



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KONTRAST NEFROPATİSİ GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN VE
RENAL SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Alper Koyuncuoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**KONTRAST NEFROPATİSİ GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN VE
RENAL SONUÇLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Alper Koyuncuoğlu

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Meral Gülay KADIOğLU KOÇAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca engin bilgisi ve tecrübesi ile beni yetiştiren, tıp etiğini ve çalışma ahlakını bana öğreten, zor zamanlarımda verdiği öğütler ile hekimlik hayatım ve ilerideki yaşantımda benim için daima yol gösterici olacak çok değerli hocam ve tez danışmanım **Doç. Dr. Meral Gülay KADIOĞLU KOÇAK'a**

Çalışmamızın oluşum ve gelişiminde, katkı ve desteklerini sunan **Prof. Dr. Kadriye KILIÇKESMEZ'e**

Yetişmemde emeği geçen, tecrübe ve bilgi birikimlerinden faydalandığım çok değerli hocalarım **Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜK, Prof. Dr. Mine ADAŞ, Doç. Dr. Yücel ARMAN, Doç. Dr. Orkide KUTLU, Doç. Dr. Yasemin GÖKDEN ve Doç. Dr. Özgür ALTUN'a**

Eğitimimde emeği geçen tüm uzman hekim abi ve ablalarıma,

Asistanlık hayatımın başlangıç sürecinde bana tecrübeleri ile destek olan kıdemlilerim **Aynura ALİYEVA, Tuğçe CEYHAN, Şule ÇELİK KAMACI, Önder ŞABAHAT, Gamze OYMAN, İdil BAYRAKTAR, Oktay BAYRAKTAR ve Orçun YAŞMUT'a**

Asistanlığa başlangıçta beraber yola çıktığımız ve bu yolda bana hep destek olan can dostum ve eş kıdemim **Enes CÖMERT'e**, kardeşim gibi bildiğim **M. Emin OKTAY ve Gulana MURADOVA'ya**

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bu süreçte bana çok destek olan değerli arkadaşlarım **Selin SAĞLAM ve Sümeyye DOĞAN'a**

Bir ekip olarak çalışmaktan mutluluk duyduğum **Nursena Çoban, Hediye Büşra ERGÜN, Merve ALTINEL** ve adını tek tek yazamadığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve beni bugünlere getiren babam **Engin KOYUNCUOĞLU** ve annem **Adviye KOYUNCUOĞLU'na**

Son olarak iyiden çok kötü günümde yanımda olan, asistanlık sürecinde yoldaşım olan dosttan öte kardeşim **Ahmet TARHAN'a**

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alper KOYUNCUOĞLU

Ocak 2023



İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER..... | iii |
| TABLolar LİSTESİ | v |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | vi |
| KISALTMALAR | vii |
| ÖZET..... | ix |
| ABSTRACT | xi |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. AKUT BÖBREK HASARI..... | 3 |
| 2.1.1.Tanım | 3 |
| 2.1.2.KDIGO'ya Göre ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri..... | 3 |
| 2.1.3.RIFLE'ye Göre ABH Evrelemesi | 4 |
| 2.1.4.AKIN'a Göre ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri..... | 4 |
| 2.1.5.Epidemiyoloji..... | 6 |
| 2.1.6.Patofizyoloji | 6 |
| 2.2. KONTRAST NEFROPATİSİ | 11 |
| 2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji | 10 |
| 2.2.2.Patofizyoloji | 11 |
| 2.2.3.Kontrast Madde Özellikleri..... | 12 |
| 2.2.4.Renal Kan Akımı Üzerine Vazokonstriktif Etkiler-Hemodinamik Değişiklikler | 12 |
| 2.2.5.Vazokonstriktör Mediatörler: Adenozin ve Endotelin..... | 13 |
| 2.2.6.Bozulmuş Nitrik Oksit Sentezi ve Vazodilatasyon..... | 14 |
| 2.2.7.Reperfüzyon ve Reaktif Oksijen Ürünleri | 14 |
| 2.2.8.Direkt Tübüler Toksikite | 15 |
| 2.2.9.Kontrast Madde İn Vitro Etkileri | 15 |

| | |
|---|-------------------------------------|
| 2.2.10.Klinik Özellikler | 15 |
| 2.2.11.Risk Faktörleri | 16 |
| 2.2.11.1. Prosedürle ilgili risk faktörleri..... | 18 |
| 2.2.11.2.Kontrast maddenin dozu ve türü..... | 18 |
| 2.2.11.3.Uygulanan spesifik radyolojik prosedür..... | 20 |
| 2.2.11.4.Hastayla ilgili risk faktörleri..... | 21 |
| 2.2.11.4.1.Kronik Böbrek Hastalığı | 19 |
| 2.2.11.4.2.Diyabetes Mellitus..... | 19 |
| 2.2.11.4.3.Yaş | 20 |
| 2.2.11.4.4.Kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon..... | 20 |
| 2.2.11.4.5.Hemodinamik instabilite..... | 20 |
| 2.2.11.4.6.Diğer Risk Faktörleri..... | 20 |
| 2.2.12.Kontrast Nefropatinin Önlenmesi | 21 |
| 2.2.13.Risk Altındaki Hastaların Belirlenmesi | 21 |
| 2.2.14.Önleyici Tedbirler | 22 |
| 2.2.15.Kontrast Nefropatinin Prognozu ve Tedavisi | 26 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 28 |
| 4.BULGULAR | 31 |
| 5.TARTIŞMA | 47 |
| 6.SONUÇ | 54 |
| 7.KAYNAKLAR..... | 55 |
| 8.ÖZGEÇMİŞ | Error! Bookmark not defined. |
| 9.EKLER..... | 78 |

TABLolar LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2. 1 KDIGO'ya Göre ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri (15) | 3 |
| Tablo 2. 2 RIFLE'ye Göre ABH Evrelemesi (16) | 4 |
| Tablo 2. 3 AKIN'a Göre ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri (17) | 5 |
| Tablo 2. 4 Prerenal ABH Oluşum Mekanizmaları (32) | 8 |
| Tablo 2. 5 İntrensek Renal ABH Etiyolojileri (32) | 9 |
| Tablo 2. 6 Postrenal ABH Etiyolojileri (32) | 10 |
| Tablo 2. 7 Kontrast Maddelerin Özellikleri | 17 |
| Tablo 2. 8 Mehran Kontrast Nefropati Risk Skorlaması | 22 |
| Tablo 4. 1 Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları | 32 |
| Tablo 4. 2 Tanımlayıcı Özelliklere Göre Kontrast Nefropati Gelişme Durumunun Karşılaştırılması | 34 |
| Tablo 4. 3 Kontrast Nefropati Gelişme Durumuna Göre Anjiyografi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 4. 4 Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Anjiyografi Öncesi, Sonrası ve Uzun Dönem Takiplerde Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi | 38 |
| Tablo 4. 5 KN Gelişen ve Gelişmeyen Olgularda Anjiyografi Öncesi, Sonrası ve Uzun Dönem Takip Sonuçlarının Kendi Aralarında Değerlendirilmesi | 41 |
| Tablo 4. 6 Kontrast Nefropati Gelişimi Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi | 45 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 2. 1 ABH Etiyolojisi Gelişim Mekanizmaları (32) | 7 |
| Şekil 4. 1 Araştırmaya Dahil Edilen ve Edilmeyen Hastaların Dağılımı | 31 |
| Şekil 4. 2 Kontrast Nefropati Gelişme Durumunun Dağılımı | 33 |
| Şekil 4. 3 Gruplardaki Üre Değerlerinin A.Ö, A.S ve UDT'deki Değişimler | 42 |
| Şekil 4. 4 Gruplardaki Üre Değerlerinin A.Ö, A.S ve UDT'deki Değişimleri | 44 |
| Şekil 4. 5 Gruplardaki Üre Değerlerinin A.Ö, A.S ve UDT'deki Değişimleri | 45 |

KISALTMALAR

| | |
|-------------|------------------------------------|
| ABH | Akut Böbrek Hastalığı |
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme |
| AKIN | Acute Kidney Injury Network |
| AKŞ | Açlık Kan Şekeri |
| AÖ | Anjiyografi Öncesi |
| ARB | Anjiyotensin Reseptör Blokerleri |
| AS | Anjiyografi Sonrası |
| ATN | Akut Tübüler Nekroz |
| ATP | Adenozin Trifosfat |
| BFT | Böbrek Fonksiyon Testleri |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| CIN | Kontrast İnduced Nephropaty |
| CKD | Chronic Kidney Disease |
| DM | Diyabetes Mellitus |
| EF | Ejeksiyon Fraksiyonu |
| ERBP | Avrupa Renal İyi Uygulama Grubu |
| FPG | Fasting Plasma Glucose |
| eGFR | Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı |
| GN | Glomerülonefrit |
| HCT | Hematokrit |
| HDL | High-Density |
| HF | Heart Failure |
| HGB | Hemoglobin |
| HSYS | Halk Sağlığı Yönetim Sistemi |
| HT | Hipertansiyon |

| | |
|--------------|--|
| IABP | İntra-Aortik Balon Pompası |
| KAG | Koroner Anjiyografi |
| KBH | Kronik Böbrek Hastalığı |
| KDIGO | The Kidney Disease: Improving Global Outcomes |
| KKY | Konjestif Kalp Yetmezliği |
| KN | Kontrast Nefropati |
| KY | Kalp Yetmezliği |
| LDL | Low-Density Lipoprotein |
| LVEDP | Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı |
| NAC | N-Asetil Sistein |
| NO | Nitrik Oksit |
| NSAID | Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. |
| PLT | Platelet |
| RAAS | Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi |
| RIFLE | Risk, Injury, Failure, Loss Of Kidney Function, And End-Stage Kidney Disease |
| RRT | Renal Replasman Tedavisi |

ÖZET

AMAÇ: Günümüzde iyotlu kontrast maddeler hem radyolojik hem kardiyolojik işlemlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu da özellikle altta yatan böbrek kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kontrast ilişkili nefropati (KN) gelişimine neden olmaktadır. Çalışmamızda hastanemiz koroner anjiyografi ünitesinde anjiyografi uygulanan hastalarda KN gelişim sıklığını belirlemeyi, bunu etkileyen risk faktörlerini ve KN ilişkili renal sonlanım noktalarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda Nisan 2020 – Nisan 2021 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi koroner anjiyografi ünitesinde koroner anjiyografi uygulanan tüm hastalar değerlendirildi. Toplam 1237 hasta içinden 303 hasta verilerinin eksik olması ve dahil edilme kriterlerine uymaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Kalan ve çalışmaya katılmaya izin veren 934 hastanın demografik verileri, kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküleri, koroner anjiyografi işlemi öncesi ve işlemden 48 saat sonraki laboratuvar verileri, taburculuk sonrası böbrek fonksiyon testleri hastaların yatış epikrizleri, Medulla eczane sistemi, E-nabız sistemi ve Halk Sağlığı Yönetim Sistemi'ne ulaşılarak değerlendirildi. KN, KDIGO kriterlerine göre koroner anjiyografi uygulandıktan 48-72 saat sonra serum kreatinin değerinde ≥ 0.5 mgr/dL ve/veya bazal kreatinine göre $\geq \%25$ artış olarak tanımlandı. KN gelişen hastaların yatış süreleri ve hemodiyaliz tedavisi alıp almadıkları kaydedildi.

BULGULAR: 934 hastanın 50'sinde (%5,4) KN geliştiği görüldü. Kontrast nefropatisi gelişen 50 olgunun %14'ünün (n:7) hastanede yatışı sırasında diyaliz ihtiyacı mevcuttu. Bu hastaların sadece 2'sinde taburculuk sırasında hemodiyaliz ihtiyacı devam etti. KN gelişen olguların %4'ünde (n:2) biri multipl organ yetmezliği ve diğeri COVID-19 pnömonisi nedeniyle olmak üzere mortalite mevcuttu. KN

gelişen grubun yaş ortalamaları, AKŞ, üre, kreatinin, ürik asit değerleri KN gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek; HGB, HCT, eGFR, albümin, total protein, sodyum değerleri anlamlı derecede düşük saptandı. DM, HT ve KY gibi ek hastalıkları olan ve diüretik kullanan hastalarda KN gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. İşlem öncesi HGB, serum albümin ve eGFR değerinin KN gelişimini belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı. Taburculuk sonrası verilerine ulaşılan 804 hastanın ortalama izlem süresi $6,72\pm 4,03$ aydı. KN gelişen grubun gelişmeyen gruba göre taburculuk sonrası üre, kreatinin değerlerinin anlamlı derecede yüksek, eGFR değerinin ise anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

SONUÇ: Çalışmamızda KN gelişim sıklığı güncel literatüre benzerdi. Ayrıca iyi bilinen risk faktörleri (altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu) dışında hemoglobin, serum albümin ve protein değerlerinin de KN gelişimi ile belirgin ilişkisi olduğu gösterildi. Bu sonuçlar ile özellikle DM ve KBH olan grupta işlem öncesi aneminin, serum albümin ve protein değerlerinin düzeltilmesinin KN gelişimi riskini azaltabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kontrast nefropatisi, risk faktörleri, uzun dönem böbrek fonksiyonları

EVALUATION OF RISK FACTORS AND RENAL RESULTS RELATED TO CONTRAST NEPHROPATHY

ABSTRACT

Purpose: Radiological procedures containing iodinated contrast material are frequently used for both diagnostic and therapeutic purposes. This results in an increased incidence of contrast-related nephropathy (CIN). In our study, we aimed to examine the frequency of CIN development, the accepted risk factors affecting it, its relations with demographic data, and long-term renal outcomes in patients who underwent contrast material in the coronary angiography unit of our hospital.

Materials and Methods: In our study, all patients who underwent coronary angiography in the coronary angiography unit of Prof. Dr. Cemil Taşçioğlu City Hospital between April 2020 and April 2021, were evaluated. Out of a total of 1237 patients, 303 patients were excluded due to missing data and not meeting the inclusion criteria. Demographic data, chronic disease and drug use histories, laboratory data before and 48 hours after the coronary angiography procedure, post-discharge kidney function tests of remaining 934 patients who were allowed to participate in the study was accessed and evaluated from hospitalization epicrisis of the patients, Medulla pharmacy system, E-nabız system and Public Health Management System. CIN was defined as an increase in serum creatinine ≥ 0.5 mg/dL and/or $\geq 25\%$ compared to baseline creatinine 48-72 hours after coronary angiography according to the KDIGO criteria. The length of stay of the patients who developed CN and whether they received hemodialysis treatment were recorded.

Results: CIN developed in 50 (5.4%) of 934 patients. Of the 50 patients who developed contrast nephropathy, 14% (n:7) needed dialysis during hospitalization. Only 2 of these patients continued to need hemodialysis at discharge. There was mortality in 4% (n:2) of the patients who developed CIN, one due to multiple organ failure and the other due to COVID-19 pneumonia. The mean age, FPG, urea,

creatinine, and uric acid values of the group with CIN were significantly higher than the group without CIN; HGB, HCT, eGFR, albumin, total protein, sodium values were found to be significantly lower. The rate of CIN development was found to be statistically significantly higher in patients with additional diseases such as DM, HT and HF and using diuretics. Pre-procedural HGB, serum albumin and eGFR values were found to be independent risk factors for the development of CIN. The mean follow-up period of 804 patients whose data were available after discharge was 6.72 ± 4.03 months. It was observed that the urea and creatinine values of the group that developed CIN were significantly higher and the eGFR values were significantly lower after discharge compared to the group that did not develop CIN.

Conclusion: In our study, the incidence of CIN development was similar to the current literature. In addition to well-known risk factors such as underlying renal dysfunction; hemoglobin, serum albumin and protein values were also shown to be significantly associated with the development of CIN. With these results, we think that correction of anemia, serum albumin and protein values before the procedure may reduce the risk of CIN development, especially in the group with DM and CKD.

Keywords: Contrast nephropathy, risk factors, long-term kidney function

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İyotlu kontrast madde içeren radyolojik işlemler hem diagnostik hem de terapötik amaçlarla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu da artmış kontrast ilişkili nefropati (kontrast nefropatisi, KN) insidansı ile sonuçlanmaktadır (1-3). Her ne kadar radyolojik işlemler ile ilişkili renal fonksiyon bozukluğu riski genel popülasyonda az görülse de özellikle kardiyak girişimler uygulanan ve risk faktörleri olan hasta gruplarında çok yüksek oranda görülebilir. Farklı çalışmalarda bildirilen oranların değişiklikler gösterebildiği saptanmıştır (4-8).

Kontrast nefropatisi, kontrast madde uygulanmasından 48-72 saat sonra serum kreatinin konsantrasyonunda karakteristik artış olarak tanımlanır. KDIGO tarafından yapılan tanımlamaya göre ise; kontrast madde uygulamasından 48-72 saat sonra serum kreatinin değerinin, bazal kreatinin değerinden %25 daha fazla olması veya serum kreatinin değerinin 0.5 mg/dL artmasıdır (9).

Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişen hastalarda genellikle eGFR'de (glomerular filtration rate) hafif bir azalma görülmektedir. Vakaların çoğunda renal fonksiyonlar 3 ile 7 gün içerisinde düzelme göstermekte ve hastalar başlangıçtaki tahmini eGFR veya bu düzeye yakın bir seviyeye dönmektedir (10,11). KN 'de diyaliz nadiren gerekmektedir. Perkütan girişim uygulanan 1800'ü aşkın hastayı içeren bir çalışmada, diyaliz gerektirecek seviyede olan ABH (akut böbrek hasarı) insidansı %1'in altında bulunmuştur (12). Bu risk altta yatan ciddi kronik böbrek hasarı (KBH) olan hastalarda daha yüksek olabilmektedir (10,12,13).

Kontrast nefropati gelişimi için birçok risk faktörü bildirilmiştir (1-8).Daha önceki çalışmalar, koroner anjiyografi sonrası kreatinin artışı için risk faktörleri olarak azalmış bazal böbrek fonksiyonu, diyabet, kalp yetmezliği, dehidratasyon, kontrast dozu, hiponatremi, daha öncesinde diüretik kullanımı, hipoalbuminemi, ileri yaş gibi parametreleri belirlemiştir (1).

