



T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KONTRASTLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ÇEKİMİ
SONRASI NEUTROPHİL GELATİNASE-ASSOCIATED
LİPOCALİNİN ERKEN DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ
TANISINDAKİ ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr.YEŞİM İŞLER**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. ŞERİFE ÖZDİNÇ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR-2015**

**KONTRASTLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ÇEKİMİ
SONRASI NEUTROPHİL GELATİNASE-ASSOCIATED
LİPOCALİNİN ERKEN DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ
TANISINDAKİ ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.YEŞİM İŞLER

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. ŞERİFE ÖZDİNÇ

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR-2015**

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

KONTRASTLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ÇEKİMİ SONRASI
NEUTROPHİL GELATİNASE-ASSOCIATED LİPOCALİNİN ERKEN
DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ TANISINDAKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yeşim İŞLER

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

AFYONKARAHİSAR 2015

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : KONTRASTLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ÇEKİMİ SONRASI
NEUTROPHİL GELATİNASE-ASSOCIATED LİPOCALİNİN ERKEN DÖNEM
BÖBREK YETMEZLİĞİ TANISINDAKİ ETKİSİ

Tezi Hazırlayan : Arş.Grv.Dr.Yeşim İŞLER

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

İş bu çalışma jürimiz tarafından ACİL TIP ANABİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet GÜL
Acil Tıp Anabilim Dalı

ÜYE

Yrd.Doç. Dr.Şerife ÖZDİNÇ

ÜYE

Yrd.Doç. Dr. Kamil TÜNAY

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman yanımda hissettiğim tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ'e, eğitimim boyunca olumlu katkı ve eleştirilerinden her zaman faydalandığım, asistanlık eğitimimin temel taşlarını oluşturan Sayın Yrd. Doç. Dr. Neşe Nur USER'e, Yrd. Doç. Dr. Kamil TÜNAY'a, Yrd. Doç. Dr. Oya AKPINAR ORUÇ'a, Yrd. Doç. Dr. Talip ÇEVİK'e, diğer branş rotasyon eğitimimde bana yardımcı olan değerli hocalarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezin hazırlanması sırasında katkıda bulunan tüm hastane çalışanlarına da teşekkür ederim.

Tezimin istatistik değerlendirilmesinde desteklerini esirgemeyen İbrahim KILIÇ'a teşekkür ederim.

Nöbetlerimde bensiz olmak zorunda olan ama şikayetlerini söyleyemeyen, seminerlerim ve tezimde katkısı olan kendileriyle her zaman gurur duyacağım kızlarım Defne ve Melis'e, desteğini her zaman hissettiğim, benim hep yanımda olan eşim Dr. Şükrü'ye ailem ve yakın arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ	2
2.1.1. ETYOLOJİ	4
2.1.1.1.PRERENAL NEDENLER:	4
2.1.1.3. POSTRENAL NEDENLER:	6
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.1.3. PATOFİZYOLOJİ.....	7
2.1.4. PROGNOZ	8
2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER	9
2.1.6. FİZİK MUAYENE	10
2.1.7. KLİNİK VE AYIRICI TANI	11
2.1.8. TANI.....	11
2.1.9. LABORATUAR BULGULARI:.....	12
2.1.10. GÖRÜNTÜLEME.....	14
2.1.11. TEDAVİ	16
2.1.12. İLAÇLAR.....	19
2.2.1. RİSK FAKTÖRLERİ	20
2.2.2. PATOFİZYOLOJİ.....	22

2.2.3. KONTRAST MADDELERİN TİPİ VERİLİŞ SIKLIĞI VE MİKTARI:	22
2.2.4. KONTRAST NEFROPATİSİNDEN KORUNMA.....	24
2.2.5. KONTRAST NEFROPATİSİNDEN KORUNMADA KULLANILAN İLAÇLAR.....	25
2.2.6. DİYALİZ VE KONTRAST NEFROPATİSİ.....	27
2.3. NGAL.....	28
III. MATERYAL ve METOD	35
IV. BULGULAR.....	38
V. TARTIŞMA	48
VI. SONUÇ	57
VII. ÖZET	59
VIII. SUMMARY	61
IX. KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR DİZİNİ

ABY:	Akut böbrek yetmezliği
ACE:	Anjiotensin konverting enzim
AKIN:	Acute kidney injury network
ATN:	Akut tübüler nekroz
BUN:	Blood urea nitrogen
CT:	Computerize tomografi
GFR:	Glomerül filtrasyon değeri
HRS:	Hepatorenal sendrom
KM:	Kontrast madde
KMN:	Kontrast madde nefropatisi
NAC:	N-asetilsistein
NGAL:	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NSAİİ:	Non- steroid anti-inflamatuar ilaçlar
RRT:	Renal replasman tedavisi
SF:	serum fizyolojik
SKr:	Serum kreatinin
US:	Ultrasonografi
cm:	Santimetre
dk:	Dakika
gr:	Gram
kcal:	Kilokalori
kg:	Kilogram
L:	Litre
mg:	Miligram
m2:	Metrekare
mL:	Mililitre
mEq:	Miliekivalan
ng:	Nanogram
örn:	Örnek

TABLolar DİZİNİ

TABLO I. RIFLE KRİTERLERİ.....	3
TABLO II. ACUTE KİDNEY INJURY NETWORK (AKIN) KRİTERLERİ	4
TABLO III. PRERENAL AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE RENAL AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ AYRIMI.....	14
TABLO IV. HASTALARIN CİNSİYET VE ŞİKAYET DURUMLARINA GÖRE DAĞILIMI.....	39
TABLO V. HASTALARIN YAŞ VE ŞİKAYET DURUMLARINA GÖRE DAĞILIMI	39
TABLO VI. 0., 4. VE 24. SAATLERDE NGAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	40
TABLO VII. 0., 4. VE 24. SAATLERDE KREATİNİN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	41
TABLO VIII. 0., 4. VE 24. SAATLERDE BUN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	42
TABLO IX. 0., 4. VE 24. SAATLERDE NGAL DEĞERLERİNİN YAŞA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	43
TABLO X. 0., 4. VE 24. SAATLERDE KREATİNİN DEĞERLERİNİN YAŞA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	44
TABLO XI. 0., 4. VE 24. SAATLERDE BUN DEĞERLERİNİN YAŞA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	45
TABLO XII. 0., 4. VE 24. SAATLERDE NGAL DEĞERLERİNİN CİNSİYETE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	45
TABLO XIII. 0., 4. VE 24. SAATLERDE KREATİNİN DEĞERLERİNİN CİNSİYETE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	46
TABLO XIV. 0., 4. VE 24. SAATLERDE BUN DEĞERLERİNİN CİNSİYETE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. ÇALIŞMADA KULLANILAN NGAL KİTİ	36
ŞEKİL 2. ÇALIŞMADA KULLANILAN HASTA BAŞI NGAL ÖLÇÜM CİHAZI	36
ŞEKİL 3. NGAL DEĞERLERİNİN ZAMANA GÖRE DEĞİŞİMİ	40
ŞEKİL 4. KREATİNİN DEĞERLERİNİN ZAMANA GÖRE DEĞİŞİMİ	41
ŞEKİL 5. BUN DEĞERLERİNİN ZAMANA GÖRE DEĞİŞİMİ.....	42

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonlarının, kısa bir süre içinde bozulması nedeniyle birçok metabolizma son ürününün vücuttan atılamaması, su ve elektrolit dengesinin aksaması olarak tanımlanır (1). Radyokontrast maddeler, nefrotoksik ABY'nin önemli nedenleri arasındadır. Şiddetli vazokonstriksiyon oluşturarak ya da doğrudan sitotoksik etki ile hasara yol açabilirler. Günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması, bu konunun önemini artırmıştır.

ABY acil tıp açısından önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ABY'nin tanısı önemli oranda acil servis hekimlerince konulmaktadır. ABY'de halen en önemli tanısal test serum kreatinin (SKr) değeridir (2). ABY tanısının SKr değerine bağlı olarak en erken 24 saatte konması, SKr'nin yatak başı çalışılabilen bir test olmaması, laboratuara bağımlı olması, sonuçların ortalama 60 ila 90 dakikada çıkması, SKr değerinin pek çok faktörden etkilenmesi gibi nedenlerden dolayı acil serviste ABY tanısı, dolayısıyla tedavisi gecikmektedir.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1, interleukin-18, N-acetyl- β -d-glucosaminidase, Netrin-1 ve monocyte chemotactic protein-1 ABY'nin tanısında kullanılan yeni tanı yöntemleridir (3). NGAL'ın böbrek fonksiyonları %50 veya daha fazla azalmadan SKr değerine göre 48 saat önce artmış olması ve SKr seviyesindeki artıştan 24-48 saat önce ortaya çıktığının gösterilmesi NGAL'in bu proteinler arasında daha öne çıkmasını sağlamıştır (4,5).

Çalışmamıza, acil servise herhangi bir nedenle başvuran ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilen 60 gönüllü hasta alındı. Daha önce böbrek yetmezliği olan, gebe, emziren, tiroid hastalığı olan, kontrast madde allerjisi olan, 17 yaş altında olan ve genel durumu kötü, vital bulguları stabil olmayan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastalardan kontrastlı tomografi çekiminin 0., 4. ve 24. saatlerinde venöz kan alındı. Alınan kanda NGAL, blood urea nitrogen (BUN) ve kreatinin değerlerine bakıldı. NGAL ile erken dönemde kontrast madde nefropatisi (KMN) tanısı konulması amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER.

2.1. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

ABY, saatler-günler içinde böbrek fonksiyonlarının kaybıyla gelişen nitrojenli atıkların ve diğer üremik toksinlerin birikimine neden olan, sıvı-elektrolit ve asit- baz dengesindeki bozukluğun hakim olduğu klinik bir sendromdur (6).

ABY, SKr konsantrasyonunda başlangıç noktasından 0,5 mg/ dL veya daha fazla artış ya da hesaplanan kreatinin klirens değerinden % 50 düşüş ile açıklanmaktadır. Erişkin bir bireyde metabolitlerin atılabilmesi için gereken günlük idrar miktarı en az 400 mL olmalıdır. Bu nedenle, erişkin bir bireyde günlük idrar miktarının aniden 400 mL'nin altına düşmesi ve aynı zamanda kandaki üre miktarının devamlı olarak yükselmesi durumu ABY olarak adlandırılabilir (7,8).

Bugüne kadar akut böbrek yetmezliğinin tıbbi literatürde çok sayıda tanımı yapılmıştır. Tanımlamalardaki farklılıklar çalışmaların değerlendirilmesi ve birbirleri ile kıyaslanmalarında güçlükler doğurduğundan, akut diyaliz kalite girişim grubu (Acute Dialysis Quality Initiative Group, ADQI) tarafından akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury- AKI) tanımlaması yapıldı. Bu tanımlama ile AKI şiddetine göre; risk (Risk), hasar (Injury), yetmezlik (Failure) ve sonuçlarına göre kayıp (Loss), son dönem böbrek hastalığı (End stage renal disease, ESRD) yani RIFLE sınıflamasını geliştirildi (Tablo1) (7,9,10,). RIFLE sınıflaması en hafif böbrek hasarından son dönem böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpaze içinde her evrede böbrek yetmezliğini değerlendirme olanağı tanımaktadır. Ayrıca RIFLE kriterleri ile yapılan tanımlamanın mortalite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (11). RIFLE kriterleri tanımlandıktan birkaç yıl sonra bu kriterler modifiye edilerek Acute Kidney Injury Network (AKIN) kriterleri tanımlandı (Tablo 2) (12). Karşılaştırmalı çalışmalarda AKI tanısını koymada ve sınıflamada iki kriter arasında < %1 fark olduğu ve AKIN kriterleri ile daha fazla akut böbrek yetmezliği vakası tanımlansa da (AKIN: %50.4 ve RIFLE: %43.8, p=(0.018) mortaliteyi öngörme açısından aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı. (13,14).

RIFLE ve AKIN kriterleri akut böbrek yetmezliği için ortak bir dil oluştursa da ikisi de böbrek fonksiyonları bozulduktan sonra tanı koymaya yardımcı olmaktadır. Bu yüzden böbrek yetersizliğini daha erken dönemde tanımlamamızı sağlayacak, akut böbrek yetmezliği riskini belirleyecek yeni belirteçlere gereksinim artmaktadır.

Tablo I. RIFLE Kriterleri

RIFLE	Glomerüler filtrasyon değeri (GFR) / SKr	İdrar çıkışı
Risk	SKr $\times 1.5$ veya GFR'de $>25\%$ azalma	İdrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat 6 saat süreyle
Injury	SKr $\times 2$ veya GFR'de azalma $>50\%$	İdrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat 12 saat süreyle
Failure	SKr $\times 3$ veya GFR'de $>75\%$ azalma veya serum Cr ≥ 4 mg/dL iken akut 0,5 mg/dl artış	İdrar çıkışı <0.3 mL/kg/saat 12 saat süreyle veya 12 saatlik anuri
Loss	4 haftadan daha uzun böbrek fonksiyon kaybı	
End stage kidney disease	3 aydan fazla Renal Replasman Tedavisi ihtiyacı	

Tablo II. Acute Kidney Injury Network (AKIN) Kriterleri

	SKr	İdrar çıkışı
Evre 1	SKr'de > 0.3 mg/dl artma veya bazale göre 1,5-2 kat artış	İdrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat 6 saat süreyle
Evre 2	SKr'de >2-3 katı artma (bazale göre)	İdrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat 12 saat süreyle
Evre 3	SKr'de >3 katı artma (bazale göre) veya SKri > 4 mg/dl iken akut 0,5 mg/dl artış	İdrar çıkışı <0.3 mL/kg/saat 24 saat süreyle veya 12 saatlik anüri

2.1.1. ETYOLOJİ

Genel olarak ABY nedenleri prerenal, renal ve postrenal olmak üzere 3 ayrı grupta incelenebilir.

2.1.1.1. PRERENAL NEDENLER:

Prerenal azotemi ABY'nin en sık sebebidir. Böbrek parankim dokusu sağlamdır, böbrek perfüzyonunun normale getirilmesi ile hızla düzelir. Genellikle ekstrasellüler sıvı kaybı nedeniyle oluşur (kanama, kusma, ishal, diüretik vs). Ayrıca kalp yetersizliği, siroz gibi total vücut sıvısının normal veya fazla olduğu ancak efektif damar içi sıvısının az olduğu durumlarda prerenal azotemi görülür.

Nadir görülen bir nedende hiperonkotik sıvıların fazla miktarlarda kullanılması sonucu GFR'deki azalmadır. Tedavi edilmeyen prerenal azotemi şiddetli renal hipoperfüzyona bağlı iskemik akut tübüler nekroz (ATN)'un gelişmesine katkıda bulunabilir. Prerenal azotemi ve iskemik akut tübüler nekroz sıklıkla bir aradadır ve ABY'li olguların %75 inden sorumludur. (15).

Prerenal nedenlerin sınıflaması:

I. Hipovolemi: Kanamalar, gastrointestinal sistemden sıvı kaybı (kusma, cerrahi drenaj, ishal), böbrekten sıvı kayıpları (diüretikler, ozmotik diürez, hipoadrenalizm, diabetes insipitus), damar dışı alanda sıvı birikimi (pankreatit, peritonit, travma, yanık, hipoalbuminemi).

II. Kalp debisinde azalma: Miyokard, kalp kapak ve perikard hastalıkları, aritmiler, perikard tamponadı en sık nedenlerdir. Daha az görülen nedenler ise pulmoner hipertansiyon, ciddi pulmoner emboli, mekanik ventilasyondur

III. Azalmış renal/sistemik vasküler direnç oranı: Sistemik vazodilatasyon (sepsis, antihipertansifler, anestezi, anafilaksi), renal vazokonstrüksiyon (hiperkalsemi, katekolaminler, siklosporin, amfoterisin-B), hepatorenal sendrom.

IV. Böbreğin otoregülasyon cevabının azaldığı renal hipoperfüzyon: Kalsinörin inhibitörleri, ACE (Anjiotensin konverting enzim) inhibitörleri, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ).

2.1.1.2.RENAL NEDENLER:

Nefronun bölümlerinin (glomerül, tüpler, kapiller ve arteriyoller) veya interstisyumun hasarlanması sonucunda gelişir. ABY'li olguların yaklaşık % 35-40 ını oluşturur (6). Bunların da % 80-90 ı iskemiye ve/veya nefrotoksinlere bağlı olarak gelişen ATN'li olgulardır (6,16).

Renal nedenlerin sınıflaması

I. Renovasküler tıkanıklık (iki taraflı veya çalışan tek böbrek varlığında tek taraflı): Renal arter tıkanıklığı (aterosklerotik plak, tromboz, emboli, vaskülit), renal ven tıkanıklığı (tromboz, bası).

II. Renal mikrovasküler yatağın veya glomerüllerin hastalıkları: İnflamatuvar (glomerülonefrit, vaskülit, radyasyon), vazospastik (malign hipertansiyon, gebelik toksemisi, skleroderma, hiperkalsemi, ilaçlar, radyokontrast ajanlar), hematolojik (hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, yaygın damar içi pıhtılaşma) hastalıklar.

III. Akut tübüler nekroz: İskemi (hücre dışı volümün kaybı, düşük kalp debisi, renal vazokonstriksiyon, NSAİİ, ACEİ), toksinler, ekzojen maddelerden; (radyokontrastlar, siklosporin, antibiyotikler, kemoterapikler, organik çözücüler (etilen glikol), asetaminofen...), endojen maddeler (myoglobin, hemoglobin, ürik asit, oksalat, myelom hafif zincirleri...)

IV. Tübulo interstisyel nefrit: Allerjik nedenler (antibiyotikler, diüretikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar), enfektif nedenler (bakteriyel, viral, fungal), infiltratif nedenler (lenfoma, lösemi, sarkoidoz) ve renal allograft reddi

2.1.1.3. POSTRENAL NEDENLER:

Obstrüktif üropati ABY'nin %5'inden daha azından sorumludur ve genellikle yaşlı erkeklerde, tek böbrekli kişilerde ve intraabdominal malignitesi olanlarda görülür (17,18). Bu grup sıklıkla tedaviye iyi yanıt verir ve prognozu iyidir (15,19).

Postrenal nedenlerin sınıflaması:

I-Üreter tıkanması ile ilgili nedenler: Tas, pıhtı, debris, kanser, dıştan veya içten bası, aort anevrizması, retroperitoneal fibrozis, ürik asit veya sülfonamid kristalleri, üreter cerrahisi sonrası ödem, iyatrojenik sebepler

II-Mesane boynu ile ilgili nedenler: Nörojenik mesane, prostat hipertrofisi, taş, kanser, pıhtı, ilaçlar.

