



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Acil Tıp Anabilim Dalı

**KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA
SERUM NGAL (NEUTROPHİL GELATİNASE-ASSOCIATED
LİPOCALİN) DÜZEYİNİN PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat MURATOĞLU

ANKARA, 2015



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Acil Tıp Anabilim Dalı

**KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA
SERUM NGAL (NEUTROPHİL GELATİNASE-ASSOCIATED
LİPOCALİN) DÜZEYİNİN PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat MURATOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cemil KAVALCI

ANKARA , 2015

TEŞEKKÜR

Devamlı deneyim ve bilgisini bizlere aktardığı, eğitimimiz süresince en iyi olmamız için sarf ettiği çabadan dolayı Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ü.Sibel BENLİYE, tez danışmanım Doç.Dr.Cemil KAVALCI'ya; eğitimim süresince ilgi ve tecrübelerini sürekli hissettiren, eğitimimiz için bilgisi ve klinik deneyimlerini büyük bir özveri ile bizimle paylaşan, eğitim süresince yanımda olan ve bana destek veren uzman doktorlarımıza sonsuz teşekkür ederim.

Zorlu acil tıp eğitimim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım gerek mezun olan gerekse henüz mezun olmamış bütün asistan arkadaşlarıma, sürekli mesaide olduğumuz hemşire ve sağlık memurlarına teşekkür ederim.

Samimiyetiyle, maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, hayat arkadaşım, canımdan çok sevdiğim eşime, eğitimimde ve yetişmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canımdan çok sevdiğim aileme minnetle teşekkürlerimi iletmeyi borç bilirim.

ÖZET

Çalışmamızda, kontrast madde nefropatisi (KMN) gelişen hastalarda, serum NGAL düzeyinin erken tanıdaki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamız, 1 Kasım 2014 – 28 Şubat 2015 tarihleri arasında kontrastlı batin tomografi çekilen 74 hasta ile prospektif olarak tasarlandı. Hastaların; demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), şikayetleri, sodyum, potasyum, üre, kreatinin, BT sonuçları ve NGAL sonuçları değerlendirildi. Sodyum, potasyum, üre, kreatinin ve NGAL değerleri 0., 6. ve 72. Saatlerdeki değerleri değerlendirildi. Parametrik verilerin analizinde Student T-Testi, non-parametrik verilerin analizinde Mann-Whitney-u testi, niteliksel verilerin analizinde Ki-kare testi, verilerin zaman içindeki değişiminin değerlendirilmesinde Friedman Testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların % 16,2'sinde KMN geliştiği saptandı. KMN gelişen grubun yaş ortalaması daha yüksekti ($p<0,05$). KMN gelişimi ve cinsiyet arasında ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$). Sodyum ve potasyum düzeylerinin gruplar arasında fark oluşturmadığı, ancak tüm grup incelendiğinde sodyumun zaman içinde anlamlı olarak yükseldiği belirlendi ($p<0,05$). Üre düzeyinin 0. ve 6. saatlerinde gruplar arasında fark oluşturmazken ($p>0,05$); 72. saatte üre düzeyinin KMN gelişen grupta yükseldiği belirlendi ($p<0,05$). Tüm grupta, üre'nin zaman içindeki değişimi anlamlı değildi ($p>0,05$). Kreatinin düzeyinin gruplar arasında fark oluşturmadığı ($p>0,05$), ancak zaman içinde anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasındaki 0. ve 72. saatlerdeki NGAL düzeyi arasında fark yokken ($p>0,05$), KMN gelişen grupta 6. saatteki NGAL düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). 6. saat için hesaplanan NGAL düzeyinin cut-off değeri 972,5; bu kesim değerinde sensitivite % 66,7 ve spesifite % 98,4 olarak hesaplandı. Çalışmamızda AUC değeri 0,98, (minimum: 0,953; maksimum: 1,000) olarak ölçüldü. NGAL'ın 6. saatteki yükselişi ve 72. saatteki düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Sonuç olarak; KMN gelişen hastalarda NGAL erken tanıda kullanılabilecek bir yöntem olduğu kanısı doğmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kontrast madde nefropatisi, NGAL, akut böbrek hasarı,

ABSTRACT

Our study aimed the early diagnostic role of serum NGAL level in patients with contrast-induced nephropathy (CIN).

We designed a prospective study with 74 patients who underwent contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) between the dates 01.11.2014 and 28.02.2015. We evaluated each patient for their demographic information (age, gender), symptoms, the values for sodium, potassium, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine, CT findings and the NGAL level. The values for sodium, potassium, BUN, creatinine and NGAL were noted at 0th, 6th and 72nd hours. Data was analyzed; we used Student T-Test to evaluate the parametric data, Mann-Whitney U Test for non-parametric data analysis, Chi-square test for qualitative data analysis and Fridman Test for the analysis of data changes over time. P value below 0.05 was considered to be statistically significant.

6,2 % of patients developed CIN. The mean age of patients with CIN was higher ($p<0,05$). There was no relationship with the development of CIN and gender ($p>0,05$). We saw no difference between groups and their sodium, potassium levels but we noted significant elevation of sodium level over time in all patients ($p<0,05$). There was no difference between the 0th and 6th hours of value for BUN in groups ($p>0,05$) whereas the BUN level at the 72nd hours in CIN group was shown to be elevated significantly ($p<0,05$). The elevation of BUN level didn't significant between groups. ($p<0,05$). Creatinine level didn't show significant difference between groups ($p>0,05$), but a significant elevation of creatinine level over time was noted ($p<0,05$). There was no difference of value for NGAL at the 0th and 72nd hours between groups ($p>0,05$) whereas a significant elevation of NGAL level was noted at the 6th hour in CIN group ($p<0,05$). The cut-off value for NGAL was shown to be 972,5 at where the sensitivity and specificity were 66,7% and 98,4% respectively. AUC level was 0,98 (min: 0,953, max: 1,000). The elevation of NGAL level at the 6th hour and the decrease at the 72nd hour were both statistically significant ($p<0,05$).

As a result: Measurement of NGAL level can be a useful clinical tool to predict CIN development.

Key words: Contrast media-induced nephropathy, NGAL, acute kidney injury,

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kontrast Madde Nefropatisinin Tanımı.....	2
2.2. Kontrast Madde Nefropatisinin Epidemiyoloji, Mortalite ve Morbiditesi.....	2
2.3. Kontrast Madde Nefropatisinin İnsidansı.....	3
2.4. Kontrast Madde Nefropatisinin Patogenezi.....	3
2.4.1. Ozmotik Etkiler.....	5
2.4.2. Tübüler Etkiler.....	5
2.4.3. Hemodinamik Mekanizmalar.....	8
2.5. Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri.....	10
2.5.1. Hasta İle İlişkili Risk Faktörleri.....	11
2.5.2. Kontrast Madde İle İlişkili Risk Faktörleri.....	13
2.5.3. Prosedürle İlişkili Risk Faktörleri.....	14
2.5.4. Serbest Oksijen Radikalleri ve Böbrek.....	14
2.6. Kontrast Madde Nefropatisinin Gelişimini Önleme.....	17
2.6.1. Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri.....	17
2.6.2. Kanıtlanmış Önleyici Müdahaleler.....	17
2.6.3. Kanıtlanmamış Önleyici Girişimler.....	19
3. MATERYAL VE METOD.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR DİZİNİ

ABY:	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE:	Angiotensin
ALP:	Alkalen Fosfataz
Ark:	Arkadaşları
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DM:	Diyabet Mellitus
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
İQR:	Interquartile Range
İv:	İntravenöz
KKY:	Konjesif Kalp Yetmezliği
KMN:	Kontrast Madde Nefropatisi
MI:	Miyokard Enfarktüsü
NAC:	N-Acetil Sistein
MMP:	Matrix metalloproteinaz
NAG:	N-asetil- β -glukozaminidaz
NF:	Nükleer faktör
NGAL:	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik-oksit sentaz
NSAİ:	Non-steroidal anti inflamatuvar
RAS:	Renin-Anjiyotensin-aldosteron
RRT:	Renal Replasman Tedavisinin
SOD:	Superoksit Dismutaz

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. KMN patogeneğinde ileri sürölen mekanizmalar	4
Tablo 2. 2. Kontrast madde nefropatisinin risk faktörleri.....	11
Tablo 2. 3. Serbest oksijen radikallerinin yaptıkları böbrek hastalıkları.....	15
Tablo 2. 4. Antioksidanlar.....	16
Tablo 4. 1. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri.....	26
Tablo 4. 2. Hastaların başvuru semptomuna göre dağılımı.....	26
Tablo 4. 3. BT sonucunda patoloji saptanan hastaların dağılımı.....	27
Tablo 4. 4. Yaş ve KMN gelişimin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4. 5. Cinsiyet ve Yaş ve KMN gelişimin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4. 6. Grupların sodyum düzeyinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 4. 7. KMN gelişen hastaların sodyum değişimi.....	28
Tablo 4. 8. Grupların potasyum düzeyinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4. 9. KMN gelişen hastaların potasyum değişimi.....	29
Tablo 4. 10. Grupların üre düzeyinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4. 11. KMN gelişen hastaların üre değişimi.....	30
Tablo 4. 12. Grupların kreatinin düzeyinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4. 13. KMN gelişen hastaların kreatinin değişimi.....	31
Tablo 4. 14. Grupların NGAL düzeylerinin karşılaştırılması.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 4.15. KMN gelişen hastaların NGAL değişimleri.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Kontrast madde nefropatisinin patogenezi mekanizmaları.....	4
Şekil 2. 2. Hiperozmolar kontrast maddelerin etkileri.....	7
Şekil 2. 3. Kontrast madde nefropatisi patogenezi mediatörlerin rolü.....	10
Şekil 2. 4. NGAL salınımı.....	21
Şekil. 4.1. NGAL düzeyinin zamana göre seyri.....	33
Şekil 4.2. NGAL’a ait ROC analizi.....	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Görüntüleme yöntemleri, teknolojinin gelişmesi ile birlikte hastalıkların tanı protokollerinde önemli bir yer tutmaktadır. Kontrast maddeler, bu görüntüleme yöntemlerinin daha etkin kullanılmasını sağlamaktadır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 60 milyon olgunun görüntülenmesinde kontrast madde kullanılmaktadır (1). Kontrast maddelerin başta allerjik, kardiyak ve renal yan etkileri olduğu belirlenmiştir (2) Kontrast madde nefropatisi (KMN), hastanede gelişen nefropatilerin arasında üçüncü sırada yer almaktadır (3).

Kontrast madde nefropatisi, temel olarak serum kreatinin değerinin 0.5-1.0 mg/dL artması veya bazal kreatinin değerinde % 25-50 oranlarında yükselme olması şeklinde tanımlanır (4). KMN'den kaçınmak amacıyla sıvı verilmesi, n-asetilsistein, askorbik asit ve bazı vazodilatör ajanların kullanılması gibi yöntemler önerilse de, nefropatinin tedavisinin hızlı bir yöntemi yoktur (5-9).

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), hayvan modellerinde iskemik renal hasarda yüksek oranda salınan bir proteindir (10). Bazı çalışmalarda NGAL'ın akut renal hasarın öngörülmesinde sensitivite ve spesifitesi yüksek bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (11,12). Lee ve ark.yaptıkları hayvan deneyinde akut renal hasarın tespitinde idrar NGAL düzeyinin serum kreatinin düzeyine göre çok daha erken dönemde yükseldiğini göstermişlerdir (13).

Çalışmamızda, Kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda, serum NGAL düzeyinin erken tanıdaki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrast Madde Nefropatisinin Tanımı

Kontrast madde nefropatisi, intravasküler radyografik kontrast madde kullanılan olgularda işlem sonrası 48 saat içerisinde akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişmesi olarak tanımlanır (14). Böbrek fonksiyon yetersizliğinin belirlenmesi için seri halde kreatinin klirensinin ölçülmesi gerekmektedir. Fakat bu ölçüm, birçok merkezde hem uygulanma, hem de maddi bakımdan birçok zorluk çıkarmaktadır. Bu nedenle literatürde böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesinde izole serum kreatinin seviyelerinin ölçümü yaygındır (15).

Kontrast madde nefropatisi, radyografik kontrast madde kullanımından sonraki ilk 48 saat içerisinde bazal serum kreatinin değerinde % 25 oranında veya absolute serum kreatinin değerinde en az 0.5 mg/dl oranında artış olmasıdır (15). Serum kreatinin konsantrasyonu kontrast madde uygulamasından sonraki iki veya üç gün içerisinde pik yapar ve tekrar normal değerlere dönmesi yaklaşık iki haftalık bir süreç gerektirir.

2.2. Kontrast Madde Nefropatisinin Epidemiyoloji, Mortalite ve Morbiditesi

Kontrast maddelerde kullanılmak üzere yaklaşık olarak yıllık 1800 ton iyot satışı olduğu tahmin edilmektedir. Her 100 ml kontrast madde içinde iyot konsantrasyonu 300 mg I/ml civarındadır. Yani her 100 ml kontrast maddede yaklaşık 30 gr I bulunmaktadır (16). KMN, hastaneye renal yetmezlik ile başvuran olguların önemli sebepleri arasında olup, yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır (17,18). Ayrıca KMN, son dönem böbrek hastalığının sebepleri arasında gösterilmektedir (17).

Ülkemizde KMN'nin görülme sıklığına yönelik yeterli ve güvenilir veriler oldukça yetersizdir. KMN, Amerika'da hastane kaynaklı akut böbrek yetmezliğinin, cerrahi ve hipotansiyondan sonraki üçüncü en sık nedenidir (4). Hastane kaynaklı kontrast kullanımına bağlı akut renal yetmezlik gelişen hastalarda, mortalite oranı doğrudan serum kreatinin konsantrasyonundaki artışa bağlıdır (19). Serum kreatinin

düzeyinde 0,5-0,9 mg/dl artışta mortalite oranı % 3,8 iken, 3 mg/dl'den daha fazla bir artışta mortalite oranı % 64 düzeyine kadar artmaktadır (19).

2.3. Kontrast Madde Nefropatisinin İnsidansı

Kontrast madde nefrotoksitesi tanısı, genellikle serum kreatinin düzeylerindeki değişiklikler esas alınarak konur. Serum kreatininindeki 44 µmol/lit (0.5 mg/dl) üzerinde artış ya da bazal değerinden % 25 daha fazla artış minör etki olarak kabul edilirken, 88 µmol/lit (1mg/dl) üzerindeki artış ya da bazal değeri ile karşılaştırıldığında % 50 üzerinde artış majör etki olarak kabul edilir (16,20,21).

