

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KONTRAST NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA
NGAL'İN YERİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Şahin LAÇİN**

İSTANBUL-2012

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KONTRAST NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA
NGAL'İN YERİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Uzmanlık Tezi
Dr. ŞAHİN LAÇIN**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. SEYİT MEHMET KAYACAN

İSTANBUL-2012

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da referanslar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Şahin LAÇİN

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan eski Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kerim Güler, yeni Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şükrü Palandüz'e ve tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Seyit Mehmet Kayacan'a ve tez çalışmam sırasında bana büyük destek ve katkıları olan Prof.Dr. Vakur Azmi Akkaya`ya, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Merkez Biyokimya Bilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Nihal Salmayenli'ye teşekkür ederim.

Tıp Fakültesi öğrenciliğimin kliniğe giriş döneminden asistanlığımın sonuna kadar yetişmemde ve iç hastalıkları asistanlığını seçmemde belirleyici etken olan ve bana aktardığı eşsiz deneyimleriyle hekimlik yaşamımda büyük yeri olacak olan değerli hocamız sayın Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu'na teşekkür ederim.

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Kenan Çağlayan, Tuncay Şahutoğlu, Muharrem Müftüoğlu, Kadri Atay, Yusuf Kayar, Ömer Ekinci, Ahmet Yaşar Çizgici, Emre Yılmaz, Hasan Tahsin Özpolat, Fevzi Necati Aşar, Semra Ertan, Hülya Doğru, Ömer Kaya ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma ayrıca hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Tanımaktan onur duyduğum bana her zaman, her konuda beni destekte bulunan ve değerli deneyimlerini aktaran sevgili abim Uz.Dr. Murat Köse`ye teşekkür ederim.

Benim tıp öğrenciliğimin ilk gününden bugüne kadar bilimsel ve sosyal anlamda gelişmeme eşsiz katkıları olan ve inanılmaz empati duygusu ile bana annelik yapan, saygıdeğer hocam Prof.Dr. Yıldız Tümerdem e sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin istatistik bölümünün hazırlanmasında bana büyük yardımları olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk sağlığı AD öğretim üyesi sayın Doc.Dr. Yaşar Keskin ve mesai arkadaşlarına çok teşekkür ederim.

Eğitimim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer anneme, babama, ağabeyim A.Hamit Laçın'e, sevgili eşim Güzide Laçın'e ve bütün aileme ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Şahin LAÇIN

ÖZET

Giriş: Birçok nedenden dolayı her yıl milyonlarca birey kontrastlı görüntüleme işlemleri yaptırmak durumunda kalmaktadır. Bunun sonucunda bireylerin önemli bir kısmında bu kontrast maddeye bağlı nefropati (KMN) gelişmektedir. Bu nefropati sonucu hastanede yatış süresi uzamakta, son dönem böbrek yetersizliğine gidiş artmakta ve en önemlisi hastane mortalitesi de yükselmektedir.

Amaç: Erken tanısı bu denli önem arz eden kontrast madde nefropatisi için ölçülebilir, düşük maliyetli ve diğer göstergelerden daha önce yükselen değer arama çalışmaları gün geçtikçe artmaktadır. Bundan dolayı bu çalışmamızda istenilen bir gösterge olarak umut vaadeden NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)'in kontrast madde nefropatisinin erken tanısında kreatinin ve sistatin C'ye üstünlüğünü göstermek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2011 ve Haziran 2011 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye polikliniğinde görülen ve herhangi bir nedenle intravenöz kontrastlı BT endikasyonu oluşan 21 hasta dahil edildi. Hastaların 11'inde eGFR 90 ml/dk'nin üstünde (%52,3), 10'unda ise eGFR 90-60 ml/dk arasında (%47,7) saptandı ve buna göre gruplandırma yapıldı. Hastaların hepsine düşük osmolar (500-700 mOsm/kg) İohexol (Omnipaque) (viskosite:6.3, ionisite:300) 50-100 ml kadar intravenöz yoldan verildi. Hastaların kontrast maruziyeti olmadan alınan 0. saat kanı ve kontrast madde maruziyetinden sonraki ardışık 4., 24., 48. ve 72. saat kanları alındı. Hastalardan alınan serum örnekleri santrifüj edildikten sonra özel koşullarda (-20 °C ve altında) çalışılana kadar muhafaza edildi. Alınan örneklerden 0., 24., 48., 72. saatlerde kreatinin, sistatin-C, NGAL çalışıldı. Ek olarak 0. saatte LDL, HbA1c, CRP de çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 21 hastanın 2'sinde (%9,2) kontrast madde nefropatisi gelişti. Kontrast madde nefropatisi gelişen hastanın ikisinden biri eGFR değeri 60-90 ml/dk arasında diğeri ise eGFR değeri >90 ml/dk olan gruptandı. Gruplarda eGFR >90ml/dak olanlarda ortalamalar olarak (ort ±ss) yaş: 52.8±8.9, VKİ (vücut kütle indeksi): 30.3±5.8, HbA1c: %6,1±1.3, LDL: 128.5±39,5 mg/dl, CRP: 16.03±33,81 mg/l ve kadın-erkek oranı (k/e) 2:1 saptandı. eGFR düzeyi 60-90 ml/dk olanlarda ise yaş: 61.7±5.9, VKİ: 26.9±4.04, HbA1c: 5.9±0.92, LDL: 123.7±37.2, CRP: 12.6±12.9 ve kadın/erkek oranı: 1:1 saptandı. Kontrast nefropatisi gelişen bireylerin NGAL düzeyleri ile gelişmeyenlerin NGAL düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni kontrast nefropatisi gelişen bireylerin nefropati kriterlerinin RIFLE ve AKI kriterlerine uymaması, ayrıca çalışmaya alınan bireylerin eGFR

düzeylelerinin 60 ml/dk üstünde olmasıdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda da zaten asıl kontrast madde nefropati riski taşıyan bireylelerin eGFR düzeylelerinin 60 ml/dk altında olmasıdır.

Sonuç: Çalışmamızda kontrast nefropatısı gelişen bireyleler ile gelişmeyen bireyleler arasında serum NGAL düzeylelerinde her ne kadar anlamlı bir yükselme olmasa da bir çok büyük çalışmada NGAL'in erkenden anlamlı serum değerine ulaştığı saptanmıştır. eGFR düzeyi 60 ml/dk'den yüksek olan bireylelerde bu sınırlı olabilir. Ancak bu sonucu daha net ifade edebilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: NGAL, KMN, sistatin C, kreatinin, eGFR



The role of NGAL in the early detection of contrast media induced nephropathy

SUMMARY

Background: A large number of patients undergo contrast imaging for various medical reasons. Therefore, contrast-induced nephropathy (CIN) is commonly encountered in medical practice. This entity is associated with an increased risk of morbidity and mortality.

Aim: The diagnosis of CIN is usually evident with the increase in serum creatinine 48 to 72 hours after contrast infusion. There is a need for a fast, simple, and reliable biomarker for earlier detection. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) has been shown to be a promising biomarker for early detection of renal failure, hence we aimed to investigate the role of this test in the diagnosis of CIN and to compare it with conventional tests, cystatin C, and serum creatinine.

Methods: Patients who had a baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 60 – 90 ml/minute or > 90 ml/minute according to Cockcroft-Gault formula and underwent computed tomography imaging with contrast media injection due to various clinical indications at Outpatient Unit of General Internal Medicine, Istanbul Faculty of Medicine were recruited. All participants gave informed consent. Contrast imaging was carried out by administering iohexol, a low osmolar nonionic contrast medium (viscosity: 6.3 ionicity:300) at a volume of approximately 50-100 ml intravenously for each patient. Serum samples at baseline and at 4th, 24th, 48th, and 72nd hours were collected and stored at minus 20o C. Serum creatinine, cystatin C and NGAL levels were measured. Baseline low-density lipoprotein (LDL), HbA1c, and C reactive protein (CRP) levels were also measured, and multivariate analyses were performed.

Results: A total of 21 patients were included; 11 (52.3 %) of them had an eGFR of > 90 ml/min, while 10 (47.7 %) patients had an eGFR between 60 and 90 ml/min initially. CIN developed in 2 patients (9.2%); one patient had baseline eGFR> 90 ml/min, while the other patient's baseline eGFR was in the range of 60-90 ml/min. Baseline NGAL levels were slightly higher in patients who developed CIN, however, it did not show a trend towards an increase throughout follow-up.

Conclusion: Despite the fact that the number of patients included in this study was very low to identify any statistical difference, in contrast to previous reports we did not measure an increase in the levels of NGAL in patients who developed CIN, surprisingly. This result could

be due to higher baseline eGFR levels than other studies, thus we suggest that a study with a greater number of patients including those with < 60 ml/min and > 60 ml/min baseline eGFR might be useful to clarify this issue.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLO VE ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	VI
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	13
2.1 Kontrast madde nefropatisi tanımı ve patofizyolojisi.....	13
2.2 Kontrast madde nefropatisi etiyoloji ve insidansı.....	15
2.3 Kontrast madde nefropatisi ile kreatinin klirensi arasındaki ilişki.	19
2.4 Kontrast nefropatisi ve yaş arasındaki ilişki.....	21
2.5 Kontrast nefropatisi ve hipertansiyon arasındaki ilişki.....	24
2.6 Kontrast nefropatisi ve diyabetes mellitus arasındaki ilişki.....	24
2.7 Kontrast nefropatisi ve diğer risk faktörleri.....	26
2.8 Kontrast madde nefropatisi ile kontrast madde türü ve miktarı arasındaki ilişki	26

2.9 Kontrast madde nefropatisinin tedavi ve profilaksisi.....	29
2.10 NGAL (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin)	29
3 MATERYAL VE METOD.....	31
3.1 Hastalar ve takip.....	31
3.2 Metod	32
4 BULGULAR.....	33
5 TARTIŞMA.....	45
KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR

- NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
- ABH: Akut böbrek hasarı
- BT : Bilgisayarlı Tomografi
- dak.: Dakika
- m² : Metrekare
- mg : Miligram
- KKY: Konjestif kalp yetersizliği
- HT: Hipertansiyon
- MDRD: Modification diet in Renal Disease
- DM : Diyabet mellitusi
- NAC : N- asetilsistein
- eGFH : Hesaplanan glomerül filtrasyon hızı
- GFH : Glomerül filtrasyon hızı
- İV : İntravenöz
- KBH : Kronik böbrek hastalığı
- kg : Kilogram
- KKY : Konjestif kalp yetmezliği
- KM : Kontrast madde
- KMN : Kontrast madde nefropatisi
- l : Litre
- ml : Mililitre
- mOsmol : Miliozmol
- NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- RIFLE : Böbrek disfonksiyon riski, böbrek hasarı, böbrek fonksiyon yetersizliği, böbrek fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek hastalığı
- VKİ: Vücut Kütle İndeksi
- CCr: Kreatinin klirensi
- AKIN: Akut Kidney Injury Network
- BUN: Blood Urea Nitrogen
- CIN: Contrast Induced Nephropathy

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil-1: Kontrast madde nefropatisinin patogenezi

Şekil-2: Serum kreatinin, kreatinin klirensi ve yaş ile ilişkisi

Şekil-3: Diyabetli ve Diyabetsiz bireylerde kreatinin klirensine göre AKI gelişme riskinin karşılaştırılması

Şekil-4: Kontrast madde değişimi ile kronik böbrek hastalığı ve diyabet birlikteliğinin kontrast madde nefropati gelişim sıklığı arasındaki ilişki

Şekil-5: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde NGAL'in değerlerindeki değişim grafiği

Şekil-6: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde Kreatinin'in değerlerindeki değişim grafiği

Şekil-7: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde sistatin C'nin değerlerindeki değişim grafiği