III- Üretra tıkanması ile ilgili nedenler: Darlık, konjenital kapak, fimozis.

Ayaktan başvuran ve ABY saptanan hastalarda en çok saptanan nedenler ilaç toksisitesi, akut intersitisyel nefrit, hücre dışı volümün kaybı, obstrüksiyon, glomerulonefrit, vaskülit ve sepsis, yatan hastalarda ise: hücre dışı volümün kaybı, ilaç toksisitesi, kontrast nefropatisi, hipotansiyon ve sepsisdir. ABY gelişmesinde çoğu kez birden çok sebebin katkısı vardır (19,20,21).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Toplum kökenli ve hastane kökenli ABY'nin ayırımı: ayırıcı tanı ve tedavi açısından önemlidir.

Toplum kökenli ABY'nin en sık nedeni prerenal iken, hastane kökenli hastalığın en sık nedeni; tipik olarak akut tübüler nekrozda olduğu gibi renaldir. Toplum kökenli ABY'nin büyük kısmı volüm azalmasına ikincil olarak geliştiği için, acil servise gelen hastaların %90'ında neden potansiyel olarak geri dönüşümlüdür. Hastane kökenli ABY, sıklıkla yoğun bakım ünitesinde ve diğer organ yetmezlikleriyle beraber oluşur. Bu farklılık, toplum kökenli hastaların tersine, hastane kökenli hastalarda yüksek mortalite, diyaliz ihtiyacı ve son dönem böbrek hastalığında hızlı progresyonun neden daha fazla gördüğünü açıklamaktadır (22).

2.1.3. PATOFİZYOLOJİ

Prerenal yetmezlikte tübüler ve glomerüler fonksiyon korunmuştur. ABY'nin en sık nedeni, böbrek kan akımının genel veya bölgesel olarak azalmasıdır. Glomerüller, küçük damarlar, interstisyum veya tübülüslerin hastalığında, renal vazokonstrüktörlerin salınımının eşlik ettiği renal böbrek yetmezliği meydana gelir. Renal böbrek yetmezliğinin en sık nedeni iskemik ABY'dir.

Böbreğin normal fonksiyonu glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve sekresyondur. Normal GFR erken erişkinlik döneminde 120 mL/dk./1,73m²'dir ve tipik olarak daha sonraki her dekatta 8 mL/dk./1,73m² azalmaktadır. Glomerüler filtrasyonun oluşumundaki itici güç, glomerüler kapiller ve proksimal tübüllerdeki Bowman aralığı arasındaki basınç farkıdır. Glomerüler kapiller basınç, kardiyak debinin beslediği renal kan akımına bağlıdır ve böbrek preglomerüler afferent arteriyoller ile postglomerüler efferent arteriyollerin birlikte oluşturduğu direnç ile otonüregülasyon sağlamaktadır.

Postobstrüktif böbrek yetmezliği, başlangıçta, filtrasyonun itici gücünü azaltan tübül basıncın artması sonucu oluşur. Bu basınç farkı kısa zamanda eşitlenir ve azalmış GFR'nin idamesi, vazokonstriktörlere bağımlı kalır.

Kan volümünün eski haline getirilmesi, prerenal ABY' de genellikle yeterlidir. ABY'nin iyileşmesi öncelikle böbrek kan akımının düzeltilmesine bağlıdır. Postrenal yetmezlikte üriner tıkanmanın hızla düzeltilmesi, vazokonstriksiyonun hemen azalmasına neden olmaktadır. İntrinsik böbrek yetmezliğinde, tübüler toksinlerin temizlenmesi, glomerüler hastalığın tedavisine başlanması, vazokonstriksiyonu azaltır ve böbrek kan akımının düzelmesini sağlar. Yaralanmanın nedeni ortadan kalkınca geri kalan fonksiyonel nefronlar filtrasyonu arttıracaklar ve sonuçta hipertrofiye olacaklardır.

GFR, geriye kalan nefron havuzunun büyüklüğüne uygun oranda düzelecektir. Eğer geri kalan nefronlar gerekli kritik sayının altında ise, devam eden hiperfiltrasyon ilerleyici glomerüler skleroza ve sonuçta nefron kaybına neden olurlar. Bu kısır döngü ile tam böbrek yetmezliği gelişir (22).

2.1.4. PROGNOZ

Tıbbi bakımdaki ilerlemelere rağmen ABY yüksek morbidite ve mortaliteye (% 20-70) sahiptir ve mortalite oranı sepsis ve renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren hastalarda daha yüksektir (6,17,18, 23, 25). En önemli ölüm sebepleri enfeksiyon, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklardır. Yüksek mortaliteyle ilişkili olan risk faktörleri hastanın izlendiği kliniğe göre çeşitlilik

gösterir. Bununla birlikte genel olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, altta yatan kronik renal yetmezlik, oligüri, sepsis, multiorgan yetmezliği, kalp yetmezliği ve diabetes mellitus gibi kronik hastalıkların varlığı, aminoglikozid kullanımı, hipovolemi ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulması kötü prognoza işaret eder (6,23,24).

2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

Üremik semptom ve bulgular: Şuur değişikliği, iştahsızlık, bulantı, kusma, bitkinlik, ve koma sıkça rastlanan bulgulardır (26).

Fiziksel ve kognitif yetmezliğe bağlı sıvı alımının azalması, ABY'nin yeterli nedeni olabilir ve mental durum değişikliği yeni oluşan silik bir semptom olarak karşımıza çıkabilir.

İdrar değişiklikler: ABY gelişimini gösteren önemli semptom ve bulgulardan biri idrar atılımında meydana gelen azalmadır. Oligüri (<400 mL 24 saat) veya anüri varlığı (idrar atılımının olmaması) ABY varlığını gösteren belirtilerdir (27). Prerenal ABY' li hastalar sıklıkla susuzluk hissi, ortostatik baş dönmesi ve idrar çıkışının azalması ile kendilerini gösterirler. Fiziksel ve kognitif yetmezliğe bağlı sıvı alımının azalması, ABY'nin yeterli nedeni olabilir ve mental durum değişikliği yeni oluşan silik bir semptom olarak karşımıza çıkabilir.

Vasküler tıkanma ve fulminant böbrek hastalıklarında olabileceği gibi, anüri halinde tıkanma kuvvetle akla gelmelidir. Birbirini izleyen oligüri ve poliüri, tıkanma için hemen hemen patognomoniktir. Bilinen prostat hastalığı olan veya ileri yaş erkekler ile idrar sondalı hastalar gibi, uygun risk faktörü taşıyanlarda postrenal yetmezlikten kuşulanılmalıdır. Parsiyel üretral tıkanma semptomları yavaş başladığı için doktorlara pek ifade edilemez. (22).

Dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan aşırı diürez ABY' ye neden olabilir.

Diğer semptom ve bulgular: Kristalin neden olduğu nefropati, nefrolitiazis ve papiller nekrozda, yan ağrısı ve hematüri ile kendini gösterebilir.

Kardiyak arrest, ağır sepsis, diğer sistemik hipotansiyon nedenleri veya mikrovasküler iskemide iskemik akut böbrek yaralanması beklenmelidir.

Ateş, artralji ve döküntü akut intestisyel nefritte sık görülür. Yavaş seyreden stenoz asemptomatik olmasına rağmen, akut arteriyel tıkanma, şiddetli yan ağrısı ile kendini gösterir. Öksürük, dispne, hemoptizi, akciğer-böbrek sendromları (Goodpasture sendromu ve Wegener granulomatozu) olasılığını akla getirmelidir. Rabdomyoliz (örn., myalji, yeni koma, nöbetler, intoksikasyon, ağır egzersiz) ve hemolizli (örn., yeni kan transfüzyonu) olan hastalarda pigmentin neden olduğu ABY'den kuşulanmalıdır.

2.1.6. FİZİK MUAYENE

ABY'li hastaların , volüm durumunun değerlendirilmesi çok önemlidir. Hipotansiyon ve taşikardi, böbrek perfüzyonun azaldığını gösteren önemli ipuçlarıdır. Kan basıncı normal sınırlarda ölçülse bile kronik hipertansif hastalar için bu değer hipotansiyonun bir göstergesi olabilir. Ortostatik vital bulguların bazı faydaları vardır; nabzın ayakta 30 atım/dk. fazla artması, orta derecede kan kaybında olmasa da, büyük volüm kaybının değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Mukozal membranın nemliliği, juguler ven dolgunluğu, akciğer oskültasyonu, periferik ödem, doku turgoru faydalı bilgiler verir. Baz eksikliği, laktat seviyesi, santral venöz basınç, oksijen saturasyonu ve sonografik ölçümler hipovoleminin duyarlı ve güvenilir göstergeleridir.

Yüksek ateş, infeksiyon ve otoimmün nedenlerin belirtisi olabilir.

Gözlerin muayenesi ile otoimmün vaskülitin (keratitis, iritis, üveitis ve kuru konjktiva) karaciğer hastalığının (sarılık), multipl miyelomanın (hiperkalseminin bant keratopatisi), diyabetes mellitusun, hipertansiyon veya ateroembolinin (retinopati) kanıtları ortaya çıkartılabilir.

Deri muayene bulguları livedo retikularis, parmak iskemileri, kelebek raşı, palpabl purpura, peteşi) sistemik vaskülitin, ateroembolik hastalıkların ve endokarditin göstergesi olabilir. Makulopapüler raşlar allerjik interstisyel nefrit olasılığını artırır. İlaç bağımlılarının injeksiyon izleri endokarditi işaret eder.

Akciğer muayenesinde ral duyulması; kalp yetmezliğini, goodpasture sendromunu, wegener granulamatozunu düşündürür.

Kalp muayenesinde periferik arteriyel emboli (atriyal fibrilasyon), endokardit (üfürüm) ve kalp yetmezliği (juguler venöz dolgunluk, hepatojuguler reflü, S3 galo) bulguları tespit edilebilir.

Karın muayenesinde, aortik anevrizmanın, nefrolithiazisin, kristal nefropatinin veya papiller nekrozun (pulsatil kitle, damarsal üfürüm, renal hassasiyeti) veya üriner tıkanmanın (pelvik veya rektal kitleler, prostat hipertrofisi ve mesanede idrar distansiyonu) kanıtları tespit edilebilir.

Ekstremitelerin muayenesinde, rabdomiyoliz (kol ve bacakta siyanoz, nabız alınamaması ve ödem), vaskülit (palpabl purpura) veya aterosklerotik hastalık (nabızın zayıflaması) tespit edilebilir (22).

2.1.7. KLİNİK VE AYIRICI TANI

Azotemili bir hastada ilk yapılması gereken; yetmezliğin akut ya da kronik olduğunu ayırmaktır. Kronik renal yetmezlikte anemi, osteodistrofi, ciltte pigmentasyon artışı, nöropati ve böbrek boyutlarında küçülme olur. İstisna olarak; polikistik hastalık, amiloid ve diabetik nefropatide böbrekler büyümüş olarak bulunur. Klinik olarak etyolojide düşünülen hastalığa yönelik bulgular (ilaç alımı, hemoraji, hipotansiyon, septik şok bulguları, dehidratasyon, alerji, ateş, cilt döküntüsü....) tespit edilir (7,8). Oligüri, ödem, hipertansiyon, aktif idrar sedimenti nefritik sendromu düşündürür. Postrenal azotemide, ağrı, dizüri, naktüri ön plandaki bulgulardır.

2.1.8. TANI

BUN ve kreatinin ölçümü: ABY'nin tanısında en çok kullanılan tetkik kreatinin seviyesi ölçümüdür. Aynı zamanda kan üre azotundaki artış da ABY semptomları arasında ilk dikkat edilmesi gereken unsurlar arasındadır. SKr seviyesi ile kan üre nitrojeni normal oranı yaklaşık 15:1'dir. Glomerüler filtrasyon hızının tamamının kaybedildiği durumlarda BUN'da 10-15 mg/ dL ve SKr

seviyesinde 1.0-1.5 mg/ dL'ye varan değerlerde artış görülmektedir. Ancak, SKr ve kan üre nitrojeni arasındaki oranı etkileyen birçok faktör vardır ve bu faktörler hassas bir sonuca ulaşılmamını engellemektedir. Ayrıca ABY tanısının konulmasında SKr seviyesindeki artışın izlenmesi BUN seviyesindeki artışın izlenmesinden daha iyi bir belirteçtir (26). Günlük glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi ve SKr seviyelerinin ölçülmesi daha önce de belirtildiği gibi ABY tanısında önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. Bu metodun bazı sınırlamaları vardır, örneğin standardize edilmiş bir seviyenin olmaması, duyarlılığının ve belirleyiciliğinin az olması ve özellikle kritik hastalarda (yoğun bakım ünitesindeki hastalar) SKr seviyesinin sürekli değişmesi nedeniyle tanıda geç kalınmış olunması bu dezavantajlar arasında sayılabilir (27). SKr  l  m nde karşılaşılan sorunları engellemek için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri zamana bağlı idrar toplanması (1-2 saat boyunca) ve değerlendirmesi; aynı zamanda bu metod devam ederken kan SKr seviyesinin belirlenmesidir.

ABY tanısı konulurken zorluk çekilen noktalardan biri artmış SKr ya da BUN seviyesinin böbrek yetmezliğinin kronik ya da akut olup olmadığı konusunda bilgi vermemesidir. Bu durumda yapılması gereken hastanın önceki kayıtlarının gözden geçirilmesidir.  nceki kayıtların bulunmaması halinde ise akut ve kronik böbrek yetmezliğini belirleyen bazı kriterlere bakılması uygundur. Serum kalsiyum, fosfor düzeyleri, hemogram, idrar sedimenti gibi.

2.1.9. LABORATUAR BULGULARI:

Hiperkalemi, asidemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hipermagnezemi, anemi görülebilir (7,8).

 drar analizi:  drar miktarı değişkendir. Anüri varsa sıklıkla obstrüktif üropati düşünülür.

 drar sedimenti: Prerenal azotemide asellüler, hyalin silindirler bulunur. Hyalin silindirler benign bulgular olup, normal fonksiyonu olan tübülden salınan Tamm- Horsfall proteini ile oluşur. Tübül nekrozu gelişen olgularda kahverengi

granüler silindirler ve tübül epiteli bulunur. Genellikle mikroskopik hematüri ve tübüler proteinüri (lgr/ dL) vardır. Eritrositlerin varlığı glomerül hasarını gösterir. Bunlar dismorfik eritrositlerdir ancak eritrosit silindirlerinden daha az spesifiktir.

Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositik purpura, ateroembolik hastalık, vaskülit gibi preglomerüler damarların katıldığı hastalıkların idrar sediment anomalileri çeşitlilik gösterir. Lökosit ve nonpigmente glomerüler silindirler interstisyel nefriti destekler. Hansel boyası ile gözlenen eozinofilüri ilaca bağlı allerjik interstisyel nefrit belirticidir. Proteinüri; lgr/ dL olduğunda iskemik ABY belirtisi iken, >lgr/ dL olursa bariyer hasarını ya da myeloma hafif zincir hastalığını düşündürür. Hemoglobini; sedimentte eritrosit yokken, stikle bakıldığında hemoglobinin saptanması ve idrar renginin pembe olması ile tanınır. SKri hemodinamik değişmelere paralel dalgalanmalar gösterir. Genellikle; kontrast nefropatide 3-5 günde zirveye çıkarken 5-7 günde normale düşer, iskemik nefropatide 7-10 günde zirveye çıkar, 7-14 günde normal değerlere düşer, ateroembolik nefropatide 7-10 günde zirveye çıkar ve irreversibl olarak yüksek seyreder. Sıklıkla hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve ürik asit de yüksek bulunur.

Laktat dehidrogenaz yüksekliği ürat nefropatisini, Kreatinin fosfokinaz (CK)-MM yüksekliği rabdomiyolizi destekler.

Radyoloji, postrenal ABY, akut ve kronik böbrek yetmezliği ayırımında kullanılır. Biyopsi, prerenal ve postrenal ABY'de yapılmaz. Glomerül ya da intrinsik hasara göre tedavi protokolünün değişebileceği akut olgularda yapılır.

ABY'nin renal-prerenal oluşu renal yetmezlik indeksiyle Tablo III.'te özetlenmiştir

Tablo III. Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği İle Renal Akut Böbrek Yetmezliği Ayrımı

Akut Böbrek Yetmezliği	BUN/ SKr	İdrar Osmolaritesi	Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu
Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği	>20:1	>500 mOsm	<1%
Renal Akut Böbrek Yetmezliği	<20:1	250- 300 mOsm	>3%

Yeni belirteçler: ABY tanısında en önemli faktörlerden biri böbreğin filtrasyon kapasitesi düşmeden önce böbrekte meydana gelen hasarın saptanabilmesidir. Bu nedenle erken yetmezlik belirteçleri adı verilen biyobelirteçler kullanılmaktadır. Önerilen belirteçler arasında plazmada bulunanlar NGAL ve sistatin C, idrarda bulunanlar ise NGAL, KIM-1, IL-18, sistatin C, α 1-mikroglobulin, Fetuin-A, Gro- α , ve meprin sayılabilir. Özellikle böbrek hasar molekül-3 ve NGAL seviyeleri böbrek hasarının oluşumundan 2 saat sonra, IL-18 seviyesi ise 12 saat sonra yükselir ve ABY'nin erken tespit edilmesini sağlar (28,29).

2.1.10. GÖRÜNTÜLEME

Araştırmada öncelikle mesane ve mesanenin altındaki seviyede tıkanma, yatak başı ultrasonografi (US) veya kateter direnaj ile yapılmalıdır. Sonra, üst üriner sistem tıkanması araştırılmalıdır. Hidronefroz görüntüleme ile saptanabilir. Fakat zaman zaman olan veya parsiyel tıkanma durumunda hidronefroz

gelişmeyebilir. Hidronefroz retroperitoniyal fibrozisde oluşan tam tıkanmada olmayabilir. Kronik reflü durumunda da fonksiyonel dilatasyon oluşabilmektedir.

Dilate genitoüriner sistem varlığında, fonksiyonel tıkanma düşünülüyorsa, diüretik kullanımı öncesi ve sonrası radyonüklid görüntüleme ve magnetik rezonans ürografi yapılabilir. Böbrek US'si, tıkanmayı onaylamanın ya da dışlanmanın yanı sıra, değerli bilgiler de verir. Böbrek kutupları arasındaki uzunluğu ölçmek kolaydır ve böbrek boyutunun <9 cm olması kronik böbrek yetmezliğinin bir göstergesidir.