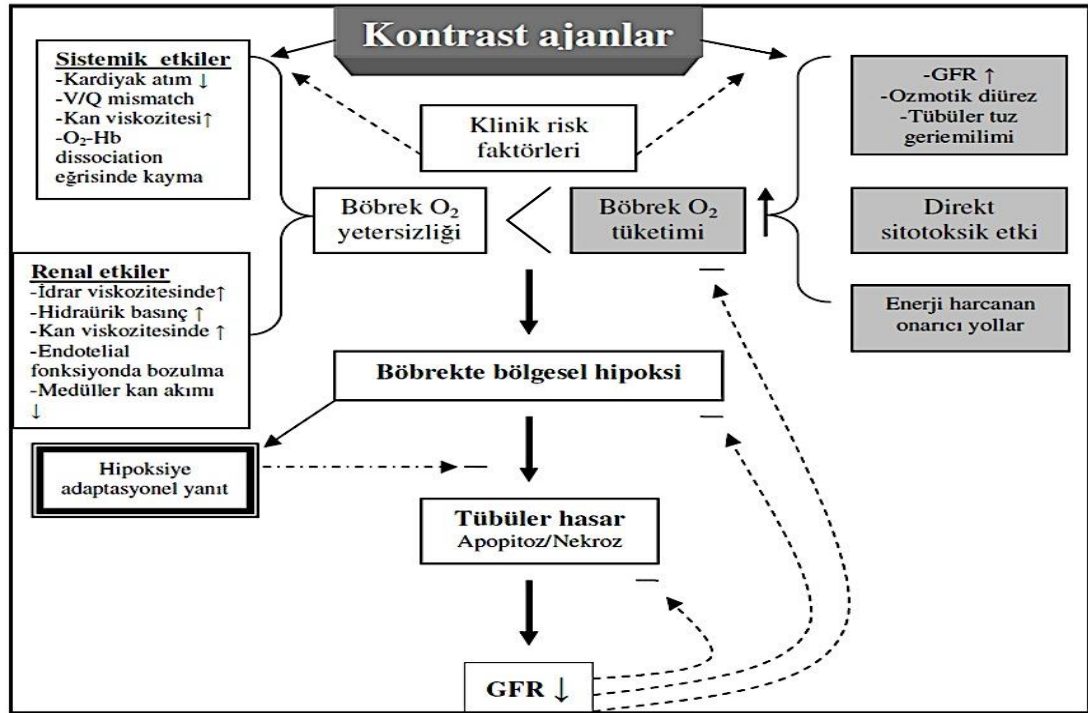
İntravenöz (iv) kontrast maddelerle KMN'nin ortaya çıkma oranı, sağlıklı kişilerde yaklaşık % 2-3 kadardır (16,22). İv enjeksiyonla kıyaslandığında intraarterial enjeksiyon uygulananlarda KMN görülme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16,22). Buna rağmen diğer risk faktörleri bulunmayan hastalar için KMN riski, intraarteriyel enjeksiyondan sonra bile düşük olup % 2-7 civarındadır (23-25). KMN gelişme riski taşıyan hastaların oranı % 3,5-15,5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (20). En önemli risk faktörü azalmış renal fonksiyonken, ikincisi ise diyabetes mellitüs (DM) başta olmak üzere komorbid hastalıklardır (24-27).

2.4. Kontrast Madde Nefropatisinin Patogenezi

Tüm suda çözünen, nefrotropik iyotlu kontrast maddeler, renal epiteliyal hücreler üzerinde direk toksik etkiye sahiptirler ve kontrasta bağlı renal medüller iskemiye neden olabilirler (28,29). KMN'nin patogenezi mekanizmaları oldukça komplekstir (Tablo 2.1) (Şekil 2.1) (28,29). Bununla birlikte ozmotik etki, renal hemodinamik etki ve renal tübüler etki olmak üzere üç ana faktörden bahsetmek mümkündür.

Tablo 2. 1. KMN patogenezinde ileri sürülen mekanizmalar

Hemodinamik değişiklikler • Azalmış renal kan akımı • Artmış kan viskozitesi • Eritrosit değişiklikleri • intratübüler basınçta artış • Trombüs oluşumu • Endotel hasarı • Azalmış filtrasyon fraksiyonu	Tubuler hücre • Akut tübüler nekroz • Medüller nekroz • Vakuolizasyon • Tübüler fonksiyon bozuklukları hasarı
Intratübüler tıkanma • Mukoproteinlerce jel oluşumu • Albüminüri • Artmış ürat ekskresyonu • Atmış okzalat ekskresyonu • Azalmış GFR	İmmünolojik mekanizmalar • Proliferatif glomerulonefrit • Antikor oluşumu • Allograft rejeksiyonu • Kompleman aktivasyonu



Şekil 2. 1. Kontrast madde nefropatisinin patogenezin mekanizmaları (28,29)

2.4.1. Ozmotik Etkiler

Kontrast maddeler, proteinlere az miktarda bağlanan ve yağda çözülebilen küçük moleküllerdir (30). Bu nedenle bazal membrandan kolayca diffüze olabilirler. Kontrast maddelerin hem plazma hem de renal klirensleri, glomerülofiltrasyon fazı için belirteç olarak kullanılabilir (30). Ultrafiltrattaki suyun % 99'u renal tübülerden absorbe edildiğinden kontrast madde idrarda 100 kat daha konsantre hale gelir. Özellikle enjeksiyondan sonraki 4 saatlik periyot boyunca 200-500 mg/ml konsantrasyona kadar pik yapar. Kontrast maddenin böbrek tübüllerine olan ozmotik yük, uygulanmasından sonraki ilk saatlerde maksimum düzeye ulaşır. Bu etki en fazla yüksek ozmolar kontrast maddelerde görülmektedir. İdrarın bu yüksek ozmolaliteli hali intratübüler hidrostatik basınç artışına neden olur. Bu olayın sonucunda da glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır. Kontrast madde enjeksiyonundan sonraki dakikalar içerisinde sodyum ve su ekspozisyonu belirgin olarak artar. Sonuç olarak ozmotik diürez oluşur. Artmış sodyum yükü distal tübül makula densa'sında, tübüloglomerüler feedback mekanizmasını stimüle eder ya da glomerüler filtrasyon fazında azalmaya neden olur (31).

Bu yüksek ozmolar kontrast maddeler, düşük veya izoozmolarlar maddelere kıyasla feedback mekanizmayı daha güçlü stimüle ederler. Normal şartlarda çok düşük olan renal medullanın oksijenizasyonu, ozmotik diürez ve kontrast madde aracılığıyla indüklenmiş distal nefronlarda artmış tuz dağılımı, renal metabolik aktiviteyi artırır. Böylece renal oksijen tüketimi ve medullar hipoksi de artar (23). Buna ilave olarak hem yüksek ozmolar hem de düşük ozmolar kontrast maddeler, medüller damarlarda eritrosit aglütinasyonunu uyarırlar. Bu da renal medullar hipoksiye katkıda bulunur (32). Ayrıca rat deneyleri, kontrast maddelerin, metabolik olarak fazlaca aktif olan henle kulpunun çıkan kısmında nekroz oluşumunu indüklediğini göstermiştir (33).

2.4.2. Tübüler Etkiler:

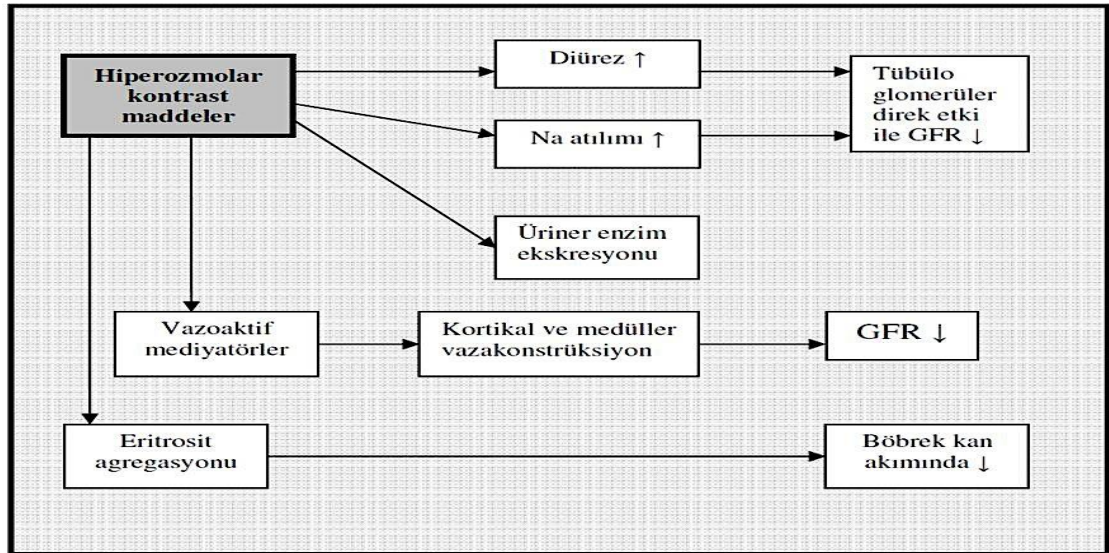
Kontrast madde enjeksiyonundan sonra renal dokunun yüksek ozmotik yüke maruz kalmasıyla, histopatolojik değişikliklerle karakterize olan ozmotik nefroz

meydana gelir (34). Ozmotik nefrozda en yaygın histopatolojik bulgular ise proksimal tübül hücrelerinde oluşan fokal veya yaygın vakualizasyon ya da tübüler nekrozdur.

Proksimal tübül hücrelerinde gözlenen bu vakualizasyonların dev lizozomlar olduğu düşünülmektedir. Bunlar düşük miktarlarda (% 1'in altında) intrasellüler alanda kalan kontrast maddeyi içeren vakuollerdir (31,35,36). Bu olay yüksek ozmolar kontrast maddelerden ziyade, düşük ozmolar kontrast maddelerde daha sık görülmektedir. En belirgin şekilde ise izoozmolar kontrast maddelerle ortaya çıkar. Bu durum, düşük ve izoozmolar kontrast maddelerde ozmotik diürez daha ılımlı ve yüksek ozmolar kontrast maddelere göre viskoziteleri daha yüksek olduğundan dolayı, proksimal tübül hücrelerinin daha yüksek intratübüler konsantrasyona daha uzun süre maruz kalmalarına ve vakualizasyonların gelişmesine neden olur şeklinde açıklanmaktadır (31,35,37). Yapılan bir çalışmada; yüksek ozmolar kontrast madde kullanılan, renal anjiyografi ve iv ürografi tetkiki yapılan 210 hastaya, tetkikten 10 gün sonra renal biopsi uygulanmış; hastaların 47 tanesinde ozmotik nefroz saptanırken, hastaların 29'unda ozmotik nefroza tübüler atrofi ve/veya nekrozun eşlik ettiği görülmüştür. Proksimal tübül hücrelerinde gelişen bu vakualizasyonlar ise bütünüyle geri dönüşümlü olup, tübüler enzimlerin ekskresyonundan bağımsız olduğu bildirilmiştir (35). KMN'nin değerlendirilmesinde, proksimal tübüler enzimlerin idrarda kantitatif ölçümünün, oldukça duyarlı olduğu kanıtlanmıştır.

N-asetil- β -glukozaminidaz (NAG) ve Alkalen fosfataz (ALP) gibi üriner ekskresyona uğrayan lizozomal enzimler, kontrast madde enjeksiyonundan sonraki ilk 24-48 saat içerisinde genellikle pik yapar ve 72 saate kadar normal seviyelerine geri döner (38). Bu enzimlerin üriner ekskresyondaki tespitinde proksimal tübüllere yüksek ozmotik yüklenmenin bir sonucu olduğu konusunda tartışmalar hala devam etmektedir (38). Başka bir çalışmada, kontrast madde infüzyonundan sonra üriner NAG ekskresyonunda önemli oranda artışın gözlemlendiği ve bunun da kontrast maddenin renal proksimal tübüller üzerindeki direk toksik etkisine bağlı olduğu belirtilmiştir (39). VanZee ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, bu nefrotoksik etkinin doz ve konsantrasyondan bağımsız olduğu belirtilmiştir (40). Humes ve ark.'nın nefrotoksik etkiyi araştırıldıkları çalışmada, eşit molar dozlarda iopentol ve iodixanol kontrast maddeleri kullanılarak sağlıklı gönüllülerde bir inceleme yapılmış;

mannitol'ün sağlıklı gönüllülerde kontrast madde enjeksiyonundan sonra 0-4. saniyelerde idrarda NAG ve ALP ekskresyonunu arttırdığı, ancak kontrast madde verildiğinde üriner enzimlerdeki artışın belirgin olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (35). Bu çalışma da etkilerin en net olarak 24-48. saatler arasında olduğu belirtilmiştir (35). Porter çalışmasında, kontrast maddelerin üriner enzimler üzerindeki etkisinin sadece ozmotik yüklenme ile açıklanamayacağı ve kontrast madde enjeksiyonundan sonra artmış idrar enzim ekskresyonunun serum kreatinindeki artış ile korele olmadığını ortaya koymuştur (41). Böylelikle proksimal tübüler enzimlerin idrardaki artmış miktarlarının tespiti her zaman kontrast madde nefropatisini işaret etmediği gösterilmekle birlikte, kontrast maddelerin tübülotoksik olmadığı da söylenemez (41). Shafi ve ark.'nın tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışma sonucunda, kontrast maddenin toksik etkilerinin proksimal renal tübüler segment üzerinde olduğu ve bu etkinin hipoksi ile birlikte daha da şiddetlendiği belirtilmiştir (42). Ayrıca kontrast maddeler, çeşitli enzim sistemleri üzerinde düşük ama önemli kemotoksik etkilere sahiptir (43). Aynı şekilde intrasellüler ATP ve hücre solunumu üzerinden, yine tübüler hücreler üzerine izole etkileri söz konusudur (36,43,44). İodin içeren kontrast madde ile renal mitokondriyal oksijen tüketimi doz bağımlı olarak inhibe olmaktadır (Şekil 2.2) (45).



Şekil 2. 2. Hiperozmolar kontrast maddelerin etkileri (45)

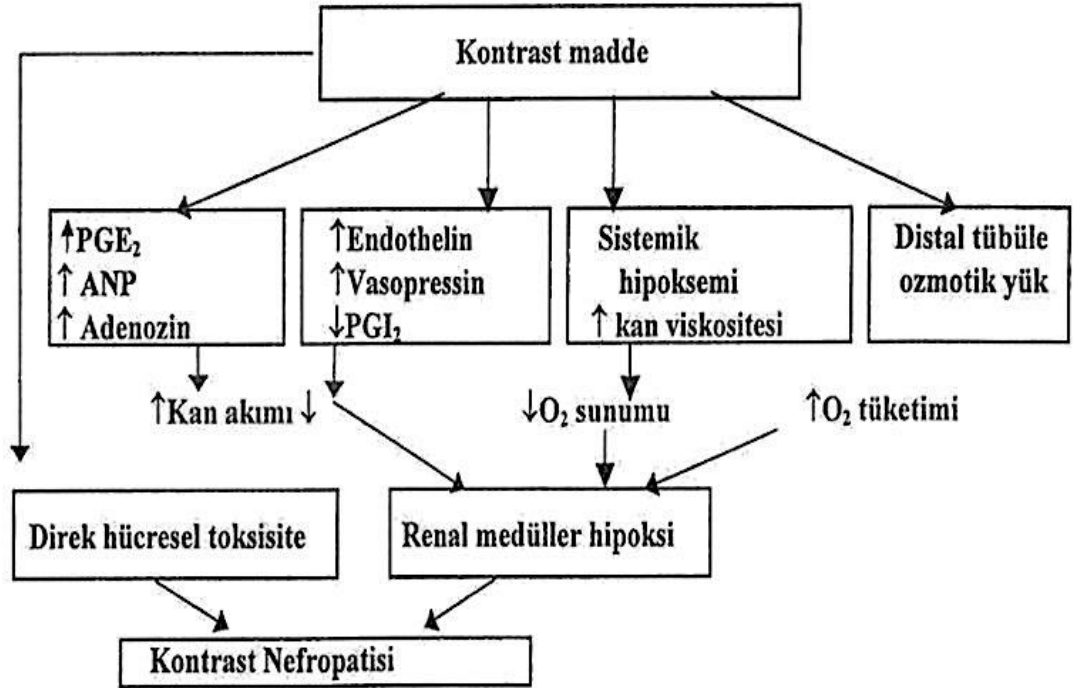
2.4.3. Hemodinamik Mekanizmalar

Kontrast maddelerin renal kan akımı üzerine etkileri iki fazdan oluşmaktadır. Öncelikle renal kan akımında çok kısa bir artış olur ve bu artışı bir azalma izler. Kontrast madde verildikten sonra, erken dönemde renal vasküler yapılar üzerinde vazodilatasyon meydana gelişini takiben, uzamış vazokonstriksiyon meydana gelir ve intrarenal vasküler direnç artar (31). Renal kan akımı azalırken, GFR’de bir azalma gözlenir. Kontrast maddelerin böbrek tübüllerinde bu etkisi, diğer tüm vasküler yataktaki kontrast maddeye bağlı oluşan vazodilatasyona benzer niteliktedir. Ozmotik diürece ve intratübüler obstrüksiyona sekonder artan intratübüler basınç sonucunda GFR ve renal kan akımı azalır. Bu şekilde makula densanın sodyum yükü artar. Sonuç olarak oluşan vazokonstriksiyon hem sistemik hem de renal sirkülasyondaki deformabilitesi artmış eritrositlere bağlı değişikliklerin bir sonucudur (31).