TABLULARIN LİSTESİ

Tablo-1: Kontrast madde nefropatisi risk faktörleri

Tablo-2: Klinikte sık kullanılan kontrast maddelerin özellikleri

Tablo-3: Kontrast madde ile ilgili risk faktörler

Tablo-4: Glomerüler filtrasyon hızına göre grupların genel karakteristik özellikleri

Tablo-5: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerin genel karakteristik özellikleri

Tablo-6: NGAL'in GFR değerine göre değişimi

Tablo-7: Kreatinin'in GFR değerine göre değişimi

Tablo-8: Sistatin C'nin GFR değerine göre değişimi

Tablo-9: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde NGAL'in değerlerindeki değişimin karşılaştırılması

Tablo-10: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde kreatinin'in değerlerindeki değişimin karşılaştırılması

Tablo-11: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde Sistatin C'nin değerlerindeki değişimin karşılaştırılması

1.GİRİŞ

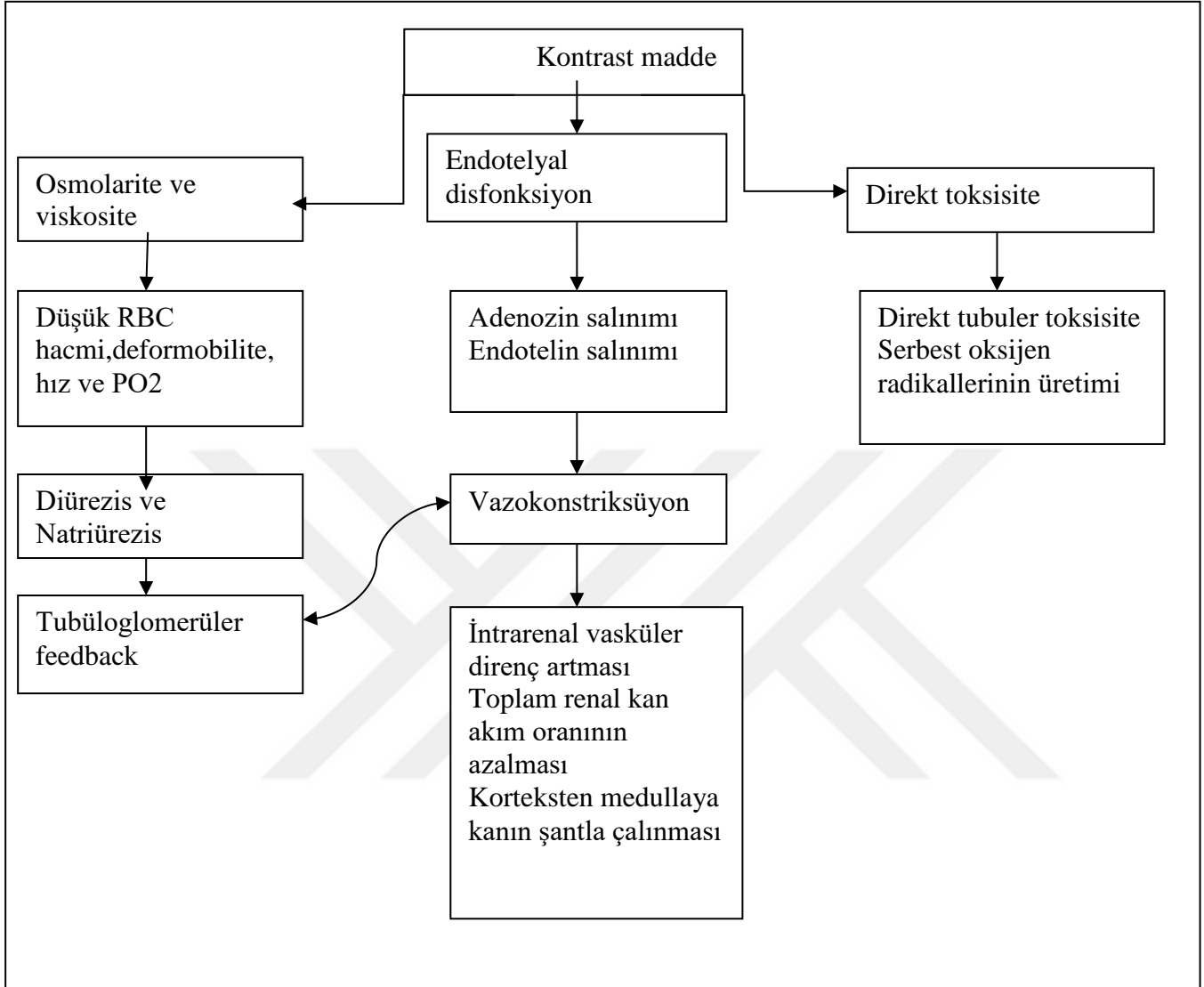
Kontrast madde nefropatisi hastanede gelişen nefropati nedenlerinin üçüncü en sık nedenidir (1). KMN daha çok hastaneye yatış ve hastanede kalış süresi ile hem de yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (2). Tanı amaçlı iyotlu kontrast madde (KM) kullanımı son yıllarda belirgin bir oranda artmıştır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 60 milyon olguda KM kullanılmaktadır (3). Kontrast madde nefropatisi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrastlı görüntüleme yapılanların %15'ine yakınında gelişebilmektedir. Kontrast nefropatisi insidansı özellikle GFR 60ml/dk altında olduğunda daha da artmaktadır (4). Serum kreatinin düzeyi kontrast nefropati insidansı ile ilişkilidir. Bu insidans serum kreatinin düzeyi <1.5mg/dl olanlarda %1,8-%2 ama serum kreatinin düzeyi>2.5mg/dl olanlarda %20-%21 arasında değişmektedir (5). Bu hastalarında %0,5 ile %12 sinin hemodiyaliz ihtiyacı gelişebilmektedir (1, 6, 7, 8, 9). Oluşan vakaların yarısına yakını koroner anjiyografi yapılan hastalardan oluşmaktadır (10). Kontrast madde nefropatisinin bir sonucu olarak son dönem böbrek yetersizliğine gidiş hızlanmaktadır (1). Kontrast madde nefropatisi çoğunlukla nonoligürik, geriye dönüşümlüdür ve genellikle kontrast madde maruziyetinden sonraki 14 günlük süre içinde tam iyileşme ile sonuçlanır (11,12).

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kontrast madde nefropatisi tanımı ve patofizyolojisi

Böbrek fonksiyonunun kreatinin klirensine göre sınıflandırmasını National Kidney Foundation (NKF) şöyle yapmıştır. Kreatinin klirensi, >90 ml/dk normal böbrek fonksiyonu, 60-89 ml/dk arası hafif böbrek yetersizliği, 30-59 ml/dk arası orta böbrek yetersizliği ve <30ml/dak olması ağır böbrek yetersizliği anlamına gelir (16). Akut böbrek yetersizliğinde olduğu gibi hastanede yatış süresinin uzaması ve morbidite ve mortalite ile yakın ilişkisi vardır (20). Kontrast madde nefropatisi, 48 saat içinde yetişkin hastalarda kreatinin bazal değerinin %25'inden fazla artması veya 0.5 mg/dl artış olması, çocuklarda %50'den fazla artış olması olarak tanımlanır. Kontrast nefropatisinin gelişim patofizyolojisi kontrast madde verildikten sonra gelişen vazokonstrüksiyona bağlı GFR'de azalmadır. Ancak hayvan deneylerinde vazokonstrüksiyonun tek başına GFR'deki azalmayı açıklamadığı saptanmıştır. Kontrast madde tatbiki sırasında endojen vazodilatörlerin salınımı inhibe olmaktadır (63). İntrarenal arteriyel sistemin özellikleri ile eşsiz olması kontrast maddeye karşı daha hassas bırakıyor. Renal medüller kan akımı düşük viskositeye sahiptir. Kontrast madde verilmesinden sonra bu viskosite artar veya dolaylı etkiyerek önce tubuler sıvının viskositesini artırır, bu da tubulointerstisyel basıncı artırır. Bu basınç artışı sonrasında medüller kan akım miktarı azalır (64). Hayvan deneylerinde hiperosmolar kontrast maddelerin plazma viskositesini artırmasıyla kırmızı kan hücrelerinin deforme olmasını, akım hızını ve oksijen gerekliliğini azaltarak agregasyonu artırdığı saptanmıştır (65, 66). Ayrıca kontrast maddenin renal tubüller üzerine direkt toksik etkisi de bulunmaktadır. Kontrast madde maruziyetinden sonra tubuler epitel hücreleri hasar işaretleri gösterir, bunlar hücre içi ve membran protein kaybı, proksimal tubüllerde diffüz ve fokal sitoplazmik vakuolizasyon görülmektedir (27). Ek rolü olduğu düşünülen faktörler ise iskemik hasar durumunda reaktif oksijen türlerinin ve toksik hasarın tubül ve endotelial hücrelere zarar verdiği düşünülüyor (27).

Şekil-1: Kontrast madde nefropatisinin patogenezi (62).



2.2 Kontrast madde nefropatisi etiyoloji ve insidansı

Kontrast madde nefropatisi insidansı özellikle GFR 60 ml/dk altında olduğunda daha da artmaktadır (4). Hastalarda kontrast nefropatisi gelişmesini etkileyen risk faktörleri olarak diyabetes mellitus, hipotansiyon, konjestif kalp yetersizliği, dehidratasyon, anemi ve verilen kontrast maddenin cinsidir. Yeni son yapılan çalışmalarda dolaylı kanıtlar yolu ile ileri yaş kontrast nefropatisi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiş (29-31). Ancak bu konu hakkında genel bir görüş birliği yoktur. İleri yaşlarda kontrast nefropati gelişme sıklığının artması tıp literatürlerinde yaşa bağlı gelişen panvaskülopati ve nefroanjioskleroza bağlı olduğu belirtiliyor (32). Yaşlılarda kas kütlesi azaldığından kas yıkım ürünü olan kreatinin miktarı da azalmaktadır. Dolayısıyla yaşlılarda serum kreatinin düzeyi güvenilir bir gösterge değildir. Bu tür hastalarda serum kreatinin düzeyi normal olsa bile eGFR düşük olabilir (4) (Tablo-1).

Serum kreatinin düzeyi kontrast nefropati insidansı ile ilişkilidir. Bu insidans serum kreatinin düzeyi <1.5mg/dl olanlarda %1.8-%2 ama serum kreatinin düzeyi >2.5mg/dl olanlarda %20-%21 arasında değişmektedir (34). Bu hastalarında %0.5 ile %12'sinin hemodiyaliz ihtiyacı gelişebilmektedir (1, 6, 7, 8, 9). Oluşan vakaların yarısına yakını koroner anjiyografi yapılan hastalardan oluşmaktadır (10). Bunun bir sonucu olarak son dönem böbrek yetersizliğine gidiş hızlanmaktadır (1).

Kontrast nefropatisinin gelişiminde bireye bağlı risk faktörleri Tablo-1 de gösterildiği gibidir.

Tablo-1: Kontrast madde nefropatisi risk faktörleri

Hasta ile ilgili risk faktörleri

1. Kronik böbrek hastalığı (KBY) (eGFR<60ml/dakika)
2. Diyabetes Mellitus (DM),
3. Konjestif Kalp Yetersizliği (KKY),
4. İntraaortik balon pompası,
5. Acil girişim yapılan hasta,
6. 70 yaşından büyük hasta,
7. Hipertansiyon(HT),
8. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <% 40,
9. Düşük hemotokrit,
10. Hipotansiyon,
11. Dehidratasyon

(62)

Tablo-2: Klinikte sık kullanılan radyokontrast maddelerin özellikleri ve karşılaştırılması.

