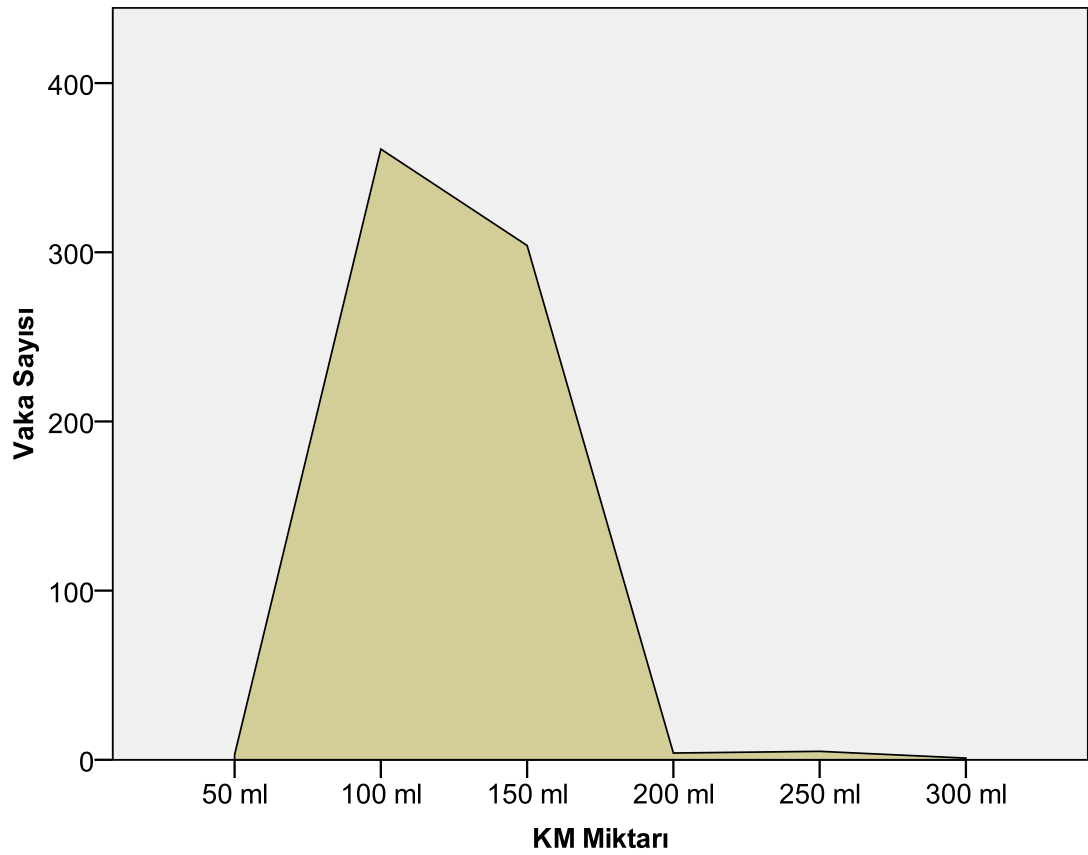
Çalışmaya alınan 678 vakanın 131'inde (%19.3) DM mevcuttu. 131 DM tanısı olan vakanın 124'ünde (%94.7) KMN gelişmedi, 7'sinde (%5.3) KMN gelişti. DM tanısı olan ve olmayan gruplar arasında KMN gelişme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Kontrast madde nefropatisi bu vakaların 1'inde (%14.3) geçici; 6'sında (%85.7) ise kalıcı oldu ($p>0.05$). DM grubundaki hastaların %19.1'inde bazal kreatinin değeri bozuktu. DM tanısı olup KMN gelişmeyen hastaların ortalama GFH değeri 85.8 ± 39.9 ml/dak, KMN gelişenlerin ortalama GFH değeri ise 74.9 ± 43.7 ml/dak olarak tespit edildi ($p>0.05$). DM tanısı olup KMN gelişen hastaların ortalama yaşı 71 ± 9.5 ; KMN gelişmeyenlerin ortalama yaşı 67.6 ± 11.3 olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

678 vakanın 257'sinde (%38) hipertansiyon (HT) mevcuttu. HT tanısı olan hastalarda %8.2, HT tanısı olmayan hastalarda % 6.4 oranında KMN belirlendi ($p>0.05$). HT tanısı olup KMN gelişen vakaların 9'unda (%42.9) KMN düzeldi, 12'sinde (%57.1) KMN kalıcı oldu ($p>0.05$). HT grubundaki hastaların %19.1'inde bazal kreatinin değeri yüksekti. HT tanısı olup KMN gelişmeyen hastaların ortalama GFH değeri 82.7 ± 33.4 ml/dak, KMN gelişenlerin ortalama GFH değeri ise 74.8 ± 30.8 ml/dak olarak tespit edildi ($p>0.05$). HT tanısı olup KMN gelişen hastaların ortalama yaşı 72 ± 8.3 ve KMN gelişmeyenlerin ortalama yaşı 68 ± 10.7 idi ($p>0.05$).

DM tanısı olanların diğer risk faktörü sayısı ortalama 2 iken, HT tanısı olanların 1.7 idi.

4.3.2 Kontrast Madde Miktarı

Kontrast madde nefropatisi gelişmeyen ve gelişen hastalarda aynı miktarda, ortalama 110 ml i.v. ioheksol KM olarak kullanılmıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 : Hastaların aldıkları kontrast madde miktarına göre dağılımları

4.3.3 Tekrarlayan Kontrast Madde Uygulamaları

9 hastaya 72 saat içerisinde tekrar KM verildi. Hiçbirinde KMN gelişmedi. 9 hastanın 72 saat içerisinde aldığı ortalama KM miktarı 214 ml idi. Son 72 saatte tekrar KM alanların ortalama yaşı 50 ± 23.8 , almayanların ortalama yaşı 60 ± 16.7 idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Son 72 saatte KM alan hastaların minimum GFH değeri 88 ml/dak ve ortalama GFH değeri 144 ± 48.4 ml/dak bulundu.

4.3.4 Kontrast Madde Verilmesinden Önce Bilinen Diğer Risk Faktörleri

Hastalarda i.v. KM dışında KMN gelişimine neden olabilecek sık görülen risk faktörleri incelendiğinde; bir ve daha fazla nefrotoksik ilaç kullanan 536 (%79.1), HT tanısı olan 257 (%37.9), metastatik CA tanısı olan 136 (%20.1), DM tanısı olan 131 (%19.3) ve KKY tanısı olan 69 (%10.2) vaka

tespit edildi. Yukarıdaki sıraya göre KMN görülme oranları %7.8, %8.2, %2.9, %5.3, ve %17.4 olarak tespit edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 : Kontrast madde nefropatisi gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörleri ve KMN yüzdesi.

RİSK FAKTÖRÜ	VAKA SAYISI	VAKA YÜZDESİ	KMN GELİŞEN VAKA SAYISI	KMN YÜZDESİ
Nefrotoksik İlaç Kullanımı	536	79.1	42	7.8
Hipertansiyon	257	37.9	21	8.2
Metastatik Karsinom	136	20,1	4	2.9
Diyabet Mellitus	131	19.3	7	5.3
GFH< 60 ml/dak	117	17.3	17	14.5
Konjestif Kalp Yetmezliği	69	10.2	12	17.4
Anemi	24	3.5	2	8.3
Non-metastatik Karsinom	19	2,8	0	0
Dekompanse Konjestif Kalp Yetmezliği	14	2.1	7	50
Hipotansiyon	13	1.9	2	15.4
Miyokard İnfarktüsü	12	1.8	5	41.7
Sepsis	9	1.3	6	66.7
Çoklu Organ Yetmezliği	5	0.7	4	80

Kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda ortalama risk faktörü sayısı 2.8, KMN gelişmeyenlerde ortalama risk faktörü sayısı 1.9 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Hastaların risk faktörü sayısı ve KMN gelişme oranları arasındaki ilişki incelendiğinde; hiç risk faktörü olmayan 60 hastanın 2'sinde (%3.3), bir risk faktörü olan 210 hastanın 11'inde (%5.2), iki risk faktörü olan 198 hastanın 8'inde (%4), üç risk faktörü olan 134 hastanın 15'inde (%11,2), dört risk

faktörü olan 53 hastanın 5'inde (%9.4), beş risk faktörü olan 15 hastanın 2'sinde (%13.3), altı risk faktörü olan 6 hastanın 4'ünde (%66.7) ve yedi risk faktörü olan 2 hastanın 1'inde (%50.0) KMN gelişti. Risk faktörü sayısı arttıkça KMN görülme sıklığı belirgin olarak arttı ($p<0.05$).

