



T.C
D İCLE ÜN İVERS İTES İ
T İP FAK ÜLTES İ
Ç İ HASTALIKLARI ANAB İL M DALI

BT ÇEK İLEN HASTALARDA
KONTRAST MADDE NEFROPAT İS İ
GEL İM İN İN TESB İT İNDE İDRAR İS İ TOK İNLER İ

UZMANLIK TEZ İ

DANI İMAN:
Y. Doç. Dr. Ramazan DANI

Dr. Alper CAN

D İ YARBAKIR
2008

TE EKKÜR

ç Hastalıkları Uzmanlı ı e itimim süresince yeti memde bü yük emekleri olan saygı de er hocalarım; ç hastalıkları Ana Bilim Dalı Ba kanı Sayın Prof. Dr. Ekrem Müftüo lu'na, Prof. Dr. Fikri Canoruç'a, Prof. Dr. M.Emin Yılmaz'a, Prof. Dr. Mithat Bahçeciye, Prof. Dr. Orhan Ayyıldız'a, Prof. Dr. Vedat Göral'a, Doç .Dr. Abdurrahman İ kido an'a, Doç Dr. Ali Kemal Kadiro lu'na, Doç.Dr. Kendal Yalçın'a, Doç. Dr. Alpaslan Tuzcu'ya ve Y.Doç.Dr. enay Arıkan'a tezimin hazırlanmasında bana yardımını esirgemeyen tez danı manım Y.Doç.Dr. Ramazan Danı 'a te ekkürlerimi sunarım .

Rotasyon e itimim sırasın bilgilerinden yararlandı ım di er saygı de er hocalarıma ve tezimin istatiksel bilgilerinde yardımını esirgemeyen sayın Prof.Dr. Yusuf Çelik'e te ekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalı tı ım tüm asistan arkadaş larıma, ç Hastalıkları çalı anlarına, Gastroenteroloji sorumlu hem iresi Sayın ükriye Balsak'a, bana ya ama azmi veren ailem, e im ve hayatımın anlamı olan biricik kızım Azra'ya ve do acak o luma te ekkür ederim.

Ç NDEK LER

sayfa

TE EKKÜR.....	i
Ç NDEK LER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
1-G R VE AMAÇ.....	1
2-GENEL B LG LER.....	3
2.1 Akut Böbrek yetmezli i.....	3
2.2 KMN.....	4
2.3 ABY'de erken tanı da biolojik markırlar.....	27
3-OLGULAR VE YÖNTEM.....	31
4-SONUÇLAR.....	32
5-TARTI MA.....	36
6- KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR

ABY: Akut Böbrek Yetersizli i
KMN: Kontrast Madde Nefropatisi
ESUR: Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti
GFR: Gromerul Filtrasyon Hızı
KBY: Kronik Böbrek Yetersizli i
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
NSA D: Non Steroid Anti nflatuar laç
ACE : Anjiotensin Dönü türücü Enzim nhibitörü
ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri
HOCM: Yüksek Osmolariteli Kontrast madde
LOCM: Dü ük Osmolariteli Kontrast madde
ANF: Atrial natriüretik Faktör
NAC: N- acetylcysteine
DM: Diyabetes Mellitüs
HT: Hipertansiyon
MI: Miyokart infaktüsü
IL: nterlökin
LAF: Lenfosit Aktivasyon Faktörü
BAF: B-Lenfosit Aktivasyon Faktörü
TNF: Tümör Nekroz Faktör
CSF: Koloni Stimüle Edici Faktör
INF: nterferon
NK: Do al öldürücü

TABLolar

Sayfa

Tablo-1 Kontrast maddeler.....	7
Tablo-2 yotlu Kontrast maddelerin yan etkileri.....	10
Tablo-3 Dük osmolar kontrast madde kullanılması önerilen hasta.....	11
Tablo-4 Kontrast madde nefropatisi için tanımlanmış risk faktörleri.....	12
Tablo-5 Yüksek riskli KMN'li hastalara önerilen proflaktik tedavi yaklaşımı.....	26
Tablo-6..Tüm hastaların idrar sitokinlerinin karşılaştırılması	33
Tablo-7 KMN (+) ile (-) hastaların idrar sitokinlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo-8 KMN (+) ve (-) hastaların karşılaştırılması	34

ÖZET

Dayanak ve amaç: KMN özellikle hastanede yatan ve risk faktörleri taşıyan hastalarda 3. en sık ABY nedenidir. KMN görüntüleme yöntemlerinin son on sene önemli derece artmasıyla önem kazanmaktadır. KMN öncesinden basit önlemler alınır ve risk taşıyan hastalar daha iyi değerlendirilse önlenir. Bu çalışmada böbrek yaralanma markörleri olarak bilinen idrar sitokinlerinin KMN gelişimi erken tanısında kullanabileceğimizi de öğrendik.

Materyal ve metot: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde yatan ve hastalığından dolayı Bilgisayarlı Tomografi çektiren 85 hasta dâhil edildi. Hastaların kontrast madde verilmeden ve verildikten hemen sonra idrar sitokinlerine bakıldı.

Bulgular: 85 hastanın 10'unda serum kreatinin değerindeki 0,5 mg/dl yükselme ölçütü alınarak KMN tanısı konuldu. Çalışma sonucunda idrarda idrar sitokinlerinden IL-1, IL-6 ve IL-8 değerleri ilam öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (p değerleri sırasıyla 0.013, 0.000, 0.020).

Sonuç: KMN önlenir bir ABY nedeni olduğundan erken tanının olası önemli bir ABY oluşumunu engeller. Erken tanı için idrar sitokinleri kullanılabilir. Ama bu konuda daha geniş ve homojen hasta gruplarının seçildiği kapsamlı bir araştırmaya gerek vardır.

Kelimeler: KMN, idrar sitokinleri

SUMMARY

Aim and Objective: Contrast media induced nephropathy (CIN) is the third most common cause of acute renal failure (ARF) among patients who are admitted to hospital and who have risk factors. Thanks to the advances in CIN imaging techniques, these systems have gained in importance over the last decade. CIN can be prevented if simple measures are taken earlier, and those patients having risk are evaluated better. In this study, we tried to assess whether we could use urinary cytokines known as renal scar markers in the early diagnosis of CIN.

Material and Method: A total of 85 patients who were admitted to the Clinic of Internal Diseases, medical Faculty, Dicle University, and whose computerized Tomography was taken, were included into the study. Urinary cytokines of the patients were checked before and after administering contrast matter.

Findings: The diagnosis of CIN was made by taking 0,5 mg/dl of increase in serum creatinin level as criteria in 10 patients. As a result of the study, a statistically significant increase was found before and after procedure in urinary cytokines, such as IL-1, IL-6 and IL-8, which can early be worked out in urine (p:0.013, 0.000, 0.020)

Conclusion: Since CIN is a preventable cause of ARF, its early diagnosis can hinder a probable major ARF development. Accordingly, urinary cytokines can be used for early diagnosis. However, there is need for a more comprehensive study in which larger and more homogenous patients groups are involved.

Key words : CIN, Urinary cytokines

1. G R VE AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN): Kontrast madde kullanımı sonrası, herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksinimin olup olmadığına bakılmaksızın serum kreatinin de erindeki 0,5 mg/dl artışı ile tanımlanan nefropatiye denir. Yotlu kontrast maddelerin tanısal ve tedavi amaçlı kullanımının artmasıyla birlikte, hastane içinde meydana gelen akut böbrek yetersizliğinin önemli nedenlerinden biri haline gelmiştir. KMN, hastanın mortalite ve morbiditesini, hastanede kalış süresini ve maliyetini artırır. Klinik olarak KMN, kontrast madde verildikten sonra böbrek fonksiyonlarındaki akut azalma olarak tanımlanır. Renal medullar hipoksi ve yotlu kontrast maddelerin renal tübüllerler üzerine olan doğrudan toksik etkisi ve intra renal hipertansiyon KMN patofizyolojisinde suçlanan mekanizmalardır. KMN gelişmesi beraberindeki risk faktörlerinin sayısı ile doğrudan ilişkilidir. KMN için tanımlanan pek çok risk faktörü arasında en önemlileri, önceden var olan böbrek yetersizliği, diyabet ve kullanılan kontrast madde miktarıdır. KMN insidansını azaltacak en etkili yöntem, kontrast madde vermeden önce risk faktörlerini tanımlayarak önlem almaktır. Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatan materyal metodumuzdaki çalışmaya alınmayan hastalar dışındaki hastalar dâhil edildi. Hastalardan Bilgisayarlı tomografi çekimi sırasında non iyonik düşük osmolaliteli kontrast madde iohexal (Omnipaque) 100ml verilen 85 hasta dahil edildi.