Kontrast nefropatisinin klinik önemi ve etkileyen faktörler göz önüne alındığında, biz de çalışmamızda hastanemiz koroner anjiyografi ünitesinde kontrast madde ile koroner girişimsel işlem uygulanan hastalarda KN gelişim sıklığı, bunu etkileyen

kabul görmüş risk faktörleri, demografik veriler ile ilişkilerini ve uzun dönem renal sonuçları incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT BÖBREK HASARI

2.1.1. Tanım

Akut böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızında azalma nedeniyle üre ve benzeri azot içeren moleküllerin atılamayıp vücutta birikmesi ve ekstraselüler sıvı-elektrolit dengesizliğine neden olan; böbrek fonksiyonlarında ani bir azalmayla seyreden bir tablo olarak tanımlanır (14).

Birçok kılavuza göre ABH'nin kavramsal olarak anlaşılması için farklı sınıflamalar mevcuttur. Literatürde sıklıkla tercih edilen kılavuzların KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (15), RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) (16) ve AKIN (Acute Kidney Injury Network) (17-19) olduğu görülmektedir.

2.1.2. KDIGO'ya Göre ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri

KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes)'a göre akut böbrek hasarı tanımı ve evreleri (15) Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 2. 1 KDIGO'ya Göre ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri (15)

| Tanısal Kriter: | |
|--|---|
| Serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dL veya 7 gün içinde $\geq 50\%$ artış veya 6 saatten fazla süreyle idrar çıkışının 0.5 mL/kg/saatten az olması | |
| Evreleme Kriterleri: | |
| EVRE 1 | Serum kreatinin değerinin ≥ 0.3 mg/dL artması veya bazal değer 1.5-1.9 katına ulaşması veya idrar çıkışının 6-12 saatlik sürede 0.5 mL/kg/saatten az olması |
| EVRE 2 | Serum kreatinin düzeyinin bazal değer 2-2.9 katına ulaşması veya idrar çıkışının 12-24 saatlik sürede 0.5 mL/kg/saatten az olması |
| EVRE 3 | Serum kreatinin düzeyinin bazal değer 3 katından fazlaya ulaşması veya serum kreatinin değerinde ≥ 4 mg/dL artış veya idrar çıkışının 24 saatten fazla süredir 0.3 mL/kg/saatten az olması veya 12 saatten uzun süredir anüri görülmesi veya böbrek replasman tedavilerinin başlanması |

2.1.3. RIFLE'ye Göre ABH Evrelemesi

RIFLE'ye (16) (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) göre ABH evrelemesi Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. 2 RIFLE'ye Göre ABH Evrelemesi (16)

| Evreleme Kriterleri: | |
|--|---|
| Risk (Risk) | Serum kreatin değerinin bazale göre 1.5 katına çıkması veya idrar çıkışının 6-12 saatlik sürede 0.5 mL/kg/saatten az olması |
| Injury (Hasar) | Serum kreatinin değerinin bazale göre 2 katına çıkması veya idrar çıkışının 12-24 saatlik sürede 0.5 mL/kg/saatten az olması |
| Failure (Yetmezlik) | Serum kreatinin değerinin bazale göre 3 katına çıkması veya Serum kreatinin değerinde akut ≥ 4 mg/dL artış veya idrar çıkışının 24 saatten fazla süredir 0.5 mL/kg/saatten az olması veya 12 saatten uzun süredir anüri görülmesi veya böbrek replasman tedavilerinin başlanması |
| Loss (Kayıp) | Böbrek replasman tedavi ihtiyacının 4 haftadan uzun sürmesi |
| End Stage Kidney Disease (Son Dönem Böbrek Hastalığı) | Böbrek replasman tedavi ihtiyacının 3 aydan uzun sürmesi |

2.1.4. AKIN'a Göre ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri

AKIN'a (Acute Kidney Injury Network) göre ABH tanı ve evreleme kriterleri Tablo 3'te belirtilmiştir (17-19). KDIGO kılavuzu böbrek yetmezliği sınıflaması yapmadan önce hastalardaki volüm durumunun değerlendirilmesi, üriner sistem obstrüktif patolojilerinin dışlanması gerektiğini belirtir (15). Bu öneriler KDIGO'nun da baz aldığı AKIN kriterlerinde de bu şekildedir.

Tablo 2. 3 AKIN'a Göre ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri (17)

| Tamsal Kriter: | |
|---|---|
| Serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dL veya $\geq 50\%$ artış veya 6 saatten fazla süreyle idrar çıkışının 0.5 mL/kg/saatten az olması | |
| Evreleme Kriterleri: | |
| EVRE 1 | Serum kreatinin değerinde ≥ 0.3 mg/dL artması veya bazal değer $\geq 150-200$ 'üne ulaşması veya idrar çıkışının 6-12 saatlik sürede 0.5 mL/kg/saatten az olması |
| EVRE 2 | Serum kreatinin düzeyinin bazal değer $\geq 200-300$ 'üne ulaşması veya idrar çıkışının 12-24 saatlik sürede 0.5 mL/kg/saatten az olması |
| EVRE 3 | Serum kreatinin düzeyinin bazal değer ≥ 300 'ünün üzerine ulaşması veya Serum kreatinin değerinde ≥ 4 mg/dL artış veya İdrar çıkışının 24 saatten fazla süredir 0.5 mL/kg/saatten az olması veya 12 saatten uzun süredir anüri görülmesi veya Böbrek replasman tedavilerinin başlanması |

AKIN kriterleri de bu sınıflamanın yeterli sıvı resüsitasyonu sonrası ve üriner sistem obstrüksiyonu veya idrar çıkışı azalmasına neden olabilecek diğer geri döndürülebilir nedenlerin dışlanması sonrası yapılması gerektiğini belirtmektedir (17-19). KDIGO ve AKIN evreleme ve diagnostik kriterler içermesine rağmen RIFLE evreleme kriterlerinde derecelendirilmiş bir tanımlama sağlar. Hem KDIGO hem de RIFLE sınıflandırmada hangi kriter böbrek yetmezliğinin düzeyini bir üst evreye taşıyorsa tanımlama için o evrenin kullanılmasını önerir.

Bahsedilen kriterlerin kendi içlerinde bazı sınırlılıkları bulunmaktadır (20-22). Bunlardan biri ABH'ye neden olan çoklu etiyolojiler arasında ayırım yapmamasıdır. ABH'ye neden olan spesifik müdahale gerektirebilecek etyolojiler ve düzeltilebilir anatomik etyolojiler kriterler içinde bulunmamaktadır. Bu etiyolojiler netleştirildiğinde ABH'nin prognozu ve mortalitesi altta yatan nedene göre değişebilir (22).

Kriterlerin bir diğer sınırlılığı da idrar çıkışına göre değerlendirme yapılmasıdır. Yapılan çalışmalarda özellikle yoğun bakım hastalarında kreatinin düzeyleri ile mortalite arasında ilişki saptandığı görülse de idrar çıkışı ve mortalite arasındaki ilişki kesin olarak saptanamamıştır (23).

Kriterlerde geçen serum bazal kreatinin değerlerinin tanımlanması da üçüncü bir sınırlamadır. Avrupa renal iyi uygulama grubu (ERBP) kılavuzu başvuru anındaki serum kreatinini baz almayı önermektedir. Ancak bu durumda da hastalar hastaneye böbrek yetmezliği başladıktan bir süre sonra başvurmuş olabilecekleri için kısıtlılıklar içermektedir (20).

2.1.5. Epidemiyoloji

Akut böbrek hasarının insidans ve prevalansı, tanımlama kriterlerindeki ve değerlendirilen hastaların özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle tam olarak bilinmemektedir.

KDIGO tanımlamasını kullanılarak yapılan, çoğunlukla hastane kayıtlarından faydalanılan 3.5 milyondan fazla hastayı içeren, 143 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde dünya genelinde ABH insidansı %22 olarak bulunmuştur (24).

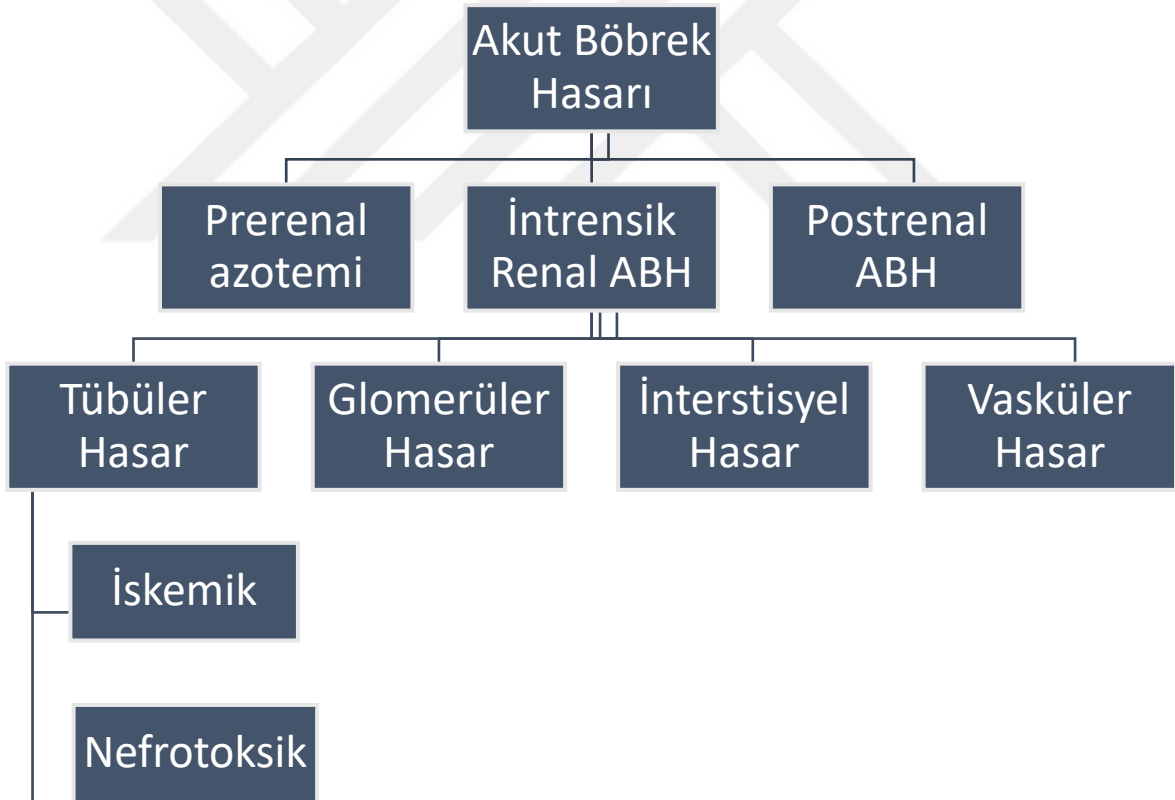
ABH insidansının Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda gittikçe arttığı görülmüştür (25-28). Yapılan bir çalışmada 1988'de 100.000'de 61 olan ABH insidansının, 2002'de 100.000'de 288'e yükseldiği görülmüştür (25) Diyaliz gerektiren ABH insidansının 1988-2002 yılları arasında 7'ye katlandığı ve sonrasında da 2009'a kadar her yıl %10 artış gösterdiği görülmüştür (26). Benzer olarak 2000-2014 yılları arasında ABH ilişkili yatışlarda diyabetik hastalarda %140, diyabeti olmayanlarda ise %230 oranında arttığı görülmüştür (27). Bu duruma; popülasyonun yaş ortalamasının artması, ABH gelişmesine yakınlık oluşturan diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kanser, sepsis gibi komorbiditelerin insidansında artış olması, klinisyenlerin artmış farkındalığı, daha hassas tanımlama kriterlerinin kullanılması, nefrotoksik ajanların (kemoterapötik ajanlar, antimikrobiyaller gibi) kullanımının artması, invaziv ve cerrahi prosedürlerin artması gibi faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir(29, 30).

2.1.6. Patofizyoloji

ABH'nin primer etiyolojilerini iskemi, hipoksi ve nefrotoksisite oluşturmaktadır. Altta yatan temel sebep sıklıkla renal kan akımında azalmayla ilişkili,

eGFR’de hızlı düşmez. İnflamasyon, hasar fazında uzamaya neden olarak, önemli bir ek ABH komponentini temsil etmektedir. Renal hasarın altında yatan temel mekanizma, yüksek metabolik aktiviteye sahip, renal dış medullada bulunan nefron segmentlerine (proksimal tübüller ve çıkan kalın henle kulbu gibi) yetersiz enerji sunumudur. Bu da geçici hipoksiden, intrinsik renal hasara dönüşümü tetikleyebilmektedir. Böbrek hücrelerindeki hasar ölümcül veya geri dönüşümlü (ölümcül olmayan hasar) olabilir. Hasar, eGFR’yi ve renal kan akışını derinden etkileyebileceğinden ABH’de önemli bir bileşeni temsil eder. Bu durum fonksiyonel geri kazanım veya kronik böbrek yetmezliğine ilerleme şeklinde sonuçlanabilir (31).

ABH etiyojisi, gelişim mekanizmalarına göre geleneksel olarak prerenal, renal ve postrenal olmak üzere 3 başlıkta incelenir (32) (Şekil 2.1)



Şekil 2. 1 ABH Etiyojisi Gelişim Mekanizmaları (32)

Prerenal ABH’de çeşitli ekstrarenal hasarlara adaptif bir yanıt olarak gelişen renal hipoperfüzyon, azalmış eGFR’ye (böbrek parankimine zarar vermeden) yol açar

(33). Normal bir eGFR'yi korumanın yeterli renal perfüzyona bağlı olduğu bilinmektedir. Böbrekler kalp debisinin %25'ini alır, bu nedenle sistemik dolaşımdaki kan hacminde herhangi bir değişiklik renal perfüzyon üzerinde derin bir etkiye sebep olur. Prerenal ABH toplum kaynaklı ABH'nin %70'ini oluşturmaktadır. Prerenal azotemi etiyolojileri var olan ABH'nin temel nedeni olabileceği gibi intrensik renal hasara neden olan iskemik ve nefrotoksik durumlara da zemin hazırlayabilirler (34). Prerenal ABH nedenleri Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2. 4 Prerenal ABH Oluşum Mekanizmaları (32)

| PATOLOJİ | OLASI SEBEPLER |
|-----------------------------------|---|
| Hipovolemi | Hemoraji |
| | Volüm depleasyonu |
| | Renal kayıp(over-diürez) |
| | Üçüncü boşluğa kayıp (yanık, peritonit, rabdomiyoliz) |
| Azalmış Kardiyak Fonksiyon | Konjestif kalp yetmezliği |
| | Akut miyokard infarktüsü |
| | Masif pulmoner emboli |
| Sistemik Vazodilatasyon | Antihipertansif ilaçlar |
| | Gram negatif bakteriyemi |
| | Siroz |
| | Anafilaksi |
| Artmış Vasküler Direnç | Anestezi |
| | Cerrahi |
| | Hepatorenal sendrom |
| | NSAID kullanımı |
| | Vazokonstruksiyona neden olan ilaçlar (örneğin siklosporin vs.) |

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

ABH'nin intrensik renal etiyojilerini değerlendirmek, böbrekte meydana gelebilecek çok çeşitli hasarlar nedeniyle zor olabilir. Genel olarak, tübüller, glomerüller, interstisyum ve intrarenal vasküler yapılar olmak üzere böbreğin dört yapısı etkilenir.

Akut tübüler nekroz (ATN), tübüllerin hasar görmesinden kaynaklanan ABH'yi belirtmek için kullanılan terimdir. En yaygın intrinsik böbrek hasarı türüdür. Glomerüler hasardan kaynaklanan ABH, ciddi akut glomerülonefrit (GN) vakalarında ortaya çıkar. Vasküler hasardan kaynaklanan ABH, intrarenal damarların hasarına bağlı; renal perfüzyonu ve eGFR'yi azalttığı için oluşur ve son olarak çeşitli ilaçlara veya bir enfeksiyona karşı alerjik reaksiyon nedeniyle akut interstisyel nefrit oluşur. Tablo 2.5'te intrinsik renal hasar nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 2. 5 İntrensek Renal ABH Etiyojileri (32)

| PATOLOJİ | OLASI SEBEPLER |
|---------------------|---|
| Tübüler | Renal iskemi (çok, cerrahi komplikasyonlar, hemoraji, travma, bakteriyemi, pankreatit, gebelik) |
| | Nefrotoksik ilaçlar (antibiyotikler, antineoplastik ilaçlar, kontrast madde, organik çözücüler, anestezi ilaçlar, ağır metaller) |
| | Endojen toksinler (hemoglobin, miyoglobin, re) |
| Glomerüler | Akut post-enfeksiyöz glomerülonefrit |
| | Lupus nefriti |
| | IgA glomerülonefriti |
| | Enfektif endokardit |
| | Good-pasture sendromu |
| | Granülomlu polianjitis (Wegener) |
| İnterstisyel | Enfeksiyonlar (viral, bakteriyel) |
| | İlaçlar (antibiyotikler, diüretikler, NSAID'ler vs.) |
| Vasküler | Büyük damarlar (bilateral renal arter stenozu, bilateral renal ven trombozu) |
| | Küçük damarlar (vaskülitler, malign hipertansiyon, aterosklerotik veya trombotik emboli, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura) |

Postrenal ABH, üriner sistemdeki akut obstrüksiyon nedeniyle artan intratübüler basınç ve buna bağlı düşen eGFR nedeniyle ortaya çıkar (31). Ek olarak, akut üriner sistem obstrüksiyonu, azalmış eGFR'ye de katkıda bulunan bozulmuş renal kan akışına ve inflamatuvar süreçlere yol açabilir (35). ABH gelişimi için mesane düzeyi üstünde tıkanıklığın bilateral olması gerekmekte ancak daha öncesinde böbrek yetmezliği olan bir hastada tek taraflı tıkanıklık da ABH gelişimine neden olabilmektedir (36). Postrenal ABH etiyolojileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 2. 6 Postrenal ABH Etiyolojileri (32)

| PATOLOJİ | MUHTEMEL SEBEP |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Ekstrarenal Obstrüksiyon | Prostat hipertrofisi |
| | Uygunsuz yerleştirilmiş katater |
| | Mesane, prostat veya serviks kanseri |
| | Retroperitoneal fibrozis |
| İntrarenal Obstrüksiyon | Nefrolitiazis |
| | Kan pıhtısı |
| | Papiller nekroz |

2.2. KONTRAST NEFROPATİSİ

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kontrast ilişkili nefropati (KN) klinik bir tanıdır. Kontrast madde uygulanmasından 48-72 saat sonra serum kreatinin konsantrasyonunda karakteristik artış olarak tanımlanır. Tanı için klinisyenin ABH'nin diğer nedenlerini dışlaması gerekmektedir (37).