Böbrek US'si, ABY durumunda seçkin ürolojik görüntüleme yöntemidir. Mekanik obstruksiyona bağlı hidronefrozun tespitinde yaklaşık % 90 duyarlılığa ve seçiciliğe sahiptir. Böbrek US'sinde böbrek hidronefrozu tespit edilince, ikinci görüntüleme yöntemi tıkanma yeri tespitine yönelik olmalıdır. Yaygın olarak elde edilebilen kontrastsız computerize tomografi (CT), hidronefrozun tespitinde US kadar duyarlılığa sahiptir ve ilaveten sıklıkla tıkanma nedenini ve yerini göstermede ek avantaj sağlar.

ABY tanısı olan hastaların ve böbrek hastalığı için risk taşıyan hastaların tedavisinin yönlendirilmesinde US önemli rol oynar. Böbrek yetmezliği gelişmekte olan kritik hastaların çoğunda tedavi edilebilir nedenlere hızlı bir şekilde tanı koydurabilir ve sıvı resüsitasyonuna kılavuzluk edebilir. Vena kava inferiorun intrahepatik segmentinin, inspiryum sırasında kollaps yeteneği, hastanın volüm durumunu ve sıvı tedavisinin yanıtını göstermede iyi bir ölçektir.

Böbrek parankimi, karaciğer ve dalak ile karşılaştırıldığında normalde izoekoik ve hipoekoik olmalıdır. Hipoekojenite diffüz parankimal hastalığı gösterir. Renkli akımlı dopler US, renal perfüzyonun değerlendirilmesini ve böbrek yetmezliğini büyük damarsal nedenlerinin saptanmasını sağlar. Direnç indeksi; sistolik akım ile diyastolik akım arasındaki farkın sistolik akıma oranıdır ve bu renkli akımlı doppler ile ölçülebilir. İskemik böbrek yetmezliğinin vazokonstriktif fazında, hiçbir diyastolik akım olmayabilir ve oran 1.0'a kadar yükselebilir (normal oran <0,7) (22).

2.1.11. TEDAVİ

1)Altta yatan nedene yönelik tedavi

Prerenal azotemi: Böbrek perfüzyonun sağlanması ile hızla düzelir. Tedavi hipoperfüzyona yol açan nedene yönelik olmalıdır. İzotonik sodyum klorür, plazma kayıpları (örneğin yanık veya pankreatit) için uygun replasman sıvısıdır. Kolloid solüsyonlar prerenal ABY’de dikkatli kullanılmalı ve GFR’yi azaltma potansiyelleri olduğundan böbrek fonksiyonları düzenli bir şekilde takip edilmelidir. Kalp yetersizliği; loop diüretikleri, antiaritmik ilaçlar, pozitif inotropikler ve/veya önyük-ardyük azaltıcı ilaçların kullanımını gerektirebilir (6).

Sıvı tedavisi özellikle prerenal ABY ve sirozu olan hastalarda tartışmalı olabilir. Bu hastalarda etkili plazma volümünün azalmasına bağlı hipovolemi olabilir. Sıvılar yavaş verilmelidir, çünkü cevap vermeyenlerde asit oluşumunda artış ve/veya akciğer ödemi gelişebilir. İlerlemiş siroz ve asitli hastalarda hepatorenal sendromu (HRS) en sık tetikleyici faktör spontan bakteriyel peritonittir. Bu durumda standart antibiyotik ile birlikte albümin verilmesinin HRS insidansını azalttığı ve hasta sağkalımını düzelttiği gösterilmiştir. Fazla miktarda asit uzaklaştırmak için parasentez yapılabilir, intraabdominal basınç azaltılmasıyla böbrek perfüzyonunda düzelme olabilir. HRS’li hastalarda albumin ve terlipressin infüzyonunun böbrek fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (30). Vazopressin antagonistleri, tek başına veya α -agonist midodrin ile birlikte, oluşmuş olan HRS’nin geri döndürülmesinde ümit vermektedir. Diüretiklere dirençli ödem varlığında ultrafiltrasyon yapılabilir (31).

İntrinsik Renal Azotemi: Tedavinin önemli kısmını hipovoleminin düzeltilmesi, kardiyak fonksiyonun iyileştirilmesi ve nefrotoksik ajanların kesilmesi oluşturur. Büyük cerrahi girişimler, travma ve yanıklardan sonra, intravasküler hacmin hızla düzeltilmesinin, ATN insidansını önemli ölçüde azalttığına dair kanıtlar vardır. Yoğun araştırmalara rağmen, ATN’nin iyileşmesini hızlandıracak özel bir tedavi yoktur. Uygun sıvı tedavisi, komplikasyonların tedavisi ve daha fazla hasardan korunma önlemleri tedavinin aslını oluşturmaktadır. Renal arter veya renal ven trombozu olanlarda sistemik

antikoagölasyon yararlı olabilir. Akut glomerülonefrit, allerjik intersitisyel nefrit veya vaskülit gibi diğer intrinsik renal hastalıkların neden olduğu ABY olguları kortikosteroidlere, alkileyici ajanlara ve/veya plazmaferze cevap verebilir. Ayrıca malign hipertansiyona bağlı glomerülosklerozda sistemik arteriyel kan basıncının kontrolü önemlidir (6).

Postrenal Azotemi: Postrenal azoteminin çözümü genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Obstrüksiyonun hızla ortadan kaldırılması böbreklerin irreversibl hasardan korunması için önemlidir. Bazı hastalarda, obstrüksiyon giderildikten sonraki günlerde tüp fonksiyonlarının geç düzelmesi nedeniyle sıvı replasmanı gerektirebilecek kadar yoğun diürez olabilir (6).

2) Komplikasyonların Tedavisi:

İntravasküler sıvı yüklenmesi: Su-tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımı ile tedavi edilebilir. Diüretiklere dirençli hastalarda ultrafiltrasyon veya diyaliz gerekebilir (6).

Elektrolit bozuklukları: Hiperpotasemi; ABY' de görülen en önemli elektrolit dengesizliğidir ve tedavi edilmezse ölümlle sonlanabileceğinden acil olarak potasyum düzeyini düşürücü önlemler alınmalıdır. Medikal tedaviye yanıtızsız hastalarda diyaliz gereklidir.

Hiponatremi; su kısıtlaması ve hipotonik intravenöz sıvıların kullanılmaması ile genellikle düzelir.

Hiperfosfatemi; diyetle fosfor alımının kısıtlanması ve fosfat emilimini engelleyen ajanların (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat veya sevelamer vb.) kullanımı ile kontrol edilir.

Hipokalsemi daha çok rabdomiyoliz, pankreatit veya bikarbonat alımından sonra görülür ve şiddetli olmadıkça tedavi gerektirmez.

Hipermagnezemi için magnezyum içeren antasitleri kullanmamak yeterlidir (6).

Asit baz dengesi bozuklukları: Metabolik asidoz, serum bikarbonat konsantrasyonu 15 mEq/L'nin altına düşmedikçe tedavi gerektirmez. Daha şiddetli asidoz oral veya intravenöz bikarbonat ile düzeltilebilir. Bikarbonat replasmanı yapılan hastalar sıvı yüklenmesi, hipernatremi ve metabolik alkaloz gibi bikarbonat komplikasyonları açısından takip edilmelidir (6). Tedaviye diyalizin eklenmesi gerekebilir.

3) Beslenme tedavisi

Eğer böbrek yetersizliği süresi kısa ve hasta katabolik değilse diyet proteini 0.6-0,8 gr/kg/gün ile kısıtlanmalıdır. Katabolik hastalara, sürekli renal replasman tedavisi alanlar dahil 1.5 gr/kg/gün protein verilebilir. Total kalori alımı 35 kcal/kg/gün'ü (tipik olarak 25-30 kcal/kg/gün) geçmemelidir (6,32).

4) Acil diyaliz endikasyonları

1-Kontrol edilemeyen hiperkalemi ($K > 6,5$ mmol/L veya hızlı yükseliş)

2-İnatçı hipoksi ile giden, kontrol edilemeyen sıvı yüklenmesi veya konservatif önlemlere yanıtızlık.

3-Üremik perikardit ilerleyici üremik / metabolik ensefalopati, asteriksiz, nöbetler

4-Serum sodyum seviyesi < 115 veya > 165 mEq/L

5-Sodyum bikarbonata dirençli ağır metabolik asidoz veya tekrar doz sodyum bikarbonat verilmesi kontrendike olan vakalar.

6-Lityum, aspirin, metanol, etilen glikol veya teofilin gibi diyaliz olabilen ilaçlarla hayatı tehdit eden zehirlenmeler

7-Üremiye ikincil kanama diskrazisi

8-Aşırı BUN ve kreatinin seviyeleri: başlatma seviyesi keyfidir; BUN seviyesi < 100 mg/dl tutmak genellikle önerilir. Fakat her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir (22).

Bazı nefrologlar, henüz kontrollü klinik çalışma olmamakla birlikte $ure>100$ mg/dl olması halinde hastaları diyalize almayı tercih etmektedirler (18). ABY'de renal replasman tedavisinin hedefi sıvı dengesini normal sınırlarda tutmak, elektrolit dengesizliğini düzenlemek ve üremiyi kontrol etmektir. Diyalize alınma zamanı ile ilgili ortak bir görüş birliği de henüz yoktur. Başlıca diyaliz yöntemleri hemodiyaliz ve değişik formları, hemofiltrasyon ve değişik formları, ultrafiltrasyon ve periton diyalizidir. ABY'de en sık kullanılan akut aralıklı hemodiyalizdir. Hastalar katabolik durumlarına göre gün aşırı veya her gün 3-4 saat diyalize alınırlar.

2.1.12. İLAÇLAR

Volüm yüklenmesinde, venodilatörler (nitratlar) ve diyaliz en iyi tedavidir. Diuretiklerin volüm yüklenmesine faydası olabilir, fakat yüksek doz furosemid ototoksisiteye neden olabilir. Bunun dışında ABY'li hastalarda hiçbir faydası yoktur. Kalsiyum kanal blokörlerinin böbrek yetmezliğinde tespit edilmiş faydası yoktur. Mannitolun ABY tedavisinde yeri yoktur. Büyük miktarlarda kristalloid infüzyonu, rabdomiyoliz ve hemoglobinüri tedavisinde köşe taşı olarak kabul edilmektedir.

Düşük (renal) doz dopamin, böbreğin tekrar düzelmesini sağlamaz veya mortaliteyi azaltmaz; artmış medüller oksijen tüketimi pahasına idrar çıkışını arttırabilir. Fenoldopam güçlü dopamin A-1 reseptörü agonistidir ve böbrek korteksinde ve dış medüllada kan akımını arttırır. Böbrek yetmezliği ve böbrek yetmezliği riski olan kritik hastalarda, böbreğin korunmasını sağlar ve mortaliteyi azaltır. Titre edilebilmesi ve güvenli şekilde ağır hipertansiyonu kontrol edebilmesi nedeni ile Fenoldopam böbrek disfonksiyonlu acil hipertansiyon hastalarında, seçilen bir ajan olarak kabul edilmektedir (22).

2.2. KONTRAST NEFROPATİSİ

Kontrast madde kullanımı sonrası, herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksiniminin olup olmamasına bakılmaksızın SKr değerindeki artışa bağlı olarak gelişen nefropatiye KMN denir. KMN teşhisi için en sık kullanılan tanımlama, kontrast madde kullanımı sonrası 48 saat içinde SKr değerinin 0.5 mg/dl ve daha fazla yükselmesidir. SKr değerinde bazale göre %25 veya %50 artış olması da sıklıkla KMN tanısında kullanılmaktadır. Tipik olarak SKr değeri kontrast madde verildikten 24-72 saat sonra yükselmeye başlar, 3-5. günlerde en yüksek seviyeye ulaşır ve 3-5 gün sonra normal değerlerine iner (33,34).

Kontrast madde nefropatisi patogenezinde en önemli mekanizma böbrekte meydana gelen iskemidir (35,34). Sonuçta serbest oksijen radikalleri artmakta ve buna bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres nedeni ile iskemik ve nefrotoksik hasar meydana gelmektedir. KMN sepsis, kanama, solunum yetersizliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları artırır ve hastanede kalış süresini uzatarak hastane masraflarının artışına yol açar. Bu kadar önemli olan bir komplikasyonun önlenmesi ve tedavisi hem hekim, hem hasta, hem de ülke ekonomisi açısından çok önemlidir.

Önceden var olan böbrek yetersizliği, diyabet ve yüksek miktarda kontrast madde kullanımı KMN gelişimi için en önemli risk faktörleridir (33,36). KMN'yi önlemek için volüm eksikliğinden kaçınılması, agresif salin hidrasyonu ve az miktarda, düşük osmolar özellikte kontrast madde kullanımı ana unsurlardır (36,40). Dopamin-1 reseptör agonisti olan fenoldopam ve antioksidan olan N-asetil sistein KMN'yi önlemede kullanılan güncel ajanlardır (39,41).

2.2.1. RİSK FAKTÖRLERİ

KMN gelişimi bireyler arası farklılık göstermektedir. Bu fark bazı risk faktörlerinin varlığı ile açıklanabilir. Bazal böbrek hasarının olması, kalp yetmezliği, verilen kontrast madde miktarı ve diyabet başlıca gösterilen risk faktörleridir (42). Bu faktörlerin arasında bazal böbrek hasarı öne çıkmaktadır.

Böbrek hasarı yüksek olan hasta grubunda KMN yüksek oranda görülür. GFR ne kadar düşüğe o kadar fazla nefropati gelişmektedir. SKr değerinin 1.2 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumlarda kontrasta bağlı nefropati gelişiminde artış olduğu gösterilmiştir. SKr değerinin > 2 mg/dL olduğu durumda KMN sıklığı %20 düzeyinde saptanmıştır (43).

KMN gelişimi için bir diğer risk faktörü kalp yetmezliğidir. Bu hasta grubunda diüretik tedavisine bağlı damar yatağında sıvı hacmi azalması ve renal arterde görülen vazokonstriksiyon nefropati gelişimine neden olabilir (44,45).

Diyabeti olan hastalarda KMN gelişim riski yüksektir. Diyabete bağlı gelişen riskin daha çok altta yatan diyabetin böbrek hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Böbrek yetmezliği olmayan diyabetik hastalarla diyabet olmayan hasta grubu arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. Diyabeti ve böbrek yetmezliği olan hastalarla, sadece böbrek yetmezliği olan hastalar karşılaştırıldığında ise diyabetik grupta kontrast nefropatisi sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Üstelik diyabeti olan kontrasta bağlı nefropati gelişen hastalarda oligüri ve diyaliz ihtiyacı daha fazla görülmektedir. On yılı geçen diyabet öyküsü, > 50 yaş, vaskülopati ve böbrek yetmezliği olan diyabetik hastanın tamamına yakınında KMN gelişmektedir. Bu hasta grubunda dehidratasyon KMN riskini artırır (46).

Hiperkolesterolemi KMN gelişimine katkıda bulunan diğer bir faktör olarak bildirilmiştir. Multipl miyelom hastalarında artmış risk olduğunu gösteren çalışmalar literatürde olmakla birlikte son dönem yayınlarda risk artışı tespit edilememiştir (47,48).

Kontrast madde hacmi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda 125 mL'nin üzerindeki dozlarda özellikle dehidrate ve diyabet olan hasta grubunda artmış risk vardır (49).

KMN yüksek oranda düzelmekle birlikte hastanede kalış süresini artırmakta ve %10-25 hastada diyaliz ihtiyacı olmaktadır. KMN olan hastalarda solunum yetmezliği, sepsis ve kanama riskinin arttığı görülmüştür. Aynı zamanda

KMN ölüm riskini artırabilir. Altta yatan hastalıklar göz önüne alınarak yapılan analizlerde KMN gelişen hastalarda beş kat daha fazla ölüm riski artışı tespit edilmiştir (50).

2.2.2. PATOFİZYOLOJİ

KMN'ye yol açan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda nefrotoksisite gelişiminde, renal medüller hipoksi ve direkt hücresel toksisite iki önemli mekanizma olarak öne sürülmektedir.

Glomerüler filtrasyon yüzeyinin azalmasına neden olan renal arter vazokonstrüksiyonu, kontrast maddenin renal arter üzerinde direkt vazokonstrüktör etkisiyle ilişkili olabileceği gibi hormonal değişikliklere bağlı olarak da gelişmektedir. Kontrast madde, böbrekte başlangıçta vazodilatasyona neden olur. Takiben böbrek kan akımının ve GFR'nin düşmesine neden olan vazokonstrüksiyona sebep olur.

Kontrast alımını takiben hormonal faktörlerden vazokonstrüktör etkili endotelin, anjiyotensin, vazopresin düzeyleri yüksek saptanırken, vazodilatasyon yapan prostoglandin ve nitrik oksitin sentezinde inhibisyon tespit edilmiştir. Kontrast madde alımı sonucunda artan kan viskozitesi, distal tübüllerde artan ozmotik yük ve tübüloglomerüler “feedback” mekanizmasında bozukluk hipoksi gelişimine katkıda bulunmaktadır (51,52).

Kontrast madde aynı zamanda böbrek tübül hücreleri üzerinde direkt olarak sitotoksik etki göstermektedir. Reaktif oksijen radikallerinin, tübüllerde Tamm-Horsfall proteinlerinin oluşturduğu obstrüksiyon ve sıkı bağlantı bölgelerindeki protein hasarının direkt sitotoksik etki gelişiminde rol oynadığı ve böbreğin distal segmentlerinde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (53,54).

2.2.3. KONTRAST MADDELERİN TİPİ VERİLİŞ SIKLIĞI VE MİKTARI:

Kontrast maddelerin renal kan akımında ve GFR hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesi ile orantılı olduğu

gösterilmiştir. Kontrast maddenin yapısı, iyon yükü, konsantrasyonu ve eşlik eden hipoksi, hücre hasarındaki önemli etkenlerdir. Renal tutulumu olan hastalarda noniyonik, düşük osmolar kontrast madde kullanımı gelişecek renal hasarı azaltmaktadır. Hizoh ve arkadaşları MDCK-köpek modelinde hiperosmolar iyonik kontrast ajan olan diatrizoatın renal epitel hücrelerinde DNA fragmentasyonu yaptığını göstermiştir (55).