Kontrast madde nefropatisi’nin gelişmesinde, renal medüller hipoksi gelişimi de önemli yer tutar. İskemik hasar bakımından, hipoksi için sınır kabul edilen böbreğin dış medullasının derin kesimleri, özellikle daha duyarlıdır (PO₂ düzeyleri sıklıkla 20 mmHg’ye kadar düşer). Tersine kortekste perfüzyon oldukça yüksek düzeylerdedir (45,46). Kontrast madde maruziyeti sonrasında gelişen medüller hipoksiyi ve iskemiyi açıklayan iki olası mekanizmadan söz edilebilir: Birincisi kontrast maddenin direk renal vazokonstriksiyona neden olması, ikincisi ise eritrosit agregasyonuna neden olarak dolaylı yoldan oksijen dağılımında azalmaya neden olmasıdır (32). İzoozmolar dimerik kontrast maddeler, daha fazla eritrosit agregasyonuna neden olurlar. Bunun sonucunda, renal mikrosirkülasyonda akım azalır. Bu etki muhtemelen artmış viskozitenin sonucudur (47,48). Bunun gibi birkaç araştırmada da izoozmolar dimerik kontrast maddelerin medüller hipoksemiye, düşük ozmolar kontrast maddelere göre daha fazla neden olduğu kanıtlanmıştır (49,50).

Kontrast madde nefropatisi patogenezinde mediatörler suçlanmıştır (51-55) (Şekil 2.3). Kontrast maddeler, endotelial faktörleri de stimüle ederler. Kontrast madde etkisi ile güçlü vazokonstriktör madde olan endotelin sentezi artarken, vazodilatatör madde olan renal kortikal nitrik oksit (NO) sentezi azalır (23). Bu

endojen faktörler, kontrast maddeye bağlı gelişen renal kan akımının azalmasının sebepleridir. Böbrek kan akımına etkili eden olası mediyatörler; endotelin, adenozin, kalsiyum iyonları ve serbest oksijen radikalleridir. Adenozin; periferel sirkülasyonda bir vazodilatör gibi davranırken, renal kortekte vazokonstriktördür (51,52). Adenozin'in glomerüler feedback kontrolünde esas mediyatör olduğu gösterilmiş, adenozin antagonisti olan Teofilin'in KMN riskini azaltmak için profilaktik ajan olarak kullanılması yönünde araştırılmalar yapılmıştır (38,53). Kalsiyumun ise, kontrast maddeye cevap olarak gelişen vazokontrüksiyondan sorumlu mediyatör olduğu varsayılmaktadır (54,55). Hayvan deneylerinde kullanılan kalsiyum kanal blokörleri olan Verapamil ve Diltiazem'in, kontrast maddeye vazokonstriktör cevabı azalttığı görülmüştür (54). Nitrendipin ile yapılan klinik çalışmalar da kalsiyum kanal blokörlerinin profilaktik etkilerini destekler niteliktedir (55). Cantley ve ark. endotelin'in kontrast maddelere bağlı vazokonstriktör cevaptan sorumlu olduğunu göstermişlerdir (56). Böbrek medüller kan damarları, endoteline karşı çok duyarlıdır. Ratlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada; kontrast madde verilmesinden sonra serum endotelin düzeylerinin arttığı tespit edilmiş, aynı etki hipertonic salin, glikoz ya da mannitol infüzyonundan sonra ise gözlenmemiştir (33). Ayrıca aynı araştırmacılar tarafından yapılan diğeri bir çalışmada da; sığır endotel hücre kültürlerinden endotelin salınımının özellikle iyonik kontrast ajan (iothalamate) verildiğinde, noniyonik kontrast ajanlara (ioversol) kıyasla belirgin olarak artış gösterdiği gözlemlenmiştir (57). Araştırmacılar bu çalışmanın sonucunda endotelin'in böbrek hücre toksisitesi ya da nefropatisi olayından tamamı ile sorumlu mediyatör olduğu sonucuna ulaşmışlardır (57). Yeni yapılan başka bir çalışmada ise, KMN'yi önlemede endotelin reseptörlerinin bloke edilmesi denenmiş; böbrek yetersizliği olan hastalarda KMN'den korunmada yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır (58).



Şekil 2. 3. Kontrast madde nefropatisi patogeneğinde mediatörlerin rolü (51-55)

Kontrast ajanların insan eritrositlerinde rijidite artışına neden oldukları ve böyle kan viskozitesini artırdıkları tespit edilmiştir (59). İyonik kontrast maddelerin noniyoniklerle kıyaslandığı çalışmada, iyonik kontrast maddelerin kan viskozitesinde belirgin artışa neden oldukları bildirilmiştir (59). Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrast maddenin intrarenal enjeksiyonundan sonra serbest oksijen radikallerinin sentezinde artışa yol açtığı raporlanmıştır (60). Kontrast madde enjeksiyonundan sonra, allopurinol ve süperoksit dismutaz'ın GFR'de düşmeye neden olduğu raporlanmıştır (60). Ancak bu çalışmalar verilerin sınırlılığı nedeniyle güvenilirliği tartışmalıdır.

2.5. Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri

Kontrast madde nefropatisi gelişimindeki risk faktörleri hastaya, kontrast maddeye ve prosedüre bağlıdır. KMN gelişimde major, minor ve olası risk faktörleri mevcuttur (Tablo 2.2) (61,62).

Tablo 2. 2. Kontrast madde nefropatisinin risk faktörleri (61,62)

Majör Faktörleri	Risk	Varolan renal yetersizlik (serum kreatinin düzeyi>1.2 mg/dl) Diabetes Mellitus (özellikle insüline bağımlı)
Minör Faktörleri	Risk	Konjestif kalp yetersizliği Hipotansiyon Dehidratasyon Hipoksi Yüksek doz kontrast madde kullanımı (>2 ml madde/kg) Kısa aralıklarla kontrast maddeye maruziyet
Olası Faktörleri	Minör Risk	Yaş (>70) Sigara kullanımı Hiperkolesterolemi Hipertansiyon Hiponatremi Karaciğer yetmezliği Plazmositom/Paraproteinemi Proteinüri >++ Nefrotoksik İlaçlar Aminoglikozidler-Vankomisin Amfoterisin B- Diüretikler Biguanid türü oral antidiyabetikler Nonsteroidantienflamatuvar ilaçlar Siklosporin A-Kemoterapötik ilaçlar

2.5.1. Hasta İle İlişkili Risk Faktörleri:

Kontrast madde nefropatisinin, kardiyak kateterizasyona maruz kalan 70 yaşından büyük hastaların % 11'inde gelişebileceği tahmin edilmektedir (61,62). Genellikle birçok faktöre bağlıdır. Renal glomerüler ve tübülerler fonksiyonlardaki değişiklikler çoğu zaman renovasküler hastalıklara bağlıdır (61,62).

Kadınların erkeklere göre diğer risk faktörlerini barındırmaları bakımından daha yatkın oldukları geniş bir çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle kadınlarda risk % 26 oranında daha fazladır. Bu nedenle kadın cinsiyeti, KMN'nin bağımsız bir belirleyicisi olduğu kabul edilir (62).

Eşlik eden renal hastalık en büyük KMN belirleyicisidir. Serum kreatinin konsantrasyonuna göre belirlenen ciddiyeti, KMN insidansı ile direkt olarak ilişkilidir (61-63). 439 hastayı kapsayan çalışmada, koroner anjiyografi (KAG) öncesi 1,8 mg/dl veya daha yüksek kreatinin seviyesine sahip olan hastalarda KMN insidansı % 37 olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların % 7,1'inde uzun dönemde, % 0,9'unda ise kısa dönemde hemodiyaliz ihtiyacı olmuştur (64). 7000'den fazla KAG yapılan hastanın dahil edildiği bir çalışmada, serum kreatinin'i 2-2,2 mg/dl arasında olan hastaların % 22,4'ünde 3mg/dl veya daha fazla olanların % 30,6'sında KMN gelişmiştir (61).

Birçok çalışmada DM'nin, KAG sonrası gelişen KMN'nin güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (61-63, 65-67). Rihal ve ark. renal fonksiyonu normal veya hafifçe bozulmuş (kreatinin<2 mg/dl) DM'li hastalarda KMN gelişme riskinin % 4,1 olduğunu ve DM olmayan hastalardan 2 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (61,62,66). DM'li hastalarla yapılmış başka bir çalışmada, ortalama serum kreatinin değeri 1,3 mg/dl olan hastaların rölatif KMN gelişim riskinin 2 kat arttığı ve DM'li hastaların normale oranla 5 kat daha fazla hemodiyalize gereksinim duydukları gösterilmiştir (67).

Diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı birlikteliğinde, DM'li, hastalarda KMN gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (68). Kardiyak kateterizasyon uygulanan DM'li hastalarda, renal yetmezlik birlikteliği sıktır (19). Yapılan çalışmalarda birlikte her iki hastalığı olan hastalarda yapılan, her genel radyografik tetkik uygulamasının, KMN gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir (19,68). KAG yapılan hastaların; başlangıçta renal yetmezlik (kreatinin > 2) varlığında, DM'li ve DM'siz hastaların KMN gelişimi açısından eşit riske sahip oldukları ve bu riskin renal hastalık derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir (61,69).

Sol ventrikül fonksiyonlarının % 49'un altında olmasının, klas 3-4 konjesif

kalp yetmezliği (KKY) veya KKY ile ilgili herhangi bir öykü olmasının, KMN için bağımsız faktörler olduğu çalışmlarla gösterilmiştir. Bu durum DM ve renal bozukluğu olan hastalar için daha büyük riskleri meydana getirir (27,61,64,70,71). KKY'ye eşlik eden riskler, düşük kardiyak outputa bağı renal kan akımındaki bozukluklara bağıdır.

Kontrast madde nefropati için bildirilen diğer belirleyiciler serum albümin düşüklüğü (< 3.5 mg/dl), Na^{+1} 'un 135 meq'dan düşük değerleri (72) , hipertansiyon varlığı (62) ve çeşitli ilaçların kullanımınıdır. Aynı zamanda risk, bu popülasyonun angiotensin (ACE) inhibitörü, diüretik ve non-steroidal anti inflmatuvar (NSAİ) kullanımına bağı olarak da yükselir (61,71). ACE inhibitörleri, bölgesel renal hemodinami üzerine olan olumsuz etkileri açısından veriler yetersiz ve çelişkilidir. Çoğunlukla KMN gelişimi için önleyici oldukları düşünölmektedir (73,74). NSAİ'lar içinse sadece teoriler ve hayvan modelleri mevcuttur. İlk yayınlarda KMN için bir risk faktörü olduğu düşünölmüşse de, yapılan daha büyük çalışmlarda gözlenen riskin eşlik eden renal hastalığa, volüm eksikliği gibi risk faktörlerine bağı olduğu gösterilmiştir (73-75).

2.5.2. Kontrast Madde İle İlişkili Risk Faktörleri:

Osmolarite: Kontrast maddeler tiriiodobenzen moleküllerinin değışen sayılardaki iyodin molekülleri ile monomer ve dimerlerinden oluşun, suda çözünebilen yapılardır. Bu yapısı nedeniyle radyografik kontrast etkisi ortaya çıkar. Yüksek iyodin içeriği kontrast etkisinin artmasına sebep olurken ve böylece osmolaritenin artmasına da neden olur. Bu yüzden spesifik ajanın ozmaliritesi iyodun konsantrasyonuna ve solüsyonundaki yapıların sayısına bağıdır. Azalan osmolarite sırasına göre iyonize monomer, non-iyonize monomer, iyonize dimer, non-iyonize dimer olarak sınıflandırmak mümkündür (73,75).

Yüksek ozmolar kontrast maddeler, düşük osmolar kontrast maddeye göre daha çok artmış KMN ile ilişkilidir. Bu fark daha çok başlangıçtaki renal hastalığa bağıdır (22,74). Başlangıçta renal hastalığı olan diyabetik hastalarda KAG ve aort anjiyografi uygulamasında, düşük osmolariteli ajan kullanımının KMN'den korunmada en iyi etkiyi sağladığı gösterilmiştir (73-75).

İyonik içerik: KMN açısından düşük riskli hastalarda yapılan ve KAG uygulanan çalışmalarda, KMN açısından her iki tip madde arasında çok az bir fark olduğu gösterilmiştir (15,63,76). Ancak 1196 KAG yapılan hastanın katıldığı bir randomize çalışmada, renal hastalığı olan hastalarda non- iyonik kontrast madde kullanımı KMN gelişme insidansını azalttığı gösterilmiştir (63). Yapılan bir çalışmada, non-iyonik kontrast madde kullanımı ile iyonik kontrast maddelerle kıyaslandığında, non-iyonik kontrast maddelerle daha az renal tübüler toksisite geliştiğini doğrulamıştır (15). Semptomatik veya hemodinamik ilaç yan etkileri, non-iyonik düşük ozmalar ajanlarla daha az görülmüştür (77).

2.5.3. Prosedürle İlişkili Risk Faktörleri:

Koroner anjiyografi sırasında uygulanan kontrast miktarı ile KMN gelişme riski doğru orantılıdır (27,61,65-69,78,79). 7000 hasta ile yapılmış bir çalışmada her 100 ml kontrast kullanımı ile KMN riskinin 1,12 kat arttığı gösterilmiştir (61). Başlangıçta renal hastalığı olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada, 125 ml'den fazla kontrast uygulanan KMN gelişimini 10 kat artırdığı gösterilmiştir (79). Mutlak bir eşik değeri kullanmaktan ziyade, her hastaya spesifik bir volüm kullanmanın (kilo ve serum kreatinin konsantrasyonuna endeksli) KMN'de hemodiyaliz ihtiyacını 12 kat azaltabileceği belirtilmektedir (80). Diğer bir faktör ise KAG'ın zamanlamasıdır. KMN insidansı, dolaşım kollapsı olan hastalarda, 24 saatten az sürede MI geçirmiş hastalarda veya bir önceki kontrast kullanımından 48 saatten az bir sürede ikinci doz uygulanan hastalarda artar (51,78).

2.5.4. Serbest Oksijen Radikalleri ve Böbrek

Son yıllarda hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin akut kronik ve/veya immün ve non-immün böbrek hastalarında patofizyolojik önemi saptanmıştır. Tablo 2.3'te patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olan böbrek hastalıklarına değinilmiştir (81).

Tablo 2. 3. Serbest oksijen radikallerinin yaptıkları böbrek hastalıkları (81)

Glomerüler hastalık	Minimal değişim hastalığı Membranöz glomerülopati Nötrofil bağımlı hasar, antiglomerüler bazal membran nefriti
Akut böbrek yetmezliği	Postiskemik Toksik: sisplatin, gentamisin, vankomisin , Amikasin KMN, miyoglobinüri/hemoglobinüri, radyasyon
Obstruktif nefropati	
Pyelonefrit	
İlerleyici böbrek yetmezliği	

Böbrek dokusu veya idrarda artmış oksidan hasar ürünlerinin saptanması ve/veya serbest oksijen radikal inhibitörlerinin verilmesiyle koruyuculuğu ve serbest oksijen radikallerinin nefropati patogenezinde rolü olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (81). Çeşitli iskemi ve inflamasyon modellerinde reaktif oksijen türlerinin glomerüler hasara neden olduğu bilinmektedir (81).