Özellikle vurgulamak gerekir ki kardiyologlar, nefrologlar ve radyologlar KMN risk faktörlerini iyi bilmek zorundadır. Girişim öncesi yan etkileri en aza indirecek stratejileri kullanmalı ve hızlıca tanı koyup kontrast maddeye karşı gelişen herhangi bir reaksiyonu tedavi etmelidirler. Günümüzde KMN önlenmesi konusunda bir direnç ve mutabakatsızlık söz konusudur. Bunun iki sebebi vardır. Birincisi iyi bir önleyici girişim önlenmesi öncesi yapılmaması, ikincisi ise girişim yapan hekimlerin girişim öncesi hasta riskini kestirememesidir. KMN gelişen hastaların tedavileri, kronik hemodiyaliz ihtiyacı, uzamış hastanede kalış süresi, cerrahi veya önleyici prosedürlerin uygulanmasının gecikmesi, yoğun bakım takipleri gibi birçok yükü de beraberinde getirmektedir. Böylece KMN'nin hem

hastaya hem de ülke ekonomisine zararlı etkileri olmaktadır. Bu nedenle KMN risk faktörlerini kontrast madde kullanılarak yapılan tüm girişimlerde göz önünde bulundurulmalı, erkenden tesbit edilip ve risk altındaki hastalarda gerekli önlemleri almalı ve uygun tedaviyi yapmalıyız.

Çalışmadaki amacımız KMN gelişen hastalarda idrar sitokinlerinin erken böbrek hasarlanma markörleri olarak kullanılabilmemesi? Ve biliyoruz ki KMN tanımı serum kreatinin değeri 2.-5. günde yükselmeye başlayıp pik yapıyor. KMN' in erkenden tesbit edilip gerekli önlemleri alabilirmiyiz? sorusuna cevap vermeyi amaçladık

2-GENEL B LG LER

2.1. Akut Böbrek Yetersizli i

Akut Böbrek Yetersizli i (ABY), Glomerul Filtrasyon hızında (GFR)'de ani azalma (saatler ve günler), azotlu artık maddelerin vücutta birikimi, ve ekstrasellüler sıvı hacminin ve elektrolit ve asit-baz dengesinin bozulması ile karakterize bir sendromdur. Hastaneye yatan tüm hastaların yaklaşık %5'inde ve yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %30'unda ABY gelişmektedir. ABY, 3 gruba ayrılmıştır

1.Böbrek Parankim bütünlü ünde bozulma olmaksızın böbrek hipoperfüzyonuna neden olan hastalıklar (Prerenal ABY %55)

2.Böbrek parankimini etkileyen hastalıklar (Renal ABY %40)

3. idrar yolu obstrüksiyonuna neden olan hastalıklar (Postrenal ABY%5)

intrinsic Renal ABY: Klinik ve patolojik olarak 4'e ayrılır.

1.Büyük böbrek damarlarının hasarı

2.Böbreğin mikrosirkülasyon ve glomerüllerinin hastalıkları

3. iskemik ve Nefrotoksik ABY

4.Tübülointerstisyel hastalıklar

Nefrotoksik ABY'nin Etyolojisi ve Patogenezi

Yapısal olarak çe itlilik gösteren birçok farmakolojik ajana maruz kalınması, akut intrinsik ABY'ne neden olabilir. Nefrotoksik ajanların ço u ile ABY insidansı, ya lı larda ve altta yatan kronik böbrek yetersizli i olan hastalarda, gerçek veya efektif hipovolemisi olanlarda veya e za manlı olarak di er toksinlere maruz kalınması halinde artmaktadır. Radyokontrast madde kullanımı sonucu olu an ABY'de, ba langıcında tetiklenen, temel ve en önemli olay intrarenal vazokonstriksiyondur. Bu patofizyoloji ye uygun olarak kontrast madde nefropatisi ile prerenal ABY benzer özellikler payla ır. öyle ki; Böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızı (GFR)'de ani azalma, rölatif olarak normal idrar sedimenti bulguları ve dü ük fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FaNa). Ciddi olgularda ATN'nin klinik ve patolojik bulguları görülebilir. Kontrast madde nefropatisi klasik olarak kan üre azotu ve kreatininde akut (24-48 saat içinde) ama geri dönü ümlü bir (3.-5. günlerde pik, 1 hafta içinde düzelme) artı ile kendini gösterir. Sıklıkla altta yatan kronik böbrek yetersizli i (KBY), diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezli i, hipovolemi veya multiple miyelom ile birlikte olan olgularda geli mektedir. Bu sendromun geli imi doza ba ımlı gibi görünmekte olup, insidansı daha pahalı olan dü ük osmolariteli ve no n iyonik kontrast ajanların kullanılması ile yalnızca bir miktar azalmaktadır. Endotelial hücrelerinden salınan güçlü bir vazokonstriktör peptid olan endotelin-1 intrarenal vazokonstriksiyon ve mezengial hücre kontraksiyonunun önemli bir mediyatörüdür ve bu olguların patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir.

2.2. Kontrast madde nefropatisi:

Bin dokuz yüz ellili yıllarda kullanılmaya ba lanılan organik radyoaktif iyotlu kontrast maddeler, günümüz modern tıbbında en çok reçetelendirilen ilaçlar arasına girmi tir. Bunun en önemli nedeni, özellikle son 10 yıl içinde kontrast madde kullanılarak yapılan tanı ve tedavi edici yöntemlerdeki teknolojik geli melere ba lı olarak kontrast madde kullanımının giderek artımı olmasıdır. Kontrast maddelerin intravasküler kullanımı sonrasında geli ecek idiyosenkrazik olmayan reaksiyonlardan en önemlisi kontrast madde nefropatisidir (1). Kontrast

madde kullanımı sonrası, herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksinimin olup olmasına bakılmaksızın serum kreatinin de erindeki artı a ba lı olarak geli en nefropatiye kontrast madde nefropatisi (KMN) denir. Avrupa Ürogenital Radyoloji cemiyeti (ESUR) kılavuzuna göre tanımı ise; ba ka bir etyolojik sebep olmaksızın, kontra st madde verilmesinden sonraki 2 gün içinde serum kreatinin düzeyinde %25 veya 0,5mg/dl artı olmasıdır (2).

Hastanede edinilmi akut böbrek yetersizli i (ABY) insidansı son yıllarda %5'ten %6,4'e yükselmiştir (3). Bu yükselişte KMN'nin de rolü vardır ve KMN hastanede edinilmi ABY sonrası olu an ölüm sıralamasında 3. sırada yer almaktadır. Levy ve ark (4). nin kontrast madde uygulanan 16248 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir analizde kontrast madde sonrası renal yetersizlik geli enlerde hastane içi mortalite oranının be kat daha fazla oldu u (%34'e karşı %7) saptanmıştır.

Kontrast madde nefropatisinin patofizyolojisi ve risk faktörleri daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır ama hala aydınlatılmamış birçok konu vardır. Bu sorunun çözümüne yönelik olarak halen birçok klinik ve laboratuvar çalışması yapılmaktadır. Kontrast madde nefropatisi için risk faktörü olmayan genel popülasyonda, kontrast madde kullanılan hastaların ço u bu i lemden etkilenmez. Belirgin bir risk faktörü olmayan hastalarda, KMN insidansı yaklaşık olarak %3-5 civarında iken dört risk faktörü (KBY, DM, leri ya , kontrast madde miktarı) birden olanlarda bu oran %100'e çıkabilmektedir (5-6). Kontrast madde nefropatisi, renal yetersizli i olup kontrast ajan içeren radyografik i lemler yapılan hastalarda, halen kaygı verici bir durum olmaya devam etmektedir. Klinik tablo asemptomatikten, böbrek yetersizli ine ve ölüme kadar de i ebilmektedir. Klinik oligürük böbrek yetersizli i de görülebilmekle birlikte KMN genellikle nonoligürük bir böbrek yetersizli i dir. Hastalar kalıcı diyalize ihtiyaç duyabilirler. Hastaların yaklaşık %30'unda kalıcı renal bozukluk olmaktadır (1-6). Hipotansiyon, sepsis ve ateroembolik hastalıklar gibi di er e lik eden hastalıkların varlı ı da bu olaya katkıda bulunmaktadır. ABY geli imi hastanede kalı süresini uzatabilmektedir. İlimli ve geçici bir glomerül filtrasyon hızının (GFR) azalması kontrast madde uygulanımı sonrasında hemen tüm hastalarda olu abilmektedir.

E er bir hastada kontrast madde sonrası klinik olarak belirgin bir ABY geli iyorsa, bu genelde hastadaki çe itli risk faktörlerinin varlı na ba lıdır.