Tip ve osmolalite	isim(ticari isim)	Viskosite 37 C de CPS	İodine içeriği
Yüksek osmolar >12.000mOsm/kg	Diatrizoate meglumine(Gastrograffin)	5.0	306
	İothalamate sodium(Glofil)	2.75	325
Düşük osmolar 500-700mOsm/kg	İoxaglate meglumine (Hexabrix)	7.5	320
	İoxaglate sodium (Hexabrix)	7.5	320
	İohexol (Omnipaque)	6.3	300
	İoversol (Optiray)	5.5	300
	İopamidol (İsovue)	4.7	300
	İopromide (Ultravist)	4.6	300
İzo-osmolar (300 mOsm/kg)	İodixanol(Visipaque)	11.4	320
	İotrolan (İsovist)	8.1	300

2.3 Kontrast madde nefropatisi ile kreatinin klirensi arasındaki ilişki

Kontrast madde nefropatisi gelişim süreci içinde kreatinin değerinin glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü yeterince yansıtmadığına inanılır. Hatta anlamlı nefropati varlığında bile kreatinin değeri normal aralıklarda olabilir. Kreatininin yaş, cinsiyet ve ağırlıktan etkilenmesi bu göstergenin güvenilirliğini azaltır. Kreatinin klirensi ise glomerüler filtrasyon oranını gösteren güvenilir bir değerdir. Bu değer 24 saatlik idrar toplanması veya çeşitli formüllerle elde edilebilir. Bu formüller Cockcroft-Gault ve The Modification diet in Renal Disease (MDRD) formülleridir. eGFR'nin hesaplanması aslında inülin ile daha ideale yakın olsa da pratik olarak çeşitli zorluklarından dolayı tercih edilmiyor (35). Aslında 24 saatlik idrar toplamaya dayalı eGFR hesaplanması sistemide yapılabilir ancak aşırı zaman alması, uygulanması zor ve doğru toplanması açısından da çeşitli zorlukları olması nedeniyle tercih edilmiyor. Bu sistemin uygulanması durumunda formül:

$$cl = \frac{[cr]_u \times V_u}{[cr]_s}$$

Burada cI: kreatinin klirensi (ml/dakika), (cr)_u: günlük idrar kreatinin konsantrasyonu, V_u: günlük idrar miktarı, (cr)_s: günlük serum kreatinin konsantrasyonu

Bir diğer formül ise Cockcroft-Gault formülüdür (36).

$$cl = \frac{(140 - a) \times bw}{72 \times [cr]_s}$$

Bu formülde cI: kreatinin klirensi, a: yaş, bw: vücut ağırlığı, (cr)_s: serum kreatinin konsantrasyonu, ayrıca kadınlar için doğrulama faktörü olarak x0.85 kullanılmaktadır (28).

Bir diğer formül MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)'dir (37).

Kısaltılmış hali:

$$eGFR = 186 \times [cr]_s^{-1.154} \times a^{-0.203}$$

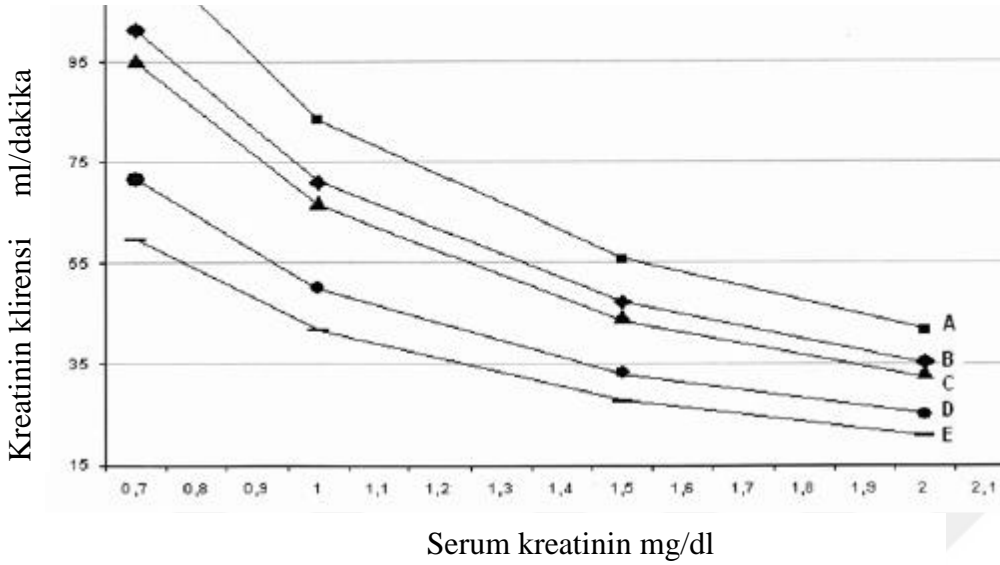
eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon oranı (ml/dakika/1.73m²), (cr)_s: serum kreatinin konsantrasyonu (mg/dl), a: yaş (x0.74 kadınlar için düzeltme faktörü, x1.21 Afrikan-amerikan ırktan gelenler için düzeltme faktörü (28)

Ayrıntılıhali;

$$\text{GFR (mL/min per 1.73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{SCr (mg/dL)} (\exp [-1.154]) \times \text{Age (exp}[-0.203]) \times (0.742 \text{ if female}) \times 1.21 \text{ (if black)} \quad (62)$$

Son dönemdeki metaanalizler de sistatin C'nin GFR'yi hesaplamada kreatinine bariz üstün olduğu belirtilmiştir (38). Bunun nedeni sistatin C nin 13 kd ağırlığında, bütün çekirdekli hücreler tarafından devamlı üretilmesi ve ekstrarenal atılımı minimal olmasına bağlanır. Sistatin C'nin serumda yükselmesi GFR 80 ml/dk'nin altına düştüğünde başlar. Tüm bu pozitif özelliklere rağmen yaşlı popülasyonda sistatin C için yeteri kadar çalışma olmadığından kullanımı sınırlı kalmıştır (38).

Şekil-2: Serum kreatinin, kreatinin klirensi ve yaş ile ilişkisi



A =Erkek ,60 kilo ağırlığında,40 yaşında. B=Kadın,60 kilo ağırlığında,40 yaşında. C=Erkek,60 kilo ağırlığında,60 yaşında D=Erkek,60 kilo ağırlığında,80 yaşında. E=Erkek ,60 kilo ağırlığında,90 yaşında (28)

2.4 Kontrast nefropatisi ve yaş arasındaki ilişki

eGFR'nin yaşla birlikte azaldığı bilinen bir gerçektir. Renal fonksiyonları 40 yaşından sonra her yıl 1ml/dakika/yıl düzeyinde azalır. Bu durum böbreklere gelen toplam böbrek kan akımı ve toplam plazma oranında azalma ile ilişkilidir. Bu azalma her dekat için yaklaşık %10 kadardır (39). Çeşitli hipotezlerde değinilmiş olan böbrekte yaşlanma durumunun glomeruler hemodinami ve sentez ve yıkım arasındaki dengesizlikten dolayı glomerulosklerozis geliştiğidir (40). Yaşlanma ile beraber interstisyel ve glomeruler skleroz gelişir ve muntazam bir şekilde nefron ünitesi hakim ve kütlesi azalır (41), bu şekilde her iki böbreğin ağırlık ve hacmi azalır. Mikroskopik olarak böbrek glomerül sayısında bunlara paralel olarak azalır, özellikle korteksteki glomerul sayısı etkilenir. Glomeruldeki diğer değişiklik ise glomerul bazal membranda kalınlaşma ve hyaline dejenerasyonudur (42). Bunun sonucunda glomeruler pabuçların lobülasyonunda kayıp ve filtreleme yüzey kaybı oluşur. Bunlara ilaveten mezangiyal hücre sayısı artar ve bu artış neticesinde mezangiyal doku artışı olur bu 40 yaşlarında %8-%10 ve seksenli yaşlarda ise %10-%15 arasındadır (43). Vasküler değişiklikler ise arkuat arterlerin açılanması, düzensizleşmesi ve interlobular ve intalobüler damarlarda skleroz, sivrileşme ve

tortulanma oluşmasıdır (44). Glomerulosklerozis sonucu afferent ve efferent arterioller arası şant oluşabilir, bu da korteksteki glomerullardan göreceli olarak kan akım miktarı korunmuş jukstameduller glomerullere kan akımına neden olur. Bu durum glomeruler arteriol olarak adlandırılır (44). Sonuçta renal tübüllerinde böbrek boyut ve kütlesi ile ilişkili olduğu biliniyor. Yaşlanma ile beraber proksimal tübul sayısında azalma ve her bir tübul boyunda kısalma olması beklenir. Bu durumda tubuler yapılar azalmış ve dağınık düzende görülür (42). Ekstrasellüler matriks artışı glomeruloskleroz ve tubuler atrofi oluşur. Ekstrasellüler matriks protein depolanmasının artışının trombospondin, laminin ve fibronektin birikiminden dolayıdır (43). İntraglomerüler kapiler kan akım oranı ve hidrolik basınç vazokonstriktör ve vazodilatatör mediyatörler arasındaki denge sayesinde belli seviyede tutulur (27). Glomerül sayısındaki azalma kapiler kan akım oranını artırır ve buna yanıt olarak intrakapiler basınç artar. Yaşlanma ile beraber oluşan glomerulosklerozis nedeniyle damar sayısında azalma, geriye kalan nefronlardaki glomerül başına düşen filtrasyon miktarında artma olur. Bunun sonucu olarak yüksek basınç oluşur bu da endotelial hasar, trombosit agregasyonu, trombin üretimi ve sonuç olarak glomerüler hasar gelişir (45). Bunun sonucunda bir çok mediyatör salgılanır, fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve tümör nekroz faktörü (TNF) sonucunda fibroblastların kollajen üretimi ve mezangiyal hücre sklerozu artar (43). Fizyolojik durumlarda yaşlanmış renal yapılardaki bu değişikliklerin klinik karşılığı olmayabilir. Çünkü renal fonksiyolar adaptif mekanizması sayesinde belli bir yere kadar korunur. Ancak fizyolojik olmayan durumlar mesela kontrast madde verilmesi durumunda bu adaptif mekanizma yeterince çalışmayabilir (27). Daha önce de belirtildiği gibi kontrast madde verilmesi sonrası vazokonstriksiyon ile direkt hasar oluşabildiği gibi oluşan serbest oksijen radikalleri yolu ile de oluşabilir (46). Oluşan vazokonstriksiyon sonrası azalan renal perfüzyon ile birlikte daha önceden var olan dehidrasyon iskemik hasarın hızlıca oluşmasına neden olur (27). Nitrik oksit (NO) akut renal fonksiyon bozukluğundan sorumlu bir başka mediyatördür. Çeşitli çalışmalarda NO'nun total böbrek kan akım oranı ve eGFR'yi yaşlılarda gençlerden daha fazla koruduğu saptanmış. Bu da NO'nun yaşlılarda böbrek fonksiyonu açısından daha önemli olduğunu düşündürür (46). Kontrast maddenin direkt olarak hemodinamik değişikliği prostaglandin ve NO sentezi üstünden yaptığı gösterilememiş (46). Son dönemlerde yapılmış bazı çalışmalara göre kontrast maddenin NO sentezinde kullanılan bazı kofaktörlerin tükenmesine neden olduğu söylenmiş (örneğin tetrahidrobiyopterin). Ya da NO sentezinin yapıldığı substratı modifiye ettiği belirtilmiş (örneğin L-Arginin). Veya indükte edilebilen NO sentezi için mRNA transkripsiyonunu inhibe eden nükleer faktör kapp B (NF-kB)'yi etkileyerek yapılabilir (27). Bütün bunlara ek olarak yaşlanma ile birlikte nükleik asitlerde

oluşan bir mutasyon ve bunun sonucunda oksidasyonun artması, glikolizasyon ve glikolizasyon son ürünlerin glomerullerde yaygın etki ile yetersizlik oluşturabilmesidir (27). Çarpıcı bir örnek vermek gerekirse 1999 ile 2000 yıllarında ABD’de yetişkin popülasyonunda yapılmış bir çalışmada yaşlılığın ilerleyici böbrek fonksiyon yetersizliği için diyabetes mellitus, hipertansiyon yokluğunda bile önemli bir faktör olduğu saptanmış (47). Bu çalışmada 65 yaşın üzerindeki grupta diyabetes mellitus ve hipertansiyonun yokluğunda bile böbrek fonksiyonlarındaki azalma %12, bir başkasında %11 olarak saptanmış (47). Çin’de yapılan benzer çalışmada da benzer sonuçlar saptanmış (28). Sağlıklı gönüllülerle yapılmış bir çalışmada da GFR’nin yaşla birlikte azaldığı ve bunun dördüncü dekattan itibaren 0.75/ml/dakika/yıl oranında olduğu saptanmış (48). Böbrek fonksiyonuna hipertansiyon ve kardiyak fonksiyonun etkisinin araştırıldığı bir çalışma sonucunda ise normal tansiyona sahip bireylerde tansiyon ve kardiyak çıkış yükünün azaltılmasının etkisiz olduğu saptanmış ancak yüksek tansiyonlu hastalarda ise böbrek fonksiyonundaki kötüleşme sekiz katına çıkabilmektedir (49).