Buna karşı, düşük osmolar noniyonik iopamidolün ise belirgin bir DNA hasarı yapmadığını göstermişlerdir. Katholie ve arkadaşları, yüksek osmolar kontrast maddelerin, düşük osmolar kontrast maddelere göre daha riskli olduğunu göstermişlerdir (56). Harris ve arkadaşları, yüksek osmolar kontrast madde kullanımı sonrası KMN riskinin %14, düşük osmolar kontrast madde kullanımı sonrası ise %2 olduğunu göstermişlerdir (57). Noniyonik kontrast maddeler her ne kadar yüksek riskli hastalarda KMN gelişim oranını azaltıyorsa da, bunların trombotik olay geliştirme riski, iyonik olanlardan daha yüksektir.

Radyokontrast madde miktarı ile renal disfonksiyon arasında bir ilişki vardır. Yapılmış bir çalışmada, radyokontrast ajan miktarının her 5 ml artışında KMN riskinin, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda %65 arttığı gösterilmiştir (55-58). Mc Cullough ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kontrast madde volümü <100 ml olanlarda KMN riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. Kontrast maddenin miktarı >125 cc ise KMN sıklığı yaklaşık %20'dir. Eğer doz <125 cc ise, KMN riski %2'dir (55-58). Aslında güvenli kontrast madde miktarını tanımlamak mümkün değildir. Çünkü hastanın risk seviyesi, hastaya ait vücut kitle indeksi gibi spesifik karakterler bunda etkilidir. Yetmiş iki saat içinde ikinci kez kontrast madde kullanılırsa KMN riski artar. Bazı yayınlarda ise bir hafta içinde tekrar kontrast madde kullanımı, risk olarak belirtilmiştir (55,126). Genel prosedür ise iki kontrast madde uygulaması arasında mümkünse 5 günlük bir sürenin olmasıdır.

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti, iyotlu kontrast maddeler yerine godolinum içeren kontrast maddeleri belirgin renal tutulumu olanlar, önceden iyotlu kontrast maddelere şiddetli yan etki reaksiyonu göstermiş olanlar, yakın zamanda radyoaktif iyot ile tiroid tedavisi görmüş olanlarda önermektedir (38).

Ayrıca düşük moleköl ağırlıklı katyonik bir bileşik olan meglumin, sıklıkla radyokontrast solüsyonlara ilave edilir. Diatrizoata katyon eklenmiş hali olan megluminin ise renal epitel hücreleri üzerine daha ılımlı bir toksik etkisi vardır (126).

2.2.4. KONTRAST NEFROPATİSİNDEN KORUNMA

Sıvı Verilmesi: Otuz yıl önce hipovolemisi olan hastalarda KMN'nin gelişme riskinin yüksek olduğu anlaşılmıştır. Yaz aylarında KMN gelişme sıklığı daha fazla tespit edilmiştir. İlk kontrollü çalışma ise 1994 yılında gerçekleştirilmiştir. Hastalara koroner anjiyografi işleminden 12 saat önce venöz yoldan %0.45'lik serum fizyolojik (SF) infüzyonu başlanmış ve 24 saat devam edilmiştir. Bu çalışmada SF verilen hasta grubunun dışında mannitol ve furosemid verilen iki grup daha bulunmaktadır. Sonuçlar karşılaştırıldığında SF verilen grupta KMN'nin daha az geliştiği görülmüştür (59).

Yapılan benzer çalışmalarda SF verilen gruplarda kontrol grubuna göre belirgin koruyucu etki saptanmaktadır. İşlemden önce yapılacak olan bolus şeklindeki yükleme (300 cc) ile 12 saatlik venöz sıvı yüklemesi karşılaştırıldığında 12 saat sıvı alan grupta KMN'ye daha az rastlanmaktadır (60). Oral sıvı alımı ve venöz SF verilmesini direkt karşılaştıran çalışma literatürde yoktur. Bununla birlikte işlem öncesi 1000 cc oral sıvı alımı ve 300 cc %0.45 SF'nin altı saatte infüzyonu 12 saatlik infüzyon ile karşılaştırıldığında KMN gelişimi benzer bulunmuştur.

Verilecek olan solüsyonun niteliğini belirlemek üzere yapılan çalışmalarda %0.9 ve %0.45'lik SF arasında belirgin bir fark olmadığı saptanmıştır. Mueller ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada %0.9'luk SF'in kadınlarda, diyabetiklerde ve 250 cc'yi aşan hacimlerde kontrast alımında KMN korunmasında daha etkin olduğu bildirilmektedir (61).

Birtakım araştırmacılar, böbrek tübüllerinde sıvının alkalinizasyonu ile KMN gelişiminde rolü olduğu söylenen serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Bu amaçla Merten ve arkadaşları,

hastalara işlem öncesi sodyum bikarbonat infüzyonu vermiştir. SF ile karşılaştırıldığında nefropati riski, sodyum bikarbonat ile daha fazla azalmaktadır. Bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (62).

Literatür bilgileri işlem öncesi sıvı verilmesi konusunda hemfikir olmakla birlikte toplam sıvı hacmi, süresi ve infüzyon miktarı hala net değildir. Genellikle önerilen miktar hastayı hipervolemiye sokmayacak düzeyde 1 mL/kg/saat SF'dir. (%0.45/0.9). Sıvı verilmesi işlemden 12 saat önce başlamalıdır.

2.2.5. KONTRAST NEFROPATİSİNDEN KORUNMADA KULLANILAN İLAÇLAR

Son yıllarda özellikle antioksidan ajanlar KMN'nin önlenmesinde ön plana çıkmıştır.

N-asetilsistein (NAC): Mukolitik bir ajan olan NAC, antioksidan etkisiyle böbrek hemodinamisini ve direkt oksidatif hasar oluşumunu engelleyerek KMN'yi önleyebilir. Yapılan hayvan çalışmalarında renal iskemiye bağlı oksijen radikallerinin oluşumu NAC tarafından önlenmektedir. Bu etkinin doza bağlı olduğu tespit edilmiştir. Efrati ve arkadaşları kontrast nefropatisi gelişiminde NAC'nin faydalı etkileri olduğunu öne sürmektedirler (63). Bu etkiyi nitrik oksit yapımını artırarak, renal vazokonstriksiyonu engelleyerek yapabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların bir kısmında NAC'nin, işlem öncesi sıvı verilmesinin koruyucu etkisini arttırdığı iddia edilmektedir.

Bu görüşlerin aksine SF ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (64). Hoffman ve arkadaşları NAC'nin kreatinin üzerine olumlu etkisinin aldatıcı olduğunu öne sürmektedir. Sistatin C ile kreatinin düzeylerini eş zamanlı karşılaştıran bir çalışmada NAC'nin olumlu etkisini sistatin C düzeyleri için tespit edememişlerdir. Meta-analizlere bakıldığında farklı yorumlar olmakla beraber Kshirsagar ve arkadaşlarının yaptığı 1538 hastanın kapsandığı bir meta-analizde NAC ile tedavi edilen dokuz hastanın bir tanesinde kontrast nefropatisi gelişiminin engelleneceği ifade edilmektedir (65,66).

Askorbik asit: Antioksidan bir ajan olan askorbik asitin hayvan çalışmalarında böbrek koruyucu etkisi bildirilmektedir. Sargias ve arkadaşları, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin > 1.2 mg/dL) askorbik asitin, kontrast nefropatisinden koruyucu etkisini araştırmıştır. Toplam 9 g oral askorbik asitin verildiği (işlemden iki saat önce 3 g, işlem sonrası gece 3 g ve sabah 3 g) hastalarda plasebo grubuna göre %11 nefropati azalması saptanmıştır. Bu konuda hala yeterli çalışma bulunmamaktadır (66,67).

Vazodilatör ajanlar: Adenozin antagonistleri olan teofilin ve aminofilin ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Etkin olmadığını gösteren çalışmalar da olmakla birlikte yapılan meta-analizlerde teofilinin kontrast nefropatisi gelişimini azaltabileceği ifade edilmektedir (68,69).

Endotelin reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda kontrast nefropatisinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu tablonun, kullanılan ajanların nonselektif olmasına, endotelin B reseptörlerini de bloke ettiği için böbrekte artan vazokonstriksiyona bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Selektif ajanlarla yapılmış çalışma bulunmamaktadır (70).

Atriyal natriüretik peptidlerle yapılan klinik çalışmalarda olumlu etki bulunamamıştır (71).

Kalsiyum kanal blokerlerinden dihidropiridin grubu ajanlarla yapılan çalışmalarda belirgin bir yararlı etki yoktur. Verapamil ve diltiazem ile yeterli veri bulunmamaktadır (72).

Vazodilatör ajan olan prostaglandin E1 ile yapılan bir çalışmada Gurkawski ve arkadaşları mizoprostol ile olumlu sonuçlara ulaşmıştır. Bu grup ilaçlarla yapılan çalışmalar yetersiz görülmektedir (73).

Düşük doz dopamin ile özellikle selektif dopaminerjik ajan olan fenoldopam ile yapılan çalışmalar, kontrast nefropati gelişim riski üzerine olumlu etki bildirmemektedir (74).

Diüretik ve mannitol kullanılması, nefropati gelişimi üzerine olumsuz etki yapmaktadır (75).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımının kontrast nefropatisi için risk olabileceğini öne süren çalışmalar olduğu gibi olumlu etkisi olduğunu söyleyen çalışmalar da literatürde bulunmaktadır.; Gupta ve arkadaşları, kaptopril tedavisinin kontrast nefropati riskini %23 oranında azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalar kapsadıkları hasta sayısı ve randomize prospektif olmamaları nedeniyle bu konuda yorum yapmak için yetersiz görünmektedir (76).

Statinler: Khanal ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada (10831 hasta) statin alan hasta grubunda almayanlara göre kontrast nefropati gelişme riskinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. (sırası ile %4.3 x %5.9). Bu konuda yapılmış yeterli prospektif çalışma yoktur (77).

2.2.6. DİYALİZ VE KONTRAST NEFROPATİSİ

Kontrast maddeler, sadece ekstraselüler sıvıda dağılır ve proteinlere çok az bağlanırlar. Metabolize edilmeden glomerüler filtrasyon ile vücuttan atılırlar. Ortalama kontrast madde yarı ömrü iyonik olan için 40-110 mL/dakika'dır. Normal böbrek fonksiyonları olan hastada, iki saat sonunda %50'si, 120 saat sonunda %93'ü vücuttan uzaklaştırılır. GFR düşük olan hastalarda kontrast madde yarı ömrü uzamıştır. GFR < 60 mL/dakika olan hastalarda %50 atılım için 16-84 saat geçmesi gerekir. Son dönem böbrek hastalarında ise atılım biliyer yoldan olduğu için günlerce sürebilir (78,79).

Yüksek geçirgenliği olan bir hemodiyaliz kontrast maddenin uzaklaştırılması için oldukça etkin bir yöntemdir. Hemodiyaliz birinci saatinde %46, ikinci saatinde %65, üçüncü saatinde %75, dördüncü saatinde %80 kontrast maddenin serum konsantrasyonunda düşme sağlar. Bununla birlikte Matzkies ve arkadaşları, diyalizi takiben üçüncü-altıncı saat sonunda kontrast madde serum konsantrasyonunda artış olduğunu tespit etmiştir. Diyaliz kan akımı, membran yüzeyi, molekül büyüklüğü, transmembran basınç gradienti kontrast madde temizlenmesi için etkin faktörlerdir (80,81).

Periton diyalizinde de kontrast maddenin temizlendiği gösterilmiştir. Bu temizlenme süreci hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında daha uzun dönemde olmaktadır (yedi gün sonunda %54) (82).

Yapılan bazı çalışmalar, kontrast alan hastalarda diyaliz uygulamasının kontrast konsantrasyonunu azaltmakla birlikte KMN gelişim riskini azaltmadığını göstermektedir. Üstelik bazı çalışmalarda, korunma amaçlı diyaliz yapılan hastalarda ek diyaliz seansına ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir. Bu durum hemodiyalizin kendisinin nefrotoksik olabileceği fikrini akla getirmektedir. Hemodiyaliz inflamatuvar reaksiyonların gelişimine, hipovolemiye ve hipotansiyona neden olarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir.

Bir diğer öne sürülen fikir ise KMN'nin kontrast alımını takiben çok hızlı bir süreçte ortaya çıktığı düşüncesidir. Bu düşünce ile planlanan bir çalışmada, kontrast madde verilmesiyle eş zamanlı olarak yapılan hemodiyaliz işleminde nefropati gelişim riskinin azaltmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, hemodiyalizin neden kontrastı temizlemesine rağmen nefrotoksisiteyi engellemediği hala tartışılan bir konudur. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan az sayıda çalışmada hemofiltrasyon işleminin KMN gelişimini azalttığı gösterilmiştir.

Marenzi ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada anjiyografi yapılacak yoğun bakımdaki hastalara işlemden dört-altı saat önce hemofiltrasyona başlanmış ve 18-24 saat devam etmiştir. Anjiyografi sırasında hemofiltrasyon durdurulmuş. Sonuçta KMN gelişiminde %45 azalma, renal replasman tedavisi ihtiyacında %22 azalma ve mortalitede %20 daha düşük oran bildirilmektedir. Hemofiltrasyonun olumlu etkisi konusunda daha fazla sayıda hastayı kapsayan randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (83).

2.3. NGAL

NGAL, proteinlerin lipokalin ailesinin bir üyesidir. Bu grubun üyeleri, küçük ve hidrofobik molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstraselüler proteinlerdir (84). Bu proteinleri; hücrelerin bazı molekülleri bağlayıp tekrar getirmesi için gönderdiği aracı proteinler olarak Dr

Roland Strong tanımlamıştır (85). Lipokalin ailesinin başlıca üyeleri arasında; NGAL, RBP (Retinol-binding protein), RABP (Retinoic acid binding protein), A2U (alpha 2 globulin), BLG (beta-lactoglobulin), Apo-D (Apolipoprotein D), PGDS (Prostoglandin D synthase) yer almaktadır (86).

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, human neutrophil lipocalin, lipocalin-2, siderocalin, 24p3, LCN2), 178 aminoasit rezidüsünden oluşan 25 kilodalton ağırlığında bir proteindir (84,86).

NGAL, orijinal olarak aktive insan nötrofillerinden izole edilmiştir ve dolaşımdaki ana kaynağını nötrofiller oluşturmaktadır (84). Aynı zamanda düşük miktarda böbrek, prostat, solunum ve sindirim yolu epitelinde, inflame barsak epitelinde, adenomlarda, ürotelyal karsinomlarda, meme adenokarsinomunda, ayrıca postpartum uterus dokusu ve ek gıdaya geçiş döneminde meme dokusunda olduğu gibi involüsyona uğrayan dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir (87-90).

NGAL, nötrofillerde tip 4 kollajenaz (gelatinase B, matrix metalloproteinaz) ile kovalent bağlı olarak bulunmaktadır. Bu sayede degradasyondan korunduğu düşünülmektedir (84,91).

Fizyolojik şartlarda, diğer küçük moleküller olan lipokalinler gibi glomerüllerden filtre olmakta, hemen tamamen yakını proksimal tübüldeki fırçamsı kenarda eksprese olan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır. Sonuçta, sağlıklı bireylerde idrarda düşük miktarda (~5ng/ml) bulunmaktadır (86,95). Küçük moleküler ağırlığı nedeniyle, kolaylıkla idrara ekskrete edilmekte ve artışın nedeni ne olursa olsun korele olarak plazma ve serumda tayin edilebilmektedir (84).

Lipokalinlerin en önemli ligandlarının sideroforlar olduğunu Goetz ve ark. (85,92) göstermişlerdir. Sideroforlar, mikroorganizmalar tarafından salgılanan ve demire bağlanarak hücre içine taşınan çoğu non-ribozomal peptidlerdir. NGAL için endojen ligand olarak görev yaptıkları, ona karakteristik

parlak kırmızı rengini verdikleri ve biyolojik etkilerinin çoğunu modüle ettikleri bilinmektedir (92,93).

NGAL'in hücrel aktivite, spesifik hücre reseptörleri ile sağlanmaktadır. İki tip hücrel reseptör tanımlanmış olup; birisi 24p3R (brain-type organic cation transporter), diğeri ise esas olarak renal tübül hücrelerin yüzeyinde bulunan megalin reseptörü olup, NGAL'in endositozunda ve hücrel trafiğinde esas role sahiptirler (94,95). Bunlara ilave olarak, NGAL'in biyolojik aktivite araştırma aşamasında olan hepatosit büyüme faktör, gelatinase B ve ekstrasellüler protein kinazlar gibi diğeri bazı reseptörler ve ligandlarla da etkileşimi kanıtlanmıştır (84,91).

NGAL'in hücre içi aktivitesi, hücre içine yalnız protein yapısında (Apo-NGAL) ya da demir bağlayıcı sideroforlar ile kompleks halinde (Holo-NGAL) alınıp alınmadığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Holo-NGAL, endosomal veziküllerin içine alındıktan sonra sitoplazmik alana göç etmekte, siderofor-demir kompleksi açığa çıkmakta ve demir bağımlı spesifik yollar aktive olmaktadır. Protein yapı ise, ya degrade olmakta ya da tekrar hücre dışına atılmaktadır. Tersine, Apo-NGAL ise hücre içine alındıktan sonra hücrel demiri bir mıknatıs gibi çekmekte ve ekstrasellüler aralığa yönlendirmektedir. Sonuçta hücrel demir havuzunun tüketimine yol açmakta olduğu ve muhtemelen apoptoza aracılık ettiği düşünülmektedir (94,96). Bu apoptotik etkinin, NGAL'in antibakteriyel etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir (97).

NGAL'in böbrek gelişimine etkisi konusunda yapılan in vitro bir çalışmada; arındırılmış NGAL'in sıçan metanefrik mezenşiminden elde edilen erken epitelyal progenitor hücrelere tatbik edilmesi ile belirgin bir epitelyal diferansiyasyon gözlenmiş ve nefron şekil formasyonunda rol alan glomerüller, proksimal ve distal tübül hücrel yüzey belirteçlerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (97). Bununla birlikte, in vivo genetik olarak inaktif edilmiş embriyonel NGAL modellerinde renal matürasyonun bloke olmadığı gözlenmiş olup, bu süreçte başka bir takım yolların olduğu kanısına varılmıştır (98).

NGAL'in erişkin böbrek hücreleri üzerinde belirgin bir diferensiasyon ve proliferasyon etkisi gösterilmiştir. NGAL'in toplayıcı kanal hücreleri üzerinde epitelyal büyüme ve tübül benzeri yapıların oluşumunu sağladığı, genetik inaktivasyon durumunda ise epitelyal gelişimin bloke olduğu ve organize olmayan ve kistik yapıların oluştuğu gözlemlenmiştir (99).

