

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KREATİNİN DEĞERİ 1,2 MG/DL VE ÜZERİNDE
OLAN KORONER ANJİYOGRAFI YAPILAN
HASTALARDA KONTRAST NEFROPATİSİNDEN
KORUNMADA DEĞİŞİK TEDAVİ
MODALİTELERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr Neryan ÖZGÜL

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KREATİNİN DEĞERİ 1,2 MG/DL VE ÜZERİNDE
OLAN KORONER ANJİYOGRAFI YAPILAN
HASTALARDA KONTRAST NEFROPATİSİNDEN
KORUNMADA DEĞİŞİK TEDAVİ
MODALİTELERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr Neryan ÖZGÜL

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Sema GÜNERİ

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sırasında her aşamada desteğini gördüğüm ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarını üzerimden eksik etmeyen, mesleki anlamdaki gelişimimdeki payı çok büyük olan değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Sema GÜNERİ'ye, tezimin istatistiksel analizlerini itina ile yapan Uzm. Dr. Erdem AKKOYUN'a teşekkürü borç bilirim.

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her an yararlandığım değerli hocalarım DEÜTF Kardiyoloji Anabilimdalı Başkanımız Prof. Dr. Nezihi BARIŞ'a, Prof. Dr. Sema GÜNERİ'ye, Prof. Dr. Ömer KOZAN'a, Prof. Dr. Önder KIRIMLI'ya, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ'ye, Prof. Dr. Özer BADAK'a, Prof. Dr. Özgür ARSLAN'a, Prof. Dr. Bahri AKDENİZ'e, Prof. Dr. Dayimi KAYA'ya, Prof. Dr. Oktay ERGENE'ye, Doç. Dr. Ebru ÖZPELİT'e, Doç. Dr. Hüseyin DURSUN'a, Doç. Dr. Emin Evren ÖZCAN'a ve Uzm. Dr. Bihter ŞENTÜRK'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve polikliniğimiz çalışanlarına bana çalışma arkadaşı yanında aynı zamanda bir aile oldukları için teşekkür ederim.

Hekimlik aşamasına gelene kadar küçüklüğümünden itibaren bana bu mesleği sevdiren, bu yolda ilerlememde büyük destek olan, sevgilerini ve bana olan inançlarını her zaman hissettiren sevgili annem Nursel Özgül ve babam Kerim Özgül'e; kardeş olmanın yanında üçüncü bir ebeveynim olan ve her koşulda yanımda olan sevgili ağabeyim Deniz Özgül'e ve eşi Sevcan Özgül'e, kardeş kadar yakın değerli arkadaşlarım Aysun Ünlüsoy, Dr. T. Deniz Yıldırım ve Dr. Damla Ernur'a teşekkür ederim. Son olarak pes etmeden, karşılıksız ve mesleğini severek çalışmayı öğreten ve eğitimimdeki emeği çok büyük olan değerli biyoloji öğretmenim ve ablam İlknur Küçükdumlu'ya teşekkürü borç bilirim.

Dr. Neryan ÖZGÜL
İZMİR 2018

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....

ŞEKİLLER LİSTESİ.....

KISALTMALAR.....

ÖZET.....

ABSTRACT

1) GİRİŞ –AMAÇ

2) GENEL BİLGİLER.....

2.1- Kontrast madde nefropatisinin tanımı

2.2- İyotlu kontrast maddeler hakkında genel bilgiler

2.3- İyotlu kontrast maddelerin yan etkileri

2.4- Kontrast madde nefropatisinin patofizyolojisi.....

2.5- Kontrast madde nefropati insidansı

2.6- Kontrast madde nefropatisinin risk faktörleri

2.7- Kontrast madde nefropatisinin riskinin sınıflandırılması

2.8- Kontrast madde nefropatisinde prognoz

2.9- Kontrast madde nefropatisinin engellenmesi.....

2.10- Kontrast madde nefropatisinin tedavisi

3) MATERYAL VE METOD.....

4) İSTATİKSEL ANALİZ.....

5) BULGULAR.....

5.1 Demografik ve klinik verilere ait bulgular

5.2 Biyokimyasal ve işlemsel özelliklere ait bulgular.....

5.3 Primer son noktalar

5.4 İkincil son noktalar	
6) TARTIŞMA	
7) ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	
8) SONUÇ.....	
9) KAYNAKLAR	



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kontrast Ajanların Kimyasal Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

Tablo 2: İyonik ve Noniyonik Kontrast Maddeler Arasında Biyolojik Yan Etkiler

Tablo 3: Kontrast Madde Nefropatisinin Moleküler Patofizyolojisi

Tablo 4: Kreatinin Klerensi ve Diyabetes Mellitus'ün Kontrast Madde Nefropatisi Sıklığı İle İlişkisi

Tablo 5: Kontrast Madde Nefropatisi İçin Risk Faktörleri

Tablo 6: Kronik Böbrek Yetmezliği Kriterleri

Tablo 7: Böbrek Yetmezliği Evreleri

Tablo 8: Mehran Risk Skoru

Tablo 9: Hastalara Ait Demografik ve Klinik Özellikler

Tablo 10: Biyokimyasal ve İşlemsel Verilere Ait Özellikler

Tablo 11: Birincil ve İkincil Son Noktalar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kontrast madde Nefropatisinden Sorumlu Mekanizmalar

Şekil 2: Kontrast Madde Nefropatisinin Patogenezi

Şekil 3: Kontrast madde Nefropatisi İnsidansı



KISALTMALAR

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

AER: Albumin Excretion Rate

ACR: Albumin Creatinine Ratio

AKS: Akut Koroner Sendrom

CIN: Contrast Induced Nephropathy

DEUTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nukleik Asit

ESC: European Society of Cardiology

FDA: Food and Drug Association

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GFR: Glomerular Filtration Rate

HD: Hemodiyaliz

IV: İntravenöz

KAG: Koroner Anjiyografi

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KDIGO: Kidney Disease Improving Clinical Outcomes

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KMN: Kontrast Madde Nefropatisi

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction

MACE: Major Advers Cardiac Events

ML: Mililitre

MRS: Mehran Risk Skoru

NAC: N-Asetil Sistein

NaCl: Sodyum Klorür

NO: Nitrik Oksit

NSAİİ: Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç

NYHA: NewYork Heart Association

PCI: Percutaneous Coronary Intervention

SF: Serum Fizyolojik

SH: Standart Hidration

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TAVİ: Transkatater Aortik Valve İmplantasyonu

ÖZET

GİRİŞ

Kontrast madde nefropatisi hastanede kazanılmış akut böbrek yetmezliklerinin en sık 3. nedenidir. Son zamanlarda yapılan bazı randomize kontrollü çalışmalar; anjiyografik işleme giden renal komplikasyon yönünden yüksek riskli hastalarda; ölümden, hemodiyaliz gereksiniminden ve hatta kontrast madde nefropatisinden korunmada hiçbir tedavi stratejisinin birbirine üstün olmadığını göstermiştir. Ancak bazı çalışmalar ise hidrasyonun ve/veya bikarbonatın KMN'den korunmada etkin olduğunu saptamıştır. Bu nedenle hala bu alanda tartışmalar devam etmektedir. Bunun yanında anjiyografik işlem sırasında kontrast madde vermeden hemen önce uygulanan intravenöz bolus sodyum bikarbonat uygulamasının etkinliği tam bilinmemektedir.

AMAÇ

Bu çalışmada orta-ciddi derecede böbrek fonksiyonları azalmış [GFH ≤ 60 ml/dk/1.73 m², hastaların %56.5'i KDİGO KBY sınıflamasına göre Evre 3b (GFH 30-44 ml/dk/1.73 m² ve Evre 4 (GFH 15-29 ml/dk/1.73 m²) olan hastalar] olan elektif anjiyografik işleme alınan hastalarda, kontrast madde nefropatisinden korunmada, standart serum fizyolojik uygulamasına eklenen anjiyografik işlemin başında kontrast madde verilmeden hemen önce uygulanan 2 ampul IV puşe sodyum bikarbonat tedavisi ile standart serum fizyolojik tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya kreatinin değeri $\geq 1,2$ mg/dl ve GFR ≤ 60 ml/dk/1.73 m² olan anjiyografik işleme(koroner anjiyografi, PCI, TAVİ, periferik anjiyografi) giden orta-ciddi derecede böbrek fonksiyonları bozulmuş 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %70.5 i erkektir ve ortalama yaş 72.03 $\pm$ 10.78 ' dir. Veri retrospektif olarak toplanmış ve hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Sodyum bikarbonat grubu(Grup A, n=100); standart hidrasyon tedavisi alan ve kontrast madde alımından hemen önce 2 ampul(20 meq) IV puşe sodyum bikarbonat yapılan hastalar, Grup B(n=100) sadece standart hidrasyon tedavisi alan hastalar olarak tanımlanmıştır. Standart hidrasyon; anjiyografik işlem öncesi 12 saat ve anjiyografik işlem sonrası 12 saat %0,9'luk sodyum klorür infüzyonu uygulanması olarak tanımlanmıştır. Serum

fizyolojik infüzyon protokolü; 1 ml/kg/saat (LVEF<%40 olan hastalarda 0,5 ml/kg/saat) %0.9'luk sodyum klorür infüzyonu olarak tanımlanmış ve 80 kg üzerindeki hastalar için infüzyon hızı 80 ml/saat (LVEF<%40 olanlarda 40 ml/saat) olarak sınırlandırılmıştır.

Serum kreatinin değeri, kontrast madde uygulanmasının öncesinde ve kontrast madde uygulandıktan sonra 24. ve 48. saatlerde değerlendirilmiştir. Birincil son noktalar; KMN ve kontrast madde uygulamasına ikincil gelişen diyaliz ihtiyacıdır. KMN; kontrast madde uygulamasını takiben serum kreatinin değerlerinde ilk 48 saat içinde 0,5 mg/dl üzerinde veya bazal kreatinin değerine göre %25'ten fazla artış olarak tanımlanmıştır. İkincil son noktalar ise MACE (serebrovasküler olay; miyokart enfarktüsü ve kardiyovasküler ölüm) veya kardiyak nedenli hastaneye yatış ve tüm nedenli ölümdür. Hasta veya yakınlarından telefon visiti ile MACE ve hastane yatışları hakkında bilgi alınmıştır ve ortalama takip süresi 13.22±10.67 aydır.

BULGULAR

İki grup arasında demografik, klinik, biyokimyasal ve işlemsel özellikleri bakımında fark yoktur. KMN insidansı Grup A'da Grup B'ye göre anlamlı olarak daha düşüktür (9.0% vs 20.0%, p=0.026). Ancak kontrast madde alımına sekonder hemodiyaliz ihtiyacı iki grupta da benzerdir. Gruplar arasında ikincil son noktalarda da anlamlı fark yoktur(sırasıyla Grup A'da 39.0% ve Grup B'de 35.2%, p=0.58).

SONUÇLAR

Bu çalışma anjiyografik işleme gide orta-ciddi derecede böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda standart tedaviye ek olarak, kontrast madde alımından hemen önce yapılan IV bolus bikarbonat uygulamasının, kontrast madde nefropatisinden korunmada, standart tedaviye anlamlı olarak üstün olduğunu saptamıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: KMN, KBY, sodyum bikarbonat, MACE

ABSTRACT

INTRODUCTION

Contrast induced nephropathy causes the third most frequently hospital acquired acute renal failure. Some randomized controlled multicenter trials have recently shown that among patients at high risk for renal complications who were undergoing angiographic procedure, there was no superiority between some protection strategies for the prevention of death, need for dialysis even from prevention of CIN. But some other studies showed the preventive effect of hydration and/or bicarbonate. So there are some controversies in this era. Also the effect of bolus administration of sodium bicarbonate is not well known.

PURPOSE

We aimed to compare the effect of a single-bolus IV administration of sodium bicarbonate immediately before contrast exposure in addition to hydration with sodium chloride alone to prevent CIN in patient with moderate and severe renal insufficiency

MATERIALS AND METHODS

200 patients (70.5% men, mean age 72.03 ± 10.78 years) with moderate to severe renal insufficiency [$GFR \leq 60$ ml/dk/1.73 m², 56.5% of patients KDIGO CKD stage 3b (GFR 30-44 ml/dk/1.73 m²) and stage 4 (GFR 15-29 ml/dk/1.73 m²)] who were undergoing angiographic procedure (coroner angiography, PCI, periferic angiography or TAVI) were included in this study. Data were scanned retrospectively and were assigned to the following 2 groups. The sodium bicarbonate group(Group A, n=100) was defined as the patients who received standard hydration with sodium chloride plus a single bolus IV administration of sodium bicarbonate (20 meq) immediately before contrast exposure and Group B (n=100) defined as SH with sodium chloride alone. SH was defined as the patients who received sodium chloride infusion 12 hours before the contrast exposure and continued to receive 12 hours after the procedure. Saline infusion protocol was 1 cc/kg/hour (if LVEF <40%; it is 0,5 cc/kg/hour) and if the patient weight ≥ 80 kg, it is limited as 80 cc/hour (if LVEF <40%; it is 40 cc/hour). Serum creatinine and the glomerular filtration rate were evaluated before as well as 24 and 48 hours after contrast media injection. The primary end point was development of

CIN (defined as an increase $>25\%$ or >0.5 mg/dl in serum creatinine within 2 days after the procedure) and acute renal failure requiring dialysis because of the contrast exposure. The secondary end point was MACE (cardiovascular death, cerebrovascular event or myocardial infarction) or hospitalization with cardiovascular events for the long term follow-up. The patient and their relatives were phoned to learn about MACE and hospitalization. Mean follow up time is 13.22 ± 10.67 months.

RESULTS:

There were no significant differences between the 2 groups in clinical, procedural and biochemical characteristics. The incidence of CIN was significantly lower in Group A than in group B (9.0% vs 20.0% , $p=0.026$) but the incidence of dialysis because of the contrast exposure is not significant in 2 groups. There were no significant differences between 2 groups in secondary end points (39.0% vs 35.2% , $p=0.58$)

CONCLUSIONS:

Our study suggests that single-bolus IV administration of sodium bicarbonate in addition to SH immediately before contrast exposure is more effectively to prevent CIN than SH alone in patients with moderate-severe renal insufficiency undergoing an angiographic procedure

KEY WORDS: CIN, CKD, sodium bicarbonate, MACE



1-GİRİŞ-AMAC

Kontrast madde nefropatisi; hastanede edinilmiş akut böbrek yetersizliklerinin en sık görülen üçüncü nedenidir. Diyagnostik ve girişimsel kalp kateterizasyonu işlemlerinde kontrast madde kullanımının artmış olması, kontrast madde nefropatisini, klinik kardiyo­loji pratiğinde sıkça rastlanan sorun haline getirmiştir. Yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkili olabilen önemli bir klinik sorundur.^(1,2)

Bu araştırmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyo­loji Kliniğine 2014 Ocak-2016 Aralık tarihleri arasında başvuran kreatinin değeri $\geq 1,2$ mg/dl ve $GFH \leq 60$ ml/dk/1.73 m² olan elektif koroner anjiyografiye alınan hastalarda, kontrast nefropatisini önlemek amacıyla koroner anjiyografiden hemen önce rutin serum fizyolojik tedavisine ek olarak intravenöz 2 ampul puşe şeklinde kurtarıcı tedavi olarak uygulanan bikarbonat tedavisinin korumaya etkisini belirlemektir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1- Kontrast Madde Nefropatisinin Tanımı

KMN; kontrast madde uygulamasından sonra ilk 48 saatte ortaya çıkan serum kreatinin seviyesinde 0,5 mg/dl den fazla artış veya bazal serum kreatinin düzeyinde %25 veya daha fazla artış olmasıdır^(1,2). Serum kreatinin değerleri kontrast madde maruziyetinden sonraki 24-48 saat içerisinde yükselmeye başlamakta, 2-3 gün içerisinde pik yapmakta ve genellikle 7-10 gün içerisinde eski değerlerine düşmektedir.^(3,4)

Son zamanlarda öneriler **KDIGO kriterleri** de akut böbrek hasarını böbrek yetmezliği derecelerine göre sınıflandırmış olup; serum kreatinin değişimine bağlı olarak; **Evre 1 böbrek yetmezliğine** sahip hastalarda serum kreatinin değerinde ilk 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dl artış veya ilk 7 gün içinde, bilinen veya tahmin edilen bazal kreatinin değerine göre 1,5 kat veya daha fazla artış olması; **Evre 2 böbrek yetmezliği** hastalarında serum kreatininde 2-3 kat artış olması; **Evre 3 böbrek yetmezliği** hastalarında ≥ 3 kattan fazla artış olması veya serum kreatininini ≤ 4 mg/dl olan hastalarda serum kreatinin değerinde bazale göre 0,5 mg/dl artış olması akut böbrek hasarı olarak tanımlanmıştır.⁽⁵⁾ Gilad Margolis⁽⁶⁾ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KDIGO Kriterlerinin sensitivitesi KMN'sini tanımlamada, yukarıda tanımlanan 'Konsensus Kriterleri' kadar iyi olsa da günümüzde hala 'Konsensus Kriterleri' KMN'sini tanımlamada kullanılan primer tanı kriteridir.