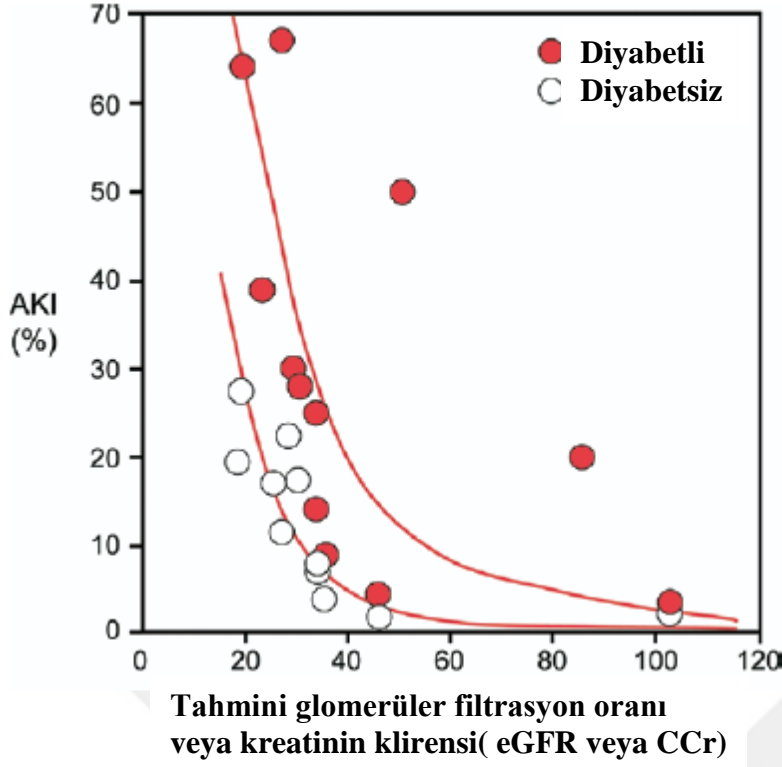
2.5 Kontrast nefropatisi ve hipertansiyon arasındaki ilişki

Son çalışmalarda kontrast madde nefropatisi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlanmış. Koroner anjiyografi yapılan hasta popülasyonlarında hipertansif grup içinde 874 hastanın 17 (%2)'sinde kontrast nefropatisi gelişti buna karşın normotansif olan grupta 509 hastanın iki (%0.4) tanesinde kontrast madde nefropatisi gelişti. Kontrast nefropati gelişim riski açısından hipertansiyon bağımsız bir risk faktörü olarak görünsede kesin olarak kanıtlanmış değil dolayısıyla bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (50). Hipertansif bireyler sıklıkla böbrek damarlarında morfolojik değişiklikler oluşur bu da kontrast madde sırasında oluşan vazospazmın gelişimini kolaylaştırır (43). Hipertansiyonun net etkisinin saptanamamasının nedeni hipertansif hastalarda sıklıkla başka çeşitli hastalıklarının bulunmasıdır (DM, KBY) (28).

2.6 Kontrast nefropatisi ve Diyabetes Mellitus arasındaki ilişki

Normal böbrek fonksiyonuna sahip ve başka bir risk faktrde olmayan diyabetik hastaların sağlıklı bireylerden kontrast madde nefropatisi geliştirme riski açısından farkı yoktur. Hatta bu durum belirgin proteinüri olmadığı sürece diyabetes mellitus kontrast nefropatisi için belirgin bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiş. Ancak hem böbrek fonksiyon bozukluğu hem de diyabeti olan hastalarda sadece böbrek fonksiyon bozukluğu olanlara göre daha yüksek riskli olduğu saptanmış (51). Böbrek fonksiyon bozukluğu yani eGFR ve DM arasındaki ilişkiyi en iyi görebileceğimiz McCullough ve ark.'nın yaptığı çalışma sonrası elde etikleri bazal kreatinin klirensi ve diyabetik olan, olmayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmanın sonuçlarına göre anlayabiliriz. Şekilde de gösterildiği gibi burada proteinürinin olup olmadığı, nefropatinin gelişip gelişmediği, kreatinin klirensinin düzeyi çok önemlidir.

Şekil-3: Diyabetli ve diyabetsiz bireylerde kreatinin klirensine göre AKI gelişme riskinin karşılaştırılması.



AKI (akut böbrek hasarı) kreatinin %25 veya 0.5mg/dl artışı olarak tanımlanmıştır. Ayrıca diyabetli ve diyabetsiz olarak ayrı gösterilmiş (DM olan kapalı ve DM olmayan açık küreler şeklinde). Bu şekil McCullough ve ark. çalışmasından elde edilmiş (1).

2.7 Kontrast nefropatisi ve diğer risk faktörleri

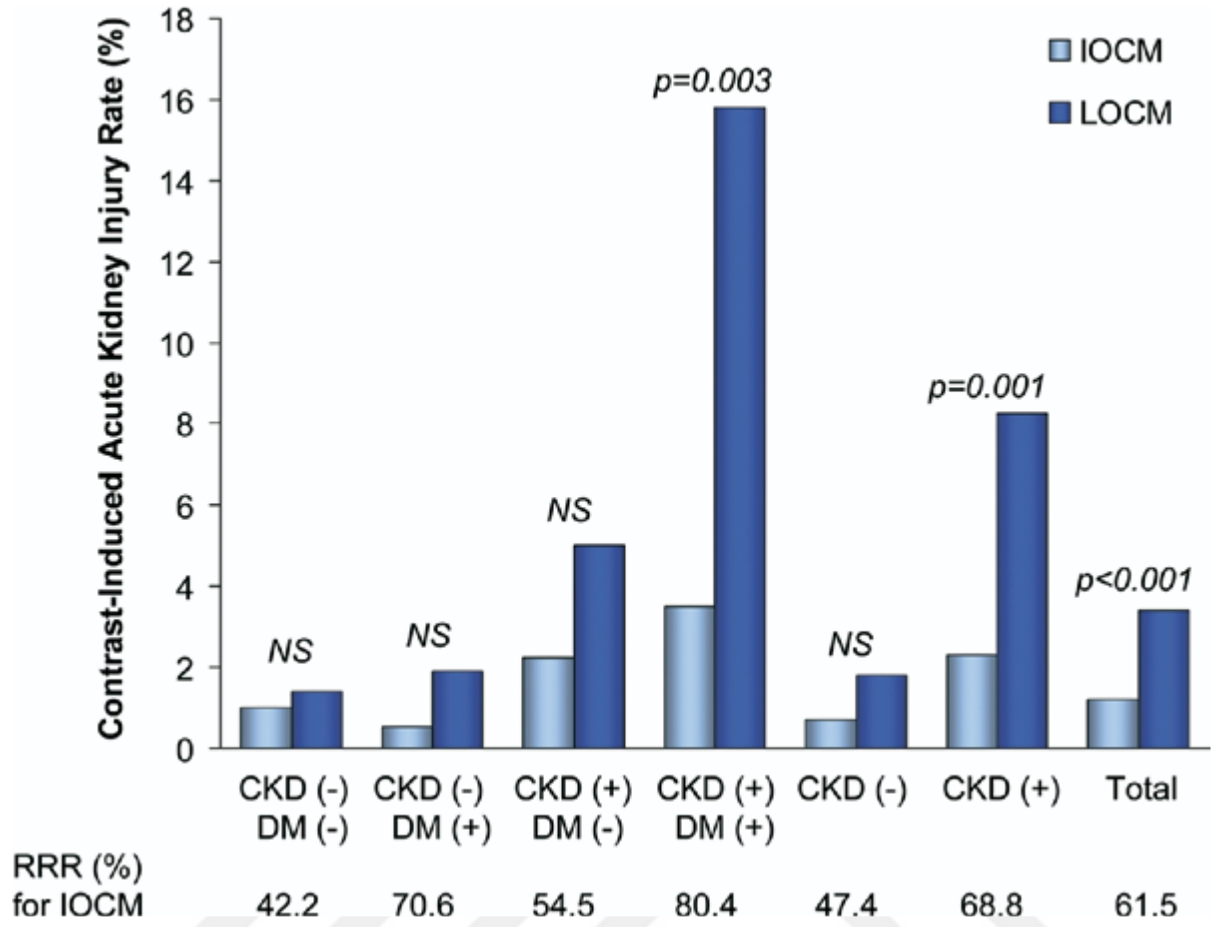
Konjestif kalp yetersizliği düşük ejeksiyon fraksiyonu nedeniyle oluşan düşük renal perfüzyondan dolayı bir risk faktörüdür. Bütün hipotansiyon nedenleri kontrast madde

nefropatisi gelişimi açısından kolaylaştırıcı faktör olarak kabul edilir. Bunlar intravasküler volüm azalması, şok, hipoperfüzyon ve kronik karaciğer hastalığına bağlı hipoalbuminemidir (52).

2.8 Kontrast madde nefropatisi ile kontrast madde türü ve miktarı arasındaki ilişki

Böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş hastalarda düşük osmolariteli (600-850 mOsm/kg) kontrast maddelerin (LOCM) olanların yüksek osmolariteli (1500-1800 mOsm/kg) kontrast maddelere göre daha az nefrotoksik olduğu saptanmıştır (53). Kreatinin düzeyi 1.5-3.5 mg/dl olan 129 diyabetik hastanın dahil edildiği bir çalışmada bu hastalara koroner anjiyografi yapılmış. İzoosmolar özellikli kontrast madde kullanılan hastalarda düşük osmolar kontrast madde kullanılan hastalara göre daha az oranda kontrast nefropatisi geliştiği saptanmış (54). Ancak izoosmolar ve düşük osmolar kontrast maddeler arasında büyük bir çalışma bulunmamaktadır (55). Bazı analizlerde kontrast maddenin kontrast nefropatisi için bağımsız bir risk faktörü olduğu koroner anjiyografi yapılan hasta grupları için saptanmıştır (56). Düşük osmolar maddeler için en iyi kontrast madde miktarı belirleme formülü kontrast madde miktarının (iodinin gramı), tahmini GFR'ye oranına göre hesaplanır. Bu oran 1 ise %10 risk ile kontrast nefropatisi gelişebilir, ancak bu oran 3 ise bu risk %50 olur (57). Son dönemlerdeki bilimsel kanıtlar ışığında eGFR değeri 60ml/dakika/1.73m² altında olan hastalar için önerilen kontrast madde miktarı 100 ml'dir. Çünkü 100 ml'nin üstünde kullanılan kontrast maddenin daha çok kontrast nefropatisi oluşturduğu saptanmış (58). Kontrast nefropatinin geliştiği kontrast madde eşik değeri yok. Hatta böbrek fonksiyon bozukluğu ve diyabeti olan hastalarda 30 ml kontrast madde miktarında bile kontrast nefropatisi geliştiği saptanmış (59).