Günümüzde renal hücreler üzerine büyüme etkisinin mekanizması tam olarak gösterilememekle birlikte, muhtemelen bu etkinin NGAL ile demir bağlayıcı sideroforlar arası etkileşim ve özgül yüzey reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (97). Embriyonel böbrek gelişimi üzerinde demir transportunda, transferrinin aracılık ettiği yoldan ayrı olarak alternatif bir yolak varlığının önemi vurgulanmıştır (97). Ayrıca, matrix metalloproteinaz 9 ile bağlanma ve ekstraselüler protein kinaz aktivasyonunun da NGAL'in büyüme ve farklılaşma üzerine olan etkisinden sorumlu tutulmaktadır (86).

Fare deneylerinde, NGAL yoksunluğunun kontrol grubuna göre Gram (-) bakteri enfeksiyon sıklığında artışa ve belirgin bir şekilde sepsis sıklığında artışa yol açtığı gösterilmiştir (98,100). Fizyolojik koşullarda bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil aktivasyonuna bağlı NGAL düzeylerinde artış tespit edilmiş olup, antibakteriyel etkisi sayesinde doğal immünitede rol oynadığı düşünülmektedir (101). Bununla birlikte, enfektif sürecin eşlik etmediği bazı sistemik hastalıklarda doku hasarı sonucu akut faz belirteci olarak arttığı gösterilmiştir. Örneğin; deri, distal ve proksimal hava yolları, intestinal doku epiteli inflamasyonu, adenom ve meme kanseri gibi durumlarda NGAL'in uyarıldığı gösterilmiştir (102,103).

NGAL'in her ne kadar nötrofillerden izole ediliyor olsa da fare deneylerinde SV40 virüsüne karşı böbrek hücrelerinde ekspresyonunun 14-20 kat arttığı gösterilmiştir (105). Yapılan çalışmalarda, böbrek tübüllerinde değişik tipte zararlı stimülasyonlara bağlı, saatler içinde, NGAL messenger RNA'nın upregüle olduğu ve ABY belirteci olarak NGAL'in stres ile uyarılan renal belirteç panelinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (86). Mishra ve ark, sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tübüller nekroz yaptığı bilinen sisplatin'in yüksek dozda intraperitoneyal enjeksiyonu sonrasında NGAL'in klasik belirteçler olan SKr ve idrar N-acetyl glucosaminidase düzeyinden daha önce belirgin

yükseklik gösterdiğini saptamışlardır (104). Deneysel renal iskemi modelinde, sıçan ve insan böbrek tübüllerinde NGAL gen ve protein ekspresyonun arttığı yine Mishra ve ark. (106)'nın yaptığı bir başka çalışmada gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise; renal iskemi-reperfüzyon hasarında, eğer iskemiden önce veya reperfüzyon sonrası bir saat içinde rekombinant NGAL intraperitoneal veya subkutan enjekte edilirse hayvanların böbrek hasarıyla daha iyi başa çıkabildikleri, histopatolojik hasarın SKr düzeylerinin ve apoptotik hücrelerin belirgin şekilde azaldığı, aynı zamanda proliferatif tübüler hücrelerin sayısının artarak epitelyal hasarı yeniden inşa ettikleri Mishra ve ark. (107) tarafından gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar ışığında; NGAL düzeyindeki yükseklik, zararlı uyarılara karşı verilen defansif bir mekanizmanın belirteci ve hasarın iyileşmesi için doku yenilenmesine verilen bir cevap olarak kabul edilmektedir (86). Berger ve ark, fare modeli üzerinde yaptıkları çalışmada; iskemi-reperfüzyon periyodundan 24 saat sonra NGAL yoksunluğunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, NGAL'in erken hasarı önlediğini, fakat iyileşme fazında etkili olamayabileceğini ileri sürmüşlerdir (100). Mori ve ark, iskemik böbrekte NGAL'in antiapoptoz etki gösterdiğini, tübüler epitelde N-cadherin ekspresyonunu koruduğunu ve antioksidan etkisi güçlü olan ve protektif bir renal enzim olan hem oksijenaz 1'in upregüle olduğunu göstermişlerdir (108).

Deneysel böbrek hasarında NGAL'in rolü üzerinde yapılan çalışmalardan sonra araştırmacılar, değişik renal patolojilerde NGAL'in bir belirteç olarak kullanılabilirliği konusu üzerinde yoğunlaşmışlardır. Bu durum akut ve kronik renal hasara yol açan patolojiler olarak iki kısım halinde araştırılmıştır. Örnek olarak, Mishra ve ark, 25 erişkin böbrek transplantasyonu yapılan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; reperfüzyon sonrası 1. saatte alınan biyopsi materyallerindeki NGAL ekspresyonunun soğuk iskemi zamanı ve postoperatif SKr piki ile güçlü korelasyon gösterdiğini, ayrıca geç greft reaksiyonu gelişen vakalarda NGAL ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (109). Parikh ve ark, böbrek transplantasyonu yapılan 53 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ilk gün idrar NGAL düzeylerinin kesim değeri 1000ng/ml kabul edildiğinde geç greft reaksiyonunu belirlemede ROC [Reveiver

Operating Characteric (Alıcı İşlem Karakteristiği) analizinde iyi tanısal değeri olduğunu göstermişlerdir (110).

Literatürde erişkin ve pediatrik yaş gruplarında; kardiyopulmoner by-pass, kateter anjiyografi, kardiyak cerrahi, koroner anjiyografi gibi kontrast madde kullanımı gerektiren işlemler sonrası ABY riskinin değerlendirildiği çalışmalarda KMN riskini belirlemede serum ve idrar NGAL düzeylerinin en erken 2-4.saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiği ve tanısal etkinliklerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (29,110-114).

NGAL'in kronik böbrek hastalıklarındaki rolü konusunda da literatürde çalışmalar mevcuttur. Temel olarak üzerinde çalışılan hipotez; kronik renal hasarın akut hasar durumlarında olduğu gibi NGAL'in dengesini bozabileceği görüşüdür.

Kronik olarak hasara uğramış tübüler hücrelerdeki yüksek miktarlarda NGAL üretiminin, tübüler hasar nedeniyle renal protein klirens kapasitesinin azalmasının bir sonucu olmaktan ziyade, aynı hasarlı hücrelerin kronik strese bağlı NGAL üretimini aktif olarak devam ettirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (86).

Mistfenes ve ark, 45 vakadan oluşan kronik böbrek hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, serum NGAL düzeylerinin geleneksel olarak renal hasar derecesini belirlemede kullanılan, Schwartz'a göre GFR ve İyoversol klirensi ile tayin edilen, GFR ve serum Sistatin C düzeyleri ile güçlü korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (115).

Kronik böbrek hastalıklarında, NGAL'in serum ve idrardaki düzey artışı ile böbrekteki ekspresyon artışını belirtilmiştir. Mori ve Nakao, bu artışların inflame fakat canlılığını yitirmemiş tübüler hücreler tarafından kaynaklandığını oysa SKr'deki yükselme ve GFR'deki düşüşün ise sadece nefronların veya fonksiyonel hücrelerin genel kaybının bir pasif sonucu olduğunu tespit etmişlerdir (116). Bu açıdan bakıldığında, NGAL'in kronik renal hasar sürecinde ne kadar aktif renal hasarın olduğunu belirlemede kullanılabilecek gerçek zaman belirteci

olabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte; kronik böbrek hastalıklarında, GFR ve SKr değişiklikleri daha ortaya çıkmadan ve persistant ağır proteinürisi olan hastalarda rezidüel GFR'den bağımsız olarak idrar NGAL'in belirgin olarak artıyor olmasının, vakaların erken tespiti açısından önem taşıdığı vurgulanmaktadır (86,117-119).

Proteinürik hastalıklarda diğer plazma proteinleri gibi, hasarlanmış glomerüllerden yüksek miktarda kaybedilmektedir ve megalin reseptörleri bu masif protein ile satüre olup reabsorbsiyon kapasitesi azalmaktadır (120). Persistant proteinüri nedeniyle intratübüler plazma protein varlığının; kompleman kaskad aktivasyonuna ve apoptozise, tübüler atrofi ve intersitisiyel fibrozise yol açtığı bilinmektedir (115). Tübüler hasar sonucu fırçamsı kenardaki megalin reseptörü kapasitesinin azalmasına ikincil olarak NGAL kaybının arttığı düşünülmektedir (121,122). İntraselüler oksidatif stres ve kompleman ile uyarılmış apoptozise kompensatuar yanıt olarak, hasarlı tübüler hücrelerin aktif NGAL üretimine yol açtığı düşünülmektedir (86). Bu çalışmalar; NGAL'in hem glomerüler, hem de tübüler disfonksiyon durumunda iyi bir tanısal belirteç olduğunu göstermektedir.

III. MATERYAL ve METOD

Çalışma haziran 2013 ile haziran 2014 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisinde yapıldı. Çalışmaya travmatik veya atravmatik karın ağrısı ve travmatik göğüs ağrısı olan ve kontrastlı batin ve toraks tomografileri çekilen 60 hasta alındı. Daha önce böbrek yetmezliği, kontrast madde allerjisi ve reaksiyonları, guatr ve tiroid karsinoması olan hastalar, tiroidit olanlar, gebeler, emzirenler, metformin kullananlar, feokromasitoması olanlar, 17 yaşın altındaki hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışma 17.05.2013 tarihli bilimsel araştırma projeleri koordinasyon birimi desteğiyle yapıldı.

Çalışmaya AKÜ Etik Kurulu onayı (15.08.2013 tarih ve 2013/10-66 sayılı kararı) (EK-1) alındıktan sonra başlandı. Çalışma randomize kontrollü çalışma olarak yürütüldü. Çalışmaya başlanmadan önce hastalara yapılacak işlem anlatıldı ve gönüllü olur formu imzalatıldı. Çalışmamıza katılan hastalarımıza kontrastlı tomografi çekimi öncesi ve sonrasını kapsayacak şekilde toplam 1mL/kg/h,intravenöz(IV), % 0.09 NaCL verildi.

Hasta grubundan, kontrast verilmeden hemen önce (0.saat) ve kontrast verildikten sonra 4. ve 24. saatte periferik damar yolundan böbrek fonksiyon testleri için düz laboratuvar tüpüne ve NGAL seviyesi için EDTA'lı hemogram tüpüne birer cc kan alındı. Laboratuvar tüpünden (cobas 6000 Hitachi cihazında) BUN ve kreatinin düzeyi çalışıldı.

Tomografi çekiminden önce kontrast madde için kontrendikasyonu olmayan hastalara periferik venöz yoldan 1,5 mL /kg olacak şekilde iohexal (omnipaque 300; Amersham Health IDA Business Park Carrigtohill Co. Cork İrlanda) verildi. Çekim sonrası hastalara % 0.09 NACL 3000cc /24h olacak şekilde başlandı. Hasta başında NGAL düzeyi çalışıldı.

Bunun için hemogram tüpüne alınan kandan 0,25 cc'lik örnek hazır NGAL kitinin (Triage® marka Biosite® Inc. ABD, Savaş Medikal Lab. Malz. Tic. Ltd. Şti. İstanbul) haznesine enjekte edildi, mikro kanallar içinde uygun dağılımı için beklendi. Kit uygun şekilde NGAL ölçüm cihazı içine yerleştirildi. Floresan

immünoassay yöntemi ile NGAL seviyesi otomatik olarak ölçüldü. Ortalama 10-12 dk içinde cihazın göstergesinde NGAL değeri dijital olarak belirdi, sonuç kayıtlara alındı ve yazdırıldı. Biyokimya tüpüne rutin olarak alınan kan laboratuara gönderilerek çalışıldı. (serum NGAL normal değer aralığı 0- 149 ng/mL) (Resim 1,2).

Şekil 1. Çalışmada Kullanılan NGAL Kiti



Şekil 2. Çalışmada Kullanılan Hasta Başı NGAL Ölçüm Cihazı



3.1. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmadan elde edilen veriler Statiscal Package for Social Science for Windows Version 16.0 (SPSS 16.0 Inc: Chicago.11.USA) paket programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin ortalama değerleri ve standart sapma değerleri hesaplandı. Böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) ve NGAL değerlerinin cinsiyet ve yaş değişkenlerine göre karşılaştırmasında bağımsız örneklem için t testi (independent samples t test) kullanıldı. NGAL, kreatinin ve BUN değerlerinin 0., 4. ve 24. saat ölçümleri arasındaki farklar tekrarlı ölçümler için varyans analizi (ANOVA for repeated measures) ile test edildi. Varyans analizi sonucunda grup ortalamalarının ikili olarak karşılaştırılmasında çoklu karşılaştırma testlerinden (post hoc) Bonferroni testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma kapsamına 60 hasta alındı. Çalışma boyunca 10 hasta ölçüm hatalarından dolayı çalışma dışı bırakıldı. Bazal ve radyokontrast madde uygulamasından 4 ve 24 saat sonraki kan örneklerinin tam olduğu 50 hastanın verileri değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın demografik verileri incelendiğinde yaşlarının 18 ile 87 arasında değişmekte olduğu ve ortalamasının 48.54 ± 18.76 olduğu ve % 52'sinin (n=26) kadın ve % 48 (n=24) erkek, % 50'sinin (n=25) karın ağrısı % 24'ünün (n=12) toraks travması % 26'sının (n=13) batın travması olduğu tespit edildi.

Tablo IV'de çalışma kapsamına alınan toplam 50 hastanın cinsiyet ve şikayet durumlarına göre dağılımı sunuldu. Dağılım incelendiğinde, acil servise trafik kazası ve karın ağrısı nedeniyle başvuran toplam 26 kadın hastanın % 46,2'sinin karın ağrısı, % 23,1'inin toraks travması ve % 30,8'inin batın travması nedeniyle tedavi gördüğü tespit edildi. Araştırma kapsamına alınan toplam 24 erkek hastanın ise % 53,2'si karın ağrısı, % 25'i toraks travması ve % 20,8'i batın travması nedeniyle tedavi gördü.

Tablo IV. Hastaların Cinsiyet ve Şikayet Durumlarına Göre Dağılımı

Cinsiyet	Şikayet				Toplam
		Karın Ağrısı	Toraks Travması	Batın Travması	
Kadın	n	12	6	8	26
	%	46,2	23,1	30,8	100,0
Erkek	n	13	6	5	24
	%	54,2	25,0	20,8	100,0
Toplam	n	25	12	13	50
		50	24	26	100

Tablo V'de çalışma kapsamına alınan toplam 50 hastanın yaş ve şikayet durumlarına göre dağılımı sunuldu. Dağılım incelendiğinde, acil servise 60 yaş ve altında karın ağrısı ile % 43.2 (n=16), toraks travması ile % 27 (n=10) ve batın travması ile % 29,7 (n=11) toplamda % 37(n=100) hasta başvurduğu tespit edildi. 60 yaş üstünde ise karın ağrısı ile % 69.2 (n=9), toraks travması ile % 15,4 (n=2) ve batın travması ile % 15,4 (n=2) toplamda % 13(n=100) hasta başvurduğu saptandı.

Tablo V. Hastaların Yaş Ve Şikayet Durumlarına Göre Dağılımı

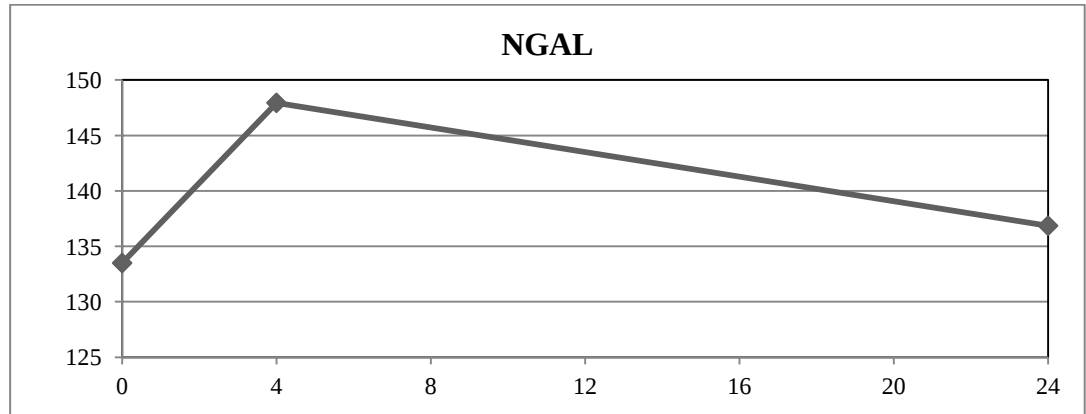
Yaş	Şikayet				Toplam
		Karın Ağrısı	Toraks Travması	Batın Travması	
≤60	n	16	10	11	37
	%	43,2	27,0	29,7	100,0
>60	n	9	2	2	13
	%	69,2	15,4	15,4	100,0
Toplam	n	25	12	13	50
		50	24	26	100

Tablo VI'de 0., 4. ve 24. saat NGAL değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları sunulmuştur. Bu sonuçlara göre 0., 4. ve 24. saatlerdeki NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmişti ($p<0,005$). Ortalamalar incelendiğinde 0. saat NGAL ölçüm ortalaması 133.50 iken 4. saatte anlamlı olarak 147.94'e yükseldiği görüldü. 24. saatte ise 136.86 gerilediği tespit edildi ($p>0,05$). NGAL değerlerinin zamana göre değişimi Grafik 1'de sunuldu.

Tablo VI. 0., 4. Ve 24. Saatlerde NGAL Değerlerinin Karşılaştırılması

NGAL	n	Ort.	SS	F	P
0. saat	50	133,50 b	146,15		
4. saat	50	147,94 a	165,75	50,531	0,001*
24. saat	50	136,86 b	129,67		

* $p<0,05$ a,b: farklı harfleri içeren ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$).