Serbest oksijen radikallerinin düzeylerini ve oluşturdukları hasarı sınırlandırmak için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak adlandırılırlar. Antioksidanlar, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini süpürerek lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Kontrol mekanizmasının temel amacı serbest radikallerin aşırı sentezini önlemek, yani oksidan-antioksidan dengeyi koruyup sağlam olan komşu hücreleri bu hasardan etkilenmelerini engellemektir. Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi serbest radikal sentezini engelleyenler ve mevcut olanları etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılabilir. Ayrıca enzimatik ve non-enzimatik şeklinde de sınıflandırılabilirler. Hücrelerin hem sitoplazma hem de membran kısımlarında bulunabilirler (82,83). Antioksidan bileşenlerin bazıları hücre tarafından sentez edilirken, bazıları da dışarıdan, diyetle alınmaktadır.

Fizyolojik şartlar altında oksidan sistem, mevcut antioksidanlar tarafından

dengelenmektedir. Dengenin bozulması durumunda doku hasarı ve/veya hastalık gelişebilir. Oksidanlara karşı alınabilecek temel stratejiler; oksidanları artırıcı etkenlerden uzaklaşmak, tetiklenen biyokimyasal olayları engellemek, oksidan salgılayan hücreleri etkisizleştirmek ve antioksidan sistemi faal şekilde kullanmaktır. Oksidan moleküllerle mücadelede en önemli mekanizma, belirli düzeyi aşmış oksidanlara doğrudan etki edecek ve onları inaktif hale getirecek antioksidanlardır. Tablo 2.4'te tedavide kullanılabilen antioksidanlara yer verilmiştir (81).

Tablo 2. 4. Antioksidanlar (81)

A) Endojen Antioksidanlar:	Enzimler	Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi Superoksit dismutaz Katalaz Glutasyon peroksidaz
	Enzim olmayanlar	Lipid fazda bulunanlar: Alfa-tokoferol, Beta-karoten Sıvı fazda bulunanlar: Askorbik asit, Ürat, Sistein, Seruloplazmin, Transferin, Laktoferrin, Miyogloblin, Hemoglobin, Ferritin, Albumin, Bilirubin, Glutayon Hem sıvı hem de lipid fazda bulunanlar: Melatonin
B) Ekzojen Antioksidanlar		Ksantin Oksidaz İnhibitörleri: Allopürinol, oksipürinol, folik asit, pterin, aldehit, tungsten İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri. NSAİ ilaçlar Rekombinant superoksit dismutaz Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albumin Demir redoks döngüsünün inhibitörleri : Desferrioksamin, seruloplazmin
Tedavide kullanılanlar		Rekombinant Superoksit dismutaz (SOD) Demir şelatörleri: Desferrioksamin Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopürinol E, C, A vitamini-Beta karoten Tiol grubu. NAS. metionin, glutation, Probukol Trimetazidin Anjiyotensin enzim inhibitörleri

2.6. Kontrast Madde Nefropatisinin Gelişimini Önleme

2.6.1. Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri

Miyokard enfarktüsünde (MI) acil KAG endikasyonu yoksa, işlem KKY hastalarında hemodinamik ve dolaşımsal kollapsının düzelmesi amacıyla 24 saat ertelenmelidir. KMN için risk faktörü olmayan hastalarda daha önceden iv kontrast madde kullanılmışsa KAG'dan 48 saat sonrasına geciktirilmelidir. Diyabetli ya da önceden böbrek hastalığı olanlarda bu süre 72 saattir. Önceki kontrast alımına bağlı serum kreatinin yüksekliği olan hastalarda KAG kreatinin seviyesi pik yapana ve tekrar stabilize olana kadar ertelenmelidir. ACE inhibitörlerinin, NSAİ'n ve diüretiklerin anjiyografinin 1–2 gün öncesinden kesilmesi uygundur. İşlemi yapan operatör hastanın risk faktörleri bakımından uyanık olmalıdır ve mümkün olan en az miktarda non-iyonik izoosmolar kontrast madde kullanılmalıdır.

2.6.2. Kanıtlanmış Önleyici Müdahaleler

Saline ile Hidrasyon: Kontrast uygulamasından önce ve sonra yapılan iv hidrasyonun yararlı etkilerinin renal kan akımı ve GFR'in artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İzotonik solüsyonlar, daha potent volüm ekspansiyonu ve Renin-Anjiyotensin sistemi (RAS) inhibisyonu yapmaları nedeni ile hipotonik solüsyonlara tercih edilirler (61,63). Hidrasyonla non-hidrasyonun karşılaştırıldığı çalışmalar olmamakla birlikte, değişik hidrasyon modellerini karşılaştıran çalışmalar bu müdahaleyi desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada önceden böbrek hastalığı olan vakalara % 0,45 saline solüsyonu, mannitol veya furosemid kombinasyonu uygulanmasına göre randomize edilmişlerdir (84). Sadece salin alan grupta KMN gelişme insidansı % 11 iken, bu rakam mannitol grubunda 2, furosemid grubunda 4 kat daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar renal hastalığı olup da hidrasyon almayan olgularda % 22 olarak saptanan KMN, % 37 oranlarından daha azdır (61,63,64) .

Yapılan bir çalışmada yatan hastalara uygulanan 12 saatlik iv hidrasyon ve hastane dışındaki 10 saatte 1 lt oral hidrasyon ardından, işlem sonrası 6 saatlik iv hidrasyon protokolleri kıyaslanmıştır (5). Bu çalışmanın neticesinde hafif veya orta derecede renal yetmezliği olan elektif kardiyak kateterizasyon uygulanacak hastalara yatırılarak iv hidrasyona gerek olmadığı görülmüştür (5).

1620 hastada yapılan çalışmada, KAG öncesi % 0,9 veya % 0,45'lik saline göre randomize edilmişlerdir (85). İzotonik solüsyon alan hastalarda hipotonik solüsyona göre üçte bir oranında daha az KMN görülmüştür (% 0,7-2.0). Belirgin yarar kadınlarda, diyabetiklerde ve 250 cc'den daha fazla kontrast alan hastalarda saptanmıştır. KAG'ın ertelenemediği konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda özellikle dikkat edilmelidir. Akciğer ödemi ve renal perfüzyon arasında hidrasyonun dengeli yapılması uygundur. Bu için pulmoner arter katateri sağlanır.

N-Acetil Sistein (NAC): NAC, antioksidan etkilerinin reaktif sülfidril gruplarına bağlı olduğu düşünülen asetile L-sisteindir. NAC'ın sitotoksik serbest oksijen radikallerini yok ettiği öne sürülmüştür. Böylelikle kontrast maddenin olumsuz etkilerinin önüne geçmektedir. Ayrıca kontrast maddenin olumsuz hemodinamik etkilerini Nitrik oksit (NO) ve nitrik-oksit sentaz (NOS) yolu ile renal vazodilatasyon yaparak engellemektedir (86). NAC ile yapılan ilk çalışma bilgisayarlı tomografi (BT) çekilen 83 hastada 1200 mg NAC ile KMN insidansının % 90 oranında azaldığı bildirilmiştir (87). Sonuçlar serum kreatinin konsantrasyonundaki değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmaması nedeniyle istenileni verememiştir.

Daha önceden renal hastalığı olup KAG çekilen hastalarla yapılan bir non-randomize ve 6 randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır (88-94). Randomize çalışmalarda NAC dozu 600 mg po günde iki kez, KAG'dan bir gün önce ve bir gün sonra (94,96-98), bir çalışmada 400 mg günde 2 kez (94) ve bir çalışmada da 150 mg/kg iv 30 dk önce ve 50 mg/kg iv 4 saat olmak üzere kullanılmıştır (90). Toplam 455 hasta üzerinde yapılan 4 çalışmada NAC verilen hasta gruplarında KMN insidansının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (% 3'e karşı % 8 ve % 12'e karşı % 45) (90,92,94). 306 hasta ile yapılan 2 çalışmada daha kayda değer bir yarar gözlenmemiştir (89,91). Baker ve ark, iv NAC ile yaptığı çalışmada KMN insidansının % 21'den % 5'e azaldığını bildirmişlerdir. Etki mekanizması ve uzun dönem sonuçları hakkında hala sorular mevcut olmasına rağmen, elde olan bilgiler KAG sırasında NAC kullanımının ucuz ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

2.6.3. Kanıtlanmamış Önleyici Girişimler

Zorlu diürez: Hastalara % 0,45 saline solüsyonu tek başına, furosemid veya mannitol ilaveli olarak uygulanmıştır. Sırası ile iki ve dört kat KMN insidansında artış göstermiştir. Geniş bir prospektif randomize çalışma sonuçlarına göre anjiyografi başlangıcında iv izotonik, furosemid ve mannitol ile yapılan zorlu diürezin KMN insidansında azalma sağlamadığı gösterilmiştir (84,95).

Hemodiyaliz: Önceden renal hastalığı olan 113 hastaya kontrast madde verilmesinden sonra hemodiyaliz alan ve almayan gruplara randomize edilmişler ve KMN insidansı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (95). İki diğer çalışmada ise hemodiyalizin efektif olarak kontrast maddenin plazma seviyelerini % 80 azalttığı ancak KMN oranını azaltmadığı görülmüştür (96,97).

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Genel radyolojik incelemelerin uygulandığı hastalar üzerinde yapılan çalışmada, kontrast madde verilmesinden 1-4 saat önce verilen nitrendipin, felodipin veya nifedipinin bir gün önce başlanıp işlemden iki gün sonrasına kadar kullanımının KMN insidansını azaltmadığı gösterilmiştir (98-100). Diğer bir randomize çalışmada nifedipinin bir gün önce başlanıp işlemden iki gün sonra devamına kadar verildiğinde, GFR’de yarar gösterilmiştir (55). Daha büyük randomize çalışmalar veya KAG yapılan hastaları içeren büyük bir çalışma yoktur.

Teofilin: Potent bir endojen vazokonstriktör olan adenozin seviyeleri kontrast madde maruziyetinden sonra yüksek bulunmuştur. DM’li veya renal hastalığı olan hastalarda vazokonstriktör etkiler daha belirgindir. Bir adenozin inhibitörü olan teofilinin renal akımdaki bozukluğu engellediği fakat anjiyografi olan hastalarda KMN insidansını azaltmadığı gösterilmiştir (9,51,101).

PGE1: 130 hastayı içeren bir pilot çalışmada, renal hastalık varlığında kontrast maddenin verilmesinden 1 saat önce başlayan ve 6 saat boyunca devam eden PGE1’in iv yolla infüzyonunun potansiyel yararları gösterilmiştir (95). KAG yapılan hastalarda klinik olarak önemli sonuçlar elde edilen randomize çalışmalar ise yoktur.

Dopamin: Dopamin, düşük dozda renal arteriyollerdeki dilatasyon etkisi nedeni ile KMN’yi engelleyebileceği düşünülerek araştırmalar yapılmıştır. KAG

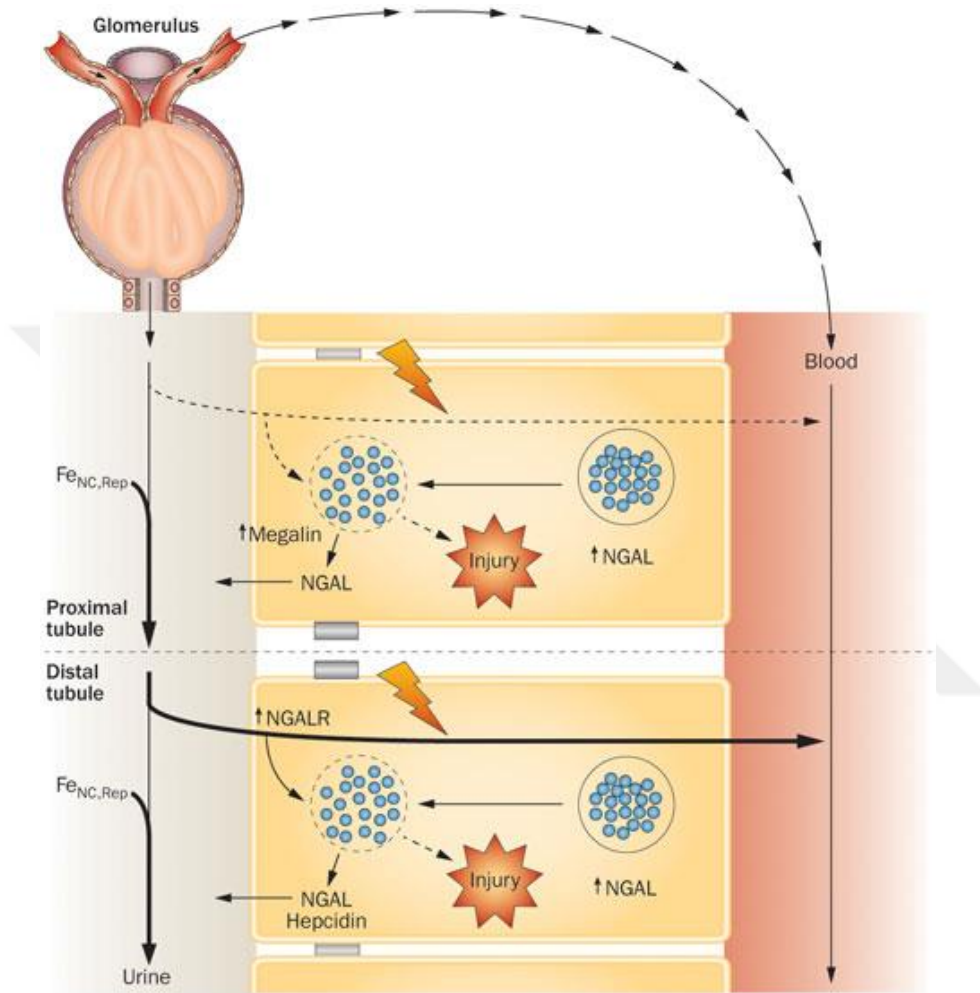
yapılan hastalarla yapılan dört çalışmada, dopaminin renal kan akımını artırmasına rağmen KMN'yi önleyici etkisi saptanmamıştır (69, 101,103).

Fenoldopam: Dopamin-1 reseptörünün selektif agonisti olan fenoldopam, renal vasküler yatakta vazodilatasyon, artmış kortikal ve medüller kan akımı ile GFR artışına neden olmaktadır (104). Bu renal hemodinamik etkilerin kontrast madde etkilerine karşı koyacağı ve KMN'yi önleyebileceği düşünülmüştür. KMN'yi önleme konusundaki potansiyel güvenilirliği ile desteklenmektedir. Sitokrom p-450 tarafından metabolize edilemez ve bilinen ilaç etkileşimi yoktur. Karaciğer, böbrek hastalığı olan kişilerde doz ayarlaması gerektirmez. Yüksek riskli hastalarla yapılan gözlemsel çalışmalarda KAG yapılan ve fenoldopam verilen hastalarda, KMN insidansı % 5'in altında, özellikle DM'li ve renal hastalığı olanlarda bu yarar belirgin olarak saptanmıştır (104,105).

Randomize çalışmalarda elde edilen bilgiler daha az cesaret vericidir, ancak yapılan en büyük KMN çalışmasında 315 hasta KAG'dan bir saat önce başlanan ve işlem sonrası 12 saat devam edilen fenoldopam dozu 0.05-1.0 µg/kg/dk'dan saline randomize edilmiştir. Bütün hastalar % 0,45 saline, % 50 hasta NAC ve % 90 hasta ortalama 153 ml non-iyonik düşük osmolariteli kontrast madde almıştır. Plasebo ve fenoldopam alan hastalarda benzer KMN oranı görülmüştür (% 30; % 34). Tedavinin başarısızlığı hem DM'li, hem renal hastalığı olanlarda ve NAC almayanlarda daha çok görülmüştür. Bu sonuçların olası nedeni kontrast madde etkilerinin KMN gelişmesine etkili olmamasıdır. Bu hipotez başka renal vazodilatatör ilaçlarla daha önceden yapılan klinik çalışmaların başarısızlığı ile desteklenmektedir (106).