KDIGO tarafından yapılan tanımlamaya göre ise; kontrast madde uygulamasından 48-72 saat sonra serum kreatinin değerinin, bazal kreatinin değerinden %25 daha fazla olması veya serum kreatinin değerinin 0.5 mg/dL artmasıdır (9).

Kontrast ilişkili nefropati nefrotoksik ABH'nin en sık nedenlerinden biridir. Girişimsel ve tanısal amaçlı olarak kontrast madde kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte hastanede gelişen ABH'nin önemli sebeplerinden birisi haline gelmiştir.

Kontrast nefropatisi insidansını doğru belirlemek için diğer ABH nedenlerinin dışlanması gerekmektedir (38). KN insidansı hastaların kullandığı ilaçlar, ek hastalıklar, kontrast madde türü ve miktarı ve hastanın bazal eGFR değerine göre değişiklik göstermektedir. Risk faktörü olmayan hastalarda insidans %5'in altında iken birden fazla risk faktörü olan hastalarda insidans %50 gibi yüksek oranlara çıkabilmektedir (1,5,39). Daha öncesinde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların olduğu çalışmalarda ise insidansın %12-27 arasında olduğu görülmüştür (12,39,40).

2.2.2. Patofizyoloji

Kontrast maddenin nefrotoksitesitesi ile ilgili en iyi veriler hayvan modellerinden gelmektedir. Çalışmalar akut tübüler nekroz geliştiğini göstermektedir ancak ATN'nin geliştiği mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (37,41,42). İki ana teori bulunmaktadır. Viskozite artışı ve nitrik oksit (NO), endotelin ve/veya adenozin gibi mediatörlerin düzeyindeki değişiklikler ile meydana gelen renal vazokonstriksiyon sonucu oluşan medüller hipoksi ve kontrast maddenin tübüler hücreler üzerindeki direkt sitotoksik etkisi ile ATN meydana geldiği düşünülmektedir (37), (41-48). Tübüler hücre hasarı renal vazokonstriksiyon ile şiddetlenebilir, ancak bu iki teori birbirini dışlamamaktadır. (37,41,46,49).

Diğer ATN tipleri ile kıyaslandığında KN genellikle böbrek fonksiyonun nispeten hızlı iyileşmesi ile karakterizedir. Kontrast ilişkili nefropatiye ATN eşlik etmesine rağmen; iyileşme süresinin neden daha uzun (1-3 hafta) değil de birkaç gün olduğu açık değildir. Muhtemel bir olasılık, diğer ATN ile görülen patolojilere göre tübüler nekroz derecesinin şiddetinin az olmasıdır. eGFR'deki düşüşün nekrozdan ziyade tübül epitel hücrelerindeki fonksiyonel değişiklikler nedeniyle olması da bir diğer neden olabilir. Bu transmembran proteinlerinin bazolateral membrandan lüminal membrana redistribüsyonu ile alakalı olabilir (50). Ayrıca prerenal faktörlerin veya intratübüler obstrüksiyonun da patogeneze katkıda bulunması olasıdır (37).

2.2.3. Kontrast Madde Özellikleri

Yüksek atenüasyon (x ışını tutma derecesi) ve düşük yan etkiyi birlikte elde etme amacının sonunda birbirinden farklı fizyolojik etkiler ve fizikokimyasal özellikler içeren kontrast madde ailesi ortaya çıkmıştır (51). Diatriozat gibi polar (iyonik) ve yüksek ozmolariteye sahip kontrast maddeler iyi görüntü kalitesi sağlar ve suda iyi çözünürler. Ancak bu yüksek ozmolariteye sahip kontrast maddelerin yüksek alerjik reaksiyon riski ve nefrotoksisite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük ozmolariteye sahip kontrast maddeler, yüksek ozmolariteye sahip olanlara göre 2-3 kat daha az ozmolariteye sahiptir (iohexol, iopamidol) ve non-iyoniktirler. İoxaglate bu gruptaki tek iyonik bileşiktir. Düşük ozmolariteli kontrast madde olarak adlandırılmalarına rağmen plazma ozmolaritesine göre ozmolariteleri daha yüksektir ve risk faktörlerine sahip olan hastalarda kontrast nefropatisi ile ilişkileri gösterilmiştir. Yüksek ozmolariteye sahip olan ajanların kullanımı sonrasında KN gelişim oranı daha yüksek görülmüştür. Mevcut bulgularla kontrast madde uygulanması sonrasında KN gelişim riski yüksek olan kronik böbrek hastalığı ve diyabetes mellitus tanısı olan hastalara düşük ozmolariteli kontrast madde uygulanması önerilmektedir. CIN Working Panel konsesensusu renal toksisite hakkında kesin tanımlayıcı bilgiler veremese de kontrast maddenin ozmolaritesi ve böbreklere iletilen ozmotik yük nedeniyle direkt veya indirekt olarak KN gelişiminde kritik rol oynadığını düşünmektedir (51).

2.2.4. Renal Kan Akımı Üzerine Vazokonstriktör Etkiler-Hemodinamik Değişiklikler

Hayvan deneyleri içeren birden fazla çalışma, kontrast madde uygulamasından sonra renal kan akımının azalmasına neden olan ani vazokonstriksiyon meydana geldiğini göstermiştir (51,52). Vazokonstriksiyon mekanizması tam anlamıyla bilinmemesine rağmen bu çalışmalar kontrast uygulanması sonrası vazokonstriksiyon sırasında meydana gelen kalsiyum akışının önemini göstermişlerdir. Hayvan deneylerinde T-tipi kalsiyum kanal antagonisti kullanımı sonrasında vazokonstriksiyonda belirgin azalma görülmüştür (53).

2.2.4.1. Kortiko-medüller kan akımının bölgesel olarak azalması:

Çalışmalarda kontrast uygulama sonrasında renal plazma akımındaki değişiklerin tekdüze olmadığı ve böbrek içinde bölgesel etkiler gösterdiği görülmüştür

(54-56). Bir çalışmada iohexol infüzyonunun renal korteksteki kan akımını %20 artırırken dış medulladaki kan akımını %40 azalttığı görülmüştür (55). Fareler üzerinde yapılan benzer bir çalışmada medüller kan akımında azalmayla beraber oksijen sunumunda %60 azalma olduğu gösterilmiştir (54). Dış medüller kan akımında selektif azalma ve sonrasında meydana gelen hipoksi kontrast nefropati modellerinde saptanan histopatolojik bulgular ile ilişkili olabilir. Nekrotik değişikliklerin medüller tübüllerin çıkan kalın kolunda ve proksimal tübülün S3 segmentinde daha fazla olduğu görülmüştür (56,57). Ayrıca nekrotik değişiklikler, vasa recta'dan en uzaktaki tübüllerde en yaygın olarak görülmüştür. Dış medulladaki oksijen düzeylerinin medüller kan akımına ve metabolik talebe bağlı olması nedeniyle kontrast maddelerin meduller oksijenizasyon ve nefrotoksik etkileri çeşitli hasta grupları arasında değişiklik göstermektedir. Örneğin, kontrast içeren ajanların diyabetes mellitusu olan hastalardaki medüller kan akımındaki etkileri daha belirgin olduğu düşünülmektedir (58).

2.2.4.2. Dış medüller kan akımında selektif azalma:

Dış medulla yüksek metabolik aktivitesi ve düşük parsiyel oksijen basıncına sahip olması nedeniyle iskemik değişikliklere daha duyarlıdır. Hayvan deneyleri içeren bir çalışmada kontrast madde uygulaması sonrası medüller kan akışının ortalama %12 azalma olduğu ve kreatinin klirensindeki azalmanın renal dış medullada meydana gelen nekroz ile ilişkili olduğu görülmüştür (43). Histolojik olarak medüller tübüllerin çıkan kalın kolunda nekroz, proksimal tübüllerin S1 ve S2 kolunda vakuolizasyon ve obstrüktif silendirler görülmüştür (59).

2.2.5. Vazokonstriktör Mediatörler: Adenozin ve Endotelin

Yapılan birçok çalışma endotelin ve adenozin gibi spesifik vazokonstriktör maddelerin etkilerini ortaya koymuş ve KN oluşum patogenezindeki etkilerini göstermiştir (51). Klause ve arkadaşları kontrast madde uygulanmasından sonraki 5 dakika içinde endotelin düzeyinin arttığını ve 30 dakika içinde bazal değerine döndüğünü göstermişlerdir (60). Clarck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrast volümü ve endotelin salınımı arasındaki ilişki gösterilmek istenmiş, normal börek fonksiyonlarına sahip bireylerde 150 mL altında uygulanan düşük ozmolariteye sahip kontrast madde uygulanması sonrası endotelin düzeylerinde belirgin değişiklik

saptanmamıştır (61). Anı zamanda 150 mL altında belirgin renal fonksiyon değişikliği görülmemiştir. Başka bir çalışmada ise kardiyak kateterizasyon uygulanan kronik böbrek yetmezliğine sahip olan hastaların idrar endotelin seviyelerinde yükselme olduğu gözlemlenmiştir (62).

Adenozinin vazoeftif etkileri vasküler yataktaki adenozin reseptörlerinin (A1 ve A2) oranına bağılı olarak değişir (A1 vazokonstriksiyon, A2 vazodilatasyon). Kalpteki etkilerinin aksine böbrek vasküler yatağına lokal uygulama sonrası uzamış vazokonstriksiyon görülmüştür (63). KN sırasında azalan adenozin trifosfat (ATP) seviyeleri adenozin artışında rol oynadığı düşünölmektedir (64).

2.2.6. Bozulmuş Nitrik Oksit Sentezi ve Vazodilatasyon

Nitrik oksit (NO) L-arjinin'den üretilen potent bir vazodilatör mediatördür. Farklı ozmolaritelere sahip kontrast maddelerle yapılan in vitro bir çalışmada; izoozmolar özelliğe sahip olan iodixanol haricinde diğer ajanların renal arterlerin düz kas hücrelerinde NO sentezini azalttığı böylece vazodilatasyon ve otheregölasyon cevabını bozduğu görülmüştür (65).

2.2.7. Reperfüzyon ve Reaktif Oksijen Ürünleri

Yoğun vazokonstriksiyon ve otheregölasyonun bozulması reaktif oksijen ürünlerinin salınımına katkıda bulunarak ek böbrek hasarına neden olur (örneğin süperoksit [OH-]). Doku hipoksisi sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen ürünleri, hastanın antioksidan kapasitesini aştığı zaman organ hasarı meydana getirmektedir. Oksidan hasara karşı koyabilme yeteneği yaşlanma ile azalır. Bunun yaşlı hastalarda kontrast madde nefropatisi gelişiminin sık görölmesine katkıda bulunduğu düşünölmektedir (51).

Serbest oksijen ürünleri endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (66). İskemi sonrası serbest oksijen ürünlerinin üretimi artarken bir yandan da bu ürünlerin vazokonstriktör etkilerini engelleyecek NO üretimi azalır. Dış medullada reperfüzyon bozukluğu oluşur. Diyabetes mellitus, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığına sahip bireylerde gözlenen NO aktivitesindeki değişiklik, bu hastalarda KN gelişmesine olan yatkınlığı açıklayabileceği düşünölmektedir (37).

Bazı çalışmalarda kesin olarak kanıtlanmasa da antioksidan etkinlik gösteren N-asetilsisteinin kontrast nefropati gelişme oranını azaltmak için kullanılması önerilmektedir (66,67).

2.2.8. Direkt Tübüler Toksikite

Daha öncesinde böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda yüksek ozmolariteye sahip kontrast maddelerle yapılan koroner anjiyografi sonrası ilk gün ozmotik diürez gözlenmiştir. Bunun kontrast maddenin oluşturduğu ozmotik yükü temizlemek için önemli bir idrar hacmi gerektiren bir diürez olduğu görülmüştür (68). Renal dokunun yüksek ozmotik yüklerle maruz kalması sonucu gelişen histopatolojik değişikliklere osmotik nefrozis denmektedir (69). Bu fenomende en sık görülen histopatolojik durumlar proksimal tübülde vakuolizasyon ve belirgin tübüler nekrozdur.

KN gelişiminde diğer bir mekanizmanın tübüler tıkanıklık olduğu düşünülmektedir. Multiple miyelom hastalarında görülen kontrast nefropatisinde Bence Jones proteinleri sorumlu tutulmasına rağmen sonraki klinik çalışmalarda desteklenememiştir (70). Çok sayıda çalışma da iyotlu kontrast maddelerin üriner hücre kalıntılarının temel birimi olan Tamm-Horsfall proteinlerini artırıp artırmadığını araştırmasına rağmen net bir sonuç ortaya konulamamıştır (51).

2.2.9. Kontrast Madde İn Vitro Etkileri

İyotlu kontrast maddelerin in vitro ortamda renal hücrelerin canlılığını azalttığı ve apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Diğer toksik etkileri ise hücresel düzeyde enerji yetmezliği, tübüler hücre polarizasyonu ve kalsiyum dağılımında değişiklikler meydana getirmesidir (71-73).

2.2.10. Klinik Özellikler

Kontrast ilişkili nefropatinin ana klinik belirtileri:

- Serum kreatininde erken ve hafif artış: İyotlu kontrast madde maruziyetinden 48-72 saat sonra ve genellikle hafif serum kreatinin artışı gözlenir. Serum kreatinini tipik olarak kontrast maddeye maruz kaldıktan sonraki 3-7 gün içinde bazal değerine düşmeye başlar (10,11).

•Nonoligüri: KN hafif seyirli bir tablo olduğundan hastalar genellikle nonoligüriktir. Oligüri gelirşe genelde işlem sonrasında hemen gelişir. Altta yatan kronik böbrek hastalığı olduğundan oligüri görülebilmektedir (11,74).

•Akut tübüler nekroz ile uyumlu idrar sedimenti: İdrar sedimentinde ATN'nin klasik bulguları renal tübüler epitelyal hücreler ve kahverengi granüler silendirler görülür. Ancak idrar sedimentinde bu bulguların olmaması KN'yi dışlamaz.

•Hiperkalemi, asidoz ve hiperfosfatemi dahil olmak üzere azalmış glomerüler filtrasyon hızının diğer belirtileri mevcut olabilir.

2.2.11. Risk Faktörleri

Major risk faktörleri hastayla ilgili ve prosedürle ilgili risk faktörleri olmak üzere 2 başlıkta incelenebilir.

2.2.11.1. Prosedürle ilgili risk faktörleri: Kontrast ajanın dozu ve tipi, prosedürün tipi (intraarteriyel veya intravenöz olması ve girişimsel veya diagnostik olması) (12,74,77,80-82)

2.2.11.2. Kontrast maddenin dozu ve türü:

Daha düşük dozlarda (<125 mL) kontrast daha güvenli olma eğilimindedir, ancak risksiz değildir (1,12,77,80,81,83,95). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda arteriyovenöz fistüllerin incelenmesi için çok küçük miktarlarda kontrast (<10 mL) güvenle kullanılmıştır (96). Bununla birlikte, serum kreatinin konsantrasyonu >5 mg/dL (440 mikromol/L) olan diyabetik hastalar, 20 ila 30 mL kontrasttan bile risk altında olabilir (83).

Uygulanan kontrast maddenin türü riski değiştirebilir. Kontrast maddeler ya iyonik ya da noniyoniktir ve değişken ozmolaliteye sahiptir (77,97).

Daha eski ajanlar (ilk nesil), plazma ile karşılaştırıldığında (1400 ila 1800 mosmol/kg) iyonik ve hiperozmolaldır. Bu ajanlar günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Birinci nesil ajanlar, günümüzde yaygın olarak kullanılan ajanlardan daha nefrotoksiktir (12, 77).

Şu anda kullanılan ajanlar şunları içerir:

Düşük osmolal ajanlar: Düşük ozmolaliteye sahip ajanlar, birinci nesil radyokontrast ajanlardan daha düşük ozmolaliteye sahiptir, ancak plazma ile karşılaştırıldığında yine de daha yüksek ozmolaliteye (500 ila 850 mosmol/kg) sahiptir. Yaygın olarak kullanılan düşük osmolal ajanlar, iyonik olmayan ajanları (ioheksol, iyoversol ve iopamidol) ve iyonik ajan, ioksaglatı içerir.

İzo-osmolal ajanlar: Yalnızca bir izo-osmolal ajan (iyodiksanol) mevcuttur. İyodiksanol noniyoniktir ve plazma ile izo-osmolaldır (290 mosmol/kg)

Kontrast maddelerin türleri ve kimyasal özellikleri Tablo 2.7’de özetlenmiştir.

Tablo 2. 7 Kontrast Maddelerin Özellikleri

| | İSİM | TİP | İYOT İÇERİĞİ(MG/ML) | OSMOLALİTE (MOSM/KG) | |
|-------------------|-------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| İyonik | Diatrizoat | İyonik monomer | 300 | 1150 | Yüksek osmolar |
| | Metrizoat | İyonik | 370 | 2100 | |
| | İoksaglat | İyonik | 320 | 580 | Düşük osmolar |
| Non-iyonik | İopamidol | Non-iyonik monomer | 370 | 796 | |
| | İoheksol | Non-iyonik | 350 | 884 | |
| | İyodiksanol | Non-iyonik dimer | 320 | 290 | İzo osmolar |

Daha yeni ajanların azalan riski, muhtemelen azalan ozmolalite ve daha yeni ajanların noniyonik (yüksüz) olması ile ilişkilidir. Yükün ozmolaliteye göre nispi katkılarını belirlemek zordur, çünkü çoğu çalışma iyonik olmayan düşük osmolal ajanlara karşı iyonik hiperozmolal ajanları karşılaştırmıştır (12,77). Bununla birlikte düşük osmolal ajanları kullanmanın faydası, iyonik düşük osmolal ajan ioxaglate'in iyonik hiperozmolal ajanlara (1500 ila 1800 mosmol/kg) kıyasla daha az toksik olduğu bir çalışmada kesin olarak gösterilmiştir (77).