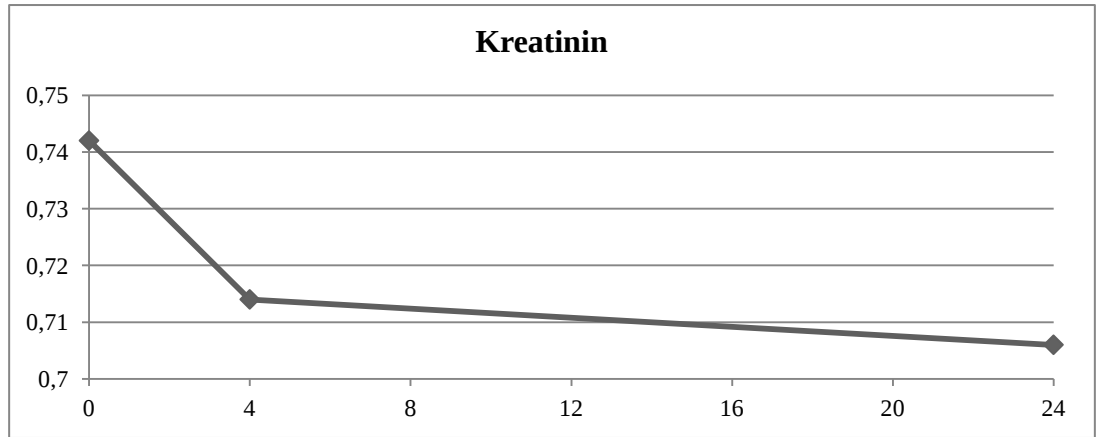


Şekil 3. NGAL Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

Tablo VII'de 0., 4. ve 24. saatlerde kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları sunuldu. Ortalamalar incelendiğinde 0. saat değeri 0.742 iken 4. saat değeri 0.714'e geriledi. 24. saat ortalaması ise 0.706 olarak ölçüldü. 0., 4. ve 24. saatlerdeki kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Kreatinin değerlerinin zamana göre değişimi Grafik 2'de sunuldu.

Tablo VII. 0., 4. Ve 24. Saatlerde Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırılması

Kreatinin	n	Ort.	SS	F	P
0. saat	50	0,742	0,21	1,697	0,190
4. saat	50	0,714	0,19		
24. saat	50	0,706	0,20		



Şekil 4. Kreatinin Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

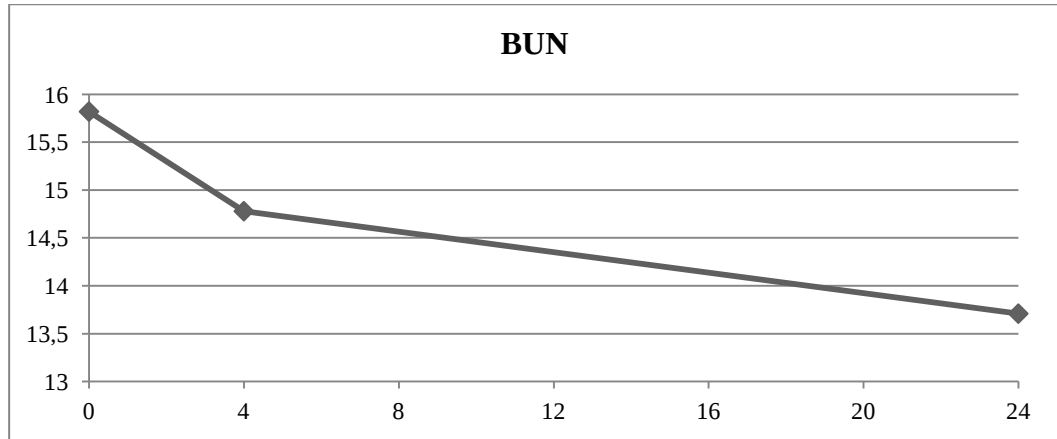
Tablo VIII'de 0., 4. ve 24. saatlerde BUN değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları sunuldu. Buna göre 0., 4. ve 24. saatlerdeki BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.005$). Ortalamalar incelendiğinde 0. saat 15.82 iken 4. saat 14.78, 24. saat ortalaması ise 13.71 olarak ölçüldü. BUN değerinde 0. saat ile 4. saat arasında anlamlı fark

bulundu. 0. saat ile 24. saat arasında da anlamlı fark varken 4. saat ile 24. saat arasında anlamlı fark bulunamadı. BUN değerlerinin zamana göre değişimi Grafik 3'te sunuldu.

Tablo VIII. 0., 4. Ve 24. Saatlerde BUN Değerlerinin Karşılaştırılması

BUN	n	Ort.	SS	F	P
0. saat	50	15,82 a	5,93		
4. saat	50	14,78 b	5,95	7,660	0,001*
24. saat	50	13,71 b	5,26		

* $p < 0,05$ a,b: farklı harfleri içeren ortalamalar arasındaki farklar önemlidir. ($p < 0,05$).



Şekil 5. BUN Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

0., 4. ve 24. saatlerde NGAL değerlerinin yaşa göre karşılaştırılmasına ilişkin t testi sonuçları tablo IX'da sunuldu. 0., 4. 24. saatlerde 60 yaş altı ve 60 yaş üstü NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ortalamalara göre 0. saat değeri, 60 yaş altı hastalarda 100.59 iken 60 yaş üstü hastalarda 227.15, 4. saat değeri 60 yaş altı hastalarda 106.43 iken 60 yaş üstü hastalarda 266.07, 24. saat değeri 60 yaş altı hastalarda 106.64 iken 60 yaş üstü hastalarda 222.84 olduğu tespit edildi.

Tablo IX. 0., 4. ve 24. Saatlerde NGAL Değerlerinin Yaşa Göre Karşılaştırılması

NGAL	Yaş	n	Ort.	SS	T	P
0. saat	≤60	37	100,59	89,79	2,879	0,006*
	>60	13	227,15	224,03		
4. saat	≤60	37	106,43	77,25	3,269	0,002*
	>60	13	266,07	271,77		
24. saat	≤60	37	106,64	89,92	2,997	0,004*
	>60	13	222,84	183,24		

* $p < 0,05$

Tablo X'da 0., 4. ve 24. saatlerde kreatinin değerlerinin yaşa göre karşılaştırılmasına ilişkin t testi sonuçları sunuldu. 0., 4. 24. saatlerde 60 yaş altı hastalarda ve 60 yaş üstü hastalarda kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Ortalamalar incelendiğinde değerlerin birbirine yakın olduğu görüldü.

Tablo X. 0., 4. ve 24. Saatlerde Kreatinin Değerlerinin Yaşa Göre Karşılaştırılması

Kreatinin	Yaş	n	Ort.	SS	T	P
0. saat	≤60	37	0,75	0,22	0,681	0,499
	>60	13	0,70	0,14		
4. saat	≤60	37	0,72	0,20	0,458	0,649
	>60	13	0,69	0,17		
24. saat	≤60	37	0,70	0,18	0,122	0,909
	>60	13	0,70	0,25		

0., 4. ve 24. saatlerde BUN değerlerinin yaşıya göre karşılaştırılmasına ilişkin t testi sonuçları tablo XI'de sunuldu. 0., 4. 24. saatlerin tamamında BUN değerlerinin yaşıya göre anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi. Ortalamalara göre 0. saat 60 yaş altı hastalarda 13.92 iken 60 yaş üstü hastalarda 21.18, 4. saatte 60 yaş altı hastalarda 13.18 iken, 60 yaş üstü hastalarda 19.34, 24. saatte 60 yaş altı hastalarda 12.67 iken, 60 yaş üstü hastalarda 16.63 olduğu tespit edildi. 0., 4. 24. saatlerde 60 yaş altı hastalarda ve 60 yaş üstü hastalarda BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo XI. 0., 4. Ve 24. Saatlerde BUN Değerlerinin Yaşa Göre Karşılaştırılması

BUN	Yaş	n	Ort.	SS	T	P
0. saat	≤60	37	13,92	4,25	3,580	0,003*
	>60	13	21,18	6,85		
4. saat	≤60	37	13,18	4,43	2,820	0,013*
	>60	13	19,34	7,43		
24. saat	≤60	37	12,67	4,78	2,264	0,036*
	>60	13	16,63	5,61		

* $p < 0,05$

0., 4. ve 24. saatlerde NGAL değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasına ilişkin t testi sonuçları tablo XII'de sunuldu. NGAL değerlerinin cinsiyete göre kadınlarda 4. saatte anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi. Ortalamalara göre 0. saat 142.11 iken, 4. saatte 160.19, 24. saatte 127.15 olduğu görüldü. NGAL değerlerinin erkeklerde 24. saatte anlamlı yükseldiği tespit edildi. Ortalamalara göre 0. saat 124.16 iken 4. saat 134.66, 24. saat 147.37 olarak tespit edildi. Kadın erkek cinsiyet arasında ise anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tablo XII.0., 4. Ve 24. Saatlerde NGAL Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

NGAL	Cinsiyet	n	Ort.	SS	T	P
0. saat	Kadın	26	142,11	166,43	0,430	0,469
	Erkek	24	124,16	123,37		
4. saat	Kadın	26	160,19	183,01	0,540	0,592
	Erkek	24	134,66	147,57		
24. saat	Kadın	26	127,15	131,20	0,547	0,588
	Erkek	24	147,37	129,96		

Tablo XIII'te 0., 4. ve 24. saatlerde kreatinin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasına ilişkin t testi sonuçları sunuldu. Cinsiyete göre erkeklerde 0., 4. 24. saat kreatinin değerleri kadınlara göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Kadın erkek cinsiyet arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Tablo XIII.0., 4. Ve 24. Saatlerde Kreatinin Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Kreatinin	Cinsiyet	n	Ort.	SS	T	P
0. saat	Kadın	26	0,65	0,13	3,407	0,001*
	Erkek	24	0,83	0,23		
4. saat	Kadın	26	0,63	0,15	3,437	0,001*
	Erkek	24	0,80	0,20		
24. saat	Kadın	26	0,65	0,19	3,083	0,043*
	Erkek	24	0,76	0,19		

* $p < 0,05$

Tablo XIV'te 0., 4. ve 24. saatlerde BUN değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasına ilişkin t testi sonuçları sunuldu. Cinsiyete göre erkeklerde 0., 4. 24. saat BUN değerleri kadınlara göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Kadın erkek cinsiyet arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Tablo XIV. 0., 4. Ve 24. Saatlerde BUN Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

BUN	Cinsiyet	n	Ort.	SS	T	P
0. saat	Kadın	26	14,78	4,98	1,294	0,202
	Erkek	24	16,93	6,72		
4. saat	Kadın	26	13,14	4,95	2,094	0,042*
	Erkek	24	16,55	6,51		
24. saat	Kadın	26	12,81	5,24	1,260	0,214
	Erkek	24	14,67	5,20		

* $p<0,05$

V. TARTIŞMA

ABY azotlu atıkların vücuttan atılmasını engelleyecek ve vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozacak kadar böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani değişme olarak tanımlanmaktadır. Başka bir deyişle, ABY böbrek fonksiyonlarının ani kaybı ile idrar atılımının azalması ve buna bağlı olarak BUN/SK_r miktarının artmasıdır. ABY tanısı için kullanılan bu tanımlar kalitatif olup, henüz kantitatif bir tanım bulunamamıştır (7).

KMN hastanede gelişen nefropati vakalarının en yaygın 3. nedenidir. Tüm nefropati vakalarının %12'si kontrast madde kullanımına ikincil oluşmaktadır (123,124). Hastanede edinilmiş nefropati sonrası, ölüm sıralamasında ise 3. sırada yer almaktadır (125,126). Tanı amaçlı iyotlu kontrast madde kullanımı son yıllarda belirgin bir oranda artmıştır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 60 milyon olguda kontrast madde kullanılmaktadır.

Araştırmamızda, acil servise başvuran karın ağrısı ve trafik kazası nedeniyle kontrastlı batin tomografisi çekilen ve daha sonra en az 24 saat hastanemizde takip ve tedavi edilen hasta grubu alındı. Bu süre boyunca hastalar hem kontrasta bağlı olası komplikasyonlar, hem de kontrast nefropatisi açısından takip edildi.

KMN, hastanede yatan hastalarda gelişen ABY'nin önemli nedenlerinden birisidir. KMN, radyokontrast maddelere maruz kalmayı takiben ortaya çıkan ve böbrek fonksiyonlarındaki ani bozulmadır. KMN tanısı için en sık kullanılan parametre SK_r düzeyidir (127,128). Bu artışın ortaya çıktığı süre yaklaşık 48 saat, SK_r düzeyindeki artış ise 0,5 mg/dl ila 1 mg/dl veya % 25 ile 50 arasında değişen bir aralıkta tanımlanmaktadır (123).

KMN için yüksek riskli hastalarda kontrast madde ile işlem yapılacaksa, yüksek riskine sahip iyonik yüksek ozmolariteli ajanlar yerine düşük ozmolariteli ajanlar tercih edilir. Yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda özellikle diyabeti olanlarda iyonik olmayan izoozmolar kontrast ajanlar en az kontrast nefropatisi riskine sahip olduğu tespit edilmiş (129). Daha

önce Hizoh ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptıkları deneyde, hiperosmolar ve iyonik bir kontrast madde olan diatriozat kullanılmış ve renal epitel hücrelerinde DNA fragmentasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada düşük osmolar yapısı olan ve noniyonik yapıdaki bir kontrast madde olan iopamidol kullanıldığında ise bu maddenin diatriozata göre kıyaslandığında renal epitel hücrelerinde belirgin bir DNA hasarı yapmadığı gösterilmiştir (130). Harris tarafından yapılan çalışmada ise, yüksek osmolar kontrast madde kullanımı sonrasında kontrast madde nefropatisi gelişimi sıklığı % 14 olarak saptanırken, bu oran düşük osmolar kontrast madde kullanımı sonrasında % 2 olarak belirlenmiştir (131). Katholie ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yüksek osmolar kontrast maddelerin, düşük osmolar kontrast maddelere göre daha riskli olduğu görülmüştür (132). Rudnick ve arkadaşlarının çalışmasında ise normal renal fonksiyonları olan ve düşük risk grubunda yer alan hastalarda, düşük ve yüksek osmolar kontrast madde kullanımında, kontrast madde nefropatisi gelişim riski benzer oranlarda saptanırken, yüksek riskli hasta gruplarında düşük osmolar kontrast madde kullanımının yüksek osmolar kontrast madde kullanımına göre kontrast madde nefropatisi gelişimi sıklığını anlamlı oranda azalttığını göstermişlerdir (133,134). Schwab ve arkadaşlarının koroner anjiyografi yapılan 433 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kontrast madde nefropatisi gelişimi sıklığı düşük osmolar kontrast madde (iopamidol) kullanan hastalarda %8, yüksek osmolar kontrast madde (diatrizoate) kullanan hastalarda ise % 10.2 olarak saptanmıştır ($p>0.5$) (135).

Riskli hastalarda, kontrast madde miktarının 100 mL'den fazla olması, yüksek kontrast nefropatisi ile ilişkilidir. Ancak çok yüksek riskli hastalarda, düşük miktarlarda kontrast ajan bile (yaklaşık 30 mL) KMN ve diyaliz gerektiren ABY'ye yol açabilir. Bu durum bize kontrast madde miktarı ile ilgili herhangi bir eşik değerinin bulunmadığını gösterir (129). Mc Cullough tarafından kontrast madde miktarı açısından yapılan çalışmada, kontrast madde volümünün 125 ml'nin altındaki dozlarda kullanılması durumunda kontrast madde gelişim oranı % 2 olarak belirtilirken, 125 ml üzerindeki dozlarda ise bu oranın % 20 olduğu gösterilmiştir (130,131,132,). Ayrıca kontrast maddelerin, yakın sürelerle uygulanmaması önemlidir. Yetmiş iki saat içinde ikinci kontrast maddenin

kullanılması durumunda risk artışı olduğunu ifade eden yayınların yanında, bir hafta içinde ikinci kontrast maddenin uygulanması risk olarak belirten yayınlar da vardır. Genel görüş ; ikinci defa kontrast madde uygulanacaksa iki kontrast madde uygulanması arasındaki sürenin en az 5 gün olması yönündedir (126,130-132). Bizim çalışmamızda, tüm hastalarda, kontrast madde olarak non-iyonik düşük osmolariteli iohexal (omnipaque 300,Amersham Health IDA Business Park Carrigtohill Co. Cork İrlanda), 1,5 mL/kg maksimum 100 ml olacak şekilde intravenöz kullanıldı.

Kontrast madde kullanımı sonrası anaflaktoid reaksiyonlar gelişebilmektedir. Yüksek osmolariteli iyonik kontrast madde kullanımında; hafif şiddette reaksiyonlar % 5-15, orta şiddette reaksiyonlar % 1-2, ağır şiddette reaksiyonlar ise % 0.06–0.2 sıklığında bildirilmektedir. Düşük osmolariteli kontrast madde kullanımında ise, yüksek osmolariteli kontrast maddelere göre 5 kat daha az görülmektedir (136,137,138). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada kontrast maddeye bağlı anaflaktoid yan etki görülmedi.

Özellikle, yüksek osmolariteli kontrast madde verilmesi ile, venöz tromboz, tromboflebit, post anjiyografik oklüzyonlar, nörolojik bulgular (140), hipotansiyon (139,140-145), sol ventrikül yüklenmesi (140,146), sinüs bradikardisi, kalp bloğu, QT ve QRS uzaması, ST segment depresyonu, T dalga inversiyonu, kontraktilite azalması ve malign ventriküler aritmiler gibi yan etkiler olabilmektedir (147). 24 saatlik süre içerisinde, hastalarımızda yukarıda belirtilen yan etkilerin hiçbiri görülmedi.

KMN için çoklu riske sahip hastalarda ya da yüksek riskli klinik durumlarda, kontrast ajan maruziyeti sonrası KMN riski (yaklaşık % 50) ve diyaliz gerektiren ABY riski (yaklaşık % 15) oldukça yüksektir (129). Yüksek riskli hastalarda, işlemden 3-12 saat öncesinde başlanarak işlemden 6-24 saat sonrasına kadar devam eden kristalloid (% 0.9 salin 1-1.5 mL/kg/saat) ile yeterli miktarda intravasküler hacmin genişletilmesi KMN riskini azaltabilir. İntravenöz hacim genişletilmesine karşı oral hidrasyonun etkinliği konusundaki veriler yetersizdir (129). Kontrast ajan maruziyeti sonrası akut böbrek hasarı riskini azaltan etkinliği kanıtlanmış herhangi bir medikal veya mekanik tedavi

bulunmamaktadır. Profilaktik hemodiyaliz veya hemofiltrasyonun etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır (129). Kontrast madde verilmeden önce ve verildikten sonra % 0.9 NaCl solusyonu ile intravenöz hidrasyon, kontrast nefropatisinin önlenmesi için etkilidir ve riskli hastalarda tedaviye NaHCO₃ eklenebilir (148).