Çalışmaya alınan 678 vakanın hipotansiyon, DKKY, KKY, anemi, DM, MI, sepsis, met. CA, non-met. CA, HT, nefrotoksik ajan kullanımı ve çoklu organ yetmezliği (ÇOY) olarak tespit edilen risk faktörleri açısından yapılan univariate analizde; DKKY, KKY, MI, sepsis ve ÇOY vakalarında nefropati gelişme riski açısından anlamlı yükseklik tespit edildi. Bu değişkenlere GFH <60 ve yaş ilave edilerek multivariate analiz yapıldı. ÇOY'de 30 kat, sepsiste 10 kat, DKKY'de 8 kat, MI'da 5 kat ve GFH < 60 olan grupta 2 kat artmış KMN riski tespit edildi.

4.3.5 Bilgisayarlı Tomografi Sonrası Tanılar

Tablo 4.6'da BT çekimi için i.v. KM verilen hastaların tetkik sonrası tanıları ve bu tanılara göre KMN gelişme yüzdeleri gösterilmiştir.

Bilgisayarlı tomografi sonrası tanı 146 (%21.5) vakada SVO ve 136 vakada (%20) metastatik CA idi. 104 (%15.3) vakada tetkik öncesi ön tanı ile ilgili patolojik bulgu elde edilemedi. BT bulguları normal olarak değerlendirildi. SVO olan hastaların 10'unda (%6.8) KMN gelişti. KMN gelişenlerde ortalama GFH 97.3 ± 33.4 ml/dak, ortalama yaş 71 ± 11.6 idi. 4'ünde DM mevcuttu. KMN gelişmeyen 136 hastada ortalama GFH 89.2 ± 29.9 ml/dak, ortalama yaş 64.7 ± 13.5 idi. 34'ünde DM mevcuttu. SVO tanısı olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında, ortalama GFH değeri açısından istatistik olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Metastatik CA tanısı olan hastaların 4'ünde (%2.9) KMN gelişti. KMN gelişenlerde ortalama GFH 55.6 ± 29.8 ml /dak, ortalama yaş 72.8 ± 7.4 idi. Metastatik karsinomu olan KMN gelişen gruptaki ortalama GFH değeri, olmayan grupta KMN gelişenlerin ortalama GFH değerine göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.05$). Hiçbiri diyabetik değildi. KMN

gelişmeyen 132 hastada ortalama GFH 112.7 ± 57.5 ml/dak, ortalama yaş 60.6 ± 15.5 idi. 20'sinde DM mevcuttu.

Tablo 4.6 : Bilgisayarlı tomografi sonrası tanılar ve kontrast madde nefropatisi gelişme oranları

TETKİK TANISI	VAKA SAYISI	NEFROPATİ GELİŞEN VAKA SAYISI	NEFROPATİ YÜZDESİ
Serebro Vasküler Olay	146 (%21.5)	10	6.8
Metastatik CA	136 (%20)	4	2.9
Normal Tomografi Bulguları	104 (%15.3)	8	7.7
Obstrüksiyon	51 (%7.5)	3	5.9
Pulmoner Tromboemboli	40 (% 5.9)	4	10
Pnömoni	34 (%5)	4	11.8
Pankreatit	27 (%4)	1	3.7
Kolelitiazis- kolanjit	27 (%4)	2	7.4
Aort Anevrizması	16 (%2.4)	1	6.3
Konjestif Kalp Yetmezliği	15 (%2.2)	1	6.6
Mezenterik Ven Oklüzyonu	13 (%1.9)	4	30.8
Perforasyon	12 (%1.8)	4	33.3
Akut apandisit	11 (%1.6)	1	9.1
Taş +/- Hidro Üretero Nefroz	8 (%1.2)	0	0
Pelvik kırık	6 (%0.9)	0	0
Rüptüre aort anevrizması	4 (%0.6)	0	0
İntra-abdominal apse	4 (%0.6)	0	0
Kosta kırığı	4 (%0.6)	1	25
Divertikülit	3 (%0.4)	0	0
Kolit	3 (%0.4)	0	0
Renal arter trombozu	3 (%0.4)	0	0
Nekrotizan fasiit	2 (%0.3)	0	0
Dalak enfarktı	2 (%0.3)	0	0
Arter oklüzyonu	2 (%0.3)	0	0
Bronşiektazi	2 (%0.3)	0	0
Apse	2 (%0.3)	0	0
Kavernöz sinüs trombozu	1 (%0.1)	0	0
Renal yaralanma	1 (%0.1)	0	0
Küçük hava yolu hastalığı	1 (%0.1)	0	0
Yüz kemiklerinde kırık	1 (%0.1)	0	0
Rüptüre Hepatoselüler CA	1 (%0.1)	0	0
Pelvik inflamatuvar hastalık	1 (%0.1)	0	0
Piyelonefrit	1 (%0.1)	0	0
Santral Behçet hastalığı	1 (%0.1)	0	0
Karaciğer laserasyonu	1 (%0.1)	0	0

Bilgisayarlı tomografi bulguları normal olan 104 hastanın 8'inde (%7.7) KMN gelişti. KMN gelişen 3 hasta öldü. Ölüm nedenleri septik şok, SVO ve DKKY idi. Yaşayan 5 hastada da BT bulguları normal olmakla beraber KMN gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörleri mevcuttu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 : Bilgisayarlı tomografi bulgusu normal olarak değerlendirilip kontrast madde nefropatisi gelişen hastaların risk faktörleri

VAKA NUMARASI	RİSK FAKTÖRLERİ
1	74 yaş, MI
2	Multiple myelom, bazal kreatinin bozukluğu (1.57 mg/dl)
3	SVO, bilinç bulanıklığı, oral alım bozukluğu
4	Multiple travma, kanama, hipotansiyon
5	Ateşli silah yaralanması, kanama, hipotansiyon

4.4 Kontrast Madde Nefropatisi Önleyici Tedaviler

Tedavi olarak 501 hastaya (%73,9) i.v. hidrasyon, 44 hastaya (%6,5) NAC verildi. 9 hastaya (%1,3) diyaliz ve 1 hastaya (%0.1) hemofiltrasyon yapıldı.

Hidrasyon alan 501 hastanın 37'sinde (%7,4) KMN gelişirken hidrasyon almayan 177 hastanın 11'inde (%6,2) KMN gelişti. Hidrasyon alan ve almayan gruplar arasında KMN görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). KMN gelişen 48 hastanın 37'si (%77.1) hidrasyon almıştı. Bu hastaların 18'inde (%48.6) KMN düzeldi, 19'unda (%51.4) düzelmedi. Hidrasyon alan hastalardan KMN düzelenlerin GFH ortalaması 79.6 ± 21 ml/dak, düzelmeyenlerin 65.6 ± 40.4 ml/dak bulundu ($p<0.05$).