Daha yeni ajanlar arasında, izo-ozmolal ajan iyodiksanolün, yüksek riskli hastalarda düşük ozmolal ajanlara, özellikle ioheksol göre ABH riskinin daha düşük olduğu öne sürülmüştür (98-100). 25 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği, toplam yüzde 72'nin bilinen kronik böbrek hastalığı ve diyabeti olan 5053 hastanın incelendiği bir meta-analizde iyodiksanol düşük ozmolal ajanlarla karşılaştırılmış ve KN gelişim riski daha düşük bulunmuştur (100). Bununla birlikte çalışma klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Renal replasman tedavisi (RRT), kardiyovasküler sonuçlar veya ölüm riski açısından gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür.

İoheksolün, diğer düşük ozmolal ajanlara kıyasla artmış ABH riski taşıması mümkündür (98). Anjiyografi yapılan diyabet ve KBH (ortalama serum kreatinin 1.5 mg/dL [133 mikromol/L]) olan 129 yüksek riskli hastada iyodiksanol ve iyoheksolü karşılaştıran bir çalışmada iyodiksanol daha düşük KN insidansı ile ilişkilendirilmiştir (iyoheksol ile yüzde 26'ya karşı yüzde 3). Bununla birlikte, iyodiksanol ile diğer iki noniyonik düşük ozmolal kontrast maddeyi (ioversol ve iopamidol) karşılaştıran üç çalışma, ABH insidansında gruplar arasında fark bulmamıştır. (101). Ek olarak, 16 randomize çalışmayı içeren bir meta-analiz, iyodiksanolün, iyoheksol ile karşılaştırıldığında kontrast alan KBH'li hastalarda riskte bir azalma ile ilişkili olduğunu, ancak diğer. iyonik olmayan düşük ozmolal kontrast maddeler karşılaştırıldığında olmadığını ileri sürmüştür. (99).

Bu veriler, iyodiksanolün iyoheksol ile karşılaştırıldığında iyoheksolün KN gelişim riskini daha fazla artırdığını göstermektedir. Ancak, iyoheksolün nefrotoksitesini diğer düşük ozmolal ajanlarla karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur.

2.2.11.3. Uygulanan spesifik radyolojik prosedür:KN için en yüksek risk, girişimsel (tanısal olmaktan çok) koroner anjiyografi ile ilişkilidir (özellikle akut miyokard enfarktüsü durumunda) (81,102,103). Bu durum, girişimsel prosedürlerde kullanılan daha yüksek kontrast hacmi ve akut miyokard enfarktüsü ile ilişkili hemodinamik instabilite ile ilgili olabilir.

Çoğu çalışma, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları (örn., kontrastın venöz uygulanması) ile ilişkili ABH riskinin, KBH'li hastalarda bile oldukça düşük olduğunu ileri sürmüştür (104,105).

2.2.11.4. Hastayla ilgili risk faktörleri:

Kronik böbrek hastalığı (özellikle diyabetik nefropatiye sekonder), kalp yetmezliğine bağlı azalmış renal perfüzyon, hipovolemi veya hemodinamik instabilite ve multiple miyelom gibi hastalıklar vb. (1,5,75-79).

2.2.11.4.1. Kronik Böbrek Hastalığı:

Kronik böbrek hastalığı olanlarda KN sıklığı daha fazladır ve böbrek fonksiyon bozukluğunu şiddeti arttıkça KN sıklığı da artar (5,12,74,77,81,83). Glomerüler filtrasyon hızı düştükçe riskte artış görülür. Bununla birlikte, klinik olarak anlamlı bir riskin oluştuğu eşik eGFR iyi tanımlanmamıştır. eGFR değeri 30 ile 59 mL/dk/1.73 m² arasındaki 289 hastayı içeren bir çalışmada intraarteriyel kontrast madde uygulamasından sonra gelişen KN insidansı yüzde 4,2 olarak bulunmuştur (84). eGFR değeri 30 mL/dk/1.73 m² altında olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Ciddi kronik böbrek hastalığına sahip eGFR 30 mL/dk/1.73 m² altında olan hastaların dahil edildiği çalışma sayısı çok değildir. Serum kreatinin değeri 3 mg/dL üzeri olan 124 hastanın dahil edildiği bir çalışmada perkütan koroner anjiyografi sonrası KN insidansı yüzde 31 olarak bulunmuştur (5).

Proteinüri, eGFR'si azalmış hastalarda riski daha da artırır (85,86).

2.2.11.4.2. Diyabetes Mellitus:

Kronik böbrek hastalığı olanlar arasında diyabeti olan hastalarda KN gelişim riski non-diyabetik hastalara göre daha yüksektir (1,12,76). Serum kreatininini >1,5 mg/dL (133 mikromol/L) olan 250 hastayı içeren randomize bir çalışmanın verilerinin analizinde, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara kıyasla daha yüksek ABH insidansı gözlemlendi (Sırasıyla yüzde 33'e karşı yüzde 12) (12). Bu çalışma ve destekleyen bazı çalışmalar, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar arasında diyabetin KN riskini artırmadığını göstermektedir (1,12). Serum kreatininin ≤1,5 mg/dL (133 mmol/L) olan 341 hastayı içeren randomize bir çalışmada, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında KN insidansında fark yoktu (12). Ancak bu çalışmada tüm popülasyondaki KIN gelişim oranı yüzde 1'in altında olduğu için diyabetin risk faktörü olarak değerlendirilmesi anlamsız olarak görülmüştür. 1826 hastanın gözden geçirildiği bir review(derleme makalesi)'da, girişimsel koroner anjiyografiyi takiben diyabetik hastaların yüzde 19,5'ine karşılık diyabetik olmayan KBH hastalarının yüzde

12,8'inde diyaliz gerektiren KN gelişmiştir; bununla birlikte, başlangıç kreatinin klirensi >47 mL/dk olan hiçbir hastada diyaliz gerektiren KN gelişmemiştir (1).

Diğer bazı çalışmalarda ise çok değişkenli analizlerde diyabetes mellitus KN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (5,77,87-89). Diyabetes mellitusa bağlı gelişen mikrovasküler hasarın bu durumun nedeni olabileceği düşünülmektedir.

2.2.11.4.3. Yaş:

Yaşlı hastalarda daha sık hipovolemi görülme sıklığı ve vasküler hastalıklarla birliktelik arttığı için artmış risk söz konusudur (90). Bazı çalışmalar yaşı bağımsız bir risk faktörü olarak görse de (5,87,91,92); pek çok çalışmada yaşla birlikte azalmış renal fonksiyon nedeniyle, KN gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

2.2.11.4.4. Kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon:

Birçok çalışmada hipertansiyon (HT) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) varlığı, KN gelişiminde artmış riskle ilişkilendirilmiştir (5,89,91,93,94). Diyabetik hastalarda olduğu gibi hipertansif hastalarda da nefropati olmadan KIN gelişim riskinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. HT nedeniyle gelişen nefropatinin artmış risk ile ilişkili olduğu savunulmaktadır (5,89,91).

2.2.11.4.5. Hemodinamik instabilite:

Hipotansiyon sonucu renal perfüzyonun azaldığı ve kronik hastalığı olanlarda hipotansiyonla birlikte KN gelişim riskinin arttığı görülmüştür (91).

2.2.11.4.6. Diğer Risk Faktörleri:

Hiperglisemi, önceden var olan diyabetes mellitus tanısından bağımsız olarak KN riskini artırabilir. 6358 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, anjiyografiyi takiben düzeltilmiş KN riski, diyabetes mellitusu olmayan hastalarda daha yüksek glukoz seviyeleri ile kademeli olarak artmıştır (106). Uzun süreli tanısı olan diyabetes mellituslu hastalarda ise glikozla ilişkili riskte artış olmamıştır.

Anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin ve/veya anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB), KN insidansı üzerindeki etkisi net değildir. Perkütan

girişim uygulanan 5299 hastanın retrospektif bir çalışmada, ACE inhibitörü veya ARB kullanıcılarının KN gelişme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (107). Bununla birlikte eGFR'si 15-60 mL/dk/1,73 m² arasında olan 220 hastayı içeren bir çalışmada daha öncesinde ACE inhibitörü ve ARB kullanan ve kullanmayan gruplar arasında KN gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (108). Ek olarak, anjiyografiden önce bir ACE inhibitörü ve/veya ARB'yi kullanmanın veya işlemiden önce kesmenin, herhangi bir fayda sağlayıp sağlamadığı açık değildir.

Diüretikler ve nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda (amfoterisin B, aminoglikozidler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar) KN gelişim riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (109).

2.2.12. Kontrast Nefropatinin Önlenmesi

İntraarteriyel uygulama ve intravenöz uygulama öncesi risk belirleme ve öneriler kılavuzlarda ayrı başlık olarak ele alınmıştır. Çalışmamızda koroner anjiyografi sonrası KN gelişimini incelediğimiz için intraarteriyel kontrast madde öncesi KN riski belirleme ve önlemek için önerilerden bahsedilecektir.

2.2.13. Risk Altındaki Hastaların Belirlenmesi

Risk altındaki hastalar aşağıda gibi belirtilmiştir (2,110,111). Tahmini eGFR <60 mL/dk/1,73 m² olan ve belirgin proteinürisi olan tüm hastalar (albüminüri >300 mg/gün olarak tanımlanır, bu da >500 mg/gün proteinüriye karşılık gelir)

- eGFR'si <60 mL/dak/1,73 m² olan ve diyabet, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği veya multipl miyelom dahil komorbiditesi olan tüm hastalar

- Proteinüri veya başka herhangi bir komorbidite olmasa bile eGFR'si <45 mL/dk/1,73/m² olan tüm hastalar

- eGFR'si <45 mL/dak/1,73 m² olan ve proteinüri ve diyabet veya diğer komorbiditeleri olan hastalar ve eGFR <30 mL/dak/1,73 m² olan tüm hastalar en yüksek risk altında kabul edilmelidir.

Mehran ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada perkütan koroner girişim sonrası KN gelişimi için risk faktörleri belirlenmiş ve skorlama sistemi tanımlanmıştır (79) (Tablo 2.8).

Tablo 2. 8 Mehran Kontrast Nefropati Risk Skorlaması

| Risk faktörü | Skor |
|---|--------------------------------|
| Hipotansiyon | 5 |
| IABP | 5 |
| KKY | 5 |
| Yaş>75 | 4 |
| Anemi | 3 |
| DM | 3 |
| Kontrast madde volümü | Her 100 cm ³ için 1 |
| Kreatinin>1,5 mg/dL | 4 |
| veya | |
| eGFR 40-60 mL/dk/1.73 m ² | 2 |
| eGFR 20-40 mL/dk/1.73 m ² | 4 |
| eGFR <20 mL/dk/1.73 m ² | 6 |
| IABP: İntra-aortik balon pompası | |
| Hipotansiyon:1 saat inotrop destek altında sistolik kan basıncının <80 mm/Hg olması | |
| KKY: New York Heart Association Class 3-4 veya pulmoner ödem geçmişi | |
| Anemi: HCT erkeklerde <%39, kadınlar<%36 | |

2.2.14. Önleyici Tedbirler

2.2.14.1. Volüm kaybından ve NSAİD'den kaçınılması:

İntra-arteriyel kontrast madde alacak hastalar, sıvı kaybından kaçınılmalı ve işlemden 24 ila 48 saat önce steroid olmayan antienflamatuar ajanları (NSAİD'ler) kesmelidir. Hem volüm azalması hem de NSAİD'ler, kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı riskini artıran renal vazokonstriksiyonu artırabilir.

ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin kesilmesinin yararını destekleyecek yeterli veri yoktur ve bunun sonucunda ortaya çıkan hipertansiyonla ilişkili riskler vardır (108).

2.2.14.2. Kontrast maddenin dozu ve tipi:

Mümkün olan en düşük etkili kontrast dozunu kullanılması ve yakın aralıklı tekrarlanan kontrast uygulaması yapılmasından kaçınılmalıdır (48-72 saat içinde) (1,12,77,80,95).

İyoheksol yerine izo-ozmolal ajan, iyodixanol veya iopamidol veya ioversol gibi iyonik olmayan düşük ozmolal ajanlar kullanılması önerilir. Yüksek ozmolal ajanlar (1400 ila 1800 mosmol/kg) kullanılması önerilmez. İyonik olmayan, izo- veya düşük ozmolal ajanlar, iyonik yüksek ozmolal ajanlardan daha güvenlidir (77).

İzo-ozmolal ajan, iyodixanol, risk altındaki hastalar arasında iyoheksolden daha güvenli olabilir, ancak diğer iyonik olmayan düşük ozmolal ajanlara kıyasla, yalnızca hafif bir fayda ile ilişkilendirilmiştir (98-100).

2.2.14.3. Sıvı Replasmanı:

İntraarteriyel kontrast uygulamasını içeren prosedürler uygulanan tüm risk altındaki hastalar için, sıvı replasmanı için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, kontrast uygulamasından önce ve birkaç saat sonra intravenöz izotonik salin uygulanması önerilir.

Tercih edilen protokoller:

•Ayaktan hastalar: İşlemden bir saat önce 3 mL/kg ve işlem sırasında ve işlemden dört ila altı saat sonra 1 ila 1,5 mL/kg/saat ve işlem sonrası en az 6 mL/kg verilmesi önerilir (101).

•Yatan hastalar: İşlem öncesi 6-12 saat, işlem sırasında ve işlem sonrası 6 ila 12 saat boyunca 1 mL/kg/saat verilmesi önerilir.

Kontrastla ilişkili nefropati riski taşıyan hastalar için intravasküler kontrast uygulamasından önce iv sıvı replasmanı yapılmasının, yararını gösteren yeterince tasarlanmış randomize çalışmaların olmamasına rağmen standart bakımdır (9).

Özellikle en yüksek riskli hastalarda profilaktik sıvı uygulamasının rolünü belirlemek için profilaktik sıvı verilmesini sıvı verilmemesiyle karşılaştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sadece birkaç randomize çalışma, diğer müdahalelerin (zorunlu diürez gibi) yokluğunda intravenöz sıvıların etkilerini incelemiştir.

Acil olmayan kardiyak kateterizasyon uygulanan seçilmemiş 53 hastanın yer aldığı küçük, randomize bir çalışmada, intravenöz salin, kontrast nefropati riskini, sınırsız oral hidrasyona kıyasla azaltmıştır (yüzde 4'e karşı yüzde 35) (112). Oral hidrasyon grubunda kontrast madde sonrası ABH insidansı beklenenden daha yüksekti ve bu gruptaki yüksek akut böbrek hasarı oranı nedeniyle çalışma güvenlik izleme kurulu tarafından erken durduruldu. Çalışmanın erken sonlandırılması, sonuca olan güveni sınırlar. Bu çalışmada tüm deneklerde günümüzde yaygın olarak kullanılan ajanlardan daha nefrotoksik olan iyonik hiperozmolar bazlı kontrast madde kullanılmıştır.

Perkütan koroner girişim uygulanan ve çoğu normal böbrek fonksiyonuna sahip olan akut miyokard enfarktüslü 408 ve 216 hastadan oluşan iki çalışmada, intravenöz salin, KN riskini salin verilmemesine kıyasla azaltmıştır (sırasıyla yüzde 11'e karşı yüzde 21 ve yüzde 20'ye karşı yüzde 35) (102,103). Bir çalışmada, hastane içi ölüm oranı intravenöz salin ile daha düşüktü (kontrolde yüzde 2.8'e karşı yüzde 9.3) (103). Salin alan hastalarda ventriküler aritmiler, pulmoner ödem, diyaliz, mekanik ventilasyon ve diğer olumsuz olayların oranları da daha düşüktü. Bununla birlikte, her iki çalışmada da iv. sıvı uygulamasıyla azalan ABH insidansı, tüm yalnızca yüzde 48'i intraarteriyel kontrast uygulamasını içeriyordu ve yüzde 65'inde yalnızca hafif kronik böbrek hastalığı vardı. İntraarteriyel kontrast alan 289 hastadan her gruptan sadece altı tanesi ABH geliştirdi ve hiçbir hastada diyalize gerek olmadı (114).

İzotonik salin: İzotonik salin uygulaması, daha fazla hipotonik (yarı izotonik salin) sıvıdan daha iyi görünmektedir (115,116). 1620 hastadan oluşan randomize bir çalışmada, yarı izotonik salin ile karşılaştırıldığında, izotonik salin KN riskini azaltmıştır (yüzde 2'ye karşı yüzde 0,7). İzotonik salinin faydası diyabetik hastalarda (%5,5'e karşı 0) ve >250 mL kontrast verilenlerde (yüzde 3'e karşı 0) daha fazlaydı.

Ancak, belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar arasında fark yoktu. (serum kreatinin >1,6 mg/dL [>141 mikromol/L], salin ve yarım normal salin gruplarında sırasıyla yüzde 14 ve 17).

Sodyum bikarbonat: Bikarbonat yerine salin verilmesi önerilir. Her ikisi de etkilidir, ancak bikarbonat saline ek bir fayda sağlamaz, karıştırılması gerekir ve daha pahalıdır.

Sodyum bikarbonat, çelişkili sonuçlar veren bir dizi randomize deney ve meta-analizde izotonik salinle karşılaştırılmıştır (117-121). En kesin veriler, planlanmış anjiyografi yapılan 4993 yüksek riskli hastayı içeren ve her iki tedavinin de benzer sonuçlarla ilişkili olduğunu bulan, randomize bir çalışmadan elde edilmiştir (122).