Kontrast ajan olarak iyonik olmayan izoozmolar kontrast ajanlar tercih edilmeli ve mümkün olan en az miktarda uygulanmalıdır. N-asetilsisteinin etkinliğinin tartışmalı olmasına rağmen, yan etkisinin olmaması ve ucuz olması nedeniyle yüksek riskli hastalarda kullanılması bazı uzmanlar tarafından önerilmektedir (148,149). Şimdiye kadar kontrast madde nefropatisini önlemek için çeşitli yöntemler denenmiştir. Bu yöntemlerin içinde kesinlikle kabul edileni, hastalara iyi bir hidrasyon sağlamaktır. Hastaların hidrasyonu konusunda şimdiye kadar çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda koroner anjiyografi öncesinde hospitalize edilmiş hastalarda işlemden 12 saat önce ve hospitalize edilmemiş hastalarda ise işlemden 10 saat önce yaklaşık 1000 cc oral sıvı alımı yapılmış, işlemden 12 saat sonra 100-150 cc/saat hızında iv sıvı verildiğinde kontrast madde nefropati riskinin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (150). Brown ve arkadaşları 518 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kontrast madde uygulanmasından önce hidrasyon uygulanmayan hastalarda kontrast madde nefropatisi gelişimi oranında artış olduğunu göstermişlerdir (151). Bir diğer hidrasyon önerisi ise işlemden 12 saat öncesinden başlanılıp, işlemden 12 saat sonrasına kadar devam eden 1 ml / kg / saat şeklinde olan uygulamadır. Bu noktada asıl dikkat edilmesi gereken nokta, volüm yüklenmesi olan hastalardır. Özellikle kronik kalp yetmezliği gibi volüm yükü olan hastalarda hidrasyon sırasında dikkatli olunmalı ve gerekirse hidrasyonu diüretiklerle kombinasyon şeklinde uygulamak gerekebilmektedir (42). Hidrasyonun yanında kullanılacak olan hidrasyon sıvısının niteliği ile ilgili olarak da yapılan çalışmada ; koroner anjiyografi yapılan 1620 hastanın bir grubu isotonik sıvı ile hidrate edilirken diğer grup % 0,45 NaCl ile hidrate edilmiştir. İzotonik sıvı verilenlerde kontrast madde nefropatisi sıklığı %0.6 olarak saptanırken, yarı isotonik sıvı verilen hasta grubunda ise kontrast madde nefropatisi sıklığı %2.7 olarak bulunmuştur (p=0,002) (152). İşlemden 4 saat önce 100 ml / saat hidrasyon uygulamasının

başlanarak, işlemden 24 saat sonrasına kadar yine 100 ml / saat olacak şekilde hidrasyon uygulanmasında kontrast madde nefropatisine karşı koruyucu bulunmuştur (37). Hastaların hidrasyonunun sağlanması, KMN'yi önlemek için kesinlikle gerekli olduğu saptanmış olan bir yoldur. Ancak bunun yanında kontrast madde nefropatisini önlemek için çeşitli teoriler ve tedavi yöntemleride denenmiştir ve halen denenmektedir. Çalışmamıza katılan hastalarımıza kontrastlı tomografi çekimi öncesi ve sonrasını kapsayacak şekilde % 0.09 NaCL, 1cc/kg/ h, IV verildi.

ABY, SKr konsantrasyonunda başlangıç noktasından 0,5 mg/ dL veya daha fazla artış ya da hesaplanan kreatinin klirens değerinden % 50 düşüş ile açıklanmaktadır. Erişkin bir bireyde metabolitlerin atılabilmesi için gereken günlük idrar miktarı en az 400 mL olmalıdır. Bu nedenle, erişkin bir bireyde günlük idrar miktarının aniden 400 mL'nin altına düşmesi ve aynı zamanda kandaki üre miktarının devamlı olarak yükselmesi durumu ABY olarak adlandırılabilir (7,8). Çalışmamızda hiçbir hastada altta yatan böbrek yetmezliği öyküsü ve böbrek yetmezliğine zemin hazırlayacak diyabet gibi predispozan fakörler olmadığı gibi, işlem öncesi alınan bazal SKr değerleri de normal sınırlardaydı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 50 hastanın kreatinin ve BUN ortalamaları incelendi. 0., 4. ve 24. saatlerdeki kreatinin değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonuçlarına göre 0. saat değeri 0.742 iken 4. saat değeri 0.714'e geriledi. 24. saat ortalaması ise 0.706 olarak ölçüldü. 0., 4. ve 24. saat SKr ölçümleri arasında sayısal bir gerileme mevcuttu ama bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 0., 4. ve 24. saatlerde BUN değerlerinin karşılaştırılması yapıldı. Buna göre 0. saat ölçümleri ile 4. ve 24. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken, 4. saat ile 24. saat ölçümleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Buna rağmen ABY tanısının konulmasında SKr seviyesindeki değişikliklerin izlenmesi, BUN seviyesindeki değişikliklerin izlenmesinden daha iyi bir belirteçtir (26).

Genetik ve moleküler biyolojik gelişmeler akut böbrek hasarında kullanabileceğimiz yeni biyolojik belirteçlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Böbrekte iskemi sonrası ortaya çıkan NGAL bu ürünlerden birisidir. NGAL'in

etkileri arasında apoptozisin indüklenmesi, bakteri çoğalmasının inhibe edilmesi, inflamatuvar cevabın düzenlenmesi gibi işlevler de mevcuttur (154). Akut böbrek hasarı sonrasında kan ve idrar NGAL düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (155). Hatta böbrek hasarının tesbitinde idrar NGAL'inin, kan NGAL düzeyine göre daha tanısıl olduğu saptanmıştır. Akut böbrek hasarında SKr düzeyi yükselmeden evvel NGAL düzeyi yüksek saptanabilmektedir (156). Yapılan çalışmalarda idrar NGAL düzeyinin, kardiyopulmoner bypass ve böbrek nakli sonrası gelişen akut böbrek hasarında, hemolitik üremik sendromunda, Lupus nefritinde erken dönemde arttığı gösterilmiştir (157). Aynı zamanda NGAL düzeyinin kronik böbrek hastalarında hastalığın prognozunda etkili olduğu gösterilmiştir (158). Polat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, renal kaynaklı ABY'nin, prerenal ABY'den ayrımında, idrar ve kan NGAL düzeyinin anlamlı bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (159). Etiyolojisi ne olursa olsun böbrek hasarı sonrası ilk 1 saatte, NGAL kan düzeyi artmaktadır (114,160). Daha önce KMN konusunda en fazla kardiyologlar çalışma yapmış ve anjio sırasında kullanılan kontrasta bağlı nefropatiyi araştırmışlardır. KMN konusunda acil servislerde de sıkça problem yaşanmaktadır. Acil servislerde pek çok nedenden dolayı kontrast madde, özellikle tomografi çekimi esnasında fazlaca kullanılmaktadır. Özellikle yaşlı hastalara kontrast madde vermeden önce SKr değerlerinin tespit edilmesi gerekmektedir. Fakat bu süreç ortalama 1 saati bulabilmekte ve hasta için zaman kaybına sebep olmaktadır. Bazı hastalarda ise gittikleri ilk merkezlerde, uygun olmayan kontrastlı tomografi çekimleri yapılmakta ve ikinci bir kontrastlı çekim için hasta yine KMN açısından beklemek zorunda kalmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, hasta başında kısa sürede, kolayca çalışılabilecek, laboratuara, teknisyene ihtiyaç duymayan ve erken dönemde KMN tanısını koydurabilecek NGAL'in, SKr'den daha kullanışlı bir tanı aracı olabileceğini düşündük. Yapılan birçok çalışma NGAL'in kontrast sonrası özellikle 4. saatte yükseldiğini göstermiştir. Biz de bu nedenle yaptığımız çalışmada toplam 50 hastadan 0., 4. ve 24. saatlerde kan örnekleri aldık. Öncelikle çalışma kapsamına alınan toplam 50 hastanın cinsiyet ve şikayet durumlarına göre dağılımını yaptık. Buna göre, acil servise trafik kazası ve karın ağrısı nedeniyle başvuran toplam 26 kadın hastanın % 46.2'si karın ağrısı, % 23.1'i toraks travması

ve % 30.8'i batin travması nedeniyle tedavi görmüştür. Araştırma kapsamına alınan toplam 24 erkek hastanın ise % 53.2'si karın ağrısı, % 25'i toraks travması ve % 20.8'i batin travması nedeniyle tedavi görmüştür. Daha sonra çalışma kapsamına alınan toplam 50 hastanın yaş ve şikayet durumlarına göre dağılımını yaptık. Bu dağılıma göre, acil servise 60 yaş ve altında karın ağrısı ile % 43.2 (n=16), toraks travması ile % 27 (n=10) ve batin travması ile % 29,7 (n=11) toplamda % 37 (n=100) hasta başvurdu. 60 yaş üstünde ise karın ağrısı ile % 69.2 (n=9), toraks travması ile % 15,4 (n=2) ve batin travması ile % 15,4 (n=2) toplamda % 13 (n=100) hasta başvurduğu tespit edildi. Bu hastalardan alınan kan örneklerinde NGAL, kreatinin ve BUN değerleri karşılaştırdık. Buna göre NGAL değerlerinin 0. saat değerlerine kıyasla 4. saatte anlamlı olarak yükseldiğini, 24. saatte tekrar düşmeye başladığını tespit ettik. Kreatinin değerlerinin ise 0., 4. ve 24. saat değerleri arasında anlamlı fark olmadığı gördük. BUN değerlerinin ise 0., 4. ve 24. saat ölçümleri arasında anlamlı fark olduğunu gördük.

KMN'nin insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte böbrek yetmezliği veya diabetes mellitus gibi risk faktörleri olmayan hastalardaki ortalama insidansı % 1-2 civarında olmaktadır (161). Acil servislerde kontrast madde gerektiren işlemlerin artması ve yaşlı hasta popülasyonuna bu işlemlerin uygulanması, KMN insidansını arttırmaktadır. Erişkin yaş gruplarında yapılan çalışmalarda, 70 yaş ve üzeri ve erkek cinsiyetin kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (162,163). Yaşla birlikte böbrek yetmezliği insidansı artmaktadır. Bundan yola çıkarak, yaşla NGAL değerlerini karşılaştırdığımızda 0., 4. ve 24. saatlerde 60 yaş altı ve üstü hastalarda anlamlı fark olduğunu gördük. Yine yaşla BUN değerlerini karşılaştırdığımızda 0., 4. ve 24. saatlerde 60 yaş altı ve üstü hastalarda anlamlı fark olduğunu gördük. 0., 4. 24. saatlerde 60 yaş altı hastalarda ve 60 yaş üstü hastalarda SKr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p>0.05$). Ortalamalar incelendiğinde değerlerin birbirine yakın olduğunu gördük. Çalışmamızda, cinsiyete göre, NGAL, kreatinin ve BUN arasında, 0., 4. ve 24. saatlerde NGAL değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırmasında kadın erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark olmadığını gördük. 0., 4. ve 24. saatlerde kreatinin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasında ise erkeklerde anlamlı olarak yükseldiğini gördük. Cinsiyete

göre, erkeklerde 0., 4. 24. saat BUN değerleri kadınlara göre anlamlı olarak yükseldiğini gördük. 0., 4. ve 24. saatlerde serum NGAL, kreatinin ve BUN değerlerinin yaş, cinsiyet ve geliş şikayetlerine göre karşılaştırılması yapıldığında 0., 4. ve 24. saatlerde 60 yaş altı ve 60 yaş üstü NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 60 ve üzeri yaş hastalarda, 60 yaş altındaki hastalara göre NGAL değerleri, 0., 4, ve 24. saatlerde anlamlı olarak yüksek ölçüldü. Yaşlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği, dehidratasyon, kullandıkları nefrotoksik ilaçlar, hipotansiyon ve hipoksi gibi risk faktörleri böbrek kan akımını azaltarak KMN gelişimine zemin hazırlayabilir (164,165). Çalışmamızda böbrek yetmezliğine zemin hazırlayan faktörler dışlanmıştır. 0., 4. 24. saatlerde 60 yaş altı hastalarda ve 60 yaş ve üzeri hastalarda kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). 0., 4. ve 24. saatlerde BUN değerlerinin yaşa göre karşılaştırılması yapıldı. 0., 4. 24. saatlerde 60 yaş altı hastalarda ve 60 yaş üstü hastalarda BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ABY tanısının konulmasında SKr seviyesindeki değişikliklerin takibi, BUN seviyesindeki değişikliklerden daha faydalı bir belirteç olduğunu daha önce belirtmiştik (26). Çalışmamıza göre kontrast madde verilmeden önce, yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, NGAL değerlerinin ölçülmesi kreatinin değerlerinin ölçülmesinden daha faydalıdır. 0., 4. ve 24. saatlerde NGAL değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması yapıldığında, NGAL değerlerinin kadınlarda 4. saatte, erkeklerde ise 24. saatte yükseldiği tespit edildi. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 0., 4. ve 24. saatlerde SKr değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasında ise cinsiyete göre anlamlı fark olduğu görüldü. Erkeklerde 0., 4. ve 24. saat SKr değerleri kadınlara göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. 0., 4. ve 24. saatlerde BUN değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması yapıldı. 0., 4. 24. saat BUN değerleri, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Yapılan çalışmaların bazılarında ABY tanısı koymada BUN-kreatinin değerlerinin cinsiyete göre değişmediği, bazı çalışmalarda ise erkek cinsiyet olmanın risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Bazı araştırmalarda (166-167) ise kadınlarda daha yüksek riskten bahsedilmekle birlikte, diğer tüm araştırmalarda nefropati görülme oranı cinsiyetler arasında

farklı bulunmamıştır (168,169). Bizim çalışmamızda erkek cinsiyetin, kreatinin ve erken dönemde BUN yükselmesi açısından risk faktörü olabileceğini tespit ettik.

Nefropatilerin, özellikle kontrast maddeye bağlı nefropatilerin tespitinde NGAL pek çok araştırmaya konu olmuştur. Cruz ve ark. (170) yaptığı çalışmada, yoğun bakım ünitesinde ABY gelişen erişkin hastalarda NGAL'in yükseldiğini ve 48 saat öncesinde ABY'nin tespit edilebileceğini ortaya koymuşlardır. Wagener ve ark, erişkin kalp cerrahisi sonrasında 3. saatte, üriner NGAL artışının ABY gelişimi için yüksek risk olabileceğini ve SKr değerinden daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (171). Kontrast maddeden, postoperatif stres'e kadar uzanan çeşitli nedenlere bağlı gelişen akut böbrek hasarında, böbreklerde NGAL ekspresyonunda önemli bir artış olduğu daha önce gösterilmiştir (172,173). Bu konuda yapılan çoğu çalışma göstermiştir ki, böbrek hasarı olan hastaların hem erken tanısında hem de prognozu öngörmede idrar ve serum NGAL ölçümü standart bir biyomarker haline gelmiştir (174). Biz de çalışmamızda kontrast maddeye bağlı nefropati gelişimi olup olmadığını tespit etmek için NGAL'i kullandık. Çalışmamızın sonuçlarına göre 0., 4. ve 24. saatlerdeki NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). Ortalamalar incelendiğinde 4. saat NGAL değerlerinin 0. saate göre belirgin olarak arttığı, fakat 24. saatte gerilediği tespit edildi ($p>0,05$). Bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumludur. NGAL'in düşme nedeninin, daha az toksik olan düşük osmolariteli noniyonik kontrast madde kullanmamız ve hastaları yeterince hidrate etmemiz olduğunu düşünüyoruz

VI. SONUÇ

Çalışmamızın amacı, acil servislerde sıklıkla kullanılan tanısal yöntemlerden olan kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekimine bağlı gelişen, nefropati tanısını en kısa zamanda koymaktır. Kreatinin, günümüzde, ABY tanısında en sık kullanılan testlerdendir. Ancak yapılan bazı çalışmalar, kreatininin kontrasta bağlı nefropati tanısını koymada geç kaldığını göstermektedir. Kontrastlı tomografi çekimi sonrası ABY gelişmesinin erken dönemde tanınmasını sağlayan belirteçler üzerinde son dönemde araştırmalar yoğunlaşmış ancak henüz tamamlanmamıştır. Çalışmamızda kontrast maddeye bağlı ABY'nin erken dönemde tespitini sağlamak için bu belirteçlerden olan NGAL'i kullandık. NGAL düzeylerinin kontrasta bağlı nefropatinin erken tanındaki rolünün araştırıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

1- Kontrastlı tomografi çekiminin 0., 4. ve 24. saatlerinde ölçülen NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Özellikle 4. saatte NGAL değerinin yükseldiği tespit edildi.

2- Kontrastlı tomografi çekiminin 0., 4. ve 24. saatlerinde ölçülen kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

3- Kontrastlı tomografi çekiminin 0., 4. ve 24. saatlerinde ölçülen BUN değerlerinin karşılaştırılmasında BUN değerinde 0. saat ile 4. saat arasında anlamlı fark bulundu. 0. saat ile 24. saat arasında da anlamlı fark varken 4. saat ile 24. saat arasında anlamlı fark bulunamadı.

4- Kontrastlı tomografi çekiminin 0., 4. ve 24. saatlerinde ölçülen NGAL değerlerinin yaşa göre karşılaştırılmasında 60 yaş altı ve 60 yaş üstü NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 60 yaş üstü hastalarda 0, 4 ve 24. saat ölçümlerinde, 60 yaş altındaki hastalara göre daha yüksek değerler tespit edildi.

5- Kontrastlı tomografi çekiminin 0., 4. ve 24. saatlerinde ölçülen kreatinin değerlerinin yaşa göre karşılaştırılmasında 60 yaş altı hastalarda ve 60

yaş üstü hastalarda kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

6- Kontrastlı tomografi çekiminin 0., 4. ve 24. saatlerinde ölçülen BUN değerlerinin yaşa göre karşılaştırılmasında yaşa göre anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi. 60 yaş altı ve 60 yaş üzeri hastalarda BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 60 yaş üstü hastalarda 0, 4 ve 24. saat ölçümlerinde, 60 yaş altındaki hastalara göre daha yüksek değerler tespit edildi.

7- Kontrastlı tomografi çekiminin 0., 4. ve 24. saatlerinde ölçülen NGAL değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasında kadın erkek cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

8- Kontrastlı tomografi çekiminin 0., 4. ve 24. saatlerinde ölçülen kreatinin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasında erkeklerde 0., 4. 24. saat kreatinin değerleri kadınlara göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Kadın erkek cinsiyet arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

9- Sonuç olarak acil serviste, erken dönemde kontrast maddeye bağlı nefropati tanısını koymada, özellikle 60 yaş üstü hastalarda, NGAL, SKr'nin yerini alabilir. NGAL'in SKr'ye göre diğer bir avantajı ise klinisyenin, laboratuara bağımlı olmaması, hasta başında, hastadan alınan çok az miktarda kanla bile kısa sürede çalışılabilmesidir.