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL): NGAL nötrofil granüllerinde bulunan 25-kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir (107). Matrix metalloproteinaz-9'un (MMP-9) aktivitesinin modülatörüdür. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinde görevi olan önemli bir mediatördür (108). NGAL, çeşitli patolojik durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immun hücrelerden eksprese ve sekrete edilir (109) (Şekil 2.4). Bakteriostatik etkileri söz konusudur (109). İnflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri süpürücülere sunar (110). Kemotaktik peptid fMLP'ye bağlandığından

dolayı bir inflamasyon modölatörüdür (111,112). Kanser hastalarında idrardaki yüksek moleküler ağırlıklı MMP'ler metastatik kanserlerin bağımsız bir belirteci olarak gösterilmiştir (113). MMP-9 kompleksi ve NGAL bir yüksek moleküler ağırlıklı metalloproteinaz gibi tanımlanmıştır (108).



Şekil 2. 4. NGAL salınımı (109)

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin'in kararlı bir dimerik kompleks oluşturarak MMP-9'u koruduğu gösterilmiştir. Bu etki MMP-9'u TIMP-1 tarafından inaktivasyona daha az yatkın yapmaktadır (114).

De novo kollajen sentezinin azaldığı (115,116) ve MMP'ler tarafından kollajen degradasyonunun arttığı aterosklerotik plaklarda NGAL, yükselmiş ve uzamış olan proteinaz aktivitesini devam ettirir. Yapılan çalışmalarda NGAL'ın bir akut faz proteini olduğu (117,118), semptomatik kardiovasküler hastalarında arttığı

ve aterosklerotik risk faktörleri ile korole olduğu gösterilmiştir (119,120). Tersine plasma NGAL, asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile koreledir.

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin'in damarlardan ekspresyonunun indüklenmesi hakkında çok az bilgi vardır. NGAL, Lipokalin-2 olarak da bilinmekte olup Lipokalin süper ailesine dahildir (121). İlk olarak SV-40 ile infekte primary mouse böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir (122). Daha sonra insandaki homolog proteini nötrofillerin spesifik granüllerinde de bulunmuştur (108,123). Bu MMP-9 ile benzer aktivasyon içermektedir ve degradasyondan sonra da korunmaktadır (108,123).

Yapılan bir çalışma da NGAL'in bakterilerden üretilen formylpeptidlere, lipopolisakkaritlere ve katekolat tip ferik sideroforlar içeren küçük lipofilik substantlara bağlanabildiği gösterilmiştir (124,125). Bu nedenle doğal immun sistemin efektör moleküllerinden biri gibi fonksiyon yapabilir. NGAL'in son zamanlarda hücre homeostazında önemli bir modülatör olduğu çalışmalarda ortaya çıkmıştır (126,127).

Kardiyovasküler hastalıklar ve NGAL'in ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Son yıllarda plazmadaki NGAL düzeylerinin yüksekliğinin kandaki lökositlerin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu durum serebrovasküler iskemi sonrası meydana gelebilecek kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etki gösterir (119,128).

Yapılan başka bi çalışmada aterosklerotik plaklarda NGAL'in varlığı tespit edilmiştir (107). Artan olasılıkla da NGAL'in ekspresyonu ile aterogenez esnasında vasküler hücreler indüklenmektedir. Ancak vasküler hücrelerdeki NGAL'in indüksiyon mekanizması hala aydınlatılamamıştır.

Transkripsiyon faktörü, Nüklear Faktör (NF)-kB vasküler inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar (129,130). Makrofaj ve epitelyal hücrelerden NGAL ekspresyonunun regülasyonuna son yıllarda NF-kB aktivasyonu da dahil edilmiştir (131,132).

Lipokalin ailesinin bir üyesi olan NGAL idrarla kolayca atılır ve idrarda

saptanır. Çünkü küçük moleküler yapılıdır ve parçalanmaya dirençlidir. NGAL, nefrotoksik ve iskemik hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübülleri ve idrarda birikir (133). Böylece NGAL, akut renal hasar için erken sensitif ve non-invaziv bir biyomarker özelliği kazanır (134). İdrar NGAL düzeyleri, kardiyopulmoner bypass sonrası iskemik renal hasar için erken marker olarak gösterilebilir (118).



3. MATERİYAL VE METOD

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda, 1 Kasım 2014 – 28 Şubat 2015 tarihleri arasında etik kurul onayı alınarak, prospektif, kohort çalışma olarak yapıldı. Acil servisimizde herhangi bir nedenle iv kontrastlı BT endikasyonu oluşan 74 hasta dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışmaya kontrast madde kullanılarak BT çekilmesi planlanan 18 yaşından büyük, bilinen renal hastalığı, DM öyküsü, nefrotoksik ilaç kullanımı olmayan ve kullanılacak maddeye karşı allerisi olmayan hastalar çalışma dahil edildi.

18 yaşından küçük, bilinen renal hastalığı, DM öyküsü, nefrotoksik ilaç kullanımı ve kontrast madde allerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların; demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), şikayetleri, sodyum, potasyum, üre, kreatinin, BT sonuçları ve NGAL sonuçları değerlendirildi. Hastaların hepsine Ioversol (Optiray) (350 mg/ml iyot eşdeğerinde) 1-1,5 ml/kg kadar iv yoldan verildi. Hastalar “KMN gelişenler” ve “KMN gelişmeyenler” olarak 2 gruba ayrıldı.

Hastalardan kontrast maruziyeti olmadan alınan sıfırıncı saat kanı ve kontrast madde maruziyetinden sonraki ardışık 6. ve 72. saatlerde anti-koagülansız biyokimya tüpüne kan alındı. Alınan kan örneklerinden; serum üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum düzeyleri kan alımını takiben analiz edildi. NGAL'ın çalışılması amacıyla alınan kan örnekleri; santrifüj edildikten sonra 0.dk, 6.saat ve 72. saat olarak kategorize edildi. Özel koşullarda (-20°C ve altında) çalışılana kadar muhafaza edildi. Hemolizli ve ikterik serumlar çalışmaya alınmadı. NGAL orijinal ticari kitleri kullanılarak eliza yöntemi ile çalışıldı. NGAL ölçümleri CUSABİO ELISA kiti ile çalışıldı, KATALOG NO:CSB-E09408h Lot: J12162182 . NGAL içeren standartlar ve serum örnekleri NGAL kaplı antikor adsorbe edilmiş kuyucuklar içinde 37 °C'de 2 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Bu süreçte biotin bağlı NGAL, birinci antikor tarafından yakalanmış örnekteki NGAL ile, sonrasında Streptavidin-HRP, biotin bağlı human NGAL'e bağlandığı gözlemlendi. İnkübasyondan sonra bağlı olmayan, biotin bağlı human NGAL ve Streptavidin-HRP yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı.

Yıkama işlemini takiben, kuyucuklara HRP ile reaksiyona girecek TMB substrat eklendi ve 37 °C'de 15-30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Ortama stop solüsyonu eklenmesiyle reaksiyon durduruldu. Standart ve serum örnekleri, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum NGAL konsantrasyonu, elde edilen absorbanlardan standart eğrisine göre hesaplandı.

Veriler SPSS Windows 18 versiyonunda analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri; ortalama±standart sapma, ortanca, Interquartile Range (İQR) ve frekans değerleri ile ifade edildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Parametrik verilerin değerlendirilmesinde student t-testi, non-parametrik verilerin analizi Mann-Whitney-u testi ve Kruskall-Wallis testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, verilerin zaman içindeki değişimini değerlendirmede Friedman Testi kullanıldı. NGAL'ın KMN gelişimindeki sensitivite ve spesifitesini belirlemek için ROC analizi yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $43,1 \pm 15,1$ yılıdır. Hastaların 52'si (% 70,3) kadın; 22'si (% 29,7) ise erkekti. Hastaların 17'si (% 22,9) 60 ve üzeri yaş grubunda bulunmaktaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

		Ort $\pm$ SD/n (%)
Yaş (yıl)		43,1 $\pm$ 15,1
Cinsiyet	Erkek	22 (% 29,7)
	Kadın	52 (% 70,3)

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, n:sayı

Hastaların 48'i (% 64,9) bulantı şikayeti ile; 18'i (% 24,3) kusma şikayeti ile; 49'u (% 66,2) karın ağrısı ile; 23'ü (% 31,1) göğüs ağrısı ile; 22'si (% 29,7) nefes darlığı şikayeti ile; 17'si (% 23) sırt ağrısı şikayeti ile başvurdu (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Hastaların başvuru semptomuna göre dağılımı

Başvuru Semptomu	n	%
Karın ağrısı	49	66,2
Bulantı	48	64,9
Göğüs ağrısı	23	31,1
Nefes darlığı	22	29,7
Kusma	18	24,3
Sırt ağrısı	17	23

n:sayı

Hastalara çekilen BT sonuçları değerlendirildiğinde 36 (% 48,6) hastanın BT tetkikinde patoloji saptandı. 13 vakada (% 36,1) akut apandisit, 6 (% 16,6) vakada over kist rüptürü, 6 (% 16,6) vakada akut pnömoni, 6 (% 16,6) vakada perikardiyel effüzyon, 3 (% 4,1) vakada pulmoner tromboemboli, 1 (% 2,7) vakada mezenter iskemisi ve 1 (% 2,7) vakada aort disseksiyonu olduğu saptandı (Tablo 4.3)

Tablo 4. 3. BT sonucunda patoloji saptanan hastaların dağılımı

BT Sonucu	N	%
Akut Apandisit	13	36,1
Over Kist Ruptürü	6	16,6
Akut Pnömoni	6	16,6
Perikardiyel Effüzyon	6	16,6
Pulmoner Tromboemboli	3	8,3
Mezenter İskemisi	1	2,7
Aort Diseksiyonu	1	2,7
Toplam	36	100

n:sayı,

Çalışmaya katılan hastaların 12'sinde (% 16,2) KMN geliştiği saptandı. KMN gelişen hastaların yaş ortalaması $57,8 \pm 12,4$ yıl iken, KMN gelişmeyen grupta ise yaş ortalaması $40,2 \pm 14,0$ yıldır. KMN gelişen grubun yaş ortalamasının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Yaş ve KMN gelişimin karşılaştırılması

	KMN (+)	KMN (-)	p
	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	
Yaş (yıl)	$57,8 \pm 12,4$	$40,2 \pm 14,0$	$< 0,001^*$

*: student t test, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Çalışmamızda KMN gelişen hastaların 10'u (% 83,3) kadın; 2'si (% 16,7) ise erkekti. KMN gelişmeyen hastaların ise 42'si (% 67,7) kadın; 20'si (% 32,3) ise erkekti. KMN gelişimi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Cinsiyet ve Yaş ve KMN gelişimin karşılaştırılması

	KMN (+)	KMN (-)	P
	n (%)	n (%)	
Erkek	2 (16,7)	20 (32,3)	0,279*
Kadın	10 (83,3)	42 (% 67,7)	

*:Ki-kare, n:sayı

Çalışmamızda KMN gelişen hastaların sodyum düzeyi incelendiğinde; KMN gelişen hastaların 0. saat sodyum düzeyi ortalaması $136,8 \pm 2,6$ mg/dl, 6. saat sodyum düzeyi ortalaması $136,8 \pm 2,1$ mg/dl ve 72. saat sodyum düzeyi ortalaması $137,6 \pm 2,3$ mg/dl; KMN gelişmeyen hastaların sodyum düzeyleri ise 0. saat sodyum düzeyi ortalaması $136,5 \pm 2,3$ mg/dl, 6. saat sodyum düzeyi ortalaması $136,8 \pm 2,4$ mg/dl ve 72. saat sodyum düzeyi ortalaması $137,6 \pm 2,7$ mg/dl olarak tespit edildi. 0., 6. ve 72. saatlerdeki sodyum düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Grupların sodyum düzeyinin karşılaştırılması

Sodyum Düzeyi	KMN Durumu		P
	Var	Yok	
	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	
0. Saat	$136,8 \pm 2,6$	$136,5 \pm 2,3$	0,70*
6. Saat	$136,8 \pm 2,1$	$136,8 \pm 2,4$	0,99*
72. Saat	$137,6 \pm 2,3$	$137,6 \pm 2,7$	0,96*

*: student t test, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Çalışmamızdaki KMN gelişen hastaların sodyum düzeyleri incelendiğinde; 0. saat sodyum düzeyi $136,6 \pm 2,4$ mg/dl, 6. saat sodyum düzeyi $136,8 \pm 2,4$ mg/dl ve 72. saat sodyum düzeyi $137,6 \pm 2,6$ mg/dl olarak saptandı. Sodyumun zaman içinde yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo 4. 7. KMN gelişen hastaların sodyum değişimi

	0. saat	6. saat	72. saat	P
	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	
Sodyum	$136,6 \pm 2,4$	$136,8 \pm 2,4$	$137,6 \pm 2,6$	0,569*

*: One-Way Anova Test, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Hastaların potasyum düzeyi incelendiğinde; KMN gelişen hastaların 0. saat potasyum düzeyi ortancası 4,2 (İQR:0,33) mg/dl, 6. saat potasyum düzeyi ortancası 4,1 (İQR:0,28) mg/dl ve 72. saat potasyum düzeyi ortancası 4,05 (İQR:0,33) mg/dl; KMN gelişmeyen hastaların potasyum düzeyleri incelendiğinde 0. saat potasyum düzeyi ortancası 4,1 (İQR: 0,50) mg/dl, 6. saat potasyum düzeyi ortancası 4,0 (İQR:0,30) mg/dl ve 72. saat potasyum düzeyi ortancası 4,0 (İQR:0,23) mg/dl olarak tespit edildi. 0., 6. ve 72.

saatlerdeki potasyum düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. Grupların potasyum düzeyinin karşılaştırılması

Potasyum Düzeyi	KMN Durumu		P
	Var	Yok	
	Median (İQR)	Median (İQR)	
0. Saat	4,2 (0,33)	4,1 (0,50)	0,461*
6. Saat	4,1 (0,28)	4,0 (0,30)	0,313*
72. Saat	4,05 (0,33)	4,0 (0,23)	0,649*

*: Mann Whitney U, İQR: Interquartile Range

KMN gelişen hasta grubunun potasyum düzeyleri incelendiğinde; 0. saat potasyum düzeyi 4,2 (0,33) mg/dl, 6. saat K düzeyi 4,1(0,28) mg/dl ve 72. saat K düzeyi 4,05(0,33) mg/dl olarak saptandı. K'nin zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. KMN gelişen hastaların potasyum değişimi

	0. saat	6. saat	72. saat	P
	Median (İQR)	Median (İQR)	Median (İQR)	
Potasyum	4,2 (0,33)	4,1(0,28)	4,05(0,33)	0,936

*: Friedman Test, Median (İQR)

Hastaların üre düzeyi incelendiğinde; KMN gelişen hastaların 0. saat üre düzeyi ortancası 13,5 (İQR:8) mg/dl, 6. saat üre düzeyi ortancası 15 (İQR:10) mg/dl ve 72. saat üre düzeyi 31 (İQR:18) mg/dl; KMN gelişmeyen hastaların üre düzeyleri incelendiğinde 0. saat üre düzeyi ortancası 12 (İQR: 4) mg/dl, 6. saat üre düzeyi ortancası 15,5 (İQR:5) mg/dl ve 72. saat üre düzeyi ortancası 10 (İQR:5) mg/dl olarak tespit edildi. 0. ve 6. saatlerde bakılan üre düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); 72.Saat üre düzeyinin KMN gelişen grupta anlamlı yükselme olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. Grupların üre düzeyinin karşılaştırılması

ÜRE Düzeyi	KMN Durumu		P
	Var	Yok	
	Median (İQR)	Median (İQR)	
0. Saat	13,5 (8)	12 (4)	0,164*
6. Saat	15 (10)	11,5 (5)	0,135*
72. Saat	31 (18)	10 (5)	<0,001*

*: Mann Whitney U, İQR: Interquartile Range

KMN gelişen hasta grubunun üre düzeyleri incelendiğinde; 0. saat üre düzeyi ortancası 13,5 (8) mg/dl, 6. saat üre düzeyi 15 (10) mg/dl ve 72. saat üre düzeyi 31 (18) mg/dl olarak saptandı. Üre'nin zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı .(p<0.005).