Oral tuz yükleme: İntravenöz iv. sıvı uygulaması yerine oral tuz yüklemesi önerilmez. KN'nin önlenmesi için oral hidrasyon veya tuz yüklemesinin faydası bilinmemektedir. Bununla birlikte, iki küçük çalışma, oral tuzun intravenöz sıvılarla karşılaştırılabilir bir fayda sağlayabileceğini öne sürdü (123,124).

2.2.14.4. N-asetil sistein (NAC):

Antioksidan ve renal vazodilatör etkileri mevcuttur. Asetilsisteini inceleyen meta-analizler çelişkili sonuçlar vermiştir. En büyük randomize çalışma, planlı anjiyografi yapılan 4993 yüksek riskli hastada oral asetilsistein ile daha iyi sonuçlar bulunamamıştır (122). Birçok çalışmada NAC, kontrast madde uygulanmasından bir gün önce ve uygulama gününde ikiye bölünmüş eşit dozda toplam 1200 mg oral olarak verilmiştir.

2.2.14.5. Hemofiltrasyon ve hemodiyaliz:

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda KN'nin önlenmesi için rutin hemofiltrasyon veya hemodiyaliz önerilmemektedir.

Sekiz hemodiyaliz çalışmasını ve üç hemofiltrasyon/hemodiyafiltrasyon çalışmasını içeren bir 2012 meta-analizi, renal replasman tedavisinin (RRT) hiçbir yararı olmadığını göstermiştir (125).

Diyalize bağımlı hastalarda intravasküler kontrast uygulamasından kaynaklanan hacim yüklenmesinin önlenmesi için profilaktik diyaliz endikasyonu

yoktur. Ayrıca, hemodiyaliz hastalarında rezidüel böbrek fonksiyonunu korumak veya kontrast maddeye karşı alerjik veya toksik reaksiyon riskini sınırlamak için, intravasküler kontrast madde uygulamasından sonra hemen diyalizi destekleyen hiçbir çalışma yoktur. Bazı klinisyenler intravasküler kontrast madde maruziyetinden sonraki 24 ila 36 saat içinde hemodiyaliz tedavisi yapmaya çalışırken, diğerleri bir sonraki planlanmış hemodiyaliz tedavisine kadar 48 ila 72 saat bekler (126).

2.2.14.6. Diğer yöntemler:

Son yıllarda KN gelişimini önlemek amacıyla birçok ilaç çalışması yapılmaktadır. Statinlerin de KN gelişimini önlemede rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Statinler nitrik oksit oluşumunu artırır, oksidatif stresi azaltır ve endotelial fonksiyon üzerinde faydalı etkiler gösterir (127). Koroner anjiyografi uygulanan böbrek yetmezliği olan 1000'den fazla hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, işlemden önce statin alan hastalarda KN riskinin belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (128). Kardiyak girişim uygulanan 29.000'den fazla hastayla yapılan başka bir çalışma, işlemden önce statin alan hastaların hem daha düşük KN insidansına hem de diyaliz gerektiren nefropatiye sahip olduğunu göstermiştir (129). Statinlerin faydasını araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Teofilin, askorbik asit, allopurinol ile de yapılan çalışmalar mevcut olup, net etkilerine yönelik kesin bir sonuç elde edilememiştir (127).

2.2.15. Kontrast Nefropatinin Prognozu ve Tedavisi

Çoğu durumda, kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı geri dönüşümlüdür. Genellikle glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) hafif bir azalma olur. Vakaların çoğunda, böbrek fonksiyonu üç ila yedi gün içinde düzelmeye başlar ve hasta başlangıçtaki tahmini eGFR'ye veya bu değere yakın bir düzeye 5 ila 10 gün içinde geri döner (10,11). Ancak başlangıçta eGFR'si ciddi şekilde azalmış olan hastalarda kreatinin başlangıç değerlerine geri dönmeyebilir.

Kontrast nefropati gelişimi sonrası diyaliz nadiren gerekli hale gelir. Perkütan girişim uygulanan 1800'den fazla hastayı içeren bir çalışmada, diyaliz gerektirecek kadar şiddetli ABH insidansı yüzde <1'dir (12). Ciddi, altta yatan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda risk daha yüksek olabilir (10,12,13).

Kreatinin başlangıca dönse bile, KN gelişimi kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Retrospektif çalışmalarda, KN sonrası uzamış hastane yatış süresi, hastane yatış süresi içinde komplikasyon ve mortalite artışı ile 1 yıllık mortalite artışı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (130).

Bununla birlikte, KN'yi önlemeye yönelik spesifik müdahalelerin mortaliteyi veya majör kardiyovasküler olayları azalttığını kanıtlayan hiçbir randomize çalışma yoktur.

Kontrast madde nefropatisi gelişimi sonrası özel olarak uygulanan bir tedavi yoktur. Hastanın klinik durumu değerlendirilip, gerekli olduğunda hemodiyalizden faydalanılabilir. KN akut tedavisi diğer nedenlere bağlı meydana gelen ABH tedavisi ile benzerdir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

1.1. Araştırmanın Şekli

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir araştırmadır

1.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırma Nisan 2020 – Nisan 2021 tarihleri arasında T.C. S.B. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi kardiyoloji birimi koroner anjiyografi ünitesinde, girişimsel işlem yapılan hastalar değerlendirilerek yapılmıştır.

1.3. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmamızda Nisan 2020 – Nisan 2021 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji birimine bağlı koroner anjiyografi ünitesinde girişimsel işlem yapılan tüm hastalar değerlendirilmiştir. Bu süreç içinde toplam 1237 hastanın verileri incelenmiştir. Verilerinde eksiklik olan ve dahil edilmeme kriterlerine göre toplam 303 hasta dışlanmıştır,934 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

•Nisan 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında hastanemiz koroner anjiyografi ünitesinde, koroner girişimsel işlem yapılan, 18 yaş üstü ve dışlanma kriterlerine sahip olmayan hastalar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Bilinen kalp yetmezliği öyküsü olup EF<30'un altında olan hastalar
- Son 1 hafta içerisinde nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü olan hastalar
- Son 1 hafta içinde kontrast madde alım öyküsü olan hastalar
- Son 24 saat ve işlem sırasında kan basıncı 90/60 mm/Hg'nin altında olan hastalar
- Rutin renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi) alan hastalar
- Malignite öyküsü olan hastalar

- 18 yaş altındaki hastalar
- Gebe ve laktasyon dönemindeki hastalar

1.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya 27/09/2021 tarihinde E-48670771-514.01.02 sayılı etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, DM, HT, KKY gibi kronik hastalık varlığı, sigara kullanımları, ARB, ACE inhibitörü, diüretik gibi ilaç kullanımları, koroner anjiyografi öncesi hemoglobin, hematokrit, platelet sayısı, açlık kan şekeri (glukoz), üre, kreatinin, eGFR, albümin, total protein, ürik asit, sodyum, potasyum, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit değerleri, koroner anjiyografi işleminden 48-72 saat sonraki üre, kreatinin, eGFR değerleri ve koroner anjiyografi işlemi sonrası 3-24 ay aralığında (uzun dönemde) poliklinik takiplerindeki üre, kreatinin ve eGFR değerleri E-nabız kişisel sağlık sistemi ve HSYS (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi)'nden ulaşıldı. Hastaların eşlik eden hastalıkları yatış epikrizi, Medulla eczane ilaç ve rapor dökümü ile E-nabız kişisel sağlık sisteminden öğrenildi.

Hastaların koroner anjiyografi öncesi ve koroner anjiyografiden 48-72 saat sonrasındaki kreatinin değerleri karşılaştırılarak kontrast nefropati gelişen hasta sayısı ve oranı bulundu. Kontrast nefropati gelişimi görülen ve görülmeyen olmak üzere 2 ana çalışma grubu elde edildi. KN tanımlaması, KDIGO tarafından yapılan tanımlamaya uygun olarak; kontrast madde uygulamasından 48-72 saat sonra serum kreatinin değerinin, bazal kreatinin değerinden %25 daha fazla olması veya serum kreatinin değerinin 0.5 mg/dL artması olarak tanımlandı (9).

Kontrast nefropati gelişen hasta sayısı bulunduktan sonra KN gelişen hastaların hastanede yatış süreleri ve hemodiyaliz tedavisi alıp almadıkları hastanemiz otomasyon sisteminden kaydedildi. İstatistiksel yöntemler kullanılarak, iki grup arasında demografik veriler, laboratuvar verileri, kronik hastalıklar, sigara kullanımları, ilaç kullanımları açısından korelasyon ve regresyon analizleri yapıldı. Ayrıca tüm hastaların anjiyografi öncesi, anjiyografi sonrası (48-72 saat) ve uzun dönem (3-24 ay) böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, eGFR) istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min. ve maks. değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlandı.

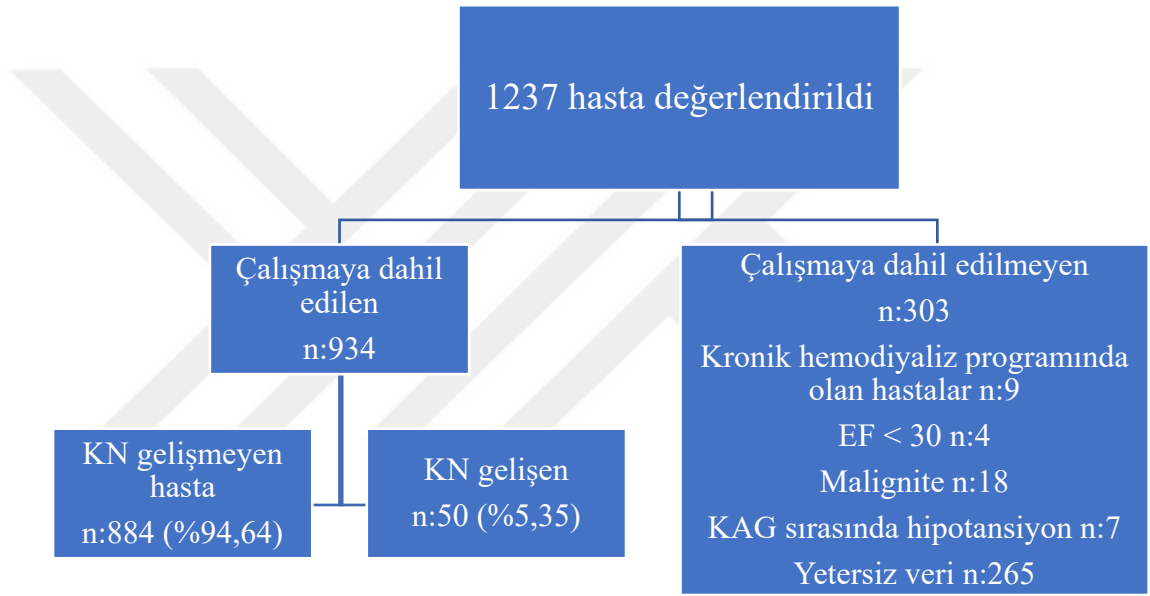
Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Kontrast Nefropati Gelişimi üzerine etki eden risk faktörleri Backward Lojistik Regresyon test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda Nisan 2020 – Nisan 2021 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji birimine bağlı koroner anjiyografi ünitesinde girişimsel işlem yapılan tüm hastalar değerlendirilmiştir. Bu süreç içinde toplam 1237 hastanın verileri incelenmiştir. Verilerinde eksiklik olan ve dahil edilmeme kriterlerine göre toplam 303 hasta dışlanmıştır,934 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1 Araştırmaya dahil edilen ve edilmeyen hastaların dağılımı

Araştırmaya dahil edilen 934 hastanın demografik verileri incelendiğinde, %71'i (n=663) erkek, %29'u (n=271) kadın olarak saptandı. Çalışmaya katılan olguların yaşları 26 ile 90 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 59,02±11,73 olarak bulundu.

Tablo 4. 1 Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

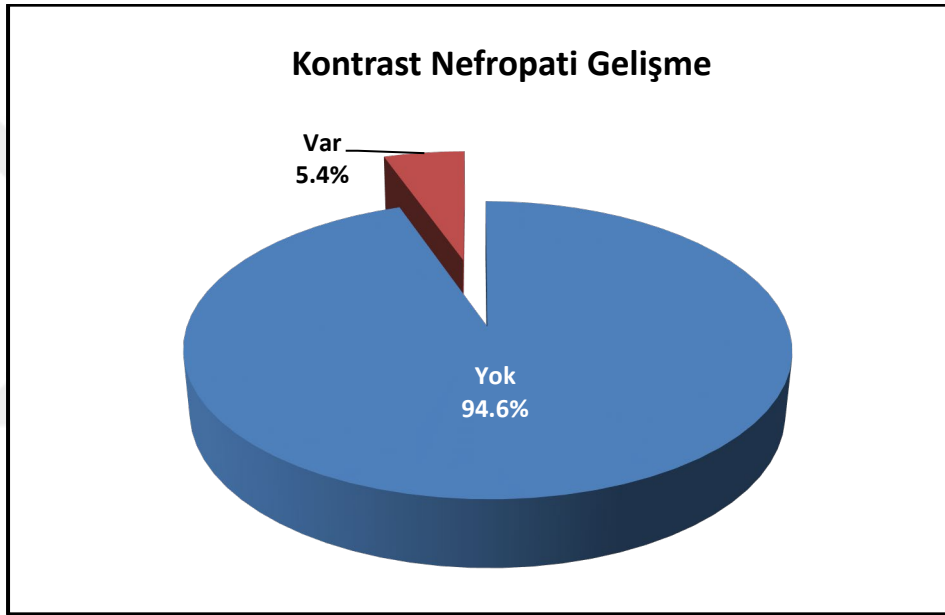
| | | n (%) |
|---|--------------------------|-------------|
| Cinsiyet | Erkek | 663 (71,0) |
| | Kadın | 271 (29,0) |
| Yaş(yıl) | <i>Ort±SS</i> | 59,02±11,73 |
| Sigara Kullanımı | Yok | 549 (58,8) |
| | Var | 385 (41,2) |
| Ek Hastalıklar | DM | 340 (36,4) |
| | HT | 578 (61,9) |
| | KY | 138 (14,8) |
| İlaç Kullanımları | | |
| ARB Kullanımı | Yok | 748 (80,1) |
| | Var | 186 (19,9) |
| ACE Kullanımı | Yok | 673 (72,1) |
| | Var | 261 (27,9) |
| Diüretik Kullanımı | Yok | 628 (67,2) |
| | Var | 306 (32,8) |
| Kontrast Nefropati Gelişme | Yok | 884 (94,6) |
| | Var | 50 (5,4) |
| Diyalize Girme | Yok | 927 (99,3) |
| | Var | 7 (0,7) |
| Taburculuk sonrası izlem süresi (ay) | <i>Ort±SS</i> | 6,72±4,03 |
| | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 6 (3-24) |

Araştırmaya katılan olguların %41,2'sinin (n=385) sigara kullandığı görüldü.

Olguların %36,4'ünde (n=340) DM, %61,9'unda (n=578) HT, %14,9'unda (n=138) KY mevcuttu.

Olguların ilaç kullanım verileri incelendiğinde; %19,9’unda (n=186) ARB, %27,9’unda (n=261) ACE, %32,8’inde (n=306) diüretik olduğu görüldü.

Araştırmaya katılanların % 5,4’ünde (n =50) KN geliştiği saptandı (Şekil 4.2). Kontrast nefropatisi gelişen 50 olgunun %14’ünün (n:7) hastanede yatışı sırasında diyaliz ihtiyacı mevcuttu. Bu hastaların sadece 2’sinde taburculuk sırasında hemodiyaliz ihtiyacı devam etti. KN gelişen olguların %4’ünde (n:2) biri multipl organ yetmezliği ve diğeri COVID-19 pnömonisi nedeniyle olmak üzere mortalite mevcuttu.



Şekil 4. 2 Kontrast Nefropati Gelişme Durumunun Dağılımı

Tablo 4. 2 Tanımlayıcı Özelliklere Göre Kontrast Nefropati Gelişme Durumunun Karşılaştırılması

| | | Kontrast Nefropati Gelişme | | P |
|--|-------------------|----------------------------|-------------|----------------------|
| | | Yok (n=884) | Var (n=50) | |
| Cinsiyet | Erkek | 632 (71,5) | 31 (62,0) | ^a 0,150 |
| | Kadın | 252 (28,5) | 19 (38,0) | |
| Yaş (yıl) | Ort±SS | 58,51±11,49 | 67,96±12,39 | ^c 0,001** |
| | Medyan (Min-Maks) | 58 (26-90) | 69 (39-89) | |
| Sigara Kullanımı | Yok | 515 (58,3) | 34 (68,0) | ^a 0,173 |
| | Var | 369 (41,7) | 16 (32,0) | |
| Ek Hastalıklar | | | | |
| DM | Yok | 573 (64,8) | 21 (42,0) | ^a 0,001** |
| | Var | 311 (35,2) | 29 (58,0) | |
| HT | Yok | 347 (39,3) | 9 (18,0) | ^a 0,003** |
| | Var | 537 (60,7) | 41 (82,0) | |
| KY | Yok | 760 (86,0) | 36 (72,0) | ^a 0,007** |
| | Var | 124 (14,0) | 14 (28,0) | |
| İlaç Kullanımları | | | | |
| ARB Kullanımı | Yok | 710 (80,3) | 38 (76,0) | ^a 0,457 |
| | Var | 174 (19,7) | 12 (24,0) | |
| ACE İnhibitör Kullanımı | Yok | 643 (72,7) | 30 (60,0) | ^a 0,073 |
| | Var | 241 (27,3) | 20 (40,0) | |
| Diüretik Kullanımı | Yok | 604 (68,3) | 24 (48,0) | ^a 0,003** |
| | Var | 280 (31,7) | 26 (52,0) | |
| Diyalize Girme | Yok | 884 (100) | 43 (86,0) | ^b 0,001** |
| | Var | 0 (0) | 7 (14,0) | |
| Taburculuk Sonrası İzlem Süresi (Ay) (n=804) | Ort±SS | 6,74±4,03 | 6,28±4,01 | ^d 0,371 |
| | Medyan (Min-Maks) | 6 (3-24) | 4 (3-18) | |

^aPearson Chi-Square Test, ^bFisher Exact Test, ^cStudent-t Test, ^dMann Whitney-U Test, **p<0,01

Kontrast nefropati gelişen olguların yaş ortalamaları, KN gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (**p=0,001; p<0,01**).

