



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONTRAST MADDELERİN BÖBREK FONKSİYONLARI  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MÜCAHİT GÜR

**DÜZCE-2016**



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONTRAST MADDELERİN BÖBREK FONKSİYONLARI  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MÜCAHİT GÜR

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. TANSU SAV

DÜZCE-2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, insani ve ahlaki değerlerini örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum tez hocam sayın Doç. Dr. Tansu SAV'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Yusuf AYDIN, Doç. Dr. Fatih ERMİŞ, Doç. Dr. Onur Eşbah, Yrd. Doç. Dr. Kürşad ÖNEÇ, Yrd. Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ ve Yrd. Doç. Dr. Türkay AKBAŞ'a,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum sayın hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Diyaliz Ünitesi, Dahiliye Yoğun Bakım ve Kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Verilerimi toplamamda emeği geçen kardiyoloji servisi hemşirelerine,

Desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşime, aile büyüklerime, kardeşlerime,

Özellikle de tezimi yazmamam için elinden gelen herşeyi yapan canım oğlum Ahmet Asaf'a ve doğumuna kısa bir süre kalan canım kızıma,

Bu çalışma, Düzce Üniversitesi BAP-2015.04.03.378 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir. Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Mücahit Gür

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Böbrek fonksiyonlarının herhangi bir sebebe bağlı olarak saatler ya da günler içerisinde bozulması akut böbrek hasarı (ABH) olarak tanımlanır.

ABH'nın önemli sebeplerinden birisi de kontrast madde nefropatisidir (KMN). Kontrast madde alımından 48-72 saat sonra bazal kreatinine göre kreatinin seviyesinde %25 oranında veya serum kreatininde 0.5 gr/dl'lik artış olması KMN olarak tanımlanır. KMN hastane kaynaklı ABH sebepleri arasında hipotansiyon ve cerrahi girişimden sonra en sık üçüncü sıradadır.

Serum kreatinin seviyesinin nefrotoksisitenin erken safhalarında yükselmemesi, başka nedenle de değişmesi sebebi ile KMN'ni saptamak için yeni biyobelirteçler araştırılmıştır. Son zamanlarda Neutrophil Gelatinaze-Associated Lipocalin (NGAL), Sistatin C ve Kidney Injury Molecule (KIM-1) yeni nesil erken biyobelirteçlerden bazılarıdır. Bu moleküller henüz kreatinin artmadan serum ve idrarda artarak ABH'nın erken dönemde tanınmasını sağlarlar. Bu çalışmada, koroner anjiyografi yapılan hastalarda bu moleküller ile erken dönemde ABH gelişiminin değerlendirilmesini amaçladık.

**Hastalar ve Metod:** Stabil angina pectoris nedeni ile koroner anjiyografi (KAG) yapılması planlanan toplam 80 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. İşlem öncesi başlangıç ve işlem sonrası 6. saatte serum ve idrarda NGAL ve Sistatin C, sadece idrarda KIM-1 ve belirtilen saatlere ek olarak 48. saatte serum kreatinin seviyesi bakılarak erken dönemde KMN araştırıldı.

**Bulgular:** Hastalar KMN gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldığında 10 hastada KMN saptandı. NGAL, Sistatin C ve KIM-1 açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar kendi içinde başlangıç ve 6. saat arasındaki fark olarak değerlendirildiğinde her iki grupta üriner NGAL (üNGAL) değerinde 6. saatte anlamlı artış saptanırken KMN gelişmeyen grupta serum NGAL (sNGAL) değerinde anlamlı artış saptandı. Diğer biyobelirteçlerde anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** KMN gelişimini erken dönemde tespit etmek için değerlendirilen biyobelirteçlerden sadece üNGAL anlamlı sonuçlar gösterirken, diğer belirteçlerin ise KMN gelişimini değerlendirmede yararlı olmadığı saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Kontrast Madde Nefropatisi, NGAL, Sistatin C, KIM-1



## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Acute kidney injury (AKI) is defined as loss of renal function depending on any cause over hours to days.

One of the major causes of AKI is Contrast induced nephropathy (CIN). Greater than 25% increase of serum creatinine according to baseline creatinine or an absolute increase in serum creatinine of 0.5 g / dL after 48-72 hours from contrast agent uptake is defined as CIN. CIN is the third most common cause of hospital acquired AKI, after hypotension and surgery.

New biomarkers was investigated for CIN due to level of serum creatinine is not to rise in the early stages of Nephrotoxicity and affects from other reasons. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), cystatin C and Kidney Injury Molecule (KIM-1) are recently new generation of early biomarkers. These molecules increase in serum and urine before an increase in serum creatinine and that provides recognition of AKI in the early stages. In this study, we aimed to evaluate early detection of the development of AKI with these molecules in patients who underwent coronary angiography.

**Materials and Methods:** A total of 80 patients scheduled for coronary angiography (CAG) due to stable angina pectoris were evaluated. Before starting the processes and 6 hours after the procedure, levels of NGAL and Cystatin C in serum and urine, KIM-1 just in urine and additionally the level of the serum creatinine at 48 hours were investigated for early CIN.

**Results:** Patients is divided into two groups: CIN-group and no-CIN group. CIN was observed in 10 patients. There was no significant difference in NGAL, KIM-1 and Cystatin C levels between the two groups. When the groups were assessed as the difference between its initial and 6. hours, the urinary NGAL (uNGAL) is significantly increased in both groups at 6. hours and serum NGAL (sNGAL) is significantly increased in no-CIN group. There were no significant differences in other biomarkers

**Conclusion:** Only uNGAL showed significant results among the evaluation of biomarkers that assess the development of CIN at an early stage while Other biomarkers not useful in evaluation the development of CIN.

**Keywords:** Contrast Induced Nephropathy, NGAL, Cystatin C, KIM-1



## **TABLolar VE ŞEKİLLER**

Tablo 1: EriŐkinler için CKD-EPI forműlleri

Tablo 2: ABH Tanısında Kullanılan Őlekler

Tablo 3: ABH Tanısında Kullanılan Őlekler

Tablo 4: Prerenal ABH Etyolojisi

Tablo 5: Renal ABH Etyolojisi

Tablo 6: Prerenal ve Renal ABH Ayrımı

Tablo 7: Postrenal ABH Nedenleri

Tablo 8: KMN Risk Faktűrleri

Tablo 9: Kontrast Maddeler ve Özellikleri

Tablo 10: KMN’ni Őnleyici Yűntemler

Tablo 11: ABH’nı Saptamada Kullanılan Gűncel Belirteçler

Tablo 12: Çalışmaya Alınan Hastaların Algoritması

Tablo 13: KMN saptanan ve saptanmayan Gruplarının Yaş ve VKİ Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 14: Kontrast Madde Dozu

Tablo 15: Ek Hastalık Varlığı

Tablo 16: KMN Saptanan ve Saptanmayan Gruplarının İlaçlar Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 17: Gruplarının Karaciğer Fonksiyon Testleri Karşılaştırılması

Tablo 18: Grupların Kendi içinde Farklı Őlűm Periyotlarının KarŐılaŐtırılması

Tablo 19: Başlangıç ve 6. Saat Değerimlerinin Karşılaştırılması

Tablo 20: Başlangıç ve 6. Saat Değerimlerinin Karşılaştırılması

Tablo 21: Grupların Başlangıçtan 6. Saate Olan Değerimlerinin Karşılaştırılması

Şekil 1: İlaçlar ve Etki Yerleri

Şekil 2: KMN Patogenez

Şekil 3: KMN Risk Skoru

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
KMN	: Kontrast Madde Nefropatisi
NGAL	: Neutrophil Gelatinaze-Associated Lipocalin
sNGAL	: Serum Neutrophil Gelatinaze-Associated Lipocalin
üNGAL	: Üriner Neutrophil Gelatinaze-Associated Lipocalin
KIM-1	: Kidney Injury Molecule
üKIM-1	: Üriner Kidney Injury Molecule
sSistatin C	: Serum Sistatin C
üSistatin C	: Üriner Sistatin C
KAG	: Koroner Anjiografi
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
CG	: Cockroft Gault
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation
AKIN	: Acute Kidney Injury Network
RAS	: Renin-Angiotensin-Aldesteron
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
FENa	: Fraksiyone Sodyum Atılımı
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
PTKA	: Perkütanöz Translüminal Koroner Anjiyoplasti
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
KPB	: Kardiyo Pulmoner Bypass

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz .....	i
Özet .....	ii
İngilizce Özet (Abstract) .....	iv
Tablolar ve Şekiller .....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	ix
1. Giriş ve Amaç .....	1
2. Genel Bilgiler .....	2
2.1. Tanımlar.....	2
2.1.1. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	2
2.1.2. Akut Böbrek Hasarı (ABH).....	6
2.2.2.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı.....	7
2.1.2.2. Renal Akut Böbrek Hasarı .....	8
2.1.2.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı .....	11
2.2. Nefrotoksik Akut Böbrek Hasarı.....	11
2.2.1. Kontrast Madde Nefropatisi.....	13
2.2.1.1. Tanım.....	13
2.2.1.2. İnsidans.....	13
2.2.1.3. Patogenez.....	14
2.2.1.4. Risk Faktörleri.....	16
2.2.1.5. Kontrast Madde Türleri.....	18
2.2.2. ABH Tanısından Yeni Biyobelirteçler.....	20
2.2.2.1. Sistatin C.....	21
2.2.2.2. Nötrofil Gelatinase-Associated Lipocalin(NGAL).....	22
2.2.2.3. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1).....	23
3. Gereç ve Yöntem .....	25
3.1. Çalışma Grubu.....	25
3.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	26
3.3. İstatistiksel Analiz.....	26
4. Bulgular .....	28
5. Tartışma.....	34
6. Kaynaklar.....	43

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrek fonksiyonlarının herhangi bir sebebe bağlı olarak saatler ya da günler içerisinde bozulması akut böbrek hasarı (ABH) olarak tanımlanır. Özellikle hastane kaynaklı ABH'nın önemli bir nedeni kontrast madde nefropatisidir. Bu durum kontrast madde alınımından 48-72 saat sonra başka bir nedenle açıklanamayan, bazal kreatinin seviyesinde en az %25 oranında ya da 0,5 mg/dL'lik artış olarak tanımlanır. Hastanede yatan hastalarda hipotansiyon ve cerrahi girişimden sonra akut böbrek yetmezliğinin en sık 3. nedenidir. Hastaların büyük çoğunluğunda serum kreatinini 72. saatte yükselir, 4 veya 5. günde en üst seviyeye ulaşır ve genellikle 7. veya 10. günde bazal düzeyine geri döner. Serum kreatinin seviyesinin nefrotoksisitenin erken safhalarında yükselmemesi, seviyesinin başka nedenlere bağlı da etkilenebilmesi gibi nedenlere bağlı olarak KMN'ni saptamak için yeni biyobelirteçler araştırılmıştır. Son zamanlarda NGAL, Sistatin C , KIM-1 vb yeni nesil erken biyobelirteçlerin kullanılabilirliği hakkında birçok çalışma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu yeni belirteçlerin KMN'ni erken saptamada kreatininden daha etkili olabileceğine dair veriler mevcuttur.

Bu çalışma kontrast madde kullanımı ile gelişen ABH'nın erken dönemde belirlenmesinin önemi düşünülerek planlanmıştır. Bu hastalarda ABH tanısını erken koydurabilecek biyobelirteçlerin kullanılabilirliği değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Sistemik kan volümü ve basıncındaki büyük değişimlere karşı böbrekler, glomeruler filtrasyon hızını (GFH) dengeleyebilecek bir otheregölasyona sahiptir. Bu denge, genellikle afferent ve efferent arteriollerin gevşemesi ya da kasılması yoluyla olur. Hafif ya da orta derecede bir dehidratasyon varlığında katekolaminler ve anjiotensin II artışıyla renal perfüzyon azalır, otheregölasyon mekanizması devreye girerek afferent arteriollerde dilatasyon yapan prostoglandinler salınır ve GFH'nın korunması sağlanır.

Ağır dehidratasyonda bu otheregölasyon mekanizması çalışamaz ve glomerul içi hemodinami bozulur. GFH düşmesine neden olan daha şiddetli bir vazokonstrüksiyon meydana gelir. Aslında su, tuz kaybını ve bu yolla volüm azalmasını engellemeye yönelik olan bu koruyucu mekanizmanın aşırı işlemesi, renal iskemi ve takiben ABH oluşumu ile sonuçlanabilir (1).

### 2.1. Tanımlar

#### 2.1.1. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık GFH kullanılır. GFH, her iki böbrekteki fonksiyone nefron sayısının, her nefron birimine ait GFH ile çarpımı ile hesaplanır. Birim nefrona ait filtrasyon hızının düşmesi ya da fonksiyon gören nefron sayısının azalması, GFH düşüşüne yol açar.