2.2-İyotlu kontrast maddeler hakkında genel bilgiler:

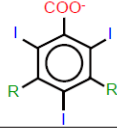
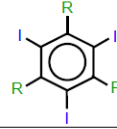
Kontrast maddeler; koroner arterlerin veya kalp boşluklarının X-ray ışınları yardımıyla görünür hale gelmesini sağlayan ajanlardır. İyot atomları, iyonize karboksil grubu, sodyum, meglumin ve hidroksil grupları içerir. İçerdikleri iyot atomları opak görünümü sağlar. Kontrast maddelerin görüntü kalitesi ve osmotoksik etkileri iyot atomlarının çözünmeyen parçacıklara oranına göre belirlenir. Kontrast maddelerin nefrotoksik etkilerinden de içerdikleri bu çözünmeyen parçacıkların sorumlu olduklarına inanılır. Kimyasal özelliklerine göre değişik sınıflandırmalara ayrılırlar. Osmolaritelerine göre; isoosmolar; hipoosmolar ve hiperosmolar kontrast maddeler olarak sınıflandırılırlar. Hiperosmolar kontrast maddenin osmolaritesi $>1500 \text{ mosm/kgH}_2\text{O}$ 'dan fazla iken, hipoosmolar olanlar $300-900 \text{ mosm/kgH}_2\text{O}$, isoosmolar olanlar ise kan osmolaritesine eşit olup $290 \text{ mosm/kgH}_2\text{O}$ 'dır. Hiperosmolar kontrast maddelerin osmolaritesi kan osmolaritesinin 7-8 katı kadar olup yüksek ilaç etkileşimi ve renal toksisite ile ilişkilidir. Solubl özelliklerine göre ise; yağlı kontrast maddeler, suda çözünen kontrast maddeler ve yağda çözünen kontrast maddeler olarak ayrılırlar. Osmolalite ve solubl özelliklerinin yanı sıra yapısal özelliklerine göre de iyonikmonomer, iyonik dimer, noniyonik monomer ve noniyonik dimer olarak da sınıflandırılırlar. (7)

Genel olarak iyonik kontrast maddeler daha yüksek osmaliteli olup daha yüksek toksisite ve alerjik reaksiyona sahipken; noniyonik olanlar daha düşük osmolarite, daha az toksik ve daha az alerjik reaksiyona neden olurlar. Noniyonik ajanlar solüsyon içinde çözünmezler ve bu nedenle solüsyon içinde çözünmeyen parçacık sayısını arttırmazlar. İdeal bir kontrast maddede olması gereken özellikler; hidrofilik olması, ısı ve kimyasal stabilitesi, antijenik yapıda olmaması, vizkositesinin düşük olması, hipo veya izoosmolar olması, selektif olarak atılabilmesi, güvenli ve düşük maliyetli olmasıdır. Kontrast maddelerin vücuttan temel atılım şekli renal yolla olmaktadır. (7)

Kontrast maddeler suda eriyebildiğinden ekstrasellüler sıvıya geçebilir, proteinlere minimal derecede bağlanır ve minimal derecede metabolize edilir. Bu özelliklerinden dolayı kontrast madde eliminasyonu glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır. Normal renal fonksiyonlara sahip hastalarda kontrast maddelerin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 2 saat

olup renal disfonksiyon derecesine göre bu süre 30 saate kadar uzayabilir.⁽⁷⁾ Kontrast maddelerin kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Ozmolariteye göre kontrast ajanların sınıflandırılması*.

	Ozmolarite	İyonik/ noniyonik	Ionic	Non-ionic
• Yüksek ozmolal				
Sodyum-meglumin	2160	İyonik		
	1940	İyonik		
• Düşük ozmolal				
İyoheksol	844	Noniyonik		
İyopamidol	796	Noniyonik		
İyopromid	774	Noniyonik		
İyoversol	702	Noniyonik		
İyoksaglat	699	İyonik		
• İso-ozmolal				
İyodixanol	290	Noniyonik		

* Brinker J. Rev Cardiovasc Med 2003.

Tablo 1: Kontrast ajanların kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması⁽⁸⁾

2.3-İyotlu kontrast maddelerin yan etkileri

1950’li yıllarda ilk üretilen, diatrizoik asidin sodyum ve meglumin tuzlarından oluşan iyonik yapıda olan bu hiperosmolar kontrast maddenin osmolalitesi kan osmolalitesinin 5 katından daha fazlaydı (>1700 mosmol) ve intrakoronar enjeksiyonları hipotansiyon, aritmi ve kardiyodepresan etki gibi ciddi kardiyak yan etki oluşturmaktaydı. 1960’lardan sonra FDA, iyonik hiperosmolar kontrast maddeler yerine daha güvenli olan noniyonik hipoosmolar maddeleri geliştirmiş ve kullanıma sokmuştur. 1996’da ise FDA daha güvenli olan isosomolar kontrast maddelerin (iodixanol; Visipaque^R) kullanımını onaylamıştır. Hipoosmolar kontrast maddelere göre daha az enjeksiyon yeri yan etkilerine ve osmolariteye sahiptirler.⁽⁹⁾

Renal disfonksiyonu olan hastalarda kontrast maddelerin vücuttan atılması 30 saate kadar uzayabilmektedir ve bunun sonucunda KBY’li hastalar uzun süre yüksek kontsantrasyonlarda kontrast maddeye maruz kalırlar ve bu durum özellikle ciddi nörolojik komplikasyonların oluşmasına (konvülsiyon-solunum depresyonu) neden olabilir⁽¹⁰⁾. Kontrast maddelere karşı hafif-orta dereceli alerjik reaksiyon yaklaşık %9 oranında iken ciddi alerjik reaksiyon meydana gelme olasılığı %1’den düşüktür.^(10,11) Normal renal fonksiyonlara

sahip hastalarda kontrast maddelere karşı KMN gelişme sıklığı %1 in altında iken renal disfonksiyonu olan hastalarda bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Noniyonik ajanlar ise solüsyon içerisinde iyonize olmazlar ve osmolaliteleri daha düşüktür. Bu yüzden daha az yan etki potansiyelleri vardır. İso-osmolar ve non-iyonik kontrast maddelerin daha sık rutin kullanıma girmesi kontrast madde nefropatisinin sıklığını azaltmaktadır.⁽¹⁰⁾

Tablo 2: İyonik ve noniyonik kontrast maddeler arasında biyolojik yan etkiler		
biyolojik yan etki	iyonik kontrast madde	noniyonik konyast madde
termal etki	orta	hafif-minimal
enjeksiyon sırasında ağrı	orta	hafif-minimal
bulantı-kusma	orta	hafif-minimal
böbrek hasarı	yüksek	daha az
ekstravazasyon olduğunda doku hasarı	çok ciddi	daha hafif
diğer alerjik etkiler	sık(%10 civarı)	nadir(<%5 den az)

Tablo 2: İyonik ve noniyonik kontrast maddeler arasında biyolojik yan etkiler⁽⁹⁾

2.4-Kontrast madde nefropatisinin patofizyolojisi:

Radyokontrast madde nefropatisi ile ilgili çeşitli teoriler mevcut olup bu teoriler.⁽¹⁵⁾

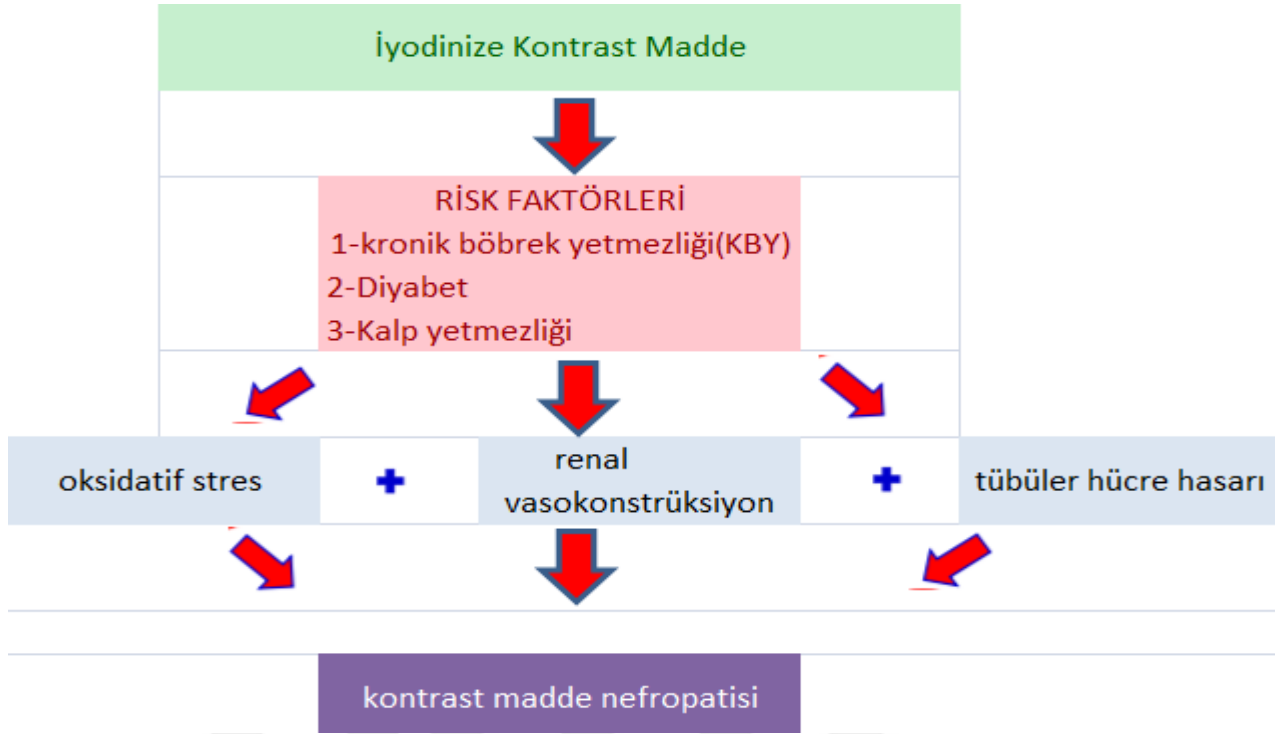
1-Kontrast maddelerin tübüller üzerine direkt toksik etki oluşturmaları

2-Kontrast maddelerin böbreklerde iskemi oluşturmaları; bu konuyla ilgili çalışmalar kontrast madde uygulamasını takiben önce böbrek kan akımında artış olması ama hemen ardından böbrekte nefropatiye yol açabilecek düzeyde uzun süreli kan akımında azalma meydana getirmeleridir.

3-Eritrositlerin yapılarında değişiklik oluşması ve bunun da kan vizkozitesini arttırması

4-Direkt tübüller toksisiteden farklı olarak immün sistem aracılığı ile toksisite oluşturmaları

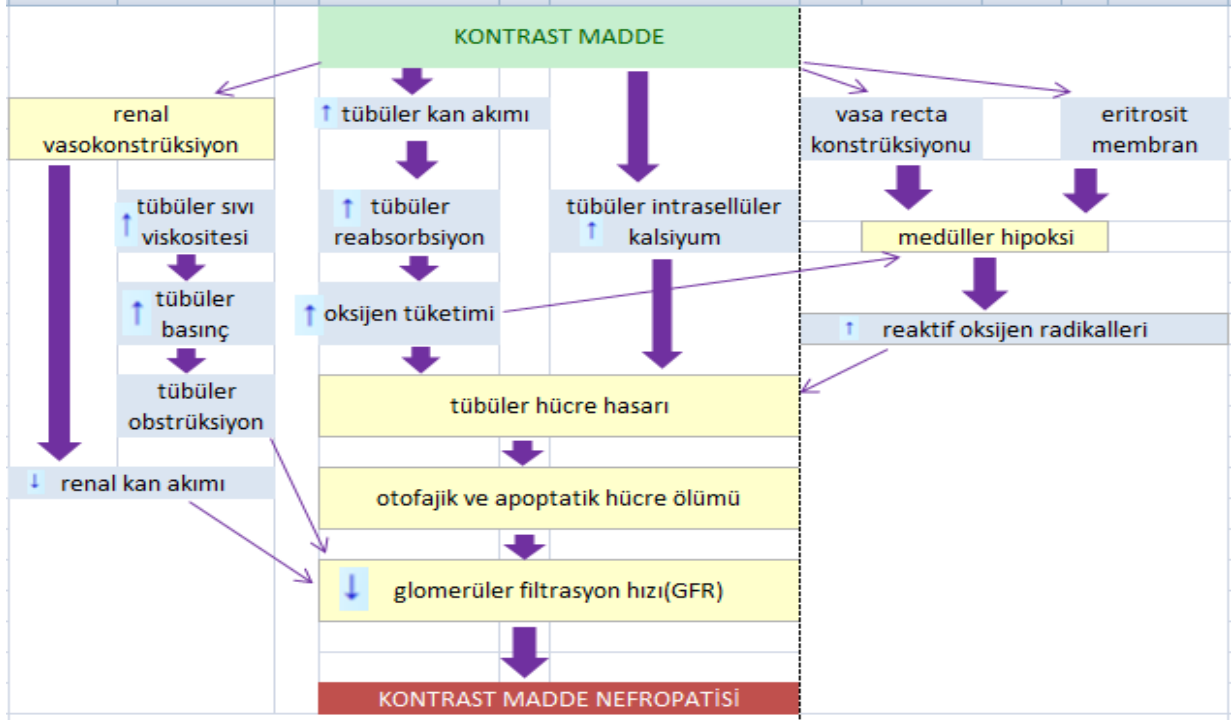
5-Kristal maddelerin böbrek tübüllerinde obstrüksiyon oluşturmalarıdır.



ŞEKİL 1: Kontrast madde nefropatisinden sorumlu mekanizmalar⁽⁹⁾

Esas suçlanan mekanizma vazodilatör ve vazokonstrüktör faktörler arasında oluşan dengesizlik sonucunda meydana gelen renal iskemik ve kontrast ajanın renal tubuler hücreye direkt toksik etkisidir.⁽¹⁶⁾ Meduller iskemik; renal vasküler vazokonstrüksiyon, oksijen sunumunda azlık ve oksijen gereksiniminde artışın neden olduğu kompleks mekanizmalar sonucu oluşur. Renal medulladaki iskemik, toksik oksijen radikallerinin üretiminin artışı, vazodilatör özellikteki nitrik oksit üretiminin azalması, tübüler epiteliyal ve vasküler endoteliyal hücre ölümü gibi birçok mekanizma kontrast madde nefropatisini indükler. Yapılan birçok çalışmada, iyodize kontrast maddelerin direkt toksisiteye neden olduğu ve tübüler epiteliyal hücrelerin apoptozis ve otofajiyle ağır hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir. Kontrast maddeler adenoazin ve endotelin artışı ile renal vasokonstrüksiyona, kan akımının medulladan kortekse değişmesine ve GFH’de azalmaya neden olurlar. Renal vazokonstrüksiyon, kontrast maddenin indüklediği endotelin ve adenoazin salınımının yanı sıra, kontrast maddenin yüksek osmolalitesine de bağlı olabilir.⁽¹⁷⁾ Renal kan akımındaki azalma oksidatif strese bağlı reaktif oksijen radikallerinin salınımını artırır. Bu nedenle bikarbonat, ascorbik asit, NAC, statin ve son zamanlarda çalışılan fosfodiesteraz inhibitörleri KMN’den korunmada kullanılan antioksidan bileşiklerdir.⁽⁹⁾

Kontrast maddeler direkt etki ile akut tubuler hücre ölümüne neden olan nekroza ve vakuolizasyona neden olur.⁽⁹⁾ İnsanlarda kontrast madde verilmesinden sonra renal kan akımının dört saat içinde %45 azaldığı gösterilmiştir.⁽¹⁸⁾ Diğer nedenlere bağlı akut tübüler nekroz olgularında düzelme birkaç haftayı bulurken, kontrast nefropatili olgularda düzelmenin birkaç gün içinde olmasının nedeni bilinmemektedir.⁽¹⁶⁾



ŞEKİL 2: Kontrast madde nefropatisi patogenezi⁽⁹⁾

İyodine kontrast madde direkt toksik etki ile renal tübüllerde hücre hasarına neden olur. Kontrast maddenin iyot konsantrasyonunun 75 mgI/ml miktarını geçtiği durumlarda hücre proliferasyonunu inhibe eden ve hücre ölümünü aktive eden KRK52-E, LLC-PK1, HKCS, HK-2 gibi gen eksprese eden renal hücre dizileri bulunmuştur. Bundan daha önemli olarak iyodine kontrast madde, hipoosmolar veya isoosmolar oluşundan bağımsız olarak hücre ölümünü indükler. Hücre ölümünden sorumlu mekanizmalar ise apoptozis ve otofajidir.⁽⁹⁾ **Tablo 3'** de invitro çalışmalardan alınan veriler özetlenmiştir.