Birçok kurumda KMN açısından hastalara risk analizi yapılmamakta ve tutarlı bir pratik sergilenmemektedir. Kontrast madde verilen hastaların serum kreatinin de erinin i lem öncesi ve i lemden 48 saat sonra rutin olarak bakılmadı ı bilinmektedir. Özenli delillerle KMN için riskli olan hastalar tanımlanır, önleyici i lemler standardize edilip, etkin bir hale getirilebilirse, hasta morbiditesinin azalması noktasında önemli bir fırsat elde edilmi olur. Bir ara tırmada radyoloji bölümlerinde kontrast madde giri imleri öncesi hastaların sadece %20'sinde, KMN için yüksek risk te kil eden diyabet gibi durumlarda ise yaklaşık %60'ında i lem öncesi serum kreatinin de erine bakıldı ı tespit edilmi tir (7–10). Bu nedenle birçok yüksek riskli hasta i lem öncesi tanımlanamamaktadır. En azından risk altındaki hastaların i lem öncesi basit birkaç soru ve laboratuvar tetkiki ile tespiti ve bu hastaların i lem sonrası yakın takibe alınması sa lanabilir. Yüksek riskli hastaların tespiti, protokolünün olu turulması, hidrasyonun standardize edilmesi pahalı bir i lem de ildir. Serum kreatinin düzeyindeki küçük bir yükselme bile hastanın mortalite ve morbiditesini artırabilmektedir. Yüksek riskli hastaların i lem öncesi tespiti ve basit profilaktik tedavilerin yerine getirilmesi (prehidrasyon gibi) geli ebilecek probl emlerin sıklı ını azaltacaktır.

Kontrast madde nefropatisi ile ilgili birçok çalı ma yapılmı fakat bu çalı malarda birçok faktör birbirine karı mı tır. Örne in nefrotoksik reaksiyonların mekanizması net olarak açıklanamamı , KMN te hisinde de i ik parametreler kullanılmı ve çalı ma yapılan hastalardaki KMN risk faktörlerinin sayısında bir homojenlik sa lanamamı tır. Bunlar ister istemez çalı ma sonuçlarında etkilemektedir. Ayrıca KMN risk faktörlerinde de yazarlar ve otörler arasında tam bir uzla ma sa lanamamı tır.

2.3. yotlu kontrast maddeler

Kontrast maddeler, iyot atomları, iyonize karboksil grubu, sodyum meglumin, ve hidroksil grupları içerir (13–14). yot atomları opasifikasyonu sağlar. Kontrast madde içindeki çözünmeyen partiküllerin potansiyel olarak nefrotoksik olduklarına inanılır. Kontrast maddelerin görüntü kalitesi ve osmotoksik etkileri iyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranına göre belirlenir. Kontrast maddeler osmolitelerine göre üçe ayrılır. yot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranı 1.5 olan kontrast maddeler yüksek osmolar, bu oran 3 ise iso osmolar, 6 ise düşük osmolar kontrast madde olarak tanımlanır (13). Kontrast maddeler, osmoliteleri yanı sıra iyonik ve non iyonik olarak da sınıflandırılırlar. Non iyonik ajanlar solüsyon içinde çözünmezler, bu yüzden solüsyon içinde çözünmeyen partiküllerin sayısını arttırmazlar. Teorik olarak, iyot atomu/çözünmeyen partikül oranı daha yüksek olan non iyonik kontrast maddeler ile daha iyi görüntü kalitesi (opasifikasyon) sağlanır ve bu grup kontrast maddelerin nefrotoksik etkileri daha azdır. yotlu kontrast maddelerin hemodinamik, elektrofizyolojik ve böbrek fonksiyonları üzerine bazı olumsuz etkileri vardır.(14). yotlu kontrast maddelerin, iyonik olup olmadıklarına göre, osmolite, yan etkileri ve maliyetlerine göre birbirlerinden farklı özellikleri tablo 1’de özetlenmiştir.

	Piyasa ismi	Osmolalite	iyot mg/dl
yonik kontrastmadde			
Sodyum diatrizoate	Urografin	1690	370
Sodyum meglumine	Hexabrix	600	320
Non- yonik Kontrast madde			
ohexol	Omnipaque	844	300
opamidol	opamiro	790	300
omeprol	omeron	702	300
odixanol	Visipaque	290	320

Tablo-1 Kontrast maddeler

yonik kontrast maddeler:

Yüksek osmolar meglumin ve diatrizoik asit sodyum tuzu içerirler (14). Bu maddeler iyot içeren anyonları ve katyonları ayrı ayrı tutar, iyonik kontrast maddeler hipertonic olup osmolaliteyi 1500 mOsm/kg H₂O dan daha yüksektir. yonik yüksek osmolar kontrast maddelerin; sinüs bradikardisi, kalp blo u, QT ve QRS uzaması, ST segment depresyonu, dev T dalga inversiyonu, kontraktilite azalması ve malign ventriküler aritmiler gibi bazı kardiyak yan etkilerinin oldu u bildirilmi tir (14).

Non iyonik ve dü ük osmolar kontrast maddeler:

Non iyonik ajanlar solüsyon içerisinde iyonize olmazlar. Non iyonik iyotlu kontrast maddelerin osmolaliteyi yeterince dü üktür (<850 mOsm/kg H₂O). Bu yüzden daha az yan etki potansiyelleri vardır (13–14). Günümüzde yapılan tanısal ve girişimsel amaçlı koroner anjiyografi işlemlerinin yaklaşık %60 -70'inde non iyonik ajanların kullanıldı ı tahmin edilmektedir (13).

iyotlu kontrast maddelerin yan etkileri:

Yan etkilerin, özellikle hiperosmolaliteye ba lı oldu u inanılır. Bu yan etkiler ve kontrast maddelere kar ı meydana gelen allerjik reaksiyonlar **tablo 2**'de özetlenmi tir (14). Hafif-orta derecedeki allerjik reaksiyonlar ile yaklaşık %9 oranında kar ıla ılırken, ciddi reaksiyonların meydana gelme olasılı ı %1'den dü üktür (15–16). Kontrast maddeye kar ı allerjik reaksiyonlar geli en hastalarda bunun tekrarlama olasılı ı yaklaşık %50 olup bu hastalar için profilaktik H₁ ve H₂ histamin reseptör blokerlerinin kullanılması önerilmektedir (15). Nadiren kontrast madde kullanımına ba lı olarak tromboembolik komplikasyonlar meydana gelebilir, Bu komplikasyon oranı iyonik kontrast maddeler kullanıldı ında daha dü üktür (14,17). Hemodinamik ve elektrofizyolojik yan

etkileri az oldu u için KMN geli me riski yüksek olan hasta gruplarında (**tablo3**) non iyonik dü ük osmolar kontrast maddelerin kullanılması önerilmektedir (17).

nsidans ve risk faktörleri

Yapılan çalı malarda böbrek yetersizli inin tanımlanmasındaki ve has ta populasyonundaki komorbit durumlardaki farklılıklar nedeniyle ve KMN insidansı %0 ile %23 arasında oldukça de i kenlik göstermektedir (11,12,18). Diyaliz gerektiren KMN geli me olasılı ı %1 'den dü üktür (18). KMN için önemli risk faktörleri **tablo 4'te** özetlenmi tir (11,18). KMN insidansı risk faktörlerinin sayısı ile do ru orantılı olarak artmaktadır. Risk faktörleri ta ımayanlarda KMN insidansı %3–5 iken, dört risk faktörü olanlarda KMN insidansının %100'e kadar çıkabilece i bildirilmi tir (10). Benzer ekilde, risk faktörlerinin sayısı ile bazal serum kreatinin seviyeleri arasında do rudan bir ili ki oldu u bildirilmi tir (19). Örne in, hiçbir risk faktörü ta ımayan hastaların yakla ık %70'nin serum kreatinin seviyeleri normal iken, üç risk faktörü ta ıyan hastaların hemen hepsinin de serum kreatinin düzeylerinin normal olmadı ı belirtilmi tir(19). Serum kreatinin konsantrasyonunun >1.4 mg/dl olması, veya serum kratinin de erinin 1.5-2 mg/dl olması önceden var olan böbrek yetersizli i, böbrek hasarı ile birlikte 3 aydan daha uzun süredir glomerul er filtrasyon hızı (GFR)'nin 60 ml/dk/1.73m² olması kronik böbrek yeter sizli i olarak tanımlanmı tır (20). Bazal serum kreatinin seviyesi ile KMN geli mesi arasında do rudan bir ili ki vardır (21,22). Kreatinin krlensi de KMN meydana gelmesinde önemli bir belirteçtir. Mc Cullough ve ark., kreatinin klirensi 50 ml/dk dan 10 ml/dk ya dü tükçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda diyaliz gerektiren KMN geli me riskinin arttı mını bildirmilerdir (18).