Şekil-4: Kontrast madde değişimi ile kronik böbrek hastalığı ve diyabet birlikteliğinin kontrast madde nefropati gelişim sıklığı arasındaki ilişki.



CKD: Kronik böbrek hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, RRR: Rölatif Risk Azalması izoosmolar kontrast maddeden dolayı IOCM: izoosmolar kontrast madde, LOCM: Düşük osmolar kontrast madde (97).

Kontrast madde nefropatisi için bir diğer risk faktörü ise kontrast maddenin özellikleridir. Bunlar Tablo-3'te gösterildiği gibidir.

Tablo-3: Kontrast madde ile ilgili risk faktörler

27

- a) Yüksek osmolalite,
- b) Yüksek iyonisite,
- c) Yüksek viskosite,
- d) Kontrast madde miktarı

(62)



2.9 Kontrast madde nefropatisinin tedavi ve profilaksisi

Bu nedenle kontrast nefropatisi gelişmesini engellemek için çeşitli profilaktik öneriler geliştirilmiştir (24, 25). Bunlardan bilimsel olarak kanıtlanmış olanlar sadece hidrasyon ve düşük ozmolaritede kontrast madde kullanılmasıdır. Kanıtlanmamış olan öneriler arasında ise N-asetil sistein, bikarbonat ve hemofiltrasyondur (10). Ancak kontrast nefropati gelişimini hızlandırabilecek ilaçlar (NSAİİ, metformin, ACEİ, ARB ve diüretikler) 24-48 saat önceden kesilmelidir (10). Kreatinin klirensi ile KMN'nin ilişkisi ile ilgili yapılmış bir çalışmada CCr

nin <80 ml/dak olması durumunda kontrast nefropatisi gelişmesi öngörüsü ile ilgili duyarlılığı %81, özgülüğü %50 saptanmış (26). Burada kontrast nefropatisi gelişme oranı CCr 80ml/dak olanlarda %10'dan CCr si 20-40ml/dak olanlarda %70'e kadar yükselebilmektedir (26).

2.10 NGAL

NGAL (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin) lipokalin ailesinin bir üyesidir. Lipokalin ailesinin üyeleri ile ilgili sınırlı bilgi vardır. Moleküler yapısı çok iyi şekilde muhafaza edilmiş sekiz iplikli anti-paralel β şeklinde sıralı fiçı motifinde ve ligan-binding bölgesi olan moleküler şeklindedir (18, 89). Bu aile üyeleri işlevlerine bakılarak küçük hidrofobik moleküllerin taşınmasına yarayan moleküllerdir. Bu küçük hidrofobik yapılar steroid hormonlar, vitaminler ve metabolik ürünlerdir (18, 33, 89, 90). Lipokalin-2 aynı zamanda NGAL (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin) veya Siderokalin olarak ta bilinir. Bu yapılar nötrofil granülü olarak tanımlanmıştır (34). NGAL bir çok dokuda üretilen bir belirteçtir. Ancak bu üretim inflamasyon sırasında epitelyal hücrelerde artar (19, m 33). Lipokalin-2 bir çok hücrel işlem ile ilişkilendirilmiştir; bunlar arasında doğal immun cevap, farklılaşma, tümörögenезis ve hücrel sağkalımdır (20-22, 33). Lipokalin-2 25 kDa proetindir ve oluşumu monomerik, homomerik ve heteromerik formlardadır. Geri planda insan matriks metalloproteinaz-9 ile ilişkilendirilmiştir. MMP-9 ile ilişkisinin MMP-9'un yıkımdan korunmasına yarayan protez aktivitesinin düzenlenmesidir (23, 34). Lipokalin-2'nin fonksiyonlarının anlaşılmasına çalışılmasına devam ediliyor. Bazı çalışmalarda lipokalin-2'nin bakteriyel katekolat sideroforlara ve ferrik iyonları bağladığı tespit edilmiş (22, 60). Bu çalışmalarda Lipokalin-2'nin bu yapılara bağlanarak mikroorganizmalara demir sağlanmasını engelleyerek bakteriyostatik etki oluşturur. Lipokalin-2'nin memelilerde de demir "uptake"nin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülüyor. Böbrekte de oluşan hasar durumunda Lipokalin-2 demir alışverişini düzenlemekle korunma ve gelişimi sağlar (8,13-15). Lipokalin-2'nin sağkalım faktörü ve proapoptik faktör olarak rol aldığı ve proinflamatuvar sitokinler tarafından üretimin indüklendiği saptanmış tabi bu sıçan ve insanlarda farklı olabilir (70-72). NGAL normalde intestinal, hepatik ve pulmoner dokularda üretilir ve plazmada tespit edilebilir bir düzeye sahiptir (86, 87). Böbrek NGAL'in en çok üretildiği yer olarak kabul edilmiyor, deneysel bir çalışmada renal iskemi durumunda renal ven ve dolaşımında NGAL tespit edilmemesine rağmen iskeminin olduğu tarafın ureterinde saptanmış (88).

Lipokalin-2 birkaç patolojik süreç ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında psöriyatik deri hastalığında Lipokalin-2 "upregüle" edildiği ve anemi sırasında kırmızı kan hücrelerinin

üretimini inhibe ettiği saptanmış (73, 74). Ciddi akut respiratuvar (SARS) sendrom sırasında Lipokalin-2 düzeyinin arttığı saptanmış buda bu sırada oluşan akut böbrek hasarının göstergesi olarak kabul edilir (15, 75).

Ayrıca Lipokalin-2'nin kolorektal, meme, pankreas ve over tümörlerle ilişkili olduğu saptanmış (76-79). Kanser durumunda fonksiyonu tam anlaşılmamakla beraber meme ve kolon kanserlerinde metastaz ve invaziv özellikleri baskıladığı kabul edilir (80, 81). Lipokalin-2 serum, idrar ve tükürükte tespit edilebilen bir yapıdan oluşur. Ayrıca yetişkin, çocuk yaş gruplarının ikisinde de ve hem serum hem de idrarda NGAL düzeyinin ölçümü ile yapılmış çalışmalar vardır (82). Bundan yıllar önce deneysel çalışmalarda renal iskemi ve/veya renal reperfüzyon bozukluğu durumunda farelerde NGAL gen ekspresyonunun hızlı ve belirgin bir şekilde “upregüle” edildiğı saptanmış (84), bu durum sıçanlarda özellikle merkürük klorid ile yapılan deneylerde (85), farelerde sisplatine bağı böbrek hasarında (83), insan proksimal tubül hücre kültüründe hipoksik durumlarda saptanmış (83). Fare ve sıçan deneylerinin her ikisinde de oluşan böbrek hasarından sonraki bir saat içinde NGAL tespit edilebilir düzeye yükseldiğı saptanmış; bu da NGAL yükselmesinin beta-2 mikroglobulin ve diğere bir çok belirtecin yükselmesinden daha erken olduğu anlamına gelir (83). Akut böbrek hasarı durumunda NGAL'in hızlı yükselişini bir kaç çalışmada gösterilmiştir. Buna paralel olarak aynı çalışmalardaki kontrol gruplarında yükselmemiş. NGAL'deki bu yükseliş genelde kreatinindeki yükselişin 24-48 saat öncesinde gerçekleşmesi de gösterilmiştir (69). NGAL düzeyinin serum ve idrar değerlerinin benzer özelliklerde olduğu sekiz ülke ve 19 çalışmaya dayanan metaanalizde saptanmış (69).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1 Hastalar ve takip

Çalışmamıza Ocak 2011 ve Haziran 2011 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye polikliniğinde görülen ve herhangi bir nedenle intravenöz kontrastlı BT endikasyonu oluşan 25 hasta dahil edildi. Hastaların dördü çalışmadan çıkarılmıştır. Bunlardan ikisi alınan ardışık serum örneklerinin verilme işlemi için gelmemesi,

kalan ikisi ise alınan serumların uygun şartlarda alınmamasından dolayı çalışmadan çıkarılmıştır. Bu hastaların eGFR'leri Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı. eGFR'lerine göre hastalar iki ayrı gruba ayrıldı. Bu çalışmamızın amacı son dönemlerde sıkça isminden sözedilen NGAL'in kontrast madde nefropatisinin erken tanısında kreatinin ve sistatin C'ye üstün olup olmadığını belirlemektir. Verilerin analizi SPSS 16.0 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler ise % şeklinde ifade edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde Mann-Whitney U, Unpaired t kullanılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İKU/İLU'ya uygun yürütülmüştür. Çalışmaya katılan bütün hastaların rızası alınarak yazılı onamları alınmıştır.

3.2 Metod

Hastaların eGFR'leri 90 ml/dk üstünde olanlar 11 hasta (%52.3) , eGFR düzeyi 90-60 ml/dk arasında 10 hasta (%47.7) saptandı ve buna göre gruplandırma yapıldı. Hastaların hepsine düşük osmolar (500-700 mOsm/kg) İohexol (Omnipaque) (viskosite:6.3 ionisite:300) 50-100 ml intravenöz yoldan verildi. Hastaların kontrast maruziyeti olmadan alınan 0. saat kanı ve kontrast madde maruziyetinden sonraki ardışık 4., 24., 48. ve 72. saat kanları alındı. Hastalardan alınan serum örnekleri 30 dakika içinde 15 dakika boyunca 1000 devirde santrifüj edildikten sonra -20 °C ve altında çalışılana kadar muhafaza edildi. Alınan örneklerden 0., 24., 48. ve 72. saatlerde kreatinin, sistatin C, NGAL çalışıldı. Ek olarak 0. saatte LDL, HbA1c, CRP de

çalışıldı. Kreatinin düzeyleri DPP Modüler sistemde (Roche) kinetik yöntemle, LDL-Kolesterol düzeyleri ise aynı sistemde enzimatik olarak direkt yöntemle tayin edildi. HbA1c düzeyleri tam kandan hemolizat eldesinden sonra, hemolizatda türbidimetrik inhibisyon immunoassay yöntemine göre Modüler P analizöründe (Roche) tayin edildi. Sistatin C düzeyleri BN Prospec (Siemens) otoanalizörü ile tayin edildi. NGAL düzeyleri Eliza yöntemiyle (R&D Systems) tayin edildi. Bu yöntemde Lipocalin-2'ye spesifik bir monoklonal antikor önceden mikropate üzerine kaplanmış olarak bulunur. Standartlar ile örnekler kuyucuklara pipetlenir ve mevcut her bir Lipokalin-2 immobilize antikor tarafından bağlanır. Bağlanmayan maddeler yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra Lipokalin-2'ye spesifik enzime bağlı bir monoklonal antikor kuyucuklara eklenir. Bağlanmayan herhangi bir antikor-enzim reaktifini uzaklaştırmak için ikinci bir yıkamayı takiben, kuyucuklara substrat solüsyonu ilave edilir ve başlangıç basamağında bağlanan Lipokalin-2 miktarına orantılı olarak renk oluşur. Renk oluşumu Stop solüsyonu ile durdurulur. Son olarak oluşan rengin şiddeti ölçülür. Ölçülen rengin şiddeti sonuç olarak kullanıldı.