N-asetil sistein alan 44 hastanın 9'unda (%20,5) KMN gelişirken NAC almayan 634 hastanın 39'unda (%6,2) KMN gelişti. NAC alan hasta grubunda KMN insidansı anlamlı oranda artmış bulundu ($p<0.05$). KMN

gelişen 48 hastanın yalnız 9'una NAC tedavisi verilmişti. 9 hastanın 3'ünde KMN düzeldi, 6'sında düzelmedi. NAC alan hastaların ortalama bazal GFH değeri 56 ± 29.8 ml/dak iken NAC verilmeyen hasta grubunun ortalama GFH değeri 97.5 ± 42.3 ml/dak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Çalışmaya alınan hiçbir hastaya profilaksi amacıyla hemodiyaliz yapılmadı. Sadece KMN gelişen hastalara hemodiyaliz veya hemofiltrasyon yapıldı. Bazal kreatinin yüksekliği olmayan 577 hastanın 2'si (%0.3) hemodiyalize girerken, bazal kreatinin yüksekliği olan 101 hastanın 7'si (%6.9) hemodiyalize girmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hemodiyalize giren hastaların hepsinde KMN kalıcı oldu.

Bazal GFH değeri < 60 ml/dak olan 117 vakanın 91'i (%77.8) hidrasyon ve 25'i (%21.4) NAC tedavisi aldı. Bu hastalardan 7'si (%6) hemodiyalize girerken, 1'ine (%0.9) hemofiltrasyon yapıldı.

4.5 Kontrast Madde Nefropatisi Düzeltme Oranları

Kontrast madde nefropatisi gelişen 48 hastadan, 21'inde (%43.7) izlemde kreatinin normal değerine düştü. 27 (%56.3) hastada kreatinin değerindeki yükselme kalıcı oldu.

GFH değeri %25-50 azalan grupta 15 hastada (%65), %50-75 azalan grupta 4 hastada (%26.7) ve %75'ten fazla azalan grupta 2 hastada (%20) KMN düzelmişti ($p < 0.05$).

4.5.1 Kontrast Madde Nefropatisi Düzeltme Oranı ile Kontrast Madde Nefropatisi Gelişim Süresi Arasındaki İlişki

24 ile 96. saat arasındaki 4 kreatinin değeri mevcut olan 235 hasta incelendi. Kontrast madde nefropatisi gelişim zamanı 24. saat olanlardan 8 vaka (%57.1), 48. saat olanlardan 2 vaka (%33.3), 72 saat olanlardan 1 vaka (%25) ve 96. saat olanlardan 1 vaka (%14.3) düzeldi. KMN gelişme süresinin uzaması ile KMN düzeltme olasılığının azalması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$ - Tablo 4.8)

Tablo 4.8 : Kontrast madde gelişme zamanı ve düzelme ilişkisi

KMN Gelişim Zamanı	Düzelen Vaka Sayısı	Düzelen Vaka Yüzdesi
24. saat	8	57,1
48. saat	2	33,3
72. saat	1	25
96.saat	1	14,3

4.6 Kontrast Madde Nefropatisi Düzeltme Süresi ve Kontrast Madde Nefropatisi Düzeltmesini Etkileyen Diğer Faktörler

Kontrast madde verilmesinden sonra KMN gelişip kreatinin düzeyi izlemde normale dönen 21 hastanın düzeltme süresi; 7'sinde (%33.3) 24 saat, 8'inde (%38.1) 24-48 saat, 4'ünde (%19) 48- 72 saat, 1'inde (%4.8) 72-96 saat ve 1'inde (%4.8) 96-120 saat olarak tespit edildi. Ortalama düzeltme süresi 2.1 gündü.

Ortalama yaş, kreatinin değeri 24 saatte düzelenlerde 47.6 ± 16.8 , 24-48 saatte düzelenlerde 62.9 ± 15.7 , 48-72 saatte düzelenlerde 69.5 ± 9 , 72-96 saatte düzelenlerde 75 ve 4-5 günde düzelenlerde 83 idi. Yaş artışıyla birlikte düzeltme süresinin de uzaması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$ - Tablo 4.9)

Tablo 4.9 : Kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda düzeltme süreleri ile yaş arasındaki ilişki

Düzelme Süresi	Yaş Ortalaması	Standart Sapma	Vaka Sayısı	Vaka Yüzdesi
İlk 24 saat	47.6	16.8	7	33.3
24-48 saat (1-2 gün)	62.9	15.7	8	38.1
48-72 saat (2-3 gün)	69.5	9.0	4	19.0
72-96 saat (3-4 gün)	75.0	-	1	4.8
96-120 saat (4-5 gün)	83.0	-	1	4.8
Toplam	60.6	17.2	21	100.0

KMN gelişip kreatinin değeri normale dönen grupta ortalama bazal GFH 82.4 ± 21 ml/dak ve kreatinin değeri normale dönmeyenlerde ortalama bazal GFH 64.7 ± 35.4 ml/dak olup, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

4.7 Kontrast Madde Nefropatisi Düzelmeyen Hastalarda İzlem

Kontrast madde nefropatisi gelişip düzelmeyen 27 vakanın tümünün öldüğü belirlendi. Ölüm 27 vakanın 21'inde(%77.8) ilk bir ay içinde görüldü.

5. TARTIŞMA

Kontrast madde nefropatisi, klinik pratikte karşımıza sık çıkan bir problemdir. Son otuz yılda tanı ve tedavide KM kullanımının artmasıyla KMN, hastanede edinilen ABH'nin en sık üçüncü nedeni haline gelmiştir (10).

Kontrast madde nefropatisi gelişimi, hastaya ait risk faktörleriyle birlikte, kullanılan KM'nin fiziksel, kimyasal özellikleri ve miktarına bağlıdır. KMN gelişen hastaların tedavileri, kronik hemodiyaliz ihtiyacı, uzamış hastane kalış süresi, cerrahi veya önleyici yaklaşımların uygulanmasının gecikmesi, kronik hemodiyaliz ihtiyacı ve/veya yoğun bakım takipleri gibi önemli miktarda sosyal ve ekonomik yükü ve hatta artmış mortalite riskini beraberinde getirmektedir.

Yaş artışı ile beraber KMN görülme sıklığı artar. Bununla beraber KMN riskinin belirgin olarak arttığı kesin olarak belirlenmiş bir yaş sınırı yoktur. Literatürde 60-75 yaş aralığındaki hastalarda riskin arttığı gösterilmiştir. Birçok skorlamada 75 yaş üzeri risk faktörü olarak kabul edilmiştir (55, 93, 94). Bu çalışmada yaş arttıkça KMN görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir. 60-70 yaş grubunda KMN oranı, 50-60 yaş grubuna göre belirgin artış gösterip 2 katına çıkmıştır. Bu nedenle 60 yaş üzerindeki hastalarda, özellikle diğer risk faktörleri de mevcutsa KMN riski açısından daha dikkatli olunmalıdır. Çalışmaya alınan hastalardan 30-40 yaş grubunda olanlarda da KMN oranı beklenmeyen bir yükseklik gösterdi. Bunun nedeni, bu yaş grubundaki hastaların, diğer risk faktörleri de olmamasına rağmen, sayıca az ve dehidrate olmalarıdır. 3 vakada genel vücut travması ve bir vakada bulantı kusma mevcuttu. 4 hastada da yeterli hidrasyon sonrası 24-48 saatte KMN düzeldi.

Kontrast madde nefropatisi gelişmeyen hastaların yaş ortalaması ile KMN gelişip düzelen hastaların yaş ortalaması birbirine çok yakındı. KMN kalıcı olan hastalardaki yaş ortalaması ise çok daha yüksekti. Üstelik yaş arttıkça düzelme süresinin de uzadığı görüldü. Literatürde KMN düzelme oranı ve süresi ile yaş arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Ancak ABH'de böbrekte yenilenme yeteneğinin bozulmasına ve

komorbidetelerin artışına bağılı olarak yaş arttıkça düzelme oranının düştüğü bilinmektedir. Bir meta-analizde altmış beş yaşın üzerinde ABH olan hastaların düzelme oranının %28 daha az olduğı gösterilmiştir (95).