Tablo 4. 11. KMN gelişen hastaların üre değişimi

	0. saat	6. saat	72. saat	P
	Median (İQR)	Median (İQR)	Median (İQR)	
Üre	13,5(8)	15(10)	31(18)	0,005

*: Friedman Test, Median (İQR)

Hastaların kreatinin düzeyi incelendiğinde; KMN gelişen hastaların 0. saat kreatinin düzeyi ortancası 0,73 (İQR: 0,17) mg/dl, 6. saat kreatinin düzeyi ortancası 0,79 (İQR: 0,13) mg/dl ve 72. saat kreatinin düzeyi ortancası 1,36 (İQR: 0,65) mg/dl; KMN gelişmeyen hastaların kreatinin düzeyleri incelendiğinde 0. saat kreatinin düzeyi ortancası 0,72 (İQR: 0,13) mg/dl, 6. saat kreatinin düzeyi ortancası 0,72 (İQR: 0,11) mg/dl ve 72. saat kreatinin düzeyi ortancası 0,75 (İQR: 0,15) mg/dl olarak tespit edildi. 0., ve 6. saatlerdeki kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken; 72. saatteki kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p<0,05) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12. Grupların kreatinin düzeyinin karşılaştırılması

Kreatinin Düzeyi	KMN Durumu		P
	Var	Yok	
	Median (İQR)	Median (İQR)	
0. Saat	0,73 (0,17)	0,72 (0,13)	0,461*
6. Saat	0,79 (0,13)	0,72 (0,11)	0,313*
72. Saat	1,36 (0,65)	0,75 (0,15)	0,000*

*: Mann Whitney U, İQR: Interquartile Range

KMN gelişen hasta grubunda kreatinin düzeyleri incelendiğinde 0. saat kreatinin düzeyi 0,73 (0,17) mg/dl, 6. saat kreatinin düzeyi 0,79 (0,13) mg/dl ve 72. saat kreatinin düzeyi 1,36 (0,65) mg/dl olarak saptandı. Kreatinin'in zaman içinde anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0.00$) (Tablo 4.13).

Tablo 4. 13. KMN gelişen hastaların kreatinin değişimi

	0. saat Median (İQR)	6. saat Median (İQR)	72. saat Median (İQR)	P
Kreatinin	0,73 (0,17)	0,79 (0,13)	1,36 (0,65)	<0,000*

*: Friedman Test, Median (İQR)

KMN gelişen hastaların 0. saat NGAL düzeyi ortancası 243,5 (İQR: 556,8) mg/dl ve KMN gelişmeyen hastaların NGAL düzeyi ortancası ise 194,5 (İQR: 295,8) mg/dl olarak saptandı. Gruplar arasında 0. saat NGAL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

KMN gelişen hastaların 6. saat NGAL düzeyi ortancası 1050,5 (İQR: 426,8) mg/dl ve KMN gelişmeyen hastaların NGAL düzeyi ortancası ise 233 (İQR: 259,3) mg/dl olarak saptandı. KMN var olan grubun 6. saat NGAL düzeyi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.14)

KMN gelişen hastaların 72. saat NGAL düzeyi ortancası 307 (İQR: 189,3) mg/dl ve KMN gelişmeyen hastaların NGAL düzeyi ortancası ise 196 (İQR: 216) mg/dl olarak saptandı. Gruplar arasında 72. saat NGAL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4. 14. Grupların NGAL düzeylerinin karşılaştırılması

NGAL Düzeyi	KMN Durumu		P
	Var	Yok	
	Median (İQR)	Median (İQR)	
0. Saat	243,5 (556,8)	194,5 (295,8)	<0,085*
6.saat	1050,5 (426,8)	233 (259,3)	<0,001*
72.saat	307 (189,3)	196 (216)	0,69*

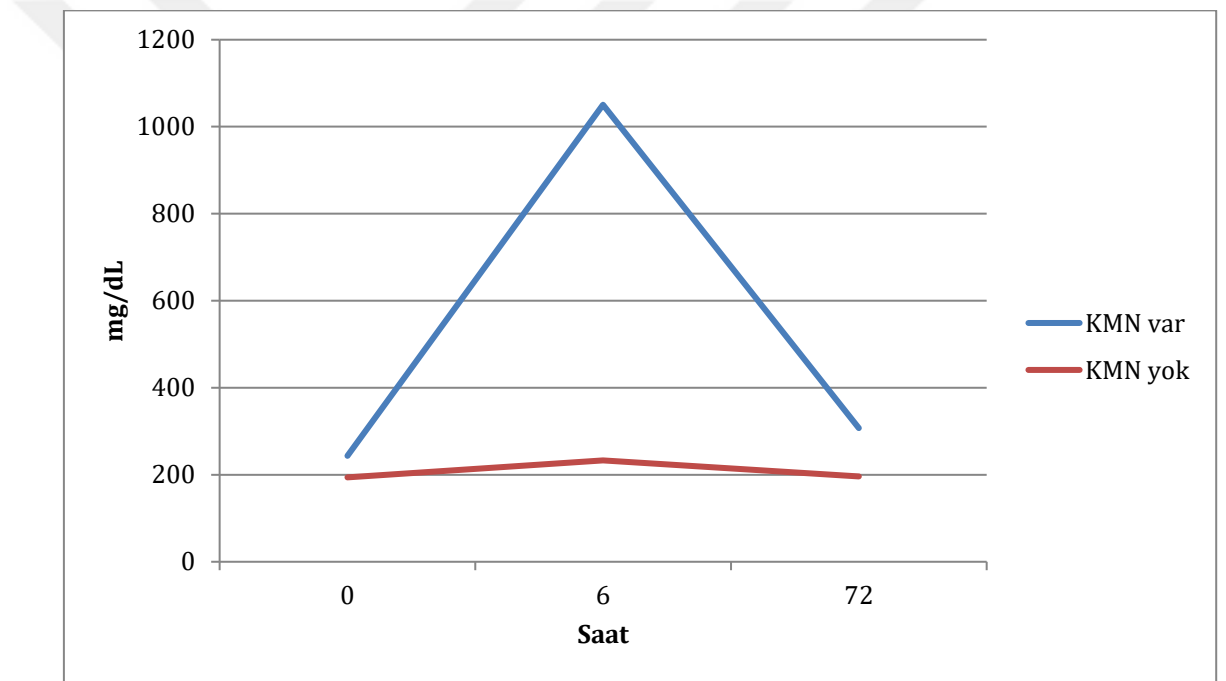
*: Mann Whitney U, İQR: Interquartile Range

KMN gelişen hasta grubunun NGAL düzeyleri incelendiğinde 0. saat NGAL düzeyi 243,5 (556,8) mg/dl, 6. saat NGAL düzeyi 1050,5 (426,8) ve 72. saat NGAL düzeyi 307 (189,3) olarak saptandı. NGAL'ın 6. saatteki yükselişi ve 72. saatteki düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.00$) (Tablo 4.17, Şekil 4.1).

Tablo 4. 15. KMN gelişen hastaların NGAL değişimi

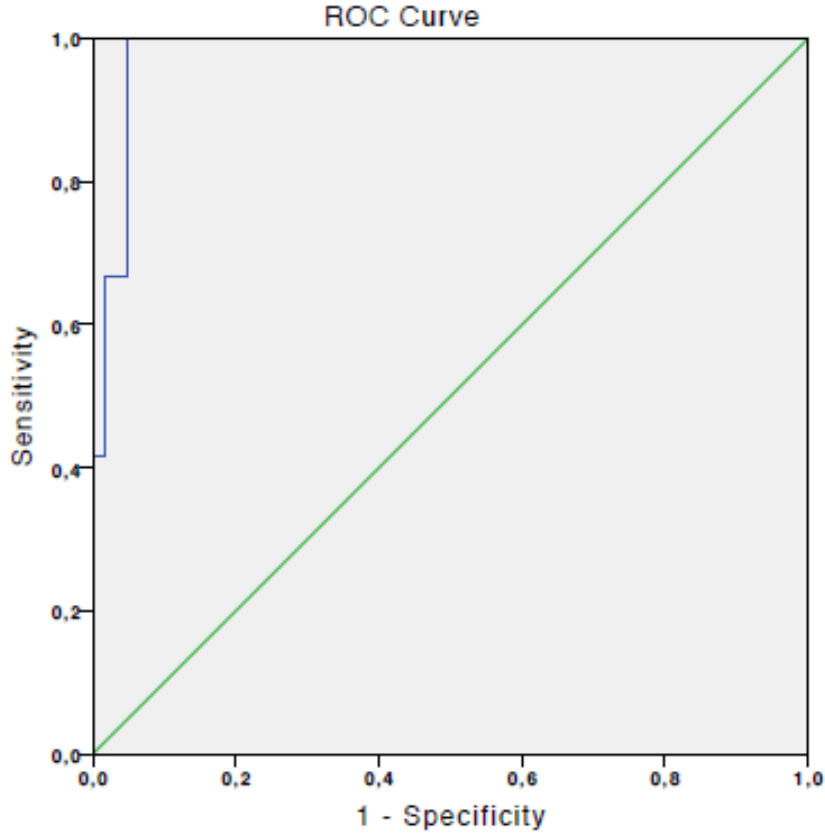
	0. saat	6. saat	72. saat	p
	Median (İQR)	Median (İQR)	Median (İQR)	
NGAL	243,5 (556,8)	1050,5 (426,8)	307 (189,3)	0,00

*: Friedman Test, Median (İQR)



Şekil. 4.1. NGAL düzeyinin zamana göre seyri

NGAL'ın KMN gelişimindeki sensitivite ve spesifitesini belirlemek için ROC analizi yapıldı. 605mg/dL NGAL düzeyinin sensitivitesinin % 100 ve spesifitesinin % 92 olduğu görüldü. Çalışmamızda AUC 0,98, (minimum: 0,953 maksimum: 1,000) olarak hesaplandı (Şekil 4.2).



Şekil 4. 2. NGAL'a ait ROC analizi

5. TARTIŞMA

Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı girişimsel-radyolojik tekniklerin yaygınlaşmasıyla kontrast madde kullanımı giderek artmaktadır. Kontrast maddelerin kullanımının artmasıyla birlikte, KMN'ye bağlı hastane içinde meydana gelen ABY sıklığı da artmaya başlamıştır (135, 136). KMN gelişen hastalarda; hastanede kalış süresinde uzama, hastane maliyetlerinde artış, sakatlık ve ölüm oranlarında artma ve geri dönüşümü olmayan son dönem böbrek yetersizliği meydana gelebilmektedir (61).

Bartles ve ark. tarafından multipl myelomalı bir hasta da iv pyelografi çekimi esnasında uygulanan 20 ml. % 50 yoğunlukta kontrast madde verilen hastalarda gelişen nefropati olgusunu yayınlanmasından bu yana yaklaşık yarım yüzyıl geçmiştir (137). O günden bugüne bini aşkın bilimsel makale, derleme, olgu sunumu yayınlanmış ve halen de yayınlanmaya devam edilmektedir. 2003 yılında tüm dünyada 80 milyon doz kontrast madde reçete edildiği ve 8 milyon litre kontrast madde kullanıldığı tahmin edilmektedir (138).

Bu kadar güncel bir konu olmasına rağmen günümüzde tanısı halen; serum kreatinin seviyesinde, 48-72 saat gibi uzun sayılabilecek bir süre içerisinde, bazal düzeye göre % 25'lik oranda ya da 0,5 mg/dl yükselme ile konur. KMN temelinde bir ABY'dir. Won ve Bonventre (139) birlikte yazdıkları bir derlemede akut MI'yı, koroner oklüzyondan 48-72 saat sonra tanımakla bu durum arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Bu noktadan hareketle ABY'nin ve KMN'nin erken tanınmasını sağlamaya yönelik pek çok araştırma yapılmıştır (13,18,107,110,114).

Kontrast madde nefropatisinin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak yaygın olarak üzerinde durulan teori; renal hemodinamide bozulma ve kontrast maddenin (KM) renal tubüluslar üzerine olan olan direkt toksik etkisidir. Tüm suda çözünen iyotlu KM'ler renal epitelyal hücreler üzerine toksik etkilidirler ve medüller iskemiye neden olurlar. Çeşitli kontrast maddelere maruz kalındıktan sonra meydana gelen sitotoksik etki özellikle renal korteksin iç tarafında bulunan proksimal tubüler hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon ve lizozomal değişiklikler şeklinde olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları, renal kortekste meydana gelen oksidan-aracılı hasarın neden olduğu serbest oksijen radikallerindeki artış sonucunda anti-oksidan enzimler olan katalaz ve süperoksit dismutazda azalma olduğunu göstermiştir (83).

Kontrast maddenin istenmeyen etkilerini mümkünse oluşmadan, şayet oluşmuşsa en kısa sürede, kalıcı ve geri döndürülemez etkileri gözlenmeden önlemek gereklidir. KMN'yi önlemek ve tedavi etmek için hidrasyon, N-asetil sistein ve askorbik asit gibi antioksidanlar, adenozin antagonisti teofilin, renal vazodilatör etkili ajanlar PGE1, fenoldopam, kalsiyum kanal blokerleri, atriyal natriüretik peptid, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler (furosemid ve mannitol), statin, L-arginin ve kontrast maddenin vücuttan atılımını kolaylaştırıcı hemodiyaliz ve hemofiltrasyon gibi çok çeşitli yöntemler düşünülmüş ve denenmiştir (102,140-144).

Uzun ve kısa dönemde ciddi sekellerle olan birlikteliği nedeniyle KMN'ye karşı koruyucu önlemler alınmalıdır. Yüksek riskli hastalar belirlenmeli bu hastaların tedavisini yönlendiren hekimler KMN riskini azaltmaya yönelik eğitimden geçirilmelidir. Bununla birlikte akut MI tanısında kullanılan troponin örneğinde olduğu gibi, KMN erken tanısında kullanılacak bir belirtiye ivedilikle ihtiyaç vardır.

KMN'nin insidansı hakkında net bir veri olmamakla birlikte böbrek yetmezliği veya DM gibi risk faktörleri olmayan hastalardaki ortalama insidans % 1-2 iken, kronik diabetik azotemik hastalarda oran % 50'ye kadar çıkabilmektedir. Oranlardaki bu geniş yüzde dağılımı yapılan çalışmalarda kullanılan kontrast miktarı ve türü, eşlik eden risk faktörlerinin sayısı, hasta seçimi kriterleri gibi çalışma düzeni ve KMN tanımlamasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (145,146). Bazı kaynaklarda bu oran % 2-3 olarak belirtilmektedir (16,22). Laçin ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların % 9,2'sinde KMN geliştiğini bildirmiştir (18). Moore ve ark. yaptıkları çalışmada KMN insidansının, böbrek fonksiyon bozukluğu ile paralel olarak arttığını belirtmiştir (147). Barrett ve ark. benzer olarak kreatinin artışı ile paralel olarak insidansın arttığını ifade etmiştir (148). Çalışmamızda KMN gelişme insidansı % 16,2 olarak saptandı. Grubumuzdaki komorbid hastalık sıklığının yüksek olması, popülasyonumuzun yaş ortalamasının 50'den yukarda olması gibi nedenlere bağlı olarak KMN gelişiminin daha sık olduğu kanaatindeyiz.

Yapılan çalışmalarda yaşın KMN gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (27,149,150). KMN'nin, kardiyak kateterizasyona maruz kalan 70 yaşından büyük hastaların % 11'inde gelişebileceği tahmin edilebilir (61,62). Çalışmamızda KMN gelişen hastaların yaş ortalamasının kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı. Bunun en temel sebebinin artan yaş ile birlikte risk faktörlerinin artmasına ve artan yaş ile birlikte böbrek

fonksiyonlarında azalmasına bağlı olduğu kanısındayız.