Cinsiyetlerine ve sigara kullanma durumlarına göre kontrast nefropati gelişme durumları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Diyabetes mellitus, HT ve KY gibi ek hastalıkları olan hastalarda KN gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla **p=0,001; p=0,003; p=0,007; p<0,01**).

Diüretik kullanan olguların kontrast nefropati gelişme oranı, kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (**p=0,003; p<0,01**). ARB ve ACE inhibitörü kullanma durumlarına göre olguların KN gelişme durumları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Olguların taburculuk sonrası poliklinik izlem süreleri ortalama $6,72\pm 4,03$ aydı. Her iki grupta taburculuk sonrası poliklinik izlem için geçen süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Olguların tanımlayıcı özellikleri ve KN durumuna göre dağılımları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2' de verildi.

Tablo 4. 3 Kontrast Nefropati Gelişme Durumuna Göre Anjiyografi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Anjiyografi Öncesi | | Toplam | Kontrast Nefropati Gelişme | | P |
|--------------------------|-------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------|
| | | | Yok (n=884) | Var (n=50) | |
| HGB | Ort±SS | 13,68±2,00 | 13,77±1,94 | 11,99±2,34 | ^c 0,001** |
| HCT | Ort±SS | 41,00±5,81 | 41,25±5,65 | 36,42±6,68 | ^c 0,001** |
| PLT | Ort±SS | 244,8±71,7 | 245,2±68,34 | 237,71±116,9 | ^c 0,471 |
| AKŞ | Ort±SS | 129,02±64,24 | 126,96±59,72 | 165,26±113,35 | ^d 0,011* |
| Üre | Ort±SS | 37,55±17,03 | 36,76±16,26 | 51,56±23,49 | ^c 0,001** |
| | Medyan (Min-Maks) | 34 (13-190) | 33 (13-190) | 46 (24-163) | |
| Kreatinin | Ort±SS | 0,90±0,29 | 0,89±0,28 | 1,19±0,40 | ^c 0,001** |
| | Medyan (Min-Maks) | 0,9 (0,4-4) | 0,9 (0,4-4) | 1,1 (0,7-2,5) | |
| eGFR | Ort±SS | 88,17±22,11 | 89,60±21,24 | 62,45±21,93 | ^c 0,001** |
| | Medyan (Min-Maks) | 91 (17-140) | 91 (17-140) | 62 (20-110) | |
| Albümin (n=574) | Ort±SS | 4,06±0,46 | 4,09±0,43 | 3,65±0,61 | ^c 0,001 |
| Total protein (n=251) | Ort±SS | 6,83±0,81 | 6,87±0,78 | 6,36±1,08 | ^c 0,009** |
| Ürik asit (n=669) | Ort±SS | 5,58±1,63 | 5,51±1,59 | 6,82±1,89 | ^c 0,001** |
| Sodyum | Ort±SS | 138,27±4,55 | 138,38±4,54 | 136,26±4,34 | ^c 0,001** |
| Potasyum | Ort±SS | 4,48±1,36 | 4,47±1,39 | 4,58±0,60 | ^c 0,575 |
| Total kolesterol (n=784) | Ort±SS | 176,13±46,94 | 176,44±46,46 | 171,17±54,35 | ^c 0,460 |
| LDL (n=791) | Ort±SS | 108,28±40,22 | 108,52±40,04 | 104,18±43,39 | ^c 0,487 |
| HDL (n=791) | Ort±SS | 41,28±11,26 | 41,31±11,22 | 40,76±12,05 | ^c 0,748 |
| Trigliserid (n=794) | Ort±SS | 154,79±121,09 | 153,70±109,93 | 172,93±241,83 | ^d 0,291 |

^cStudent-t Test, ^dMann Whitney-U Test, **p<0,01, *p<0,05

Kontrast nefropati gelişen olgularda anjiyografi öncesi HGB, HCT, eGFR, albümin, total protein, sodyum değerleri, KN görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptandı (sırasıyla; **p=0,001**; **p=0,001**; **p=0,001**; **p=0,009**; **p=0,001**; **p<0,01**). Kontrast nefropati gelişen olgularda anjiyografi öncesi AKŞ, üre, kreatinin, ürik asit değerleri, KN görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (sırasıyla; **p=0,011**; **p=0,001**; **p=0,001**; **p=0,001**; **p<0,01**) (Tablo 4.3). KN gelişen grup gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında işlem öncesi total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4. 4 Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Anjiyografi Öncesi, Sonrası ve Uzun Dönem Takiplerde Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

| Parametre | Dönem | Toplam (n:934) | Kontrast Nefropati Gelişme | | p |
|---|---------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| | | | Yok (n:884) | Var(n:50) | |
| Üre(mg/dL) | Anjiyografi Öncesi | 37,55±17,03 | 36,76±16,26 | 51,56±23,49 | ^c 0,001** |
| | Anjiyografi Sonrası | 42,36±24,27 | 39,99±21,45 | 84,14±32,08 | ^d 0,001** |
| | Uzun Dönem Takipte | 36,96±17,07 | 35,87±14,97 | 58,74±34,01 | ^e 0,001** |
| | p | | ^e 0,001** | ^e 0,001** | |
| Kreatinin (mg/dL) | Anjiyografi Öncesi | 0,90±0,29 | 0,89±0,28 | 1,19±0,40 | ^c 0,001** |
| | Anjiyografi Sonrası | 0,98±0,62 | 0,92±0,52 | 2,01±1,10 | ^d 0,001** |
| | Uzun Dönem Takipte | 0,96±0,34 | 0,93±0,29 | 1,46±0,69 | ^e 0,001** |
| | p | | ^e 0,001** | ^e 0,001** | |
| eGFR (mL/dk/1.73 m ²) | Anjiyografi Öncesi | 88,17±22,11 | 89,60±21,24 | 62,45±21,93 | ^c 0,001** |
| | Anjiyografi Sonrası | 62,45±21,93 | 88,66±20,91 | 36,82±16,97 | ^d 0,001** |
| | Uzun Dönem Takipte | 84,58±21,97 | 86,17±20,68 | 52,71±23,08 | ^e 0,001** |
| | p | | ^e 0,001** | ^e 0,001** | |
| ^c Student-t Test ^d Mann Whitney-U Test ^e Friedman Test **p<0,01 | | | | | |

Çalışmamızdaki tüm olguların anjiyografi öncesi, sonrası ve uzun dönem takipte üre değerlerinin ortalamaları sırasıyla; 37.55±17.03, 42.36±24.27, 36.96±17.07

olarak saptandı. KN gelişen olgularda anjiyografi öncesi üre için ortalama değer $51,56 \pm 23,49$ iken, gelişmeyen olgularda ise $36,76 \pm 16,26$ olarak bulundu. Bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001**). KN gelişen olgularda anjiyografi sonrası ortalama üre değerleri $84,14 \pm 32,08$, gelişmeyenlerde ise $39,99 \pm 21,45$ olarak görüldü, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001**). KN gelişen olgularda, uzun dönem takipte üre için ortalama değer $58,74 \pm 34,01$, gelişmeyen olgularda ise $35,87 \pm 14,97$ olarak görüldü, sonuçta bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001**). Kontrast nefropati gelişen olguların anjiyografi öncesi, anjiyografi sonrası ve ayaktan üre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,001; p<0,01**). Kontrast nefropati gelişmeyen olguların anjiyografi öncesi, sonrası (48-72 saat) ve ayaktan üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,001; p<0,01**) (Tablo 4.4).

Kreatinin için tüm olgular değerlendirildiğinde anjiyografi öncesi ortalama değer $0,90 \pm 0,29$ olarak bulundu. KN gelişenlerde bu değer $1,19 \pm 0,40$ iken, gelişmeyenlerde ise $0,89 \pm 0,28$ olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (**p:0,001**). Anjiyografi sonrası tüm olgular değerlendirildiğinde kreatinin için ortalama değer $0,98 \pm 0,62$ olarak saptandı. KN gelişen olgularda $2,01 \pm 1,10$ iken, gelişmeyen grupta ise $0,92 \pm 0,52$ bulundu. Değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001**). Uzun dönem takipleri açısından olgular değerlendirildiğinde, kreatinin değerleri $0,96 \pm 0,34$ olarak bulundu. KN gelişen grupta $1,46 \pm 0,69$ iken, gelişmeyen grupta ise $0,93 \pm 0,29$ olarak görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001**). Kontrast nefropati gelişimi olmayan olguların anjiyografi öncesi, anjiyografi sonrası ve ayaktan kreatinin ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001; p<0,01**). Kontrast nefropati gelişmesi olan olguların anjiyografi öncesi, anjiyografi sonrası ve ayaktan kreatinin ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001**) (Tablo 4.4).

eGFR açısından bakıldığında ise tüm olgularda anjiyografi öncesi ortalama eGFR değeri $88,17 \pm 22,11$ olarak bulundu. KN gelişen grupta $62,45 \pm 21,93$ iken, gelişmeyen grupta $89,60 \pm 21,24$ idi ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı

(**p:0,001**). Anjiyografi sonrası tüm olgularda ortalama eGFR değeri $62.45 \pm 21,93$ olarak görüldü. KN gelişen grup için 36.82 ± 16.97 iken, gelişmeyen grupta $88.66 \pm 20,91$ olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**p:0.001**). Uzun dönem takipte olgular eGFR açısından değerlendirildiğinde ortalama değer $84.58 \pm 21,97$ olarak görüldü. KN gelişen grupta 52.71 ± 23.08 iken, gelişmeyen grupta $86,17 \pm 20,68$ olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001**). Kontrast nefropati gelişimi olmayan olguların anjiyografi öncesi, anjiyografi sonrası ve ayaktan eGFR ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001**). Kontrast nefropati gelişen olguların anjiyografi öncesi, anjiyografi sonrası ve ayaktan eGFR ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0,001**) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 5 KN Gelişen ve Gelişmeyen Olgularda Anjiyografi Öncesi, Sonrası ve Uzun Dönem Takip Sonuçlarının Kendi Aralarında Değerlendirilmesi

| Parametre Değişim Δ | Dönem | | Kontrast Nefropati Gelişme | | p |
|---|-----------|----------------------------------|----------------------------|---|----------------------|
| | | | Yok (n:884) | Var(n:50) | |
| Üre(mg/dL) | A.Ö – A.S | Ort±Ss | 3,20±18,23 | 32,58±24,94 | ^d 0,001** |
| | | p | ^{ee} 0,001** | ^{ee} 0,001** | |
| | A.Ö – UDT | Ort±Ss | -1,04±14,50 | 9,59±34,41 | ^d 0,282 |
| | | p | ^{ee} 1,000 | ^{ee} 1,000 | |
| | A.S- UDT | Ort±Ss | -4,03±20,27 | -19,34±36,23 | ^d 0,001** |
| | | p | ^{ee} 0,001** | ^{ee} 0,001** | |
| Kreatinin (mg/dL) | A.Ö – A.S | Ort±Ss | 0,03±0,47 | 0,82±0,99 | ^d 0,001** |
| | | p | ^{ee} 0,001** | ^{ee} 0,001** | |
| | A.Ö – UDT | Ort±Ss | 0,04±0,16 | 0,27±0,58 | ^d 0,001** |
| | | p | ^{ee} 0,001** | ^{ee} 0,018* | |
| | A.S- UDT | Ort±Ss | 0,04±0,16 | 0,27±0,58 | ^d 0,001** |
| | | p | ^{ee} 0,001** | ^{ee} 0,001** | |
| eGFR (mL/dk/1.73 m ²) | A.Ö – A.S | Ort±Ss | -0,91±9,74 | -25,80±14,82 | ^d 0,001** |
| | | p | ^{ee} 0,001** | ^{ee} 0,001** | |
| | A.Ö – UDT | Ort±Ss | -3,27±11,73 | -9,32±15,94 | ^d 0,018* |
| | | p | ^{ee} 0,001** | ^{ee} 0,017* | |
| | A.S- UDT | Ort±Ss | -2,37±12,24 | 15,29±17,04 | ^d 0,001** |
| | | p | ^{ee} 0,001** | ^{ee} 0,001** | |
| ^c Student-t Test | | ^d Mann Whitney-U Test | | UDT:Uzun dönem takipte, A.Ö: Anjiyografi öncesi, A.S: Anjiyografi sonrası | |
| ^e Friedman Test & ^{ee} Wilcoxon Düzeltmeli İkili Test | | | | | |
| **p<0,01 *p<0,05 | | | | | |

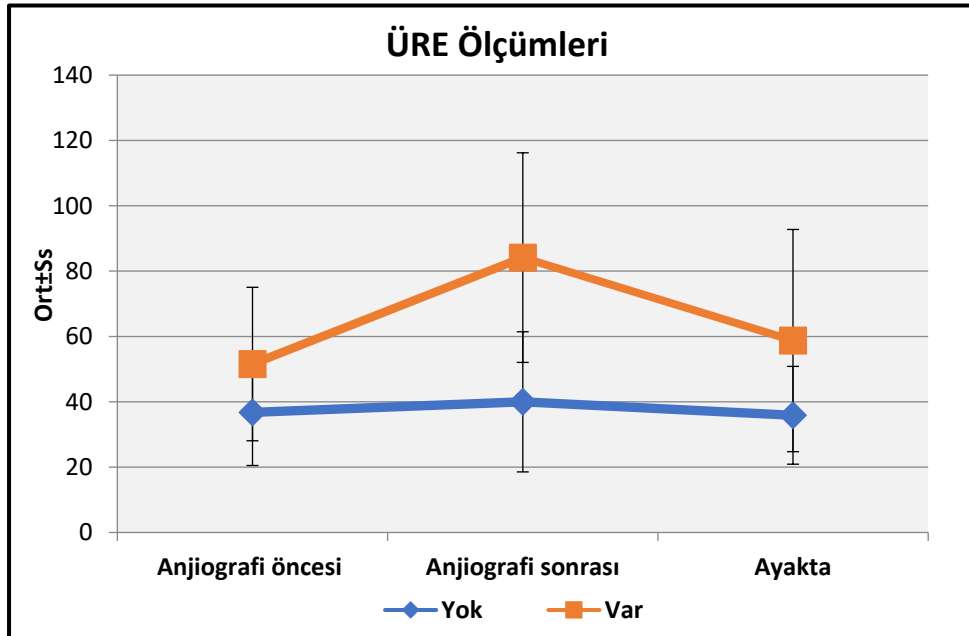
Çalışmamızdaki olguların anjiyografi öncesi, sonrası ve uzun dönem takiplerindeki böbrek fonksiyon testlerindeki değişimler Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Üre değişimi açısından bakıldığında hem KN gelişen hem de gelişmeyen grupta, anjiyo sonrası üre değerleri anjiyo öncesi ile karşılaştırıldığında üre değişim oranı açısından anlamlı fark olduğu görüldü (**p:0.001**) Uzun süreli takipler anjiyo

öncesi değerler ile karşılaştırıldığında hem KN gelişen hem de gelişmeyen grupta, üre değişim oranı açısından işlem öncesine göre anlamlı fark yoktu (Tablo 4.5) (Şekil 4.3).

Kontrast nefropati gelişimi olan hastalarda anjiyografi öncesine göre sonrasında üre ortalamalarında $32,58 \pm 24,94$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p:0,001**). Anjiyografi sonrasında göre uzun dönem takipteki üre değişimlerinde ortalama $19,34 \pm 36,23$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p:0,001**).

Kontrast nefropati gelişen olguların anjiyografi öncesine göre anjiyografi sonrasında üre ortalamalarındaki değişimleri kontrast nefropati gelişimi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu (**p:0,001**). Kontrast nefropati gelişen olguların anjiyografi öncesine göre uzun dönem takipteki üre değerlerinin değişimleri kontrast nefropati gelişimi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:0,282). KN gelişen olgularda, anjiyografi sonrasında göre uzun dönem takipte üre değerlerinin değişimleri KN gelişimi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (**p:0,001**) (Tablo 4.5) (Şekil 4.3) .

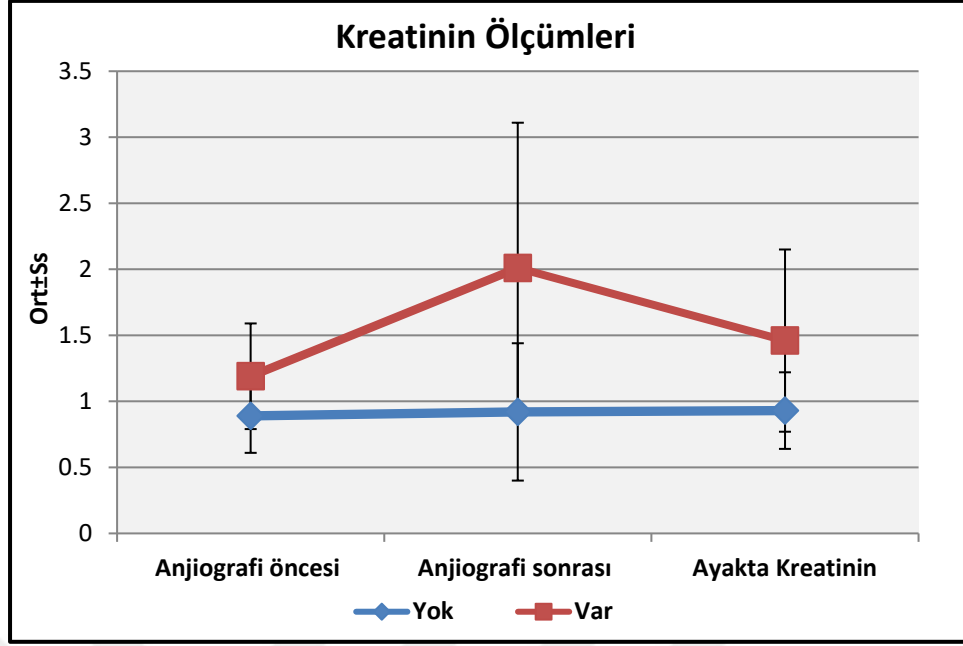


Şekil 4. 3 Gruplardaki üre değerlerinin A.Ö, A.S ve UDT'deki değişimler

Kreatinin değişimi açısından bakıldığında; KN gelişmeyen hastalarda, anjiyografi öncesine göre, anjiyografi sonrasında kreatinin ortalamalarında $0,03\pm0,47$ mg/dL birim artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p:0,001**). Yine bu hasta grubunda, anjiyografi öncesine göre uzun dönem takipte kreatinin ortalamasında $0,04\pm0,16$ mg/dL artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p:0,001**) (Tablo 4.5).