Literatürde kadınlarda KMN daha yüksektir (70). Bu durum kadınların trombositlerinin agregasyona yatkın olması (96), overyen hormonların böbrek yetmezliğı oluşumundaki etkisi (97) ve kadınların vücut yüzey alanının küçük olması (98) gibi faktörlerle açıklanmaktadır. Fakat bu çalışmada KMN gelişme sıklığı açısından cinsiyet farkı bulunmadı. Çalışmadaki erkek hastalarda bazal kreatininin değeri daha yüksek olması, KMN sıklığını arttırarak kadın cinsiyet ile yakın oranlarda görölmesine neden olabilir.

Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, KM cinsi, miktarı ve uygulama yolu, verilen tedavi şekli ve oranları farklı olduğı için her çalışmada bulunan KMN oranı da farklıdır (6). Literatürde acil servis hastalarında KMN riskini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Acil serviste tetkikler, acele ve hızlı yapılır. Çoğunlukla hastalara yeterli koruyucu tedavi uygulayacak zaman yoktur. Üstelik birçok hastada hayati tehlike söz konusu olduğundan KMN riski daha az önemsenir. KM verilen hastalar genellikle daha yaşlıdırlar ve kormobiditeleri daha fazladır (99, 100). Yaşlandıkça bazal GFH azalır. Oral alım bozukluğına bağılı gelişen dehidratasyon GFH'ın daha fazla düşmesine neden olur. Kardiyak kapasitenin düşük olduğı hastalarda bilinen tek etkili koruyucu tedavi olan hidrasyonun yeterli miktarda yapılması her zaman mümkün değildir. Serebro vasküler hastalık ve beyin ödemi gibi durumlarda uygulanan sıvı kısıtlaması yeterli hidrasyona engel olur. Genç hasta grubunda bile özellikle kusma ve ishalin eşlik ettiğı gastrointestinal sistemi ilgilendiren hastalıklarda dehidratasyon oluşabilir. Travma hastalarında hipovolemi ve miyoglobiniye bağılı böbrek fonksiyonları etkilenir. Tetkik ve tedavi için kullanılan birçok ilaç nefropatiye neden olur. Yukarıda bahsedilen nedenlerle acil servis hastalarında gelişen nefropatiyi sadece KM'ye bağlamak ve gerçek KMN riskini ortaya koymak zordur (18). Bu çalışmayı planlarken yüksek risk faktörlerine sahip acil servis hastalarında KM verilimi ile oluşan nefropatiyi de belirlemenin önemli olduğunu düşünüyorduk. Daha

yüksek KMN oranları bekliyorduk. Halbuki bu çalışma sonucunda KMN oranlarını, daha önce yapılan çalışmaların düşük riskli hasta grubunda görülen KMN oranlarına daha yakın bulduk (6). Çalışmaya alınan vakalarda KMN görülme sıklığı % 7.1 idi. Bu çalışmada literatüre göre düşük bulduğumuz KMN oranlarını birçok faktöre bağlayabiliriz. Bu hastaların ortalama bazal GFH değerleri yüksekti, RIFLE kriterlerine göre GFH'daki etkilenme vakaların yarıya yakın bir kısmında evre 1 (%25-50) idi, ortalama risk faktörü sayısı 1.9 olup beklenenden düşüktü. Kullanılan KM miktarı azdı. 72 saat içinde tekrar KM uygulaması az vakada görüldü. Hastaların %73'ü KM öncesi hidrasyon aldı, en az 2 saat boyunca hidrasyonları devam etti. KM uygulaması ve nefropati yapacak diğer risk faktörlerine rağmen, bazal kreatinin düzeyi yüksek olan hastaların kreatinin düzeylerinin daha fazla yükselmesini beklerken, neredeyse yarıya yakınında taburcu oldukları sırada kreatinin düzeyleri normal değerlere döndü. Bu hastaların çoğunda oral alım bozukluğuna, bir kısmında da volüm kaybına bağlı dehidratasyon mevcuttu. Bu değişiklikler kısa süreli olduğu için hidrasyona iyi cevap verdi. Çalışmaya intraarteriyel kontrast uygulanan hastaların alınmamış olması da KMN oranlarının düşüklüğünün bir başka nedeni olabilir.

Kontrast madde nefropatisinin %45'i ilk 24 saatte, %64'ü ilk 48 saatte ve %77'si ilk 72 saatte meydana gelmiştir. Büyük oranda KMN'nin ilk 24-72 saatte görülmesi literatür ile uyumluydu (48). Fakat %23 gibi yüksek bir oranda da 96. saatte KMN oluştu. Birçok çalışmada en fazla riskin görüldüğü 72. saatten sonra takip yapılmaması bu saatten sonra gelişen KMN tanılarının gözden kaçmasına neden olmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan KMN gelişip düzelenlerin ortalama düzelme süresi 2.1 gün olup, literatürde düzelme süresi 7-14 gün olarak ifade edilmiştir (48, 91). Çalışmaya dahil hastaların RIFLE kriterlerine göre böbrek fonksiyonlarındaki etkilenme düzeyi düşüktü. Literatürdeki çalışmaların aksine hastaların kardiyak kapasiteleri iyiydi ve intraarteriyel uygulama yoktu. Acil servisin genel hasta yaklaşımı gereği hastaların neredeyse hepsi yeterli hidrasyon almışlardı.

Çalışmamızda düzelen hasta sayısı 21 olarak belirlenmesine rağmen düzelmeyen 27 hastanın hepsi ölmüştü. Ölen hastalarda KM dışında nefropatiye neden olan ve düzelmeyi engelleyen ciddi hastalıklar vardı. Bu nedenle mortalite ile sonuçlanan 27 vaka değerlendirme dışı bırakılırsa KMN %3.1 gibi çok daha düşük bir oranda görülecek ve %100 düzelme ile sonuçlanacaktır. Ancak unutulmaması gereken bir başka nokta KM'nin böbrekteki hasarlanmayı arttıracığıdır. Bu durum ölen hastaların var olan kötü tablolarının daha da ağırlaşmasına neden olmuş olabilir. Bilindiği gibi böbrek fonksiyonlarındaki bozulma mortalite ile yakın ilişkilidir (22). Riskli hastaların bir kısmında KMN gelişme endişesi nedeniyle KM verilmesinden kaçınılmış olabilir. Retrospektif olduğundan, bu vakaların sayısını ve riskli vakalarda KMN görülme sıklığına etkisini belirleyememek, çalışmanın zayıf yönüdür.

Kronik böbrek hastalığı, en önemli KMN risk faktörüdür (22). GFH < 60 ml/dak olması riski artırır (53). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak GFH arttıkça KMN gelişme oranı azaldı ve düzelme oranı yükseldi. Fakat GFH $\geq$ 60 ml/dak olan grupta bile % 5.5 KMN gelişti. Bu nedenle bazal GFH iyi olsa bile KMN gelişebileceği unutulmadan hastalar diğer risk faktörleri açısından da değerlendirilmelidir.

Böbrekteki hasarlanma vakaların yaklaşık yarısında RIFLE kriterlerine (13) göre risk düzeyindeydi. Düşük hasarlanma nedeniyle düzelme oranıda yüksekti. Hasarlanma düzeyi arttıkça düzelme oranı düştü.

