

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

İNTRAVENÖZ ÜROGRAFI YAPILAN
BÖBREK İŞLEVLERİ NORMAL GENÇ ERKEKLERDE
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ SIKLIĞI

İsmail SERİN
TBP. YZB.

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2010

**T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**İNTRAVENÖZ ÜROGRAFİ YAPILAN
BÖBREK İŞLEVLERİ NORMAL GENÇ ERKEKLERDE
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ SIKLIĞI**

**İsmail SERİN
TBP. YZB.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nin
İç Hastalıkları Servisi Programı İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak hazırlanmıŐtır.**

**TEZ DANIŞMANI
T.Rıfkı EVRENCAYA
Prof. Tbp. Kd. Alb.**

**İSTANBUL
2010**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi / Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığına;

“İntravenöz  rografi yapılan böbrek işlevleri normal genç erkeklerde kontrast madde nefropatisi sıklığı” konulu bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Prof. Tbp. Kd. Alb. T.Rıfkı EVRENCAYA

 ye :

 ye :

 ye :

 ye :

ONAY:

Tbp. Yzb. İsmail SERİN’in 26/04/2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

TEŞEKKÜR

“İntravenöz ürografi yapılan böbrek işlevleri normal genç erkeklerde kontrast madde nefropatisi sıklığı” konulu uzmanlık tezi GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği’nin emri ile çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan başta İç Hastalıkları Servis Şefi Prof.Tbp.Kd.Alb.Levent DEMİRTÜRK’e, eğitimimde olduğu kadar tezimin hazırlanmasında da bana yol gösterip, bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini hiç eksik etmeyen tez sorumlu öğretim üyesi Nefroloji Kısım Şefi Prof.Tbp.Kd.Alb. T.Rıfki EVRENCAYA, İç Hastalıkları Kısım Şefi Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Çağatay ÖKTENLİ ve değerli hocalarım; Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. A.Kemal GÜRBÜZ, Prof.Tbp.Kd.Alb. E.Gökhan KANDEMİR, Prof.Tbp.Alb.Cihan TOP, Doç.Tbp.Alb.Selim NALBANT, Doç. Hv.Tbp.Kd.Alb.M. Emin ÖNDE, Doç.Tbp.Kd.Alb.(E) A.Melih ÖZEL, Doç.Tbp.Kd.Alb.Yusuf YAZGAN, Doç.Tbp.Alb. Arif YÖNEM, Doç.Tbp.Kd.Alb. E.Murat ATASOYU, Doç.Dz.Tbp.Alb. Suat ÜNVER, Doç.Tbp.Alb.Gökhan ÖZİŞİK, Yrd.Doç.Hv. Tbp.Yb.Yalçın ÖNEM, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Kd.Bnb.Hakan TEREKECİ, Yrd.Doç. Hv. Tbp. Kd.Alb.Özkan SAYAN, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Yb.Sinan ÇAĞLAYAN, Yrd. Doç. Hv. Tbp. Yb. Oğuz BİLGİ, Yrd.Doç.Tbp.Yb.Bülent KARAGÖZ, Yrd.Doç. Dz.Tbp.Yb.Alev ERİKÇİ, Uzm.Tbp.Yb. Can KİNALP’e saygılarımı ve şükranlarımı arz ederim. Birlikte çalıştığım süre içinde bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan değerli katkılarından dolayı Doç.Tbp.Kd.Alb.(E) Yaşar KÜÇÜKARDALI, Doç.Hv.Tbp.Yb. Emrullah SOLMAZGÜL ve Uz.Hv.Tbp.Bnb.Burak ŞAHAN’a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitim rotasyonlarım sırasında eğitimime olan değerli katkılarından dolayı Prof.Tbp.Kd.Alb. Mustafa GÜLTEPE, Prof. Dz.Tbp.Kd.Alb. Levent GÖRENEK, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. B.Sıtkı CEBECİ, Prof. Dz. Tbp.Kd.Alb. Zafer KARTALOĞLU’na teşekkürlerimi arz ederim. Aynı ekipte çalışma mutluluğuna eriştiğim İç Hastalıkları Servis Şefliğinde görevli bütün uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma sonsuz sevgilerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince sabırla bana destek olan annem ve babama sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. İsmail SERİN

ÖZET

İntravenöz ürografi yapılan sağlıklı genç erkeklerde, kontrast maddenin intravenöz verilmesi ile oluşan kontrast madde nefropatisi (KMN) insidansı tam olarak ortaya konamamıştır. KMN intravenöz ürografinin çok iyi bilinen bir komplikasyonudur, fakat morbiditesi abartılıyor olabilir.

Bu tek merkezli, gözlemsel ve kesitsel çalışmada; düşük osmolariteli kontrast maddenin (iomeprol), serum kreatinini 1.5 mg/dl nin altında olan genç erkek hastalarda intravenöz ürografi (İVU) sebebiyle intravenöz uygulanmasının ardından oluşan KMN insidansını inceledik. 3 ve 4ncü dekaddaki böbrek işlevleri normal olan 212 erkeğe aynı kontrast madde, aynı miktarda intravenöz olarak verildi. Demografik-antropometrik değerlendirmeler ve fizik muayene yapıldı ve serum kreatinin, tahmini glomeruler filtrasyon hızı (eGFR), idrar albumini, İVU öncesi ve 72 saat sonrasında ölçüldü. İşlem öncesi ve 3üncü gündeki serum kreatinin, eGFR, kan basıncı ölçümü ve mikroalbuminüri karşılaştırıldı.

Başlangıçtaki serum kreatinin değerindeki %25 lik artışa göre KMN insidansı %2.8, başlangıçtaki serum kreatinin değerindeki ≥ 0.5 mg/dl artışa göre KMN insidansı %0.47 bulundu. Non steroid anti inflamatuvar ilaç kullanan genç erkek hastalara intravenöz verilen iomeprolün KMN riskini 9.8 kat arttırdığı görüldü. İşlem öncesindeki dehidratasyon varlığı KMN riskini arttırmaktadır.

İVU işleminde, düşük osmolariteli kontrast ajan iomeprol, böbrek fonksiyonları normal olan genç erkek hastalarda düşük nefrotoksik profile sahiptir. Sağlıklı genç erkeklerde non steroid anti inflamatuvar ilaçlar ve dehidratasyon KMN riskini artırır. KMN için; risk eşiği kriterlerinin esnekleştirilmesi ya da yeni bir tanımlamanın yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Kontrast madde, intravenöz ürografi, glomerüler filtrasyon hızı, mikroalbumin.

Yazar : İsmail SERİN

Danışman : T.Rıfki EVRENKAYA

SUMMARY

Background : The incidence of contrast–medium-induced nephropathy (CMN) after intravenous infusion of contrast media to healthy young men undergoing intravenous urography (IVU) is not fully determined. CMN is a well-known complication of IVU but it may be an exaggerated morbidity of contrast agents.

Materials and Methods : In this single-center, observational and cross-sectional study we investigated the incidence of CMN in young male patients with serum creatinine less than 1.5 mg/dl undergoing intravenous urography (IVU) following intravenous administration of low-osmolar contrast medium, iomeprol. A total of 212 renally healthy men in 3rd and 4th decades received the same agent in the same doses intravenously. Demographic-anthropometric evaluations and physical examinations were performed and serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary microalbumin were measured at baseline and 72 hours after the IVU procedure. We compared the baseline and third-day values of serum creatinine, eGFR, blood pressure measurements and microalbuminuria.

Results : The incidence of CMN was 2.8% according to the 25% increase in serum creatinine from baseline and 0.47% according to the increase in serum creatinine ≥ 0.5 mg/dl from baseline. Following IV administration of iomeprol to young male patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the risk of CMN seems to increase 9.8 fold. Dehydration before the procedure increases CMN risk.

Conclusions : Low-osmolar contrast medium iomeprol for IVU examination has a low nephrotoxic profile in young male patients with normal renal functions. NSAIDs and dehydration increase the CMN risk in healthy men. We should suggest a liberalization of the criteria for risk threshold or create a new definition for contrast-medium-induced nephropathy.

Key Words : Contrast medium, intravenous urography, glomerular filtration rate, microalbumin.

Author : İsmail SERİN

Advisor : T.Rıfkı EVRENKAYA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
I - GİRİŞ	1
II - GENEL BİLGİLER	3
III - GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1.0 HASTALAR	10
3.2.0 HASTA KABUL VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	11
3.2.1 KABUL KRİTERLERİ	11
3.2.2 DIŞLAMA KRİTERLERİ	11
3.3.0 İŞLEM (ALGORİTMA)	12
3.4.0 KONTRAST MADDE	12
3.5.0 MİKROALBUMİNÜRİ	12
3.6.0 eGFR HESAPLANMASI	12
3.7.0 VKİ (VÜCUT KİTLE İNDEKSİ) HESAPLANMASI	13
3.8.0 KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ TANIMI	13
3.9.0 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	13
IV – BULGULAR	15
V – TARTIŞMA VE SONUÇ	32
VI – SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
VII – KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACT	: Asetilsistein
AKB	: Arteriyel kan basıncı
AMI	: Akut myokard infarktüsü
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DM	: Diyabetes Mellitus
DOKM	: Düşük osmolariteli kontrast madde
eGFR	: Tahmini glomeruler filtrasyon hızı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EOKM	: Eşit osmolariteli kontrast madde
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
İA	: İntraarteriyel
İVU	: İntravenöz ürografi
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KM	: Kontrast madde
KMN	: Kontrast madde nefropatisi
MDBT	: Multidedektör bilgisayarlı tomografi
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
Scr	: Serum kreatinin
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
TGF	: Tubuloglomeruler feedback
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YOKM	: Yüksek osmolariteli kontrast madde

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1 :Hasta izlem formu	14
2: Kontrast madde nefropatisi dağılımı	17
3: Başlangıç ve 3ncü gün diyastolik kan basıncı dağılımı	19
4: Başlangıç ve 3ncü gün kreatinin dağılımı	19
5: Başlangıç ve 3ncü gün eGFR dağılımı	20
6: KMN göre NSAİİ kullanımı dağılımı	21
7: KMN göre sistolik ve diyastolik arter basıncı dağılımı	24
8: KMN göre kreatinin dağılımı	26
9: KMN göre kreatinin farkı dağılımı	26
10: KMN göre eGFR dağılımı	28
11: KMN göre mikroalbüminüri dağılımı	29
12: KMN göre başlangıç dehidratasyon dağılımı	31

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1 : KMN nin Değiştirilemeyen-Değiştirilebilen Risk Faktörleri	4
2 : KMN Gelişimi İçin Kanıtlanmış Ve Olası Risk Faktörleri	5
3: Demografik Özelliklerin Dağılımı	15
4: Kullanılan İlaçların, Hastalıkların Dağılımı Ve KMN Sıklığı	16
5: İşlem Öncesi Hidrasyon Yap(ıl)mış Ve Dehidrate Kalmış Hastaların Dağılımı	17
6: Başlangıa Göre 3ncü gün Değerlendirmeleri	18
7: KMN ile Hasta Özelliklerine İlişkin Değerlendirmeler	22
8: KMN Varlığına Göre Sistolik Arter Basıncı Değerlendirmesi	23
9: KMN Varlığına Göre Diyastolik Arter Basıncı Değerlendirmesi	24
10: KMN Varlığına Göre Kreatinin Değerlendirmesi	25
11: KMN Varlığına Göre eGFR Değerlendirmesi	27
12: KMN Varlığına Göre Mikroalbüminüri Değerlendirmesi	28
13: KMN Varlığına Göre Hidrasyon ve Dehidratasyon Değerlendirmesi	30

I- GİRİŞ

Kontrast madde nefropatisi (KMN); intravasküler kontrast madde kullanımı sonrası gelişen ve başka bir nedenle açıklanamayan akut böbrek yetmezliği olarak nitelenen bir klinik tablodur. Kontrast madde nefropatisini tanımlamak için genel olarak kullanılan kriter; işlemde 72 saat sonra serum kreatinin değeri %25'den daha fazla ya da serum kreatinin değeri 0.5 mg/dl den daha fazla artış olmasıdır (21,22).

Görölme sıklığının gerçek insidansı bilinmemektedir. Normal böbrek işlevleri olanlarda KMN oluşma insidansı %0-5 arasında değişir. Daha önceden bilinen böbrek yetmezliği olan hastalarda bu oran %12-27 arasında iken , diyabetik nefropatide %50'nin üstüne çıkar (15,58).

Kontrast madde nefropatisi; hastanede kalış süresini uzatması, uygulama sonrası akut veya kronik böbrek yetmezliği gelişebilmesi ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulabilmesi gibi sonuçlara yol açtığı için önemli bir klinik sendrom olarak kabul edilmelidir. Yapılan çalışmaların genel sonuçlarına göre kontrast madde nefropatisi; hastanede gelişen akut böbrek yetmezliği nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (30).

Intravasküler uygulamayı izleyerek, kontrast madde, kan-beyin bariyeri dışındaki tüm kapiller membranları geçer. Birçok nefro-ürolojik sorunu ortaya koymak için gerekli olan, radyolojik incelemelerin ayrılmaz parçası olan iyotlu kontrast maddelerin %1'den daha azı böbrek dışı yollardan vücuttan uzaklaştırılır. Normal böbrek işlevleri olanlarda, intravenöz yoldan verilen kontrast maddenin yarılanma ömrü 2 saattir ve 4 saat içinde verilen dozun %75' i idrarla atılır, %98'i 24 saat içinde vücuttan uzaklaştırılır. Nefro-ürolojik sorunların radyolojik olarak belirlenmesinde en çok kullanılan, kontrast madde aracılıklı araştırma intravenöz ürografi (İVU) dir.

Kontrast madde renal tubuluslardan emilemediği için, osmotik natriürezise neden olur. Bu durum tubuloglomeruler feed back (TGF) mekanizmasını tetikler ve glomerul filtrasyon hızı (GFR) afferent arterioldeki vazokonstriksiyona bağlı olarak azalır. İso-osmotik ajanlarda TGF stimülasyonuna rastlanmaz. Kontrast madde proksimal tubuluslarda

vakuolizasyona, apoptozisin aktivasyonuna, endotelin ve adenosin aracılıklı GFR düşüklüğüne yol açar (58).