Birim zamanda glomeruler kapillerlerden Bowman kapsülüne filtre edilen volüm glomeruler filtrasyon hızı (GFH) olarak tanımlanır. Klirensi hesaplanacak maddenin aşağıdaki ideal özelliklere sahip olması gereklidir (2) :

- a) Stabil bir plazma konsantrasyonu olması
- b) Toksik olmaması
- c) Bireysel metabolizma değişkenliğinin az olması
- d) Diğer endojen ya da ekzojen maddelerden etkilenmemesi
- e) Glomerülden filtre edilmesi ancak tübülüslerden geri emilim ya da sekresyona maruz kalmaması
- f) Böbreklerde metabolize edilmemesi

İdrarda ölçülen değer, tam olarak glomerülden filtre edilen maddeyi yansıtmalıdır. Bunlara ek olarak, yaygın kullanılabilmesi için kolay ulaşılabilirliğinin ve uygun fiyatının olması gerekmektedir.

### **İnulin Klirensi:**

Gerekli özellikleri taşıması nedeniyle GFH ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. Endojen üretimi olmadığından sabit bir kan konsantrasyonu sağlamak üzere damar içine devamlı infüzyon ya da tek seferlik bolus injeksiyon ile inülin uygulanır.

İlk yöntemde, 3-4 saat süreyle infüzyon uygulanması gereklidir. Kan düzeyi dengelendikten sonra her 30 dakikada plazma ve idrar örnekleri alınarak inülin düzeyleri bakılır. Bu ölçümün 4-5 kez tekrarlanması ile elde edilen ortalama değer, hastanın GFH değeri olarak kabul edilir. Uygulaması zor olması nedeniyle rutinde uygulanmamaktadır (2).

İkinci yöntemde, inülinin tek seferde injeksiyonunu takiben 10-12 kan örneği alınır, bu örneklerdeki ölçümler kullanılarak zaman-plazma konsantrasyonu ilişkisini gösteren grafik elde edilir. Kan konsantrasyonu olarak bu eğrinin altındaki alan kullanılır. Bu yöntemin de uygulama zorluğu nedeni ile rutinde kullanımı yoktur (2).

### **İohexol Klirensi:**

İnüline alternatif önerilen bu yöntemde noniyonik ve düşük osmolariteli bir radyokontrast madde olan iohexol, radyolojik incelemelerde kullanılan 10-50 kat daha az bir dozda uygulanır. İohexol, böbreklerden metabolize olmadan tümüyle süzülür. Bu yöntemle hesaplanan GFH değerlerinin inülin klirensine çok yakın değerlerde olduğu bildirilmektedir. Fakat bu yöntem de uygulama zorluğu nedeni ile rutin uygulamada kullanılmamaktadır (3).

### **Nükleer GFH Ölçüm yöntemleri:**

Bu yöntemlerde Chrome 51 ethylene diaminetetraasetikasit(<sup>51</sup>Cr EDTA) ya da (<sup>99m</sup>Tc DTPA) enjeksiyonlarını takiben radyoaktivite sayımları ile klirens hesabı

yapılabilir (4). Fakat bu yöntemler de kullanım zorluğu ve maliyet nedeni ile rutin uygulamada kullanılmamaktadır.

### **Kreatinin Klirensi:**

İstenen tüm özellikleri taşımasına rağmen yaygın olarak kullanılmaktadır. İnülin klirensi ile iyi korelasyon gösterdiği için geçerliliği olan bir yöntemdir. Kreatinin, kas hücrelerinden kaynaklanan bir aminoasit türevidir. Serbest filtre edilir, inülinden farklı olarak idrar miktarının yaklaşık %10'u, proksimal tübülüslerden filtrasyon sıvısına atılır. Sekrete edilen miktar bireysellik gösterir ve GFH azaldıkça bu oran artar. Bunlara rağmen uygulama kolaylığı nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir (4).

### **Tahmini GFH Hesaplamaları:**

Klinik uygulamalarda çoğu zaman GFH'nın en kısa zamanda bilinmesi ihtiyacı, birçok araştırmacıyı GFH'nın tahmini olarak kolay ve çabuk hesaplanmasına yarayan formüller aramaya yöneltmiştir. Bir çok yöntem olmakla beraber en sık kullanılanlar klasik Cockcroft Gault formülü (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve daha yakın zamanlarda da özellikle rölatif olarak yüksek GFH (evre 1 ve 2 kronik böbrek yetmezliği) değerleri için daha doğru bir tahmin olarak önerilen Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI) ile olan hesaplamalardır (5).

Kreatinin Klirensi Hesabı:  $[\text{İdrar kreatinini (mg/dl)} \times 24 \text{ saatlik idrar volümü (ml)}] / [\text{Serum kreatinini (mg/dl)} \times 1440]$

MDRD Hesabı:  $175 \times [\text{Serum kreatinin}]^{-1.154} \times [\text{Yaş}]^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1,212 \text{ Zenci ise})$

**Tablo 1.** Erişkinler için CKD-EPI formülleri (5)

Cinsiyet	Serum Kreatinin	CKD-EPI Formülü
Kadın	≤0.7 mg/dL (≤62 µmol/L)	144 x (SCr/0.7) <sup>-0.329</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Kadın	>0.7 mg/dL (>62 µmol/L)	144 x (SCr/0.7) <sup>-1.209</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	≤0.9 mg/dL (≤80 µmol/L)	141 x (SCr/0.9) <sup>-0.411</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	>0.9 mg/dL (>80 µmol/L)	141 x (SCr/0.9) <sup>-1.209</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]

### Akut Böbrek Hasarı Tanısından Kullanılan Ölçekler:

Akut böbrek hasarının bir çok tanımı bulunmaktadır. Yapılan farklı çalışmaları karşılaştırabilmek için standart bir değerlendirme metodu ihtiyacı olmuştur. Bu amaçla 2004 yılında ABH ile ilgili risk, injury, failure, loss ve end stage (RIFLE) derecelerini içeren kriterler tanımlanmıştır (6).

Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından da 2007 yılında, üç evreden oluşan benzer bir ABH sınıflaması yayınlanmıştır (6).

Bu tanımlamalar, özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastaların tanısı ve takibinde kolaylık ve hastadaki ABH'nın ağırlığını belirlemede standardizasyon sağlamıştır.

**Tablo 2.** ABH Tanısında Kullanılan Ölçekler (6)

Ölçek Adı	Dereceler	Serum Kreatinin/ GFH	İdrar Çıkışı
<b>RIFLE</b>	R- Risk	Kreatininde 1.5 kat artış veya GFH'da %25 azalma	6 saatten uzun süreyle saatte 0.5 ml/kg'dan az idrar
	I- Injury (hasar)	Kreatininde 2 kat artış veya GFH'da %50 azalma	12 saatten uzun süreyle saatte 0.5 ml/kg'dan az idrar
	F- Failure (yetmezlik)	Kreatininde 3 kat artış veya GFH'da %75 azalma	24 saatten uzun süreyle saatte 0.3 ml/kg'dan az idrar veya 12 saalik anüri
	L- Loss (fonksiyon kaybı)	4 haftadan uzun süren ABH	
	E- End stage (son dönem)	3 aydan uzun süreli organ fonksiyon kaybı	

**Tablo 3.** ABH Tanısında Kullanılan Ölçekler (6)

Ölçek Adı	Dereceler	Serum Kreatinin/ GFH	İdrar Çıkışı
AKIN	Evre 1	Kreatininde 0.3 mg/ dl veya %150-200 artış	6 saat boyunca 0.5 ml/kg/saatten az idrar
	Evre 2	Kreatininde %200-300 artış	12 saat boyunca 0.5 ml/kg/saatten az idrar
	Evre 3	Kreatininde %300 artış	24 saat boyunca 0.3 ml/kg/saatten az idrar ya da 12 saatlik anüri

### 2.1.2. Akut Böbrek Hasarı (ABH):

Akut böbrek hasarı (ABH), azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasını engelleyecek ve vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozacak kadar böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani değişme nedeni ile idrar atılımında yetersizliğe bağlı kan üre azotu (BUN: Blood urea nitrogen) ve serum kreatinin miktarının artmasıdır (7).

ABH serum kreatinin konsantrasyonunda başlangıçtan 0,5 mg dL veya daha fazla artış ya da hesaplanan kreatinin klirensinden %25 düşüş ile açıklanmaktadır (8).

ABH için birçok etyolojik faktör mevcuttur. Bu hastalığın artmış mortalite ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (9). ABH epidemiyolojisine ilişkin istatistiksel veriler farklı kaynaklarda geniş bir dağılım içerisinde bildirilmektedir. Sıklık oranlarının genel toplumda <%1, hastanede %2-7, yoğun bakımda %5-30 oranında görülmektedir. Mortalite oranları ise komplikasyon olmayan olgularda < %5-10 iken özellikle yoğun bakım hastalarında %40-90 gibi yüksek seviyelerdedir (10).

Fizyopatolojik olarak ABH prerenal, renal ve postrenal olmak üzere 3 grupta incelenir.

#### 2.1.2.1 Prerenal Akut Böbrek Hasarı (ABH):

Prerenal azotemi olarak tanımlanır. Temeldeki neden böbrek kan akımında, renal parankim hasarına sebep olmayacak düzeydeki bozulmadır. Böbrek kan akımındaki azalma damar içi volüm kaybı, efektif volümdeki azalma veya böbrek

kan akımını bozan ajanlara bağılı olarak gelişebilmektedir. ABH'nın %55-60'lık bölümünü oluşturur. Böbrek pefüzyonunun düzelmesi ile renal fonksiyonlar geri kazanılır (11).

**Tablo 4.** Prerenal ABH Etyolojisi (11)

ABH Tipi	Oluşum Mekanizması	Altta Yatan Neden
<b>Prerenal</b>	İntravasküler Volümde Azalma	<ul style="list-style-type: none"><li>– Kanama (cerrahi, travma, postpartum, gastrointestinal)</li><li>– Gastrointestinal (diyare, kusma, N/G aspirasyon)</li><li>– Renal (diüretik, ozmotik diürez, diyabetes insipidus, adrenal yetmezlik)</li><li>– Deri (yanık, hipertermi)</li><li>– Üçüncü boşluk (pankreatit)</li></ul>
	Azalmış Kardiyak Debi	<ul style="list-style-type: none"><li>– Miyokard, kapak, perikard ve ileti sistemi hastalıkları</li><li>– Pulmoner hipertansiyon ve emboli, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon</li></ul>
	Sistemik Vazodilatasyon	<ul style="list-style-type: none"><li>– Sepsis</li><li>– Karaciğer yetmezliği</li><li>– Anafilaksi</li></ul>
	Renal otoregülasyonun bozulması	<ul style="list-style-type: none"><li>– Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, RAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi) balokajı</li></ul>

#### 2.1.2.2 Renal Akut Böbrek Hasarı (ABH):

Hasar böbrek parankiminde oluşmaktadır (11). Temelde 4 grupta incelenir.

**Tablo 5.** Renal ABH Etiyolojisi (11)

<b>ABH tipi</b>	<b>Oluşum mekanizması</b>	<b>Altta Yatan Bozukluk</b>	
<b>Tübüler</b>	<b>İskemik ATN</b>	Renal hipoperfüzyon Cerrahi Sepsis Ağır travma Nefrotoksik ajanlar	
	<b>Toksik ATN</b>	<u>Endojen</u> <b>a.</b> Intratübüler pigment <b>b.</b> Intratübüler protein <b>c.</b> Intratübüler kristal	<u>Egzojen</u> <b>a.</b> Antibiyotikler <b>b.</b> Radyokontrast <b>c.</b> Analjezikler <b>d.</b> Kemoterapötikler <b>e.</b> Organik çözücüler <b>f.</b> Ağır metaller <b>g.</b> Zehirler <b>h.</b> Anestezik ajanlar
<b>Vasküler</b>	<b>Vaskülit</b>	Kolesterol-plak mikroembolileri Trombotik trombositopenik purpura HELLP sendromu Postpartum ABH	
	<b>Makrovasküler</b>	Ana renal arterlerin oklüzyonu Abdominal aorta hastalığı	
	<b>Malign hipertansiyon</b>		
<b>Glomerüler</b>	<b>Glomerülonefrit</b> <b>Anti GBM hastalıkları</b>		
<b>İnterstisyel</b>	<b>Akut interstisyel nefrit</b>	Allerjik ilaç reaksiyonu Otoimmün hastalıklar Konnektif doku hastalığı İnfiltratif hastalıklar (lenfoma, lösemi)	

### **Tübülointerstisyel Nedenler:**

Renal akut böbrek hasarının en sık nedeni daha çok iskemi veya toksinlere bağlı oluşan akut tübüler nekrozdur (ATN). Özellikle iskemik akut tübüler nekrozda prerenal azotemiden farklı olarak böbrek kan akımı düzelse de hasar hemen düzelmeyebilir. Hasarın derecesine göre kalıcı böbrek hasarı gelişme olasılığı daha fazladır (11).