Hipersensitivite Reaksiyonları

Evre I (hafif): Basit, tek başına bulantı, kusma, aksırma, baş dönmesi ata 1

Evre II (orta): Ürtiker, çok sayıda bulantı ata 1, ate , titreme

Evre III(ciddi): ok, bronkospazm, larinks spazmı veya larinks ödemi, bilinç kaybı, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmiler, anjioödem, pulmoner ödem

Kardiyovasküler toksisite

Elektrofizyolojik

Bradikardi(Asistoli, kalp blo u)

Ta ikardi(Sinüs, ventiküler)

Ventiküler fibrilasyon

Hemodinamik

Hipotansiyon

Kalp yetersizli i

Nefrotoksisite

Tablo-2 iyotlu kontrast maddelerin yan etkileri

Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha dü üktür. Önceden var olan böbrek yetersizli i olmayan diyabetiklerde KMN riski görece daha dü ükken, böbrek foksiyonları bozulmu diyabetiklerde KMN riski oldukça yüksektir (23-25). Diyabetik ile önceden var olan böbrek yetersizli inin aynı hastada birlikte olması, KMN için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Birbirlerinin etkisini potansiyalize ettikleri, bunlardan sadece birisinin varlı ında klinik olarak önemli KMN meydana gelmedi i bildirilmi tir.

Tablo 3. Düşük osmolar kontrast madde kullanılması önerilen hasta grupları

Kararsız iskemik durumlar

Konjestif kalp yetersizliği

Diabetes mellitus

Böbrek yetersizliği

Hipotansiyon

Ciddi bradikardi

Ciddi kalp kapak hastalığı

nternal meme arteri enjeksiyonu

Kontrast maddelerin toksik etkilerinin balıca osmolalitelere balı oldu una inanılır. İyonik kontrast maddelerin osmolaliteli yüksektir (>1500 mOsm/kg H₂O). İyonik, ancak osmolalitesi görece daha düşük olan ioxaglate(hexabrix) yüksek osmolar ajanlara alternatif olarak kullanılabilir. Bununla birlikte düşük osmolar non iyonik kontrast maddelerin de nefrotoksik olduğu, medullar oksijen seviyesinde azalmaya neden olduğu çetli çalı malarda gösterilmiştir (21,22,26). Bazal böbrek foksiyonları normal olan, KMN için risk taşımayan hastalarda yüksek osmolar kontrast maddeler ile düşük osmolar kontrast maddeler karşılaştırıldığında KMN riskinin birbirine yakın olduğu gösterilmiştir (21,22,26). Bin yüz doksan altı hasta üzerinde yapılan bir çalı mada, yüksek riskli hastalarda düşük osmolar kontrast maddelerin yüksek osmolar kontrast maddelere göre daha az nefrotoksik olduğu gösterilmiştir (26). Barrett BJ ve ark.(27) tarafından yapılan meta- analizde de sadece yüksek riskli hastalarda düşük osmolar kontrast maddelerin daha az nefrotoksik olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden KMN için tanımlanan risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda düşük osmolar non iyonik kontrast maddelerin kullanılması için haklı bir sebep yok gibi gözükmektedir. KMN için yüksek riskli hastalarda iso osmolar (iodixanol) kontrast maddelerin, düşük osmolar (iopromide/iohexol) kontrast maddelere göre

daha az nefrotoksik ve daha güvenli oldu unu iddia eden yeni çalı malar bildirilmi tir (28,29). Önceden var olan böbrek yetersizli i olan, KMN için yüksek riskli hastalarda nefrotoksisite riskini en aza indirmek için dü ük osmolar veya isoosmolar kontrast maddeleri kullanılması tavsye edilmektedir (26,28,29).

Tablo 4.Kontrast madde nefropatisi için tanımlanmı risk faktörleri

*Mevcut böbrek yetersizli i

*Diyabetes Mellitus

*Kullanılan kontrast madde miktarı

Dehidratasyon

Konjestif kalp yetersizli i

leri ya

Nefrotoksik ilaç kullanımı

* Kesin risk faktörü

Kullanılan iyotlu kontrast madde miktarının böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulmanın derecesine etki edip etmedi i tartı ma konusudur (30,31). Bununla birlikte, mümkün olan en dü ük miktarda kull anılması KMN’ni önlemede kabul edilmi en önemli temel önlemlerden biridir (27,32). McCullough ve ark. (18) 100 ml’den daha az radyopak madde kullanılan hastaların hiçbirinde diyaliz gerektiren nefropati geli medi ini bildirmi lerdir. Kullanılan kontrast madde dozu <2 ml/kg ise görece güvenlidir, ancak yine 20–30 ml gibi dü ük dozlarda bile KMN geli ebilir (33). leri ya , dehidratasyon, konjestif kalp yetersizli i ve nefrotoksik ilaç kullanımı, KMN geli mesinde suçlanan di er risk faktörlerini olu turmaktadır (11,18,34).

Patofizyoloji

Kontrast maddelerin renal tübüler hücreler üzerine olan do rudan toksik etkisi ve renal medullar hipoksi KMN olu masında suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalardır (35).

yotlu kontrast maddeler böbrek kan akımında iki fazlı yanıtı neden olur. İlk olarak kısa süreli vazodilatasyon periyodunu takiben daha uzun süreli devam eden vazokonstriksiyon fazı meydana gelir (23). Kontrast madde verildikten sonra ikinci fazda meydana gelen ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyonun hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak belli değildir.

Renal medullar hipoksi: intrarenal vazokonstriksiyon ve kontrast madde solidleri renal medullar hipoksi oluşmasında önemlidir. Miyokardiyal depresyon nedeniyle renal perfüzyon azalması ve immün mekanizmalar ile lümen içi obstrüksiyona neden olan hipersensitivite reaksiyonları da KMN oluşmasında suçlanan diğer mekanizmalardır (11,35). Kontrast madde verildikten sonra **adenozin, kalsiyum** ve **endotelin** gibi intrarenal vazokonstriksiyona neden olan faktörlerin, KMN patogeneğinde önemli rolleri vardır (36-41). Bununla birlikte, nitrik oksit ve prostaglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerde azalmaya neden olan komorbid durumların varlığı da KMN meydana gelmesine katkıda bulunur (42-45).

Adenozin: Periferik dolaşımda adenozinin vazodilatör etkisi var iken intrarenal etkisi daha karışıktır. Böbrek kan akımını ve GFR'ni azaltır (26,38). Makula densaya ulaşan hipertonic tübüler sıvı proksimal tübül hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adenozin salınmasına neden olur (38,39). Teofilin, adenozinin böbrekteki etkilerini azaltan bir adenozin antagonistidir (39).

Kalsiyum: ACE inhibitörleri, alfa adrenerjik blokerler, vazodilatatörler, vazodilatatör prostanglandinler gibi ajanların hepsi de kontrast madde verildikten sonra böbrekte meydana gelen vazokonstriksiyonu engellemeye yetersizdir. Bakris ve Burnett (40) kontrast maddenin tetiklediği intrarenal

vazokonstrüksiyonu engellemede kalsiyum antagonistleri ve kalsiyum elatörlerin'in daha etkili oldu unu göstermi lerdir. Köpekler üzerinde yaptıkları hayvan çalı masında verapamil, diltiazem veya kalsiyum elatörü etilen glikol tetra asitik asidin intrarenal verilmesi ile kontrast madde tarafından tetiklenen vazokonstrüksiyonun iddet ve süresinin kontrol grubuna göre belirgin bir biçimde azaldı nı göstermi lerdir ($P<0.05$) (40).

Endotelin: iyotlu kontrast maddelerin vücuda girmesi ile böbrek endotel ve mezengial hücreleri tarafından üretilen endotelin salınımının arttı ı gösterilmi tir (37). Endotelin, güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstrüksiyona neden olur. Bu da renal medüller iskemik hasara katkıda bulunur. Normal ko ullarda vazodilatatör ve vazokonstrükör güçler denge halindedir. Nitrik oksit ve vazodilatatör prostoglandinlerin üretimi azaldı nda bu denge vazokonstrüksiyon lehine bozulabilir (42-45). Vazokonstrüktif güçlerin hâkimiyeti böbrekleri hipoksik hasara duyarlı hale getirir. Örne in, nitrik oksit sentez inhibitörü olan N nitro-L- arginine metil ester, vazodilatasyon yanıtının olu masını engelleyerek renal vazokonstrüksiyona ve hipoksik hasara neden olabilir (38). Yapılan çalı malarda, vazodilatasyon etkileri olan prostoglandinlerin sentezini inhibe eden non- steroid anti inflamatuvar ilaçların kontrast madde verildikten sonra böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden oldu u gösterilmi tir (45).

Arttı distal solid yükü ve medullar hipoksi: Proksimal tübülüs hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak iyotlu kontrast maddeler henle kulpunun çıkan kalın kolunda solid yükünü artırır (46). Bu olay henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tübülüs hücrelerinin reabsorbtif i yükünü ve bu hücrelerin oksijen gereksinimini artırır. Arttı oksijen gereksinimi tübülüs hücreleri is kemik hasara duyarlı hale getirir. Kırmızı kan hücresi agregasyonu: Kontrast maddelerin kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu artırıcı etkileri vardır. Bu etkileri sayesinde medullar konjesyon meydana gelir. Sonuçta medullar kan akımı azalır, medullar hipoksi daha da artar (47). Renal tübüler hasarlanma: KMN' neden olan tübüler hasarın olu masında do rudan tübüler hasar ve tübüler obstrüksiyon olmak üzere iki temel mekanizma vardır (48-50,51).