Tablo 3. Kontrast madde nefropatisinin moleküler patofizyolojisi⁽⁷⁸⁾

İnvitro Hücre Dizileri	İyodize Kontrast Madde	Doz	Tedavi Süresi	Sonuçlar	Referans
KRK52-E (Sıçan böbrek epitelyal hücresi)	Iodixonol(Visipaque) Ioversol(Optiray) Ioheksol(Omnipaque) Iopromide(Ultravist)	150 mgI/ml	30 dk 1-3-6-12- 24 saat	1-MTT testinde göre hücre proliferasyonunda azalma 2-Trifan mavisi testinde hücre ölümünde uyarılma 3-hemotoksilen boyamada hücre apoptozisinde uyarılma	19
NRK52-E (Sıçan tübülüs hücresi)	Ioheksol (omnipaque)	100 mgI/ml	24 saat	1-MTT testinde göre hücre proliferasyonunda azalma 2-TUNEL testinde apoptatik hücrelerde artış 3-Western ile değerlendirmede caspase 3-caspase 9 ve sitokrom c protein seviyelerinde artış 4-3-MA ön uygulaması ile agreve edilen iyoheksol ile hücre viabilitesinde azalma	20
LLC-PK1 (domuz böbrek tübülüs epitel hücresi)	Ioheksol (omnipaque) Iodixonol (Visipaque)	100 mgI/ml	24 saat	1-MTT testinde göre hücre proliferasyonunda azalma 2-TUNEL testinde apoptatik hücrelerde artış 3-Western değerlendirmede caspase-8,caspase-9 ve caspase-3 protein seviyelerinde artış	21
HK-2 (İnsan embriyonik proksimal tübül)	Iopomiro (Iopomidol)	200 mgI/ml	0 saat 12 saat 24 saat	1-MTT testinde göre hücre proliferasyonunda azalma 2-TUNEL testinde apoptatik hücrelerde artış 3-qPCR da; Bax mRNA seviyelerinde artış, Bcl-2 seviyelerinde azalma	22

Tablo 3: Kontrast madde nefropatisinin moleküler patofizyolojisi⁽⁷⁸⁾

LLC-PK1 (domuz böbrek tübülüs epitel hücresi)	Iodixonol (Visipaque)	4.7-75 mgI/ml	2 saat 24 saat	1-MTT testinde göre hücre proliferasyonunda azalma	23
HK-2 (İnsan embriyonik proksimal tübül)	Iopromide (Ultravist)	40 mgI/ml 20 mgI/ml 10 mgI/ml	24-72 saat	1-strach testinde hücrelerarası bağlantılarda kopma ve hücre migrasyonuna neden olma 2-qPCR da SGK, SNAIL1, CTGE, COL1A1 mRNA protein seviyelerinde artış	24
LLC-PK1 (domuz böbrek tübülüs epitel hücresi)	Ioversol(Optiray)	100 mgI/ml	24 saat	1-Caspase-3 protein aktivitesinde artış	25
HK-2 (İnsan embriyonik proksimal tübül)	Ioversol(Optiray)	100 mgI/ml 200 mgI/ml	24 saat	1-MTT veLDH testinde hücre proliferasyonunda azalma	26
HK-2 (İnsan embriyonik proksimal tübül)	Iodiksanol (Visipaque)	25 mgI/ml 50 mgI/ml 100 mgI/ml 200 mgI/ml	2-4-8-24 saat	1-CellTiter 96 testinde hücre proliferasyonunda azalma	27

2.5. Kontrast madde nefropati insidansı:

Son 10 yılda kontrast madde nefropatisi sıklığı hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olunması, daha iyi önleme yöntemlerinin bulunması, renal toksik etkisi daha az olan kontrast maddelerin geliştirilmesi gibi nedenlerle %15'lerden %7'lere düşmüştür.⁽²⁸⁾ Buna rağmen kontrast madde kullanımını gerektiren işlemlerin artması nedeni ile çok sayıda kontrast madde nefropatisi olgusuna halen rastlanılmaktadır. Doğru kontrast madde nefropatisi insidansını söyleyebilmek için hasta, kontrast madde almış olsa bile böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek diğer sebepleri dışlamak gerekir.⁽²⁹⁾ Kontrast madde nefropatisi insidansı risk faktörü olmayan hastalarda %5'in altındayken, risk faktörlerinden birden fazlasını taşıyan hastalarda %50 gibi çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir.⁽³⁰⁻³³⁾ Normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde kontrast madde nefropatisi gelişme sıklığı %0 ile %5 arasında değişir. Bilinen böbrek işlev bozukluğu olanlarda ise bu sıklık artmıştır; prospektif kontrollü çalışmalarda %12 ile %27 arasında kontrast madde nefropatisi sıklığı bildirilmiştir.^(32,34,35) Kontrast madde nefropatisi gelişen olguların büyük bir çoğunluğu geri dönüşümlü bir klinik tablo ile seyrederken, bir çalışmada özellikle diyaliz ihtiyacı olan kontrast madde nefropatisi gelişen olgularda yüksek ölüm oranlarına rastlanmıştır.⁽³⁰⁾

Normal renal fonksiyonlara sahip hastalarda kontrast maddelere karşı KMN gelişme sıklığı %1'in altında iken yüksek riskli olan hastalarda bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Özellikle öncesinde DM varlığı ve KBY'si olan hastalarda bu durum daha sık gözlenmektedir. Bu iki risk faktörünün perkütan koroner girişim sonrası KMN sıklığını nasıl etkilediği **Tablo 4'**de gösterilmiştir.

<u>Bazal kreatinin klerensi(ml/dk)*</u>	<u>50</u>	<u>40</u>	<u>30</u>	<u>20</u>	<u>10</u>
<u>DM olan(%)</u>	<u>0,2</u>	<u>2</u>	<u>10</u>	<u>43</u>	<u>84</u>
<u>DM olmayan(%)</u>	<u>0,04</u>	<u>0,3</u>	<u>2</u>	<u>12</u>	<u>48</u>

Tablo 4: Kreatinin klerensi ve DM'nin KMN sıklığı ile ilişkisi⁽³⁰⁾

***kreatinin klerensi(Gualt formülü:(140-yaş) X ağırlık(kg) / (serum kreatinin X 72) (kadın için x 0,85) ⁽³⁰⁾**

2.6-KMN'nin risk faktörleri:

Kontrast madde sebepli nefropati gelişimi; hastanın var olan karakteristik özellikleriyle birlikte, kullanılan ajanın fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Kontrast madde sebepli nefropatinin engellenmesinde öncelikli yaklaşım, hastanın mevcut özelliklerinin sistematik bir şekilde gözden geçirilmesi ve risk derecelendirmesinin yapılmasıdır. Kontrast madde nefropatisi açısından yüksek risk altındaki hastalar, böbrek fonksiyonları bozuk olan, diyabeti ya da konjestif kalp yetersizliği olan hastalardır. Diğer risk faktörleri; ileri yaş (>70), kadın cinsiyet, hastanın dehidrate olması ve fazla miktarda kontrast madde kullanımıdır^(1,2)

KMN gelişimi için kesin risk faktörleri	KMN gelişimi için olası risk faktörleri	KMN gelişimi için kesinleşmemiş diğer risk faktörleri
<i>Diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği birlikteliği</i>	Renal ve periferik arter hastalığı	Obezite
Önceden var olan böbrek yetersizliği	Renal fonksiyonların bozulmadığı <i>diabetes mellitus</i>	Erkek cinsiyet
Kontrast maddenin tipi, miktarı ve veriliş sıklığı (iyonik, yüksek osmolar, 125 cc üzerinde ve 72 saat içinde 2. kez kontrast madde kullanımı)	Nefrotoksik ajan kullanımı (NSAİİ, aminoglikozid, furosemid, immunsupresif ajanlar, ACE inh? vs)	AIDS
NYHA evre III-IV konjestif kalp yetersizliği ve düşük sol ventrikül EF (< %50)	Hipertansiyon	Düşük serum albümin düzeyi
Azalmış intravasküler volüm ve dehidratasyon	Hiperürisemi	Sigara içimi
Kardiyojenik şok ve hipotansiyon	KC yetersizliği Multipl myelom Nefrotik sendrom Hiperlipidemi İleri yaş (70 yaş) Tek böbrek Akut MI veya geçirilmiş miyokard enfarktüsü Renal transplant hastaları	Hipoksi

Tablo 5: Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörleri⁽³⁶⁾

Kronik böbrek yetmezliği: Glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Kronik böbrek yetmezliği medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir.⁽³⁷⁾

KDİGO rehberine göre bir kişide kronik böbrek yetmezliği var demek için **Tablo 6**'daki kriterlerden birisinin en az 3 aydır bulunması gerekmektedir. **Tablo 7**'de ise hastaların GFH değerlerine göre böbrek yetmezliği evreleri sınıflandırılmıştır.⁽¹⁹⁾

KBH kriterleri (en az birisi >3 aydır var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat; ACR ≥ 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli hikâyesi
GFH azalması	GFH < 60 ml/dk/1,73 m ² (GFH kategorisi G3a-G5)

Tablo 6: Kronik Böbrek Yetmezliği Kriterleri⁽¹⁹⁾

KBH'da GFH kategorileri		
GFH kategori	GFH (ml/dk/1,73 m²)	İsimlendirme
G1	≥ 90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	< 15	Böbrek yetmezliği

Tablo 7: Böbrek yetmezliği evreleri⁽¹⁹⁾

Önceden var olan böbrek yetmezliği bulunan hastalarda KMN gelişme riski 5-10 kat daha fazladır.⁽³⁸⁾ Koroner anjiyografi yapılan 1144 hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada önceden var olan renal yetersizlik KMN gelişimi için en önemli tetikleyici risk faktörü olarak saptanmıştır.⁽³⁹⁾ Bir başka çalışmada ise KAG yapılan 378 hastanın %2'sinde KMN gelişirken, bazal kreatinin değeri $> 1,5$ mg/dl olanlarda bu oran %30'a çıkmıştır.⁽⁴⁰⁾ GFH 60 ml/dk altında olan hastalarda kontrast madde nefropatisi gelişme riski artmıştır ve bu hasta grubuna özellikle dikkat edilmesi gerekir.⁽⁴¹⁾

Diyabetes mellitus: Böbrek fonksiyonları korunmuş, proteinüri veya mikroalbuminüri olmayan diyabetik hastalarda KMN riski daha düşük olmakla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda sinerjistik etki nedeni ile KMN gelişimi için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Serum kreatinin değeri $> 2,5$ mg/dl olan diyabetiklerde KMN

riski %50 üzerinde bulunmuş olup diyabetiklerdeki renal kan akımı diyabetik olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır.⁽⁴²⁾ Bu nedenle diabetes mellitus varlığından ziyade nefropatinin varlığının kontrast madde nefropatisi riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Diyabetik hastalarda, böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak değişmekle birlikte başka bir çalışmada kontrast madde nefropatisi insidansı %5-30 arasında rapor edilmiştir.⁽⁴³⁾ Diyabetik olmayan normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ise kontrast madde nefropatisi insidansı %2'dir.^(41,44,45)

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu: Kalp yetmezliği; yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerin neden olduğu, dinlenme ya da efor sırasında düşük kardiyak output ve artmış intrakardiyak basınçların sonucunda tipik semptomlara (nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk) eşlik eden bulgularla (artmış juguler venöz basınç, pulmoner raller ve periferik ödem) karakterize klinik bir sendromdur. Bu klinik bulguları gösteren ve LVEF<%40 altında olanlara düşük LVEF'li kalp yetmezliği; >%50 olanlara korunmuş LVEF'li kalp yetmezliği olarak sınıflandırılmıştır. %40-50 arasında kalan kısım ise kalp yetmezliğinin gri zonunu oluşturmaktadır (ESC 2016 KKY kılavuzu).⁽⁴⁶⁾ LVEF'si düşük bireylerde KMN gelişme sıklığı normal bireylerden daha yüksektir.^(40,47) Ancak LVEF>%30 olan kişilerde, EF değerinin KMN gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.⁽⁴⁸⁾

İleri yaş: Yaşlı hastalarda daha sık vasküler hastalık ve hipovolemi görülmesi nedeniyle artmış risk söz konusudur. Pek çok çalışmada ileri yaşın kontrast madde nefropatisi gelişmesi için risk faktörü olduğu ve bunun ileri yaşlarda bozulmuş renal fonksiyondan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Çok merkezli çalışmalarda 70 yaş üzerinin KMN gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^(49,50)

Kontrast madde tipi, veriliş miktarı ve sıklığı: Kontrast maddelerin renal kan akımında ve GFH'de 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.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Renal tutulumu olan hastalarda noniyonik, düşük osmolar kontrast madde kullanımı X-ray arteriyografi işlemi sonrası gelişecek renal hasarı azaltmaktadır. Hizoh ve arkadaşları, köpek modelinde hiperosmolar iyonik kontrast ajan olan diatrizoatın renal epitel hücrelerinde DNA fragmantasyonu yaptığını göstermiştir. Buna karşı, düşük osmolar noniyonik iopamidolün ise belirgin bir DNA hasarı yapmadığını göstermişlerdir.⁽⁵¹⁾ Katholie ve

arkadaşları, yüksek osmolar kontrast maddelerin, düşük osmolar kontrast maddelere göre daha riskli olduğunu göstermişlerdir.⁽⁵²⁾ Harris ve arkadaşları, yüksek osmolar kontrast madde kullanımı sonrası KMN riskinin %14, düşük osmolar kontrast madde kullanımı sonrası ise %2 olduğunu göstermişlerdir.⁽⁵³⁾ Noniyonik kontrast maddeler her ne kadar yüksek riskli hastalarda KMN gelişim oranını azaltıyorsa da, bunların trombotik olay geliştirme riski, iyonik olanlardan daha yüksektir. ⁽⁵²⁾

Radyokontrast madde miktarı ile renal disfonksiyon arasında bir ilişki vardır. Yapılmış bir çalışmada, radyokontrast ajan miktarının her 5 ml artışının KMN riskini kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda %65 artırdığı gösterilmiştir.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ Mc Cullough ve ark.⁽³⁰⁾ yaptığı bir çalışmada kontrast madde miktarının 100 ml altında olanlarda KMN riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise kontrast maddenin miktarı 125 ml üzerinde iken KMN sıklığı %20, eğer doz <25 ml altındaysa KMN riski %2 olarak saptanmıştır.⁽³⁾ Güvenli kontrast madde miktarını tanımlamak hastaların risk seviyesi, vücut kitle indeksi gibi spesifik değişkenler nedeniyle mümkün görünmese de kullanılan kontrast madde miktarını kısıtlayacağı varsayılarak önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada başlangıç kreatinin düzeyleri 1,8 mg/dl üzerinde olan hastaların bir grubuna Cigarroa formülüne* göre hesaplanan miktarda kontrast madde verilirken, diğer gruptaki hastalara volüm sınırlaması getirilmemiştir. Sonuç olarak KMN 1. Grupta %2 gelişirken, 2. Grupta %26 oranında gelişmiştir (p<0.05).⁽⁵⁵⁾

***Cigarroa formülü: 5 ml kontrast madde X vücut ağırlığı(kg) / kreatinin düzeyi(mg/dl) (maksimum doz:300 ml)⁽⁵⁵⁾**

Tekrarlayan kontrast madde uygulanmasının, kontrast madde nefropatisi riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁽⁵⁶⁾ Skrolama sistemlerinde ikinci kez uygulanan kontrast maddenin 72 saatten daha az sürede uygulanması bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilirken, bazı çalışmalarda, iki kontrast madde arasında en az 5 günlük bir sürenin olması gerektiği bildirilmiştir.^(57,58)