KMN'de serum kreatinin yükselmesi üçüncü ve dördüncü günlerde pik yapar. Akut böbrek yetmezliği non-oligüriktir. Çoğu olgu kendini sınırlar ve 2 haftada ortadan kalkar. Biyokimyasal izlemde serum kreatinin değerine bakılmaktadır. Geçici enzimüri ve non-nefrotik proteinüri görülebilir.

Chu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iyonik radyokontrast ajanların kullanımında geçici selektif olmayan masif glomerüler proteinüri gözlenebilirken, noniyonik radyokontrast ajanların kullanımının mikroalbuminüri üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (14).

Kontrast madde nefropatisine karşı koruyucu işlemler üzerinde daha önce çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunların içinde ilk planda hastaların iyi bir şekilde hidrasyonu gelmektedir. Bunun dışında N-Asetilsistein (ACT) uygulanması, fenoldopam, kalsiyum kanal blokörleri, mannitol, hemodiyaliz, ACE inhibitörleri (ACEİ), teofilin uygulanması gibi çok çeşitli yöntemler kontrast madde nefropatisini önlemek ve tedavi etmek için düşünülmüş yöntemler arasında yer almaktadır .

Bu çalışmada, böbrek işlevlerinin normal olduğu standart testler ile gösterilmiş olan 3ncü ve 4ncü dekaddaki erkeklerde, intravenöz ürografi işlemini izleyen 3ncü günde böbrek işlevlerindeki değişimin gözlemlenmesi, KMN insidansının belirlenmesi ve bu değişime etki edebilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır .

II- GENEL BİLGİLER

Kontrast madde nefropatisinin insidansı tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni kontrast madde uygulamasını takiben bazı hastaların hastaneden taburcu edilmeleri veya kontrol kreatinin değerlerine bakılmaması olabilir. Bu nedenle, yapılan araştırmalarda kesin bir insidans rakamı yoktur. Yine de genel veriler göstermektedir ki, hastanede kazanılmış akut böbrek yetmezliklerinin % 10'undan KMN sorumludur (14,15,58).

Günümüzde kontrast madde nefropatisinin patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak, ortaya konulan çeşitli kuramlar vardır. Bu kuramları şöyle sıralayabiliriz (20,23,29):

- 1) Kontrast maddelerin böbrek tubulusları üzerine doğrudan toksik etki oluşturmaları,
- 2) Kontrast maddelerin böbreklerde iskemi oluşturmaları: Bu konuda yapılan çalışmalar kontrast madde uygulamasını takiben, önce böbrek kan akımında bir artış olduğunu, hemen ardından böbrek kan akımında nefropatiye yol açabilecek düzeyde uzun süreli bir azalma olduğunu göstermektedir. Özellikle medüller iskemi oluşması, kontrast madde nefropatisi patogenezindeki en önemli mekanizma olarak düşünülmektedir.
- 3) Eritrositlerin yapısında değişiklikler olması ve bunun sonucunda da kan viskozitesinin artması,
- 4) Doğrudan tubuler toksisiteden farklı olarak; immun sistem aracılığı ile tubuler hasar gelişmesi,
- 5) Kristal maddelerin böbrek tubuluslarında obstrüksiyon oluşturmaları,
- 6) Böbrek hemodinamisinde bozukluk oluşturan bazı maddelerin miktarının artması: Bu maddelerin salınımlarını bloke etmek üzerine tasarlanan klinik çalışmalar, kontrast madde nefropatisi gelişiminin azaldığını göstermiştir. Söz konusu maddeler ise şunlardır (4,79):

- a. Kalsiyum
- b. Prostaglandinler
- c. Adenozin
- d. Vazopressin
- e. Atrial natriüretik peptid
- f. Endotelin

Nikolsky ve Mehran retrospektif çalışmalarında, kardiyak kateterizasyon uygulanan hastalarda KMN gelişiminde statin kullanımını araştıran iki seriyi incelemiştir (54). İlk (n: 1002, serum kreatinin ≥ 1.5 mg/dl) (2), ikinci seride (n: 29.409) (37) de statin kullanan hastalardaki kontrast madde nefropatisi gelişim riski kullanmayanlara oranla daha düşük saptanmıştır. Statin kullanımının kontrast madde nefropatisinden korunmada bağımsız bir prediktör olduğu kanısına varılmıştır. Bu araştırmaların ışığında KMN gelişimi için risk faktörlerinin neler olduğu ortaya konmuştur (1,24,45,46) (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1 : KMN in Değiştirilemeyen-Değiştirilebilen Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilen risk faktörleri
• İleri yaş • Böbrek yetmezliği • Diyabetes Mellitus • Kalp yetmezliği • Düşük ejeksiyon fraksiyonu • Akut myokard infarktüsü • Kardiyojenik şok • Böbrek nakli	• Kontrast ajanın miktarı • Hemodinamik dengesizlik • Dehidratasyon • Düşük serum albumini (< 35 g/l) • Nefrotoksik antibiyotik kullanımı • Furosemid kullanımı • Non steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı (NSAİ) • Anemi

Ghani ve ark. perkutan yolla koroner girişim uygulanan 247 hastada KMN riskleri açısından yaptıkları değerlendirmede; serum kreatinin düzeyi yüksekliği, şok, kadın cinsiyet, birden çok girişim yapılması ve diyabet varlığını risk faktörleri olarak bildirmiştir (24) .

Najjar ve ark. 72 sirozlu hasta üzerindeki retrospektif incelemelerinde; sirozun kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk oluşturmadığını belirtmiştir (51).

Chong ve arkadaşlarının böbrek işlevleri normal olan 839 diyabetik hasta üzerindeki incelemelerinde; kontrast madde nefropatisi gelişiminde diyabetin ciddi bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (12) .

Tablo 2 : KMN Gelişimi İçin Kanıtlanmış Ve Olası Risk Faktörleri

Kanıtlanmış risk faktörleri	Olası risk faktörleri
• Altta yatan böbrek yetmezliği (serum kreatinin > 1.5 mg/dl) • Sınıf IV kalp yetmezliği • Kontrast maddenin 72 saat içinde tekrar uygulanması • Yüksek dozda kontrast madde kullanılması	• Diyabetik nefropati • Multipl myeloma • Dehidratasyon • Nefrotoksik ilaç kullanımı • İleri yaş (> 60) • Hipertansiyon • Hiperürisemi • Proteinüri • Hiperkalsemi • Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Dangas ve ark. KMN gelişimindeki risk faktörlerini belirlemek için 7230 hasta üzerinde yaptıkları incelemede; kronik böbrek hastalığı, hipotansiyon, kontrast maddenin miktarı, hematokrit, diyabet, pulmoner ödem, ejeksiyon fraksiyonunun (EF) < % 40 olması, ileri yaş, kontrast madde türü ve aortik balon pompası kullanımının anlamlı risk ölçütleri olduğu sonucuna varmışlardır (16).

KMN gelişiminde bir diğer önemli nokta ise kullanılacak olan kontrast maddenin tipi, miktarı ve verilmiş sıklığıdır. Daha önce yapılan çalışmalar

göstermektedir ki; kontrast maddenin osmolaritesinin yüksek olması, iyonik olması ve yüksek miktarda kontrast madde kullanımı böbrek işlevlerindeki bozulma oranını artırmaktadır (7) .

KMN riskini azaltacak ideal bir kontrast maddede aranacak özelliklerin şunlar olması öngörülmektedir (7):

- 1) Non iyonik olmalıdır,
- 2) Düşük osmolaritede olmalıdır,
- 3) Mümkün olan en düşük miktarda kullanılmalıdır.

Osmolarite kavramı kontrast madde solüsyonunun bir kilogramında bulunan ozmotik olarak aktif olan partiküllerin miktarını ifade eder. Kontrast maddenin molekül büyüklüğü ile solüsyondaki partikül sayısına bağlıdır.

Yüksek osmolar ve iyonik kontrast maddeler arasında; diatrizoat, iotalamat, metrizoat, ioksitalamat vardır. Osmolariteleri 1500-2076 mosmol/kg arasında değişir .

Düşük osmolar ve iyonik kontrast madde ioksagalat'dır. Düşük osmolar ve aynı zamanda noniyonik olan kontrast maddeler arasında iopamidol, ioheksol, ioversol, ioksilan, iobitridol, iopromide, iomeprol bulunur. Düşük osmolar kontrast maddelerin osmolariteleri 600-915 mosmol/kg arasındadır.

İzoosmolar ve noniyonik kontrast maddeye örnek olarak iodiksanol verilebilir. Osmolaritesi 290 mosmol/kg dır. Noniyonik kontrast maddeler yüksek riskli hastalarda kontrast madde nefropatisi gelişim riskini azaltırlar. Ancak trombotik olay gelişim riskleri iyonik olan kontrast maddelere göre daha fazladır.

Kanın viskozitesi suyun viskozitesinin yaklaşık 5 katıdır ve viskozitesi kontrast madde kullanımı ile daha da artar. Bu nedenle kontrast madde kullanılmadan önce viskozitenin azaltılması için kontrast maddenin vücut sıcaklığına kadar ısıtılması önerilmektedir (3) .

Harris tarafından yapılan çalışmada; yüksek osmolar kontrast madde kullanımı sonrasında KMN gelişimi sıklığı %14 olarak saptanırken; bu oran düşük osmolar kontrast madde kullanımı sonrasında %2 olarak belirlenmiştir (26).

Katholie ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek osmolar kontrast maddelerin, düşük osmolar kontrast maddelere göre KMN gelişimi açısından daha yüksek riskli olduğu görülmüştür (33).

Heinrich ve ark. metaanalizlerinde; izoosmolar ve düşük osmolar noniyonik kontrast maddeleri nefrotoksisite açısından karşılaştırdıklarında, belirgin bir fark saptamamıştır (27).

Schwab ve arkadaşlarının koroner anjiyografi yapılan 433 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, KMN gelişimi sıklığı; düşük osmolar kontrast madde (iopamidol) kullanan hastalarda %8, yüksek osmolar kontrast madde (diatrizoat) kullanan hastalarda %10.2 olarak saptanmıştır ($p > 0.5$) (62).

Kontrast madde miktarı açısından yapılan çalışmalarda, KMN gelişim oranı; kontrast maddenin 125 ml'nin altındaki dozlarda kullanılması durumunda %2, 125 ml üzerindeki dozlarda %20 olduğu gösterilmiştir (7,26,33,60).

Kontrast maddelerin, yakın sürelerle ardışık olarak uygulanmaması da önemlidir. Yetmiş iki saat içinde, kontrast maddenin ikinci kez kullanılması durumunda risk artışı olduğunu ifade eden yayınların yanında; bir hafta içinde ikinci kontrast maddenin uygulanmasını risk olarak belirten yayınlar da vardır. Genel görüş; ikinci defa kontrast madde uygulanacaksa, iki kontrast madde uygulanması arasında olması gereken sürenin en az 5 gün olması yönündedir (7,26,33,43,60).

Şimdiye kadar kontrast madde nefropatisini önlemek için çeşitli yöntemler denenmiştir. Bu yöntemlerin içinde kesinlikle kabul edileni; hastalara iyi bir hidrasyon sağlamaktır. Koroner anjiyografi öncesinde hospitalize edilmiş hastalarda işlemden 12 saat önce ve hospitalize edilmemiş hastalarda işlemden 10 saat önce yaklaşık 1000 ml oral sıvı ve işlemden 12 saat sonra 100-150 ml/saat hızında intravenöz sıvı verildiğinde, kontrast madde nefropati riskinin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (67). Brown ve ark. 518 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kontrast madde uygulanmasından önce hidrasyon uygulanmayanlarda kontrast madde nefropatisi gelişim oranında artış olduğunu göstermişlerdir (11).

Sodyum bikarbonatla yapılan hidrasyonun, serum fizyolojik ile yapılan hidrasyona oranla, kontrast madde nefropatisini önlemede daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (52,56). Hastaların hidrasyonunun sağlanması, kontrast madde nefropatisini önlemek için kesinlikle gereklidir (17). KMN'yi önlemek için yararlı olduğu ileri sürülen başka tedavi seçenekleri de vardır. Hemodiyaliz uygulamasının kesin sonuçları aydınlatılamamıştır. Ancak profilaktik hemodiyalizin kontrast madde uygulanmasından önce başlayıp işlem sonrasında da devam etmesinin daha yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (41). Dopamin 1 reseptörünün aktivasyonu özellikle iç korteks ile medulladaki renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırır. Dopamin 1 reseptör uyarıcısı olan fenoldopamin kontrast madde nefropati sıklığını azalttığı (74), ya da azaltmadığı (66) sonucuna varan araştırmalar vardır. Kalsiyum kanal blokerleri ile ilgili yapılan çalışmalar; genellikle küçük hasta gruplarında ve düşük riskli hastalarda yapılmıştır. Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. ACE inhibitörleri de KMN profilaksisinde denenmişlerdir. Gupta ve arkadaşlarının 71 diyabetik hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada kaptopril tedavisi ile KMN gelişme riskinin %79 azaldığı belirtilmiş ve ACE inhibitörlerinin KMN gelişimini önlemede etkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (25). Ancak, diğer çalışmalar diyabetik olmayan hastalarda kaptopril tedavisinin KMN gelişimi için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmektedir (72,73). Adenozin böbreklerde vazokonstriksiyon yapar. Anti adenozin etkileri olan teofilin kontrast madde nefropatisini önlemek için çeşitli çalışmalarda denenmiştir. Şimdiye kadar bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da, randomize bir çalışmada yüksek riskli hastalara, ilk dozu girişimden 1 saat önce ve diğer dozlar 12 saat aralarla uygulanmak üzere, 200 mg profilaktik teofilin verilmiş ve bu uygulamanın KMN gelişim sıklığını anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (31). Boccolandro ve ark. ACT'nin hidrasyon ile karşılaştırıldığında, kontrast madde nefropatisini önlemede daha üstün olmadığı sonucuna varmıştır (9). Jo ve ark. kreatinin klirensi ≤ 60 ml/dk ve/veya serum kreatinini ≥ 1.1 mg/dl olan 212 hastanın bulunduğu prospektif çalışmalarında, diyabetik hastalarda yüksek dozda ACT kullanımının, askorbik aside oranla, KMN'yi önlemede

daha etkin olduğunu vurgulamıştır (32). Deneme sürecindeki maddeler ise; parantral prostaglandin E1, endotelin antagonistleri, taurin, L–Arginin ve allopurinol’dür. Bu ilaç veya maddelerin kontrast madde nefropatisini önlemede etkili olabilecekleri bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da, rutin kullanımları için yeterli klinik çalışma ve bilgi yoktur (10,17,49,50,63,65). Mannitol ve atrial natriüretik peptidin kontrast madde nefropatisini önlemede etkisiz oldukları gösterilmiştir (64,75,76).

III- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın yapılması, GATA Komutanlığı İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun 24 Şubat 2006 tarihindeki 74 numaralı oturumunda ve Temel Epidemiyoloji Kurulu'unun 28 Aralık 2006 tarihindeki toplantısında uygun görülmüştür.

Bu gözlemsel ve kesitsel (cross-sectional) çalışmada, böbrek işlevlerinin normal olduğu standart testler ile gösterilmiş olan 3ncü ve 4ncü dekadaki erkeklerde, İVU işlemini izleyen 3ncü günde böbrek işlevlerindeki değişimin gözlemlenmesi, KMN insidansının belirlenmesi ve bu değişime etki edebilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

3.1.0 HASTALAR

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Radyoloji Servisi'ne İVU yaptırılmak üzere sevk edilmiş olan, çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan hastalar, kontrast madde uygulamasından önce çalışma yürütücüsü tarafından görülmüştür. Hastaların kısa anamnezlerinin alınması, laboratuvar tetkiklerinin düzenlenmesi, bazal değerlerin kaydedilmesi gerçekleştirilmiş ve tetkik uygulamasının üçüncü gününde laboratuvar tetkikleri yeniden istenmiş, çalışma yürütücüsü tarafından son değerlendirilmelerin yapılmasının ardından, tüm veriler kayıt altına alınmıştır.

Ocak 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında yürütülen çalışma süresince; İç Hastalıkları, Nefroloji ve Üroloji polikliniklerinde planlanmış İVU uygulaması için, toplam 667 hasta çalışma yürütücüsüne müracaat etmiştir. Bu hastalardan 109'u onam formunu imzalamayı kabul etmedikleri, 120'si çalışmaya dahil olma kriterlerine uymadığı için, başlangıç aşamasında çalışmaya alınmamıştır. Çalışmamıza dahil olmak isteyen 438 hastaya çalışmayla ilgili bilgi verilmiş ve imzalatılmış aydınlatılmış onam formlarının, anamnezlerinin ve tetkikleri için kan-idrar örneklerinin alınmasının ardından İVU çekimine yönlendirilmiştir. Hastalardan 12 sinde kontrast maddeye bağlı alerjik reaksiyon gelişmesi ve tetkiki yaptıramamaları, 38 hasta İVU sonrasında belirlenen başvuru gününde müracaat etmemeleri ve 176 hasta

da İVU çekimi sonrasında çalışma yürütücüsüne uğramamaları nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Kalan 212 hastanın verileri üzerinde değerlendirme yapılmak üzere, çalışma 24ncü ayın sonunda bitirilmiştir.

Hastaların ilk değerlendirmelerinde, KMN'nin ortaya çıkması ile ilişkili değişkenleri ortaya koymak için aşağıdaki parametreler, Şekil 1'deki forma kaydedilmiştir.

1. Yaş
2. Antropometrik ölçüler ve vücut kitle indeksi(VKİ)
3. Kullandığı ilaçlar
4. Özgeçmiş ve soygeçmişi
5. Kontrast madde kullanma endikasyonu
6. Kullanılan kontrast maddenin adı ve dozu
7. Hastanın kan basıncı
8. Diyabetes mellitus varlığı
9. Laboratuvar tetkikleri
10. eGFR hesaplaması (MDRD-4 formülü ile)
11. Hastalardan Helsinki Sözleşmesi uyarınca alınmış aydınlatılmış onam.

3.2.0 HASTA KABUL VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

3.2.1 KABUL KRİTERLERİ

1. İVU öncesinde, serum kreatinin düzeyi ≤ 1.5 mg/dl olan erkek hastalar,
2. Çalışmaya katılmayı onaylayan 3 ve 4ncü dekaddaki erkek hastalar,
3. Diyabetik nefropatisi olmayan ve serum kreatinin değerleri ≤ 1.5 mg/dl olan diyabetes mellituslu erkek hastalar.

3.2.2 DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. Kadın hastalar
2. Yaş sınırı dışındaki erkek hastalar
3. Serum kreatinin düzeyi > 1.5 mg/dl olan hastalar
4. Çalışmaya katılma onayı vermeyen erkek hastalar
5. Onay vermiş olup, çalışma koşullarına uymayan erkek hastalar
6. Diyabetik nefropatili erkek hastalar

3.3.0 İŞLEM (ALGORİTMA)

İVU planlanan 3 ve 4ncü dekaddaki erkek hastaların Nefroloji polikliniğine yönlendirilmesinin ardından, dahil olma kriterlerini yerine getirenlerden onam formunu imzalayanların anamnezi alınarak, tetkikleri planlanmıştır.

Tetkik yapılan günü sıfıncı gün olarak kabul ettiğimizde, 3ncü gün (hafta sonuna denk gelenlerde 4-5nci gün olabilir) hastaların çalışma yürütücüsünü ikinci kez görmesinin ardından, belirlenen tetkiklerini yaptırması sağlanmış; veriler toplanarak çalışma tasarımı da yer alan istatistik uzmanı ile birlikte değerlendirilmiştir.

3.4.0 KONTRAST MADDE

Çalışmaya dahil olan hastaların tamamına noniyonik düşük osmolar kontrast ajan olan iomeprol (İmeron flakon 300,Santa Farma), 100 ml dozunda ve intravenöz yoldan verilmiştir.

3.5.0 MİKROALBUMİNÜRİ

Spot idrarda albumin/kreatinin ölçümü ile değerlendirilmiştir. İdrar mikroalbumin ölçümü nefelometrik metod ile Dade Behring cihazında gerçekleştirilmiş, idrar ve kanda kreatinin ölçümleri Jaffe metodu ile spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Spot idrardaki albumin sonuçları, kreatinin sonuçlarına oranlanmış ve “mg/g kreatinin” olarak ifade edilmiştir.

3.6.0 eGFR HESAPLANMASI

eGFR hesaplaması MDRD- 4 formülü kullanılarak yapılmıştır. Bu formülün açılımı aşağıda belirtilmiş olup, günlük kolay uygulamada internetten yararlanılmış ve Türk Nefroloji Derneği'nin resmi web sitesinde yer alan hesaplama formülü kullanılmıştır (www.tsn.org).

$$\text{GFR} = 175 \times \text{standardize Scr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 1.212 [\text{siyah ırk ise}] \times 0.742 [\text{kadın}]$$

3.7.0 VKİ (VÜCUT KİTLE İNDEKSİ) HESAPLANMASI

Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünmesi ile elde edilmiştir.

$$VKİ = \text{Kilo (kilogram)} / \text{boy}^2 \text{ (metre)}$$

3.8.0 KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ TANIMI

Kontrast madde nefropatisi (KMN) kontrast madde uygulandıktan sonraki ilk 48-72 saat içinde serum kreatinin değerinin bazal değere göre %25 ya da 0.50 mg/dl (44.2 micromol/l) artması (1 mg kreatinin = 88,4 micromol/l) olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 3ncü gün serum kreatinin değerlerinde, yukarıdaki tanımlamaya uyan artışlardan herhangi bir tanesinin varlığı durumunda; o hastada KMN geliştiği kabul edilmiştir.

3.9.0 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testinden yararlanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

0.GÜN (/ / 200)

İsim-Bilgisayar Numarası	Yaş	Boy-Kilo	VKİ	Kontrast Madde
		CM		
		KG		

0.GÜN

Doz	AKB	DM		Hidrasyon		Dehidratasyon		GFR	Kullanma Nedeni
ML	MMHG	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK		

0.GÜN

Çay	Bardak/gün	Kullandığı İlaçlar	Özgeçmiş – Soygeçmiş
Sigara	Paket/gün		
Act.			
Spor			

3.GÜN(/ / 200)

AKB	Hidrasyon		Dehidratasyon		GFR	İlaç kullanımı	
MMHG	VAR	YOK	VAR	YOK		VAR	YOK

Şekil 1 . Hasta izlem formu

AKB : Arteriyel kan basıncı

GFR : Glomeruler filtrasyon hızı

VKİ : Vücut kitle indeksi

DM : Diyabetes mellitus

IV- BULGULAR

Çalışma Ocak 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde 3 ve 4ncü dekaddaki, tümü erkek, toplam 212 olgu üzerinde yapılmıştır.

Olguların yaşları 20 ile 39 arasında değişmekte olup; ortalaması 28.63 ± 4.00 'tür; VKİ düzeyleri 19.03 kg/m^2 ile 43.44 kg/m^2 aralığında olup; ortalama VKİ düzeyi $25.69 \pm 5.08 \text{ kg/m}^2$ 'dir; boyları 148 cm ile 191 cm aralığında olup; ortalama boy $173.00 \pm 5.81 \text{ cm}$ 'dir; vücut ağırlıkları 54 kg ile 137 kg aralığında olup, ortalama vücut ağırlığı $77.06 \pm 16.63 \text{ kg}$ 'dır; %54.7'si sigara kullanmaktadır. Hastaların demografik özellikleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 3) .

Tablo 3: Demografik Özelliklerin Dağılımı

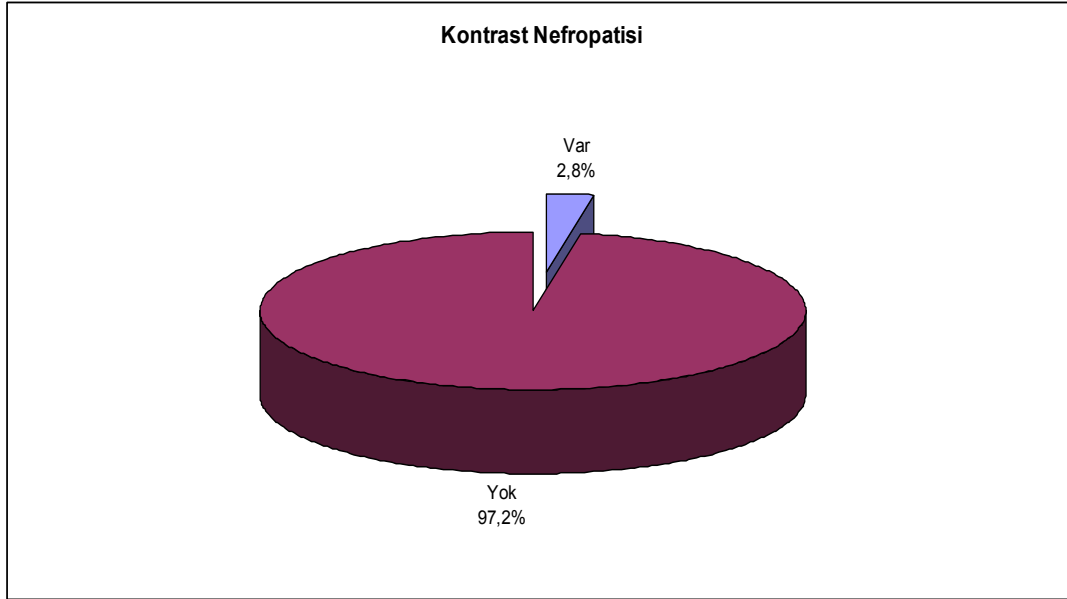
	Min–Max aralık	Ort±SD
Yaş (yıl)	20 – 39	28,63±4,00
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	19,03 – 43,44	25,69±5,08
Boy (cm)	148 – 191	173,00±5,81
Vücut ağırlığı (kg)	54 – 137	77,06±16,63
	n	%
Sigara kullanımı	Var 116	54,7
	Yok 96	45,3

Tablo 4: Kullanılan İlaçların, Hastalıkların Dağılımı Ve KMN Sıklığı

		n	%
N-asetilsistein kullanımı	Var	2	0,9
	Yok	210	99,1
Nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı	Var	12	5,7
	Yok	200	94,3
Antihipertansif kullanımı	Var	2	0,9
	Yok	210	99,1
Diyabetes Mellitus varlığı	Var	5	2,4
	Yok	207	97,6
Kontrast Madde Nefropatisi	Var	6	2,8
	Yok	206	97,2

İVU uygulanmış erkek hastaların eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve KMN görülme sıklığına ilişkin bilgiler Tablo 4'te özetlenmiştir. Buna göre, olguların %0.9'u ACT, %5.7'si NSAİİ, %0.9'u antihipertansif ilaç kullanmaktadır. Sadece 5 (%2.4) olguda diyabet vardır. Toplam 212 hastanın altısında, KMN tanımlamasına uyan serum kreatinin düzeyi artışı saptanmış ve hastaların %2.8'inde KMN olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 4, Şekil 2). Çalışmada yer alan 212 hastanın altısında KMN tanısı gereç ve yöntem bölümündeki kriterlere göre konmuş, 6 hastanın 6 tanesinde serum kreatinin düzeyindeki göreceli %25 artışa göre KMN tanısı konmuştur. Hastaların yalnızca birisinde hem %25 kreatinin artışı hem de mutlak 0.50 mg/dl artış saptanmıştır. Tanıda yalnızca serum kreatinin düzeyindeki mutlak artış kriter

olarak ele alınsa, KMN kapsamına giren hasta (1/212) oranı %0.47 olarak saptanacak idi.