Reaktif oksijen ürünleri ve do rudan nefrotoksisite : Kontrast maddelerin túbülüslele do rudan toksik etkilerinin olu masında en önemli mediyatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri oldu una inanılmaktadır (48). Kontrast madde vücuda girdikten sonra vücutta reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal túbüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmi tir (48). Oksijen miktarında kısmen azalma medyana geldi inde süper oksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Kalsiyum ve adenzin reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına aracılık eder (49). Kontrast madde vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezengial hücrelerinde hasar meydana gelir. Bu hasar reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli rolleri olan polimorfo nükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. yotlu kontrast madde maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artı a neden olan ksantin oksidaz aktivitesi de artar. Kontrast madde verildikten sonra enzimüri tespit edilmesi ve hücre zedelenmesini gösteren histolojik de i ikliklerin meydana gelmesi, kontrast maddelerin renal túbülüs hücreleri üzerine toksik etkilerinin oldu unun bir ba ka göstergesidir (50).

Túbüler obstrüksiyon: Kontrast maddeler iki farklı mekanizma ile túbüler obstrüksiyona neden olur. İlk olarak ürik asit atılımını artırırılar. Ürik asit presipitatları túbüler obstrüksiyona, dolayısıyla túbüler hasara neden olabilir(51). kincisi, böbrek túbülüslerinde obstrüksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu artırırılar (51).

Klinik özellikler:

Klinik gidi ve ayrıcı tanı: KMN, intravasküler kontrast madde kullanımı takiben geli en ve böbrek yetersizli ine yol açabilecek di er tüm sebeplerin dı landı ı akut böbrek yetersizli idir. KMN nedeniyle meydana gelen ABY vakalarının ço u nonoligürik olup, büyük olasılıkla iyile irler ve diyaliz gereksinimleri de olmaz. Ancak, vakaların yakla ık %30'unda faklı düzeylerde böbrek fonksiyonlarında azalma oldu u bildirilmi tir (11). Yüksek riskli hastalarda kontrast madde verildikten sonraki ilk 24 saat içinde oligüri geli ebilir ve kreatinin seviyeleri 5 mg/dl'yi a abilir, hatta diyaliz gereksinimi bile olabilir (11).

Hastaların büyük çoğunluğunda serum kreatinin düzeyi, kontrast madde verildikten sonraki ilk 24–48 saat içinde yükselmeye başlamakta, 3–5 gün içinde tepe değerine ulaşmakta, 1–3 hafta içinde normale gelmektedir (52). Drar analizinde renal tübül epitel hücreler, düşük dereceli proteinüri görülebilir.

KMN meydana geldiğinde klinik gidişi genellikle hastalardaki risk faktörlerine bağlıdır. McCullough ve ark. (18) koroner anjiyoplasti sonrası diyaliz gerektiren ABY gelişmesinde kreatinin klirensi, diyabet ve kullanılan kontrast madde miktarının bağımsız belirteçler olduğunu göstermişlerdir. Ancak yine de, özellikle de risk faktörü olmayan hastalarda, anjiyografi sonrası meydana gelen ABY'nin ayırıcı tanısında tromboemboli, aort disseksiyonu, postrenal obstrüksiyona neden olan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (11). Aterosklerotik plaktan ayrılan ateroembolik parçacıkların küçük bir arteri tıkaması ateroembolik hastalığa neden olabilir (53). KMN ile kıyasla ateroembolik hastalıkta böbrek fonksiyonlarındaki bozulma geçiciler ve daha uzun devam eder ve böbrek fonksiyonlarında tamamen düzelme olasılığı daha düşüktür (54). Mevcut hipertansiyonun hastalığın daha da iddetlenmesi küçük bir damarın tıkanıklığını iaret edebilir. KMN'ne zıt olarak, ateroembolik sendrom meydana geldiğinde mortalite oranı oldukça yüksektir (%60-%80). Tedavi olarak sadece kan basıncı kontrolü ve böbrek yetersizliğine yönelik destek tedavisi yapılabilir (53).

Patolojik görünüm

Kontrast maddelerin böbrek üzerine etkileri patolojik olarak proksimal epiteliyal hücrelerde vakuolizasyon, intestinal inflamasyon, hücresel nekroz ve artmış enzimüri eklindedir. Bu etkiler hipoksi ve yüksek osmolariteli kontrast maddeler (HOÇM) ile, düşük osmolariteli kontrast maddeler (LOÇM)'e göre daha belirgin olmak üzere artmaktadır (54). Proksimal ve distal tübül tek tabakalı hücre kültürlerinde LOÇM ile karşılaştırıldığında HOÇM ile daha belirgin artış olmak üzere hücre ölümünde artış saptanmıştır. Halen KMN olumunda renal iskeminin göreceli etkisini ve doğrudan hücre hasarını ayırmak oldukça zordur. Heyman ve ark.(55) Sprague- Dawley ratlarında radiokontrast maddelerin ve indometazinin erken renal medüller hipoksiye neden olduğunu belirten bir çalışmayı yapmışlardır.

Bu çalı mada tuz kaybettirici tek böbre kli ratlarda indometazin ve radyocontrast madde kullanılmı tır. Her iki ilacın dı medullada hipoksiye neden oldu u saptanmı tır. Dı medullada bu hipoksik etki özellikle kalın çıkan kolda saptanmı tır. Kontrast madde verilmesi renal medulladaki genel ve bölgesel hipoksiyi artırır; bölgesel hipoksi de endotelin salınımını artırarak vazokonstruksiyona neden olur ve bu etkilere kar ı prostoglandinler, adenosin, Atrial natriüretik faktör (ANF) ve nitrik oksit gibi vasodilatatör maddeler salgılanmaktadır. Kompansatuar vasodilatasyonu engelleyen ilaçlar (NSA D) veya endotel ba ımlı relaksasyonun bozuldu u Diabetes Mellitus gibi hastalıklar medüller hipoksinin artmasına neden olmakta ve KMN geli imini kolayla tırmaktadır (54).

KMN geli mi için kesin risk faktörleri

Diyabetes Mellitus:

Bu grup KMN geli im riski en yüksek grubu olu turmaktadır ve geri dönü ümsüz böbrek yetersizli i geli imi açısından en yüksek insidansa sahiptir (56–64). Böbrek fonksiyonları korunmu , prote inüri veya mikro albüminürisi olmayan diyabetik hastalarda KMN riski daha dü ük olmakla birlikte, böbrek fonksiyon bozuklu u olanlarda sinerjistik etki nedeniyle KMN için en yüksek risk grubunu olu turmaktadır. Serum kreatin in de eri >2.5 mg/dl olan diyabetiklerde KMN riski %50'den fazladır (57-59). Diyabetik olmayan normal böbrek foksiyonu olan hastalarda KMN insidansı %2'dir, tip1 DM ve renal yetersizli i olanlarda %50 ve üzerinde, tip1 DM olup renal yetersizli i olmayanlarda %7 oranında KMN geli mektedir (57,63). Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha dü üktür (58,59,64). Bazı yayınlarda diyabetiklerde serum kreatinin de eri >2 mg/dl veya serum kreatinin de eri >3 mg/dl olarak s aptanması yüksek risk olarak belirlenmi tir (57,58,60). Ayrıca Metformin kullanan di yabetik hastalar kontrast madde kullanımı sonrasında laktik asidoz açısından da yakından takip edilmelidir. Metformin, kontrast madde kullanımından önce ve en azından 48 saat sonrası renal disfonksiyon tespit edilinceye kadar verilmemelidir(2,3,8).

Önceden Varolan Böbrek yetersizli i :

Kronik böbrek yetersizli i; Serum kreatinin >1.4 mg/dl olması, di er bir tanımlama da serum kreatinin de erinin 1.5-2 mg/dl olmasıdır. Ayrıca, böbrek hasarıyla beraber 3 ay üzerindeki bir süreyle GFR'ın <60 ml/dk/1.73 m² olması da KBY olarak tanımlanmaktadır (65). Bu grubun KMN geli imi riski 5–10 kat daha fazladır (66). Davidson ve ark. (67)'in yaptı ı koroner anjiyografi yapılan 1144 hasta üzerinde yaptı ı prospektif bir çalı mada ; önceden var olan renal yetersizlik, KMN geli imi için en önemli risk faktörü olarak saptanmı tir. Bir ba ka çalı mada KAG yapılan 378 hastanın %2'sinde, bazal kreatin de eri >1.5 mg/dl olanların ise %30'unda KMN geli mi tir (68).Yapılmı olan 2034 hastalık bir seride KMN için en büyük risk faktörünün, i lem öncesi serum kreatinin de erinin >2 mg/dl oldu u saptanmı tir (69). Yine Berns ve ark. (70) yaptı ı bir

çalı mada bazal kreatinin de eri 2-4 mg/dl olanlarda KMN geli imi %27 iken, serum kreatinin de eri >4 mg/dl olanlarda KMN geli imi %81 bulunmu tur. Ba ka bir çalı mada serum kreatinin de eri <1,2 mg/dl olanlarda KMN insidansı %2, serum kreatinin de eri 1.4–1.9 mg/dl olanlarda KMN insidansı %10.4, serum kreatinin de eri > 2 mg/dl olanlarda ise KMN insidansı %62 olarak saptanmı tır (71).