Hemodinamik dengesizlik: Hipotansiyon, renal perfüzyonu azalttığı ve ciddi hastalığı olan kişilerde ABY'nin bir nedeni olduğu için kontrast madde nefropatisi riskini arttırmaktadır.⁽⁵⁹⁾

Nefrotoksik ilaçlar: Bir çalışmada⁽⁶⁰⁾ nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda (NSAİİ, diüretikler, amfoterisin B, aminoglikozitler) kontrast madde nefropatisi gelişiminin daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımının

etkileri ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾ Bu ilaçlar, kontrast madde nefropatisi patogenezinde rolü olduğu düşünülen endotelinin salınmasını azaltır ve aldosteron salınmasını önleyip böbrek kan akımını artırır. Ayrıca anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin efferent arteriyolde dilatasyon yapıp intraglomerüler basınç düşmesine yol açacağı için kontrast madde nefropatisi gelişimini bir anlamda önleyebileceğini düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır.^(61,63) Bazı yayınlarda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin özellikle diyabetikler olgularda faydalı olabileceği öne sürülmektedir.⁽⁶²⁾ İmmünglobulinler, vankomisin, sisplatin, takrolimus, interlökin 2, siklosporin, metotreksat gibi ilaçların da kontrast madde nefropatisi riskini arttırdığına dair çalışmalar vardır.^(43,45,65)

Diğer risk faktörleri

Multiple Myelom: Yapılan çalışmalarda multipl myelom hastalarında iyi hidrasyon sonrası kontrast madde verildiği takdirde komplikasyon gelişmediği görülmüştür.⁽⁶⁶⁾ McCarthy ve Becker kontrast madde verilmiş 476 multipl myelom hastasını inceledikleri çalışmalarında kontrast madde nefropatisi insidansını %0.6-1.25 arasında bulmuşlardır.⁽⁶⁷⁾

Anemi: Hematokrit değerindeki düşüklüğün kontrast madde nefropatisi için risk oluşturduğu gösterilmiştir.⁽⁴³⁾

İmmünglobülinopatiler: Waldenström makroglobülinemili ve poliklonal hipergamaglobülinemili hastalarda olgu sunumu olarak kontrast madde uygulanması sonrası akut böbrek yetmezliği geliştiğini bildiren yayınlar vardır.^(43,68)

Cinsiyet: Cinsiyetin kontrast nefropatisi gelişimindeki rolü net değildir. Çalışmalarda kadınların nefropatiye yatkınlığının daha fazla olduğu belirtilmiştir.⁽⁶⁹⁾ Bunun kadınlarda trombosit agregasyonuna yatkınlığının fazla olduğu,⁽⁷⁰⁾ overyan hormonların böbrek yetmezliği oluşumuna katkı sağlaması⁽⁷¹⁾ ve vücut yüzey alanlarının daha küçük olması⁽⁷⁸⁾ ile açıklamışlardır. Bu görüşü destekleyecek yeterince veri veya açıklayabilecek patofizyolojik bir mekanizma yoktur.

2.7-KMN'nin riskinin sınıflandırılması:

2004 yılında Mehran ve arkadaşları tarafından 8354 perkutan koroner girişim yapılan hastanın sonuçlarına dayanarak 8 bağımsız risk faktörü tanımlanmıştır.⁽⁶⁹⁾ **Tablo 6'**da her bir risk faktörüne karşılık gelen puanlar ve bunların toplanması ile elde edilen risk skorunun karşılık geldiği KMN ve HD riski gösterilmektedir. Bu sistem hastaların temel ve rutin bilgilerini kullanarak güvenilir ve kolay bir risk sınıflandırması sağlamaktadır.

Tablo 8:Mehran risk skoru⁽⁶⁹⁾

RİSK FAKTÖRLERİ		SKOR
Hipotansiyon		5
Kalp yetmezliği		5
İntraaortik balon pompası		5
Yaş		3
Anemi		3
Diyabetes mellitüs		3
Kontrast madde volümü		Her 100 ml için 1 puan
Serum kreatinin >1,5 mg/dl veya		4
		GFR 40-60=2
GFR<60 ml/dk/1.73 m ²		GFR 20-40=4
		GFR <20=6
RİSK SKORU	KMN RİSKİ	DİYALİZ RİSKİ
0 – 5	7.5%	%0.04
6 - 10	14.0%	%0.12
11 - 16	26.1%	%1.09
≥16	57.3%	%12.6

(Anemi: kadın htc<36; erkek htc<39)

Hipotansiyon: Sistolik basınç<80 mmHg

Kalp yetmezliği: NYHA evre III/IV veya pulmoner ödem

2.8-KMN’de prognoz:

Kontrast nefropatisinin hastanede yatış süresinin uzaması, nozokomiyal komplikasyonlar, diyaliz gereksinimi olasılığı ve ölüm riskinde artışla olan ilgisi gösterilmiştir ve koroner anjiyografiye giden olgularda hastane içi morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.⁽⁷³⁾

KMN seyri sırasında kreatinin seviyelerindeki artış geçici olsa bile hastane yatış sürelerinde uzama ile birlikte olduğu gösterilmiştir.⁽⁷⁴⁾ KMN gelişen hastaların çok azında HD ihtiyacı oluşmasına rağmen bu hastalar hem kısa hem de uzun dönemde kötü sağ kalım oranlarına sahiptir.^(30,75,76) HD ihtiyacı hastaların yarısında geçici olsa bile geri kalan hastalarda uzun süre HD tedavisi gerekmekte ve bu grupta mortalite oranları yüksek seyretmektedir. Mc Cullough ve ark.’nın perkütan girişim uygulanan 1826 hasta üzerinde yaptığı çalışmanın sonucunda; HD gerektiren KMN sıklığı <%1, hastane mortalitesi %35.7, iki yıllık sağkalım ise %18 olarak bulunmuştur.⁽³⁰⁾ Mevcut veriler ışığında bu hasta grubunda prognozun iyi olmadığı açıktır ve bu da KMN’nin engellenmesinin önemini vurgulamaktadır.

2.9-KMN’nin engellenmesi:

KMN’ yi engelleme de en önemli yaklaşım korunmadır. İşlem öncesi tüm hastalarda risk faktörlerinin araştırılması, BUN, kreatinin değerleri bakılarak GFH hesaplanması ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi gerekmektedir. İşlem öncesi kontrast volüm miktarının hesaplanması yüksek volümden kaçınılması açısından önemlidir. Kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede ventrikülografi yerine ekokardiyografinin tercih edilmesi önerilir. Yine yüksek riskli hastalarda işlem sonrası 24-72 saatlik dönemde yakın hemodinami ve böbrek fonksiyon testi takibi yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda kontrast madde nefropatisini engelleyici stratejiler basamaklandırılırsa;

1-İşlem öncesi yüksek riskli hastalar tespit edilmeli

2-İşlem öncesi volüm eksikliğinden kaçınılmalı (Dehidratasyonun fizik muayene bulguları vena kava inferior kollapsı indeksi, sol atrium çapı ve hepatik ven çaplarının ölçümü ile birlikte değerlendirilmeli)

3-Nefrotoksik ilaçlar işlemden en az 24 saat önce kesilmeli (Özellikle NSAII ve aminoglikozid antibiyotikler)

- 4-Agresif hidrasyon yapılmalı (İşlemden 12-24 saat önce i.v. %0,9 serum fizyolojik ile idrar çıkışı 150 ml/saat olacak şekilde ayarlanmalı veya 1 ml/kg/saat hızında verilmeli ve buna işlem esnasında da devam edilip, işlem sonrası 12-24. saate kadar sürdürmeli veya işlem öncesi oral 500 ml ve işlemden sonraki 24 saat içinde 2500 ml su içmeli)
- 5-İşlemden önce noniyonik ve düşük osmolar kontrast madde kullanılmalı ve kontrast madde volümü 125 ml altında tutulmalı
- 6- Kontrast madde kullanılan işlemler arasındaki süre en az 3 gün olmalı
- 7-Kontrast madde kullanılmadan yapılabilecek diğer alternatif görüntüleme tekniklerini düşünülmelidir.

Bunun dışında Avrupa Kalp Cemiyeti tarafından, kronik böbrek yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda kontrast madde nefropatisinden korunma amaçlı, yapılan çalışmalar temel alınarak, kanıt düzeylerine göre bazı öneriler oluşturmuştur.⁽⁷⁷⁾ Bunlar;

Koroner Anjiyografi Veya Multidedektör Bilgisayarlı Tomografiye (MDCT)

Gidecek Hastalarda;

1-Hastalar kontrast madde nefropati riski açısından değerlendirilmelidir. (Sınıf 2a/C)

Orta-Ciddi Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda

1-İsotonik salin ile hidrasyon önerilir. (Sınıf 1/A)

2-İsoosmolar veya düşük osmolar kontrast madde kullanımı önerilir. Kullanılacak kontrast madde miktarı<350 ml veya <4 ml/kg veya total kontrast madde miktarı/kg<3.4 olmalıdır. (Sınıf 1/A)

3-Kısa süreli yüksek doz statin tedavisi kullanılması düşünülmelidir. Rosuvastatin 20/40 mg veya atorvastatin 80 mg veya simvastatin 80 mg kullanılabilir. (Sınıf 2a/A)

4-İsosomolar kontrast madde düşük osmolar kontrast maddeye tercih edilmesi düşünülmelidir. (Sınıf 2a/A)

5-Kontrast madde miktarı mümkün olduğu kadar az tutulmalıdır. (Sınıf 2a/B)

6-Standart hidrasyon tedavisi ile daha önce başarılı olunamamış veya KMN yönünden çok riskli hastalarda hidrasyon ile eşleştirilmiş furosemid kullanılabilir. Başlangıçta 30 dk'dan fazla sürede verilecek şekilde IV 250 ml serum fizyolojik infüzyonu (LVEF si düşük olanlarda ≤ 150 ml olacak şekilde) takiben IV bolus furosemid (0,25-0,5 mg/kg) yapılmalıdır. Hastanın hidrasyon hızı idrar çıkışına denk gelecek şekilde ayarlanmalıdır. Eğer saatlik idrar çıkışı 300 ml ve üzerinde ise koroner anjiyografiye gidebilir. Eşleştirilmiş hidrasyon prosedür boyunca ve işlem sonrası 4 saate kadar devam edilir. (Sınıf 2b/A)

7-N-asetil sistein ve sodyum bikarbonat uygulaması standart infüzyon yerine kullanılması önerilmez. (Sınıf 3/A)

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda

1-Kompleks PCI dan 6 saat önce profilaktif hemofiltrasyon düşünülebilir. Negatif kayıp olmaksızın saatlik 1000 ml/saat sıvı replasmanı ve işlemden 24 saat sonrasına kadar hidrasyon yapılmalıdır. (Sınıf 2b/B)

2-Profilaktif renal replasman tedavisi korunma amaçlı önerilmez. (Sınıf 3/B)

Hidrasyon

İşlem öncesi ve sonrası yeterli hidrasyonun sağlanması günümüzde halen kontrast madde nefropatisini azaltabilecek en etkili yöntem olarak bilinmektedir.⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾ Acil olmayan koroner anjiyografi uygulanan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, serum fizyolojik hidrasyonunun oral hidrasyona kıyasla kontrast madde nefropatisi oluşumunu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.⁽⁸¹⁾ Volüm genişletilmesi kontrast madde uygulanmasından 4 saat önce ve kontrast uygulandıktan sonra 24 saat boyunca 100 ml/saat hızında %0.9 serum fizyolojik ile sağlanır. Bu rejim KKY olmayan ve girişimsel veya cerrahi prosedür öncesi oral alımı istenmeyen hastalar için uygundur. Eğer oral alım için kontrendikasyon yoksa serbest sıvı alımı teşvik edilebilir. İşlem öncesi en az 500 ml ve işlem sonrasındaki 24 saatte 2400 ml su veya sıvı içecek alımı önerilir. Bu sıvı alımı ile en az 1 ml/dk diürez sağlanmalıdır.⁽⁸²⁾

Solomon ve arkadaşlarının koroner girişim uygulanacak, düşük klerens hastalarında %0.45 NaCl, mannitol ve furosemid'in KMN'yi engellemedeki etkinliklerini karşılaştırmışlardır.⁽⁷⁸⁾ KMN insidansı %0.45'lik NaCl grubunda (%11), %0.45'lik NaCl+mannitol (%28) ve %0.45'lik NaCl+furosemid (%40) gruplarına oranla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu sıklık benzer özellik taşıyan fakat hidrasyon uygulanmamış diğer hasta grupları ile de karşılaştırılmış ve KMN insidansı yine hidrasyon grubunda düşük bulunmuştur.^(30,74,83) Bu sonuçlar izotonik NaCl, furosemid, mannitol veya düşük doz dopamin tedavilerinin karşılaştırıldığı ve zorlu diürezin bir faydasının gösterilemediği PRINCE çalışması ile desteklenmiştir.⁽⁷⁹⁾ Mannitol ve furosemid'in faydalarının olmaması olumsuz renal etkileri ile açıklanabilir. Mannitol; aktif osmotik diüreti indükler ve bu da renal oksijen tüketimini artırır, ayrıca potent bir vasokonstriktördür. Furosemid ise hipovolemiye neden olur ve kontrast maddenin neden olduğu tübüler hasarlanmayı artırır.⁽⁷⁹⁾

Hangi infüzyon rejiminin üstün olduğunu gösteren de birçok çalışma yapılmıştır.%0.45 ile %0,9'luk NaCl infüzyonlarının karşılaştırıldığı 1620 hastanın alındığı bir çalışmada KMN insidansı izotonik NaCl grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.⁽⁶¹⁾

Sodyum Bikarbonat

KMN gelişiminde kilit rol oynayan serbest oksijen radikallerinin oluşumu, idrar gibi asidik ortamlarda kolaylaşmakta ve yüksek pH değerlerinde inhibe olmaktadır.^(84,85) Renal tübüler sıvının bikarbonat ile alkalizasyonunun serbest radikallere bağlı hasarı azaltabileceği gösterilmiştir.⁽⁸⁶⁾ Molar sodyum bikarbonat; idrarda alkali bir ortam oluşturarak direkt toksik etki ile nekroza giden renal tübüler hücrelerin oluşturduğu asit ortamı kırarak; serbest oksijen radikali oluşumunu engeller. Böbrek yetmezliği gibi renal bikarbonat kaybının arttığı durumlarda endikasyonu vardır. Bu endikasyon çerçevesinde molar sodyum bikarbonat çözeltisinin intravenöz kısa süreli veya uzun süreli infüzyon veya işlemiden hemen önce intravenöz puşe olarak verilmesinin yararını gösteren prospektif randomize çalışmalar bulunmaktadır.