Şekil 2: Kontrast madde nefropatisi dağılımı

İVU işlemi öncesinde hastaların %7.1'ine hidrasyon uygulandığı, %15.6'sının ise barsak temizliği için kullanılan ilaçlar ve susuzluk nedeniyle işleme dehidrate olarak girdikleri gözlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: İşlem Öncesi Hidrasyon Yap(ıl)mış Ve Dehidrate Kalmış Olan Hastaların Dağılımı

		n	%
Hidrasyon yapılmış	Başlangıç	15	7,1
	3ncü gün	26	12,3
Dehidrate kalmış	Başlangıç	33	15,6
	3ncü gün	23	10,8

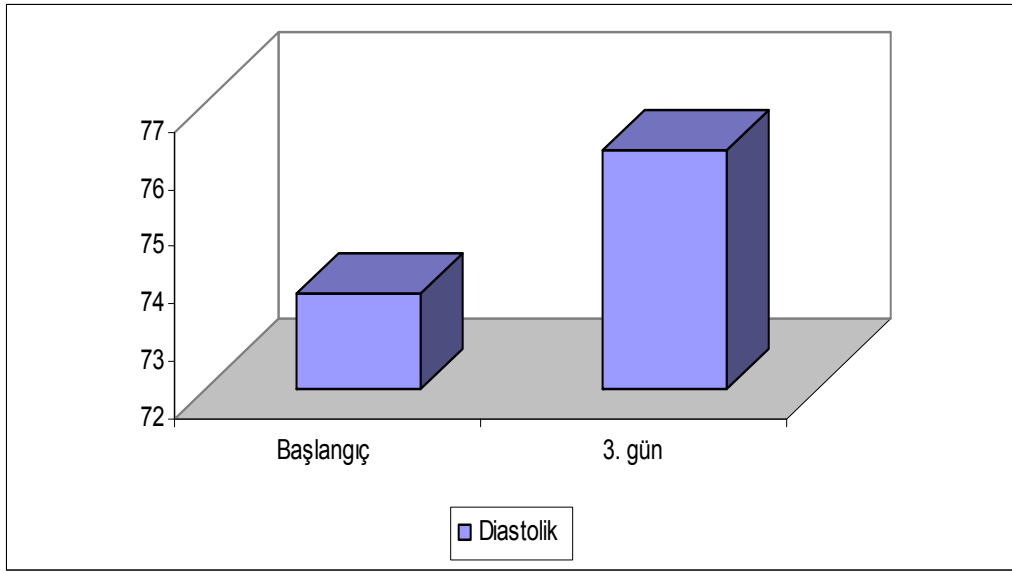
Tablo 6: Başlangıca Göre 3ncü Gün Değerlendirmeleri

	Başlangıç	3ncü gün	p
	Ort±SD	Ort±SD	
Sistolik arter basıncı	119,81±7,41	120,47±6,51	0,071
Diyastolik arter basıncı	73,67±5,21	76,17±5,67	0,001**
Serum kreatinin	0,90±0,16	0,95±0,18	0,001**
eGFR (ml/dk)	117,31±32,18	110,25±26,80	0,001**
Mikroalbuminüri			
(mg/g kreatinin)	19,57±16,87	19,66±19,39	0,804

Paired Sample t test

**** p<0.01**

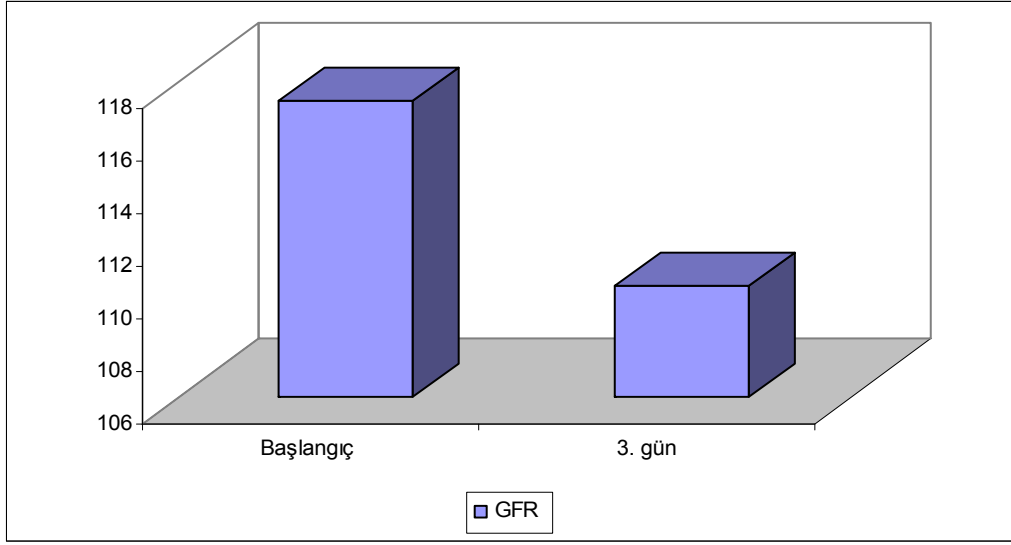
Hastaların işlemin 3ncü gününe ait değerlendirme sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir. Başlangıçtaki sistolik arter basıncı ortalamasına göre 3ncü gün sistolik arter basıncı düzeyinde bir artış görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Başlangıçtaki diyastolik arter basıncı ortalamasına göre, 3ncü gün diyastolik arter basıncı düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 3) . Başlangıçtaki kreatinin düzeyine göre 3ncü gün kreatinin düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 4). Başlangıçtaki eGFR düzeyine göre, 3ncü gün eGFR düzeyinde görülen azalma istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 5). Başlangıçtaki mikroalbuminüri düzeyine göre 3ncü gün mikroalbuminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 3: Başlangıç ve 3ncü gün diyastolik kan basıncı dağılımı



Şekil 4: Başlangıç ve 3ncü gün kreatinin dağılımı



Şekil 5: Başlangıç ve 3ncü gün eGFR dağılımı

KMN ile hastaların ilaç kullanımı, alışkanlıkları ve eşlik eden hastalıklarının ilişki gösterip göstermediğine ilişkin istatistiksel değerlendirme Tablo 7’de özetlenmiştir.

Kontrast madde nefropatisi varlığına göre, olguların sigara kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). KMN gelişmiş olan 6 hastanın 4’ünün sigara kullanmadığı gözlenmiştir. Sigara kullanımının kontrast madde nefropatisi üzerindeki riski 0,404 (%95 CI 0,07-2,25) olarak saptanmıştır .

KMN varlığına göre, olguların ACT kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır($p>0.05$). Kontrast madde nefropatisi görülenler ACT kullanmadığı için, ODDS riski hesaplanamaz.

Kontrast madde nefropatisi görülen olgularda NSAİİ kullanım oranı (%33.3), kontrast madde nefropatisi görülmeyen olgularda NSAİİ kullanım oranından (%4.9) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). NSAİİ kullanan olgularda KMN oluşma riski 9,80 (1,60-60,02) kat fazla olarak saptanmıştır (Tablo 7, Şekil 6).

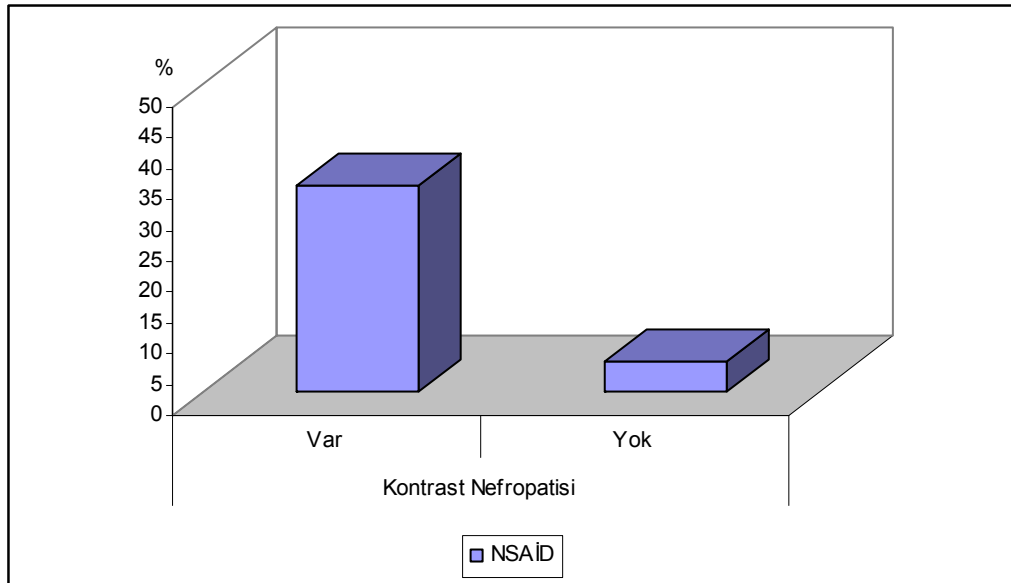
Kontrast madde nefropatisi varlığına göre olguların antihipertansif kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

bulunmamaktadır ($p>0.05$). KMN görülenler içinde antihipertansif kullanan olmadığından, ODDS riski hesaplanamaz.

Kontrast madde nefropatisi varlığına göre olgularda kronik böbrek hastalığı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). KMN görülenlerde kronik böbrek hastalığı görülmediğinden, ODDS riski hesaplanamaz.

Kontrast madde nefropatisi varlığına göre olgularda diyabet görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). KMN görülenlerde diyabet görülmediğinden ODDS riski hesaplanamaz.

Kontrast madde nefropatisi varlığına göre olgulardaki kilo fazlalığı ($VKİ >25.1 \text{ kg/m}^2$) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). KMN görülenlerde obezite görülmediğinden ODDS riski hesaplanamaz.



Şekil 6: Kontrast madde nefropatisine göre NSAİİ kullanımı dağılımı

Tablo 7: KMN İle Hasta Özelliklerine İlişkin Değerlendirmeler

		KMN		P	ODDS (%95 CI)
		Var (n=6)	Yok (n=206)		
		n (%)	n (%)		
Sigara	Kullanıyor	2 (%33,3)	114 (%55,3)	0,413	0,404 (0,07-2,25)
	Kullanmıyor	4 (%66,7)	92 (%44,7)		
Asetilsistein	Var	0	2 (%1,0)	1,000	-
	Yok	6 (%100)	204 (%99,0)		
NSAİİ	Var	2 (%33,3)	10 (%4,9)	0,003**	9,80 (1,60-60,02)
	Yok	4 (%66,7)	196 (%95,1)		
Antihipertansif kullanımı	Var	0	2 (%1,0)	1,000	-
	Yok	6 (%100)	204 (%99,0)		
Kronik böbrek hastalığı	Var	0	1 (%0,5)	1,000	-
	Yok	6 (%100)	205 (%99,5)		
Diyabet	Var	0	5 (%2,4)	1,000	-
	Yok	6 (%100)	201 (%97,6)		
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	>25,1	0	72 (%35,0)	0,075	-
	<25	6 (%100)	134 (%65,0)		

Fisher's Exact test

**** p<0.01**

KMN olan olgularda; başlangıçtaki sistolik arter basıncı düzeyine göre, 3ncü gün sistolik arter basıncı düzeyinde bir artış görülmekle birlikte; görülen bu artış anlamlılığa yakın, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). *KMN olmayan olgularda;* başlangıçtaki sistolik arter basıncı düzeyine göre 3ncü gün sistolik arter basıncı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 8). KMN olan olgular ile

olmayan olguların, başlangıç ve 3ncü gün sistolik arter basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Şekil 7). *KMN olan olgularda*; başlangıçtaki diyastolik arter basıncı düzeyine göre, 3ncü gün diyastolik arter basıncı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). *KMN olmayan olgularda*; başlangıçtaki diyastolik arter basıncı düzeyine göre 3ncü gün diyastolik arter basıncı düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$) (Tablo 9). KMN olan olgular ile olmayan olguların başlangıç ve 3ncü gün diyastolik arter basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Şekil 7) .

Tablo 8: KMN Varlığına Göre Sistolik Arter Basıncı Değerlendirmesi

Kontrast Madde Nefropatisi	Sistolik Arter Basıncı (mmHg)		⁺⁺ p
	Başlangıç	3ncü gün	
	Ort±SD	Ort±SD	
	(Medyan)	(Medyan)	
Var (n:6)	116,66±12,11 (115)	121,66±7,52 (120)	0,083
Yok (n:206)	119,90±7,25 (120)	120,43±6,49 (120)	0,146
⁺ p	0,464	0,620	

⁺ Mann Whitney U Test

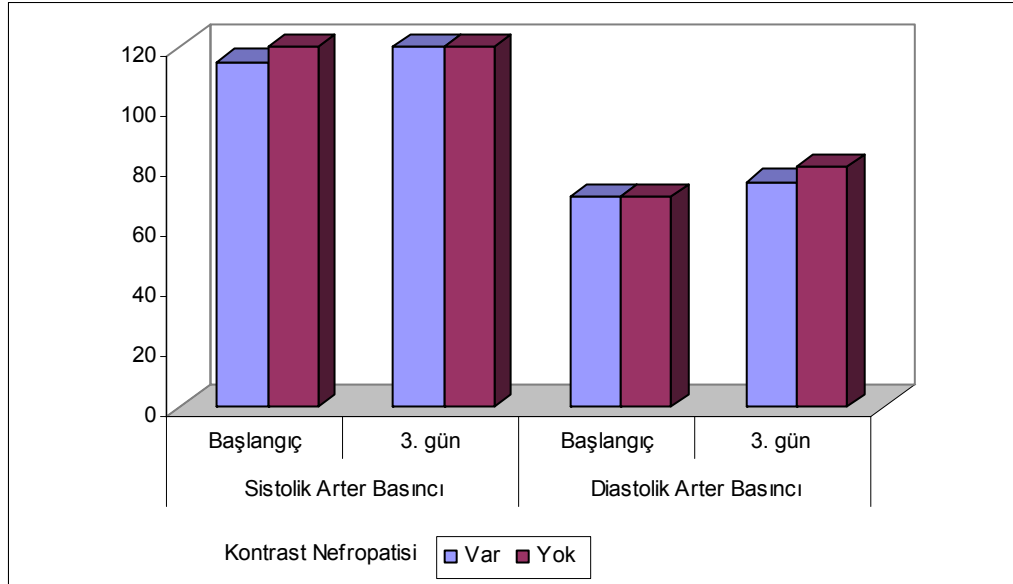
⁺⁺ Wilcoxon İşaret Testi

^{**} $p<0.01$

Tablo 9: KMN Varlığına Göre Diyastolik Arter Basıncı Değerlendirmesi

Diyastolik Arter Basıncı (mmHg)			
Kontrast Madde Nefropatisi	Başlangıç	3ncü gün	⁺⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	
	(Medyan)	(Medyan)	
Var (n:6)	73,33±5,16 (70)	75,00±5,47 (75)	0,564
Yok (n:206)	73,68±5,22 (70)	76,21±5,69 (80)	0,001**
⁺ p	0,891	0,601	