3.3 BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2011 ve Haziran 2011 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Genel Dahiliye polikliniğinde görülen ve herhangi bir nedenle intravenöz kontrastlı BT endikasyonu oluşan 25 hastadan 21 hasta dahil edildi.

Kontrast madde nefropatisinin 48 saat içinde yetişkin hastalarda kreatinin değerinin bazal değerinin %25'inden fazla artması veya bazal değerinde 0.5 mg/dl artış olması, çocuklarda %50'den fazla artış olması olarak kabul edilmesine göre 21 hastanın 2'sinde (%9.2) KMN gelişti. Kontrast madde nefropatisi gelişen hastanın ikisinden biri eGFR değeri 60-90 ml/dak arasında, diğeri ise eGFR>90ml/dak olan gruptandı. Gruplarda eGFR>90 ml/dk olanlarda ortalamalar olarak (ort ±ss) yaş: 52.8±8.9, VKİ (vücut kütle indeksi): 30.3±5.8, HbA1c: %6.1±1.3, LDL: 128.5± 39.5 mg/dl, CRP: 16.03±33.81 mg/l ve kadın-erkek oranı (k/e) 2:1 saptandı. eGFR değeri 60-90 ml/dk olanlarda ise yaş: 61.7±5.9, VKİ : 26.9±4.04, HbA1c: %5.9±0.92, LDL: 123.7±37.2 mg/dl, CRP: 12.6±12.9 mg/l ve kadın-erkek oranı (k/e): 1:1 saptandı. Mevcut veriler ışığında beklendiği gibi eGFR düzeyi 60-90 aralığında olan bireylerin yaş ortalaması ve VKİ'leri yüksek iken eGFR>90ml/dak olanların ise yaş ortalamaları ve VKİ'leri küçük saptandı. Ancak bütün değerler arasında anlamlı fark saptanan sadece yaş faktörüdür (Tablo-3).

Spearman'ın nonparametrik korelasyon testinde NGAL ile CRP arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo-4: Glomerüler filtrasyon hızına göre grupların genel karakteristik özellikleri.

	GFR > 90 ml/dak(n=11) (Ort ±SS)	GFR<60-90 ml/dak(n=10) (Ort ±SS)	P
Yaş	52.8±8.9	61.7±5.9	0.020*
VKİ	30.3±5.8	26.9±4.04	0.359
HbA1c	6.1±1.3	5.9±0.92	0.972
LDL	128.5±39.5	123.7±37.2	0.888
CRP	16.03±33.81	12.6±12.9	0.622
Cinsiyet (K/E)	2:1	1:1	

Kontrast madde nefropatisinin gelişip gelişmediğine göre bireylerin HbA1c, LDL, VKİ, CRP, GFR, yaş ve ayrıca kreatinin, sistatin C ve NGAL'in 0. saat değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı. Özellikle belirtmek gereken nokta NGAL'in sıfırıncı saat değerleri KMN gelişmiş bireylerde yüksek saptanmış olduğu, ancak istatistiki analize göre anlamlı fark bulunmadığıdır.

Tablo-5: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerin genel karakteristik özellikleri.

	KMN GELİŞMİŞ(n=2) (Ort ±SS)	KMN GELİŞMEMİŞ(n=19) (Ort ±SS)	P *p<0.05
Yaş	55.5±0.7	57.2 ±9.2	0.80
VKİ	25.4±1.27	29.0±5.3	0.40
HbA1c	5.6±0.5	6.1±1.2	0.71
LDL	94±45	129±36	0.15
GFR	92.1±23.8	98.9±28.4	0.90
CRP	19.2±23.6	13.9±26.2	0.47
NGAL 0. saat	10.5±8.5	6.3±2.4	0.43
Sistatin C 0. saat	1.14±0.19	0.89±0.16	0.07
Kreatinin 0. saat	0.8±0.0	0.86±0.19	0.62

Tablo-6: NGAL'in GFR değerine göre değişimi.

	NGAL 0. saat	NGAL 4. saat	NGAL 24. saat	NGAL 48. saat	NGAL 72. saat
GFR>90 (n=11) (Ort±SS)	5.2±1.7	4.8±1.5	6.9±1.5	6.3±4.1	6.09±2.5
GFR=60-90 (n=10) (Ort±SS)	8.3±3.8	7.6±3.2	8.3±2.9	7.6±2.7	7.5±2.6
P *p<0.05	0.049*	0.011*	0.067	0.121	0.181

(Not: Bireylere sıfırncı (0) saat kontrast madde verilmeden önce alınan serumdan elde edilen değer, diğer değerler intravenöz kontrast madde sonrası alınan serumlardan elde edilen değerlerdir.)

Tablo-7: Kreatinin'in GFR değerine göre değişimi.

	Kreatinin 0. saat	Kreatinin 4. saat	Kreatinin 24. saat	Kreatinin 48. saat	Kreatinin 72. saat
GFR >90 (n=11) (Ort±SS)	0.77±0.16	0.75±0.12	0.74±0.15	0.73±0.15	0.72±0.13
GFR= 60-90 (n=10) (Ort±SS)	0.96±0.16	1.01±0.15	0.9±0.14	0.91±0.16	0.88±0.17
P *p<0.05	0.021*	0.002*	0.054	0.027*	0.048*

(Not: Bireylere sıfırncı (0) saat kontrast madde verilmeden önce alınan serumdan elde edilen değer, diğer değerler intravenöz kontrast madde sonrası alınan serumlardan elde edilen değerlerdir.)

Tablo-8: Sistatin C'nin GFR değerine göre değişimi.

	Sistatin C 0. saat	Sistatin C 4. saat	Sistatin C 24. saat	Sistatin C 48. Saat	Sistatin C 72. saat
GFR>90 (n=11) (Ort±SS)	0.8±0.13	0.8±0.112	0.85±0.10	0.84±0.10	0.84±0.14
GFR= 60-90 (n=10) (Ort±SS)	1.04±0.13	1.08 ±0.18	1.02±0.16	1.0±0.16	0.98±0.19
P *p<0.05	0.003*	0.002*	0.014*	0.035*	0.105

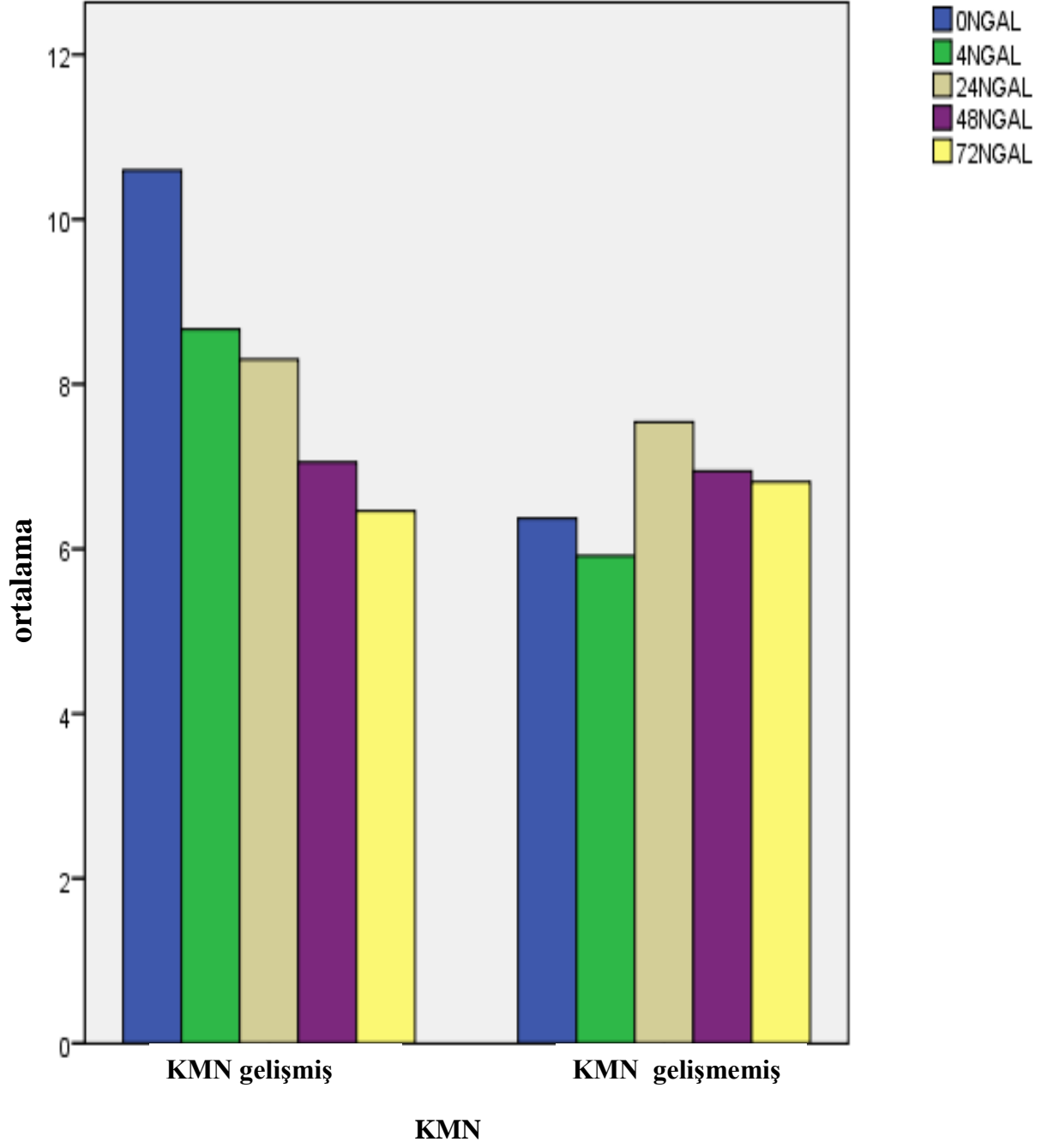
(Not: Bireylere sıfırncı (0) saat kontrast madde verilmeden önce alınan serumdan elde edilen değer, diğer değerler intravenöz kontrast madde sonrası alınan serumlardan elde edilen değerlerdir.)

Tablo-9: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde NGAL'in değerlerindeki değişimin karşılaştırılması.

	NGAL 0. saat	NGAL 4. saat	NGAL 24. saat	NGAL 48. saat	NGAL 72. saat
KMN GELİŞMİŞ (n=2) (Ort±SS)	10.5±8.5	8.6±7.3	8.3±6.1	7.05±3.6	6.4±1.9
KMN GELİŞMEMİŞ (n=19) (Ort±SS)	6.3±2.4	5.9 ±2.2	7.5±4.6	6.9±3.5	6.8±2.7
P *p<0.05	0.43	0.76	1.0	0.90	1.0

(Not: Bireylere sıfırcı (0) saat kontrast madde verilmeden önce alınan serumdan elde edilen değer, diğer değerler intravenöz kontrast madde sonrası alınan serumlardan elde edilen değerlerdir.)

Şekil-5: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde NGAL'ın değerlerindeki değişim grafiği.