Diyabet mellitus, yaş ve bazal GFH bozukluğu hasta kaynaklı iyi tanımlanmış risk faktörleridir (50). Diyabet belirgin bir risk faktörü olmasına rağmen bu çalışmada DM tanısı olan ve olmayan gruplar arasında KMN görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunamadı. Hastaların ortalama GFH değerinin yüksek olması, DM tanısına rağmen böbrek fonksiyonlarının önemli derecede etkilenmediğini gösterdi. Bu nedenle KMN riskinin artmadığı düşünülmektedir (21, 28, 52).

Hipertansiyon risk faktörleri arasında olmasına rağmen, yukarıdaki üç etken kadar üstünde durulmamıştır. Üstelik HT, DM'dan daha sık görülür. Bu çalışmada da HT olan hasta sayısı iki kat fazlaydı. Her iki gruptaki ortalama yaş ve ortalama GFH değerleri birbirine çok yakındı. DM tanısı olan hastalarda diğer risk faktörlerinin ortalama sayısı hipertansif hastalara göre daha yüksekti. Univariate analizde her ikiside genel ortalamaya göre anlamlı risk artışı göstermemekle beraber HT olan hastalarda daha yüksek oranda KMN görüldü. Hipertansif hastalarda KMN görülme oranı %8.2 iken diyabetik hastalarda %5.3 idi. HT'un iskemik kalp hastalıklarına, kalp ritm bozukluklarına, kalp yetmezliğine, periferik damarlarda aterosklerotik değişikliklere ve son dönem böbrek hastalığına yol açtığı bilinmektedir (101) . Bununla beraber hem DM hem de HT'un KMN riskini arttırabilmesi için böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olup GFH'ı düşürmesi gerekir. Bu nedenle, DM veya HT varlığı değil, bu hastalıkların neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğu değerlendirilerek KMN riski hesaplanmalıdır.

Kontrast madde hacminin KMN gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (9). Ancak çalışmaya alınan hastalarda, KMN gelişen ve gelişmeyen gruplar aynı miktarda KM almışlardı. Bu yüzden KM miktarının etkisi bu çalışmada değerlendirilememiştir.

Özellikle son 72 saat içinde tekrarlayan KM uygulamalarının KMN riskini arttırdığı bilinmektedir (55). Bununla birlikte tekrarlayan KM alımı olan 9 hastanın hiçbirinde KMN görülmedi. Bu durum daha düşük yaş ortalaması ve daha yüksek bazal GFH değerine bağlanabilir.

Literatürdeki çalışmaların çoğu koroner anjiyografi nedeniyle KM alan ve kardiyak problemi olan hastalarda yapılmıştır. Diğer hastalıklardaki KMN riskini araştıran çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda SVO'da KMN riskinin artmadığı gösterilmiştir (102, 103). Acil hasta grubunun çeşitliliği nedeniyle bu çalışmada birçok hastalıkta KMN riskinin olduğu ortaya konuldu. Mezenterik ven oklüzyonu (MVO) ve intra abdominal perforasyonların 1/3'ünde KMN gelişmiştir. PTE, pnömoni ve akut apandisit tanısı olan hastalarda da KMN görülme sıklığında artış görülmüştür. Ancak vaka

sayılarının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık ortaya konulamamıştır. Bulguların daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Kontrast madde nefropatisi risk faktörleri çok sayıda çalışma ile belirlenmiştir. Bu faktörlerin başında kronik böbrek hastalığı gelmektedir (22). Birçok çalışmaya göre diğer önemli risk faktörleri, böbrek tutulumu olan DM, KKY (Evre 4), ileri yaş (>75), yüksek KM volümü (>140 ml), HT, hipotansiyon, sepsis, MI, anemi ve nefrotoksik ilaçlar olarak kabul edilmiştir (9, 21, 22, 50, 55, 70). Bu çalışmada da ÇOY, sepsis, DKKY, MI ve GFH < 60 olan grupta belirgin olarak artmış KMN riski tespit edildi. Bu hastalıklarda gelişen nefropatiyi sadece KM'ye bağlamak doğru olmaz. Eşlik eden hastalığın ciddiyeti nefropatinin gelişiminde çok daha fazla etkilidir.

Kontrast madde nefropatisini önlemeye yönelik en etkili yöntem yeterli hidrasyondur (10). Bu çalışmada ise hidrasyon alan ve almayan gruplar arasında KMN görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. Acil servise gelen birçok hastada oral alım kısıtlaması ile birlikte i.v. hidrasyon sık, neredeyse rutin bir uygulamadır. Hastaların başvuru şikayetleri ve olası tanılarındaki farklılıklar ile tetkikin acilliğine göre farklı miktar ve sürede hidrasyon yapılmıştı. Bu nedenle randomize bir çalışma yapılmadıkça kesin bir yorum yapılamaz.

NAC uygulaması riskli hastalarda KMN görülme sıklığını azaltır gözükse de bu bulgu kesin değildir veya mevcut çalışmaların tümünde bu durum kanıtlanamamıştır (37, 38). Çalışmaya alınan hastalardan i.v. NAC verilen hasta grubunda KMN görülme sıklığı anlamlı oranda artmış bulundu. Bu bulgunun nedeni, NAC tedavisinin daha yüksek riskli hastalara verilmiş olması olabilir.

KM verilmesinden önce böbrek fonksiyonları normal olan hastaların %1'den azı, KBH olan hastaların ise daha yüksek oranı diyalize ihtiyaç duymaktadır (6, 10). Bu çalışmada tüm hastaların %1.3'üne ve bazal kreatinin yüksekliği olan hastaların % 6'sına hemodiyaliz yapılmıştır. Diyaliz

ihtiyacının ortaya çıkmasında KMN'nin ne denli rolü olduğunu söylemek mümkün değildir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Dünya genelinde KM kullanımı hızla artmaktadır. KMN, gelişimi ve önlenmesi hakkında bilinmeyenlerin halen fazla olduğu bir durumdur. Çalışmaların çoğu kardiyak problemleri nedeniyle acil koroner anjiyografi yapılan hastaları kapsamaktadır. Acil servisin diğer hastalarında KMN ise çok fazla araştırılmamış bir konudur.

Çalışmamızda KMN görülme sıklığı % 7.1 olarak bulunmuştur. Nefropati için başka önemli risk faktörleri olup ölümlü sonuçlanan hastalar çalışma dışı bırakılırsa KMN görülme olasılığının %3.1 gibi çok daha düşük bir oranda olduğunu saptadık. Üstelik ölen hastalar dışında KMN gelişen bütün vakalarda böbrek fonksiyonları normale geldi. Bu çalışmada görüldü ki, altta yatan hastalığın ciddiyeti nefropatinin kalıcı ve ilerleyici olmasına neden olabilir ya da KM ağır hastalık durumlarında böbrek fonksiyonlarındaki kaybı arttırarak mortalite oranını yükseltebilir. Ancak KMN oranının düşük olması, yüksek riskli hastaların bir kısmına kontrast verilmesinden kaçınılması sebebi ile olabilir. Ancak çalışma retrospektif olduğundan bu durumun tespiti mümkün değildir.

Ölen hastalar analiz dışı bırakıldığında %3.1 gibi düşük oranda tespit edilen KMN, acil servise başvuran hasta sayısının çokluğu dikkate alınırsa önemli sayıda hastayı etkileyebilir. Ancak yeterli hidrasyon uygulanırsa kalıcı KMN'nin azalacağı, belkide bu çalışmada olduğu gibi hiç görülmeyebileceği unutulmamalıdır.

Hasta yaşı arttıkça, KMN görülme sıklığının arttığı, KMN düzelme oranlarının azaldığı ve düzelme süresinin uzadığı görülmüştür. Özellikle 60 yaş üstü hastalarda KMN görülme sıklığının arttığı dikkate alınmalı ve bu hastalara KM madde verme kararını alırken daha özenli olunmalıdır.