⁺ Mann Whitney U Test ⁺⁺ Wilcoxon İşaret Testi ** p<0.01



Şekil 7: Kontrast madde nefropatisine göre sistolik ve diyastolik arter basıncı dağılımı

Tablo 10: KMN Varlığına Göre Kreatinin Değerlendirmesi

	Kreatinin başlangıç (mg/dl)	Kreatinin 3ncü gün (mg/dl)	⁺⁺ <i>p</i>	<i>Fark</i>
Kontrast Madde	Ort±SD	Ort±SD		
Nefropatisi	(Medyan)	(Medyan)		
Var (n:6)	0,65±0,29 (0,57)	1,01±0,44 (0,86)	0,004**	0,35±0,17 (0,30)
Yok (n:206)	0,90±0,15 (0,90)	0,94±0,17 (0,92)	0,001**	0,04±0,07 (0,05)
⁺<i>p</i>	0,032*	0,723		0,001**

⁺ Mann Whitney U Test

⁺⁺ Wilcoxon İşaret Testi

* $p<0.05$

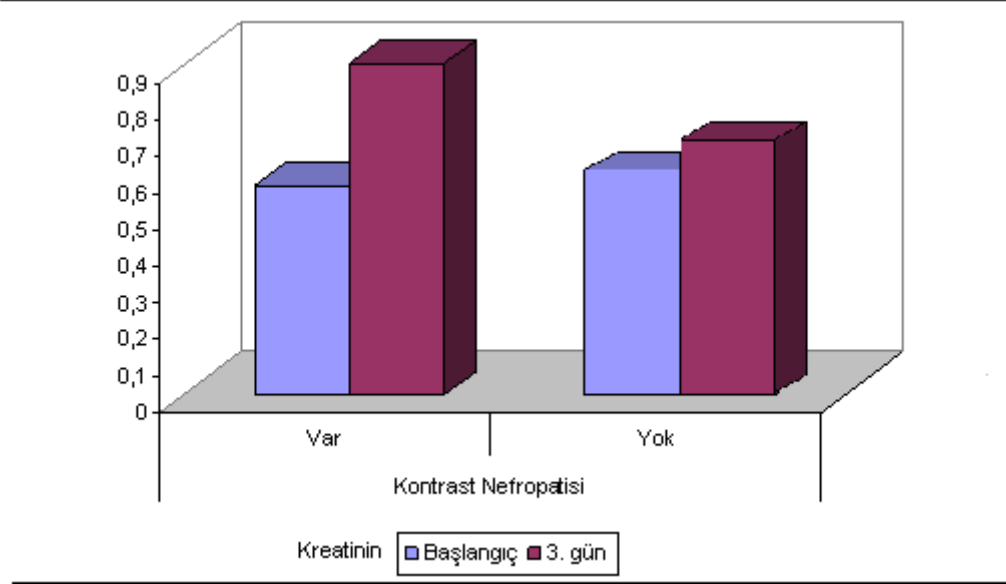
** $p<0.01$

KMN olan olgularda; başlangıçtaki kreatinin düzeyine göre 3ncü gün kreatinin düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$). KMN görülen gruptaki ortalama serum kreatinin artış düzeyi 0.30 mg/dl düzeyinde olup, bu gruptaki hastaların tümüne KMN tanısı, bazal serum kreatinin düzeyine göre %25 ten daha fazla artış olması nedeniyle konmuştur.

KMN olmayan olgularda; başlangıçtaki kreatinin düzeyine göre 3ncü gün kreatinin düzeyinde görülen minimal artış da, bu gruptaki olgu sayısının çok yüksek olması sebebiyle istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Ancak, bu gruptaki (n:206) ortalama kreatinin artış miktarı 0.05 mg/dl düzeyindedir.

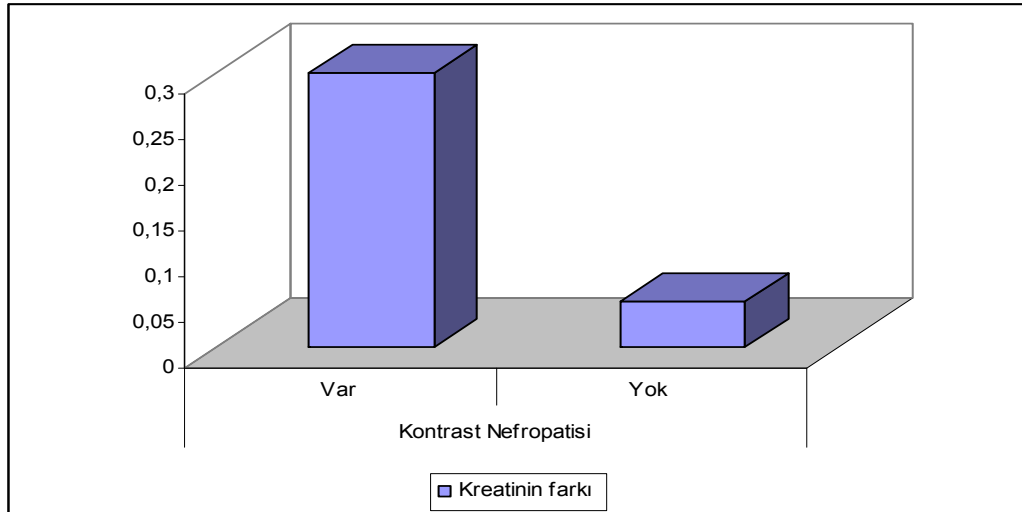
KMN olan olguların; başlangıçtaki kreatinin düzeyleri (0.57 mg/dl) kontrast madde nefropatisi olmayan olguların kreatinin düzeylerinden (0.90 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0.05$) (Tablo 10).

Kontrast madde nefropatisi olan olgular ile olmayan olguların 3ncü gün kreatinin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Şekil 8).



Şekil 8: Kontrast madde nefropatisine göre kreatinin dağılımı

KMN görülen olgularda başlangıca göre 3ncü gün kreatinin farkı, görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$) (Şekil 9).



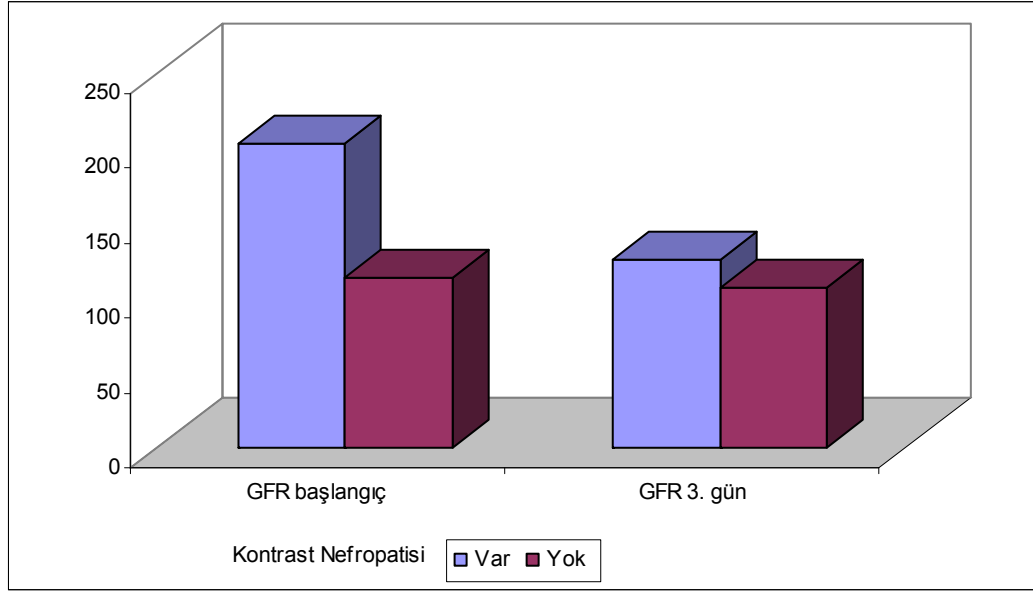
Şekil 9: Kontrast madde nefropatisine göre kreatinin farkı dağılımı

Tablo 11: KMN Varlığına Göre eGFR Değerlendirmesi

Kontrast Madde Nefropatisi	eGFR başlangıç	eGFR 3ncü gün	⁺⁺ p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Var (n:6)	196,50±93,92 (202,50)	115,16±47,55 (124,50)	0,028*
Yok (n:206)	115,00±25,78 (112,50)	110,10±26,14 (106,00)	0,001**
⁺ p	0,043*	0,629	
⁺ Mann Whitney U Test		⁺⁺ Wilcoxon İşaret Testi	
* p<0.05		** p<0.01	

KMN olan olgularda; başlangıçtaki eGFR düzeyine göre 3ncü gün eGFR düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). KMN olmayan olgularda; başlangıçtaki eGFR düzeyine göre, 3ncü gün eGFR düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01). Ancak ortanca değerlerin düşme oranlarına bakıldığında, KMN gelişen grupta eGFR'nin %38.5 oranında düştüğü, KMN gelişmeyen grupta düşme oranının yalnız %5.7 olduğu dikkati çekmektedir.

KMN olan olguların başlangıçtaki eGFR düzeyleri kontrast madde nefropatisi olmayan olguların eGFR düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0.05). Kontrast madde nefropatisi olan olgular ile olmayan olguların 3ncü gün eGFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05)(Tablo 11, Şekil 10). KMN gelişen olgularda başlangıç ortanca eGFR değerlerinin (202.5 ml/dk), KMN gelişmeyen olgulara göre (112.5 ml/dk) 1.8 kat yüksek olduğu dikkat çekmektedir.



Şekil 10: Kontrast madde nefropatisine göre eGFR dağılımı

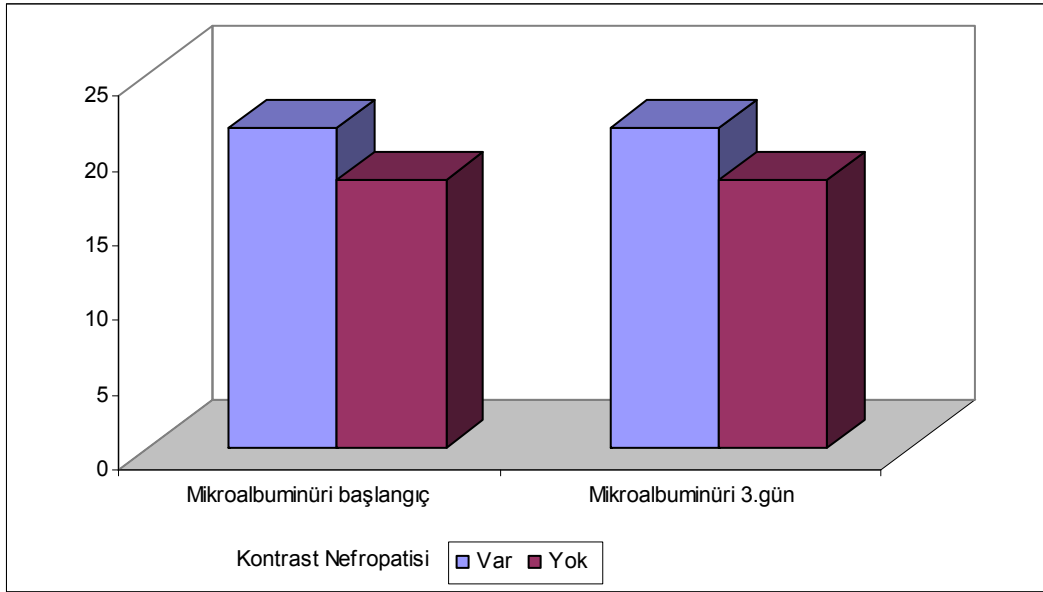
Tablo 12: KMN Varlığına Göre Mikroalbuminüri Değerlendirmesi

	Mikroalbuminüri başlangıç	Mikroalbuminüri 3ncü gün		
Kontrast Madde Nefropatisi	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	⁺⁺ p	Fark
Var (n:6)	22,33±13,24 (21,50)	24,50±17,35 (21,50)	0,236	2,16±4,49 (1,00)
Yok (n:206)	19,49±16,99 (18,00)	19,52±19,47 (18,00)	0,874	0,03±5,83 (1,00)
⁺ p	0,260	0,206		0,208

⁺ Mann Whitney U Test

⁺⁺ Wilcoxon İşaret Testi

KMN olan olgularda; başlangıçtaki mikroalbüminüri düzeyine göre 3ncü gün mikroalbüminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). *KMN olmayan olgularda;* başlangıçtaki mikroalbüminüri düzeyine göre 3ncü gün mikroalbüminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). KMN olan olgular ile olmayan olguların; başlangıç ve 3ncü gün mikroalbüminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 12). KMN olan olgular ile olmayan olguların 3ncü gün mikroalbüminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Şekil 11). Tabloya göre, mikroalbuminürinin ortanca değerlerinde işlem sonrasında hiçbir değişiklik gözlenmemiştir.



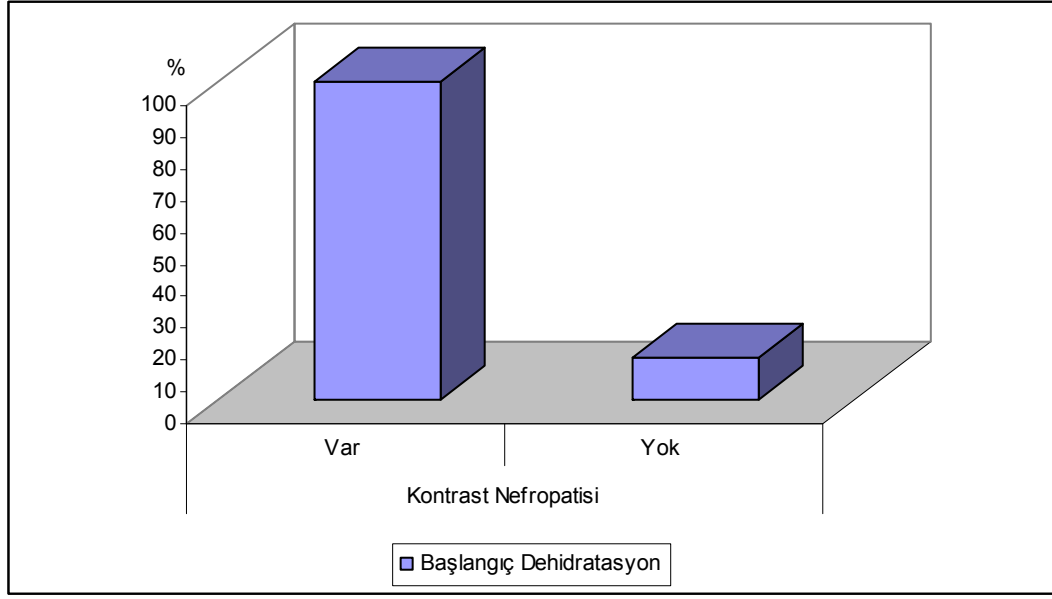
Şekil 11: Kontrast madde nefropatisine göre mikroalbüminüri dağılımı

KMN varlığı ile başlangıç ve 3ncü gün hidrasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). KMN olan olgularda başlangıç dehidratasyon oranı (%100), kontrast madde nefropatisi olmayan olgulardaki başlangıç dehidratasyon oranından (%13.1) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$) (Tablo 13). KMN

varlığı ile 3ncü gün dehidratasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Şekil 12).