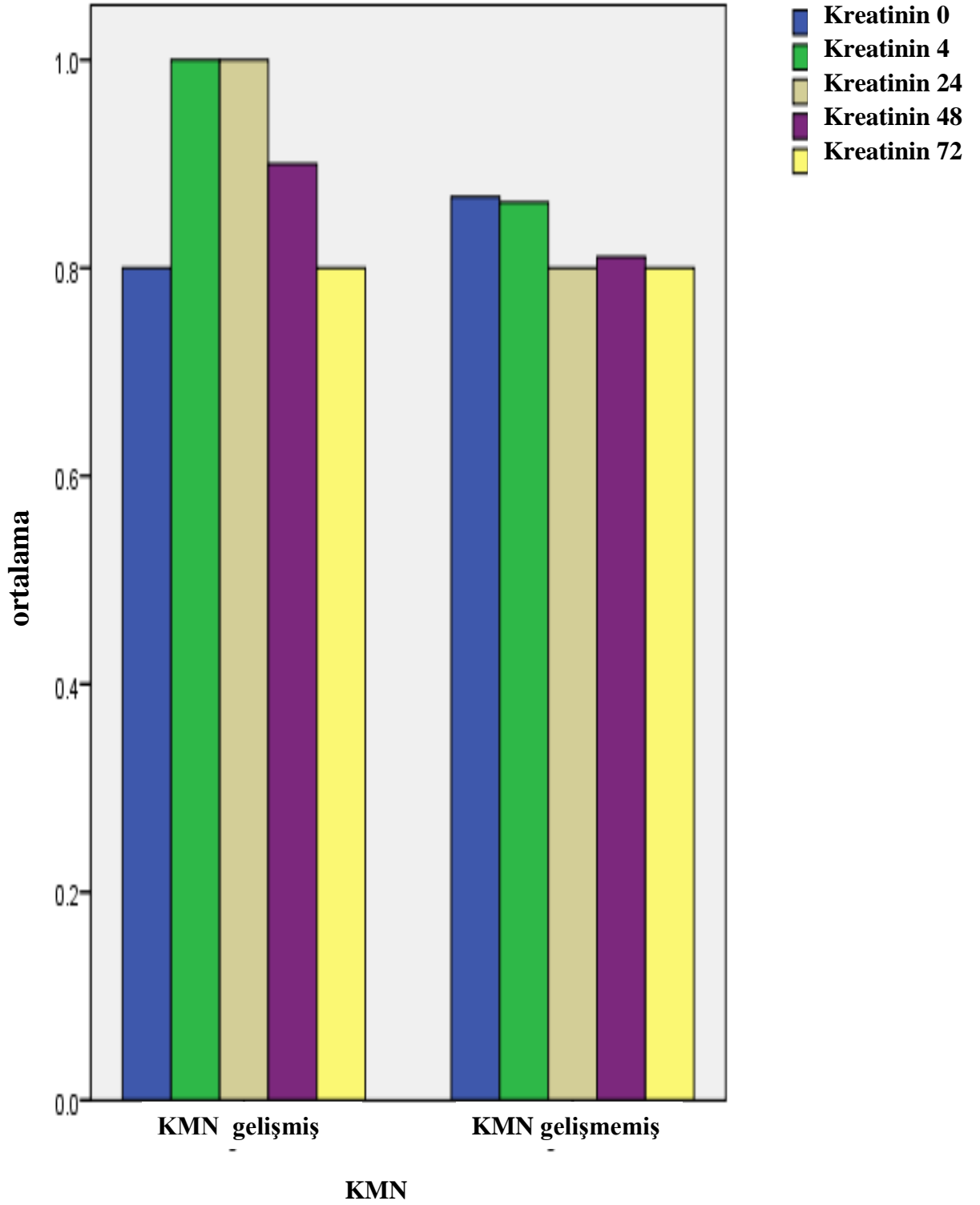


Tablo-10: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde kreatininin değerlerindeki değişimin karşılaştırılması.

	Kreatinin 0. saat	Kreatinin 4. saat	Kreatinin 24. saat	Kreatinin 48. saat	Kreatinin 72. saat
KMN GELİŞMİŞ (n=2) (Ort ±SS)	0.8±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0	0.9±0.14	0.8±0.14
KMN GELİŞMEMİŞ (n=19) (Ort ±SS)	0.86±0.19	0.86 ±0.19	0.80±0.16	0.81±0.18	0.80±0.16
P *p<0.05	0.62	0.22	0.08	0.46	0.95

(Not: Bireylere sıfırıncı (0) saat kontrast madde verilmeden önce alınan serumdan elde edilen değer, diğer değerler intravenöz kontrast madde sonrası alınan serumlardan elde edilen değerlerdir.)

Şekil-6:Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde kreatininin değerlerindeki değişim grafiği.

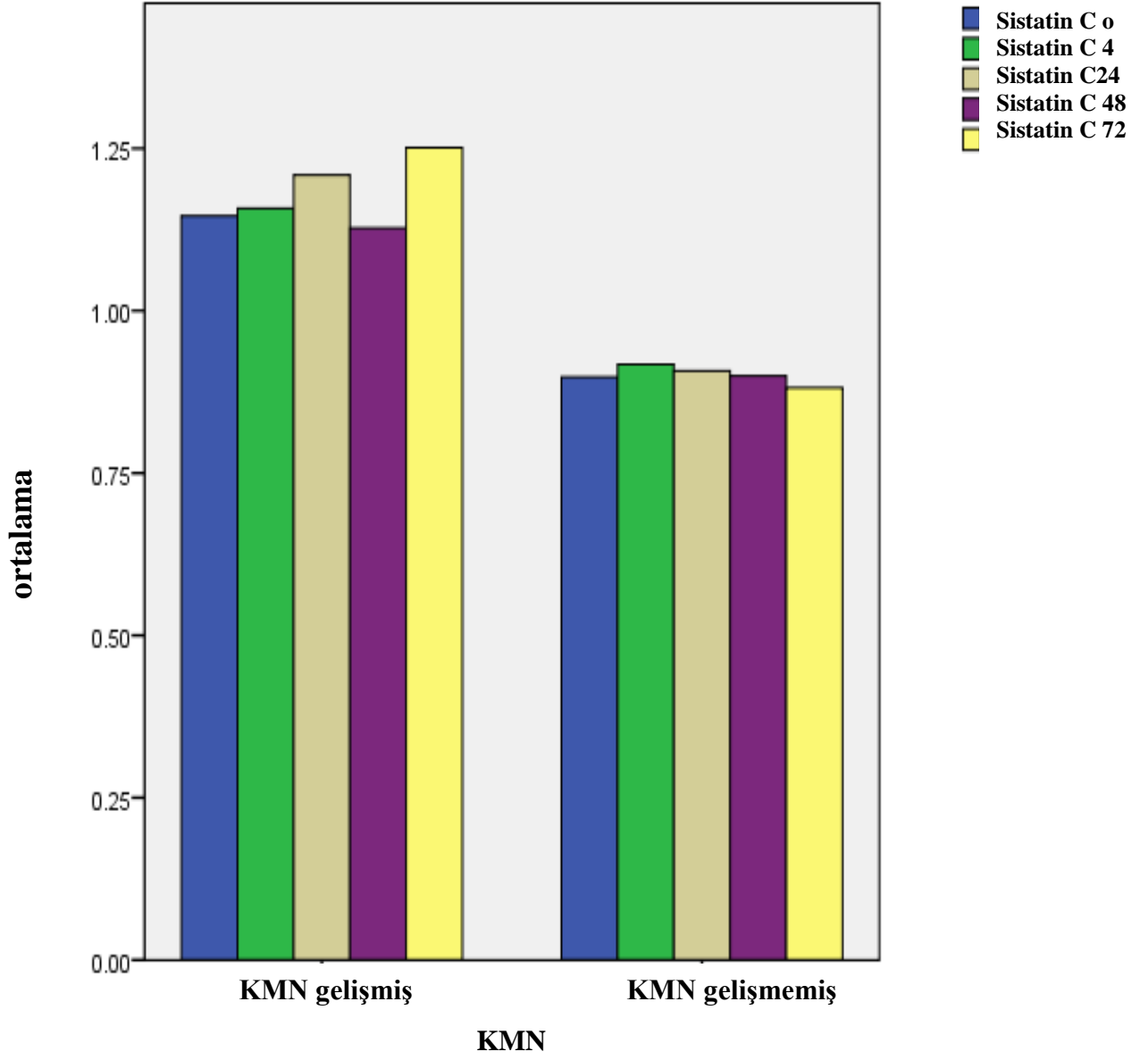


Tablo-11: Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde sistatin C'nin değerlerindeki değişimin karşılaştırılması.

	Sistatin C 0. Saat	Sistatin C 4. saat	Sistatin C 24. saat	Sistatin C 48. saat	Sistatin C 72. saat
KMN GELİŞMİŞ (n=2) (Ort±SS)	1.14±0.19	1.15±0.23	1.20±0.26	1.12±0.15	1.25±0.22
KMN GELİŞMEMİŞ (n=19) (Ort±SS)	0.89±0.16	0.91±0.19	0.90±0.12	0.89±0.14	0.88±0.13
P *p<0.05	0.072	0.093	0.055	0.055	0.042*

(Not: Bireylere sıfırcı (0) saat kontrast madde verilmeden önce alınan serumdan elde edilen değer, diğer değerler intravenöz kontrast madde sonrası alınan serumlardan elde edilen değerlerdir.)

Şekil-7 :Kontrast madde nefropatisi gelişmiş ve gelişmemiş bireylerde sistatin C'nin değerlerindeki değişim grafiği.



TARTIŞMA

Daha önceden belirtildiği gibi kontrast madde nefropatisi hastanede gelişen nefropati nedenlerinin 3. en sık nedenidir (18). Kontrast madde nefropatisi, hem daha çok hastaneye yatış ve hastanede kalış süresi ile hem de yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (89). Tanı amaçlı iyotlu kontrast madde (KM) kullanımı son yıllarda belirgin bir oranda artmıştır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 60 milyon olguda KM kullanılmaktadır (90). Özellikle yaşlı popülasyonunda kontrast nefropatinin erken tanımının çok daha önemli olduğunu yapılmış çeşitli çalışmalar neticelerine dayanarak söyleyebiliriz. Bunlardan biri olan 80.000'den fazla yaşlı bireyde miyokardiyal infarktüs sonrası kreatinin düzeyi değişmeyenler ile kreatinin düzeyinde 0.1 mg/dl artış olan bireylerde hastane mortalite oranı %14 ve son dönem böbrek yetersizliğine gidiş ise %45 daha fazla risk oluşmaktadır (91). Bizim kontrast nefropatisi gelişen hastalarımızın bir başka özelliği 2007 yılında bir konsensus panelinde yayınlanan AKIN kriterlerine uymuyor olmasıdır. Bir konsensus panelinde belirlenen RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage) kriterleri yine bir başka modifiye edilmiş ve yerine AKIN (the Acute Kidney Injury Network) kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlere göre AKI 48 saat içinde böbrek fonksiyonundaki ani azalmadır. Bu azalma iki şekilde tanımlanmış tam değer olarak 0.3 mg/dl serum kreatinin artışı (25mm/L) veya %50 bazal kreatinin değerinin artışı veya oligüri olmasıdır. Oligüri ise en az altı saat boyunca yeterli sıvı replasmanına rağmen idrar çıkışının 0.5 ml/kg/saat'den az olmasıdır (92). AKI ciddiyete göre üç kategoriye ayrılır.