Akut interstisyel nefrit, genellikle, ilaçlara karşı gelişen alerjik reaksiyonun bir sonucu olmakla birlikte, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve infiltratif hastalıklardan da kaynaklanabilmektedir (11).

### **Glomerüler Nedenler:**

Glomerüloonefritler proteinüri, hematüri ve hipertansiyon ile seyretmektedir. Genellikle kronik böbrek hastalığı ile gelişmesine rağmen özellikle hızlı ilerleyen glomerüloonefrit ve akut proliferatif glomerüloonefrit ABH ile sonuçlanabilir (11).

### **Vasküler Nedenler:**

Renal arter trombozu ve abdominal aorta hastalıkları ABH'na sebep olan makrovasküler hastalıklardır. Mikrovasküler nedenler ise genellikle mikroanjiopatik hemoliz ile seyrederek ve glomerül kapillerlerinde oluşan tromboza bağlı oluşur (12).

### **Prerenal ve Renal ABH ayırımı:**

Prerenal durumda proksimal tübülde su ve solüt geri alımı en üst seviyeye çıkarılmaya çalışılır. Buna karşın renal nedende tübüler hücre hasarı olduğundan proksimal tübülden emilimde azalma vardır. Bu prensiple oluşturulan ayırım tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Prerenal ve Renal ABH Ayrımı (12)

	<b>Prerenal ABH</b>	<b>Renal ABH</b>
İdrar dansitesi	> 1020	< 1020
İdrarda sodyum	< 10 mmol / L	> 20 mmol / L
FENa	< %1	> % 2
İdrar osmolalitesi	> 500 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	< 300mOsm/kg H <sub>2</sub> O
İdrar / plazma osmolalitesi	> 1.5	1-1.5
İdrar / plazma kreatinin oranı	> 40	< 10
Serum BUN /kreatinin oranı	> 20	< 20
Renal yetmezlik indeksi (RFI)	< % 1	> % 2

FENa: Fraksiyone Na Atılımı

### 2.1.2.3 Postrenal Akut Böbrek Hasarı (ABH):

İdrar akımının her iki böbrek tarafında bozulması ile oluşur (11). Alt üriner sistemde oluşan obsruksiyon postrenal ABH'nın en sık nedenidir. Çoğunlukla oligüri veya anüri ile seyreder. Tıkanıklığın erken evrelerinde glomerüler filtrasyon devam eder, fakat tıkanıklığın olduğu bölgeden yukarıya doğru lümen içi basıncı artar. Sonuç olarak proksimal üreter, renal pelvis ve kalikslerde distansiyon ve devamında GFH'da düşme meydana gelir (11).

**Tablo 7.** Postrenal ABH Nedenleri (11)

<b>ABH Tipi</b>	<b>Yeri</b>	<b>Altta Yatan Neden</b>
<b>Postrenal</b>	Mesane ve Prostat	Prostat Hiperplazi, Neoplazi ve Enfeksiyonu Nörojenik mesane, Neoplazi ve Antikolinergik ilaçlar
	Üretra	Valv, Striktür
	Üreter	Taş, Pıhtı, Neoplazi, Retroperitoneal Fibrozis, Ligasyon

### 2.2 Nefrotoksik ABH:

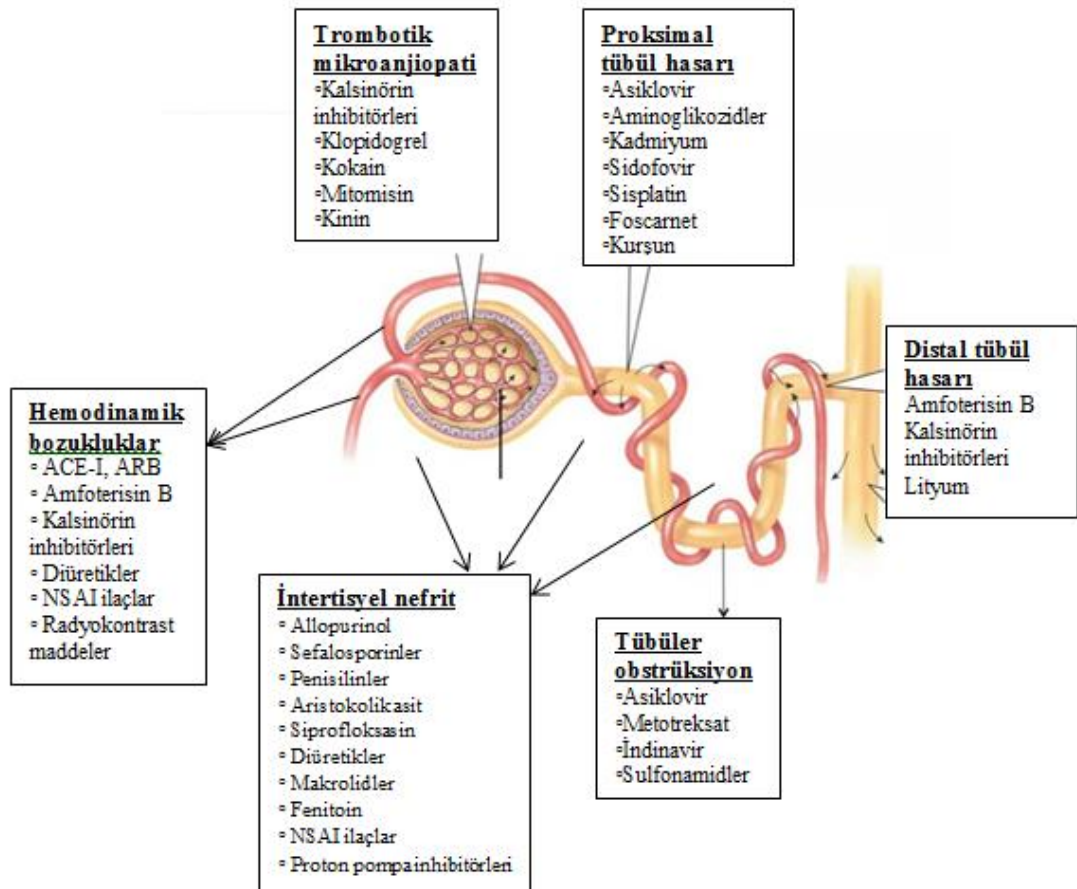
Toksik madde hasarının oluşumunda, böbrek kan akımı değişimine bağlı hasarlanma, doğrudan tübülüs epitel hücrelerine toksik etki, toksinlerin çökmesine bağlı

tübüler obstruksiyon ile idrar akımının engellenmesi, intertisyel inflamasyon ve trombotik mikroanjiyopati mekanizmaları etkili olabilir (13).

Nefrotoksisitenin şiddetini belirleyen faktörler, yaş, genetik, ek hastalık, toksik madde dozu olarak sıralanabilir. Neden olan toksinler genellikle dışarıdan alınan ilaçlar olmakla birlikte hemoglobin ve myoglobin gibi endojen maddeler veya yılan, örümcek ve arı sokması gibi hayvan kaynaklı toksinlere bağlı da olabilir (14).

İlaç kullanımına bağlı olarak oluşan ABH'nın morbidite ve mortalitesi gittikçe artmaktadır. Gelişen ABH nedeniyle hastaneye yatan hastalarda nedenin yaklaşık %20'sinin ilaçlara bağlı olduğu, bunun %3-11'inin antibiyotiklere, %0.5-7'sinin anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine, %3-22'sinin non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara ve %2-12'sinin radyokontrast maddelere bağlı olduğu düşünülmektedir (13, 14). İlaçlar ve toksisite bölgeleri şekil 1' de gösterilmiştir (15).

**Şekil 1.** İlaçlar ve Etki Yerleri (15)



## 2.2.1 Kontrast Madde Nefropatisi:

### 2.2.1.1 Tanım:

Kontrast maddeye maruz kaldıktan ilk 24-72 saat sonra bazal kreatinin değerine göre en az %25 veya serum kreatininde 0.5 mg/dL ve üzerinde artış olması durumu kontrast madde nefropatisi olarak tanımlanır (16).

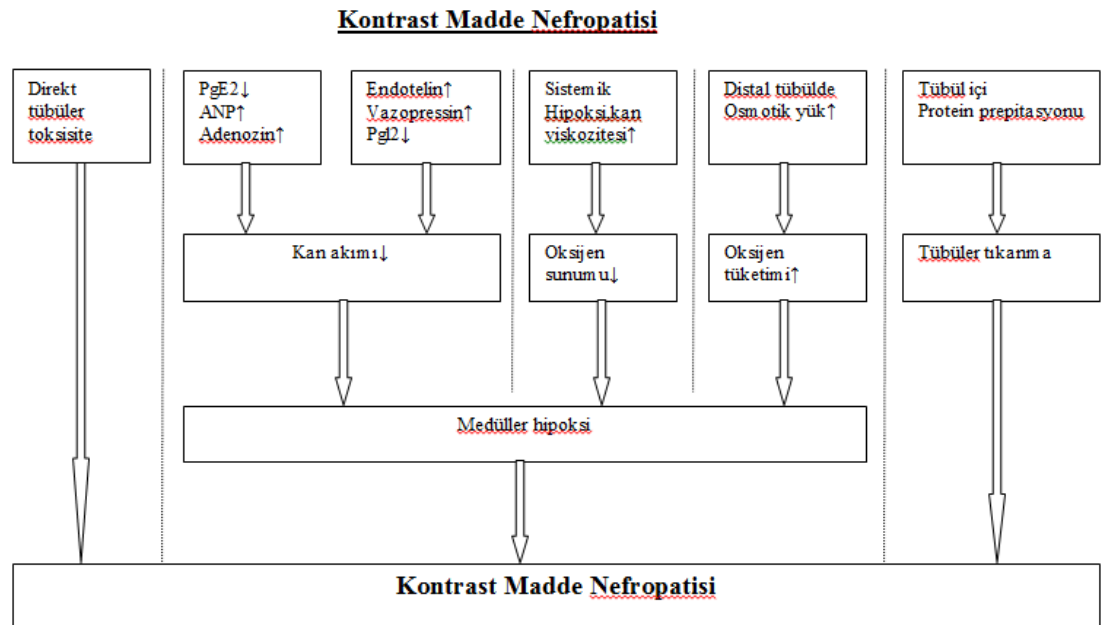
### 2.1.1.2 İnsidans:

İnsidansı risk faktörlerine, kullanılan maddenin cinsine ve miktarına bağlıdır. Risk faktörü olmayanlarda %0.3-2.3 iken, risk faktörü arttıkça, özellikle dört ve üzeri risk faktörü olanlarda %100' e kadar artmaktadır (17). Yapılan 7568 hastalı bir çalışmada koroner arter perkutan girişim yapılan hastalarda sıklık %3.3 saptanmıştır (17). Başka bir çalışmada akut myokard enfarktüsü nedeni ile Perkütanöz Translüminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA) yapılan hastalarda %19 oranında saptanmıştır (18).

### 2.1.1.3 Patogenez:

Patogenez henüz tam olarak anlaşılacakla beraber vazokontrüksiyona bağlı hipoksi ve direkt tübül toksisitenin iki önemli neden olduğu düşünülmektedir (19). Patogenez şekil 2 de gösterilmiştir.

Şekil 2. KMN Patogenez (20)



## **1. Vazokontrüksiyon ve Hipoksi:**

### **Kortiko Meduller Kan Akımının Bölgesel Azalması:**

Çalışmalarda kontrast madde sonrası renal kan akımının bütün bölgelerde aynı derecede azalmadığı bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada iohexol verilen hastalarda laser doppler tarama akımı yöntemiyle dış medullada %40 oranında diğer bölgelere göre daha fazla akım azalması saptanmıştır (21). Başka bir hayvan çalışmasında iyonik kontrast madde verilen ratlarda meduller çıkan kolda ve proksimal tübül S3 segmentinde diğer bölgelere göre daha fazla nekrotik değişiklikler olduğu saptanmıştır (22).

### **Artmış Distal Solüt Yükü ve Meduller İskemi:**

İyotlu kontrast maddeler proksimal tübül hasarına bağlı olarak henle kulpunun çıkan kolunda solüt yükünü artırır. Bu durum absorpsiyon için gereken oksijen tüketimini artırarak tübülüs hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirir (23).

### **Artmış Eritrosit Agregasyonu:**

Kontrast maddeler eritrosit agregasyonunu artırarak meduller konjesyon bununla birlikte meduller kan akımı azalması ve hipoksiyi kolaylaştırabilir (24).

### **Adenozin:**

Kontrast maddelerin etkisi ile proksimal tübül, endotel hücreleri ve vasküler düz kaslardan adenozin salgılanarak vazokontrüksiyon ile iskemik hasara sebep olur (25).