Tablo 13: KMN Varlığına Göre Hidrasyon ve Dehidratasyon Değerlendirmesi

		KMN		P
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Hidrasyon	Var	0	15 (%7,3)	0,493
Başlangıç	Yok	6 (%100)	191 (%92,7)	
Hidrasyon	Var	0	26 (%12,6)	0,353
3ncü gün	Yok	6 (%100)	180 (%87,4)	
Dehidratasyon	Var	6 (%100,0)	27 (%13,1)	0,001
Başlangıç	Yok	0	179 (%86,9)	
Dehidratasyon	Var	1 (%16,7)	22 (%10,7)	0,642
3ncü gün	Yok	5 (%83,3)	184 (%89,3)	
<i>Fisher's exact test</i>				** $p<0.01$



Şekil 12: Kontrast madde nefropatisine göre başlangıç dehidratasyon dağılımı

V- TARTIŞMA VE SONUÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN) kontrast madde uygulandıktan sonraki ilk 48-72 saat içinde serum kreatinin değerin bazal değere göre %25 artması, ya da 0.50 mg/dl (44.2 micromol/l) artması (1 mg kreatinin = 88,4 micromol/l) olarak tanımlanır. İlk kontrast madde nefropatisi Bartels ve ark. tarafından 1954 yılında bildirilmiş (8) ve ilk rapordan sonra binlerce olgu rapor edilmiştir.

Düşük osmolariteli kontrast maddelerin (DOKM) üretimiyle, kontrast maddelerin yan etkileri çok azalmıştır. Mortalitenin yaklaşık 170.000 incelemede 1 olduğu öngörülmektedir. Kontrast madde nefropatisi ise %1 ile %30 arasında bir insidansa sahiptir. Bu geniş sınırlardan sorumlu faktörler tanımlardaki uzlaşma eksikliği; böbrek işlevi belirlenmesi yerine, serum kreatinin değişiminin temel alınması; hasta popülasyonlarının değişken özellikleri; kontrast doz ve türlerindeki değişkenlik ve hastalardaki takip eksikliği olarak özetlenebilir (34). Bir kişide KMN gelişme riski açısından en önemli unsurun bazal böbrek işlevi olduğu ifade edilmektedir (68). Bir kişide bazal böbrek işlevleri ne kadar düşük ise, KMN oluşma riskinin o kadar artacağı öngörülmesine rağmen; bizim çalışmamızda bazal böbrek işlevleri normal, hatta normal değerlerin de üzerinde olan (ortanca serum kreatinin değeri 0.57 mg/dl ve ortanca eGFR değeri 202.5 ml/dk) hasta grubunda KMN görülmesi, gerçekten bir akut böbrek yetmezliği oluşmasından çok, KMN tanımının yeniden gözden geçirilmesi zorunluluğuyla açıklanabilir. Serum kreatinin değerleri 1.5 mg/dl'nin altında olanlardan oluşturulmuş bir çalışma grubunda, KMN gelişme risklerinin belirlenmesi ve KMN tanımının yapılması için yeni tutamak noktalarına ihtiyaç olabilir. KMN tanımında bazal değere göre %25 oranındaki artış yerine, kimi araştırmacıların da savunduğu “%50’den fazla artış” kriteri ya da mutlak artışı tanımlayan “0.50 mg/dl’den fazla artış” kavramları temel alınabilir.

KMN çalışmalarının tamamı intraarteriyel (IA) uygulamaya bağlı olayları araştırmıştır. İntravenöz (IV) uygulama ile KMN ilişkisini araştıran çalışma neredeyse yok denecek kadar azdır ve veriler çok kısıtlıdır (34). Son yıllarda MDBT (multidetektör bilgisayarlı tomografi) tetkiki giderek daha fazla

yapılmaktadır. Bu inceleme 2006 yılında Avrupa'da 20 milyondan ve ABD'de 31 milyondan fazla kişiye uygulanmıştır. Bu tekniğin giderek daha fazla kullanılması ile, IV yolla kontrast madde verilen hasta sayısı da hızla artmaktadır (70). Bizim çalışmamızda ele alınan grup homojen olup, belli bir yaş ve cinsiyet grubunu temsil etmektedir, tümünün bazal böbrek işlevleri normal sınırlardadır ve düşük osmolaritede bir tek kontrast madde (iomeprol) yalnız IV yolla ve standart dozda verilmiştir. Bu özellikleriyle, mevcut çalışmanın IV yolla kontrast madde uygulamasına bağlı gelişen KMN olgularına ilişkin kısıtlı bilgilere katkıda bulunacağına inanılmaktadır.

Tüm iyotlu kontrast maddelerin farmakokinetiği benzerdir. Yağda çok az erirler, molekül ağırlıkları düşüktür, normal böbrek işlevleri olanlarda yarılanma ömürleri 1-2 saattir ve "ekstraselüler tarayıcı" denen madde sınıfına girerler. Sistemik etkilerinden baskın olarak osmolariteleri sorumludur. Plazma volümünü artırır, hematokriti düşürürler, periferik direnci azaltırlar ve kan basıncını düşürürler. GFR'de fizyolojik olarak bir miktar düşme yaparlar. Böbrekten serbestçe filtre olur, tubuluslardan reabsorbe olmazlar. Starling yasalarına göre, proksimal tubulusta artan hidrostatik basıncın GFR'yi düşürdüğü öngörülmektedir (34).

Yüksek osmolariteli kontrast maddenin (YOKM) osmolaritesi > 1500 mosm/kg, düşük osmolariteli kontrast maddenin (DOKM) osmolaritesi < 915 mosm/kg ve eşit osmolariteli kontrast maddenin (EOKM) osmolaritesi $= 290$ mosm/kg düzeyindedir (70).

KMN ile ilgili yayınların çoğu kalp kateterizasyonları ile ilişkilidir. Toplam prospektif 6 ayrı güncel çalışmada yer alan 1075 hastanın 55'inde DOKM kullanımı sonucunda KMN saptanmış olup, insidans %5.1 bulunmuştur. Bu hastaların hiçbirine diyaliz gerekmediği gibi, mortalite de görülmemiştir (34). Bizim çalışmamızda da DOKM ailesine üye olan iomeprol kullanılmış ve KMN insidansı %2.8 bulunmuştur. Bu insidansın, yukarıda belirtilen %5.1 oranındaki insidandan düşük olmasının, kullanılan maddenin özelliğinden çok, çalışma grubunun böbrek işlevleri normal olan genç hastalardan oluşturulmuş olmasından kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

IMPACT çalışmasında iopamidol ile iodiksanolün böbrek işlevleri bozuk hastalarda IV kullanımı karşılaştırılmış ve KMN iodiksanol ile %3 bulunurken, iopamidol ile kontrast madde nefropatisi gelişmemiştir. Barrett ve ark. renal işlevleri bozuk olanlarda bile, noniyonik monomer ve dimer kullanımı ile KMN riskinin çok düşük olduğunu ifade etmiştir (6).

Iomeprol ve iodiksanol'ün karşılaştırıldığı ACTIVE çalışması prospektif, çok merkezli, çift-kör, eşit iyot dozlarındaki iomeprol ve iodiksanol'ü karşılaştıran ve MDBT uygulanmış KBY hastaları üzerinde yapılan bir çalışmadır. Araştırmada hastalara yüksek doz iyot (40 gram) IV yoldan uygulanmış; çalışmaya Avrupa'dan 12, Çin'den 4 merkez katılmıştır. Hastaların serum kreatinin düzeyleri ≥ 1.5 mg/dl ve kreatinin klirensi 10-59 ml/dk arasındadır. Hastalara KMN için koruyucu olduğu öngörülen hiçbir ilaç verilmemiştir. Çalışmanın birincil sonlanma noktası kontrast madde uygulandıktan sonraki ilk 48-72 saat içinde serum kreatinin değerinin bazal değere göre 0.50 mg/dl (44.2 micromol/l) artması; ikincil sonlanma noktası ise, aynı sürede kreatinin değerinin bazal değere göre %25 artması ya da GFR'nin %25'den daha fazla düşmesi olarak belirlenmiştir. Çalışmaya 184 hasta alınmış, 148 hasta tamamlamıştır. Bu kıstaslara göre KMN sıklığı iodiksanol grubunda %6.9 bulunurken, iomeprol grubunda kontrast madde nefropatisi gelişmemiştir. Alt grup analizi yapıldığında (kreatinin klirensi < 40 ml/dk ya da serum kreatinin > 2 mg/dl olanlar), KMN sıklığı iodiksanol grubunda %11.8 bulunurken iomeprol grubunda kontrast madde nefropatisi gözlenmemiştir. Hiçbir KMN olgusunda diyaliz gerekmemiştir. ACTIVE çalışmasında, IV yolla verilen iodiksanol, iomeprol'den daha nefrotoksik bulunmuştur.

Yapılan diğer çalışmalar göstermiştir ki, KMN oluşturma riski açısından bir EOKM olan iodiksanol ile DOKM grubunda yer alan iopamidol, iobitridol, iomeprol ve iopramid arasında bir fark yoktur. Kullanılan kontrast maddenin osmolaritesi KMN riskiyle ilişkilendirilmemiştir (70).

PREDICT çalışması 2008 yılında yayımlanmıştır. Iopamidol ile iodiksanol karşılaştırılmış ve ilaçlar IV yolla böbrek işlevleri bozuk olan 248 hastaya uygulanmıştır. Tüm gruplarda KMN insidansı %5,2 bulunmuş ve iki

kontrast madde arasında KMN oluşturma potansiyeli açısından anlamlı fark bulunmamıştır (39).

Nguyen ve ark. iopramid ve iodiokanolün 117 hastada yaptıkları karşılaştırmasında, tüm gruplarda KMN insidansını %11,1 bulmuştur (55). Weisbord ve ark. 367 hastaya IV kontrast verdikleri çalışmalarında, KMN insidansını %3.5, diyaliz ihtiyacı ve mortalite olmamıştır. Hastalar, akut böbrek hasarı açısından RIFLE kriterlerine göre değerlendirilmiş ve hastalardan yalnızca ikisinin (%0,5) en erken evre olan “Risk” evresine girdiği, diğerlerinde KMN gelişmediği saptanmıştır (78) .

Bu çalışmaların ışığında, böbrek yetmezlikli hastalarda IV kontrast madde ile KMN oluşma oranının yaklaşık %5 olduğu bulunmuştur. İsoosmolar ve düşük osmolar (EOKM ve DOKM) kontrast maddelerin KMN oluşturma riski açısından birbirine avantajı ya da dezavantajı yoktur. KMN için komplikasyonsuz diyabet bir risk oluşurmazken, en yüksek riski diyabetik nefropati oluşurmaktadır (34,78). Böbrek hasarı özellikle diyabetik nefropatiye bağlı ise, KMN gelişme riski yüksektir (35,57). İV yol ile oluşan KMN’ye ilişkin araştırma azdır (35). Bu olgularda hipotansiyon ve kontrast maddeye bağlı osmotik diürez ile oluşan hipovolemiyle de KMN oluşabilmektedir (28). Bizim alışmamızdaki hastaların hiçbirinde diyabetik nefropati olmadığı ve diyabetes mellitusun böbrek işlevleri normal olan genç erkeklerde KMN riskini arttırmadığı saptanmıştır. KMN gelişmiş olan 6 hastanın başlangıç değerlendirmesinde dehidratasyon olduğu (%100), KMN saptanmayan olgulardaki dehidratasyon oranının ise %13.1 ‘de kaldığı gözlenmiştir. Barsaktaki artefakt görüntülerini gidermek üzere İVU yapılacak hastalara verilen katartik ilaçların ve işlem öncesinde oral su ve yiyecek alımının kısıtlanmasının dehidratasyonu ve dolayısıyla KMN riskini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Thomsen ve Morcos, yüksek riskli hastalarda KMN oluşma riskini arttıran nedenleri ortaya koydukları ve iki randomize araştırmayı analiz ettikleri çalışmada, $GFR < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ değerinin KMN oluşmasında en önemli risk olduğunu ifade etmektedir. Böbrek işlevleri bozuldukça, KMN oluşma riski artmaktadır. Ancak, zellikle Evre 4 ve 5 kronik böbrek