Kontrast maddenin Tipi, Miktarı ve Verili Sıklı ı:

Kontrast maddeler fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre ikiye ayrılır. Kimyasal özellikleri; osmolalite, iy ot miktarı ve sıvıdaki iyonizasyonudur. Klinik pratikte osmolalite en sık kullanılan kategorize edici etkindir (72). Kontrast maddelerin renal kan akımında ve GFR' de hızlı ve ilerleyici bir dü meye yol açtı ı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesi ile orantılı oldu u gösterilmi tir (72-74). Kontrast maddeler osmolaritesine göre, yüksek, dü ük ve izoosmolar olarak üçe ayrılır. Dü ük osmolar kontrast maddeler de noniyonik mo nomer (iohexol, iopamidol, ioversol, iopromide), iyonik dimer (ioxaglate), noniyonik dimer (iotrol, iodixanol) olarak üç gruba ayrılır. Renal tutulumu olan hastalarda noniyonok, dü ük osmolar kontrast madde kullanımı X-ray arteriyografi i lemi sonrası geli ecek renal hasarı azaltmaktadır (72-75). Hizoh ve ark. (76) MAdin Darby Canine Kidney modelinde hiperosmolar iyonik kontrast madde olan diatrizoat'ın renal epitel hücrelerinde DNA fregmentasyonu yaptı nı göstermi tir. Buna kar n, dü ük osmolar noniyonik iopamidolün ise belirgin bir DNA hasarı yapmadı nı göstermi lerdir. Katholi ve ark. (74) yüksek osmolar kontrast maddelerin, dü ük osmolar kontrast maddelere göre daha riskli oldu unu göstermi tir. Haris ve ark. (75) yüksek osmolar kontrast madde kullanı mı sonrası KMN riskinin %24, dü ük osmolar kontrast madde kullanımı sonrası ise %2 oldu unu göstermi tir. Fakat Schwab ve ark. (77) ile PRINCE çalı masını yürüten Stevens ve ark.(7) dü ük ve yüksek osmolar ajanlar arasında, Rudnic k ve ark. (78) ise iyonik ve iyonik olmayan ajanlar arasında, genel toplamda fark saptamamı lar, ancak bazal böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalar için anlamlı fark oldu unu göstermi lerdir. Yüksek osmolar ve iyonik olmayan kontrast maddeler özellikle bazal böbrek bozuklu u olanlar için risk te kil etmektedir. Ayrıca, noniyonik

kontrast maddeler her ne kadar yüksek riskli hastalarda KMN gelişim oranını azaltıyorsa da, bunların trombotik olay gelişme riski, iyonik olanlardan daha yüksektir (72-76).

Radyokontrast madde miktarı ile renal disfonksiyon arasında bir ilişki vardır. Yapılan bir çalışmada radyokontrast madde miktarının her 5 ml artışı KMN riskini KBY olan hastalarda %65 artırdığını göstermiştir (79). McCullough ve ark. (1) yaptığı bir çalışmada kontrast madde volümü <100ml olanlarda KMN riskinin düşük olduğunu göstermiştir (77). Kontrast maddenin miktarı >125 ml ise KMN sıklığı yaklaşık %20'dir. Eğer doz <125 ml ise KMN riski %2'dir. (6,64). Aslında güvenli kontrast madde miktarını tanımlamak mümkün değildir. Çünkü hastaların risk seviyesi, hastaya ait vücut kitle indeksi gibi spesifik özellikler bunda etkilidir.

Yetmiş iki saat içinde ikinci kez kontrast madde kullanılırsa yine KMN riski artar. Bazı yayınlarda ise bir hafta içinde tekrar kontrast madde kullanımı, risk olarak belirtilmiştir. Genel prosedür ise kontrast madde kullanımı arasında mümkünse 5 günlük bir sürenin olmasıdır (74-76,78-80).

NYHA Evre III-IV Konjestif Kalp Yetersizliği ve düşük Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu:

Ejeksiyon Fraksiyonu: Sol ventrikül fonksiyonunu belirtmekte kullanılan bir ölçüttür. Normal kişilerde 67 ± 9 dur. Evre IV kalp yetersizliği olan hastalarda EF değeri özellikle %50'nin altında ise hastaların kardiyak performansları bozuldu gibi, renal perfüzyonları da bozulmaktadır ve bu hastalar radyokontrast maddeye maruz kaldıklarında KMN gelişim oranları normal bireyler göre daha yüksek olmaktadır (60,81,82). Yapılan bir çalışmada ise koroner anjiyografi yapılan hastaların EF değeri %30'un altında değilse, bu hastaların EF değerlerinin KMN gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını saptanmıştır (83).

Azalmış intravasküler Volüm ve Dehidratasyon:

Efektif kan volümünün herhangi bir şekilde azalması KMN riskini artıran önemli bir faktördür. Kardiyak siroz ve nefrotik sendrom da azalmış intravasküler

volüme neden oldu u için bu grup içine girmektedir (2,8, 56,66,84). Bu nedenle hastaların i lem öncesi dehidrate olmadı ı tespit edilmelidir. Volüm de erlendirilmesi açısından hastalarda pulmoner kapiller “wedge” basınç ölçümü invazif bir yöntemdir. Volüm durumunun tespiti açısından klinik dehidratasyon bulgularının yanı sıra, vena kava inferiyor kollaps indeksi ve sol atriyum çapı ile hepatik ven çapları ölçümü, kontrast madde verilmesi i leminden önce yapılabilecek non invazif yöntemlerdir (85).

Kardiyak ok ve Hipotansiyon:

Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında oldu u durumlarda kardiyojenik okta kontrast maddenin vücuttan atılımı yava layacak ve dolayısıyla nefropati riski de artacaktır (3,61). Bu durum Bens ve ark. yaptı ı bir çalı mada göstermi tir (70).

KMN Geli imi için Olası Risk Faktörleri

Renal ve periferik arter hastalı ı: Böbrek ve periferik arter hastalı ı olan ki ilerin kontrast madde nefropatisi daha duyarlı olabilece i dü ünülebilir. Çünkü bunlarda toksik maddenin vücuttan atılımı daha uzun bir zaman alacak ve renal medüller iskemi daha kolay geli ebilecektir (3,8,62). Bu konu ile ilgili olarak yapılmı yeterli klinik çalı ma bulunmamaktadır.

Nefrotoksik Ajan Kullanımı: Çe itli ara tırmalarda a a ıda belirtilen ilaçların KMN geli imi için risk olu turabilece i üzerinde durulmu tur. Nonstroid anti-inflamatuvar ilaçlar, aminoglikozitler, ACE , transplantasyon sonrası immünsüpresif kullanımı, metotreksat, siklosporin, si splatin, daunorubisin, vs (3,8,64,86).

Moore ve ark. (73) yaptı ı çalı mada furosemid kullanımının KMN için tetikleyici bir faktör oldu u gösterilmi tir. Ancak ACE kullanımının KMN'yi artırması konusu tartı malıdır. ACE özellikle orta ve ileri dere ce KBY veya bilateral renal arter stenozu olan hastalarda ABY neden olabilmektedir. Kini ve ark. (64) ACE kullanan hastalarda i lem sonrası serum kreatin de erinin kullanmayanlara göre belirgin ekilde yükseldi i sonucuna varmı tir. Louis ve

ark. (87) ise yaptıkları bir çalı mada diyabetik hastalarda ACE kullanımının KMN riskini artırabilece ini göstermi lerdir. Gupta ve ark. (87) 71 diyabetik hasta üzerinde yaptı ı çalı mada ise kaptopril tedavisi ile KMN geli iminde %79 risk azalması bildirilmi tir. Kontrol grubunda gromerül fitrasyon oranında yakla ık 10 ml/dk azalma olmasına kar ın, kaptopril grubunda filtrasyon oranında %13 ml/dk artı saptanmı tır. Bu konuyla ilgili yapılan ba ka bir çalı mada ise, kaptoprilin diyabetik hastalarda KMN'sini önlemede etkili bir ajan ama diyabetik olmayanlarda KMN 'si geli imi için bir risk oldu u saptanmı tır (88).