### **Endotelin:**

İyotlu kontrast maddelerin etkisi ile renal endotel ve mezenkimal hücrelerden endotelin salgılanarak gelişen uzun süreli vazokontrüksiyon ile medullar iskemik hasar olduğu gösterilmiştir (26).

### **Nitrik Oksit ürünleri ve Prostaglandinlerde Azalma:**

Yapılan çalışmalarda özellikle yüksek osmolaritedeki kontrast maddelerin nitrik oksit ve prostoglandin salınımında azalmaya neden olarak vazodilatasyon yanıtının azalması ile hipoksik hasara neden olabileceği gösterilmiştir (27).

### **2.Direkt Tübüler Toksikite:**

#### **Reaktif Oksijen Ürünleri:**

Kontrast maddelerin etkisi ile bazal membran ve mezenkimal hücrelerde hasara bağlı olarak lökosit kemotaksisi ile süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit oksijen radikalleri ortaya çıkar. Bu maddeler tubul üzerinde direkt hasara neden olur (28).

#### **Tübüler Obstrüksiyon:**

Kontrast maddeler, ürik asit atılımını ve Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu artırarak tubuler obstrüksiyona ve hasara neden olurlar (29).

#### **2.1.1.3 KMN Risk Faktörleri:**

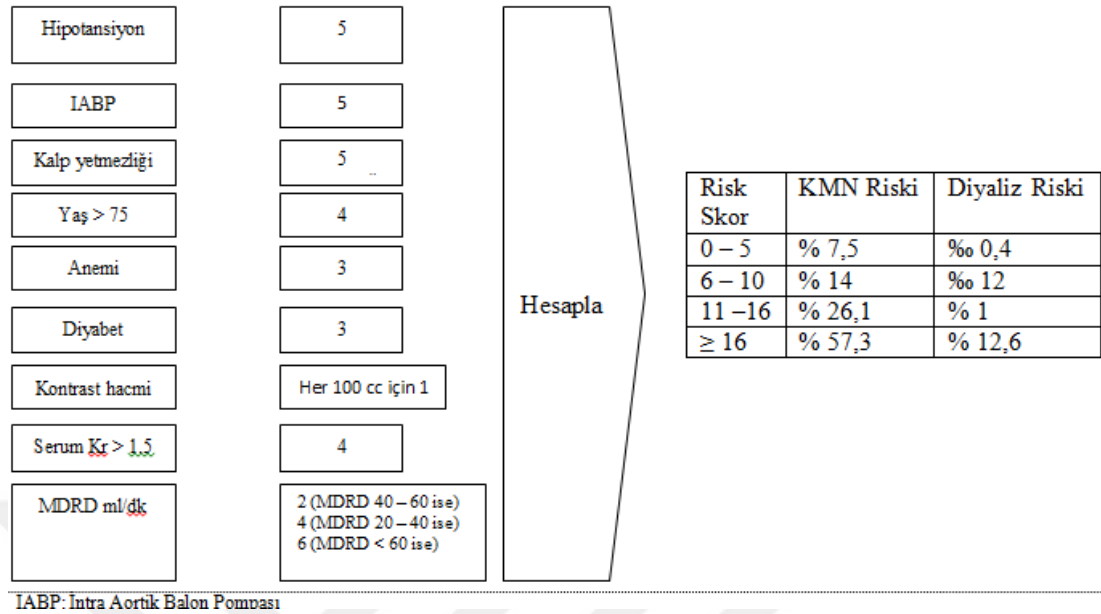
Kontrast madde nefropatisi hem morbidite ve mortaliteyi artırarak hem de hastanede kalış süresini uzatarak maliyeti artırmaktadır. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlem alınması önem arz etmektedir. Özellikle önceden varolan böbrek yetmezliği, diyabet ve yüksek miktarda kontrast madde kullanılması en önemli risk faktörleridir. Diğer faktörler tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** KMN Risk Faktörleri (30)

<b>Kesin Faktörler</b>	<b>Olası Faktörler</b>	<b>Kesinleşmemiş</b>
- Diyabet -Varolan Börek Yetmezliği -Maddenin – İyonik ve yüksek osmolar olması – 120 cc Üzeri kullanılması – 72 saat içinde 2. Kez tekrarlanması -Evre 3-4 Kalp Yetmezliği -Dehidratasyon ve Azalmış İntravasküler Volum -Kardiyojenik Şok -Hipotansiyon	-Renal ve Periferik Arter Hastalığı -Normal Renal Fonksiyonlu -Diyabet -Nefrotoksik Ajan Kullanımı -Hipertansiyon -Hiperürisemi -Karaciğer Yetmezliği -Multipl Myelom -Nefrotik Sendrom -Hiperlipidemi -İleri yaş(70 yaş üzeri) -Tek Böbrek -Renal Transplant -Akut veya Geçirilmiş MI	-Obezite -Erkek Cinsiyet -AIDS -Hipoalbuminemi -Sigara -Hipoksi

Bu faktörlerin hepsinin risk katkısı birbirinden farklıdır. Bu nedenle birlikte değerlendirilmesi için bir risk skorlama sistemi oluşturulmuştur (Şekil 3) (31). Bu skorlamada skor arttıkça risk de artmaktadır.

### Şekil 3. KMN Risk Skoru (31)



#### 2.1.1.4 Kontrast Madde Türleri ve KMN İle İlişkileri:

İlk olarak 1923 yılında sodyum iyot ürünler sistem incelemelerinde kontrast madde olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra yüksek osmolariteli ve iyonik bileşikler oluşturulmuş fakat bunların da nefrotoksik olduğunun anlaşılması üzerine 1980’li yıllardan sonra daha iyi görüntü kalitesi veren ve daha az nefrotoksik olan non-iyonik hipoosmolar kontrast maddeler geliştirilmiştir. Günümüzde en çok anjiyografik yöntemler için bu bileşikler kullanılmaktadır (32, 33).

Kontrast maddeler iyonik ya da non- iyonik veya hiperosmolar, hipoosmolar ve izosmolar olarak gruplandırılmaktadır (Tablo 9) (33).

**Tablo 9.** Kontrast Maddeler ve Özellikleri (33)

Etken Madde	Piyasa Adı	Osmolarite Tipi	mOsm/kgH <sub>2</sub> O	İyonizasyon
Diatrizoate	Renografin-76	Yüksek Osmolar	1940	İyonik
Ioxaglate	Hexabrix	Düşük Osmolar	600	İyonik
Iohexol	Omnipaque	Düşük Osmolar	844	Non-İyonik
Iopamidol	Isovue	Düşük Osmolar	796	Non-İyonik
Ioversol	Opitray	Düşük Osmolar	702	Non-İyonik
Iopromide	Ultravist	Düşük Osmolar	774	Non-İyonik
Iobitridol	Xenetix	Düşük Osmolar	915	Non-İyonik
Iomeprol	Iomeron	Düşük Osmolar	618	Non-İyonik
Iodixanol	Visipaque	İzo-Osmolar	290	Non-İyonik

İyotlu kontrast maddeler asıl olarak böbrekten atılırken %1'den daha azı böbrek dışı yollarla elimine edilir (34). Bu maddelerin renal fonksiyonları normal kişilerde yarı ömrü 40-120 dakika olup %75 oranında değişmeden atılır (34). Osmolaritesi plazma osmolaritesinden fazla olması nedeni ile intravasküler alana sıvı geçişini artırarak hipervolemiye neden olabilir (34).

Kullanılacak kontrast madde seçimi uygulanacak işlemin tipi, görüntü kalitesi, maliyet ve en önemlisi de nefropati gelişme riski göz önüne alınarak yapılmalıdır. Özellikle kronik böbrek hastalığı olanlar ve kontrast nefropatisi açısından yüksek riskli olan kişilerde non iyonize hipoosmolar maddelerin daha az nefropatiye neden olduğu gösterilmiştir (35).

Kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde profilaktik olarak kullanılabilen en önemli yöntem intravenöz izotonik uygulamasıdır. Vazokontrüksiyonu önlemede ve anti oksidan etkisi için bir çok ajan üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bunlar arasında N-asetilsistein ve askorbik asidin faydalı etkileri gösterilmiştir. Ancak mannitol, furosemid, dopamin fenildopam, atrial natriüretik peptid ve kalsiyum kanal blokerlerinin faydası gösterilememiştir (36). KMN gelişimini önleyici olarak kullanılabilen yöntemler tablo 10 de gösterilmiştir (37).

**Tablo 10.** KMN'ni Önleyici Yöntemler (37)

- İşlem öncesi yüksek riskli hastaları belirlenmeli
- İşlem öncesi dehidratasyondan kaçınılmalı
- Nefrotoksik ilaçların işlemde en az 24 saat önce kesilmeli (Özellikle NSAİİ ve aminoglikozid antibiyotikler)
- Hidrasyon (İşlemden 12-24 saat önce i.v. izotonik ile idrar çıkışı 150 ml/saat olacak şekilde ayarlanmalı veya 1 ml/kg/saat hızında verilmeli ve buna işlem esnasında da devam edilip, işlem sonrası 12-24. saate kadar sürdürmeli veya işlem öncesi oral 500 ml ve işlemde sonraki 24 saat içinde 2500 ml su içirilmeli)
- Noniyonik ve düşük osmolar kontrast madde kullanılmalı ve kontrast madde volümü 125 cc altında olmalı
- Kontrast madde kullanılan işlemler arasında en az üç gün olmalı
- N-asetilsistein 600 mg (işlemden bir gün önce ve işlemde iki gün sonrasına kadar) 2x1 dozunda kullanılmalı

### **2.2.2 Akut Böbrek Hasarının Erken Tanısında Yeni Biyobelirteçler:**

Günümüzde akut böbrek hasarı tanısında en sık kullanılan parametreler BUN, serum kreatinin, GFH ve idrar çıkış miktarıdır. Özellikle en sık kullanılan serum kreatinin düzeyinin hastanın yaşı, cinsiyeti, kas kitlesi, volüm durumu gibi faktörlerden etkilenmesi, böbrek fonksiyonlarında %50 azalma olana kadar belirgin yükseklik göstermeyebilmesi, düşük GFH’nda tubuler sekresyona uğraması ve hasta için kritik önem arzeden ilk gün içinde yükselme olmaması nedeni ile yetersiz kalmaktadır (38).

Sık kullanılan diğer bir renal hemodinami göstergesi olan idrar çıkış miktarının ise her akut böbrek hasarı olan hastada oligüri gelişmemesi nedeni ile hasarı belirlemede yetersiz kaldığı saptanmıştır (39).

Akut böbrek hasarının erken teşhis ve tedavisinin hastalığın prognozu açısından önem arzemesi, günümüzde kullanılan parametrelerin yetersiz kalması nedeni ile yeni biyobelirteçler araştırma konusu olmuştur.

Yeni belirteçlerin bu yetersizlikleri ortadan kaldırmaları için bazı temel özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bunlar; non-invaziv elde edilmesi, standart inceleme yöntemleri ile hızlı ve güvenilir olarak ölçülmesi, yüksek duyarlılık ve özgünlükte olup hasarın alt tiplerini belirlemesi, makul bir fiyata sahip olması ve en önemlisi de hasarı erken saptamasıdır (40).

Amerikan Nefroloji Derneğinin saptadığı belirteçlerden bazıları tablo 11’ da belirtilmiştir (41).

**Tablo 11.** ABH'nı Saptamada Kullanılan Güncel Belirteçler (41)

<ul style="list-style-type: none"><li>- NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)</li><li>- Cys C (Cistatin C)</li><li>- KIM-1 (Kidney injury molecule-1)</li><li>- İnterlökin 18 (IL-18)</li><li>- L-FABP (Liver fatty acid-binding protein)</li><li>- NHE-3 (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3)</li><li>- Endotelin-1</li><li>- NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase)</li><li>- Adenozin deaminaz bağlayıcı proteini</li><li>- Netrin-1 Monocyt</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- β-galactosidaz α-glutathione S-transferaz</li><li>- H-glutathione S-transferaz</li><li>- γ-glutamil transpeptidaz</li><li>- Alkalin fosfataz</li><li>- Lactat dehidrogenaz</li><li>- Nötral endopeptidaz</li><li>- α-1-mikroglobülin</li><li>- β-2-mikroglobülin</li><li>- Retinol bağlama proteini</li><li>- Alanin aminopeptidaz</li><li>- Leucine aminopeptidaz</li><li>- Chemotactic peptide-1</li></ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 2.2.2.1 Sistatin C:

İlk olarak beyin omurilik sıvısından ve renal fonksiyonu bozulan hastaların idrarlarından izole edilmiş olan 13.3 kDa ağırlığında ve 120 aminoasitten oluşan bir nonglikolize proteindir (42).

Sistatin ailesinin sistein proteaz inhibitörü olan bir üyesidir. Sistein proteazları proteinlerin hücre içi katabolizması, kollajen metabolizması ve malign hücrelerin normal dokulara penetrasyonunda rol almaktadır (43).