Kontrast madde nefropatisinin %45'i 24 saatte, %77'si 72 saatte meydana gelmiştir. Fakat %23 gibi yüksek bir oranda 96. saatte KMN geliştiği tespit edilmiştir. Serum kreatinindeki yükselme ilk 72 saatte beklendiğinden birçok çalışmada daha sonraki günlerde takip değeri görülmemiştir. Halbuki

bu çalışmada hastaların yaklaşık dörtte birinde 96. saatte serum kreatinin değerinde yükselme tespit edilmiştir. Üstelik bu vakaların yarısında izlemde kreatinin değerinin normal düzeye geldiği görülmüştür. Bu nedenle riskli hastalarda ilk 72 saat takip yeterli değildir. Bu hastalar için takip süresinin uzatılması yararlı olacaktır.

Bazal kreatinin düzeyi bozuk olan hastalarda KMN görülme oranı, bazal kreatinin değeri normal olanlara göre 2.4 kat yüksek tespit edilmiştir. Bazal kreatinin düzeyi normal olan hastalarda KMN düzelme oranı da, bazal kreatinin düzeyi bozuk olan hastalara göre 2.5 kat yüksek bulunmuştur.

Bazal GFH arttıkça KMN gelişme oranı azalmış ve düzelme oranı artmıştır. Bazal GFH değeri < 60 ml/dak olan grupta ≥ 60 ml/dak olan gruba oranla KMN görülme sıklığı 2.6 kat yüksek bulundu. Kontrast madde öncesi böbrek fonksiyon bozukluğu olması KMN risk faktörlerinin en önemlisidir. Bu nedenle hastaların işlem öncesi GFH değerlerinin hesaplanması hatta acil servislerin laboratuvarları tarafından direkt olarak sağlanması faydalıdır. Bazal böbrek fonksiyon bozukluğu özellikle sıvı açığına bağlı olan hastalarda mümkün olduğu kadar erken hidrasyona başlanmalıdır. KM uygulaması öncesi volüm açığının karşılanması KMN riskini önemli oranda azaltacaktır.

Hipertansiyonu olan hastalarda DM'ye göre daha yüksek oranda görülmekle beraber, her iki hastalıkta KMN riski genel ortalamaya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmadı. KM uygulanmasından önce mutlaka KMN riski değerlendirilmelidir. Bu riski hesaplarken DM ve HT'la birlikte böbrek fonksiyonlarındaki kaybı değerlendirerek karar vermek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Mezenter ven oklüzyonu, intra abdominal perforasyon, PTE, pnömoni ve akut apandisit hastalarında KMN riskinin çok daha yüksek olduğunu görmekle beraber vaka sayısı istatistik olarak anlamlılık için yeterli değildi. Bulguların daha fazla vaka içeren daha büyük çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çoklu organ yetmezliği, sepsis, DKKY, MI ve GFH < 60 olan hastalarda KMN riskinin belirgin olarak arttığını gördük. Çoklu organ yetmezliği, sepsis, DKKY, MI ve kronik böbrek hastalığı acil servislerde sıkça karşılaşılan önemli bir hasta grubunda görülmektedir. Bu hastalıklar bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilir. Her biri tek başına ciddi nefropati oluşturma potansiyeline sahiptir. İlave olarak KM verilmesi nefropatinin gelişme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır.

Hastaların %73,9'u i.v. hidrasyon, %6,5'i NAC tedavisi almıştır. Çalışmada daha yüksek riskli hastalara verilmesi nedeniyle i.v. NAC alan hasta grubunda KMN görülme sıklığı anlamlı oranda artmış bulundu. Literatürde NAC tedavisinin faydası konusunda çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte ucuzluğu, yan etkilerinin az olması, kolay temin edilebilmesi ve muhtemel koruyucu etkileri nedeniyle profilaktik olarak i.v. NAC verilmesi önerilmektedir. Ancak bu çalışmada sadece yüksek riskli hastalara verilmesi, standart bir doz ve uygulama süresinin olmaması nedeniyle NAC tedavisinin etkinliğini değerlendirmek mümkün değildir.

Kontrast madde nefropatisi oluşumunu önleyen en etkili tedavi yöntemi hidrasyondur. Bu çalışmada hidrasyon alan ve almayan gruplar arasında KMN görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. Çünkü bu hastaların hidrasyonları ön tanılarına göre yapılmıştı. KMN profilaksisi amacıyla uygulanan standart bir hidrasyon protokolü yoktu.

Hayati tehlikenin ve hastayı acil servise getiren hastalığın daha ön planda olması, böbrek fonksiyonları değerlendirilmeden acil görüntüleme tetkiklerinin yapılması, acil servislerin kalabalıklığı, tedavi verecek yardımcı personel azlığı gibi pek çok nedenle KMN riski göz ardı edilebilmektedir. Halbuki KMN gelişimi kötü prognoz işaretidir ve mortaliteyi artırır. Hidrasyon miktarı belirlenirken, mevcut hastalıkların dışında KMN gelişimini önleyecek hidrasyon ihtiyacı da hesaba katılmalıdır.

Bazen de KMN riski gereğinden fazla büyütülerek tetkik istemini geciktirilebilir. KMN riski, klinisyen ve radyoloji doktoru tarafından farklı

değerlendirilebilir. Bu durum gereksiz tartışmalara yol açarak zaman kaybına neden olabilir. Bu nedenle her hastanenin KMN riskini ve uygulanacak tedavi yaklaşımını belirleyecek protokollerinin hazırlanması faydalı olacaktır.

Bu çalışmada görüldü ki, KMN oluşumunda altta yatan hastalığın ciddiyeti çok önemli olduğu gibi, KM de böbrek hasarını arttırarak prognozu olumsuz etkileyebilir. Özellikle yaşlı ve volüm açığı olan hastalarda iyi hidrasyon KM'ye rağmen bozulmuş böbrek fonksiyonlarını düzeltebilir. Yaşın 60 üstünde olması, GFH'nın 60 altında olması, ÇOY, sepsis, DKKY ve MI KMN riskini arttırır. Mezenter ven oklüzyonu, intraabdominal perforasyon, PTE, pnömoni ve akut apandisitte KMN riski artmış görülmekle beraber vaka sayısı az olup, daha çok vaka içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. DM ve HT'da KMN riskinin böbrek fonksiyonlarındaki etkilenmeye bağlı olduğu unutulmamalıdır. KMN için izlem süresi riskli hastalarda 72 saatin üzerinde olmalıdır.

Acil servis hastalarında çalışma olmaması nedeniyle KMN ile ilgili bilgilerimiz, daha çok koroner anjiyografi yapılan kardiyak problemleri olan hastaların verilerine dayanır. Bu veriler acil servis hastalarında KMN riskini ve prognozunu doğru olarak yansıtmayabilir. Yeterli miktarda vaka sayısı içeren prospektif çalışmalar yapılmalıdır. Günümüzde uygulanan uzun zaman gerektiren tedavi protokolleri yerine, acil servislerdeki zaman ve personel yetersizliğini de göz önüne alan, hızlı ve kolay uygulanabilir tedavi protokolleri oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Palevsky, P.M., Defining Contrast-Induced Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2009. 4(7):1151-1153.
2. Kim, K.S., ve ark. Contrast-induced Nephropathy in Emergency Department Patients Receiving Abdominal Contrast-Enhanced Computed Tomography. Ann Emerg Med, 2008. 52(4):S136-S136.
3. Reddan, D., Patients at high risk of adverse events from intravenous contrast media after computed tomography examination. Eur J Radiol, 2007. 62:S26-S32.
4. Mueller, C., ve ark . 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.
5. Parfrey, P.S., ve ark. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. N Engl J Med, 1989. 320(3):143-9.
6. McCullough, P.A., ve ark. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med, 1997. 103(5):68-75.
7. Muntner, P., ve ark. Exposure to radiologic contrast media and an increased risk of treated end-stage renal disease. Am J Med Sci, 2003. 326(6):353-9.
8. Jabara, R., ve ark. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol, 2009. 103(12): 1657-62.
9. Cronin, R.E., Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention. Pediatr Nephrol, 2009.25(2):191-204.
10. 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.