Kreatinin değişimi açısından bakıldığında; KN gelişen hastalarda, anjiyografi öncesine göre işlem sonrasında kreatinin ortalamasında $0,82\pm0,99$ mg/dL artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p:0,001**). Bu hasta grubunda, anjiyografi öncesi kreatinin değerleri, uzun dönem takipteki kreatinin değerleri ile karşılaştırıldığında, ortalama $0,27\pm0,58$ mg/dL artış olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (**p:0,018**).

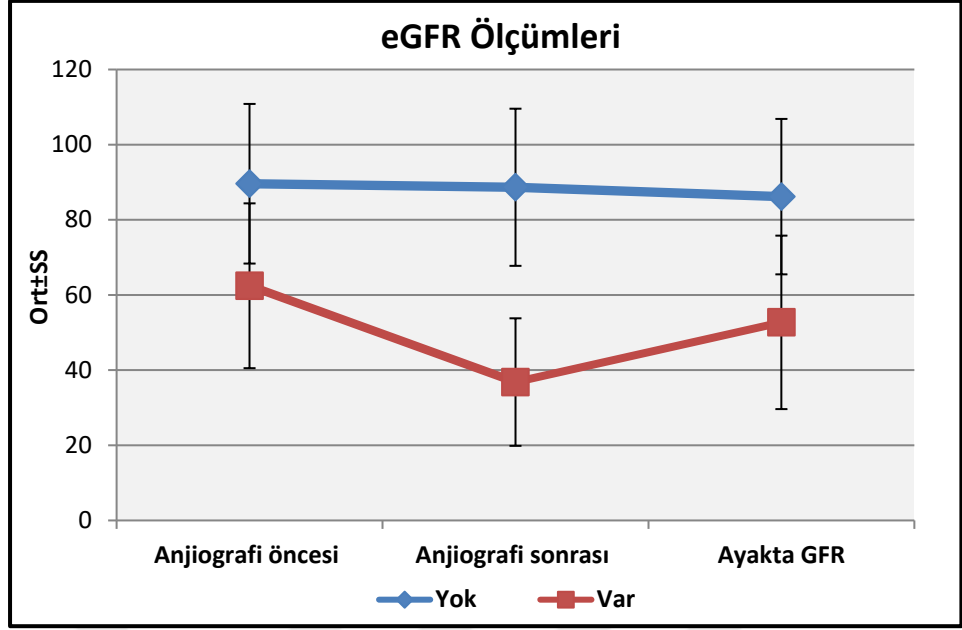
Kontrast nefropati gelişen olguların anjiyografi öncesine göre anjiyografi sonrası kreatinin değişimleri KN gelişimi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (**p:0,001**).KN gelişen olguların anjiyografi öncesine göre uzun dönem takipteki kreatinin değişimleri KN gelişimi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (**p:0,001**).KN gelişen olguların anjiyografi sonrasına göre uzun dönem takipteki kreatinin değişimleri KN gelişmesi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (**p:0,001**) (Tablo 4.5) (Şekil 4.4).



Şekil 4. 4 Gruplardaki üre değerlerinin A.Ö, A.S ve UDT'deki değişimleri

eGFR değişimi açısından bakıldığında hem KN gelişen hem de gelişmeyen grupta, anjiyo öncesine göre anjiyo sonrası eGFR değerinin anlamlı derecede azaldığı görüldü (**p:0.001**). eGFR değişimi açısından uzun süreli takibe bakıldığında, KN gelişen grupta anjiyo öncesine göre eGFR'de $9,32 \pm 15,94$ gelişmeyen grupta ise $3,27 \pm 11,73$ ml/dk/m²'lik bir düşüş olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla **p:0.017, p:0.001**) (Tablo 4.5).

Kontrast nefropati gelişen olguların anjiyografi öncesine göre anjiyografi sonrası eGFR değişimleri KN gelişimi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (**p:0,001**).KN gelişen olguların anjiyografi öncesine göre uzun dönem takipteki eGFR değişimleri KN gelişimi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (**p:0,001**).KN gelişen olguların anjiyografi sonrasına göre uzun dönem takipteki eGFR değişimleri KN gelişmesi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (**p:0,001**) (Tablo 4.5) (Şekil 4.5).



Şekil 4. 5 : Gruplardaki Üre Değerlerinin A.Ö, A.S ve UDT'deki Değişimleri

Kontrast Nefropati Gelişimi üzerine etki eden risk faktörlerinden HGB, HCT, AKŞ, üre, kreatinin, eGFR, albümin, total protein, ürik asit ve sodyum ölçümleri Backward Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye alınmıştır. Lojistik regresyon analizine göre anlamlı sonuçlar Tablo 4.6'da yer almaktadır.

Tablo 4. 6 Kontrast Nefropati Gelişimi Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

| | p | ODDS | %95 CI | |
|---------|---------|-------|--------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| HGB | 0,006** | 1,508 | 2,024 | 1,122 |
| eGFR | 0,004** | 3,861 | 12,500 | 1,183 |
| Albümin | 0,025* | 1,038 | 1,066 | 1,012 |

*p<0,05 **p<0,01

Çalışmaya alınan değişkenler Backward Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada 8.step sonunda; Kontrast Nefropati Gelişimi üzerine etkisi olan risk faktörlerinden HGB, eGFR ve Albümin değerlerinin anlamlı bir model oluşturduğu görülmektedir. Modelin açıklayıcılık katsayısı %92,6'dır.

Modele göre; HGB ölçümündeki bir birim artış KN gelişimi riskini 1,508 kat (%95 CI: 2,024-1,122) düşürmektedir. eGFR ölçümündeki bir birim artış KN gelişim riskini 3,861 kat (%95 CI: 12,500-1,183) düşürmektedir. Albümin ölçümündeki bir birim artış KN gelişim riskini 1,038 kat (%95 CI: 1,066-1,012) düşürmektedir. HGB, eGFR ve serum albümin değerleri KN gelişimi üzerine bağımsız risk faktörleridir.



5.TARTIŞMA

Koroner anjiyografi sonrası kontrast nefropati gelişimi, özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, halen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Kontrast nefropatisi, kontrast madde uygulanmasından sonra renal fonksiyonlarda azalma olarak tanımlanır ve serum kreatinin konsantrasyonunda 48-72 saat içindeki karakteristik artış ile tanı konur. Vakaların çoğunda renal fonksiyonlar 3 ile 7 gün içerisinde düzelme göstermekte ve hastalar başlangıçtaki tahmini eGFR veya bu düzeye yakın bir seviyeye dönmektedir (10,11). Bununla birlikte, kalıcı renal disfonksiyon, diyaliz ve ölümlerle sonuçlanan vakalar mevcuttur. Koroner anjiyografi sonrası kontrast nefropati gelişimini kolaylaştıran birçok risk faktörü tanımlanmıştır (1-8). Bunlar arasında; ileri yaş, kronik böbrek hastalığı, diyabet, kalp yetmezliği öyküsü, dehidratasyon, diüretik kullanımı, uygulanan kontrast miktarı, hiponatremi, hipoalbuminemi sayılabilir (1).

KN hastane kaynaklı akut böbrek hasarının önemli bir nedenidir. Normal renal fonksiyonu olan hastalarda % 5'ten az sıklıkla görülürken öncesinde renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu oran %12-27 arasındadır (149). Çalışmamızda KN gelişen hasta oranı % 5.4 olup sıklığı literatüre benzerdi.

Çalışmamızda 1237 hastanın sonuçları incelenmiş olup, dışlanma kriterleri ve eksik verileri olan hastalar çalışmadan çıkarıldığında; 934 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda hastaların %71'inin erkek, %29'unun kadın olup KN gelişimi açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. Literatüre bakıldığında KN gelişiminin cinsiyet ile ilişkisi net gösterilememiştir (131). Bazı çalışmalarda kadınlarda koroner anjiyografi sonrası KN riskinin daha fazla olduğu gösterilmiş, ancak bu durumun kadın cinsiyetten ziyade eşlik eden risk faktörleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (132).

Çalışmamızda KN gelişen olguların yaş ortalamalarının, KN gelişmeyenlerden anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Yapılan bazı meta-analizlerde, ileri yaşın KN gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair veriler mevcuttur (79,133). Yaşlılarda KN gelişme riskinin daha yüksek olmasının nedenleri arasında: azalmış glomerüler filtrasyon hızı, azalmış tübüler sekresyon ve konsantrasyon yeteneği ve

çoklu koroner arter hastalığının mevcudiyeti sayılabilir. Bu faktörler, damarların kalsifikasyonundan kaynaklanan daha zor vasküler erişim ile sıklıkla daha fazla miktarda kontrast madde kullanılmasını da gerektirir. Çalışmamızdaki veriler ileri yaşta artmış KN sıklığını destekler nitelikte olup literatür ile uyumludur.

Sigara kullanımı kardiyovasküler ve pulmoner birçok hastalık için risk faktörü olmakla beraber KN gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren literatür verileri yetersizdir. Çalışmamızda sigara kullanımına göre gruplar arasında KN gelişme durumları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmamızda KN gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre DM, HT ve KY varlığı istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek bulundu. Mehran ve ark. 2004 yılında 5571 hasta grubu ile yapılan çalışmada KN gelişimi için risk faktörlerini ileri yaş (>75), hipotansiyon, İABP (intraaortik balon pompası), KY, KBH, DM, anemi varlığı ve kullanılan kontrast volümü olarak belirlemiş ve bu parametreleri kullanarak KN gelişim sıklığını belirlemek için bir risk skorlaması oluşturmuşlardır (79). Diyabetik nefropati, renal vazokonstriktörlere ve renal iskemiye karşı artan bir duyarlılık ve nitrik okside bağlı vazodilatasyonda bir azalma olarak kendini gösteren renal vasküler disfonksiyon ile karakterizedir (134). HT, KBH'de önemli yeri olan kardiyovasküler hastalıktır. Bu hasta grubunda tanı anında başlayan tübülointertisyel değişikliklerin ve aterosklerozun varlığı KN gelişimi için risk oluşturur. KY'de kardiyak fonksiyonun bozulması, etkili renal perfüzyon basıncını azaltarak hemodinamik instabiliteye katkıda bulunur, sonuç olarak renin-anjiyotensin sistemi ve sempatik sinir sistemini aktive eder, inflamatuvar faktörleri ve oksijen radikal seviyelerini artırır. Bu faktörlerin tümü KN gelişim patofizyolojisinde rol oynamaktadır.

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokörleri (ACE inhibitörü/ARB) konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, proteinürik böbrek hastalığı, miyokardiyal iskemi ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde renin anjiyotensin aldosteron sistemi blokörlerinin klinisyenler arasında, kontrast madde maruziyetinden önce kullanımına devam edilmesinin veya kesilmesinin gerekip gerekmediği konusunda tartışmalar mevcuttur (135). RAAS blokerlerinin sistemik hipotansiyonu indükleyerek glomerüler filtrasyon

hızını azalttığı ve efferent arteriyoller üzerinde vazodilatör etki yaparak KN gelişme riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. eGFR'deki azalma, afferent vazokonstriksiyona neden olan kontrastın doğrudan etkisi ile daha da artabilir (136) ACE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda komplikasyonlara yol açabilecek daha fazla komorbid faktörün (örneğin önceden var olan kronik kalp yetmezliği) olup olmadığı veya kontrast madde kullanıldığında RAAS blokörlerinin kendilerinin komplikasyonlara yol açıp açmadığı belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda RAAS blokerleri kullanım oranı KN gelişen ve gelişmeyen grup arasında benzerdi. KN gelişen grupta RAAS blokeri kullanım oranının artmamasının, başvuru anında hipotansif ve EF<%30 altında olan hastaların dışlanması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. RAAS blokörlerinin uzun dönem faydaları düşünüldüğünde, işlem öncesi geçici süre kullanımına ara verilmesi kararı hasta bazlı (eşlik eden hipotansiyon vb. duruma göre) değerlendirilmelidir. Bu ilaçların KN gelişimindeki rolünü daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KN gelişen grupta, gelişmeyenlere göre diüretik kullanımı istatistik olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı. Çeşitli çalışmalarda efektif intravasküler volüm azalmasının (konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu veya anormal sıvı kayıpları nedeniyle), uzamış hipotansiyonun, diüretiklerin (furosemid ile kombine yoğun antihipertansif tedavi ile indüklendiğinde) ve dehidratasyonun renal perfüzyonda prerenal azalmaya katkıda bulunarak kontrast maddenin iskemik hasarını arttırdığı bildirilmiştir (137).

Olgularımızın %5.4'ünde KN gelişirken; renal replasman tedavisi ihtiyacı tüm olguların %0.7'sinde, kontrast nefropatisi gelişen 50 olgunun ise %14'ünde mevcuttu. 2022 yılında yapılan, 259 çalışmayı içeren bir meta-analizde kontrast madde maruziyetinden sonra KN insidansı %9 olarak saptanmış ve RRT gerektiren böbrek yetmezliği insidansı ise %0,5 olarak gösterilmiştir (138). Maioli ve ark.'nın 2003-2008 yılları arasında 3986 hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada da olguların %12,1'inde KN saptanmıştır. KN gelişen grubun %1,8 'sinde geçici HD ihtiyacı gelişmiştir (148).

Liang ve ark.'nın 2021 yılında 27.135 hasta ile yaptıkları bir meta-analizde aneminin KN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (139). Düşük hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonu oksijen sunumunda azalma ile medüller

hipoksiye yol açarken, kontrast madde maruziyeti de vazokonstriksiyonu artırarak KN gelişiminde rol oynar (140). Koroner anjiyografi uygulanan 841 hastanın dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışmasında; düşük hemoglobin seviyelerine sahip hastaların normal hemoglobin seviyelerine sahip hastalara kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek KN gelişme insidansına sahip olduğu gösterilmiştir, bu da düşük hemoglobinin KN gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (141). Çalışmamızdaki KN gelişen hasta grubunda HGB düzeyi istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır. Ayrıca HGB değerinde her bir birim artış ile KN gelişim riskinin 1.508 kat azaltıldığı gösterilmiştir.

Stolker ve ark.'nın 2000-2005 yılları arasında 6358 hasta ile yaptıkları çalışmada işlem öncesi açlık hiperglisemisinin hastaların temelde bilinen diyabeti olmaksızın KN gelişiminde artış riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106). Hiperglisemi; oksidatif stresi ve serbest radikallerin oluşumunu artırarak, nitrik oksit seviyelerinde azalmaya ve endotel fonksiyonunda bozulmaya yol açarak, iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı artan duyarlılığa neden olur. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak KN gelişen olgularda açlık glukozunda istatistiksel anlamlı artış saptadık.

Glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça KN riskinde artış görülmektedir (79). Altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu sonucu kontrast madde eliminasyonu azalır, direkt tübüler hasar ve medüller hipoksik etkide artış meydana gelebilir (142). Çalışmamızda KN gelişen grupta anjiyografi öncesi eGFR değeri anlamlı olarak düşük görülmüştür. Beklendiği üzere düşük eGFR'nin sonucu olarak KN gelişen hastalarda gelişmeyen gruba göre üre ve kreatinin değerleri anlamlı olarak yüksektir.

Barbieri ve ark.'nın 2007-2011 yılları arasında 1950 hasta grubu ile yaptıkları çalışmada ürik asit yüksekliğinin KN gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu, eşlik eden böbrek hastalığı, diyabetes mellitus varlığı ve ileri yaş gibi etkenlerin de ürik asit düzeyini artırabildiği tespit edilmiştir (143). Hiperürisemi, nitrik oksit sisteminin inhibisyonu, lokal RAAS aktivasyonu, pro-inflamatuar proseslerin aktivasyonu ve artmış reaktif oksijen radikallerinin sentezi ile artan oksidatif strese ve sonuçta renal disfonksiyona neden olur. Bu etkiler, KBH'si olanlarda daha belirgin olur ve nefron

birimleri bu hastalarda dış hasara daha duyarlı hale gelir. Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde KN gelişen grupta ürik asit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı. KN gelişen grupta, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve diüretik grubu ilaç kullanım sıklığının artmış olmasının bu olgulardaki ürik asit yüksekliği ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde hiponatremi ile KN gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu gösteren ve muhtemel patogenezi açıklayan veriler yetersizdir. Çalışmamızda KN gelişen grupta, gelişmeyenlere göre hiponatremi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu. Bu olgularda eşlik eden KY, KBH varlığı, diüretik kullanımı, hiperglisemi ile hiponatreminin ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde işlem öncesi kolesterol ve trigliserit düzeylerinin KN gelişiminde risk faktörü olduğunu gösteren çalışma sayısı yetersizdir ve genel kabul görmüş risk faktörleri içinde yer almamaktadır. Bazı çalışmalarda, renal fonksiyonu azalmış olan hastalarda trigliserit yüksekliği; metabolik sendrom komponenti olarak KN gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (144). KBH olan hastaları içeren başka bir çalışmada ise düşük HDL düzeyi olan hastalarda KN gelişimi daha fazla görülmüştür (145). Çalışmamızda serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri ile KN gelişim arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu. Çalışmamızın korunmuş renal fonksiyonu olan hastaları da içermesi ve antihiperlipidemik ilaç kullanımı ile metabolik sendrom parametrelerine göre olguların sınıflandırılmaması nedeniyle bu sonucu elde etmiş olabileceğimizi düşünüyoruz.