Sistatin C ailenin tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenebilen tek üyesidir ve üretimi sabittir (43). Vücutta en fazla oranda serebrospinal sıvı ve semen

plazmasında bulunur (43). Plazma ömrü yaklaşık 20 dakikadır ve atılımı renal yolla olmaktadır.

Pozitif yükü ve düşük molekül ağırlığı nedeni ile glomerullardan kolayca filtre edilir. Ultrafiltrata geçen miktarın %99'u proksimal tubulden geri alınıp yıkılması nedeni ile idrarda 0.03-0.3 mg/L gibi çok düşük oranda bulunmaktadır (43, 44).

Sistatin C'nin kan seviyesinin değişmemesi, glomerulden serbestçe filtre edilmesi, proksimal tubulden tamamına yakınının geri emilip yıkılması, tubulden sekresyona uğramaması, ırk, yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmemesi gibi faktörlere bağlı olarak ABH'nin saptanmasında iyi bir belirteç olduğu yapılan çalışmalarda görüş birliği oluşturmuştur (44).

Sistatin C ile yapılmış çalışmalarda GFH'ni tahmin etmekte kreatininden daha doğru sonuç verdiği gösterilmiştir (45). Özellikle GFH'ndeki hafif kayıplarda Sistatin C, kreatininden daha doğru sonuçlar vermektedir (46). Ayrıca Sistatin C ve kreatininin kombine olarak kullanıldığı formüllerin GFH'ni daha doğru tahmin ettiği gösterilmiştir (47).

İdrar Sistatin C seviyesinin büyük oranda geri emilmesinden dolayı idrarda fazla miktarda saptanmasının böbrek hasarını belirlemede serum kreatinin ve serum Sistatin C (sSistatin C) seviyesine göre daha hassas olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Yapılan 72 hastalık bir çalışmada kardiyak cerrahi uygulanan bu hastalarda serum seviyesi yükselmeden üriner Sistatin C'nin (üSistatin C) ilk 6 saatte yükseldiği saptanmıştır (48).

#### **2.2.2.2 Nötrofil Gelatinase-Associated Lipocalin(NGAL):**

Siderocalin ve lipocalin-2 olarak da adlandırılan lipocalin ailesinin bir üyesidir. 25 kilodalton ağırlığındadır ve 178 aminoasitten oluşmaktadır (49).

Ana kaynağını aktive nötrofiller oluşturmakla beraber düşük miktarda böbrek, solunum, sindirim epiteli, inflame barsak epitelinden ve bazı malignitelerde de miktarı artmaktadır (50).

Normal şartlarda glomerullardan filtre olmakta, tamamına yakını proksimal tübül hücrelerinden megalin reseptörleri aracılığı ile absorbe edilir ve endositoz ile hücre içine geri alınır. Bu nedenle sağlıklı kişilerde idrarda çok düşük miktarda

bulunur (51). Bu nedenle akut böbrek hasarında NGAL idrar ve serum seviyesinin arttığı saptanmış buna yönelik bir çok çalışma yapılmıştır (52).

Kardiyak cerrahi iskemi ve ilaç nefropatisine bağlı akut böbrek hasarı gelişen hastalarda yapılan çalışmalarda ikinci saatten sonra kan ve idrar seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (53). Yapılan başka bir çalışmada da üNGAL ölçümünün serumdakine göre akut böbrek hasarını belirlemede daha üstün olduğunu saptamıştır (54). Yine 136 pediyatrik yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada akut böbrek hasarı saptanan hastalarda serum kreatinininden 48 saat önce idrar ve serum NGAL seviyesinin bazale göre 6 kat arttığı saptanmıştır (55).

Yapılan 100 hastalık başka bir çalışmada elektif koroner anjiyografi yapılan hastaların 8 tanesinde kontrast nefropatisi saptanmış ve bu hastaların hepsinde 4. saatte ü NGAL seviyesinde yükseklik saptanmıştır (56).

### **2.2.2.3 Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1):**

KIM-1 tübüler transmembran kaynaklı hücre adhezyonu ile ilgili tip 1 hücre membran glikoproteinini kodlayan bir proteindir (57). KIM-1 mRNA'nın normal böbreklerde çok düşük miktarda olduğu buna karşın iskemik ve toksik akut böbrek hasarı nedeni ile proksimal tubul epitel hücrelerinde belirgin derecede yükseldiği saptanmıştır (58). Bu özelliği ile akut böbrek hasarının erken tanısında geleneksel belirteçlere göre daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (59).

Yapılan bir hayvan çalışmasında gentamisin, krom ve cıva enjeksiyonu sonrası KIM-1 seviyesinin kreatinine kıyasla 24 saat içinde yükseldiği ve 72 saat yüksek kaldığı saptanmıştır (60).

Yapılan başka bir çalışmada da histopatolojik olarak akut tubuler nekroz saptanan 6 hastanın idrar örneklerinde, kronik böbrek hastalığı olan, başka nedenlere bağlı olarak akut hasar gelişen ve sağlıklı kişilerle kıyaslandığında proksimal tubulde ve idrarda yüksek oranda KIM-1 seviyesine rastlanılmıştır (61).

Preoperatif KIM-1 seviyesinin yüksek olduğu hastalarda akut böbrek hasarının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (62). Hastanede yatan akut böbrek hasarı olan ve yüksek KIM-1 seviyesi saptanan hastalarda diyaliz oranının ve hastane mortalitesinin daha fazla olduğu saptanmıştır (63).

Renal transplantasyon yapılan hastaların takip edildiği bir çalışmada, kreatininde yükselme nedeni ile biopsi yapılan ve KIM-1 seviyeleri yüksek saptanan hastaların 3-5 yıllık takiplerinde böbrek fonksiyonlarında daha fazla bozulma olduğu saptanmıştır (64).

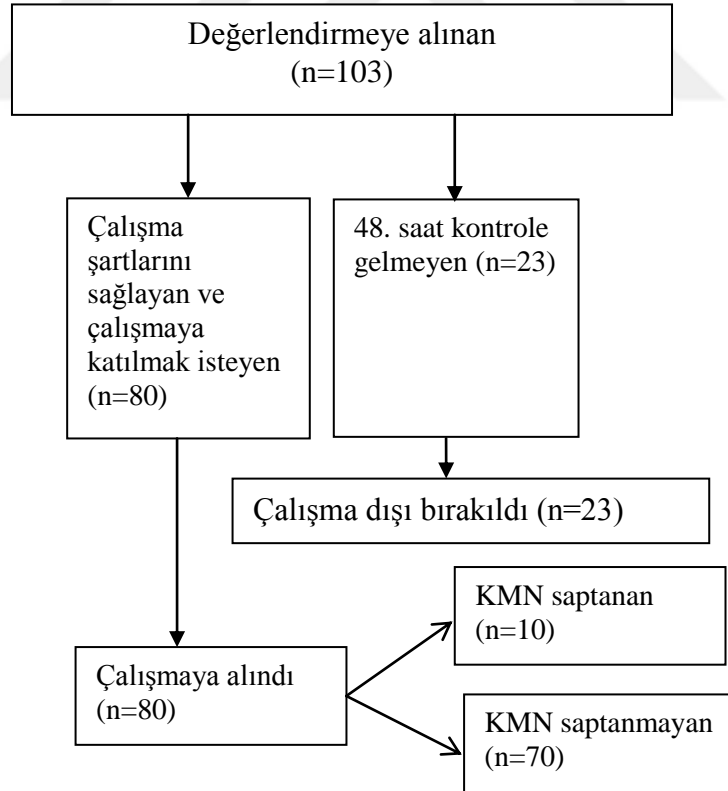


### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 2015/63 karar numaralı izni alınarak ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen bu prospektif çalışmada, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne Ocak 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasında stabil angina pectoris nedeni ile başvuran ve koroner anjiyografi (KAG) yapılması planlanan toplam 103 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan daha önceden anjiyografi yapılmamış olan, herhangi bir böbrek hastalığı olmayan, bilgilendirilmiş onamı imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan, acil koroner anjiyografi yapılan, 18 yaş altı olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve ayrıca 48. Saat KMN'sini saptamak için kreatinin kontrolüne gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. (Tablo 12).

**Tablo 12.** Çalışmaya Alınan Hastaların Algoritması



KAG yapılan hastalara non-iyonik düşük osmolariteli olan iyopromid intravenöz olarak verildi. Medikal tedavi kararı alınan hastalarda 25cc, stent takılan veya baloN uygulanan hastalarda ise 100cc iyopronid kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastalara işlem öncesi başlangıç ve işlem sonrası 6. saatte serum ve idrarda NGAL ve Sistatin C seviyelerine, işlem öncesi ve işlem sonrası 6. saatte idrarda KIM-1 seviyesine bakıldı. Belirtilen saatlere ek olarak 48. saatte serum kreatinin seviyesi ölçüldü.

### **3.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Değerlendirilmesi**

Çalışmada kullanılan örnekler KAG öncesi başlangıç, işlem sonrası 6. ve 48. Saatte alındı. Biyokimyasal parametreler için seperatörlü pıhtı aktivatörü içeren serum tüpleri kullanılarak uygun miktarda numune alındı. Biyokimyasal parametreler; BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, ROCHE COBAS 6000 Hitachi c501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otoanalizör cihazında ticari kitler (Roche Diagnostics,Germany) kullanılarak, hemogram ise BECMAN COULTER LH 780 (USA) cihazında ticari kitler kullanılarak bekletilmeden aynı gün çalışıldı. İdrar numuneleri DIRUI FUS-200 (China) cihazında bekletilmeden aynı gün çalışıldı. Aynı anda alınan kan numuneleri NGAL, Sistatin C seviyeleri için kullanılmak üzere 20 dk bekletildikten sonra tek bir hekim tarafından santrifüj edilerek, serumları ayrıldı, ependorf tüplerine porsiyonlanarak -80°C de saklandı. KİM-1 için alınan idrar numuneleri de porsiyonlanarak – 80 °C de muhafaza edildi. Sistatin C, KİM-1 ve NGAL testleri ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay ) yöntemi ile manuel olarak çalışıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme çalışmayı tamamlayan 39 hasta ve 15 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, medyan ve standart sapma olarak, kategorik yapıdaki verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sayısal nitelikteki değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin ortalamaları bakımından karşılaştırmalarda ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Farklılık çıkan grupların incelenmesinde ise Post-hoc testi olarak Tukey ve Dunn testlerinden yararlanılmıştır.

Gruplarda ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavi sonrası sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Paired t ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin dağılımları bakımından karşılaştırmalar Pearson Kİ-Kare ve Fisher kesin testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplarda ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kategorik değişkenlerin görülme oranlarının karşılaştırılmasında ise Mc Nemar testi kullanılmıştır. Bazal değerlere göre yüzde değişimleri karşılaştırmak için  $(\text{tedavi sonrası}-\text{tedavi öncesi})/\text{tedavi öncesi} \times 100$  formülü kullanılarak grup karşılaştırmalarında ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Farklılık çıkan grupların karşılaştırılmasında ise Tukey ve Dunn testlerinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 alınmış ve  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda NCSS 2007 ve SPSS (PASW 18) programları kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların özellikleri ve laboratuvar sonuçları şöyledi:

**Yaş:** KMN saptanan ve saptanmayan grup karşılaştırıldığında KMN saptanan grubun yaş ortalaması saptanmayan gruba göre daha fazla olduğu bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0,05$ ) (Tablo 13).

**Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** KMN saptanan ve saptanmayan grup karşılaştırıldığında VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** KMN saptanan ve saptanmayan Gruplarının Yaş ve VKİ Ortalamalarının Karşılaştırılması

	KMN(+) n= 10	KMN(-) n=70	P
Yaş	66,6±13,2	58,4±12,0	<b>0,05</b>
VKİ	27,7±5,1	28,6±4,4	$p > 0.05$

**Cinsiyet:** Hastaların %25'i (20 kişi) kadın, %75'i (60 kişi) erkeklerden oluşmaktaydı. KMN saptanan 10 hastanın 6'sı erkek 4'ü kadındı. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu.

**Kontrast Madde Miktarı:** Hastalara 25 cc ve 100 cc olarak iki farklı dozda kontrast madde verildi. KMN saptanan ve saptanmayan iki grup arasında kontrast madde miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo 14.** Kontrast Madde Dozu

Kontrast Miktarı	KMN(+) (n)	KMN(-) (n)	P
25 cc	8	48	0,412
100 cc	2	23	

**Komorbiditenin KMN Üzerine Etkisi:** Hastalar ek hastalıklar açısından HT, DM, KVS ve Solunum Sistemi hastalıkları olarak dört grupta incelendi. Gruplar arasında komorbidite açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalıkların genel dağılımı tabloda gösterilmiştir (tablo 15).