VII. ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonlarının en az %50 kaybolması sonucu, serum kreatinin (SKr) değerinin en erken 24 saatte yükselmesi, metabolizma son ürününün vücuttan uzaklaştırılamaması, su ve elektrolit dengesinin aksaması olarak tanımlanır. Radyokontrast maddeler nefrotoksik ABY'nin önemli nedenleri arasındadır. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) akut böbrek hasarının erken dönem tanısında kullanılmaya başlanan yeni bir biyobelirteçtir. Çalışmamızın amacı, NGAL ile, erken dönemde, kontrast madde nefropatisi (KMN) tanısını koyabilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya AKÜ Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Acil servise herhangi bir nedenle başvuran ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilen 60 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan, kontrast madde verilmeden hemen önce (0.saat) ve verildikten sonra 4. ve 24. saatte periferik damar yolundan SKr ve kan üre nitrojeni (BUN) için düz laboratuvar tüpüne ve NGAL için EDTA'lı hemogram tüpüne birer cc kan örneği alındı. Kontrastlı tomografi çekimi için iohexal (omnipaque 300) 1,5 mL /kg periferik venöz yoldan verildi. SKr ve BUN seviyesi ölçümü laboratuvarda yapılırken, NGAL düzeyi, temin edilen kitlerle hasta başında ölçüldü.

BULGULAR: Çalışmamızda, kontrast madde verilisinin 4.saatinde ölçülen NGAL değerinin anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0.05$), kreatinin değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü ($p>0.05$). Yaşa göre NGAL değerlerine bakıldığında 60 yaş üzeri hastalarda anlamlı yükselme tespit edildi ($p<0.05$). SKr değerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadı ($p>0.05$). BUN değerlerinin de anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi ($p<0.05$).

SONUÇ: Çalışmamızda, acil servislerde kontrastlı tomografi çekilen hastalarda gelişebilecek kontrast madde nefropatisinin, erken dönemde tespit edilmesinde NGAL'in, kreatininden daha anlamlı sonuçlar verdiğini tespit ettik. Yapılacak daha ileri çalışmalarda, NGAL erken dönem kontrast madde nefropatisi tanısını koymada kreatininin yerini alabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Akut böbrek hasarı, akut böbrek yetmezliği, kontrastlı bilgisayarlı tomografi, kontrast madde nefropatısı, acil servis, nefropati, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), radyokontrast madde.

VIII. SUMMARY

INTRODUCTION and AIMS: Acute renal failure (ARF) is defined as, consequential to the loss of at least 50% of renal functions, a rise in the serum creatinine value at the earliest after 24 hours, incompetence to remove the final product of metabolism from the body, and an imbalance of water and electrolyte. Radiocontrast agents are among the important reasons for nephrotoxic ARF. Neutrophilic gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a new biodiagnostic beginning to be used in early stage diagnosis of acute renal injury. The aim of our study was diagnosis of contrast medium nephropathy (KMN) with NGAL at early stage.

EQUIPMENT and METHODS: After obtaining approval from the Afyon Kocatepe University Ethical Committee, the study was initiated. In our study, sixty volunteer patients presenting to the emergency department for any reason and taking contrast computed tomography were included. Blood samples for NGAL, creatinine and blood urea nitrogen (BUN) were taken from the peripheral vein of the patient, pre exposure (0 hours) and post exposure to contrast agent, at the 4th and 24th hours. One cc of the sample was placed into plain laboratory test tubes for creatinine and BUN and one cc into an EDTA haemogram tube for NGAL level. For contrast computed tomography, 1.5ml/kg of iohexal (omnipaque 300) was given via peripheral vein. Whilst creatinine and BUN level measurement was performed in the laboratory, NGAL level was measured at the bedside with the kit provided.

FINDINGS: In our study, the NGAL value measured 4 hours after the administration of the contrast agent significantly increased ($p<0.05$), however the creatinine value did not show a statistically significant change ($p>0.05$). When NGAL values are considered in relation to age, in patients over sixty years of age a meaningful rise was detected ($p<0.05$). In creatinine values however there was no meaningful change ($p>0.05$). It was determined that BUN values significantly enhanced ($p<0.05$).

RESULTS: In our study, we found that in patients for whom contrast computed tomography was performed in emergency departments, in whom contrast substance nephropathy may develop, in early period detection NGAL gave more meaningful results than creatinine. In future more advanced studies NGAL may take the place of creatinine in the diagnosis of early period contrast agent nephropathy.

KEY WORDS: Acute renal injury, akut renal failure, contrast computed tomography, contrast nephropathy, emergency department, nephropathy, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), radiocontrast agents.

IX. KAYNAKLAR

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:253- 263.
2. Hawkins R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome *Korean J Lab Med* 2011;31:72-80.
3. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 2011;16(S1):22-30.
4. Bagley W.H, Yang H, Shah K.H. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med*, 2007;2:210-8.
5. Yavuz M. Crush Sendromu ve Akut Böbrek Yetmezliği. *Turk Neph Dial Transpl* 1999; 4:163-166.
6. MR,Friedewald JJ,Eustace JA,Rabb H.Acute Kidney Injury In:Brenner BM(Ed). *Brenner and Rector's The Kidney Elsevier* 2007:943-976.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs-The second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8:204-212.
8. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:417-430.
9. Kellum JA, Levin N, Bauman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-514.
10. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review.RIFLE and AKIN – time for reappraisal.*Critical Care* 2009;13:211.
11. Hoste EA,Clermont G, Kersten A,Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D,Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients:A cohort analysis. *Crit Care* 2006;10.
12. Mehta RL, Kellum JA,Shah SV,Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A.Acute Kidney Injury Network :report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007-2011.
13. Lopes JA,Fernandes P,Jorge S,Gonçalves S,Alvarez A,Costa e Silva Z,França C,Prata MM.Acute kidney injury in intensive care unit patients:a

comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008;12(4).

14. Bagshaw SM, George c, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A Comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial transplant* 2008 23:1569-1574.

15. Lamiere N, Biesen WV, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-430.

16. Gill N, Nally Jr JV, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 2005;128:2847-2863.

17. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005;118:827-832.

18. Liu KD, Chertow GM. Acute Renal Failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. USA. Mc Graw Hill Medical 2008:1752-1761.

19. Jafferson JA, Thurman JM, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. In: Floege J, Jonhson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis, Missouri, USA. Elsevier 2010: 797-813.

20. Singri N, Ahja SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003;289:747-751.

21. Selcuk NY, Odabaş AR, Cetinkaya R, Tonbul HZ, San A. Frequency and outcome of patients with acute renal failure have more causes than one in etiology. *Ren Fail* 2000;22:459-464.

22. Tintinalli J.E, Stapczynski J.S, Cline D.M, Ma O.J et al. (2011). *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. (7. bs.) New York: McGraw Hill.

23. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Disease* 2002;39:930-936.

24. Obialo CI, Okonofa EC, Tayade AS, Riley LJ. epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans: comparing community-Acquired vs hospital-acquired disease. *Arch Int Med* 2000;160:1309-1313.

25. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-3370.
26. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-430.
27. Klahr S, Miller SB. Acute oliguria. *N Engl J Med* 1998;338:671-675.
28. Wagner G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-491.
29. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.
30. Solanki P, Chawla A, Garg R. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal Of Gastroenterology and Hepatology* 2003;18:152-156.
31. Moreau R, Lebrech D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type I HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-394.
32. Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Prevention and nondialytic management of acute kidney injury. In Floege J, Jonhson RJ, Feehally J (eds) *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis, Missouri, USA. Elsevier 2010:830-843.
33. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:493-503.
34. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-1613.
35. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: result of PRINCE Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:403-411.
36. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162:329-336.

37. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *Am J Roentgenol* 1981; 136:859-861.
38. Thomsen HS, Almen T, Morcos SK. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol* 2002; 12:2600-2605.
39. Lepor NE. A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on fenoldopam and N-acetylcysteine. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4:15-20.
40. Baker CS, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the preventing of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2114-2118.
41. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, et al. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002; 143:894-903.
42. L26 Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. 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* 1999;33:403-411.
43. Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current concepts in contrast media-induced nephropathy *Am J Roent* 1998;171:933-939.
44. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143.
45. 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* 1990; 150:1237-1242.
46. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615-620.
47. Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: A randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:60-68.

48. Attallah N, Yassine L, Musial J, et al. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:273-278.
49. Schrader R. Contrast material-induced renal failure: An overview. *J Interv Cardiol* 2005;18:417-423.
50. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney Int* 2006;69:3-7.
51. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: The pathophysiology. *Kidney Int* 2006;69:8-10.
52. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003;76:513-518.
53. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:335-342.
54. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: A role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258: 115-120.
55. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, et al. High dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996; 200:119-122.
56. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of non-ionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186:183-187.
57. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991; 179:849-852.
58. L21 Barret BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-178.
59. 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* 1998; 114:1570-1574.

60. Holt S. Radiocontrast media-induced renal injury - saline is effective in prevention. *Nephron Clin Pract* 2003;93:5-6.

61. Mueller C, Buerke G, Buettner HF, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimes in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336.

62. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-2334.

63. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int* 2003;64:2182-2187.

64. Tariq M, Morais C, Sobki A, et al. N-acetylcysteine attenuates cyclosporin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:923-929.

65. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: A meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:761-769.

66. Briquori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney Int* 2006;69:30-38.

67. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-2842.

68. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994;45:1425-1431.

69. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998;11:151-156.

70. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57:1675-1680.
71. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-680.
72. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1030-1036.
73. 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? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 43-49.
74. Abizaid A, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83:260-263.
75. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-1420.
76. Gupta RK, Kapoor A, Tavani S, et al. Captopril for the prevention of contrast media-induced nephropathy in diabetic patients: A randomized study. *Indian Heart J* 1999;51:521-526.
77. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: An analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843-849.
78. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int* 2006;69:25-29.
79. Rodby RA. Preventing complications of radiographic contrast media: Is there a role for dialysis. *Semin Dial* 2007;20,1:19-23.
80. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002;12:3026-3030.

81. Matzkies FK, Reinecke H, Tombach B, et al. Reduced iopromide elimination in hemodialysis with cuprophane membranes. *Acta Radiol* 2000;41:671-673.
82. Marenzi GC, Bartorelli AL, Lauri G, et al. Continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of contrast-induced acute renal failure after percutaneous coronary interventions. *Catheterization Cardiovasc Interventions* 2003;58:59-64.
83. Goel R, Berns J. Can continuous venovenous hemofiltration prevent contrast-induced nephropathy: Is the dye already cast. *Semin Dial* 2007;1:93-95.
84. 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* 1993 May 15; 268(14): 10425-10432.
85. Goetz DH, Willie ST, Armen RS, Bratt T, Borregaard N, Strong RK: Ligand preference inferred from the structure of neutrophil gelatinase associated lipocalin. 2000 Feb 29; 39(8): 1935-1941.
86. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage (review). *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep; 52(3): 595-605.
87. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997 Oct 1; 45(1): 17-2345: 17-23.
88. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J* 1999 Jul; 31(7): 433-441.
89. 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* 1996 Mar; 38(3): 414-420.

90. Stoesz SP, Friedl A, Haag JD, Lindstrom MJ, Clark GM, Gould MN. Heterogeneous expression of the lipocalin NGAL in primary breast cancers. *Int J Cancer* 1998 Dec 18; 79: 565-572.
91. 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 Oct 5; 276(40): 37258-37265.
92. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002 Nov; 10(5): 1033-1043.
93. J.B Neilands. Siderophores: Structure and Function of Microbial Iron Transport Compounds. *J.Biol. Chem* Nov 1995; 270: 26273-26726.
94. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell* 2005; 123:1293-1305.
95. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett* 2005 Jan 31; 579(3): 773-777.
96. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407-413.
97. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045-1056.
98. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917-921.

99. 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* 2005; 280: 7875-7882.
100. Berger T, Togawa A, Duncan GS, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1834-1839.
101. Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections. A study of the kinetics. *Acta Paediatr* 2005; 94: 661-666.
102. Playford RJ, Belo A, Poulsom R, et al. Effects of mouse and human lipocalin homologues 24p3/lcn2 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin on gastrointestinal mucosal integrity and repair. *Gastroenterology* 2006; 131: 809-817.
103. Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol* 2003; 171: 6630-6639.
104. Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, Salomon C, Weil R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene* 1989 May; 4(5): 601-608.
105. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.
106. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3073-3082.
107. Z138. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 610- 621.

108. Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856-863.
109. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639-1645.
110. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089-2095.
111. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-491.
112. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006; 26: 287-292.
113. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 295-296.
114. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30(6): 408-415.
115. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 101-108.
116. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967-970.
117. Ding H, He Y, Li K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007; 123: 227-234.

118. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 414-416.
119. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 373-378.
120. Christensen EI, Gburek J. Protein reabsorption in renal proximal tubule-function and dysfunction in kidney pathophysiology. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:714-721.
121. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *JAmSoc Nephrol* 2006; 17: 2974- 2984.
122. Morita Y, Ikeguchi H, Nakamura J, Hotta N, Yuzawa Y, Matsuo S. Complement activation products in the urine from proteinuric patients. *JAm SocNephrol* 2000; 11: 700-707.
123. McCullough PA. Radiocontrast-induced acute kidney injury (review).*Nephron Physiol* 2008; 109(4): 61-72.
124. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002 May; 39(5): 930-936.
125. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375.
126. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003 Apr; 25(4): 296-304.
127. Porter GA. Contrast associated nephropathy. *AmJCardiol* 1989;64:22E-26E.
128. SolomonR. Contrast-medium induced acute renal failure. *Kidney Int*1998;53:230-242.
129. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, et al. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: Executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:177-197.
130. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, et al. High dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996; 200:119-122.

131. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency : ionic versus nonionic agents *Radiology* 1991; 179:849-852.
132. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993;186:183-187.
133. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and non ionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The iohexol cooperative study. *Kidney Int* 1995;47:254-261.
134. Mehran R, Aymong E, Dangas G et al. A risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Supplement A):37.
135. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320:149-153.
136. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13–19.
137. Oyar O, Gülsoy UK. Radyoloji’de Kullanılan Kontrast Maddeler. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* 2003; S 373-415.
138. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al: Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006; 98: 42–58.
139. McClennan BL. Low-osmolality contrast media: premises and promises. *Radiology*. 1987 Jan; 162 (1 Pt 1):1-8.
140. Grainger RG. Osmolality of intravascular radiological contrast media. *Br J Radiol*. 1980 Aug; 53(632): 739-746.
141. Steinberg EP, Moore RD, Powe NR, Gopalan R, Davidoff AJ, Litt M, et al. Safety and cost effectiveness of high-osmolality as compared with low-osmolality contrast material in patients undergoing cardiac angiography. *N Engl J Med*. 1992 Feb 13; 326(7): 425-430.
142. Dawson P. Contrast agent nephrotoxicity. An appraisal. *Br J Radiol*. 1985 Feb; 58(686): 121-124.

143. Swanson DP, Thrall JH, Shetty PC. Evaluation of intravascular low-osmolality contrast agents. *Clin Pharm*. 1986 Nov; 5(11): 877-891.
144. Hirshfeld JW Jr, Kussmaul WG, DiBattiste PM. Safety of cardiac angiography with conventional ionic contrast agents. The Philadelphia Area Contrast Agent Study. *Am J Cardiol*. 1990 Aug 1; 66(3): 355-361
145. Hlatky MA, Morris KG, Pieper KS, Davidson CJ, Schwab SJ, Bashore TM. Randomized comparison of the cost and effectiveness of iopamidol and diatrizoate as contrast agents for cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Oct; 16(4): 871-877.
146. Raininko R, Ylinen SL. Effect of ionic and non-ionic contrast media on aggregation of red blood cells in vitro. A preliminary report. *Acta Radiol*. 1987 Jan-Feb; 28(1): 87-92.
147. Hill JA, Lambert CR, Pepine CJ. Radiographic contrast agents. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR, editors. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. 2th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994; 192-235.
148. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008(Suppl 4):166-171.
149. Kellum JA, Leblanc M, Gibney RT, Tumlin J, Lieberthal W, Ronco C. Primary prevention of acute renal failure in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care* 2005;11:537-541.
150. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of in patient vs out patient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114 : 1570-1574.
151. Brown RS, Ransil B, Clark BA. Prehydration protects against contrast nephropathy in high risk patients undergoing cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1:330.
152. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patient undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-336.
153. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lemaire M. Developing a classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*

154. Borregaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-.Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Biometals* 2006;19:211–215.
155. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; 42:141–150.
156. Mussap M, Degrandi R, Fravega M, Fanos V. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Oct;23 Suppl 3:70-72.
157. Hammad A, Mosaad Y, Elhanbly S, Youssef H, El Refaaey A, Elhusseini F, Bakr A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of severe lupus nephritis in children. *Lupus.* 2013 Apr;22(5):486-491.
158. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazi MR, et al. Neutrophil gelatinase associated Lipocalin(NGAL) and progression of Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 337–344.
159. Polat M, Fidan K, Derinöz O, Gönen S, Söylemezoglu O. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a follow-up marker in critically ill pediatric patients with established acute kidney injury. *Ren Fail.* 2013;35(3):352-356
160. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241: 89–94.
161. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:127-133.
162. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M. Radyokontrast nefropatisi risk profilinin gözden geçirilmesi ve risk değerlendirmesi (derleme). *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 331-335.
163. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983 Nov
164. Bems AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989;36:730-740.
165. Yıldız A, İkizler A. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Anadolu Kardiyoloji Derg* 2003;3:104-106.
166. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized

- comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162:329-336.
167. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18-22.
168. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991;157:49-58.
169. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, Schlerka G, Ahmadi R, Minar E. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high-risk patients. *J Endovasc Ther* 2001;8:609-614.
170. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010;36:444-451.
171. Wagener G, Jan M, Kim M et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-491.
172. H. Bachorzewska-Gajewska, J. Malyszko, E. Sitniewska, J.S. Malyszko, K. Pawlak, M. Mysliwiec, S. Lawnicki, M. Szmitkowski, S. Dobrzycki, Could neutrophilgelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press. Res.* 30 (2007) 408–415.
173. M. Bennett, C.L. Dent, Q. Ma, S. Dastrala, F. Grenier, R. Workman, H. Syed, S. Ali J. Barasch, P. Devarajan, Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3 (2008) 665–673.
174. K.M. Schmidt-Ott, K. Mori, A. Kalandadze, J.Y. Li, N. Paragas, T. Nicholas, P. Devarajan, J. Barasch, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 15 (2006) 442–449.