Yapılan iki ayrı çalışmada iskemiye⁽⁸⁶⁾ ve doksarubisine ⁽⁸⁷⁾ bağlı akut böbrek yetmezliğinin engellenmesinde sodyum bikarbonatın, sodyum klorüre oranla daha koruyucu olduğu gözlemlenmiştir. Sodyum bikarbonat ile idrar alkalizasyonu, kemoterapi uygulanan hastalarda ürik asit nefropatisinin engellenmesinde uzun yıllardır güvenle uygulanmaktadır. Bu bilgilerden yola çıkarak, Merten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; tek başına serum fizyolojik infüzyonu ve sodyum bikarbonat infüzyonu karşılaştırılmış; serum fizyolojik infüzyonu yapılan grupta radyokontrast madde nefropatisi oranı %13.6; sodyum bikarbonat infüzyonu yapılan grupta %1.7 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlardan sonra çalışma serum fizyolojik infüzyonuna devam etmenin doğuracağı etik kaygılardan dolayı sonlandırılmış ve hastalar sadece sodyum bikarbonat infüzyonunun uygulandığı takip koluna alınmıştır.⁽⁷³⁾ Bu çalışmalar sonrasında KMN engellenmesinde sodyum bikarbonat kullanımı yaygınlaşmış ve bu konuda başka çalışmalar tasarlanmıştır. Yine bu çalışmalar göz önüne alınarak Özcan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sodyum bikarbonat infüzyonu ile serum fizyolojik infüzyonu ve serum fizyolojik+N-astil sistein karşılaştırılmış; radyokontrast madde nefropatisi serum fizyolojik infüzyonu (%13,5) ve serum fizyolojik infüzyonu+N-astil sistein(%12,5) grubuna göre bikarbonat infüzyonu yapılan grupta daha az (%4,5) gözlenmiştir.⁽⁸⁸⁾ REINFORCE çalışmasında sodyum bikarbonat ve serum fizyolojik

infüzyonunun etkinliği benzer bulunmuştur.⁽⁸⁹⁾ Akira Tamara ve arkadaşlarının elektif koroner angiografiye giden orta düzeyde böbrek yetmezliği bulunan 144 hastada yaptığı bir çalışmada; hastaların yarısına serum fizyolojik infüzyonu, yarısına ise serum fizyolojik infüzyonu+işlemden hemen önce IV puşe 20 meq molar sodyum bikarbonat verilmiş; bikarbonat verilen grupta kontrast madde nefropatisi %1,4 görülürken sadece serum fizyolojik infüzyonu yapılan grupta %12.5 olarak izlenmiştir.⁽⁹⁰⁾ Yine bikarbonat ve serum fizyolojik ile hidrasyonu karşılaştıran 19 klinik çalışmayı içeren bir metaanalizde bikarbonat infüzyonunun standart infüzyona göre anlamlı olarak KMN'den korumada üstün olduğu saptanmıştır.⁽⁹¹⁾ Yakın zamanda Koiman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1 saatlik sodyum bikarbonat infüzyonu ile standart serum fizyolojik ile hidrasyon tedavisi karşılaştırılmış, işlem sonrası serum kreatinin artışı değerlendirilmiştir. Kısa süreli sodyum bikarbonat infüzyonu alan grubun standart hidrasyonla karşılaştırılınca noninferior ($p<0,001$) olduğu saptanmış ve böylelikle uygulanan stratejinin standart hidrasyona göre daha maliyet etkin olduğu gösterilmiştir. ($p<0,001$)⁽⁹²⁾

N-Asetil Sistein

NAC; serbest oksijen radikallerini etkisiz hale getirerek dokuları direkt oksidatif hasardan korur.⁽⁹³⁻⁹⁵⁾ Ayrıca NO ile birleşerek NO'dan daha kararlı ve potent bir vazodilatör olan S-nitrosothiol'ü oluşturur ve böylelikle renal medulla perfüzyonunun arttırılmasında önemli bir etkiye sahiptir. NAC bu yollar üzerinden etki göstererek önemli hemodinamik etkilere sahiptir.^(96,97) Bu nedenle NAC ile de birçok çalışma yapılmış ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar daha sonra sistematik olarak gözden geçirildiğinde NAC tedavisinin düşük riskli hastalarda faydasız, yüksek riskli hastalarda ise olumlu etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir.⁽⁹⁸⁾

Statinler

Yüksek doz statin ile düşük doz statin ve plasebonun karşılaştırıldığı 9 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde ,yüksek doz statin tedavisinin(rosuvastatin ve atorvastatin) KMN'den korumada düşük doz statine ve plaseboya göre anlamlı olarak üstün olduğu saptanmıştır. Ek olarak yüksek rosuvastatin ve atorvastatinin etkisi, KMN'den korumada benzer bulunmuştur.⁽⁹⁹⁾

Yüksek doz atorvastatin tedavisinin plasebo ve düşük dozu ile karşılaştırıldığı 9 randomize kontrollü çalışmayı içeren başka bir metaanalizde yine KMN'den korunmada yüksek doz statin tedavisinin etkin ve daha iyi olduğu saptanmıştır.⁽¹²⁵⁾ Bu nedenle ESC 2014 Revaskülarizasyon Kılavuzu 2a endikasyon B kanıt düzeyi ile kısa süreli yüksek doz statin tedavisinin KMN'den korunmada tavsiye etmektedir.⁽⁷⁷⁾

Yüksek Volüm Zorlu Diürez İle Eşleştirilmiş Hidrasyon

Yüksek volüm zorlu diürez; işlem öncesi 30 dk içinde 250 ml serum fizyolojik bolus infüzyonunu takiben 0,25-0,50 mg/kg furosemid verildiği ve ardından daha önce programlanmış bir sistem ile işlem sonrası idrar çıkışına göre serum fizyolojik infüzyonunun ayarlandığı ve 4 saat kadar devam edildiği bir uygulamadır. Hidrasyonla eşleştirilmiş zorlu diürezin standart hidrasyon ile karşılaştırıldığı 3 büyük çalışmanın ve 586 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde, zorlu diürezin; KMN, major kardiyovasküler olaylar ve hemodiyaliz ihtiyacını anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.⁽¹⁰¹⁾

Diğer Tedaviler

KMN'yi engellemede fenoldopam⁽¹⁰²⁻¹⁰⁸⁾, düşük doz dopamin⁽¹⁰⁹⁻¹¹²⁾, adenozin antagonistleri,⁽¹¹³⁾ verapamil-diltiazem⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾ gibi ajanlarla da çeşitli çalışma dizaynları oluşturulmuş, birçoğunda plaseboya üstünlük sağlanamamış veya tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.

Profilaktik Hemodiyaliz

Kontrast madde nefropatisi için yüksek risk taşıyan ileri seviyede kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kontrast maddenin vücuttan kolay atılımını sağlamak için hemodiyaliz ve hemofiltrasyon denenmiştir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi iyot ve gadolinyum bazlı kontrast maddenin vücuttan temizlenmesinde güvenle kullanılır. Hemodiyaliz kontrast maddeyi etkin bir biçimde arındırabilmesine karşın kontrast madde uygulandıktan sonra HD uygulanmasının KMN'den korunmada herhangi bir etkinliği gösterilememiş^(117,118) olup yine girişimsel bir tedavi olan perkütan koroner girişim sırasında bilateral renal arterlere katater yardımı ile fenoldopam infüzyonu yapmak, KMN gelişimini engelleme açısından olumlu etkilere sahip olsa da günlük pratikte kullanımı mümkün görünmemektedir.⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾

Negatif Çalışmalar

20 Şubat 2017 de Estelle C Nijssen ve arkadaşlarının yaptığı çok yeni bir çalışmada hiç intravenöz hidrasyon verilmemesi ile standart intravenöz hidrasyon tedavisi karşılaştırılmış; profilaksi grubuna 328, hiç profilaksi verilmemesi grubuna 332 hasta alınmış; hastalar 2-6 gün kreatinin değeri bakılarak KMN gelişimi açısından takip edilmiştir. Her iki grupta da toplam 8 kişide KMN saptanmış ancak gruplar arasında fark bulunamamıştır. Bu da hiç profilaksi verilmemesinin daha maliyet etkili olduğunu göstermiştir.⁽¹²²⁾

Şubat 2018 de yapılan bir randomize kontrollü çalışmada (PRESERVE Trial) renal komplikasyon yönünden yüksek riskli 4993 hasta çalışmaya dahil edilmiş, ‘intention to treat’ analizi kullanılarak hastalar standart serum fizyolojik ile hidrasyon tedavisi, sodyum bikarbonat infüzyon tedavisi, 5 günlük N-Asetil sistein tedavisi ve plasebo kollarına ayrılmıştır. 2 li faktoriyel dizayn kullanılarak analizler yapılmış; standart hidrasyon ile bikarbonat kendi arasında ve N-Asetil sistein ile plasebo kendi arasında tüm nedenli ölüm, hemodializ gereksinimi ve 90 günlük kreatinin düzeylerinde bazale göre ısrarcı %50 den fazla artış yönünden karşılaştırılmışlardır. Hiçbir stratejinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir.⁽¹²³⁾

Tüm bu çalışmalar göz önünde bulundurularak günümüzde hala KMN den korunmada standart bir yaklaşım olmadığı açıkça görülmektedir. 2011 yılındaki Myokardial Revaskülarizasyon Kılavuzunda KMN’den korunmada renal komplikasyonlar yönünden yüksek riskli hastalarda SINIF 2b endikasyonla bikarbonat infüzyon tedavisi tavsiye edilmekteydi. Ancak bu dönemden sonra yapılan çalışma ve metaanalizlerde bikarbonat infüzyon stratejisinin standart hidrasyona üstünlüğüyle ilgili sonuçlar çelişkili olup standart tedavi yerine* önerilmemektedir. 2014 Myokardial Revaskülarizasyon Kılavuzunda kontrast madde nefropatisinden korunmada SINIF 1/A tedavi önerisi ile standart hidrasyon tedavisi tavsiye edilmektedir. Ancak standart serum fizyolojik ile hidrasyona ek olarak uygulanabilecek tedaviler hakkında herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Bu nedenle günümüzde hala, standart serum fizyolojik infüzyon tedavisine ek olarak IV bikarbonat ve NAC uygulamaları hekim tercihi göre yapılmaktadır. Yaptığımız çalışmanın amacı; standart tedaviye ek olarak uygulanan, anjiyografik işlem başında kontrast madde

kullanımından hemen önce yapılan IV puşe sodyum bikarbonat tedavisinin kontrast madde nefropatisinden korunmada etkisini araştırmaktır.

2.10-KMN'nin tedavisi:

Temel tedavi yaklaşımı yeterli hidrasyondur. (6-12 saat boyunca 100-150 ml/saat SF infüzyonu). Uygun sıvı miktarı verildiği halde idrar çıkışı sağlanamıyorsa furosemid 20-80 mg damar yolunda verilebilir. Hidrasyon ve farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen olgularda HD gerekebilir.

3-MATERYAL VE METOD

Kontrast nefropatisinden korunmada Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji kliniğinde 2 tedavi modalitesi uygulanmaktadır. Bunların biri 'standart tedavi' olarak adlandırılan, hastanın kalp yetmezliği durumuna (LVEF<%40 ise 0,5 mg/kg/saat; LVEF>%40 ise 1 mg/kg/saat inf) göre doz ayarlaması yapılan salin infüzyon uygulamasıdır ve standart tedavi olarak adlandırılır. Diğeri ise standart tedaviye ek olarak angiografik işlemde kontrast madde vermeden hemen önce IV yapılan 2 ampul bikarbonat uygulamasıdır ve çalışmamızda bikarbonat grubu olarak adlandırılmıştır. Koroner anjiyografiden hemen önce 2 ampul intravenöz bikarbonat, kreatinin değeri 1,2 ve üzerinde olan hastalarda referans çalışmalar dikkate alınarak hekim tercihine göre yapılmaktadır.

DEUTF kardiyoloji kliniğine koroner anjiyografi yapılmak üzere yatışı verilen her hastanın rutin olarak böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin, elektrolit), hemogram ve tiroid fonksiyon testleri görülmektedir. Bunun nedeni koroner anjiyografi sırasında kullanılan kontrast maddelerin yukarıda ayrıntılı açıklandığı üzere kronik böbrek yetmezliği olan hastalar başta olmak üzere belirli gruplarda KMN oluşturabilme; tirotoksikozu neden olabilme gibi yan etkilerinin bulunmasıdır. Kreatinin değeri 1,2 mg/dl ve üzerinde olan hastalara işlemden 12 saat önce rutin tedavi olan serum fizyolojik tedavisi hastanın kalp yetmezliği ve vücut ağırlığına uygun şekilde başlanır ve koroner anjiyografi işlemi sonrası 12 saat daha devam ettirilir. Ayrıca işlem sonrası 24. Saatte KBY'si olsun veya olmasın her hastadan kontrol böbrek fonksiyon testi KMN'yi belirlemek amaçlı rutin olarak bakılmaktadır. KBY'si olan her hasta da kliniğimizce 48 saat böbrek fonksiyon testleri ve vital bulgular ile rutin olarak takip edilmektedir.

Koroner anjiyografi yapılan her hastanın adı-soyadı-dosya numarası-işlemin acil işlem mi elektif işlem mi olup olmadığı(primer koroner anjiyografi veya elektif koroner anjiyografi

notu vb gibi), anjiyografideki koroner damarların plak-rüptür-anevrizma vb. mevcut durumu, hastaya uygulanan tedavi işlemi(stent-balon anjioplasti-trombüs aspirasyonu vb.), işlem sırasında hastaya uygulanan her türlü tıbbi tedavi ve işlem sonrası devam edilecek tıbbi tedavi ve verilen kontrast miktarı rutin olarak Probel Sisteminde ‘ameliyathane notu’ başlığı altına kayıt edilmektedir.

01.01.2014 ile 01.01.2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı’na başvuran elektif anjiyografik işlem yapılan (KAG, PCI, TAVİ, periferik anjiyografi), 200 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar Probel Sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. 18-90 yaş arası, kreatinin değeri $\geq 1,2$ mg/dl ve $GFH \leq 60$ ml/dk/1.73 m² olan ve daha önce hemodiyaliz almamış olan elektif anjiyografik prosedür uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kreatinin değeri $< 1,2$ mg/dl ($GFR > 60$ ml/dk/1.73 m²) olan, daha önce HD alan hastalar ve gebeler çalışmadan dışlanmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır.

Hastalar; bikorbonat tedavi grubu ve standart tedavi grubu olarak 2 gruba ayrılmışlardır. Bikarbonat grubu (Grup A, n=100); standart tedaviye ek olarak işlem başında kontrast madde vermeden hemen önce IV bolus 2 ampul (20 meq) %8,4 lük sodyum bikarbonat uygulaması yapılan hastalar olarak tanımlanmıştır. Standart tedavi grubu (Grup B, n=100); işlemden en az 12 saat önce serum fizyolojik infüzyonu uygulaması yapılabilen ve işlem sonrası da 12 saat serum fizyolojik infüzyonuna devam edilen hastalar olarak tanımlanmıştır. Serum fizyolojik infüzyon protokolü; 1 ml/kg/saat ($LVEF < \%40$ olan hastalarda 0,5 ml/kg/saat) %0.9’luk sodyum klorür infüzyonu olarak tanımlanmıştır. 80 kg üzerindeki hastalar için infüzyon hızı 80 ml/saat ($LVEF < \%40$ olanlarda 40 ml/saat) olarak sınırlandırılmıştır.

Kontrast madde olarak; düşük osmolariteli bir kontrast madde olan İopromid (Ultravist 370, Bayer healthcare, Pharmaceuticals Inc. Wayne, NJ 07470. Mfd in Germany) kullanılmıştır.

Serum kreatinin değerleri ve GFR, anjiyografik işlem öncesinde, işlemden 24 saat sonra ve 48 saat sonrasında değerlendirilmiştir. Çalışmamızda alınan serum kreatinin, biyokimya laboratuvarında Jaffe metodu ile hesaplanmaktadır. Jaffe metodu; alkali ortamda pikrik asit ile kreatininin reaksiyona girerek sarı-turuncu renkli kompleks oluşturması ve bunun kalorimetrik ölçümüdür. GFH ise; e-GFR(estimated-GFR; tahmini glomerüler filtrasyon hızı) olarak hesaplanmaktadır. e-GFR; hastanın serum kreatinin seviyesi yaşı,

cinsiyeti ve ırkı baz alınarak matematiksel olarak hesaplanan ortalama glomerüler filtrasyon hızıdır.

Tahmini KMN riski, Mehran ve arkadaşları tarafından oluşturulan risk skoruna göre hesaplanmıştır.⁽²⁹⁾ Hastalar Mehran risk skoruna göre 4 gruba ayrılmıştır; grup 1 risk skoru ≤ 5 (CIN riski %7.5, HD riski %0.04), grup 2 risk skoru 6-10 (CIN riski %14.0; HD riski %0.12), grup 3 risk skoru 11-16 (CIN riski %26.1; HD riski %1.09), grup 4 risk skoru >16 (CIN riski %57.3; HD riski %12.6) olarak tanımlanmıştır.

Birincil son noktalar; kontrast madde nefropatisi gelişimi ve kontrast madde alımını takiben HD gereksinimine neden olan akut böbrek yetmezliğidir. KMN; kontrast madde uygulamasını takiben ilk 48 saat içinde serum kreatinin seviyesinde 0,5 mg/dl veya bazale göre serum kreatininde %25 artış gelişmesi olarak tanımlanmıştır.

İkincil son noktalar ise MACE veya kardiyovasküler olay nedenli hastaneye yatış ve tüm nedenli ölümdür. MACE; serebrovasküler olay, myokart infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm olarak tanımlanmıştır. İkincil son noktaları saptamak için, Probel veri sisteminden hasta ve yakınlarının telefon numaralarına ulaşılarak tek tek aranmış, bikarbonat grubunda 12 kişiye standart tedavi grubunda 16 kişiye ulaşılamamıştır. Ortalama takip süresi 13.22 ± 10.67 ay olarak belirlenmiştir.