11. Weisbord, S.D., ve ark. The incidence of clinically significant contrast-induced nephropathy following non-emergent coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008. 71(7):879-85.
12. Diskin, C.J., Creatinine and glomerular filtration rate: evolution of an accommodation. *Ann Clin Biochem*, 2007. 44(1):16-19.
13. Ricci, Z. and C. Ronco, Year in review: Critical Care 2004 - nephrology. *Crit Care*, 2005. 9(5):523-7.
14. Herget-Rosenthal, S., ve ark. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*, 2004. 66(3):1115-1122.
15. Solomon, R.J., ve ark. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4(7):1162-9.
16. Bachorzewska-Gajewska, H., ve ark. Could Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? *Kidney Blood Press Res*, 2007. 30(6):08-415.
17. Han, W.K., ve ark. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*, 2008. 73(7):863-9.
18. Newhouse, J.H., ve ark. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am J Roentgenol*, 2008. 191(2):76-82.
19. Ellis, J.H. and R.H. Cohan, Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *Am J Roentgenol*, 2009. 192(6):1544-9.
20. Morcos, S.K., H.S. Thomsen, and J.A. Webb, Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol*, 1999. 9(8):1602-13.

21. Manske, C.L., ve ark. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med*, 1990. 89(5):615-20.
22. Rihal, C.S., ve ark. Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, 2002. 105(19):2259-2264.
23. Kevin, N., H. Abdul, and H. Susan, Hospital-acquired renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the NKF*, 2002. 39(5):930-936.
24. Arakawa, K., ve ark. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int*, 1996. 49(5):1199-206.
25. Workman, R.J., ve ark. Relationship of renal hemodynamic and functional changes following intravascular contrast to the renin-angiotensin system and renal prostacyclin in the dog. *Invest Radiol*, 1983. 18(2):160-6.
26. Seeliger, E., ve ark. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(11):2912-20.
27. Murphy, S.W., B.J. Barrett, and P.S. Parfrey, Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11(1):177-82.
28. Deray, G., Festschrift for Professor Claude Jacobs. Nephrotoxicity of contrast media. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. 14(11):2602-6.
29. Oldroyd, S.D., ve ark. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci (Lond)*, 2000. 98(3):303-11.
30. Pflueger, A., ve ark. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*, 2000. 75(12): 1275-83.

31. Prabhakar, S.S., Tetrahydrobiopterin reverses the inhibition of nitric oxide by high glucose in cultured murine mesangial cells. *AJP - Renal Physiology*, 2001. 281(1): 179-188.
32. Heyman, S.N., ve ark. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol*, 1992. 3(1):58-65.
33. Oldroyd, S., ve ark. Role for endothelin in the renal responses to radiocontrast media in the rat. *Clin Sci*, 1994. 87(4):427-434.
34. Wang, A., ve ark. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int*, 2000. 57(4):1675-1680.
35. Tsao, P.S., ve ark. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation*, 1990. 82(4): 1402-1412.
36. HANSSON, R., ve ark. Renal function during reperfusion after warm ischaemia in rabbits: an experimental study on the possible protective effects of pretreatment with oxygen radical scavengers or lidoflazine. *Acta Physiol Scand.*, 1990. 139(1-2): 39-46.
37. Azmus, A.D., ve ark. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol*, 2005. 17(2):80-4.
38. Lin, J. and J.V. Bonventre, Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005. 14(2).
39. Zager, R.A., A.C.M. Johnson, and S.Y. Hanson, Radiographic contrast media-induced tubular injury: Evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int*, 2003. 64(1): p. 128-139.
40. Dawson, P., ve ark. Contrast-medium-induced acute renal failure and Tamm-Horsfall proteinuria. *Br J Radiol*, 1984. 57(679):577-579.
41. Gyoten, M., [Activation of the complement system and cytokine production by radiographic contrast media in vascular endothelial cells in vitro]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 1998. 58(14):811-5.

42. Lancelot, E., ve ark. Influence of the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: a potential cause of nephrotoxicity. *J Appl Toxicol*, 1999. 19(5):341-346.
43. Grabowski, E.F., ve ark. Variability of platelet degranulation by different contrast media. *Acad Radiol*, 1996. 3(Supplement 3):S485-S487.
44. Riemann, C.D., ve ark. Ionic contrast agent-mediated endothelial injury causes increased platelet deposition to vascular surfaces. *Am Heart J*, 1993. 125(1):71-78.
45. Arici, M., ve ark. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int Urol Nephrol*, 2003. 35(2):255-61.
46. Heyman, S.N., ve ark. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest*, 1988. 82(2): p. 401-12.
47. Trewhella, M., ve ark. Vasopressin release in response to intravenously injected contrast media. *Br J Radiol*, 1990. 63(746): p. 97-100.
48. Solomon, R., Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int*, 1998. 53(1): 230-242.
49. Morcos, S.K., Contrast media-induced nephrotoxicity--questions and answers. *Br J Radiol*, 1998. 71(844): p. 357-65.
50. Cavusoglu, E., ve ark. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol*, 2004. 52(5): 419-32.
51. Barrett, B.J. and P.S. Parfrey, Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*, 2006. 354(4):79-86.

52. Goldenberg, I. and S. Matetzky, Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. CMAJ, 2005. 172(11):1461-71.
53. Toprak, O. and M. Cirit, Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. Ren Fail, 2006. 28(5):365-81.
54. Ogi, M., ve ark. [Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography]. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 1993. 35(2): p. 161-70.
55. Gleeson, T.G. and S. Bulughapitiya, Contrast-induced nephropathy. Am J Roentgenol, 2004. 183(6):1673-89.
56. Rudnick, M.R., ve ark. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int, 1995. 47(1): 254-61.
57. Chalmers, N. and R.W. Jackson, Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. Br J Radiol, 1999. 72(859):701-3.
58. Aspelin, P., ve ark. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med, 2003. 348(6):491-9.
59. Nozue, T., ve ark. Contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate ratio as a predictor of contrast-induced nephropathy developing after elective percutaneous coronary intervention. J Cardiol, 2009. 54(2):214-20.
60. MacNeill, B.D., ve ark. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. Catheter Cardiovasc Interv, 2003. 60(4):458-461.
61. Marenzi, G., ve ark. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2004. 44(9):1780-5.
62. Mendoza, S.A., Nephrotoxic drugs. Pediatr Nephrol, 1988. 2(4):466-476.

63. Alsina, J., Management of nephrotoxic drugs. *Transplant Proc*, 1999. 31(1-2):1117-1119.
64. Gupta, R.K., ve ark. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J*, 1999. 51(5):521-6.
65. Peach, M.J. and D.E. Dostal, The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990. 16 Suppl 4:S25-30.
66. Toprak Ö, C.M., Bayata S, ve ark. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi üzerine etkisinin araştırılması. . *Anadolu Kardiyol Derg*, 2003. 3:98-103. .
67. Moore, R.D., ve ark. Frequency and determinants of adverse reactions induced by high-osmolality contrast media. *Radiology*, 1989. 170(3 Pt 1):727-32.
68. Nikolsky, E., ve ark. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int*, 2005. 67(2):706-13.
69. McCarthy, C.S. and J.A. Becker, Multiple myeloma and contrast media. *Radiology*, 1992. 183(2):519-21.
70. Mehran, R., ve ark. A risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(6):37a-37a.
71. Hogan, S.E., ve ark. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J*, 2008. 156(3):414-21.
72. Navaneethan, S.D., ve ark. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2009. 53(4):617-27.