**Tablo 15.** Ek Hastalık Varlığı

Ek Hastalık	KMN(+) (n)	KMN(-) (n)	P
HT	10	41	0,062
DM	1	12	
KVS	9	54	
Solunum	0	1	

**Ek İlaç Kullanımı ve KMN üzerine Etkisi:** Hastaların kullandığı ilaçlar KMN olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İlaçların özellikleri ve dağılımı Tablo 16’da gösterilmiştir.

**Tablo 16.** KMN Saptanan ve Saptanmayan Gruplarının İlaçlar Açısından Değerlendirilmesi

İlaçlar	KMN(+) (n)	KMN(-) (n)	P
ACE İnhi	2	24	0,425
ARB	3	11	
NSAİİ	0	2	
Diüretik	0	11	
Statin veya Fibrat	0	11	
ASA	5	52	
OAK	1	2	
Klopidrogel	2	8	
B Bloker	6	43	
OAD	0	8	

ACE: Angiotensin Converting Enzim, ARB: Angiotensin Receptor Bloker, NSAİİ: Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaç, ASA: Asetilsalisilikasit, OAK: Oral Antikoagulan, OAD: Oral Anti Diyabetik

**Hemogram Sonuçları:** Zamana göre değerlendirildiğinde hemoglobin, beyaz küre ve trombosit ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu .

**Karaciğer Fonksiyon Testleri:** Hastaların 0, 6 ve 48. saatlerde bakılan ALT, AST, Total Protein değerlerinde gelişmeyen gruplar arasında anlamlı bir fark yok iken, sadece 48. saat albümin değeri KMN gelişen grupta anlamlı olarak daha düşüktü.( $p < 0.05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Gruplarının Karaciğer Fonksiyon Testleri Karşılaştırılması

	Saat	KMN(+) (n= 10)	KMN(-) (n= 70)	P
Alb	0	4,3±4,3	4,3±4,3	$p > 0.05$
	6	3,8±4,0	4,2±4,3	$p > 0.05$
	48	4,1±4,2	4,3±4,4	<b>0.013</b>
T.prot	0	7,1±7,5	7,2±7,4	$p > 0.05$
	6	6,7±7,4	7,0±7,4	$p > 0.05$
	48	6,9±7,3	7,0±7,8	$p > 0.05$
ALT	0	24,6±8,9	21,0±6,2	$p > 0.05$
	6	25,0±5,9	24,3±7,9	$p > 0.05$
	48	25,9±6,1	24,0±8,0	$p > 0.05$
AST	0	26,7±7,0	24,7±8,5	$p > 0.05$
	6	25,8±7,4	25,6±8,1	$p > 0.05$
	48	24,8±5,8	26,7±8,9	$p > 0.05$

**Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolitler:** KMN gelişen ve gelişmeyen gruplar böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler açısından değerlendirildiğinde; kan üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, idrar dansitesi ve idrar ph değeri ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Aynı testler KMN gelişen ve gelişmeyen gruplarda başlangıç, 6 ve 48. saat değerleri kendi aralarında kıyaslandığında üre değeri KMN gelişmeyen grupta, kreatinin değeri ise KMN gelişen grupta 48. saatte başlangıç ve 6. saate göre anlamlı derecede yüksek saptandı. İdrar dansitesi ise KMN gelişmeyen grupta 6. saatte başlangıç ve 48. saate

göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 18). Bununla beraber KMN gelişen grupta kalsiyum 6. saat değeri başlangıç ve 48. saate göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (Tablo 18).

**Tablo 18.** Grupların Kendi içinde Farklı Ölçüm Periyotlarının Karşılaştırılması

	Saat	KMN(-) (n= 70)	P		Saat	KMN(+) (n= 10)	P
Üre	0	36,7±19,9	<b>&lt;0,0001</b>	Kreatinin	0	0,8±1,1	<b>&lt;0,0001</b>
	6	36,3±22,6			6	0,8±1,1	
	<b>48</b>	<b>40,2±22,9</b>			<b>48</b>	<b>1,1±1,2</b>	
İdrarDansitsi	0	1021,2±9,3	<b>&lt;0,0001</b>	Ca	0	9,3±9,2	<b>0,050</b>
	<b>6</b>	<b>1025,5±17,0</b>			<b>6</b>	<b>9,2±9,3</b>	
	48	1020,3±8,7			48	9,3±9,3	

**KMN Saptamada Yeni Biyobelirteçler:** Gruplar serum ve üriner NGAL, serum ve üriner Sistatin C ve üriner KIM-1 değerleri başlangıç ve 6. saat değişimleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 19).

**Tablo 19.** Başlangıç ve 6. Saat Değişimlerinin Karşılaştırılması

	Saat	KMN(+) (n= 10)	KMN(-) (n= 70)	P
sNGAL	0	8321,3±858,5	7936,6±1433,0	p > 0.05
	6	12201,3±3770,1	10881,9±3717,9	p > 0.05
üNGAL	0	1279,9±3334,6	316,9±563,9	p > 0.05
	6	1847,6±5076,4	323,4±419,2	p > 0.05
sSistatinC	0	9331,1±5534,5	10512,2±4666,3	p > 0.05
	6	15753,8±2446,3	15562,3±5218,6	p > 0.05
üSistatinC	0	6603,3±5931,2	9060,9±5843,0	p > 0.05
	6	13815,8±6559,3	13941,1±10089,0	p > 0.05
üKIM-1	0	95,7±73,9	100,8±92,9	p > 0.05
	6	102,7±57,0	170,0±199,6	p > 0.05

Gruplar kendi içinde başlangıçtan 6. saate olan değişimleri bakımından değerlendirildiğinde KMN gelişen grupta üNGAL ( $p < 0.0001$ ) değişiminde, KMN gelişmeyen grupta ise sNGAL ve üNGAL değişiminde 6. saatte istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Grupların Kendi İçinde Başlangıçtan 6. Saate Değişimi

	Saat	KMN(+) (n= 10)	P		Saat	KMN(-) (n= 70)	P
sNGAL	0	8321,3±858,5	$p > 0.05$	sNGAL	0	7936,6±1433,0	<b>0,018</b>
	6	12201,3±3770,1			6	10881,9±3717,9	
üNGAL	0	1279,9±3334,6	<b>&lt;0,0001</b>	üNGAL	0	316,9±563,9	<b>0,049</b>
	6	1847,6±5076,4			6	323,4±419,2	
sSistatinC	0	9331,1±5534,5	$p > 0.05$	sSistatinC	0	10512,2±466	$p > 0.05$
	6	15753,8±2446,3			6	15562,3±528	
üSistatinC	0	6603,3±5931,2	$p > 0.05$	üSistatiC	0	9060,9±5843	$p > 0.05$
	6	13815,8±6559,3			0	13941,1±10089,0	
üKIM-1	0	95,7±73,9	$p > 0.05$	üKIM-1	0	100,8±92,9	$p > 0.05$
	6	102,7±57,0			6	170,0±199,6	

Gruplar başlangıçtan 6. saate olan değişim bakımından karşılaştırıldığında ise üNGAL değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21.** Grupların Başlangıçtan 6. Saate Olan Değişimlerinin Karşılaştırılması

Değişim	KMN(+) (n= 10)	KMN(-) (n= 70)	P
sNGAL	-3881,0±4164,2	-2945,3±3586,4	$p > 0.05$
üNGAL	-567,7±1747,7	-6,5±618,2	<b>0,049</b>
sSistatinC	-6422,6±5845,6	5150,1±6332,5	$p > 0.05$
üSistatinC	-7212,5±5884,6	-4880,1±11534,6	$p > 0.05$
üKIM-1	-7,0±65,7	-69,2±211,5	$p > 0.05$

## 5. TARTIŞMA

Kontrast madde nefropatisi ilk kez 1954 yılında multipl myelomlu bir hastaya pyelografi için kontrast madde verilmesinden sonra nefropati gelişmesi üzerine Bartles ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (65). 2003 yılında yapılan bir çalışmada tüm dünyada 80 milyon adet kontrast madde reçete edildiği ve 8 milyon litre kontrast madde kullanıldığı bildirilmiştir (66). Görüntüleme yöntemlerinin sayısının ve çeşitliliğinin artışı ile bu miktarın çok daha fazla yükseldiği aşıkardır.

Yapılan çalışmalarda KMN gelişiminde önemli risk faktörlerinden birisini ileri yaş (>70) olduğu bildirilmektedir (3). Biz de çalışmamızda KMN gelişen gruptaki hastaların daha yaşlı olduğunu saptadık. Bu durumun yaşla beraber GFH'nda beklenildiği şekilde düşüş olmasıyla KMN sıklığının artmasının tahmin edilebilir bir sonuç olduğunu düşündürmektedir.

Obezite çeşitli mekanizmalar ve artmış insülin direnci ile nefropati riskini artırmaktadır (67). Yapılan bir çalışmada KMN saptanan ve saptanmayan gruplar arasında obezite açısından fark saptanmadığı bildirilmiştir (68). Bu durum başka çalışmalarda da benzer sonuçlar almış ve obez hastaların daha fazla statin kullandığı ve statinin antiinflamatuvar etkisi ile riski azaltabileceği düşüncesini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda VKİ'ne göre obez hasta bulunmadığından gruplar arasında fark obezite açısından fark saptanmadı.

KMN gelişiminde risk faktörlerinde biri de kontrast madde miktarıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrast maddelerin iyonik ve non iyonik olarak ayrıldığı bir çalışmada kontrast madde miktarındaki her 5ml artışın KMN gelişimini %65 artırdığı gösterilmiştir (69). Başka bir çalışmada da kullanılan kontrast miktarı 125cc'nin üzerinde olan hastalarda sıklığın %20, 125cc'nin altında olan grupta ise %2 olduğu bildirilmiştir (70). Bu çalışmada yüksek miktarda kullanılan grupta diyabetli hasta sayısının daha fazla olması, bizim çalışmamızda ise sadece iki hastada 100cc kontrast madde kullanılması, hastaların kronik böbrek yetersizliği olmaması ve bu iki hastada diyabet olmaması, non iyonik ve düşük osmolariteli kontrast madde kullanılmış olması iki grup arasında anlamlı fark olmamasının gerekçesi olabilir.

Yapılan birçok çalışmada DM KMN gelişimi için artmış risk olarak gösterilmiştir (71, 72). DM süresi ve diyabete bağlı komplikasyonların miktarı da KMN riskini arttıran faktörlerdir (73). Çalışmalarda KBY olan hastaların da

değerlendirilmiş olması, bizim çalışmamızda bu hasta grubunun alınmaması, diyabetik nefropati derecesinin ve proteinüri miktarının belirlenmemesi iki grup arasında DM'un istatistiksel fark oluşturmama nedeni olabilir.

KMN risk skorlamasında yer alan risk faktörlerinden biri de nefrotoksik ilaç kullanımınıdır. Yapılan bir çalışmada diyabetik hastalarda ACE inhibitörü kullanımının KMN riskini artırabileceği gösterilmiştir. Bununla beraber 71 diyabetik hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise kaptopril verilen grupta %79 risk azalması saptamışlardır. Bu durumu KMN patofizyolojisinde Renin – Angiotensin – Aldosteron sisteminin aktivasyonunun rol aldığı ve bu sistemin inhibisyonu ile risk azaltılabileceği şeklinde yorumlamışlardır (30, 74). Çalışmamızda ACE inhibitörü ve ARB kullanımının istatistiksel fark oluşturmamasının nedeninin sadece 7 diyabetik hastada ilaç kullanımı olması, bu hastalarda bilinen nefropati olmaması ve RAS inhibisyonunu gibi faktörlere bağlı olduğunu düşündük.

Bachorzewska ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan 26 eriskin hastanın değerlendirildiği, NGAL ve Sistatin C düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; KMN gelişmemesine rağmen sNGAL düzeylerinin 2. ve 4. saatlerde, üNGAL düzeylerinin 4. ve 8.saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiğini ve 48.saatte bu değerlerin normale döndüğünü ve KMN saptamak için bir belirteç olduğunu ifade etmişlerdir (75). Yine Bachorzewska ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan 100 erişkin hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, sNGAL seviyesinin; 2 ve 4. saatlerde, üNGAL seviyesinin; 4, 8 ve 24.saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiğini ve bu değerlerin 48 saat içinde normale döndüğünü ve KMN saptamak için bir belirteç olduğunu saptamışlardır (76). Yine aynı ekibin elektif koroner anjiyografi yapılan 35 erişkin hastalı bir çalışmada; işlem sonrası ilk 24-48 saat boyunca serum kreatinin düzeyinde değişiklik olmamasına ve KMN gelişmemesine rağmen, sNGAL düzeylerinin 2. ve 4. saatlerde, üNGAL düzeylerinin 4. ve 12. saatlerde belirgin olarak yükseldiğini göstermişlerdir (77). Bizim çalışmamızda sNGAL de belirgin yükselme olmaması serumun 6. saatte alınması ve değerlerin düşme dönemine rastlayabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında çalışmamızda üNGAL seviyesi de çalışmaya benzer şekilde KMN saptanan grupta anlamlı yükseklik göstermiştir.