Hipoalbumineminin KN gelişiminde bir prediktif faktör olduğu düşünülmektedir. Zhang ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan, 18 çalışma ve 16171 koroner anjiyografi ve/veya girişim yapılan hastayı içeren bir meta-analizde, hypoalbumineminin KN gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (146). Lee ve ark.'nın 2016 yılında 220 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada hypoalbuminemik hastalarda albumin replasmanı ile KN gelişiminde azalma olduğu gözlenmiştir (147). Serum albumini, birçok mekanizma ile etki eden önemli bir renoprotektif, anti-inflamatuar ve antioksidan ajandır. Albumin, reaktif oksijen radikali oluşumunda önemli olan non-seruloplazmin bakır ve demire bağlanır ve NO ile bağlanarak S-nitro-albumin formasyonu oluşturarak renal vasküler yapıları dilate eder ve renal

perfüzyonu artırır. Olası bir diğer mekanizma da albüminin endotelial hücre bütünlüğünü korumasıdır. Endotelial yüzey de intravasküler ve koloidal sıvının interstisyel boşluğa geçmesini önleyici vasküler bir bariyerdir. Bu yapının hasarlanması, doku ödeme, lokal inflamasyona ve koagülasyon durumlarına yol açabilir. Azalmış serum albümini ve ABH gelişimi arasında, artmış morbidite ve mortalite riskinde olduğu gibi pozitif yönlü bir ilişki olduğunu çeşitli mekanizmalarla destekleyen çalışmalar mevcuttur. Literatürde total protein ile KN gelişim riski arasındaki olası bağlantıyı gösteren çalışmalar yetersiz olup, etki mekanizmasının albümin ile benzer olabileceği düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda serum albümin ve total proteindeki azalmanın KN gelişiminde istatistiksel anlamlı olduğunu saptadık ve aynı zamanda albümindeki azalmanın KN gelişimi için bir risk faktörü olduğunu gösterdik.

Beklenildiği üzere; KN gelişen olgularda anjiyo öncesine göre, anjiyo sonrasında ve uzun dönem takiplerinde serum kreatinin değerinde anlamlı artış ve eGFR değerinde anlamlı derecede azalma saptandı. İlginç olarak; KN gelişmeyen olgularda da anjiyografi öncesi değerlerine göre anjiyo sonrası ve uzun dönem serum kreatinin değerleri anlamlı yüksek ve eGFR anlamlı derecede düşüktü. Uzun dönem takiplerde, KN gelişmeyen olguların glomerüler filtrasyon hızında da azalmanın anlamlı seviyede olması, kontrast maddenin renal fonksiyonlar üzerine uzun sürede meydana getirdiği kalıcı hasarı akla getirmektedir. Bu sonuç bir kere daha gereksiz kontrast madde uygulanmasının önüne geçilmesi gerektiğini gösterir niteliktedir.

Çalışmamızın Kısıtlıkları:

Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olarak planlanmıştır. Çalışmamızda hastaların anamnez, laboratuvar tetkikleri ve geçmiş tıbbi öykülerinde belgelendirme eksiklikleri mevcuttu. Olguların anjiyografi sırasında kullanılan kontrast madde miktarları çalışmaya dahil edilmedi.



6.SONUÇ

Kontrast nefropatisinin klinik önemi ve etkileyen faktörler göz önüne alındığında, biz de çalışmamızda hastanemiz koroner anjiyografi ünitesinde kontrast madde ile koroner girişimsel işlem uygulanan hastalarda KN gelişim sıklığı, bunu etkileyen kabul görmüş risk faktörleri (yaş, azalmış bazal böbrek fonksiyonu, diyabet, kalp yetmezliği, hipoalbuminemi, hiponatremi vb), demografik veriler ile ilişkilerini ve uzun dönem renal sonuçları incelemeyi amaçladık. Düşük HGB ile albumin düzeylerinin ve azalmış böbrek fonksiyonunun KN gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunu gösterdik. Ek olarak ürik asit ve total protein düzeylerinin KN gelişiminde etkili olabileceğini saptadık. DM ve KBH varlığı KN gelişimi açısından en önemli predispozan faktörlerdendi.

Bu sonuçlarla; kontrast nefropatisi risk faktörlerine sahip olan hastaların gerek işlem öncesi gerek işlem sonrası ve uzun dönemde yakın takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

7.KAYNAKLAR

1. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *The American journal of medicine*. 1997;103(5):368-75.
2. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(5):1542-8.
3. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Annals of internal medicine*. 1998;128(3):194-203.
4. McCullough PA. Beyond serum creatinine: defining the patient with renal insufficiency and why? *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2003;4(S1):2-6.
5. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *circulation*. 2002;105(19):2259-64.
6. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2001;52(4):409-16.
7. Gruberg L, Dangas G, Mehran R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2002;55(1):66-72.
8. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *The Journal of invasive cardiology*. 2003;15(1):18-22.
9. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1-138.

10. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. *American journal of kidney diseases*. 1994;24(4):713-27.
11. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Archives of internal medicine*. 1990;150(6):1237-42.
12. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney international*. 1995;47(1):254-61.
13. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, Doucet S, Katholi RE, Staniloae CS, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(7):1162-9.
14. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-66.
15. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(1):8-12.
16. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
17. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
18. Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):1-4.
19. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, et al. Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):1992-4.
20. Ad-hoc working group of E, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney

Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263-72.

21. James M, Bouchard J, Ho J, Klarenbach S, LaFrance JP, Rigatto C, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):673-85.

22. Barasch J, Zager R, Bonventre JV. Acute kidney injury: a problem of definition. *The Lancet*. 2017;389(10071):779-81.

23. Petäjä L, Vaara S, Liuhanen S, Suojaranta-Ylinen R, Mildh L, Nisula S, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery by complete KDIGO criteria predicts increased mortality. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2017;31(3):827-36.

24. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-93.

25. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1143-50.

26. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):37-42.

27. Pavkov ME, Harding JL, Burrows NR. Trends in Hospitalizations for Acute Kidney Injury - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(10):289-93.

28. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. 2007;72(2):208-12.

29. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. The incidence and prognostic significance of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(3):227-36.

30. Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int*. 2015;87(1):46-61.

31. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1303.

32. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(2):85-98.
33. Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int.* 1998;53(2):512-23.
34. Koushanpour E, Kriz W. *Renal physiology: principles, structure, and function*: Springer Science & Business media; 2013.
35. Hegarty NJ, Young LS, Kirwan CN, O'Neill AJ, Bouchier-Hayes DM, Sweeney P, et al. Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: effect on regional renal blood flow. *Kidney international.* 2001;59(3):1059-65.
36. Dager W, Hallilovic J. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* 2011.
37. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2005;20(8):1542-50.
38. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *American journal of roentgenology.* 2009;192(6):1544-9.
39. Morcos S, Thomsen H, Webb J. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *European radiology.* 1999;9(8):1602-13.
40. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney international.* 1998;53(1):230-42.
41. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney international.* 2005;68(1):14-22.
42. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2005;20(suppl_1):i6-i11.
43. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *The Journal of clinical investigation.* 1994;94(3):1069-75.

44. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: Role of renal vasoconstriction. *Kidney international*. 1992;41(5):1408-15.
45. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney international*. 1993;44(6):1217-23.
46. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Woods Jr WT, Womack KA, McCoy CD, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology*. 1995;195(1):17-22.
47. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995;6(5):1451-8.
48. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, King BF, Gross JM, Knox FG, editors. *Role of Adenosine in Contrast media—induced Acute Renal Failure in diabetes mellitus*. Mayo Clinic Proceedings; 2000: Elsevier.
49. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2003;4(S5):28-33.
50. Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na (+)-K (+)-ATPase during ischemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1992;263(3):F488-F95.
51. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology*. 2006;98(6):14-20.
52. Rauch D, Drescher P, Pereira FJ, Knes JM, Will JA, Madsen PO. Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog, and pig arteries. *Investigative radiology*. 1997;32(6):315-9.
53. Bakris GL, Burnett JC. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney International*. 1985;27(2):465-8.

54. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney international*. 1996;49(5):1268-75.
55. 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 radiologica Supplementum*. 1992(378):123-35.
56. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney international*. 1991;40(4):632-42.
57. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M, et al. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney international*. 1997;51(3):653-63.
58. Palm F, Carlsson P-O, Fasching A, Hellberg O, Nygren A, Hansell P, et al. Effects of the contrast medium iopromide on renal hemodynamics and oxygen tension in the diabetic rat kidney. *Oxygen Transport to Tissue XXIV: Springer; 2003*. p. 653-9.
59. Heyman S, Brezis M, Reubinoff C, Greenfeld Z, Lechene C, Epstein F, et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1988;82(2):401-12.
60. Klaus N, Arendt T, Lins M, Gronow G. Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Oxygen Transport to Tissue XX: Springer; 1998*. p. 225-34.
61. Clark BA, Kim D, Epstein FH. Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *American Journal of Kidney Diseases*. 1997;30(1):82-6.
62. Fujisaki K, Kubo M, Masuda K, Tokumoto M, Hirakawa M, Ikeda H, et al. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function. *Journal of Clinical and Experimental Nephrology*. 2003;7(4):279-83.

63. Elkayam U, Mehra A, Cohen G, Tummala PP, Karaalp IS, Wani OR, et al. Renal circulatory effects of adenosine in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(1):211-5.
64. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Hayashi K, Matsuda H, et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney international*. 1996;49(5):1199-206.
65. Ribeiro L. de Assuncao e Silva F, Kurihara RS, Schor N, Mieko E, Higa S. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int*. 2004;65(2):589-96.
66. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, Manica J, Duro K, Frey M, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *The Journal of invasive cardiology*. 2005;17(2):80-4.
67. Lin J, Bonventre JV. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2005;14(2):105-10.
68. Louie EK, Al-Sadir J, Emmanouel D. Quantitative effects of osmotic diuresis following angiographic contrast administration. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1986;12(4):235-9.
69. MOREAU J-F, DROZ D, NOEL L-H, LEIBOWITCH J, JUNGERS P, MICHEL J-R. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Investigative Radiology*. 1980;15:S54-S60.
70. Dawson P, Freedman DB, Howell M, Hine A. Contrast-medium-induced acute renal failure and Tamm-Horsfall proteinuria. *The British Journal of Radiology*. 1984;57(679):577-9.
71. Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Investigative radiology*. 2002;37(8):428-34.
72. Haller C, Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro. *Investigative radiology*. 2004;39(3):149-54.
73. Hizoh I, Sträter J, Schick C, Kübler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrology, dialysis,*

transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. 1998;13(4):911-8.

74. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(3):149-53.

75. Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1994;5(2):125-37.

76. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(3):143-9.

77. Lautin E, Freeman N, Schoenfeld A, Bakal C, Haramati N, Friedman A, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR American journal of roentgenology*. 1991;157(1):49-58.

78. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney international*. 2005;67(2):706-13.

79. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1393-9.

80. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *The American journal of medicine*. 1989;86(6):649-52.

81. Mehran R, Owen R, Chiarito M, Baber U, Sartori S, Cao D, et al. A contemporary simple risk score for prediction of contrast-associated acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: derivation and validation from an observational registry. *The Lancet*. 2021;398(10315):1974-83.

82. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. *Annals of Internal Medicine*. 1989;110(2):119-24.

83. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *The American journal of medicine.* 1990;89(5):615-20.
84. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2017;389(10076):1312-22.
85. Tao Y, Dong W, Li Z, Chen Y, Liang H, Li R, et al. Proteinuria as an independent risk factor for contrast-induced acute kidney injury and mortality in patients with stroke undergoing cerebral angiography. *Journal of neurointerventional surgery.* 2017;9(5):445-8.
86. Piskinpasa S, Altun B, Akoglu H, Yildirim T, Agbaht K, Yilmaz R, et al. An uninvestigated risk factor for contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease: proteinuria. *Renal Failure.* 2013;35(1):62-5.
87. Gomes A, Baker J, Martin-Paredero V, Dixon S, Takiff H, Machleder H, et al. Acute renal dysfunction after major arteriography. *American journal of roentgenology.* 1985;145(6):1249-53.
88. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovascular research.* 2005;66(2):286-94.
89. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, et al. Contrast medium use. *The American journal of cardiology.* 2006;98(6):42-58.
90. Cronin RE. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention. *Pediatric Nephrology.* 2010;25(2):191-204.
91. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *The American journal of cardiology.* 2005;95(1):13-9.

92. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *American Journal of Roentgenology*. 1983;141(5):1027-33.
93. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *The American journal of cardiology*. 2002;90(10):1068-73.
94. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2004;94(3):300-5.
95. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Annals of internal medicine*. 2009;150(3):170-7.
96. Kian K, Wyatt C, Schon D, Packer J, Vassalotti J, Mishler R. Safety of low-dose radiocontrast for interventional AV fistula salvage in stage 4 chronic kidney disease patients. *Kidney international*. 2006;69(8):1444-9.
97. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology*. 1992;182(3):649-55.
98. Aspelin P. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators: nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491-9.
99. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(7):645-54.
100. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, et al. Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2016;164(6):417-24.
101. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, Stafford JL, Sherwin PF, Investigators VT. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the

Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *American heart journal*. 2008;156(4):776-82.

102. Jurado-Román A, Hernández-Hernández F, García-Tejada J, Granda-Nistal C, Molina J, Velázquez M, et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2015;115(9):1174-8.

103. Luo Y, Wang X, Ye Z, Lai Y, Yao Y, Li J, et al. Remedial hydration reduces the incidence of contrast-induced nephropathy and short-term adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single-center, randomized trial. *Internal Medicine*. 2014;53(20):2265-72.

104. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(5):1274-81.

105. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology*. 2014;273(3):714-25.

106. Stolker JM, McCullough PA, Rao S, Inzucchi SE, Spertus JA, Maddox TM, et al. Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(14):1433-40.

107. Rim MY, Ro H, Kang WC, Kim AJ, Park H, Chang JH, et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;60(4):576-82.

108. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *International urology and nephrology*. 2008;40(3):749-55.

109. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral F-G, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *European journal of internal medicine*. 2003;14(7):426-31.

110. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-64.
111. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):13-9.
112. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clinical Practice*. 2003;93(1):c29-c34.
113. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AY, Jorgensen M, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014;383(9931):1814-23.
114. McCullough PA, Zhang J, Ronco C. Volume expansion and contrast-induced acute kidney injury. *Lancet*. 2017;389(10076):1277-8.
115. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(1):273-80.
116. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Archives of internal medicine*. 2002;162(3):329-36.
117. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(9):1038-46.
118. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(19):2328-34.

119. Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007;115(10):1211-7.
120. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1283-8.
121. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, et al. Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):406-16.
122. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin S-S, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(7):603-14.
123. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest*. 1998;114(6):1570-4.
124. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(8):2120-6.
125. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2012;125(1):66-78. e3.
126. Bahrainwala JZ, Leonberg-Yoo AK, Rudnick MR, editors. Use of radiocontrast agents in CKD and ESRD. *Seminars in Dialysis*; 2017: Wiley Online Library.
127. Elserafy AS, Abdelsalam T. Contrast-Induced Nephropathy. *New Insight into Cerebrovascular Diseases-An Updated Comprehensive Review*: IntechOpen; 2020.
128. Attallah N, Yassine L, Musial J, Yee J, Fisher K. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clinical nephrology*. 2004;62(4):273-8.

129. Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *The American journal of medicine*. 2005;118(8):843-9.
130. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1780-5.
131. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, McDonald FS, editors. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clinic Proceedings*; 2008: Elsevier.
132. Barbieri L, Verdoia M, Nardin M, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Gender difference in the risk of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2017;68(6):542-6.
133. Van Praet JT, De Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2007;16(4):336-47.
134. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, Khamaisi M. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? *Biomed Res Int*. 2013;2013:123589.
135. Kalyesubula R, Bagasha P, Perazella MA. ACE-I/ARB therapy prior to contrast exposure: what should the clinician do? *Biomed Res Int*. 2014;2014:423848.
136. Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol*. 2012;158(2):186-92.
137. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2018;29(1):1.
138. Wu M-Y, Lo W-C, Wu Y-C, Lin T-C, Lin C-H, Wu M-S, et al. The incidence of contrast-induced nephropathy and the need of dialysis in patients receiving angiography: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*. 2022:1196.
139. Liang W, Yu CJ, Wang QY, Yu J. Anemia is associated with increased risk of contrast-induced acute kidney injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Bioengineered*. 2021;12(1):648-61.

140. Li W-h, Li D-y, Han F, Xu T-d, Zhang Y-b, Zhu H. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *International Urology and Nephrology*. 2013;45(4):1065-70.
141. Xu J, Zhang M, Ni Y, Shi J, Gao R, Wang F, et al. Impact of low hemoglobin on the development of contrast-induced nephropathy: A retrospective cohort study. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;12(2):603-10.
142. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney international*. 2006;69:S11-S5.
143. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Casetti E, Marino P, Suryapranata H, et al. Uric acid levels and the risk of Contrast Induced Nephropathy in patients undergoing coronary angiography or PCI. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(2):181-6.
144. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Byrne DW, Postaci N, Bayata S, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2006;29(1):2-9.
145. Park HS, Kim CJ, Hwang B-H, Kim T-H, Koh YS, Park H-J, et al. HDL cholesterol level is associated with contrast induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing PCI. *Scientific Reports*. 2016;6(1):1-6.
146. Zhang E, Lu Y, Chen G, Huang L, Zhang J, Wang C, et al. Predictive Value of Hepatorenal Status in Contrast-Induced Nephropathy Among Patients Receiving Coronary Angiography and/or Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2019;70(7):633-41.
147. Lee E-H, Kim W-J, Kim J-Y, Chin J-H, Choi D-K, Sim J-Y, et al. Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. *Anesthesiology*. 2016;124(5):1001-11.
148. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation*. 2012;125(25):3099-107.

149. Shams E, Mayrovitz HN. Contrast-induced nephropathy: a review of mechanisms and risks. *Cureus*. 2021;13(5).