Hipertansiyon: Hipertansif yeti kin erkek farelerde yapılmı bir ara tırmada kontrast maddenin böbrekte olu turdu u hasarın HT ile birlikte arttı ı gösterilmi tir (89). Bu konuyla ilgili yeterli insan çalı ması bulunmamaktadır.

Hiperürisemi: Gut nefropatisi geli ti inde, kontrast madde verilmesi KMN'yi artırabilecektir fakat bu konu ile ilgili yeterli çalı ma yapılmamı tır (81).

Karaci er yetersizli i: Bu gruptaki hastaların, kas kitlesi azalmı oldu unda n dolayı serum kreatinin düzeyleri, e lik eden renal bir disfoksiyon olmasına ra men normal çıkabilir. Bu nedenle KMN açısından daha dikkatli olmak gerekir. Ayrıca bu hastalarda karaci er sirozu da tabloya eklenirse intravasküler volümde azalma olabilir ve dehidrasyona ba lı KMN geli im oranı da artar (3,8,84).

Multipl Myelom: Hafif zincirler nedeniyle KMN için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinirdi. Ancak retrospektif geni çalı malarla multipl myelomu n KMN için risk olu turmadı ı, iyi hidrate edilmi hastalarda KMN geli iminin %0. 6–1.25 gibi dü ük insidanslı oldu u bulunmu tur (56,66,90).

Nefrotik hastalık tablosu: Paraproteinüriye sebep olmakta ve renal hemodinamikleri etkilemektedir. Bu da NS'u KMN için sekonder risk faktörleri arasına sokmaktadır. Konu ile ilgili yapılmı yeterli klinik çalı ma bulunmamaktadır (2,8,84).

Hiperlipidemi: Çe itli çalı malar böbrek hemodinamiklerin hiper- kolesterolemi varlı nda bozuldu unu göstermi tir. Hayvan ve insanlarda yüksek kolesterol düzeylerinde endotel kaynaklı relaksasyonun azaldı ı ve vazokonstriksiyonun

artı ı gösterilmi tir. Yine L- Arginin verilmesinin, hiperkolesteroleminin tetikledi i vazokonstriksiyonu önleyebilece i gösterilmi tir (3,91). Hiperkolesrolemi ve okside LDL, nitrik oksit sentatazın aktivitesini azaltmakta ve serbest oksijen radikallerinin üretimini artırmakta, bu da nitrik oksit yapımını azaltmaktadır ve vazokonstriksiyona yol açmaktadır (91). Tüm bunlar hiperlipideminin KMN için bir risk faktörü oldu unu göstermektedir. Fakat konu ile ilgili yeterli klinik çalı ma bulunmamaktadır.

leri Ya : Çok merkezli çalı malarda 70 ya üzerinin KMN geli imi için ba ımsız bir risk faktörü oldu u gösterilmi tir (2,6,64). Ya la beraber renal foksiyonlar da de i mekte GFR, tübüler sekresyon ve renal yo unla ma yetene i azalmaktadır. Damarların dolambaçlı ve kalsifiye olması, vasküler giri i daha da zorlamakta ve damarların görüntülenmesi de daha çok kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaktadır. Çalı malarda her ne kadar hastanın ya ı ile kreatinin seviyesi arasında de bir korelasyon görülme de genel kanı 70 ya üzerinin KMN için risk faktörü oldu udur (58). Cochran ve ark. (59) ise ya ın KMN için ba ımsız bir risk faktörü oldu unu hatırlatmı ve 55 ya üzeri hastaların 55 ya altındaki hastalara göre 1.9 kat KMN riski fazla oldu unu göstermi tir.

Tek Böbrek: Tek böbrekli hastalarda ilgili yapılmı bir çalı ma bulunmamaktadır; fakat teorik olarak bu hastaların KMN geli imine di er sa lıklı çift böbrekli hastalara göre daha hassas olabilece i dü ünülebilir (58,70) ve KMN geli imi açısından dikkatli olunmalıdır.

Akut Miyokard nfaktüsü veya Geçirilmi Miyokard nfanktüsü: Geçirilmi M ile birlikte kardiyak performans bozuklu u geli en hastalarda renal perfüzyon da bozulaca ından dolayı KMN riski de artacaktır (61). Ayrıca MI geli en hastalarda koroner damarlar tutuldu u gibi renal vasküler tutulumda tabloya e lik edebilir ve bunlarda renal iskemi riski sa lıklı bireylere göre daha yüksek olabilir. Bu konu ile ilgili olarak yapılmı yeterli klinik çalı ma bulunmamaktadır. Trivedi ve ark.(92) yaptı ı 53 ki ilik bir çalı mada akut M olan hastalarda KMN insidansının daha yüksek oldu u saptanmı fakat istatikselsel olarak anlamlı çıkmamı tır.

Renal Transplant: Renal transplantasyon sonrası immün süpresif tedavi gören hastalarda KMN riski artabilmektedir (93). Fakat konu ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

KMN Gelişimine Yol Açabilecek Kesinleşmiş Diğer Risk Faktörleri:

Erkek cinsiyet: Cochran ve ark. (59) cinsiyetin diğer KMN risk faktörleri ile kuvvetli ilişkisi olduğunu ve erkeklerin bayanlara göre 3.2 kat KMN riski altında olduğunu göstermiştir. Fakat yapılan 8628 kişilik başka bir araştırmada ise bayanların KMN gelişimi açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir (94). Genel olarak ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları yönündedir (4).

Diğer Risk Faktörleri: AIDS, düşük serum albumin düzeyi, sigara, hipoksi, obezite

Kontrast Madde Nefropatisinde Tedavi yaklaşımı

Proflaktik Amaçlı Tedavi: Özellikle işlem öncesi orta veya yüksek risk grubunda olarak tanımlanan hastalarda uygulanabilecek başlıca tedavi seçenekleri;

a.Hidrasyon: Yapılan çalışmalarda kontrast madde verilmeden 12 saat önce ve 12 saat sonra, 100–150 cc/saat hızında NaCl sıvı verildiği takdirde KMN gelişimi anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (96). Kullanılan hidrasyon sıvısı ile ilgili yapılan bir çalışmada ise 1620 hastaya, izotonik sıvı ya da yarı izotonik (%0,45) sıvı verilmiştir. izotonik sıvı verilenlerde %0.6, yarı izotonik sıvı verilenlerde ise %2.7 oranında kontrast madde nefropatisi geliştiği gösterilmiştir ($p=0.002$) (97).

b.Nefroprotektif ilaçlar:

N-acetylcysteine (NAC): Antioksidan özelliği nedeniyle KMN gelişimini anlamlı olarak azaltmaktadır. KBY’de kontrast madde kullanımına ilişkin 805 hastayı içeren, 8 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, elektif artlarda hidrasyona ek olarak girişimden bir gün önce ve girişim gününde 400–600 mg 2x1 NAC verilmesinin KMN gelişmesini tek başına hidrasyona göre %56 oranında azalttığı gösterilmiştir ($p=0.02$) (98). KBY hastalarda yapılan perkütan

giri m öncesi kullanılan NAC dozunun kar ıla tırıldı ı yeni bir çalı mada ise 2x1200 mg doz uygulamasının, 2x600 mg doz uygulamasına göre KMN geli imini daha fazla azalttı ı gösterilmi tir(99).

NAC'in iv olarak (500 cc izotonik içine 150 mg/kg giri imden önce 30 dakika boyunca ve 50 mg/kg giri imden sonra 4 saat boyunca) kullanıldı ı RAPPID çalı masında da KMN sıklı nda anlamlı azalma sa ladı ı gösterilmi tir (100).

Fenoldopam: Dopamin1 reseptör agonisti olup renal kortex ve medulla kanlanmasını artırmaktadır. Yapılan tek merkezli, nonrandomize çalı malarda fenoldopamın (0.01- 0.1mcg/kg dakika dozunda, giri imden 1 saat önce ba lanıp ve giri imden 4 saat sonraya kadar devam edilmi) KMN'ni azalttı ı gösterilmi tir (101-102). Yakın zamanda yayınlanan plesebo kontrollü, çok merkezli bir çalı mada ise fenoldopamın pleseboya oranla KMN geli imini azaltmadı ı gösterilmi tir (104).