Wagener ve arkadaşları major kardiyak cerrahi yapılan 81 erişkin hastada, post-operatif ABH sıklığını saptamaya çalışmışlardır. ABH'nı serum kreatinin düzeyindeki % 50 ve üzerindeki artış olarak tanımladıklarında, % 20 hastada ABH geliştiğini göstermişlerdir. ABH gelişmeyen grupta; üNGAL düzeylerinin 1.saat sonunda ABH gelişen gruba göre daha düşük düzeyde olacak şekilde yükselmesine rağmen, giderek düştüğünü saptamışlardır. ABH gelişen grupta ise; 1.saat sonunda üNGAL düzeylerinin yükselmeye başlayıp 3 ve 18. saatlerde bu yüksekliğin devam ettiğini göstermişlerdir (78). Bizim çalışmamızda KMN nedeni ABH bazal kreatininde % 25'lik artış olarak belirlenmekle beraber üNGAL seviyesinin benzer şekilde 6. saatte KMN gelişen grupta yükseldiğini saptadık.

Vande Voorde ve arkadaşlarının kardiyopulmoner by-pass yapılan 129 hasta ile yaptıkları çalışmada; kreatinin ile karşılaştırıldığında NGAL'in bağımsız bir belirteç olduğunu görmüşler ve kreatinin ile ilişkilendirememişlerdir (79).

Parikh ve arkadaşları tarafından koroner girişim yapılan hastalarda KMN saptamak için değerlendirdikleri üNGAL düzeyinin maksimuma 4. saatte ulaştığı 6. saat sonrasında azalmaya başladığı bildirilmiştir (80). Mıshra ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan çocuklarda cerrahi sonrası 2. saatte ABH gelişen grupta serum ve üNGAL seviyelerinde anlamlı yükselme tespit etmişlerdir. Bunun yanında ABH gelişmeyen grupta da yükselme gösterilmiştir (81). Bizim çalışmamızda da verilerle uyumlu şekilde üNGAL seviyesinde hem KMN gelişen hem de gelişmeyen grupta 6. saatte anlamlı artış saptandı. Bunun yanında sNGAL seviyesinde KMN gelişmeyen grupta 6. saatte artış varken KMN gelişen grupta istatistiksel olarak artış olmaması iki grup arasındaki hasta sayısı farkı nedeni ile olabileceği düşünülmüştür.

Çolak Güloğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Koroner anjiyografi sonrası 100 hastadan sekizinde KMN saptanmıştır. KMN saptanan hastalarda anjiyografi sonrası 4. saatte bakılan üNGAL seviyesinde KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı artış gösterdiğini belirtmişlerdir (56). Yapılan başka bir çalışmada 244 hastaya yapılan elektif koroner anjiyografi sonrası 25 hastada KMN saptanmış ve 6. saatte bakılan üNGAL seviyelerinde KMN gelişen grupta anlamlı artış saptanırken KMN gelişmeyen grupta fark saptanmamıştır (82). Shaker ve arkadaşlarının çalışmasında da koroner anjiyografi sonrası 4. ve 24. saatte sNGAL de belirgin

yükselme saptayarak, KMN gelişiminde erken bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (83).

Bu çalışmaların yanında Koyner ve arkadaşları 72 erişkin hastanın serum ve idrar NGAL seviyelerini incelemişlerdir. İlk 6 saat içinde, idrar değerleri yüksek olsa da, sNGAL değerleri ABY için prediktif testler olarak tespit edilmemiştir (62). Bizim çalışmamızda da üNGAL bakımından 6. saatte yükselme saptanırken sNGAL seviyesinde iki grup arasında fark saptanmadı. Biz çalışmamızda KMN kriterini 48. saatteki artış olarak belirlemiştik. Fakat kreatinin seviyesi 72 saat gibi daha uzun sürelerde de artabilmektedir (84). Bu durum KMN saptanan hasta popülasyonunu azaltmış olabilir. Farklı bir neden olarak ise inflamatuvar süreçte NGAL böbrekler haricinde akciğer, karaciğer ve makrofaj gibi başka hücrelerce de salınarak sNGAL havuzunu artırmaktadır (50). Kontrast maddelerin inflamatuvar süreci artırıp KMN gelişmeyen grupta da NGAL artışına neden olarak istatistiksel fark oluşmamasına sebep olmuş olabilir.

Sistatin C seviyesinin ABH tanısında kreatininden önce yükseldiğini gösteren çalışmalar olmakla beraber ABH'nı göstermede daha üstün olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Herget-Rosenthal ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde ABH riski taşıyan 85 erişkin hastalık çalışmada sSistatin C'nin ABH gelişen hastalarda 1 ya da 2 gün önce yükseldiğini saptamışlardır (85). Buna karşılık Royackers ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde en az 48 saattir mekanik ventilatöre bağlı olan 151 hastadan çalışmaya alındıktan sonra ABH gelişen 35'inin izleminde serum ve üriner Sistatin C'nin başlangıç ve birinci gün değerlerinin kreatininden daha erken yükselmediğini bildirilmişlerdir (86). Bu durumu takip ettikleri hastalarda oligirük hastaların da olması ve hasta grubunun diğer çalışmalara göre daha kritik hastaları içermesi olarak açıklamışlardır. Sistatin C'nin tiroid fonksiyonları, steroid kullanımı, sepsis ve inflamatuvar süreçte seviyelerinin değişebileceği, yoğun bakım hastalarında sepsis ve steroid kullanımının fazla olması, bizim çalışmamızda ise bu hasta grubunun değerlendirilmemesi nedeni ile sonuçlar farklılık göstermiş olabilir (87).

Koyner ve arkadaşlarının kardiyotorasik cerrahi uygulanan 72 erişkin hastanın serum ve üSistatin C seviyelerini incelemişlerdir. İlk 6 saat içinde, idrar değerlerini yüksek saptamalarına karşın sSistatin C değerleri ABH için erken bir

belirteç olarak tespit edilmemişlerdir. Bu durumun cerrahi esnasında hastanın klinik gidişatına bağlı olarak sSistatin C değerinin değişkenlik göstermesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (48). Bizim çalışmamızda cerrahi yapılan hastaları değerlendirmemiş olmamız sonuçlar üzerinde etkili olabilir. Bunun yanında çalışmamızda üSistatin C'nin 6. saat değişimi için p değeri anlamlı olmasa da sınır bir değerdedi. KMN gelişimini 48. saat kreatinin seviyesine göre belirlediğimizde gruplar arasında ciddi bir hasta sayısı farkı oluşmaktadır. Buna karşın kreatininin 72 saat gibi daha uzun dönemde de yükselebileceği göz önüne alındığında iki grup arasındaki hasta sayısı farkının değişebileceği ve bu durumun sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür (84).

Bachorzewska ve arkadaşlarının koroner anjiyografi yapılan diyabetik olmayan 26 erişkin hastayı değerlendirdikleri, NGAL ve Sistatin C düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; sSistatin C seviyesine işlem öncesi ve işlem sonrası 2, 4, 8, 24 ve 48. saatlerde bakılmış, KMN gelişmemesine rağmen Sistatin C düzeylerinde 24. saatte belirgin bir yükselme olduğunu ve 48. saatte normale döndüğünü göstermişlerdir (75). Yine aynı çalışma grubunun 100 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, sSistatin C 'de 8. saatte belirgin bir yükselme olduğunu, 24. saatte pik değere ulaştığını ve 48 saat sonra azaldığını saptamışlardır (76).

Artunç ve arkadaşlarının kardiyak anjiyografi yapılan 127 hastalık değerlendirdikleri çalışmada; hafif renal disfonksiyonu ( $GFH < 80 \text{ ml/dk/1,73}^{\text{m}^2}$ ) belirlemede, eksojen madde olarak iyopromid kullanılarak hesaplanan GFH ile karşılaştırıldığında, Sistatin C'nin sensitivite ve spesifitesinin serum kreatinin düzeyine oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (88). Yine Koji Katu ve arkadaşlarının elektif koroner anjiyografi yapılan 87 erişkin hasta ile yaptıkları çalışmada; KMN'ni işlemden sonra 48 saat içinde serum kreatinin değerinde % 25 ve üzerinde artışı olarak tanımladıklarında, % 45,9 hastada KMN geliştiğini, KMN'yi % 94,7 sensitivite ve % 84,8 spesifite ile öngördüğünü göstermişlerdir (89).

Rickli ve arkadaşlarının elektif koroner anjiyografi yapılan 41 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; sSistatin C düzeyi başlangıç, 5, 24 ve 48. saatlerde bakılmış, 5. saatte yükselme saptanmamakla beraber 24. saatte yükselerek maksimum değere ulaşmış, 48 saatte normal düzeylere döndüğünü, serum kreatinininde ise belirgin

yükselmenin 24. saatte başlayıp 48. saatte de devam ettiğini saptamışlardır (90). Bu yapılan çalışmalarda Sistatin C'nin en erken 8. saatte değerlendirilmiş olması, bizim başlangıçtan 6. saate olan değişimi referans almamız nedeni ile değerlerde yükselme olmadan örnek almış olabiliriz ve bu durum sonuçları etkilemiş olabilir.

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan iki çalışmadan ilkinde Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 311 kronik böbrek yetmezliği olan hastada elektif koroner anjiyografi uygulanmıştır, sSistatin C seviyesi 2. saatte yükselerek 24. saatte pik değere ulaşmıştır (91). Briguori ve arkadaşlarının yaptığı 411 kronik böbrek yetmezliği olan hastada yapılan çalışmada ise elektif koroner anjiyografi sonrası sSistatin C değerinin 24. saatte yükseldiği saptanmış ve KMN'de erken bir belirteç olduğu belirtilmiştir (92). Bizim çalışmamıza bu çalışmalardan farklı olarak Sistatin C seviyesinde anlamlı yükselme olmamasını çalışmamıza kronik böbrek yetersizliği olan hastaların alınmaması, kronik böbrek yetmezliğinde Sistatin C seviyesinin daha fazla olması ve daha fazla değişkenlik göstermesi gibi nedenlere bağlı olabileceğini düşündük (93).

Bizim çalışmamızda KMN gelişen ve gelişmeyen gruplar üriner ve sSistatin C açısından her periyotta yapılan ölçümler ve 0. saatten, 6. saate değişim miktarı göz önüne alınarak değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İki grup kendi içlerinde 0. Saatten 6. Saate değişim bakımından değerlendirildiğinde her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmamakla beraber KMN gelişen grupta üSistatin C p değeri 0.092 gibi sınır bir değerde saptanmıştır. Bu durum nispeten hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir. Daha fazla hasta içeren çalışmalarda üSistatin C seviyesinde anlamlı fark oluşabilir.

KIM-1'in ABH'nı saptamada erken bir biyobelirteç olup olmayacağını belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Liangos ve arkadaşlarının yaptığı 103 hastayı içeren bir çalışmada kardiyopulmoner bypass sonrası ABH'nı saptamak için 2, 4 ve 24. saatte üriner belirteçlere bakılmış ve KIM-1 değerinin 2. saatte anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptayarak ABH tespitinde erken bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (53). Bu çalışmada hasta gruplarına bakıldığında ABH gelişen gruptaki hastaların operasyon öncesi kronik akciğer hastalığı ve kalp yetmezliği daha fazla saptanmış. Aynı zamanda ABH grubunda operasyon esnasında CPB perfüzyon süresinin daha fazla olması, APACHE II skorunun daha fazla olması ve post operatif

mekanik ventilator desteğinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda cerrahi uygulanan hastaların değerlendirilmemesi, hasta grupları arasındaki klinik değışkenliğin bu kadar farklı olmaması sonuçlarımızın farklı gelmesini açıklayabilir.

Terrogrosa I. ve arkadaşlarının yaptığı akut koroner sendrom nedeni ile koroner anjiyografi yapılan 193 hastalık bir çalışmada, kreatinin seviyesinin bazale göre %50 artışın ABH kabul edilmesiyle oluşturulan grupta KIM-1 değeri 12. saatte anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir (94). Bu çalışmada hastaların komorbiditeleri arasında fark olmamakla beraber ABH saptanan grupta başlangıç kreatinin değeri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve MDRD'ye göre hesaplanan GFH'nın daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durumun KMN saptanan hasta sayısını ve KIM-1 değeri değişimini etkileyebileceğini, bizim çalışmamızda ise iki grup arasında başlangıç kreatinin değerlerinin benzer olması nedeniyle KIM-1 değeri anlamlı yükselme olmamasını açıklayabileceğini düşündük.