Bağımlı Değişken

Kontrast nefropatisi varlığı: Anjiyografi işleminden 24-48 saat sonra ölçülen kreatinin değerinde 0.5 mg/dL üzeri ya da bazal kreatinin değerine göre %25 ve üzerinde artış olması

HD ihtiyacı gelişmesi: Kontrast madde alımından sonra hastanın anürik olması; SF ve furosemid tedavisine yanıt vermemesi ve kan gazında metabolik asidoz gelişmesi ve buna bağlı nefroloji konsültasyonu ile HD ihtiyacı tanısı konan hastalar

MACE: Kardiyovasküler ölüm, stroke ve miyokart infarktüsü olarak tanımlanmıştır.

Bağımsız Değişkenler

Yaş ve cinsiyet gibi bağımsız değişkenler yanında araştırmamızda, daha önceden var olan böbrek yetmezliği, diyabet varlığı, kalp yetmezliği varlığı, kontrast madde miktarı da değerlendirilecektir.

Böbrek yetmezliği: Kreatinin değeri 1,2 mg/dl ve üzerinde ($GFH \leq 60$ ml/dk/1.73 m²) kronik böbrek yetmezliği olarak tanımlanmıştır. Evre 3b böbrek yetmezliği ($GFH = 30-44$ ml/dk/1.73 m²), Evre 4 böbrek yetmezliği ($GFH = 15-29$ ml/dk/1.73 m²) orta-ağır böbrek yetmezliği grubu olarak tanımlanmıştır. (KDIGO REHBERİ).⁽⁵⁾

Akut Koroner Sendrom: Çalışmaya ayrıca akut koroner sendromlu hastalar da alınmıştır. Çalışmada AKS; non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ve unstabil anjina olarak tanımlanmış, bu hastalardan da sadece koroner anjiyografik işlem öncesi standart infüzyon protokolü uygulanabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Diyabetes mellitus: Daha önce DM tanısı olan ve ilaç kullanan veya daha önce tanı konulmamış hastalarda rutin bakılan kan biyokimya değerleri sırasında açlık kan şekeri 126 mg/dl ve üzerinde saptanan (en az 8 saat açlık ve venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile) hastalar olarak belirlenmiştir.⁽¹²⁴⁾

Kalp yetmezliği: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine KAG yapılması amaçlı yatan her hastanın rutin ekokardiyografisi yapılmakta olup tarafımızca sadece sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40 altında olan hastalar kalp yetmezliği olarak değerlendirilmiştir.

Kontrast madde miktarı: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde koroner angiografi sırasında hastalarda kullanılan kontrast maddeler İodixanol (Visipaque®) ve İopromide'dir (Ultravist®). İodixanol; noniyonik isoosmolar dimer olup idrarla atılımı daha kolay bir kontrast maddedir. İopromide ise noniyonik hiposmolar monomerik bir kontrast maddedir ve maliyetinin düşük olması nedeniyle rutinde daha sıklıkla kullanılır. Ultravist® bir (1) flakon 100 mililitre olup işlem sonunda koroner anjiyografi teknikeri tarafından kullanılan miktar koroner anjiyografi rapor formuna rutin kayıt edilmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda İopromide (Ultravist®) kullanılmıştır.

ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 18-90 yaş
- Kreatinin değeri $\geq 1,2$ mg/dl ve $GFH \leq 60$ ml/dk/1.73 m² olan hastalar
- Hemodiyaliz almamış olan hastalar

ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Hemodiyalize giren hastalar
- Kreatinin <1,2 mg/dl ve GFH>60 ml/dk/1.73 m² olan hastalar
- Gebeler

4-İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 programı kullanılacaktır. Tamura ve ark'ın araştırmasında 2 ampul puşe bikarbonat uygulanan grupta kontrast ilişkili nefropati riski, bikarbonat uygulanmamış gruba göre %89 azalmıştır. Buna göre bu araştırmaya alınması gereken en az örnek büyüklüğü %95 güven düzeyi, %80 güçle, girişim ve kontrol grup oranları 1'e 1 olarak alındığında, her bir grupta en az 60 kişidir (Open Epi V 3.01). Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin sürekli olanları ortalama ve standart sapmayla, kategorik olanlar yüzdeyle gösterilecektir. Girişim ve kontrol grupları bağımlı değişkenlerin bağımsız değişkenlerin varlığına göre farklılığının anlamlılığı tek değişkenli çözümlemelerle karşılaştırılacaktır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasına ki-kare testi, ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlandığında iki ortalama arası farkın önemlilik testi, parametrik koşullar sağlanmadığında Mann Whitney-U testi kullanılacaktır. Girişim ve kontrol grubunda yer almaya göre bağımlı değişkenin varlığının göreceli riski ve %95 güven aralığı hesaplanacaktır. Göreceli risk tekli çözümlemede anlamlı bulunan bağımsız değişkenlere göre düzeltililecektir. Tek değişkenli çözümlemede anlamlı bulunan bağımsız değişken sayısının 1'den fazla olması durumunda düzeltilmiş çözümleme için lojistik regresyon çözümlemesi kullanılabilir. P değeri 0.05'in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

5-BULGULAR

5.1-DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERE AİT BULGULAR

Çalışmaya 200 hasta dâhil edildi. Hastalar bikarbonat tedavi grubu (Grup A; n=100) ile bikarbonat almayan grup yani standart tedavi grubu (Grup B; n=100) olarak ayrıldı. Gruba dâhil edilen tüm hastalar standart olarak işlemden 12 saat önce hidrasyon alan ve işlemden sonra 12 saat daha hidrasyona devam edilen hastalardı. Hastaların 141'i (%70.5) erkek, 59'u (%29.5) kadındı ve erkeklerin %49.6'sı, kadınların %50.8'i bikarbonat aldı. Bikarbonat alan grubun ortalama yaşı 71.8 ± 10.7 , standart tedavi grubunun ortalama yaşı 72.2 ± 10.7 'di. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %47' sinde DM vardı, gruplar arasında DM sıklığı açısından fark yoktu. Bikarbonat alan grubun ortalama LVEF'si %45.0, almayan grubun %49.5'ti. Bikarbonat alan grupta %42.5 kalp yetmezliği hastası (LVEF<%40), bikarbonat almayan grupta ise %29.16 oranında kalp yetmezliği hastası (LVEF<%40) vardı. Anlamlı olarak standart tedavi grubuna göre alan grupta LVEF daha düşüktü ($p=0.023$). Ancak gruplar arasında kalp yetmezliği sıklığı açısından fark yoktu. Bikarbonat alan grupta 20 hastanın, bikarbonat almayan grupta 4 hastanın LVEF'sine sistemden ulaşamadı. Hastalar GFH'lerine göre değerlendirildiğinde Evre 3b ve Evre 4 böbrek yetmezliğine sahip hasta sayısı bikarbonat alan grupta %56, standart tedavi grubunda %57 idi. 2 grup arasında orta-ağır (Evre 3b) ve ağır böbrek yetmezliği (Evre 4) açısından fark yoktu. Bikarbonat alan gruptaki hastaların %42'si, standart tedavi grubundaki hastaların %36'sı hastaneye AKS ile yatırılmıştı ve istatistiksel olarak gruplar arası fark yoktu. Genel olarak değerlendirildiğinde 2 grup arasında istatistiksel olarak klinik özellikleri bakımından ortalama LVEF'si dışında fark yoktu. **Tablo 9** da hastaların klinik özellikleri tanımlanmıştır.

TABLO 9:Demografik ve Klinik Özellikler

Değişken	Grup A (n=100)	Grup B (n=100)	P değeri
Yaş	71.81±10.26	72.25±10.26	0.77
Erkek	70%	71%	0.87
Diyabetes mellitüs	53%	41%	0.089
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	45.03±13.63	49.51±12.55	0.023
Kalp yetmezliği(LVEF<%40)	42.5%	29.1%	0.065
Evre 3b veya Evre 4 KBY olanlar	56%	57%	0.88
AKS ile başvuran hastalar	42%	36%	0.38

Veriler, ortalama±SD veya hasta yüzdesi olarak verilmiştir.

DM; daha önce DM tanısı olan ve ilaç kullanan veya daha önce tanı konulmamış hastalarda rutin bakılan kan biyokimya değerleri sırasında açlık kan şekeri 126 mg/dl ve üzerinde saptanan (en az 8 saat açlık ve venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile) hastalar olarak belirlenmiştir.

AKS; çalışmaya sadece unstabil anjina ve Non-ST miyokart infarktüsü olan ve işlem öncesi 12 saat hidrasyon alan ve işlemden sonra da 12 saat hidrasyona devam edilen hastalar alınmıştır.

Evre 3b KBY: GFH=30-44 ml/dk/1.73 m², Evre 4 KBY: GFH=15-29 ml/dk/1.73 m²

Grup A=standart hidrasyon+anjyografi işleminden hemen önce intravenöz bolus sodyum bikarbonat(20 mEq) alanlar

Grup B=tek başına standart hidrasyon alanlar

5.2-BİYOKİMYASAL VE İŞLEMSEL ÖZELLİKLERE AİT BULGULAR

Çalışmada ortalama bazal serum kreatinin değeri; bikarbonat alan grupta 1,56±0.46 mg/dl, standart tedavi grubunda 1.58±0.52 mg/dl, işlem sonrası maximum kreatinin değeri Grup A’da ortalama 1.57±0.5, Grup B’de 1.69±0.7 idi. Bikarbonat uygulanan grubun

%71'inde, uygulanmayan grubun %57'sinde kreatinin düzeylerinde artış olmadı. Gruplar arası kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.039$). Kullanılan ortalama kontrast madde miktarı Grup A'da 108.9 ± 68.3 ml, Grup B'de 116.2 ± 70.4 ml idi. Bikarbonat grubuna alınan hastaların %16.0'sı grup 1'de, %50.0'si grup 2'de, %33.0'ü grup 3'te, %1.0 i grup 4'te idi. Standart tedavi alan grupta hastaların %9.0'u grup 1'de, %52.0'si grup 2'de, %38.0'i grup 3'te, %1.0'i grup 4'te idi. 2 grupta da hastaların büyük çoğunluğu grup 2 ve grup 3 de toplanmıştı (Bikarbonat alan grubun %83'ü, standart tedavi grubunun %90'ı). Bikarbonat alan grubun ortalama Mehran skoru 9.36 ± 3.65 , bikarbonat almayan grubunki ise 9.62 ± 3.42 idi. İstatistiksel olarak 2 grup arasında biyokimyasal ve işlemsel özellikleri bakımından fark yoktu. **Tablo 10** da hastaların biyokimyasal ve işlemsel özellikleri tanımlanmıştır.

TABLO 10: Biyokimyasal ve İşlemsel Verilere Ait Özellikler			
Değişken	Grup A (n=100)	Grup B (n=100)	P değeri
Kontrast madde miktarı	108.95±68.31	116.25±70.42	0.44
Mehran risk skoru(MRS)	9.36±3.65	9.62±3.42	0.57
Mehran risk grubu(%)			
Grup 1(MRS≤5)	16	9	0.503
Grup 2(MRS 6-10)	50	52	
Grup 3(MRS 11-16)	33	38	
Grup 4(MRS>16)	1	1	
Bazal kreatinin değeri (mg/dl)	1.56±0.46	1.58±0.52	0.82
Bazale göre kreatinin değişimi(%)	29	43	0.039
Bazal GFR(glomeruler filtrasyon rate)	42.27±11.60	42.35±11.45	0.99

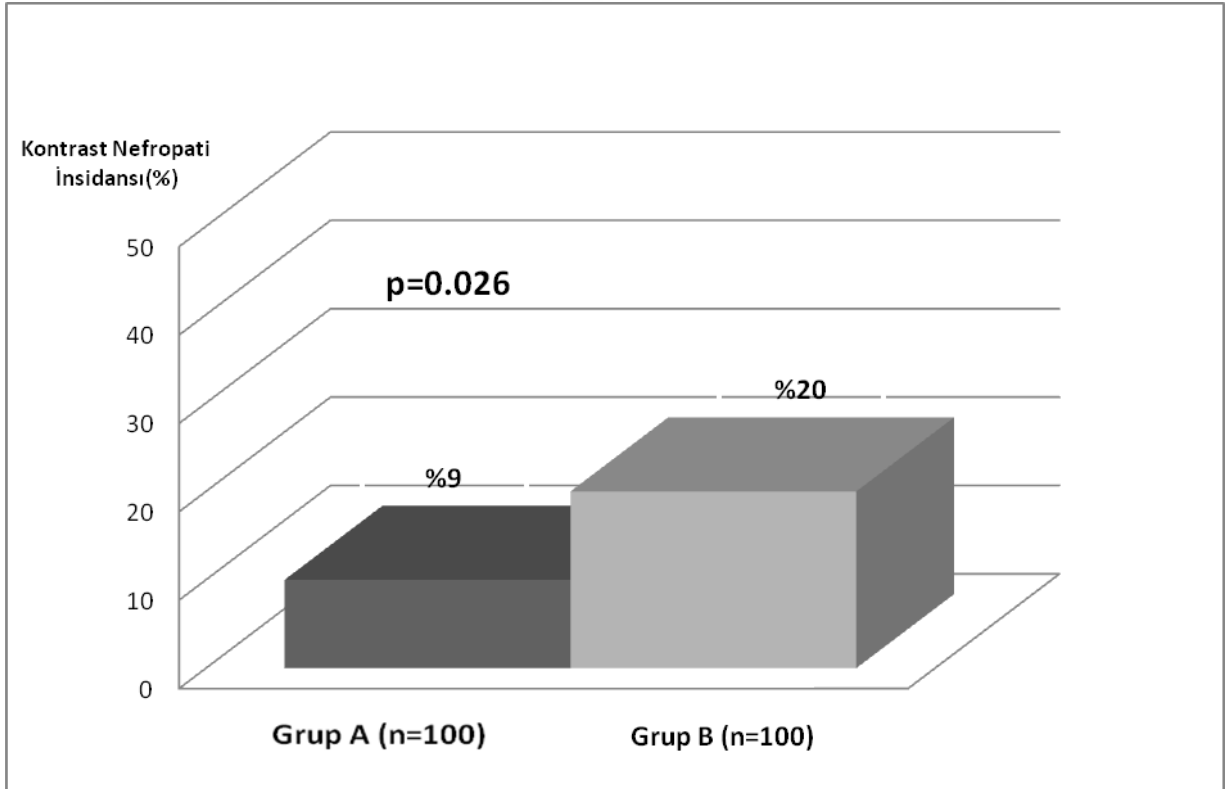
Veriler, ortalama±SD veya hasta yüzdesi olarak verilmiştir. Bazale göre kreatinin değişimi; ikinci gün kreatinin değerinin bazal kreatininden çıkarılması olarak tanımlanmıştır.

Grup A=standart hidrasyon+anjiyografi işleminden hemen önce intravenöz bolus sodyum bikarbonat(20 mEq) alanlar

Grup B=tek başına standart hidrasyon alanlar

5.3-BİRİNCİL SON NOKTALAR

Kontrast madde ilişkili nefropati gelişme riski, bikarbonat alan grupta almayan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (9 hasta [%9.0] vs 20 hasta [%20.0], ki-kare=3.9; p=0.026; Şekil 3). Bikarbonat alan grupta 1 hastada (%1) almayan grupta 4 hastada (%4) renal replasman tedavisi ihtiyacı saptandı. 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Fisher’ın kesin testi; p=0.17). HD alan hastaların tümünde DM vardı. Bikarbonat grubunda HD ihtiyacı olan hastanın bazal kreatinin 1,9 mg/dl, Mehran risk skoru 20, buna göre HD riski % 12.6 ve kullanılan opak miktarı komplike PCI olması nedeni 520 ml** idi. Bu hastanın takiplerinde HD ihtiyacının ortadan kalktığı ve daha sonra hiç HD ihtiyacı olmadığı saptandı.