Kadın cinsiyeti, KMN'nin bağımsız bir belirleyicisi olduğu kabul edilir (62). Erkek cinsiyetin KMN gelişimi için kesinleşmemiş risk faktörü olduğunu bildiren çalışma mevcuttur (151). Laçın ve ark. tarafından yapılan çalışmada KMN gelişimi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamamıştır (18). Çalışmamızda kadın popülasyonda daha fazla KMN görülmekle birlikte, bu ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı. Kadın popülasyonun, erkeklere oranla daha fazla risk faktörü içermesine bağlı olarak daha fazla risk altında olduğu kanaatindeyiz.

Kontrast madde enjeksiyonundan sonraki dakikalar içerisinde sodyum ve su ekspozisyonu belirgin olarak artar. Sonuç olarak ozmotik diürez oluşur. Artmış sodyum yükü distal tübül makula densa'sında, tübüloglomerüler feedback mekanizmasını stimüle eder ya da glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olur (31). KMN, kontrast madde kullanılan olgularda işlemiden 24-48 sonra böbrek hasarına yol açmaktadır (14). Ayrıca kontrast maddeler iyot atomlarına ek olarak iyonize karboksil grubu, sodyum, meglumin, ve hidroksil grupları içerir (32,152). Çalışmamızda sodyum ve potasyum düzeylerinin gruplar arasında fark oluşturmadığı, sodyumun zaman içinde yükseldiğı, potasyumun değişmediğı saptandı. Kontrast maddeye bağlı gelişen sodyum yüküne, kontrast madde içerisinde yer alan sodyum'a ve verilen salin'e bağlı olarak sodyum değerinin arttığı kanatındeyiz. Potasyum değerinin ise; verilen hidrasyon ve değişen Na-K ATPaz aktivitesine bağlı olarak düştüğü ancak anlamlı farklılık oluşturmadığı kanaatindeyiz.

Bugünkü klinik pratikte KMN tipik olarak ölçülen serum kreatinin seviyesiyle teşhis edilir. Serum kreatinin rutin olarak klinik pratikte ve klinik çalışmalarda kullanılmasına rağmen, bugün yaygın olarak kabul gören eğilim serum kreatininin ABY tanısını koymada yetersiz bir belirteç olduğudur (153). Bu düşüncenin sayabileceğimiz birkaç nedeni vardır. İlk olarak serum kreatinin değeri yaşa, cinse, kas kitlesine, kas metabolizmasına ve hidrasyon durumuna göre belirgin değişiklikler gösterir, ikincisi; serum kreatinin konsantrasyonunun renal fonksiyon kaybı % 50'ye ulaşana kadar artış göstermemesi, üçüncüsü; düşük glomerüler filtrasyon hızlarında bir miktar kreatinin tübüler sekresyonu sonucunda renal fonksiyonun olduğundan daha yüksek saptanması sayılabilir. Son olarakta GFR'de meydana gelen akut değişiklikler serum kreatinin değeri kararlı hale ulaşana kadar laboratuvara doğru olarak yansımaz. Kararlılık halinde ancak

birkaç günde ulaşılır. Bu nedenle klinik pratikte öncelik geleneksel yöntem olan serum kreatinin değeriyle konulan tanıdan ziyade yeni bir KMN belirteci geliştirmeye yönelik olmalıdır (153). Kan üre düzeyi ise kreatinininden daha az güvenilir bir indikatördür. Bunun nedeni diyetteki protein miktarı, hepatik fonksiyon ve renal sodyum aviditesi gibi birçok faktörden etkilenmesidir (154). Çalışmamızda üre'nin, 72. saat sonunda KMN gelişen grupta yükseldiği saptandı. Uygulanan kontrast maddeye bağlı olarak KMN gelişen grupta üre'nin daha fazla arttığı kanısındayız. Kreatinin 72. Saatte her iki grupta yükseldiği ancak KMN gelişen hastalarda daha fazla arttığı görüldü. Sonuçlarımız literatürle uyumluydu.

Klinik pratikte kullanılabilecek bir KMN belirtecinin bazı özelliklerinin olması gerekir. Bu özellikleri şöyle özetlemek mümkündür; öncelikle kolay uygulanabilir olmalı, invaziv girişim gerektirmeyen bir materyal ile standart laboratuvar şartlarında çalışılabilir. Standardize edilmiş hızlı ve güvenilir bir tetkik platformu kullanmalı, erken tanıyı kolaylaştıracak yüksek duyarlılığı ve risk kategorizasyonunu sağlamak için geniş ve dinamik bir değer aralığı olmalıdır. Son olarak KMN için özgüllüğü yüksek olmalıdır (155). Bu bilgiler ışığında kolayca ulaşılabilen serum örneğinden ELISA yöntemiyle kolay, doğru ve ucuz olarak saptanabilen NGAL aranılan biyolojik belirtecin pek çok özelliğini taşıyor görünmektedir. NGAL aktif tubuler matolojinin marker olarak bilinmektedir (156,157). Serum NGAL düzeyi, akut böbrek hasarı tespitinde tartışmalı olarak en umut verici yeni biomarker olarak yerini almıştır (157). Akut böbrek yaralanmasında NGAL seviyesinin artmasının sebebi akut tubuler hasar olup, akut faz reaktanları olarak bilinen nötrofiller, makrofajlar, ve diğer immün hücreler tarafından salgılanır (158). NGAL böbrek hastalığını ve kronik böbrek yetmezliğinin şiddetini gösteren bir markerdir ve bunu destekleyen kaynaklar git gide artmaktadır (159). Gösterilmiştir ki, kronik böbrek hastalığının hemen hemen tüm formlarında tubulo-interstisyel yaralanma oluşur, ve bu hasar sonucu serum NGAL seviyesi artar (160).

Lee ve ark. 'ın yaptıkları hayvan deneyinde akut renal hasar tespitinde idrar NGAL düzeyinin serum kreatinin düzeyine göre çok daha erken dönemde yükseldiğini belirtmiştir (13). Malyszko ve ark. çalışmasında böbreklerin fonksiyonlarının azaldığı veya böbrek hasarının olduğu durumlarda NGAL'ın potansiyel bir erken marker olduğunu belirtmiştir (159). Kjeldsen ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan ve sepsis, iske mi, nefrotoksinlere sekonder akut böbrek hasarı gelişen hastalarda NGAL düzeyleri serumda 10 kat ve idrarda 100 kat arttığını, dolayısıyla NGAL'ın hem

idrar hem plazma kreatinin düzeyleri ile ilişkili olduğu belirtmiştir (108). Mishra ve ark.'nın çalışmasında kardipulmoner by-pass geçiren çocukların % 28' inde ameliyat sonrası 1-3 günlerde serum kreatinin seviyelerindeki yükselme ile akut böbrek hasarı geliştiği ve ameliyattan sonraki 2-6 saatler içinde idrar ve serumda NGAL düzeyleri 10 kat daha yüksek tespit edildiği bildirilmiştir (118). Bunun hem serum hem idrar NGAL seviyelerinin, akut böbrek hasarı tespitinde güçlü, bağımsız marker olduğunu gösterdiği kanaati doğmuştur (118). Kümpers ve ark. çalışmasında serum NGAL seviyesi kritik bakım hastalarında renal replasman tedavisinin (RRT) başlatılması için bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterildi (160). Malyszko ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada da, serum NGAL düzeyi potansiyel erken böbrek yetmezliği / hasarına duyarlı marker olduğunu bildirilmiştir (161). Bolignano ve ark. ise, serum NGAL düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmiştir (162). Makris ve ark.'nın çalışmasında, NGAL, multi travmalı hastalarda ABH hasarını başarıyla tespit edilmiştir (163). Haase ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde, hastağın görüldükten 6 saat sonra NGAL ölçülmesinin ABH'sini gelişimi açısından öngörme de kullanılabilecek bir marker olabileceği belirtilmiştir (164). Ülkemizde Laçın ve ark. tarafından yapılan çalışmada NGAL değeri 24. saatte yükselmiş, 2 günde düşme eğilimine girmiştir (18). Yine ülkemizde Büget ve ark. tarafından yapılan çalışmada ABY gelişen hastalarda NGAL düzeyinin anlamlı yüksek olduğu saptandı (165). Çalışmamızda 6. saatte NGAL'ın yükseldiği 72. saatte ise düştüğü tespit edildi. Bu veriler ışığında serum NGAL'ın akut süreçte yükseldiği söylenebilir. Verilen uygun tedaviyle iskeminin gerilemesine bağlı olarakta NGAL değerinin düştüğü kanısındayız.

Plazma NGAL ABH'nin tanısında yüksek derecede özgül ve objektif olarak bulunmuştur (166). Makris ve ark.'nın AUC değerinin 0.98 olduğunu göstermiştir (163); Siew ve ark.'nın yayınladığı raporda AUC 0,71 olduğunu ve NGAL'ın orta düzeyde etkinlik gösterdiğini rapor etmiştir (167). Haase ve Fieftz'in 8500 kritik hastanın değerlendirildiği derlemede, NGAL'ın mükemmel bir prediktif performans gösterdiğini tespit etmişlerdir (168). Martensson ve ark. çalışmasında, sepsisli hastalarda ABY gelişen hastalarda NGAL'ın AUC değerinin 0,85 olduğunu bildirmiştir (169). Yapılan bir çalışmada NGAL düzeyinin acil hemodiyaliz endikasyonu için belirleyici bir parametre olabileceği gösterilmiştir (170). Başka bir çalışmada serum NGAL düzeyinin böbrek hasarının tespit edilmesinde ve akut böbrek hasarı ile kronik böbrek hasarının ayırımında

kullanılabileceği vurgulanıyor (171). Nickolas ve ark.'nın 2635 hastada 5 biyomarkeri karşılaştırdıkları çalışmada ise NGAL en etkin biyomarker olarak bulunmuş; % 81 özgüllük ve % 68 hassasiyet rapor edilmiştir (36). Çalışmamızda AUC değeri 0,98, sensitivitesi % 100 ve spesifitesi % 92 olarak bulundu. Belirlenen AUC, sensitivite ve spesitife değerlerin yüksek olması sebebiyle NGAL'ın, KMN tespitinde kullanılabileceği kanaatindeyiz.



6. SONUÇLAR

Yapmış olduğumuz çalışma ve literatürler ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

Buna göre kontrast madde kullanılan hastaların en sık (% 64,9) bulantı şikayeti başvurduğu saptandı. Çekilen BT sonucunda % 48,6 patoloji saptanmadığı, en sık saptanan patolojinin ise akut apandisit (% 36,1) olduğu saptandı.

Hastaların 12'sinde (% 16,2) KMN geliştiği saptandı. KMN gelişen grubun yaş ortalamasının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). KMN gelişimi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Sodyum ve potasyum düzeylerinin gruplar arasında ve KMN gelişen gruplardada fark oluşturmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Üre düzeyinin 0. ve 6. saatlerinde gruplar arasında fark oluşturmazken ($p>0,05$); 72. saatte üre düzeyinin KMN gelişen grupta yükseldiği belirlendi ($p<0,05$).

Kreatinin düzeyinin 0., ve 6. saatlerde gruplar arasında fark oluşturmazken ($p>0,05$), 72. Saate ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. KMN gelişen grup incelendiğinde, zaman içinde anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0,05$).

Gruplar arasındaki 0. ve 72. saatlerdeki NGAL düzeyi arasında fark yokken ($p>0,05$), KMN gelişen grupta 6. saatteki NGAL düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). 6. saat için hesaplanan 605mg/dL NGAL düzeyinin sensitivitesinin % 100 ve spesifitesinin % 92 olduğu görüldü. Çalışmamızda AUC değeri 0,98, (minimum: 0,953; maksimum: 1,000) olarak ölçüldü. NGAL'ın 6. saatteki yükselişi ve 72. saatteki düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Sonuç olarak; KMN, iyotlu kontrast madde verilmesinden sonra oluşan ve hayatı tehdit edici bir durumdur. KMN gelişen hastalarda NGAL erken tanıda kullanılabilecek bir yöntem gibi görünmektedir. Ancak rutin kullanıma girebilmesi için, daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Reddan D. Patients at high risk of adverse events from intravenous contrast media after computed tomography examination. *Eur J Radiol.* 62: 26-32, 2007.
2. Solomon R. Contrast medium-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 53(4):230-242, 1998.
3. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J; CIN Consensus Working Panel. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 98(Suppl 6A): 5-13, 2006.
4. Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current concepts in contrast media-induced nephropathy *Am J Roent.* 171(4):933-939, 1998.
5. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. Preparation for angiography in renal dysfunction. A randomized trial of inpatient versus outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild to moderate renal dysfunction. *Chest* 114:1570-1574, 1998.
6. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, Blatt A, Krakover R, Weisgarten J, Morrow JD, Stein MC, Golik A. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int.* 64 (6):2182-2187, 2003.
7. Briquori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney Int.* 69(100):30-38, 2006.
8. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL, Bohle A, Risler T, Osswald H. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int.* 45(5):1425-1431, 1994.
9. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol.* 11(3):151-156, 1998.
10. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 15(12):3073-3082, 2004.
11. Mathew A, Garg AX: A single measure of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin was accurate for diagnosing acute kidney injury. *ACP J Club.* 149(6):13,

2008.

- 12.** Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, et al: Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 148(11):810–819. 2008.
- 13.** Lee YJ, Hu YY, Lin YS, Chang CT, Lin FY, Wong ML, Kuo-Hsuan H, Hsu WL. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Vet Res.* 28(8):248,2012.
- 14.** Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol.* 64(9): 22-26, 1989.
- 15.** Aspellin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ; Nephrotoxic effects in high risk patients ^[1]undergoing angiography. (NEFRIC study). *N Eng J Med.* 348 (6): 491-499, 2003.
- 16.** Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Nephrol.* 34(5):317-322, 2000.
- 17.** Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism-a critical review. *Am J Kidney Dis.* 24(4):713-727, 1994.
- 18.** Laçın Ş, Köse M, Akpınar TM, Kayacan SM. Kontrast madde Nefropatisinin Erken Tanısında NGAL'in Yeri ve Prognostik Önemi. *İç Hastalıkları Derg.* 20(2):91-95, 2013.
- 19.** Berns AS. Nephrotoxicity of kontrast media. *Kidney Int.* 36(4):730-740, 1989.
- 20.** Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 11(1): 177–182, 2000.
- 21.** Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast-media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol.* 9(8): 1602–1613, 1999.
- 22.** Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 188(1): 171–178, 1995.
- 23.** Heyman SN, Reichman J, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O'Dea F, Stone E, Reddy R, McManamon PJ. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol.* 34(11): 685–691, 1999.
- 24.** Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O'Dea F, Stone E, Reddy R, McManamon PJ. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int.* 41(5): 1274–

1279, 1992.

25. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S,. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol.* 157(1): 49–58, 1991.
26. Krämer BK, Kammerl M, Schweda F, Schreiber M. A primer in radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 14(12): 2830–2844, 1999.
27. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 89(5): 615–620, 1990.
28. Barret BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol.* 5(2):125-137, 1994.
29. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy Experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Rev Cardiovasc Med.* 4(Suppl 5):28-33, 2003.
30. Frennby B Use of iohexol clearance to determine the glomerular filtration rate. A comparison between different clearance techniques in man and animal. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 182:1-63, 1997.
31. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 204(2):297– 312, 1997.
32. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effect of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int.* 49(5):1268–1275, 1996.
33. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 40(4):632–642, 1991.
34. Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol.* 15(Suppl 6):54-60, 1980.
35. Berg KJ, Jakobsen JA. Nephrotoxicity related to x-ray contrast media. *Adv X-ray Contrast.* 1:10–18, 1993.
36. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 252(2 pt 2):246–255, 1987.

37. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol* 34(1):83-87, 1993.
38. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Müller C, Osswald H, Risler T. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant*. 14(5):1146–1149, 1999.
39. Nicot GS, Merle LJ, Charmes JP, Valette JP, Nouaille YD, Lachatre GF, et al. Transient glomerular proteinuria, enzymuria, and nephrotoxic reaction induced by radiocontrast media. *JAMA* 252(17):2432–2434, 1984
40. VanZee B, Hoy WE, Talley TE, Jaenike JR. Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Ann Intern Med* 89 (1):51-54, 1978.
41. Porter GA. Radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (Suppl 4):146–156.
42. Shafi T, Chou SY, Porush JG, Shapiro WB. Infusion intravenous pyelography and renal function-effects in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 138(8):1218-1221, 1978.
43. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 28 (Suppl 2): 3–11, 2005.
44. Nordby A, Halgunset J, Haugen OA. Effect of radiographic contrast media on monolayer cell cultures. *Invest Radiol*. 21(3): 234–239, 1986.
45. Larson T, Hudson K, Mertz JJ, Romero JC, Knox FG. Renal vasoconstrictive response to contrast medium. *J Lab Clin Med*. 101:385-391, 1983.
46. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest*. 73(1):182–190, 1984.
47. Deray G, Bagnis C, Jacqulaud C, et al. Renal effects of low and isoosmolar contrast media on renal hemodynamics in a normal and ischemic dog kidney. *Invest Radiol*. 34(1):1–4, 1999.
48. Laissy JP, Menegazzo D, Dumont E, Piekarski JD, Karila-Cohen P, Chillon S, Schouman-Claeys E. Hemodynamic effect of iodinated high- viscosity contrast medium in the rat kidney: A diffusion-weighted MRI feasibility study. *Invest*

- Radiol. 35(11):647–652, 2000.
49. Lancelot E, Idee JM, Couturier V, Vazin V, Corot C. Influence of the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: A potential cause of Nephrotoxicity. *J Appl Toxicol.* 19(5):341–346, 1999.
 50. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and isoosmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 53(3):698– 702, 1998.
 51. Shammass NW, Kapalis MJ, Harris M, Mckinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 13(11): 738-740, 2001.
 52. Huber W, Jeschke B, Page M, Weiss W, Salmhofer H, Schweigart U, Ilgmann K, Reichenberger J, Neu B, Classen M. et al. Reduced incidence of radiocontrastinduced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intens Care Med.* 27(7):1200- 1209, 2001.
 53. Katholi RF, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT, Womack KA, McCoy CD, Katholi CR, Moses HW, Mishkel GJ, Lucore CL. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 195(1):17–22, 1995.
 54. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role for calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int.* 27(2):465–468, 1985.
 55. Neumayer HH, Junge W, Ku'fner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media- induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised trial. *Nephrol Dial Transpl.* 4(12):1030–1036, 1989.
 56. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int.* 44(6):1217–1223, 1993.
 57. Heyman SN, Clark BA, Cantley L, Spokes K, Rosen S, Brezis M, Epstein FH.. Effect of Ioversol versus Iothalamate on endothelin release and radiocontrast nephropathy. *Investig Radiol* 28(4):313-318, 1993.
 58. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip H, Thames MD, Davidson CJ, Shusterman N, Schwab SJ. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 57(4):1675–1680, 2000.

59. Strickland NH, Rampling MW, Dawson P, Martin G. Contrast media-induced effects on blood rheology and their importance in angiography. *Clin Radiol.* 45(4):240-242, 1992.
60. Bakris GL, Lass N, Osama Gaber A, Jones JD, Burnett C Jr. Radiocontrast medium-induced decline in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 258(1 Pt 2):115–120, 1990.
61. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105(19):2259-2264, 2002.
62. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 15(1):18-22, 2003.
63. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 47(1):254-261, 1995.
64. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 36(5):1542-1548, 2000.
65. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med.* 86(6 Pt 1):649-652, 1989.
66. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, Hartzler GO. Rutherford BD, McConahay DR et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J.* 120(3):533- 536, 1990.
67. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 103(5):368-375, 1997.
68. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid

- N,McManamon PJ. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med.* 320(3):143-149, 1989.
- 69.**Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45(1):259-265, 1994.
 - 70.**Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB, Murphy MJ, Halpern EF, Ludbrook PA, Wexler L, Rudnick MR, Goldfarb S. Multicenter trial of ionic versus nonionic contrast media for cardiac angiography. The Iohexol Cooperative Study. *Am J Cardiol.* 72(11):770-775,1983.
 - 71.**Gami AS, Garovic VD. Contrast nephropathy after coronary angiography. *Mayo Clin Proc.* 79(2):211-219, 2004.
 - 72.**Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med.* 150(6):1237-1242, 1990.
 - 73.**Cohen EP, Molteni A, Hill P, Fish BL, Ward WF, Moulder JE, Carone FA. Captopril preserves function and ultrastructure in experimental radiation nephropathy. *Lab Invest.* 75(3):349-360, 1996.
 - 74.**Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J.* 51(5):521-526, 1999.
 - 75.**Conger J. Hemodynamic factors in acute renal failure. *Adv Ren Replace Ther.* 4(2 Suppl 1):25-37, 1997.
 - 76.**Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Tramonti G, Chella P, Magagnini E, Bianchi C. Renal effects of cardiac angiography with different low-osmolar contrast media. *Ren Fail.* 23(3-4):385-396, 2001.
 - 77.**Gomes AS, Lois JF, Baker JD, McGlade CT, Bunnell DH, Hartzman S. Acute renal dysfunction in high-risk patients after angiography: comparison of ionic and nonionic contrast media. *Radiology.* 170(1 Pt 1):65-68, 1989.
 - 78.**Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med.* 104(4):501-504, 1986.
 - 79.**Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, O'Dea F, Kent G, Stone E. A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization 1. *N Engl J Med.* 326(7):431-436, 1992.

80. Taliercio CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM, Burnett JC, Menke KK, Stensrud SL, Holmes DR Jr. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol.* 17(2):384-390, 1991.
81. Ichikiawa I, Kiyama S. Renal antioxidant enzymes: Their regulation and function. *Kidney Int.* 45(1):1-9, 1994.
82. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.* 49(3): 479-480, 1993.
83. Isbir T. Antioksidan sistemler. Endotel. İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu:92-98, 1994.
84. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 331(21):1416-1420, 1994.
85. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 162(3):329-336, 2002.
86. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents--a new use for an old drug. *N Engl J Med.* 343(3):210-212, 2000.
87. Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 343(3):180-184, 2000.
88. Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv.* 58(3):336-341, 2003.
89. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, Bajwa TK. Prospective randomized study of N- acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 57(3):279-283, 2002.
90. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, KMNight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol.* 41(12):2114-2118, 2003.

- 91.** Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B. et al. Acetylcysteine and contrast agent- associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 40(2):298-303, 2002.
- 92.** Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol.* 89(3):356-358, 2002.
- 93.** Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 289(5):553-558, 2003.
- 94.** Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol.* 40(8):1383-1388, 2002.
- 95.** Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 33(2):403-411, 1999.
- 96.** Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 13(2):358-362, 1998.
- 97.** Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol.* 34(5):323-326, 2000.
- 98.** Carraro M, Mancini W, Artero M, Stacul F, Grotto M, Cova M, Faccini L. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant.* 11(3):444-448, 1996.
- 99.** Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, Weber RJ. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy.* 15(1):59- 65, 1995.
- 100.** Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, Nyberg P, Skau T, Larsson R. Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic

- patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol.* 30(1):63-68, 1996.
- 101.** Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Harvey M, Kent KM, Leon MB. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol.* 83(2):260-263, A5, 1999.
 - 102.** Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(1):43-49, 2005.
 - 103.** Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, Gat O, Popovtzer MM, Gotsman MS, Mosseri M. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 34(6):1682-1688, 1999.
 - 104.** Kini AS, Mitre CA, Kamran M, Suleman J, Kim M, Duffy ME, Marmur JD, Sharma SK. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol.* 89(8):999-1002, 2002.
 - 105.** 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(2):169-173, 2002.
 - 106.** Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, Wang A, Chu AA, Schaer GL, Stevens M, Wilensky RL, O'Neill WW; CONTRAST Investigators. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 290(17):2284-2291, 2003.
 - 107.** Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 268 (14):10425–10432, 1993.
 - 108.** Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, Thorén P, Hansson GK. Expression of neutrophil gelatinase- associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26(1):136–142, 2006.

- 109.** Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 18(2):407-413, 2007.
- 110.** Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 38 (3): 414–420, 1996.
- 111.** Allen RA, Erickson RW, Jesaitis AJ. Identification of a human neutrophil protein of Mr 24 000 that binds N-formyl peptides: co-sedimentation with specific granules. *Biochim Biophys Acta.* 991(1):123–133. 1989.
- 112.** Sengelov H, Boulay F, Kjeldsen L, Borregaard N. Subcellular localization and translocation of the receptor for N-formylmethionyl leucylphenylalanine in human neutrophils. *Biochem J.* 1994;299:473– 479, 1994.
- 113.** Moses MA, Wiederschain D, Loughlin KR, Zurakowski D, Lamb CC, Freeman MR. Increased incidence of matrix metalloproteinases in urine of cancer patients. *Cancer Res.* 58(7):1395–1399, 1998.
- 114.** Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem.* 2001;276 (40): 37258–37265, 2001.
- 115.** Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb.* 11(5): 1223–1230, 1991.
- 116.** Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, Newby AC. Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. *FEBS Lett.* 435(1):29 –34, 1998.
- 117.** Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem.* 270(38):22565–22570, 1995.
- 118.** Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 365 (9466):1231–1238, 2005.

- 119.** Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, Lindgarde F, Ohlsson K. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis*. 131(1):79–84, 1997.
- 120.** Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, Lundberg E, Lindgarde F, Ohlsson K. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 27(10):1734–1738, 1996.
- 121.** De-xiu BU, Hemdahl AL, Gabrielsen A, Fuxe J, Zhu C, Eriksson P, Yan ZQ. Induction of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Vascular Injury via Activation of Nuclear Factor- κ B *Am J Pathol*. 169(6): 2245–2253, 2006.
- 122.** Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, Salomon C, Weil R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene*. 4(5):601–608, 1989.
- 123.** Triebel S, Blaser J, Reinke H, Tschesche HA. 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett*. 314(3):386–388, 1992.
- 124.** Tschesche H, Zolzer V, Triebel S, Bartsch S. The human neutrophil lipocalin supports the allosteric activation of matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem*. 268(7):1918–1928, 2001.
- 125.** Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 432(7019):917– 921, 2004.
- 126.** Flower DR. The lipocalin protein family: a role in cell regulation. *FEBS Lett*. 354(1):7–11, 1994.
- 127.** Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of neutrophil gelatinase- associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem*. 280(9):7875–7882, 2005.
- 128.** Falke P, Elneihoum AM, Ohlsson K. Leukocyte activation: relation to

- cardiovascular mortality after cerebrovascular ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 10(2):97–101, 2000.
- 129.** Brand K, Page S, Rogler G, Bartsch A, Brandl R, Knuechel R, Page M, Kaltschmidt C, Baeuerle PA, Neumeier D. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest.* 97(7):1715–1722, 1996.
 - 130.** Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 12:141–79, 1994.
 - 131.** Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 45(1):17–23, 1997.
 - 132.** Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1beta-specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta. *J Immunol.* 176(9):5559–5566, 2006.
 - 133.** Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin- siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 115(3):610-621, 2005.
 - 134.** Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol.* 21(6): 856-863, 2006.
 - 135.** Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR.* 136(5):859-861, 1981.
 - 136.** Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 74(2):243-248, 1983.
 - 137.** Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand.* 150(4):

297–302, 1954.

- 138.** Persson PD. Editorial: contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 20 (Suppl 1): i1, 2005.
- 139.** Won K, Bonette JB. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Lippincott Williams & Wilkins. Curr Opin Crit Care* 10:476-482, 2004.
- 140.** Sketch MH, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, 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):155-162, 2001.
- 141.** Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel WG, Kunzendorf U, Ludwig J. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 60(3):176-182, 2003.
- 142.** Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 111(9):692-698, 2001.^[11]_{SEP}
- 143.** Gabutti L, Marone C, Monti M, Malfanti M, Zwahlen U, Pasotti E, Colucci G, Schönholzer C. Does continuous venovenous hemodiafiltration concomitant with radiological procedures provide a significant and safer removal of the iodinated contrast ioversol? *Blood Purif*. 21(2):152-157, 2003.
- 144.** Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Grazi M, Veglia F, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 119(2):155-162, 2006.
- 145.** Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 5(2): 127-133, 1996.
- 146.** Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy.

Nephrol Dial Transplant. 21(6): i2-10, 2006.

- 147.** Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, Nephrotoxicity of highosmolarity vs low-osmolarity contrast media: randomized clinical trial. Radiology 1992; 182 (3): 649-655, 1992.
- 148.** Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. Kidney Int. 41 (5): 1274-1279, 1992.
- 149.** Yılmaz ŞR, Bülent Altun B. Kontrast madde nefropatisi. Yogun bakım derg. 7(4): 438-445, 2007.
- 150.** Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM. 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. 168: 609-616, 2008.
- 151.** Toprak Ö, Cirit M. Kontrast Madde Nefropatisini Önleyici Stratejiler Üzerine Bir Derleme Nefroloji Derg. 13 (3) 111-116: 2004.
- 152.** Hill JA, Lambert CR, Pepine CJ. Radiographic contrast agents. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR. Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization. (2nd Ed) Baltimore, Williams & Wilkins. 192-235, 1994.
- 153.** Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. J Am Soc Nephrol 16(10): 3046–3052, 2005.
- 154.** Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. Am J Kidney Dis 48(3): 695-705, 2006.
- 155.** Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. Contrib Nephrol. 156:203-212, 2007.
- 156.** Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker

- of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 241: 89-94, 2008.
- 157.** Woo KS, Choi JL, Kim BR, Kim JE, An WS, Han JY. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in comparison with glomerular filtration rate for evaluation of renal function in patients with diabetic chronic kidney disease. *Diabetes Metab J.* 36(4): 307-313, 2012.
- 158.** Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care.* 11(6): R127, 2007.
- 159.** Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Pawlak K, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology.* 13(2): 153-156, 2008.
- 160.** Kämpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, Faulhaber-Walter R, Kielstein JT. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 14(1): R9, 2010.
- 161.** Malyszko J, Malyszko JS, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S, Mysliwiec M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is a New and Sensitive Marker of Kidney Function in Chronic Kidney Disease Patients and Renal Allograft Recipients. *Transplantation Proc.* 41(1): 158-161, 2009.
- 162.** Bolignano D, Coppolino G, Romeo A, De Paola L, Buemi A, Lacquaniti A, Nicocia G, Lombardi L, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 24(11): 3398-3403, 2009.
- 163.** Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, Rizos D, Baltopoulos G, Haliassos A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 47(1):79-82. 2009.

- 164.** Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; 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. *Am J Kidney Dis.* 54(6):1012-1024, 2009.
- 165.** Büget Mİ, Özkilitçi E, Küçükgergin C, Seçkin Ş, Küçükay S, Yenigün Y, Orhun G, Akıncı İÖ, Özcan PE. Akut Böbrek Yetmezliğinde Erken Tanı: Nötrofil Gelatinoz İlişkili Lipokain (NGAL), Kidney İnjury Molekül-1 (KİM-1), ve İnterlokın-18 (İL-18), Sistatin-C Türk Yoğun Bakım Derneği Derg. 12: 94-100, 2014.
- 166.** Kim H, Hur M, Cruz DN, Moon HW, Yun YM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Biochem.* 46(15):1414-1418, 2013.
- 167.** Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, Shintani A, Moons KG, Wickersham N, Bossert F, Ikizler TA. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol.* 20(8):1823-1832, 2009.
- 168.** Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem.* 51(Pt3):335-351, 2014.
- 169.** Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 36(8):133-140, 2010.
- 170.** Kavalci C, Celikel E, Yilmaz MS, Yilmaz F, Arslan ED, Durdu T, Durukan P. The value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in determination of dialysis indication. *JPMMA* 64: 739; 2014.
- 171.** Ozkan S, Durukan P, Kavalci C, Duman A, Sayhan MB, Salt O, İpekci A. Importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in differential diagnosis of acute and chronic renal failure. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(8):e14133