hastalığında İV yolla KM uygulamasının ve bunların sonuçlarına ilişkin çalışma yok denecek kadar azdır (35,71). Bu analizde iki çalışma incelenmiş ve her iki çalışmada da, evre 3-5 arasındaki 301 kronik böbrek hastasına 40 gr iyot verilmiş ve hastalara işlem öncesi koruyucu ilaç uygulanmamıştır. KMN tanımı için, ilaç uygulandıktan sonraki ilk 48-72 saatte, serum kreatinin ≥ 0.5 mg/dl artması esas alınmıştır. Tüm hasta grubunda KMN oranı %2.3 (7/301) bulunmuştur. Bu analitik çalışmada, mutlak kreatinin artışına (kreatinin düzeyinde ≥ 0.5 mg/dl artış) göre, göreceli kreatinin artışı (kreatinin düzeyinde %25 lik artış) temel alındığında; KMN oranlarının yaklaşık iki katına çıktığı görülmüştür (%2.3 yerine %5). Özellikle serum kreatinin değeri < 2 mg/dl olan kişilerde, göreceli artışın daha fazla olduğu saptanmış ve serum kreatinin değerindeki mutlak artışın daha duyarlı bir kıstas olduğu sonucuna varılmıştır. Mutlak artış gözönüne alındığında, GFR < 30 ml/dk olan hastalarda KMN insidansı %7-8 düzeyine çıkmaktadır. EOKM – DOKM karşılaştırması yapıldığında ,yüksek riskli hastalarda (GFR < 30 ml/dk) DOKM un daha güvenli olduğu saptanmıştır. Bu 301 hastanın analizinde; hiçbir hastaya spesifik tedavi ve/veya hemodiyaliz yapılmamıştır. Noniyonik kontrast maddelerin kullanıldığı hastalarda KMN oluşma riskinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada, KMN tanısı için, serum kreatinin > 2 mg/dl olan hastalarda, serum kreatinin değerindeki %25 artış yerine, 0.5 mg/dl den yüksek artışın temel olarak alınması gerektiği ifade edilmektedir (62). GFR > 40 ml/dk olan hastalarda ise serum kreatininindeki % lik artışın tanımlamada kullanılması gerektiği öngörülmektedir (71). İodiksanol ve ioheksol ile İVU yapılan 30 hastada KMN insidansı %4 bulunmuştur. Bu oran serum kreatininindeki %25 artışa göre saptanmıştır. Chuang FR ve ark. non-iyonik kontrast maddelerin İVU uygulamasında güvenli olduğunu ifade etmiştir. Böbrek işlevleri bozuk diyabetik hastalarda KMN insidansının %12.5 olduğunu saptamıştır(13). Bizim çalışmamızda da, KMN tanımı için serum kreatinin bazal değerine göre %25 oranındaki artış ya da serum kreatininindeki 0.50 mg/dl'den fazla artış temel olarak alınmış, hasta hangi kritere uyuyor ise KMN grubuna dahil edilmiş ve KMN insidansı genç ve böbrek işlevleri normal olan erkeklerde %2.8 olarak bulunmuştur. GFR

değeri > 40 ml/dk olan kişilerde, KMN tanısı için %25 oranındaki kreatinin artışının kullanılması önerilse de, bizim hasta grubumuzda ortanca serum kreatininindeki mutlak artış 0.30 mg/dl düzeyinde kalmıştır. Daha önce, bu kadar homojen ve tek cinsiyeti içeren bir çalışmaya uluslar arası literatürde rastlanmamış olması nedeniyle, genç ve böbrek işlevleri normal (serum kreatinin $\leq$ 1.5 mg/dl) erkeklerde KMN insidansına ilişkin ilk bilgi olarak değerlendirilebilir. Çalışmada yer alan 212 hastanın altısına KMN tanısı konmuştur. Bu 6 hastanın 6 tanesinde serum kreatinin düzeyindeki göreceli %25 artışa göre ve 1 hastada da 0.50 mg/dl düzeyindeki mutlak kreatinin artışına göre KMN tanımlanmıştır. Hastaların yalnızca birisinde hem %25 kreatinin artışı ve hem de mutlak 0.50 mg/dl artış saptanmıştır. Tanıda yalnızca serum kreatinin düzeyindeki mutlak artış kriter olarak ele alınsaydı ya da tanımda kullanılan iki kriterin arasında “veya” yerine “ve” bağlacı olsaydı, KMN kapsamına giren hasta (1/212) oranı %0.47 olarak hesaplanabilirdi. Kontrast madde nefropatisinin tanımlanmasında, araştırmacılar arasında bir uzlaşma olmaması, bu klinik durumun insidansındaki geniş yelpazeyi de açıklayabilir. Kontrast madde nefropatisi, biraz da körlerin filleri tanımlamasındaki çelişkilerin bir yansıması olabilir. Prospektif olarak izlenen; bilgisayarlı tomografi, koroner anjiyografi ve non-koroner anjiyografi yapılan 585 hastada serum kreatinin düzeyinde 0.5 mg/dl den fazla artış ve %25 artışa göre tanımlanan KMN insidansı sırasıyla %7.7 ve %13.3 bulunmuştur. En yüksek KMN riski, en düşük GFR düzeyi olan hastalarda saptanmıştır. MDRD-4 e göre saptanmış olan eGFR < 60 ml/dk olduğunda, KMN riski yükselmektedir (77). Buradaki araştırmacılar da, göreceli serum kreatinin artışının, mutlak kreatinin artışına göre KMN insidansını yaklaşık iki ile çarptığını desteklemektedir. Düşünüldüğünden daha az gerçekleşmekte olan KMN'nin, yeniden ve kalitatif olmak yerine, kantitatif olarak tanımlanmasına gereksinim vardır.

Multipl bilgisayarlı tomografi perfüzyon çalışmasında, hastanede yatan 100 kişi prospektif olarak izlenmiştir. Hastalara 60 ml iodioksanol verilmiştir. Serum kreatinin düzeyinde, bazale göre %25 artışa göre tanımlanan KMN 7 hastada görülmüştür (%7). Kontrast kullanılmadan aynı tetkik yapılan 100

kontrol hastasının onikisinde, işlem sonrası serum kreatinin düzeyi %25 artmıştır (%12). Aradaki anlamlı olmayan farkın, kontrast kullanılmayan hastalar lehine olması, hastanede yatan hastalardaki başka komorbiditelerin ABY nedeni olabileceği ile açıklanacağı ifade edilmiştir (40).

Bazal renal fonksiyonları iyi olan hastalarda KMN nadir görülmektedir. Tüm kontrast maddelerin %80-90'ı İV, %10-20 si İA yoldan uygulanmakta olup, İV yol ile İA yoldan uygulanan kontrast maddelerin karşılaştırıldığı çalışmalar yok denecek kadar azdır (34). İV kullanımda KMN insidansı ortalama %5 iken (34), Rudnick ve ark. kardiyoloji literatüründe KBY ve DM si olan hastalarda KMN insidansının yaklaşık 1/3 olduğunu ifade etmektedir (61). "Iohexol Cooperative Study" çalışmasında bir DOKM olan ioheksol İA yoldan böbrek yetmezlikli hastalara Rudnick ve ark. tarafından verilmiştir (61). Diyabeti olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastaların %12.2'sinde, diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastaların %33,3'ünde İA yolla verilen ioheksol KMN oluşturmuştur.(61) Ancak bu sonuç, İV yolla kontrast madde verilen aynı özellikteki hastalar ile karşılaştırıldığında KMN oranı, diyabeti olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda %5.5 ve diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda %12.2'dir (6,38,44). İA yolla kontrast uygulama sonucunda, KMN riskinin 2.2 kat arttığı saptanmıştır (35).

Katzberg ve ark. 1966-2004 yılları arasında KMN ile ilgili yapılan 3081 yayından yalnız 40 tanesinin İV uygulanan kontrast maddelere ilişkin olduğunu ifade etmektedir. Eğer kontrast madde İV yoldan veriliyor ise, hem KMN riski düşük, hem de kullanılan kontrast maddenin osmolaritesinin önemi yoktur (35). EOKM un DOKM dan daha az KMN yaptığına ilişkin yeterli kanıt da yoktur (68). Koroner girişimlerin sonrasında KMN gelişme insidansı %14.5, SDBY insidansı %1.36 bulunmuştur (42). Perkütan girişimlerde oluşan böbrek yetmezliğinin, kontrast maddeden çok, kolesterol embolisi kaynaklı olabileceği de ileri sürülmüştür (34,36). Perkutan girişimlerde kolesterol embolisi oranları %30-50 arasında iken, vasküler işlem yapılmayan eşdeğer olgularda oran %4.3 bulunmuştur (35,59).

Moore ve arkadaşları tarafından, böbrek yetmezliği olmayan ve anjiyografi (İA yol) ya da BT (İV yol) ile araştırılan hastalarda KMN oranları

sırasıyla %4.4 ve %1.2 bulunmuştur (48). İV yolla uygulanan kontrast maddenin, İA yolla uygulanan maddeye göre daha nadir, daha az ciddi ve daha az klinik öneme sahip KMN oluşturduğu konusunda görüşler vardır. Kontrast maddenin özelliğinden çok, uygulama yolunun önemli olduğu ileri sürülür (35). Ancak, bunun aksini iddia eden bir çalışmada, multipl lineer regresyon modeli kullanılarak, kontrast maddenin uygulama yolunun bir KMN prediktörü olmadığı ifade edilmiştir (5). Bizim çalışmamız bir gözlem çalışmasıdır ve kontrast uygulama yollarını, kontrast madde türlerini karşılaştırmak ve sonuçlarını analiz etmekten uzaktır. Ancak, IV yol ile verilen düşük osmolar bir kontrast madde ile, böbrek işlevleri normal olan genç erkeklerde KMN insidansının genel tanıma göre %2.8 ve mutlak kreatinin artışına göre de, %0.47 olduğu sonucuna ulaşmıştır.

İleri yaş, KKY, acil incelemeler, çok sayıda damardan yapılan işlemler, işlem öncesi şok varlığı, periferik damar hastalığı, intraaortik balon pompası, Q dalgasız AMI, CK-MB yüksekliği, NSAİİ kullanımı, karaciğer hastalığı ve diyabetik nefropati, KMN oluşması için riski arttıran etkenler olarak saptanmıştır (34). Bizim çalışmamızda da dehidratasyonun, NSAİİ kullanımının KMN riskini arttırdığı saptanmış; obezite, antihipertansif ilaç kullanımı, ACT kullanımı ve diyabetin KMN riskini etkilemediği ortaya konmuştur. KMN gelişmiş olan 6 hastanın 4'ünün sigara kullanmadığı gözlenmiştir. Sigara kullanımının kontrast madde nefropatisi üzerindeki riski 0,404 (%95 CI 0,07-2,25) olarak saptanmıştır. Genç erkeklerde, sigara kullanma oranının %54.7 olması da dikkat çekicidir.

KMN' den korunmak için kontrast madde dozunu azaltmak en önemli önlemdir. Arter ya da veni göstermek için, kontrast madde yerine CO₂ kullanılması önerilmektedir. YOKM yerine EOKM-DOKM kullanılması konusunda sonuçlar çelişkilidir. Yedi adet metaanalizde, İA kullanımda farklı sonuçlar alınmış olsa da, İV kullanılan değişik türdeki KM lerin oluşturduğu risklerin benzer olduğu saptanmıştır. Hidrasyon KMN riskini azaltır. Bunu da intravasküler volümü artırarak yapar. Hidrasyon oral değil, İV yolla yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda da, dehidratasyonun KMN riskini arttırdığı ve KMN görülen hastaların tümünün dehidrate olduğu gözlenmiştir. KMN yi

önlemek için bazı ilaçlar da kullanılmıştır. Bu ilaçlar içinde, üzerinde en çok çalışılanlar ACT ve fenoldopamdır. Bu iki ilacın da etkin olduğunu ve olmadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. KMN nin önlenmesinde hemodiyaliz ve hemofiltrasyon başarılı bulunmamıştır. Korunmada hidrasyonun yeri tartışmalıdır. En uygun sıvı izotonik sodyum klorür çözeltisidir (68). ACT kullanımının yararları ile ilgili yeterli kanıt yoktur (68). İzotonik sodyum klorür çözeltisi yerine, sodyum bikarbonat çözeltisi kullanmak çok akılcı bir seçenek gibi görünmektedir (47).

Çoğu KMN herhangi bir müdahalede bulunulmadan düzelir. Geleneksel olarak, bir kişinin bazal böbrek işlevi ne kadar bozuk ise, KMN riskinin o kadar yüksek olduğu ifade edilir. Newhouse ve ark. bazal kreatinin değeri yüksek olanların, daha sonraki ölçümlerde, mutlak kreatinin yükselmelerinin daha çok olduğunu ifade etmiştir (53). Radyologlar arasında, KMN yapacak kritik kreatinin eşik değerinin ne olduğu konusunda bir uzlaşma yoktur (18). Ancak Thomsen 2008 yılında KM nin İA uygulanması için eşik eGFR değerinin < 60 ml/dk ve İV uygulanması için < 40 ml/dk olması gerektiğini ifade etmiştir (71). İki ayrı çalışmaya ait bir analizde, eGFR > 40 ml/dk olan kişilerde İV yoldan uygulanan KM ile KMN oluşma riskinin 1/170 (%0.6) olduğu saptanmıştır (6,70,71). KMN tanımı serum kreatinin düzeyindeki kantitatif artış temel olarak alındığında, bizim çalışmamızdaki KMN insidansı da % 0.47 bulunmuştur. Bu çalışmalardan, İA yolla verilen KM ile İV yola göre daha çok KMN riski olduğu ortaya çıkmaktadır (6,19,70,71).

Bir grup araştırmacı , hangi serum kreatinin düzeyi KMN gelişimi için riski artırır sorusuna yanıt aramıştır. Katzberg ve ark.'na göre, serum kreatinin ≥ 2 mg/dl ya da eGFR < 40-45 ml/dk düzeyleri KMN gelişimi için risk yaratmaktadır (34). Tepel ve ark. serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl üzerine çıktığında KMN riskinin %42 olduğunu (69), Barret ve arkadaşları ise serum kreatinin değeri 2 mg/dl üzerinde ise, riskin arttığını ifade etmiştir (6).

KMN den korunmanın en önemli yolu, KM yi hiç kullanmamaktır. Ancak, KMN insidansı da sanıldığı ve korkulduğu kadar yüksek değildir. Bu çalışmanın sonuçlarının gösterdiği gibi, iki ayrı kritere göre

değerlendirildiğinde, böbrek işlevleri normal olan genç erkeklere IV yolla uygulanan düşük osmolaritedeki kontrast madde ile KMN görülme oranı %0.47 ile %2.8 arasında bulunmuştur. Bu çalışma, İV yolla kontrast madde uygulamasının sakıncasız olduğunu, NSAİİ kullanımı ve dehidratasyonun KMN riskini arttırdığını gösteren kesitsel bir gözlem çalışmasıdır. İntravenöz yolla uygulanan bir kontrast maddenin zararlarını, KMN'den korunma yollarını ve KMN oluşuktan sonra yapılacak tedavileri araştıran kontrollü, randomize, büyük ölçekli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1.** Böbrek işlevleri normal genç erkeklerde İVU sonrası KMN insidansı %2.8 bulunmuştur.
- 2.** KMN tanımı için serum kreatinin düzeyindeki %25 artış yerine, bazale göre 0.50 mg/dl artış temel alındığında, KMN insidansı %0.47 bulunmuştur.
- 3.** İVU işlemi öncesindeki dehidratasyonun KMN riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı saptanmıştır.
- 4.** İVU işlemi öncesinde NSAİİ kullanımının KMN gelişme riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır.
- 5.** İVU işlemi öncesinde hastaların iyatrojenik dehidratasyonundan sakınılması gerekir.
- 6.** KMN tanımının gözden geçirilmesi ve genel uzlaşa sağlayacak yeni bir tanımlamanın yapılması gereklidir.
- 7.** IV yoldan uygulanan kontrast maddelerin, sanılandan daha az nefrotoksik olduğu kanısına varılmıştır.