ŞEKİL 3: Kontrast madde nefropatisi insidansı

Standart tedavi grubunda ise HD ihtiyacı olan 4 hastanın 3’ünün kreatinin değeri 2.0 mg/dl ve üzerindeydi. Bu hastaların birinde komplike PCI işlemi olması nedeni kullanılan kontrast madde miktarı 400 ml ve aynı hastanın Mehran risk skoru 18 idi. Bu hastanın sepsis ve ABY zemininde koroner anjiyografi sonrası 12. günde exitus olduğu öğrenildi. Diğer hastalarda kullanılan kontrast madde miktarları 50 ml, 100 ml ve 2 hastanın da Mehran risk skoru 6-11 arasındaydı. İki hastada da bu dönem sonrası uzun dönem takiplerinde kalıcı HD ihtiyacı geliştiği öğrenildi. Grup B’de HD ihtiyacı gelişen diğer hastanın ise kreatinin değeri

1,4 mg/dl, Mehran risk skoru 6-11 arasında ve kullanılan opak miktarı 170 ml idi. Bu hastanın takibinde HD ihtiyacı kalmadığı ancak taburculuğundan 23 gün sonra multilober pnömoni tanısı ile acil servise başvurduğu ve başvurunun 24. Saatinde eksitus olduğu öğrenildi. Bikarbonat alan grupta kreatinin değeri 2.0 mg/dl ve üzeri olan hastaların hiçbirinin HD ihtiyacı olmadı. Kreatinin değeri >2.0 mg/dl ve üzerinde olan bikarbonat alan sadece 1 hastada CIN gelişti ancak HD ihtiyacı olmadı. Bu hastanın 3. Günden sonra kreatinin değerinde progresif azalma gözlemlendi. Bikarbonat almayan grupta kreatinin değeri 2.0 mg/dl ve üzerinde olan 11 hasta vardı. 11 hasta içinden 3 hastada CIN gelişti ve CIN gelişen 3 hastanın da HD ihtiyacı oldu.

5.4-İKİNCİL SON NOKTALAR

Çalışmaya dahil edilen hasta ve yakınlarının telefon numaralarına sistemden uzun dönem takip amaçlı ulaşıldı. MACE, hastaneye kardiyak nedenli yatış ve hastanın hayatta olup olmadığı, hasta veya yakınları ile konuşularak öğrenildi. Ortalama takip süresi 24-36 ay arasında değişti. Bikarbonat alan grupta 16, almayan grupta 12 hasta ve yakınına ulaşılamamıştır. Birleşik MACE veya hastaneye kardiyak nedenli tekrar yatış oranları 2 grup arasında benzerdi (Grup A'da %39, Grup B'de %35.2; ki-kare=0.33; p=0.58). Bikarbonat alan grupta %21.4, standart tedavi grubunda %18.2 kardiyak nedenli ölüm gözlemlendi. 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (ki kare=0.28; p=0.59). **Tablo 11'** de birincil ve ikincil son noktalar gösterilmiştir.

TABLO 11 : Birincil ve İkincil Son Noktalar			
Sonuçlar	Grup A (n=100)	Grup B (n=100)	P değeri
Primer son noktalar			
Kontrast nefropatisi (%)	9.0	20.0	0.026
Hemodializ ihtiyacı (%)	1	4	0.174
Secunder son noktalar			
MACE veya kardiyak nedenli hastaneye yatış (%)	39.0	35.2	0.582
Tüm nedenli ölüm(%)	21.4	18.2	0.590

MACE; kardiyovasküler ölüm, stroke ve miyokart infarktüsü. Grup A'da 16 hastanın, Grup B'de 12 hastanın secunder son noktalarına ulaşılamamıştır.

Grup A=standart hidrasyon+anjyografi işleminden hemen önce intravenöz bolus sodyum bikarbonat (20 mEq) alanlar

Grup B=tek başına standart hidrasyon alanlar

6-TARTIŞMA

Bu çalışma; son zamanlarda yapılan çalışmalarla, kontrast ilişkili nefropatiden korunmada değişik tedavi stratejilerinin birbirine üstün olmadığı, hatta yapılan bazı çalışmalarda hidrasyon vermekle vermemek arasında da fark saptanmadığı bir dönemde, daha önce yapılan ve anlamlılık saptanan, işlemden hemen önce uygulanan IV bolus bikarbonat profilaksisinin elektif anjiyografik işleme alınan ve orta-ağır böbrek yetmezliği bulunan hastalarda standart tedaviye göre kontrast ilişkili nefropatiden korunmada üstün olup olmadığını test etmek amaçlı yapılmıştır. KMN dan korunmada hala günümüzde efektif bir yöntem olmayıp bu alanda tartışmalar devam etmektedir. Daha önce yapılan bikarbonat çalışmaları infüzyon şeklinde olup bu çalışmaya benzer literatürde sadece bir çalışma daha vardır ve IV bolus bikarbonatın etkisi de bu alanda net olarak bilinmemektedir.

Daha önce yapılan bazı randomize çalışmalar, bikarbonat infüzyonunun elektif koroner anjiyografi ve periferik işlemlere giden hastalarda salin infüzyonuna göre anlamlı olarak koruyucu olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, kontrast ilişkili nefropatiden korunmada yapılan bikarbonat çalışmalarının ilklerinden olan Merten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; tek başına salin infüzyonu ve molar sodyum bikarbonat infüzyonu karşılaştırılmış; salin infüzyonu yapılan grupta radyokontrast madde nefropatisi oranı %13.6; molar sodyum bikarbonat infüzyonu yapılan grupta %1.7 oranında saptanmış, bikarbonat infüzyonunun anlamlı olarak KMN'yi engellemede daha iyi olduğu görülmüştür.⁽⁷³⁾ Yine bunlardan bir tanesi DEUTF Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Emin Evren Özcan ve ark. tarafından yapılmış, molar sodyum bikarbonat infüzyonu, serum fizyolojik infüzyonu ve serum fizyolojik+IV N-asetil sistein prospektif olarak karşılaştırılmış; buna göre kontrast madde nefropatisi; serum fizyolojik (%13,5) ve serum fizyolojik+N-asetil sistein (%12,5) gruplarına göre, bikarbonat infüzyonu yapılan grupta anlamlı olarak daha az (%4,5) gözlenmiştir.⁽⁸⁸⁾ Bundan sonra ise bikarbonatın verilme şekline ilişkin çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesi ve yaptığımız çalışmaya da temel oluşturan çalışma 2009 yılında Akira Tamura ve arkadaşlarının, elektif koroner anjiyografiye giden orta düzeyde böbrek yetmezliği bulunan 144 hastada yaptığı prospektif araştırmadır. Hastaların yarısına serum fizyolojik infüzyonu, yarısına ise serum fizyolojik infüzyonu+işlemden hemen önce intravenöz puşe 20 meq molar sodyum bikarbonat verilmiş; bikarbonat verilen grupta kontrast madde nefropatisi %1,4 görülürken sadece serum fizyolojik infüzyonu yapılan grupta %12.5

olarak izlenmiştir.⁽⁹⁰⁾ Ancak bundan sonra yapılan metaanalizler ve son zamanlarda yayınlanan büyük hasta ölçekli randomize çok uluslu çalışmalarda (PRESERVE çalışması) elektif koroner anjiyografi veya periferik işlemlere giden hastalarda kontrast ilişkili nefropatiden korunmada bikarbonat infüzyonu ile standart sodyum klorür infüzyonu; oral N-asetil sistein veya plasebo karşılaştırıldığında gruplar arasında birbirine üstün sayılabilecek anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.⁽¹²⁷⁾ Bu nedenle kontrast nefropatisinden korunma günümüzde hala tartışmalıdır ve araştırılması gereken bir konudur.

Akira Tamura ve ark. yaptığı çalışma da bikarbonat alan grubun ortalama kreatinin değeri 1.36 ± 0.18 'di. Sadece hafif-orta düzeyde böbrek yetmezliği bulunan hastaları içermektedir.⁽⁹⁰⁾ Biz bu çalışmada anjiyografi işlemine giden sadece hafif-orta düzeyli böbrek hastalığını değil, orta-ağır* ve ağır böbrek yetmezliği de bulunan (tüm hastaların $GFR \leq 60$ ml/dk/1.73 m²) hastaları da dahil ederek standart olarak uygulanan serum fizyolojik infüzyonuna eklenen, işlemten hemen önce yapılan bolus bikarbonatın, standart tedaviye göre kontrast nefropatisinden korunmada üstün olup olmadığını araştırdık ve analizlerin sonunda bu uygulamanın bu hasta grubunda da standart serum fizyolojik infüzyonuna anlamlı olarak üstün olduğunu saptadık. Bu çalışmada bikarbonat alan grupta ortalama kreatinin değeri 1.56 ± 0.46 mg/dl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların bikarbonat grubunda %56'sı, bikarbonat almayan grupta ise %57'si Evre 3b (orta-ağır) veya evre 4 (ağır derece) böbrek yetmezliğine sahipti. Kreatinin değeri 2 mg/dl ve üzerinde olan hastalardan, bikarbonat alan gruptaki 15 hastadan sadece 1 hastada CIN gözlenirken, bikarbonat almayan gruptan 11 hasta arasında 3 hastada CIN ve aynı hastalarda HD ihtiyacı gözlenmiştir. Yeterli hasta sayısı olmaması nedeni istatistiksel olarak değerlendirilemese de, bu durum IV puşe bikarbonatın orta-ağır ve ağır derece böbrek yetmezliği bulunan hastalarda da sayısal olarak kontrast ilişkili nefropatiyi azaltmada dahi iyi olduğunu göstermektedir. Oysa Akira Tamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece hafif-orta böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dâhil edilmişti ve ortalama kreatinin değeri 1.37 ± 0.18 idi.⁽⁹⁰⁾ Yaptığımız çalışmada bikarbonat grubunda nefropati gelişen ve HD alan hastanın Mehran risk skoru 20 gibi yüksek bir değerdı ve hastanın PCI işleminin komplike olması nedeni 520 cc opak kullanılmıştı. Bu zaten beklenen bir sonuçu. Ancak bu dönemden sonra hastanın HD ihtiyacının ortadan kalktığı ve renal herhangi bir sorun yaşamadığı öğrenildi. Ancak bikarbonat almayan sadece standart hidrasyon tedavisi yapılan hastaların 2'sinde kalıcı HD ihtiyacı gelişmiştir. Bu hastaların özelliklerine bakıldığında 2 hastada da kullanılan opak madde miktarının tüm hasta popülasyonunda kullanılanına göre daha düşük düzeylerde (50 ml ve 100 ml) olduğu

saptandı. Çalışmaya katılan hastaların %85'i Mehran nefropati risk skoruna⁽⁶⁹⁾ göre 6-10 (düşük-orta; grup 2) ve 11-16 (orta-yüksek; grup 3) arasında bulunmaktaydı. Bu gruplarda beklenen kontrast ilişkili nefropati riski %14.0-26.1 arasında değişmektedir. Çalışmadaki bikarbonat almayan grupta da, beklendiği gibi, nefropati görülme riski %20.0 oranında izlenmiştir. Bikarbonat alan grup da ise bu oran %9.0 kadardır. Nefropati gelişme riskini arttıran bir diğer parametre ise kontrast madde miktarı olup miktar 100 ml üzerine çıktığında bu risk katlanarak artmaktadır. Akira Tamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu değer ortalama 82.1±40.4 ml gibi 100 ml'nin altında bir değerdir.⁽⁹⁰⁾ Bu çalışmada ise kullanılan kontrast maddenin miktarının tüm grupta ortalama değeri 112.60±82.31, bikarbonat alan grupta 108.95±68.31 ml olup bu hastalarda da kontrast ilişkili nefropatiyi engellemede bikarbonatın etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, bikarbonat alan grubun ortalama LVEF' si almayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük izlendi. Bikarbonat grubundaki hastaların %42.5'i bikarbonat almayan grupta ise %29.16'si LVEF'sine göre kalp yetmezliğine sahipti. Oysa Akira Tamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama LVEF bikarbonat verilen grupta %58.3 olarak saptanmıştı ve iki grup arasında fark yoktu.⁽⁹⁰⁾ Yaptığımız çalışmadaki bikarbonat alan gruptaki bu dezavantaja rağmen, standart tedaviye ek uygulanan bikarbonatın, sadece standart hidrasyon tedavisi alan hastalara göre, kontrast ilişkili nefropatiden korunmada üstün olduğu görülmüştür. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yine, bikarbonat alan grupta sayısal olarak DM'ü bulunan daha fazla hasta vardı. Akira Tamura ve ark. larının çalışmasında hastalar sadece 7 günlük advers olaylar açısından değerlendirilmişti.⁽⁹⁰⁾ Bu çalışmada ise çalışmaya en son dahil edilen hastadan en az 2 yıl sonra hasta ve yakınlarına telefon ile ulaşılarak, MACE veya hastaneye kardiyak nedenli yatış durumları ve hala hayatta olup olmadıkları değerlendirilmiştir. 2 grup arasında MACE veya hastaneye kardiyak nedenli yatış ve tüm nedenli ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yakın zamanda yapılan PRESERVE çalışması da hastaları benzer yönlerden değerlendirmiş ve anlamlı fark saptamamıştı.⁽¹²³⁾

Kontrast ilişkili nefropatinin mekanizması net olarak anlaşılmış değildir. Ancak bununla ilgili birçok hipotez vardır. Bunların bir tanesi; kontrast maddenin özellikle dış meduller kan akımında vizkositeyi arttırıp kan akımını azaltarak renal hemodinamiklere ve direkt olarak renal tübüler hücrelere toksik etki göstermesidir.^(125,126) Bir diğeri ise serbest oksijen radikalleridir. Azalan kan akımı artan hipoksi ve hiperosmolar stres ile hücrelerde renal hasara neden olan serbest oksijen radikalleri üretilir.^(127,128) İnsanda peroksit üretimine neden olan temel reaksiyon Haber-Weis reaksiyonudur⁽¹²⁹⁾ ve bunu tetikleyen en önemli etken

asidik ortamdır. İşte bu evrede kullanılan bikarbonat hidrojen ile birleşerek karbondioksit ve su molekülü oluşturmakta, hiperviskosite ve kan akım azlığı ile oluşan ortam asiditesini alkaliye çevirmektedir⁽¹³⁰⁾ ve bu mekanizma üzerinden kontrast ilişkili nefropati riskinin azalttığı düşünülmektedir.

Bikarbonat infüzyonu ile yapılan son çalışmalarda kontrast nefropatisinden korunmada standart serum fizyolojik infüzyonuna üstün çıkmamasının nedeni; vücudun asit-baz dengesindeki respiratuar ve renal sistemle yürütülen denge mekanizmasıdır. Vücudun bikarbonat etkisine infüzyon ile uzun süre maruz kalması kompensatuvar mekanizmaları çalıştırarak dengeyi kurmakta, bu da vücutta anlamlı bir serbest kullanılabilir bikarbonat artışı sağlamamaktadır. Ancak bikarbonat intravenöz puşe olarak kontrast madde alımının hemen öncesinde yapıldığında bu, vücuda henüz daha kompanse edilmemiş taze bikarbonat sağlamakta ve oluşan asit yükünü dengelediği düşünülmektedir. Böylelikle hızlı bir tamponizasyon görevi görür ve kontrast ilişkili nefropati riskini azaltır. Yakın zamanda Koiman ve arkadaşlarının⁽⁹²⁾ yaptığı bir çalışmada 1 saatlik sodyum bikarbonat infüzyonunun kontrast madde nefropatisinden koruma da standart hidrasyon tedavisine noninferior olduğu gösterilmiş olup bu hipotezi desteklemektedir. Tabi bu konuda daha fazla, yüksek hasta ölçekli, çok merkezli randomize prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7-ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Birincisi; retrospektif kohort çalışmasıydı, randomizasyon yapılmamıştı. Tek merkezli bir çalışmaydı ve bu bağlamda çok merkezli ve yüksek hasta yoğunluğunun bulunduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Populasyonun çoğunluğunu erkek cinsiyeti oluşturmaktaydı. Çalışmada 20 meq sodyum bikarbonat kullanılmıştır. Belki daha yüksek kontrast madde miktarı maruziyetinde sodyum bikarbonat IV puşe uygulamanın da dozunu arttırmak daha anlamlı olabilir. Bu nedenle optimal sodyum bikarbonat dozunu tespit etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Diğer bir kısıtlılık ise 2. Gün bakılan kreatinin seviyesi idi. Bazen kreatinin düzeyleri 48-72 saatte maksimum düzeyine ulaşmaktadır. Bu nedenle 48 saatte sonra kreatinin düzeyi yükselen hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olabilir.

8-SONUC

1950’li yıllarda ilk üretilen iyonik hiperosmolar kontrast maddelerden, 1994 yılında FDA tarafından onaylanan isoosmolar kontrast maddelere geçişle birlikte kontrast madde nefropatisi insidansında yarıya yarıya düşüş görülmüş ancak, kontrast madde nefropatisi hala günümüzde hastane nedeni akut böbrek yetmezliğinin ve buna bağlı hastane içi mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmiştir. KMN’yi azaltmaya yönelik uzun yıllardır çeşitli çalışmalar yapılmış, aynı moleküllerle yapılan farklı araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Son yapılan çalışmalar ışığında da hiçbir KMN’den korunma stratejisinin birbirine üstünlüğü sağlanamamıştır.