Artmış NGAL düzeyinin inflamasyonla ilişkisini anlamak açısından Spearman'ın nonparametrik korelasyon testinden faydalandı. Bu teste göre NGAL ile CRP arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bundan dolayı CIN gelişen bireylerin NGAL değerinin daha yüksek saptanması kontrast nefropati gelişim riski ile ilişkili olabilir ancak bununla ilgili literatürde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Nitekim RIFLE kriterlerinde olduğu gibi AKIN kriterleri de renal fonksiyonlardaki değişimin göstergesi olarak kreatinin seviyesindeki değişime göre belirlenmiş. Ancak serum kreatinin düzeyindeki değişim; mevcut volum azalması, renal perfüzyondaki hemodinamik değişiklikten kaynaklandığı, üriner obstrüksiyon veya gerçek renal hasardan kaynaklandığını ayırt edememektedir. Bir çok defa ispatlanmış olduğu gibi renal hasar olduktan sonra saatler hatta günler sonra kreatinin seviyesindeki yeterince yükselme saptanmayabileceğidir (93). Kan üre nitrojen (BUN) düzeyi ise kreatinininden daha az güvenilir bir indikatördür. Bunun nedeni BUN düzeyinin bir çok faktörden etkilenmesidir; bunlar diyetdeki protein miktarı, hepatik fonksiyon ve renal sodyum aviditesi gibi. Üriner sodyum düzeyi, fraksiyone sodyum atılımı ve

idrar mikroskopik bulgular gibi başka göstergeler AKI için güvenilir değildir (94). Bizim çalışmalarımızda NGAL ile yapmamızın nedeni erken tanıda kreatinine üstün olduğunun bir çok çalışmada gösterilmiş olmasıdır. AKI'nın deneysel modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalara dayanarak böbrek fonksiyonunu değerlendiren birçok belirteç önerilmiştir. Bunlar arasında çözünebilir tümör nekroz faktör reseptörleri (TNF), N-asetil-beta-D-glukosamidaz, böbrek hasar molekülü 1 (KIM 1), sodyum hidrojen değiştiricisinin izoform 3'ü, İL-16, İL-18, matriks metalloproteinaz-9 (MM-9) ve NGAL'dir (95). NGAL ile ilgili ayrıntılı bilgi daha önceden NGAL ile ilgili kısımda verildi. NGAL fizyolojik koşullar altında böbrekte, akciğerde ve gastrointestinal dokularda çok düşük konsantrasyonlarda üretilir. Dolaşımdaki NGAL glomerüllerce filtre edilir ve proksimal tubül tarafından reabsorbe edilir. Çıkan kalın henle kulpundan sekrete edilir bundan dolayı dolaşımdaki ve idrardaki NGAL düzeyi düşüktür (96). 2005 yılında Lancet dergisinde yayınlanan NGAL açısından en önemli sayılabilecek olan çalışma Mishra ve arkadaşlarının yaptığı, açık kalp ve kardiyopulmoner bypass ameliyatına giren 71 pediyatrik hastanın olduğu çalışmadır (96). Bu çalışmada idrar ve serum NGAL değerleri ölçülmüş ve konvansiyonel AKI tanısı için olan kriterler ile karşılaştırılmıştır. Hastaların %20'sinde ameliyat sonrası 24-72 saat içinde konvansiyonel AKI gelişmiş, bu hastalarda ölçülen üriner ve serum NGAL düzeyleri çok güçlü korelasyon göstermiş. Hatta %50 kreatinin düzeyinin bazal değerinin üstünde yükselen hastalarda ilk 2 saat içinde idrar NGAL 100 kat ve serum NGAL ise 10 kat yükselmiş saptanmış (96). Bununla NGAL'in kreatinden ne kadar erken yükseldiği ve tahmin edilebilir değer olduğu anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda anlamlı sonuç elde edilememesinin muhtemel nedenlerinden başka biri de çalışmaya alınan hastalarının tamamının GFR düzeyinin 60 ml/dk değerinin üstünde olmasıdır.

Sonuç olarak NGAL'in nefropatilerin erken tanısında buna kontrast madde nefropatisi de dahil olmak üzere önemli bir yere sahip olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir. eGFR düzeyleri 60 ml/dk olan bireylerde bu önem sınırlı olabilir ancak daha güçlü bir şekilde göstermek için daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2006;98 Suppl 6A:5K–13K.
- 2- Kim, K.S. Contrast-induced Nephropathy in Emergency Department Patients Receiving Abdominal Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Ann Emerg Med*, 2008. 52(4):S136-S136.
- 3- Reddan, D., Patients at high risk of adverse events from intravenous contrast media after computed tomography examination. *Eur J Radiol*, 2007. 62:S26-S32.
- 4- Meschi M, Detrenis S, Musini S, Strada E, Savazzi G. Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med* 2006; 34: 2060–2068.
- 5- Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1791–1798.
- 6- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393–9.
- 7- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259–64.
- 8- Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1763–71.
- 9- Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy. A clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006;113:1799 – 806.
- 10- Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol*. 1998;53:342-4.
- 11- Gleeson TG, Bulughapitiya S: Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 183(6):1673-1689, 2004.

- 12- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 47(1):254-261, 1995.
- 13- Yang, J. et al. (2003) *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 285:F9.
- 14- Mori, K. et al. (2005) *J. Clin. Invest.* 115:610.
- 15- Mishra, J. et al. (2005) *Lancet* 365:1231.
- 16- National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 Suppl 1:1-266.
- 17- Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25:296-304.
- 18- Flower, D.R. (1996) *Biochem. J.* 318:1.
- 19- Friedl, A. et al. (1999) *Histochem. J.* 31:433.
- 20- Devireddy, L.R. et al. (2001) *Science* 293:829.
- 21- Yang, J. et al. (2002) *Mol. Cell* 10:1045.
- 22- Flo, T.H. et al. (2004) *Nature* 432:917.
- 23- Yan, L. et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:37258.
- 24- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491-9.
- 25- Sandler CM. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction-is iodixanol the answer? *N Engl J Med.* 2003;348:551-3.

26- José A. de Agustín, Rocío Carda, María del C. Manzano, Borja Ruiz-Mateos, Juan C. García-Rubira, Antonio Fernández-Ortiz, Isidre Vilacosta, and Carlos Macaya. Creatinine Clearance and Contrast Nephropathy in Patients With Normal Creatinine Levels. *Unidad Coronaria, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain*

27-Detrenis S, Meschi M, Musini S,Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1542–1550.

28-Simona Detrenis, Michele Meschi, Laura Bertolini and Giorgio Savazzi. Contrast Medium Administration in the Elderly Patient: Is Advancing Age an Independent Risk Factor for Contrast Nephropathy after angiographic Procedures?

29-Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus,renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *New Engl J Med* 1989; 320:143–149.

30-Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, Van Bockel JH, Feuth JD, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg* 1991; 157:49 –58.

31- Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:169 – 173.

32- Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:2577–2582.

33- Kjeldsen, L. et al. (2000) *Biochim. Biophys. Acta* 1482:272.

34- Kjeldsen, L. et al. (1993) *J. Biol. Chem.* 268:10425.

- 35-Inet L, Dejours P, Leblanc M. Simultaneous measurement of inuline and p-aminohippuric acid clearance in rats. *J Physiol* 1956; 48:803– 816.
- 36-Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31– 41.
- 37-Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461– 470.
- 38-Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens C. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221–226.
- 39- Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:169 – 173.
- 40- Suzuki H, Tokuriki T, Kamita H, et al. Age-related patho-physiological changes in rat oligo-meganephronic hypoplastic kidney. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:637–642.
- 41- Lameire N, Nelde A, Hoeben H, Vanholder R. Acute renal failure in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 1999; 9:153–165 .
- 42- Chan R, Michelis MF. Nephrologic complications of drug therapy in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 1998; 8: 29–44.
- 43- Savazzi G, Cusmano F, Allegri L, Garini G. Physiopathology, clinical aspects and prevention of renal insufficiency caused by contrast media. *Recenti Prog Med* 1997; 88:109 – 114.
- 44- Tylicki L, Rutkowski B, Horl WH. Multifactorial determination of hypertensive nephroangiosclerosis. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25:341–353.25.

- 45- Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2116–2120.
- 46- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Plasma and urinary free 3-nitrotyrosine following cardiac angiography procedures with nonionic radiocontrast media. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:865– 869.
- 47- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:180 –188.
- 48- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:278 –285.
- 49- Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Renal function in elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997; 51:1196–1204.
- 50- Conen D, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ, Mueller C. Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2006; 110:237–241.
- 51- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *New Engl J Med* 1989; 320:143–149.
- 52- Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93:1515–1519.
- 53- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47:254–261.
- 54- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. 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. *New Engl J Med* 2003; 348: 491–499.

- 55- Savazzi G, Detrenis S, Meschi M, Musini S. Low-osmolar and iso-osmolar contrast media in contrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 435.
- 56- Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90:1068–1073.
- 57- Nyman U, Almen T, Aspelin P, Hellstrom M, Kristiansson M, Sterner G. Contrast medium-induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta Radiol* 2005; 46:830–842.
- 58- Davidson C, Stacul F, McCullough P, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006; 98(Suppl):42K–58K.
- 59- Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615–620.
- 60- Goetz, D.H. et al. (2002) *Mol. Cell* 10:1033.
- 61- Berger, T. et al. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:1834.
- 62- Mohammed Al-Ghonaim, MBBS, and Neesh Pannu, BSc, MD Prevention and Treatment of Contrast-Induced Nephropathy.
- 63- Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al: Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 94(3):1069-1075, 1994.
- 64- Persson PB, Hansell P, Liss P: Pathophysiology of contrast medium induced nephropathy. *Kidney Int* 68(1):14-22, 2005.
- 65- Liss P, Aukland K, Carlsson PO, et al: Influence of iohalamate on renal medullary perfusion and oxygenation in the rat. *Acta Radiol* 46(8):823-839, 2005.

66-Liss P, Persson PB, Hansell P, et al: Renal failure in 57,925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 70:1811-1817, 2006.

67-Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol* 2006;41:815–21.

68-Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180–4.

69-Michael Haase, MD,¹ Rinaldo Bellomo, MD,² Prasad Devarajan, MD,³ Peter Schlattmann, MD, MSc,⁴ and Anja Haase-Fielitz, PharmD,¹ and the NGAL Meta-analysis Investigator Group; Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis.

70-. Devireddy, L.R. et al. (2005) *Cell* 123:1293.

71- Tong, Z. et al. (2005) *Biochem. J.* 391:441.

72- Klausen, P. et al. (2005) *Eur. J. Haematol.* 75:332.

73- Seo, S.J. et al. (2006) *J. Invest. Dermatol.* 126:510.

74- Miharada, K. et al. (2005) *FASEB J.* 19:1881.

75- Reghunathan, R. et al. (2005) *BMC Immunol.* 6:2.

76- Nielsen, O.H. et al. (1999) *Am. J. Gastroenterol.* 94:2923.

77- Furutani, M. et al. (1998) *Cancer Lett.* 122:209.

78- Fernandez, C.A. et al. (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:5390.

79- Bartsch, S. and H. Tschesche (1995) *FEBS Lett.* 357:255.

80- Hanai, J. et al. (2005) *J. Biol. Chem.* 280:13641.

81- Lee, H.J. et al. (2005) *Int. J. Cancer* 118:2490.

82- Claudio Ronco, MD Department of Nephrology St. Bortolo Hospital Vicenza – Italy Urine NGAL - a novel biomarker for AKI (acute kidney injury).

83-Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;10:2534–43.

84-Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, et al. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003;63:1714–24.

85-Yuen PS, Jo SK, Holly MK, et al. Ischemic and nephrotoxic acute renal failure are distinguished by their broad transcriptomic responses. *Physiol Genomics* 2006;25:375–86.

86- Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010;36:444–51.

87-Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1297–303.

88-Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase associated lipocalin.

J Am Soc Nephrol 2007;18:407–13.

89-. Schlehuber, S. and A. Skerra (2005) *Drug Discov. Today* 10:23.

90- Flower, D.R. (1994) *FEBS Lett.* 354:7.

- 91- Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, et al. Long term risk of mortality and end stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:609–16.
- 92- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network (AKIN): report on an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- 93-Schrier RW. Need to intervene in established acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2756-8.
- 94- Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006;48:695–705.
- 95-Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS, et al. Acute kidney injury biomarkers: needs, present status, and future promise. *Nephrol Self Assess Program* 2006;5:63–71.
- 96- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231–8.
- 97-McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, et al. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692–9.