VII- KAYNAKLAR

1. Arık N., Süleymanlar G., Kontrast nefropatisi, Diyaliz seminerleri, 1(6):1-22, 1999.
2. Attalah N., Yassine L., Musial J., The potential role of statins in contrast nephropathy, Clin. Nephrol., 62 : 273-278, 2004.
3. Baim D.S., Grossman W., Grossmans cardiac catheterization, angiography and intervention 6th ed., Lippincot, 2000.
4. Bakris G.L., Lass N.A., Glock D., Renal hemodynamics in radiocontrast medium induced renal dysfunction, A role for dopamine-1 receptors, Kidney Int., 56(1):206-10, 1999.
5. Barrett B.J., Parfrey P.S., Vavasour H.M., Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media, Kidney Int., 41;1274-1279, 1992.
6. Barret B.J., Katzberg R.W., Thomsen H.S., Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computer tomography. A double blind comparison of iodixanol and iopamidol, Invest. Radiol., 41:815-21, 2006.
7. Barret B.J., Carlise E.J., Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media, Radiology, 188:171-8, 1993.
8. Bartels E.D., Baun G.C., Gammeltoft A., Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis, Acta Med. Scand., 150:297-302, 1954.
9. Boccacandro F., Amhad M., Smalling R.W., Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast, Catheter Cardiovasc. Interv., 58:342-3, 2003.
10. Briguori C., Tavano D., Colombo A., Contrast agent associated nephrotoxicity, Prog. Cardiovasc. Dis., 45:493-503, 2003.
11. Brown R.S., Ransil B., Clark B.A., Prehydration protects against contrast nephropathy in high risk patients undergoing cardiac catheterization, J. Am. Soc. Nephrol., 1:330, 1990.

12. Chong E., Poh K.K., Shen L., Chai P., Diabetic patients with normal baseline renal function are at increased risk of developing contrast-induced nephropathy post-percutaneous coronary intervention, *Singapore Med. J.*, 50 (3): 250-4, 2009.
13. Chuang F.R. and Chen T.C., Comparison of iodixanol and iohexol in patients undergoing intravenous pyelography, A prospective controlled study, *Renal Failure*, 31:181-188, 2009.
14. Chu C.S., Cheng K.H., Lee K.T., Lin T.H., Voon W.C., Negligible effect of non-ionic radicontrast medium exposure on microalbuminuria in patients undergoing coronary angiography, *Int. J. Cardiol.*, 132(1): 150-1, 2009.
15. Cronin R.E., Renal failure following radiologic procedures, *Am. J. Med.*, 64:342-56, 1989.
16. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E., Aymong E.D., Mintz G.S., Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables, *Am. J. Cardiol.*, 95(1): 13-9, 2005.
17. Eisenberg R.L., Bank W.O., Hedgock M.W., Renal failure after major angiography can be avoided with hydration, *Am. J. Roentgenol*, 136:859-61, 1981.
18. Elicker B.M., Cypel Y.S., Weinreb J.C., IV Contrast administration for CT: A survey of practices for the screening and prevention of contrast nephropathy, *Am. J. Roentgenol*, 186(6):1651-8, 2006.
19. Ellis J.H., Cohan R.H., Prevention of contrast induced nephropathy; An overview, *Radiol. Clin. N. Am.* 47, 801-811, 2009.
20. Erley C.M., Duda S.H., Contrast media-associated nephropathy pathogenesis and prevention, *Aktuelle Radiol.*, 7(4):189-92, 1997.
21. Erley C.M., Bader B.D., Consequences of intravascular contrast media on kidney function risk and prevention, *Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr Neuen Bildgeb. Verfahr.*, 172(10): 791-97, 2000.
22. Erley C.M., Nephrotoxicity: Focusing on radiocontrast nephropathy, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14:5-13, 1999.

23. Gerlach A.T., Pickworth K.K., Contrast medium-induced nephrotoxicity; pathophysiology and prevention, *Aktuelle Radiol.*, 7(4):189-92, 1997.
24. Ghani A.A., Tohamy K.Y., Risk score for contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention, *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 20(2) : 240-5, 2009.
25. Gupta R.K., Kapoor A., Tewari S., Captopril for preventing of contrast induced nephropathy in diabetic patients, A randomised study, *Indian Heart J.*, 51:521-526, 1999.
26. Harris K.G., Smith T.P., Cragg A.H., Lemke J.H., Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: Ionic versus nonionic agents, *Radiology*, 179:849-852, 1991.
27. Heinrich M.C., Haberle L., Müller V., Bautz W., Uder M., Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with non-ionic low-osmolar contrast media: Meta-analysis of randomized controlled trials, *Radiology*, 250(1): 68-86, 2009.
28. Heller C.A., Knapp J., Halliday J., Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity, *Med. J. Aust.*, 155(5):329-332, 1991.
29. Heyman S.N., Reichman J., Brezis M., Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: A role for meduller hypoxia, *Invest. Radiol.*, 34(11):685-91, 1999.
30. Hou S.H., Bushinsky D.A., Wish J.B., Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study, *Am. J. Med.*, 74:243-8, 1983.
31. Huber W., Ilgman K., Page M., Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: Controlled, randomized, double-blinded study, *Radiology*, 223: 772-9, 2002.
32. Jo S.H., Koo B.K., Park J.S., Kang H.J., Kim Y.J., N-acetylcysteine versus ascorbic acid for preventing contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study-a prospective randomized controlled trial, *Am. Heart J.*, 157(3): 576-83, 2009.

33. Katholi R.E., Taylor G.J., Woods W.T., Nephrotoxicity of nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: A prospective double-blind randomized comparison in human beings, *Radiology*, 186:183-187, 1993.
34. Katzberg R.W., Lamba R., Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction?, *Radiol. Clin. N. Am.*, 47:789-800, 2009.
35. Katzberg R.W., Barrett B.J., Risk of iodinated contrast material-induced nephropathy with intravenous administration, *Radiology*, 243:622-628, 2007.
36. Keeley E.C., Grines C.L., Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: A prospective evaluation in 1000 cases, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 32:1861-1865, 1998.
37. Khanal S., Attalah N., Smith D.E., Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: An analysis of contemporary percutaneous interventions, *Am. J. Med.*, 118: 843-849, 2005.
38. Kolehmainen H., Soiva M., Comparison of xenetix 300 and visipaque 320 in patients with renal failure (abstract), Presented at the European Society of Urogenital Radiology Congress, Uppsala, Sweden, September 4-7, 2003.
39. Kuhn M.J., Chen N., Sahani D.V., The PREDICT study: A randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low or isoosmolar contrast agent exposure, *Am. J. Roentgenol*, 181:151-7, 2008.
40. Langner S., Stumpe S., No increased risk for contrast-induced nephropathy after multiple CT perfusion studies of the brain with a nonionic, dimeric, iso-osmolal contrast medium, *Am. J. Neuroradiol*, 29:1525-29, sep. 2008.
41. Lee P.T., Chou K.J., Fang H.C., Preventing contrast-induced nephropathy in patients with baseline renal dysfunction undergoing coronary angiography, *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.*, 11(1): 71-8, 2009.

42. Levey E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I., The effect of acute renal failure on mortality, *JAMA*, 275:1489-94, 1996.
43. Lindholt J.S., Radiocontrast induced nephropathy, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 25:296-304, 2003.
44. Lufft V., Hoogestraat-Lufft L., Fels L.M., Contrast media nephropathy: Intravenous CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography in renal artery stenosis, *Am. J. Kidney Dis.*, 40(2):236-242, 2002.
45. Mehra M.R., Sharif K., Bode F.R., Radiocontrast-induced nephropathy, *PostGraduate Med.*, 92(8):215-23, 1992.
46. Mehran R., Aymong E., Dangas G., A risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41(Supplement A):37A, 2003.
47. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V., Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate, *JAMA*, 291:2328-34, 2004.
48. Moore R.D., Steinberg E.P., Powe N.R., Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media, *Radiology*, 182:649-655, 1992.
49. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A., Contrast media induced nephrotoxicity: A consensus report, *Eur. Radiol.*, 9:1602-1613, 1999.
50. Mueller C., Buerkle G., Buettner H.J., Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty, *Arch. Intern. Med.*, 162:329-36, 2002.
51. Najjar M., Hamad A., Salameh M., Agarwal A., Feinfeld D.A., The risk of radiocontrast nephropathy in patients with cirrhosis, *Ren. Fail.*, 24(1): 11-8, 2002.
52. Navaneethan S.D., Singh S., Appasamy S., Wing R.E., Sehgal A.R., Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: A systematic review and meta-analysis, *Am. J. Kidney Dis.*, November, 2008.

53. Newhouse J.H., Kho D., Rao Q.A., Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: Implications for studies of contrast nephrotoxicity, *Am. J. Roentgenol*, 191(2): 376-82, 2008.
54. Nikolsky E., Mehran R., Hydration protocols to reduce the incidence of contrast-induced nephropathy, *J. Invasive Cardiol.*, 20 (10): 520-38, 2008.
55. Nguyen S.A., Suranyi P., Ravenel J.G., Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: Effect on kidney function, *Radiology*, 248:97-113, 2008.
56. Pakfetrat M., Nikoo M.H., Malekmakan L., Tabandeh M., Roozbeh J., A comparison of sodium bicarbonate infusion versus normal saline infusion and its combination with oral acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized, double-blind trial, *Int. Urol. Nephrol.*, January, 2009.
57. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.J., Radiocontrast induced renal failure in diabetes mellitus and in patients with pre-existing renal failure, *N. Engl. J. Med.*, 320: 143-149, 1989.
58. Quader M.A., Sawmiller C., Sumpio B.A., Contrast-induced nephropathy: Review of incidence and pathophysiology, *Ann. Vasc. Surg.*, 12(6): 612-20, 1998.
59. Ramirez G., O'Neill W.M., Lambert R., Cholesterol embolization: A complication of angiography, *Arch. Intern. Med.*, 138:1430-1432, 1978.
60. Rosovsky M.A., Rusinek H., Berenstein A., High dose Administration of nonionic contrast media: A retrospective review, *Radiology*, 200: 119-122, 1996.
61. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L., Nephrotoxicity of ionic and non ionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The iohexol cooperative study, *Kidney Int.*, 47:254-61, 1995.

62. Schwab S.J., Hlatky M.A., Pieper K.S., Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and ionic radiographic contrast agent, *N. Engl. J. Med.*, 320:149-53, 1989.
63. Sketch M.H. Jr., Whelton A., Schollmayer E., Koch J.A., Bernink P.J., Woltering F., Brinker J., Prevention of contrast media induced renal dysfunction with prostaglandin E1: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Am. J. Ther.*, 8(3):155-62, 2001.
64. Solomon R., Werner C., Mann D., Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents, *N. Eng. J. Med.*, 331: 1416-20, 1994.
65. Stevens M.A., McCullough P.A., Tobin K.J., A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: Result of PRINCE Study, Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 33:403-11, 1999.
66. Stone G.W., Mc Cullough P.A., Tumlin J.A., Fenoldopam mesylate for prevention of contrast induced nephropathy: A randomized controlled trial , *JAMA* , 290: 2284 91, 2003.
67. Taylor A.J., Hotchkiss D., Morse R.W., Mc Cabe J., PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: A randomized trial of in patient vs out patient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction, *Chest*, 114: 1570-4, 1998.
68. Ten Dam M.A., Wetzels J.F., Toxicity of contrast media: An uptade, *Net.Jo.Med.*, Vol 66:10, 2008.
69. Tepel M., Van der Giet M., Schwarzfeld C., Prevention of radiographic contrast agent induced reductions in renal function by acetylcysteine, *N. Engl. J. Med.*, 343:180-184, 2000.
70. Thomsen H.S., Morcos S.K., Earley C.M., The ACTIVE trial: Comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography , *Invest. Radiol.*, 43;170-8 , 2008.

71. Thomsen H.S., Morcos S.K., Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high risk patients undergoing MDCT, A pooled analysis of two randomized trials, Euro. Radiol., 19(4):891-7, 2009.
72. Toprak Ö., Cirit M., Bayata S. ve ark., Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi arasında ilişki var mıdır ?, T. Klin. Tıp Bil. Derg., 23:104-107, 2003.
73. Toprak Ö., Cirit M., Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi üzerindeki etkisinin araştırılması, Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 3:98-103, 2003.
74. Tumlin J.A., Wang A., Murray P.T., Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: A pilot trial in the prevention of contrast nephropathy, Am. Heart J., 143:894-903, 2002.
75. Wang Y.X.J., Jia Y.F., Chen K.M., Radiographic contrast media induced nephropathy: Experimental observations and protective effect of calcium channel blockers, Br. J. Radiol., 74: 1103-8, 2001.
76. Weinstein J.M., Heyman S., Brezis M., Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy, Nephron, 62: 413-5, 1992.
77. Weisbord S.D., Mor M.K., Prevention, incidence and outcomes of contrast-induced acute kidney injury, Arch. Intern. Med., 168(12): 1325-1332, 2008.
78. Weisbord S.D., Mor M.K., Resnick A.L., Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography, Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 3:1274-81, 2008.
79. Workman R.J., Shaff M.I., Jackson R.V., Diggs J., Frazer M.G., Briscoe C., Relationship of renal hemodynamics and functional changes following intravascular contrast to renin angiotensin system and renal prostacyclin in the dog, Invest. Radiol., 18:160-66, 1983.