Bu bağlamda yaptığımız çalışmada; anjiyografik işlem başında kontrast madde kullanılmadan hemen önce yapılan standart hidrasyon tedavisine eklenen IV puşe bikarbonat uygulamasının özellikle renal komplikasyonlar yönünden yüksek riskli olan (orta ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan) ve diğer çalışmalara göre daha yüksek doz kontrast madde kullanılan hastalarda da sadece standart hidrasyon tedavisine göre anlamlı olarak daha iyi koruma sağladığı görülmüştür.

9-KAYNAKLAR

- 1-** Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:930-936.
- 2-** Morcos SK, Thomsen HS. Webb JAW and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media induced nephrotoxicity: A consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602-13.
- 3-** 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(6):1237-42.
- 4-** Brezis M, Epstein FH. A closer look at radiocontrast-induced nephropathy. *N Engl J Med*. 1989;320(3):179-81.
- 5-** KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7:1–59.
- 6-** Margolis G, Gal-Oz A, Letourneau-Shesaf S, et al. Acute kidney injury based on the KDIGO criteria among ST elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous intervention. *J Nephrol*. 2017: 10.1007/s40620-017-0461-3
- 7-** Messenger JC, Casserly IP. Advanced in contrast media and contrast injectors. *Cardiol Clin*. 2009;27:407-15
- 8-** Brinker J. What every cardiologist should know about intravascular contrast. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 5):S19–27. 68. Dawson PCD, Grainger R.
- 9-** Yang JS, Peng YR, Tsai SC, et al. The molecular mechanism of contrast-induced nephropathy (CIN) and its link to in vitro studies on iodinated contrast media (CM) *Biomedicine (Taipei)*. 2018;8(1):1: 10.1051/bmdcn/2018080101.
- 10-** Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med*. 1989 19;320(3):149-53.
- 11-** Salem DN, Findlay SR, Isner JM, et al. Comparison of histamine release effects of ionic and non-ionic radiographic contrast media. *Am J Med*. 1986;80(3):382-4.
- 12-** Cronin RE. Renal failure following radiologic procedures. *Am J Med Sci*. 1989 ;298(5):342-56.
- 13-** Porter GA. Contrast-associated nephropathy: presentation, pathophysiology and management. *Miner Electrolyte Metab*. 1994;20(4):232-43.

- 14-** Porter GA. Experimental contrast-associated nephropathy and its clinical implications. *Am J Cardiol.* 1990;66(14):18F-22F.
- 15-** Liistro F¹, Falsini G, Bolognese L. The clinical burden of contrast media-induced nephropathy. *Ital Heart J.* 2003;4(10):668-76.
- 16-** Rudnick MR, Tumlin JA. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 5:S3-9.
- 17-** Pannu N, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295: 2765-79.
- 18-** Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. 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.
- 19-** Jensen H, Doughty RW, Grant D, Myhre O. The effects of the iodinated X-ray contrast media iodixanol, iohexol, iopromide, and ioversol on the rat kidney epithelial cell line NRK52-E. *Ren Fail.* 2011;33: 426-33.
- 20-** Ko GJ, Bae SY, Hong YA, Pyo HJ, Kwon YJ. Radiocontrast-induced nephropathy is attenuated by autophagy through regulation of apoptosis and inflammation. *Hum Exp Toxicol.* 2016; 35: 724-36.
- 21-** Kolyada AY, Liangos O, Madias NE, Jaber BL. Protective effect of erythropoietin against radiocontrast-induced renal tubular epithelial cell injury. *Am J Nephrol.* 2008; 28: 203-9.
- 22-** He X, Yang J, Li L, et al. Atorvastatin protects against contrast-induced nephropathy via anti-apoptosis by the upregulation of Hsp27 in vivo and in vitro. *Mol Med Rep.* 2017; 15: 1963-72.
- 23-** Heinrich M, Scheer M, Heckmann M, et al. Reversibility and time-dependency of contrast medium induced inhibition of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) conversion in renal proximal tubular cells in vitro: comparison of a monomeric and a dimeric nonionic iodinated contrast medium. *Invest Radiol.* 2007; 42: 732-8.
- 24-** Sayarlioglu H, Okuyucu A, Bedir A, et al. Is there any role of epithelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of contrast nephropathy? *Ren Fail.* 2016; 38: 1249-55.
- 25-** Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S, et al. Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 321-8.
- 26-** Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int.* 2003; 64: 128-39.

- 27-** Yao L, Kolluru GK, Kevil CG, Zhang WW. Intravascular radiocontrast iodixanol increases permeability of proximal tubule epithelium: a possible mechanism of contrast-induced nephropathy. *Vasc Endovascular Surg*. 2013; 47: 632-8.
- 28-** Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515-9.
- 29-** Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *Am J Roentgenol* 2009; 192(6): 1544-9.
- 30-** 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(5):368-75.
- 31-** Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–64.
- 32-** Morcos SK, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602-13.
- 33-** Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
- 34-** Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
- 35-** Solomon R. Contrast- medium- induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-42.
- 36-** Ömer Toprak, Mustafa Cirit. A Review of Prevention Strategies for Radiocontrast Nephropathy. *Nefroloji Dergisi* 2004;13 (3) 111-116
- 37-** Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991; 338: 419-423
- 38-** Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician*. 2002;66(7):1229-34.
- 39-** Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation*. 2000;101(18):2172-7.
- 40-** Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1542-8.
- 41-** Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–64.

- 42- Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990; 89(5):615-20
- 43- Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N et al. CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006; 18: 42-58.
- 44- Ogi M. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35(2): 161-70.
- 45- Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vase Endovasc Surg* 2003; 25: 296-304.
- 46- Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker and the members of the Heart Failure Committee of European Society of Cardiology . The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Reference EHJ* (2016) 37 (27):2129-2200
- 47- 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(3):143-9.
- 48- Murphy SE, Barret BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-82
- 49- Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(1):49-58.
- 50- Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, ve ark. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi arasında ilişki var mıdır? *T Klin Tıp Bil Derg.* 2003; 23:104-7
- 51- Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, et al. High dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996; 200:119-122.
- 52- 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
- 53- Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991; 179:849-852.
- 54- Barret BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-178.
- 55- Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med.* 1989;86(6 Pt 1):649-52.

- 56-** Nozue T. Contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate ratio as a predictor of contrast-induced nephropathy developing after elective percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2009; 54(2): 214-20.
- 57-** Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am J Roentgenol* 2004; 183(6): 1673-89.
- 58-** MacNeill BD. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60(4): 458-61.
- 59-** Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13-9.
- 60-** Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, et al. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 426-31.
- 61-** 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(3):329-36.
- 62-** Gupta RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51(5): 521-6.
- 63-** Peach MJ, Dostal DE. The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 Suppl 4: 25-30.
- 64-** Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996; 18: 639-46
- 65-** Bassilios N, Mercadal L, Deray G. Immunoglobulin as a risk factor for contrast media nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1513-4.
- 66-** Detrenis, S. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8): 1542-50.
- 67-** McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183(2): 519-21.
- 68-** Scarpioni R, Cristinelli L, Quaretti P, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia and acute renal failure: isoosmolal nonionic contrast medium is not an absolute contraindication. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1083-4.

- 69-** Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9.
- 70-** Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature* 1975; 253(5490): 355-7.
- 71-** Okuniewski R. A comparison of the development of renal hypertension in male and female rats. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95(4): 445-51.
- 72-** Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 18-22.
- 77-** Stephan Windecker, Philippe Kolh, Fernando Alfonso and the members of the Revascularization Committee of European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2014 The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014 Oct 1;35(37):2541-619.
- 73-** Gregory J. Merten, MD; W. Patrick Burgess, MD, PhD; Lee V. Gray, MD; et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy With Sodium Bicarbonate A Randomized Controlled Trial *JAMA.* 2004;291(19):2328-2334.
- 74-** Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, et al. Reduction in renal function after renal arteriography and after renal artery angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24(2):156-60.
- 75-** Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001 Apr;52(4):409-16.
- 76-** Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996;275(19):1489-94.
- 78-** 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(21):1416-20.

- 79-** 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(2):403-11.
- 80-** Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. Chest. 1998;114(6):1570-4.
- 81-** Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. Nephron Clin Pract 2003; 93: 29-34.
- 82-** Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA 2006; 295: 2765-79.
- 83-** Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. AJR Am J Roentgenol. 1983;141(5):1027-33.
- 84-** Alpern RJ, Renal acidification mechanisms. In: Brenner BM, ed. The Kidney. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2000:455-19
- 85-** Barry Halliwell, John M.C. Gutteridge. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. Methods Enzymol. 1990;186:1-85.
- 86-** Atkins J.L. Effect of Sodium Bicarbonate Preloading on Ischemic Renal Failure. Nephron 1986; 44:70-74
- 87-** Edmara A. Baroni, PhD, et al. Sodium bicarbonate treatment reduces renal injury, renal production of transforming growth Factor- β , and urinary transforming growth Factor- β excretion in rats with doxorubicin-induced nephropathy. AJKD 1999; 34: 328-337
- 88-** Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, et all. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. Am Heart J. 2007;154:539-44
- 89-** Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. Coronary Artery Dis. 2008;19(6):413-9.

- 90-** Tamura, Akira, et al. Efficacy of single-bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrast-induced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure. *Am J Cardiol.* 2009;104(7):921-5.
- 91-** Jang JS, Jin HY, Seo JS, et al. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast induced acute kidney injury;systematic review and meta-analysis. *Circ J.* 2012;76(9):2255-65.
- 92-** Kooiman J, de Vries JPM, Van der Heyden J, et al. Randomized trial of one-hour sodium bicarbonate vs standard periprocedural saline hydration in chronic kidney disease patients undergoing cardiovascular contrast procedures. *PLoS One.* 2018;13(2):e0189372.
- 93-** Martin Tepel, M.D, Marcus van der Giet, M.D, Carola Schwarzfeld et al. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent–Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine *N Engl J Med* 2000; 343:180-184
- 94-** Kou-G.i Shyu, MD, PhD, FACCJun-Jack Cheng, MD, PhD, Peiliang Kuan, MD, FACC. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *JACC* 2002:1383–8
- 95-** Jay Kay; Wing Hing Chow, Tak Mao Chan, MD; et al Acetylcysteine for Prevention of Acute Deterioration of Renal Function Following Elective Coronary Angiography and InterventionA Randomized Controlled Trial *JAMA.* 2003;289(5):553-558
- 96-** Deray G,Martinez F,Cacoub P,Baumelau B,Baumelau A,Jacobs C. A role of adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast media induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990;10(4):316-22
- 97-** Lear, P. Silva, V. E. Kelley, F. H. Epstein. Prostaglandin E2 inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limbS. *American Journal of Physiology – Renal Physiology* 1990; 258. 5, 1372-1378
- 98-** John H. Durham, Kevin Marzo and Michael Rudnick. N-Acetylcysteine In The Prevention Of Radiocontrast-Induced Nephropathy,Steven Fishbane, *The American journal of cardiology* 104.7 (2009): 921-925.
- 99-** Liu YH, Liu Y, Duan CY, et al. Statins for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy After Coronary Angiography/Percutaneous Interventions: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20(2):181-92.

- 100-** Liu LY, Liu Y, Wu MY, et al. Efficacy of atorvastatin on the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018 ;12:437-444
- 101-** Shah R, Wood SJ, Khan SA, et al. High-volume forced diuresis with matched hydration using the RenalGuard System to prevent contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol.* 2017;40(12):1242-1246.
- 102-** George L. Bakris, Nancy A. Lass, Dana Glock. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors *Vascular Biology–Hemodynamics–Hypertension.* *Kidney International* 1999;56 (1): 206-210
- 103-** Annapoorna S. Kini MD,Cristina A. Mitre MD,Michael Kim MD,Mazullah Kamran MD,David Reich MD,Samin K. Sharma MD. Catheterization and Cardiovascular Intervention 2002;55(2): 169-173
- A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: Effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam
- 104-** Hooman Madyoon MD, Linda Croushore RN, Douglas Weaver MD,Vandana Mathur MD. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 2001;53(3): 341-345
- 105-** NaeemM, McEnteggartGE, MurphyTP, et al. Fenoldopam for the prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) do we need more trials? A meta-analysis. *Clin Imaging.* 2015;39(5):759-64.
- 106-** Gregg W. Stone, MD; Peter A. McCullough, MD, MPH; James A. Tumlin, MD; Fenoldopam Mesylate for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2003;290(17):2284-2291.
- 107-** Suhail Allaqaband MD, Ramagopal Tumuluri MD, Ahmed M. Malik MD, et al Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 2002;57(3):279-283
- 108-** Carlo Briguori, Antonio Colombo, Flavio Airoldi, et al. NAC versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *JACC* 2004;44:(4)

- 109-** Hans, Sachinder S; Hans, Bijaya A; Dhillon, Rajesh; et al. Effect of Dopamine on Renal Function after Arteriography in Patients with Pre-Existing Renal Insufficiency. *The American Surgeon*;1998: 432-6.
- 110-** Kapoor A, Sinha N, Sharma NK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure: a randomized study. *Int J Cardiol* 1996;53:233-6
- 111-** Meir Gare, Yosef S Haviv, Arie Ben-Yehuda, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *JACC* 1999; 34(6): 1682-1688
- 112-** Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, et al. Effect of dopamine and aminophylline on contrast induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999; 83: 260-3,A5
- 113-** Wolfgang Huber, MD, Kathrin Ilgmann, Michael Page, et al. Effect of Theophylline on Contrast Material–induced Nephropathy in Patients with Chronic Renal Insufficiency: Controlled, Randomized, Double-blinded Study *Radiology* 2002; 223(3):1
- 114-** Barbro Spangberg-Viklund, Jan Berglund, Tomas Nikonoff, et al. Does Prophylactic Treatment with Felodipine, a Calcium Antagonist, Prevent Low-Osmolar Contrast-Induced Renal Dysfunction in Hydrated Diabetic and Nondiabetic Patients with Normal or Moderately Reduced Renal Function? *Scandinavian Journal of Urology and nephrology*, 2010;30:1
- 115-** H. Neumayer W. Junge A. Küfner A. Wenning. Prevention of Radiocontrast-Media-Induced Nephrotoxicity by the Calcium Channel Blocker Nitrendipine: A Prospective Randomised Clinical Trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4 (12): 1030-1036.
- 116-** Charles J. Davidson. Daniel B. Mark. Karen S. Pieper, et al. Thrombotic and cardiovascular complications related to nonionic contrast media during cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1990; 65(22): 1481-1484
- 117-** Bruno Vogt, Paolo Ferrari, Carlo Schönholzer, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med.* 2001;111(9):692-8.
- 118-** T Lehnert, E Keller, K Gondolf, et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (2): 358-362
- 119-** Paul S. Teirstein, MD, Matthew J. Price, MD, Vandana S. Mathur, MD, et al. Differential Effects Between Intravenous and Targeted Renal Delivery of *Fenoldopam* on Renal Function and Blood Pressure in Patients Undergoing Cardiac Catheterization. *Am J Cardiol* 2006; 97, (7): 1076–1081

- 120-** Grube E, Teirstein P, Baim D, et al. Intrarenal fenoldopam increases renal artery flow velocity and causes less effects on blood pressure lowering than intravenous fenoldopam. *Am J Cardiol*, 2004; TCT-379
- 121-** Mathur V, Teirstein P, Anderson E, Croushore L, Madyoon H. Targeted renal drug delivery with fenoldopam: A multicenter randomized controlled trial. *J Amer Soc Nephrol* 2004;15:346A
- 124-** American Diabetes Association: Consensus Reports. *Diabetes Care* 2013;36 :S3-S97
- 122-** Estelle C Nijssen, Roger J Rennenberg, Patty J Nelemans, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389(10076):1312-1322
- 123-** Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al; PRESERVE Trial Group. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378(7):603-614
- 124-** Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media-induced lipidperoxidation in the rat kidney. *Invest Radiol* 1989;24:697–702.
- 125-** Bakris GL, Lass N, Gaber AO, et al. Radiocontrastmedium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol Renal Physiol* 1990;258:F115–F120.
- 126-** Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990;186:1– 85.
- 127-** Lindinger MI, Franklin TW, Lands LC, et al. NaHCO₃ and KHCO₃ ingestion rapidly increases renal electrolyte excretion in humans. *J Appl Physiol* 2000;88:540–550.
- 128-** Atkins JL. Effect of sodium bicarbonate preloading on ischemic renal failure. *Nephron* 1986;44:70 –74.
- 129-** Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS, Deen WM, Tannenbaum SR. Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J Biol Chem* 1996;271:25859 –25863.
- 130-** Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am J Roentgenol* 2004;183:1673–1689.