Stabil anjina pectoris nedeni ile KAG uygulanan diyabetik ve diyabetik olmayan grupların karşılaştırıldığı 140 hastalık bir çalışmada 2, 4, 8, 24 ve 48. saatlerde KIM-1 seviyesi değerlendirilmiş. KMN bazal kreatininde %25 artış olarak belirlendiğinde 24 ve 48. saatte diyabetik grupta KIM-1 değeri anlamlı bir artış saptanarak KMN belirlemede erken bir belirteç olduğu bildirilmiştir (95). Çalışmamızda ise iki grup arasında diyabetik hasta sayısı açısından anlamlı fark olmaması ve diyabetik nefropatinin KIM-1'i etkilemesi anlamlı derecede KIM-1 artışı olmamasının nedeni olabilir. Perkütan koroner girişim yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada KMN gelişen grupta KIM-1 seviyesinin 24 ve 48. saatte anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (96). Gadolinium kullanılarak MRI görüntülemesi yapılan 60 hastalık bir çalışmada ise KMN saptamak için 24 ve 48. saatlerde KIM-1 seviyesine bakılmış ve KMN gelişen grupta 24. saatte anlamlı artış saptanmıştır (97). Çalışmamız KAG yapılan çalışmalarla kıyaslandığında KIM-1 seviyesindeki anlamlı yükseklik en erken 24. saatte saptanmıştır. Çalışmamızda KIM-1 seviyesinde anlamlı yükseklik olmamasını 6. saatte yükselme olmayan dönemde değerlendirme yapmış olmamıza bağlı olabileceğini düşündük.

Bu verilerin yanında KIM-1'in KMN saptamada erken bir belirteç olmadığını öne süren çalışmalar da vardır. Kronik böbrek yetersizlikli, bilgisayarlı tomografi değerlendirmesi için kontrast madde uygulanan 501 hastalık bir çalışmada KMN saptamak için 4, 6, 48 ve 96. saatlerde KIM-1 değerlendirilmiş fakat anlamlı bir fark saptanmamıştır (98). Bu durumu diğer çalışmaların genellikle koroner anjiyografi yapılan hastaları değerlendirmesi, bu hastalarda komorbiditenin daha fazla olabileceği, acil girişim yapılması ve işlem esnasında hemodinamik instabiliteye bağlı olarak belirteçlerin daha fazla değişiklik gösterebileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Ağır kalp yetersizliği ve hafif böbrek yetmezliği olan koroner girişim yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada KMN kreatinin değeri bazale göre %25 artış olarak belirlendiğinde 21 hastada KMN saptanmış fakat işlem sonrası 24. saatte bakılan KIM-1 değerinde anlamlı bir artış olmamıştır. Buna karşın 90 günlük takiplerinde 11 hastada hemodiyaliz ihtiyacı gelişmiş ve bu hastalarda KIM-1 anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 90 günlük takipte 4 hastanın öldüğü ve bu hastalarda da 24. saat KIM-1 seviyesinin anlamlı yüksek saptandığı bildirilmiştir (99). Bu durumu KMN gelişiminin kreatinin ve GFH değişiminin daha uzun sürede olabileceği, referans zamanı daha uzun alındığında istatistiksel değişim olabileceği bunun kanıtının da 90 günlük takipte diyaliz ihtiyacı olan hastalardaki KIM-1'in yükselmesi olduğu şeklinde açıklamışlardır. Biz de çalışmamızda KMN belirlemede KIM-1'i erken bir belirteç olarak saptamadık. Çalışmalar arasındaki bu değişkenliğin ABH'nın koroner anjiyografi veya cerrahi işlem gibi farklı nedenlere bağlı olması, hasta gruplarının ve klinik durumlarının aynı olmaması ve örnekleme zamanlarının farklı olmaması gibi değişik nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Yeni nesil belirteçlerin yanında değerlendirilen diğer parametrelerden 48. saat albümin değeri KMN gelişen grupta anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Bu durum KMN patofizyolojisinde rol oynayan inflamatuvar sürece bağlı oluşan negatif akut faz reaktanı özelliğine bağlı olabileceği ve oluşan hipoalbumineminin de KMN gelişimini kolaylaştırabileceği şeklinde değerlendirilebilir.

Hastalarda bakılan başka bir parametre olan idrar dansitesinde KMN gelişmeyen grupta 6. saatte 0. ve 48. saate göre anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu

durumun kontrast maddenin idrardan atılırken geri emilime uğramaması ve idrara göre osmolaritesinin yüksek olmasıyla göreceli bir dansite artışına sebep olmasına bağlı olabileceğini düşündük (100). Fakat KMN gelişiminde bir belirleyici olduğunu saptamadık.

Sonuç olarak ABH hasarı önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Erken saptanarak tedaviye hızlı başlanması ise çok önemlidir. Kreatinin KMN gelişiminin belirlenmesi için erken dönemde yetersiz kalmaktadır. Kreatininin yerini alacak yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz NGAL, Sistatin C ve KIM-1'e dair veriler değişkendir. Biz sadece üNGAL'i KMN bağlı ABH'nı saptamada erken bir belirteç olarak bulduk. Bu yeni belirteçlerin kullanıma geçmesi için daha değişik hasta gruplarını ve metodu içeren birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **6. KAYNAKLAR**

1. Twombly K, Baum M, Gattineni J. Accidental and iatrogenic causes of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:208-214.
2. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care.* 2010;16:533-539.
3. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629-637.
4. Leger F, Bouissou F, Coulais Y, et al. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:903-907.
5. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012;307:1941–1951.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2).1.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs-The second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:204-212.
8. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005;365:417-430.
9. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613-1621.
10. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2007;156:32-38.
11. Blantz R.C. Pathophysiology of pre-renal azotemia, *Kidney Int.* 1998;53:512-523
12. Basu RK, Wheeler D. Approaches to the management of acute kidney injury in children. *Recent Patents on Biomarkers.* 2011;1:49-59.
13. Ferguson AF, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology.* 2008;245:182-193.
14. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:2159-2173.

15. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-818.
16. R Mehran ve E Nikolsky. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International*. 2006;69:11–15.
17. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002 May 14;105(19):2259-64.
18. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 1780–1785.
19. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 5:28-33.
20. Mehmet Koç, Hakkı Arıkan, Zekaver Odabaşı, Emel Akoğlu. İskemik ve toksik akut tubuler nekroz patofizyolojisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2006;15: 13-24.
21. Nygren A. Contrast media and regional renal blood flow: a study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat. *Acta Radiol Suppl*. 1992;378:123–135.
22. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, et al. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int*. 1997;51:653-663.
23. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation Effects of diuretics. *Am J Physiol*. 1994;267:1059-1062.
24. Liss P, Nygren A, Olsson U, et al. Effects of contrast media and mannitol on renal blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int*. 1996;49(5):1268-1275.
25. Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A-1 and A-2 receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol*. 1993;265(6):802-806.
26. Elkayam U, Mehra A, Cohen G, et al. Renal circulatory effects of adenosine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:211-215.

27. Ribeiro L, de Assuncao e Silva F, Kurihara RS, Schor N, et al. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int.* 2004;65:589-596.
28. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. Contrast-media associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 1997;17(1):15-26.
29. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effects of radiocontrast agents: study in man of four used preparations. *Ann Intern Med.* 1971;74(6): 845-852.
30. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45:493-503.
31. R Mehran, E Nikolsky. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International.* 2006;69:11-15.
32. Schencker B. Drip infusion pyelography. Indications and applications in urologic roentgen diagnosis. *Radiology.* 1964;83:12-21.
33. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast-induced nephropathy (review). *Med Clin North Am.* 1984;68(2):351-370.
34. Arab M. Çocukluk çağında iyonik ve non-iyonik kontrast maddelerin renal etkileri. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1983.
35. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. 1993;188(1):171-178.
36. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:177-182.
37. Lepor NE. A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on fenoldopam and Nacetylcysteine. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4:15-20.
38. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2008 Dec;23(12):2151-7.
39. Bonassi S, Neri M, Puntoni R. Validation of biomarkers as early predictors of disease. *Mutat Res.* 2001;480-481:349-358.
40. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology.* 2010;112(4):1023-1040.
41. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology.* 2010;112(4):998-1004.

42. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Experimental Biology and Medicine*. 1961;107:170-172.
43. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications and future research(review). *Clin Biochem*. 2005;38(1):1-8.
44. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(2):125-129.
45. [Hoek FJ](#), [Kemperman FA](#), [Krediet RT](#). A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. [Nephrol Dial Transplant](#). 2003;18(10):2024-2031
46. [Coll E](#), [Botey A](#), [Alvarez L](#), et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. [Am J Kidney Dis](#). 2000;36(1):29-34.
47. [Inker LA](#), [Schmid CH](#), [Tighiouart H](#), et al. [CKD-EPI Investigators](#). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. [N Engl J Med](#). 2012;367(1):20-29.
48. J. L. Koyner, M. R. Bennett, E. M. Worcester et al. "Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery," *Kidney International*. 2008:1059-1069.
49. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993 15;268(14):10425-10432.
50. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997; 45(1):2317-2345.
51. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage ( review). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):595-605.
52. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4):159-65.
53. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers*. 2009;14:423-431.

54. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231-1238.
55. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(6):173.
56. Çolak Güloğlu C. et al: The Role of NGAL in Contrast-Induced Nephropathy; *Turk Neph Dial Transpl*. 2014;23(3):223-228.
57. Bailly V, Zhang Z, Meier W, et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*. 2002;277:39739-39748.
58. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 1998;273:4135-4142.
59. V. S. Vaidya, V. Ramirez, T. Ichimura, et al. "Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury," *American Journal of Physiology*. 2006:517-529.
60. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci*. 2008;101:159-170.
61. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002;62:237-244.
62. J. L. Koyner, V. S. Vaidya, M. R. Bennett et al., "Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010:2154-2165.
63. O. Liangos, M. C. Perianayagam, V. S. Vaidya et al., "Urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure," *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007:904-912.

64. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2329-2337.
65. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand*. 1954;150:297-302.
66. Persson PD. Editorial: contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20.
67. Hunley TE, Ma LJ, Kan V. Scope and mechanisms of obesity-related renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:227-234.
68. Jaipaul N, Manalo R, Sadjadi SA, et al Obesity is not associated with contrast nephropathy. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010;6:213-217.
69. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, et al. High dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology*. 1996;200:119-122.
70. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, et al. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology*. 1991;179:849-852.
71. Bailey D, Phan V, Litalien C, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8:29-31.
72. Bresolin N, Silva C, Hallal A, et al. Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:537-544.
73. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol*. 2006;18:42-58.
74. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for preventing of contrast induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J*. 1999;51:521-526.
75. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, et al Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:295-296.
76. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. 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):408-415.

77. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol.* 2006;26:287-292.

78. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006;105:485-491.

79. Van de Voorde RG, Katlman TI, Ma Q, et al. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:404.

80. Hirsch R, Dent C, Pfrim H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:2089-2095.

81. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.

82. Tilman Perrin et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (uNGAL) and contrast-induced acute kidney injury after coronary angiogram; *Swiss Med Wkly.* 2013;143:13853.

83. Shaker et al. Early Diagnostic Markers for Contrast Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography; *Angiology.* 2010;61(8):731-736.

84. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;176.

85. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004;66:1115-1122.

86. Royackers A, Korevaar JC, van Suijlen JDE, et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2011;37:493-501.

87. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003;63:1944–1947.

88. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, et al. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):173-178.

89. Kato K, Sato N, Yamamoto T, et al. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J.* 2008;72(9):1499-1505.
90. Rickli H, Benou K, Ammann P, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol.* 2004;61(2):98-102.
91. Liu XL, Wang ZJ, Yang Q, et al. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J.* 2012;125(6):1051-1056.
92. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;121(19):2117-2122.
93. Matalanis, George, Duska Dragun, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37:553-560.
94. Terrogrosa I. Et al. Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography. *Hearth Vessels.* 2015;30(6):703-711.
95. J. Malyszko et al. Urinary and Serum Biomarkers after Cardiac Catheterization in Diabetic Patients with Stable Angina and without Severe Chronic Kidney Disease. *Renal Failure.* 2009;31:910-919.
96. Wang L et al. Predict value of monitoring changes of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 after coronary angiography and percutaneous coronary intervention on early diagnosis of contrast-induced nephropathy. [Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.](#) 2014;42(4):301-304.
97. Duan SB. et al. Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients. [Clin Nephrol.](#) 2013 ;80(5):349-354.
98. Kooiman J. Et al. No increase in Kidney Injury Molecule-1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin excretion following intravenous contrast enhanced-CT. *Eur Radiol.* 2015;25(7):1926-1934.

99. Chaykovska L. et al. Urinary Vitamin D Binding Protein and KIM-1 Are Potent New Biomarkers of Major Adverse Renal Events in Patients Undergoing Coronary Angiography. [PLoS One](#). 2016;11(1):145723.
100. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol*. 1999;9:1602-1613.