73. Merten, G.J., ve ark. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate - A randomized controlled trial. *Jama*, 2004. 291(19):2328-2334.
74. Trivedi, H.S., ve ark. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*, 2003. 93(1): p. C29-34.
75. Bader, B.D., ve ark. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol*, 2004. 62(1):1-7.
76. Briguori, C., ve ark. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*, 2007. 115(10):1211-7.
77. Kelly, A.M., ve ark. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*, 2008. 148(4):284-94.
78. Thomsen, H.S. and S.K. Morcos, Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol*, 2003. 76(908):513-8.
79. Glenn, M.C., ve ark. Is the Administration of Dopamine Associated with Adverse or Favorable Outcomes in Acute Renal Failure? *Am J Med*, 1996. 101(1):49-53.
80. Stone, G.W., ve ark. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003. 290(17):2284-91.
81. Spargias, K., ve ark. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*, 2004. 110(18):2837-42.
82. Tepel, M., ve ark. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent-Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine. *N Engl J Med*, 2000. 343(3):180-184.

83. Gonzales, D.A., ve ark. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med*, 2007. 5:32.
84. Kshirsagar, A.V., ve ark. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(3):761-9.
85. Heyman, S.N., ve ark. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int*, 1991. 40(4):632-42.
86. Solomon, R., ve ark. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*, 1994. 331(21):1416-20.
87. Weisberg, L.S., P.B. Kurnik, and B.R. Kurnik, Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1994. 45(1):259-65.
88. Lehnert, T., ve ark. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. 13(2):358-62.
89. Marenzi, G., ve ark. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*, 2003. 349(14):1333-40.
90. Sam, A.D., ve ark. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg*, 2003. 38(2):313-8.
91. Parfrey, P., The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2005. 28 Suppl 2: S3-11.
92. Caldararu, C., ve ark. Contrast Induced Nephropathy. *Farmacia*, 2009. 57(1):5-16.
93. Detrenis, S., ve ark. Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast

- nephropathy after angiographic procedures? J Vasc Interv Radiol, 2007. 18(2):177-85.
94. Toprak, O., Risk markers for contrast-induced nephropathy. Am J Med Sci, 2007. 334(4):283-90.
 95. Schmitt, R., ve ark. Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis, 2008. 52(2):262-271.
 96. Johnson, M., E. Ramey, and P.W. Ramwell, Sex and age differences in human platelet aggregation. Nature, 1975. 253(5490):355-7.
 97. Okuniewski, R., ve ark. A comparison of the development of renal hypertension in male and female rats. Clin Sci (Lond), 1998. 95(4):445-51.
 98. Iakovou, I., ve ark. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol, 2002. 39(5):2A-2A.
 99. Ünsal A, Ç.A., Metintaş S, Arslantaş D, İnan OÇ, Yaşlı Hastaların Acil Servis Başvuruları. Türk Geriatri Derg, 2003. 6(3):83-88.
 100. E, M., Geriatrik Hastaların Acil Servis Kullanımı. Türk Geriatri Derg, 2006. 9(2):70-74.
 101. Kotchen Theodore A, "Chapter 241. Hypertensive Vascular Disease" (Chapter). Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e : <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2872428>. .
 102. Dittrich, R., ve ark. Low rate of contrast-induced Nephropathy after CT perfusion and CT angiography in acute stroke patients. J Neurol, 2007. 254(11):1491-1497.
 103. Oleinik, A., ve ark. CT Angiography for Intracerebral Hemorrhage Does Not Increase Risk of Acute Nephropathy. Stroke, 2009. 40(7):2393-2397.

EKLER**Ek 1: Dosya Tarama Formu**

ACİL SERVİSTE KONTRAST ALAN HASTALARDA NEFROPATİ GELİŞME RİSKİ			
ADI - SOYADI :			
YAŞI:		DOSYA NO:	
Bilinen BFT Bozukluğu :		Var	Yok
KM Öncesi :	Kreatinin:	BUN:	GFH:
Kontrol BFT:			
24. Saat	Kreatinin:	BUN:	GFH:
48. Saat	Kreatinin:	BUN:	GFH:
72. Saat	Kreatinin:	BUN:	GFH:
96. Saat	Kreatinin:	BUN:	GFH:
Ölçülen Maksimum :	Kreatinin:	BUN:	GFH:
		Gün :	Saat:
Acilde Son:	Kreatinin:	BUN:	GFR:
Düzelme/Stabilleşme Süresi:			
Kontrast Madde :	Cinsi :	Miktarı:	
Son 72 Saat İçinde KM Kullanımı:	Hayır	Evet	Dışmerkez
		Hacettepe	
Evet ise KM:	Cinsi :	Miktarı:	
KM öncesi i.v. Hidrasyon:	Var	Yok	
KM sonrası i.v. Hidrasyon:	Var	Yok	
KM öncesi NAC:	Var	Yok	
KM sonrası NAC:	Var	Yok	
Hemodiyaliz :	Var	Yok	
Hemofiltrasyon:	Var	Yok	
Sonuç:			
BFT normale döndü:			
BFT bozukluğu kalıcı diyalize girmiyor:			
BFT bozukluğu kalıcı diyalize giriyor:			
Nefrotoksik İlaç Kullanımı	Var	Yok	
Hipotansiyon	Var	Yok	
HT	Var	Yok	
Dekompanse KKY	Var	Yok	

KKY	Var	Yok
Anemi	Var	Yok
DM	Var	Yok
MI	Var	Yok
Sepsis	Var	Yok
Metastatik CA	Var	Yok
Non-metastatik CA	Var	Yok
Diğer		
NEFROTOKSİK İLAÇLAR		
	ACİL ÖNCESİ	ACİL SONRASI
NSAİD	VAR YOK	VAR YOK
ACE İNH.	VAR YOK	VAR YOK
Diüretikler	VAR YOK	VAR YOK
İnterlökin-2	VAR YOK	VAR YOK
AMFOTECİN-B	VAR YOK	VAR YOK
AMİNOGLİKOZİDLER	VAR YOK	VAR YOK
RİFAMPİSİN	VAR YOK	VAR YOK
SİKLOSPORİN	VAR YOK	VAR YOK
SİSPLATİN	VAR YOK	VAR YOK
PENİSİLİNLER	VAR YOK	VAR YOK
ALLOPURİNOL	VAR YOK	VAR YOK
SULFONAMİDLER	VAR YOK	VAR YOK
MİTOMİSİN-C	VAR YOK	VAR YOK
KİNİN	VAR YOK	VAR YOK
KOKAİN	VAR YOK	VAR YOK
KLOPİDOGREL	VAR YOK	VAR YOK
ALTIN TUZLARI	VAR YOK	VAR YOK
IFN-ALPHA	VAR YOK	VAR YOK
D-PENİSİLAMİN	VAR YOK	VAR YOK
LİTYUM	VAR YOK	VAR YOK
METHYSERJİD	VAR YOK	VAR YOK
HİDRALAZİN	VAR YOK	VAR YOK
METİLDOPA	VAR YOK	VAR YOK
GLUKORTİKOID	VAR YOK	VAR YOK
FENİTOİN	VAR YOK	VAR YOK
INH	VAR YOK	VAR YOK
SEFALOSPORİNLER	VAR YOK	VAR YOK
TETRASİKLİN	VAR YOK	VAR YOK
SALİSİLAT	VAR YOK	VAR YOK
OMEPRAZOL/LANSOPRAZOL	VAR YOK	VAR YOK
SİPROFLOKSASİN	VAR YOK	VAR YOK
SİMETİDİNE	VAR YOK	VAR YOK
ALLOPURİNOL	VAR YOK	VAR YOK
DİPİRİDAMOL	VAR YOK	VAR YOK
VANKOMİSİN	VAR YOK	VAR YOK
Diğer		