Teofilin: Renal vazokonstrüktör etkileri oldu u bilinen adenezine kar ın, antiadenozin ilaçların kullanımının nefroprotektif etkilerinin olabilece i dü ünülmektedir. Daha önceki çalı maların çeli kili raporlarına kar ın, yeni yapılan ramdomize çalı malarda yüksek riskli hastalara profilaktik teofilin (20 0 mg, 4 doz ekinde, ilk doz giri imden 1 saat önce verilir, di er dozlar 12 saat arayla verilir) kullanımının ve KMN geli imini anlamlı bir ekinde azalttı ını gösterilmi tir (p=0.046) (105). Ancak teofilinin KMN geli imini önlemede rutin olarak profilaktik kullanımının önerilmesi için yeterli veri yoktur.

c.Hemofiltrasyon: Yeni yapılan bir çalı mada perkütan koroner giri im planlana n KBY'li hastalara, giri imden 4–8 saat önce ve giri imden 18–24 saat sonra hemofiltrasyon yapılmasının (1000cc/saat ekinde), hidrasyon tedavisine göre KMN sıklı ını 10 kat azalttı ı gösterilmi tir (106).

Sonuç olarak yüksek riskli hastalarda, i lem öncesi ve sonrası yeterli hidrasyon yapılması, non–ionik izo–osmolar kontrast madde tercihi, nefroprotektif ajanların

profilaktik kullanımı ve KBY'li hastalarda hemofiltrasyon KMN gelişimini anlamlı olarak azaltmaktadır.

1. Hidrasyon: Girişimden 12 saat önce ve 12 saat sonra, 100–150 cc/saat hızında V sıvı uygulanması.
2. Uygun volümde non-iyonik ve izo-osmolar kontrast madde kullanılması.
3. NAC kullanılması 600 mg 2x1

Tablo 5. Yüksek riskli hastaların KMN engellenmesine ilişkin öneriler

2.3. Akut Böbrek Yetersizliği İnde Ereken Tanıda Biyolojik Markırlar

Akut böbrek yetersizliği, terimi genellikle prerenal azotemiden iddetli oligürik tübüler nekroza kadar ilerleyebilen böbrek disfonksiyonu olarak tanımlanır. Son elli yıldır ilerlemeye destek tedavisine rağmen hastanede yatan hastalarda iddetli ABY'li hastalarda morbidite oranı azalmamıştır. Böbrek hasarlanmasının büyüklük ve iddetini erken tanımlamak için duyarlı ve özgül biomarkırlar yoktur. Serum kreatinin kadar güvenli hasarlanma ve tanı markırları büyük bir eklede gecikmiştir.

ABY için kullanılan geleneksel kan (Üre, Kreatin) ve idrar (FaNa) gibi böbrek hasarlanma markırları yaygın kullanılan ama ABY için nonspesifik göstergelerdir. Çok sayıda idrar protein ve biokimyasal markırlar ABY'in noninvazif göstergeleridir. İdrardan atılan biomarkırlar nefronun değişik özel bölgelerini yansıtmaktadır (107-109). Örneğin yüksek moleküler ağırlıklı proteinüri glomerüler yaralanmayı, düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, nötral endopeptitazlar, fırçamsı kenar antijenleri ve diğer üriner enzimlerin proksimal tübülün yıkılımının göstergesi olduğu görülmüştür (108,110). Tamm-Horsfall glikoprotein henle

kulunun çıkan ince kolunu ve distal tutulumun göstergesidir (112-113). Renal kallikrein distal tübül bütünlü ünü yansıtır.

Böbreklerin hasarlanma alanlarından salgılanan özel biomarkırlar böbrek hasarlanması için kullanılmı ama hayal kırıklı ına neden olmu tur. Buna ra men yetersiz ve standart olmayan yöntemler ileri renal disfonksiyonu olan hastalarda salgılanan üriner markırların çe itli ve spesifik oldu u gösteril mi tir.

De erlenmede olan yeni biomarkırlar; Biomarkırlar, kan ve idrarın bir komponenti olmalıdır ve nicelik olarak ölçülebilmelidir . En iyi biomarkırlar, non invazif, kolay ölçülebilen yatak ba nda veya ayaktan takip edilen hastalardan kolaylıkla elde edilebilen sıvılardan elde edilmelidir. Üriner protein biomarkırlar üzerine odaklanarak biyolojik sıvılardan kolaylıkla elde edilebilen çok sayıda biomarkır günümüzde tanımlanmı tır.

1. Kidney injury molekül-1(KIM-1)
2. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)
3. Üriner Sodyum /hidrojen exchanger isoform-3 (NHE3)
4. Üriner Sitokinler
5. Üriner sistein rich protein 61 (Cyr61)
6. Üriner aktin
7. Üriner glutathione-S- transferases
8. Serum ve Üriner sistatin C

Üriner Sitokinler: nflamasyon; skemi, sepsis ve çok sayıda nefrotoksik ajanın neden oldu u ABY'in ba lamasında önemli rol alır (114). ABY'in proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin üretimi ile birlikteli i gösterilmi tir.

IL-1: Endojen pirojen veya lenfosit aktivasyon faktörü (LAF) ile B lenfosit aktivasyon faktörü (BAF) olarak da bilinen IL-1, en çok makrofajlar tarafından salgılanmaktadır. İmmünolojik reaksiyonların ve inflamasyonun başlaması için önemli olan IL-1, 17.5 kD molekül ağırlığına sahiptir, a ve b olmak üzere iki polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Makrofajlar'ın dışında endotel hücreleri, fibroblastlar, astrositler, B ve T lenfositleri tarafından da IL-1 yapılmaktadır. IL-1, en başta T lenfosit aktivasyonunu sağlamaktadır. T lenfositlerden salgılanan IL-1 ve IL-2 ile makrofajlar tekrar aktive olarak MHC sınıf II molekülleri ile bağlanmakta veya makrofajları uyaran TNF, CSF, INF- gibi lenfokinlerin salgılanmasına neden olmaktadır. IL-1, monositler için bir kemotaktik faktördür. Adjuvant ve antimikrobiyal ajan özelliğine sahip olan bu IL-1 molekülleri, lokal olarak nötrofil infiltrasyonunda, geç tip ağırlıklı duyarlılık reaksiyonlarında rolü vardır. Timosit gelişimini ve timositlerin T lenfositleri üzerindeki etkilerini artırmaktadır. IL-1; TH lenfositlerine etki ederek onların IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, INF- ve CSF salgılamasını, B lenfosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını, NK hücrelerini aktive ederek onların sitosidal aktivitesini, polimorfonükleer fagositlerin kemotaksisini sağlamaktadır. IL-1, MHC sınıf III gen bölgesinden yönetilen TNF ile birlikte inflamasyonda görev almakta, bağ dokusunu, nöroendokrin sistemi etkilemektedir. Hipotalamusta prostaglandin aracılığıyla ateş oluşumunu uyarmaktadır.

IL-2: Aktif T lenfositleri ve timositler, özellikle TH1 lenfositler tarafından salgılanan IL-2, T ve B lenfositlerini uyarmaktadır. T lenfosit çoğalmasını indüklemesi nedeniyle T hücresi gelişme faktörü (T cell growth factor, TCGF) de denilmektedir. Bunların molekül ağırlığı 15.5 kD'dur. Bu moleküller T/B lenfositlerin ve monositlerin reseptörleriyle birleşmektedir. Monositler ile NK hücrelerin aktivasyonunu, T/B lenfositlerin bölünmelerinin hızlanmalarını ve lenfositlerden INF salgılamasını sağlamaktadır.

IL-6: Böbreğin predominant bir sitokinidir, ve IL-6 TNF- 'nin stimülasyonu ile salgılanır. IL-6 26 kDa ağırlığında bir glukoproteindir. Lenfositler, makrofaj, fibroblast, endotel hücresi, epitel hücresi, mezangial hücreler ve tübüler epitelden salgılanır (118,119). IL-6'nın etkisi, hücre

büyümesi, faklılaşması ve renal tübüler epitel hücresi rejenerasyonunu kapsar (120). Üriner IL-6 atılımı, akut renal allograft atılımı ve renal trasplantasyon sonrası devam eden ATN'un erken belirteci olarak tafsiiye edilmi tir.

IL-8: 8-kDa a ırlı nda bir sitokindir, TNF- veya IL-1 tarafından stimüle edildikten sonra çe itli hücreler tarafından salınırlar. Bu üretim a ır glomerüler hastalık ve akut pyelonefritin patofizyolojisinde yer aldı ı gösterilmi tir (121-122). Kwon ve ark. (116) üriner IL-8 atılımının renal trasplant sonrası devam eden renal yetmezli in takibinde ön ermi lerdir.

IL-10 ; T lenfositler ve mast hücreler, makrofajlar ve Epstein-Barr virusu ile infekte hücreler tarafından salınmaktadır. Genellikle TH2 lenfositleri tarafından salınan bu sitokin, makrofajların TH1 hücrelerine antijen sunmalarını inhibe etmektedir. Sitokin sentez inhibitörü olan IL-10, de i ik hücrelerde sitokin sentezini önlemekte ve mast hücre proliferasyonu sa lar

IL-18: Birçok organ inflamasyonunda etkili oldu u görülmü tür (123-124) özellikle iskemik ATN ve renal trasplantasyon sonrası 24 saat içinde geli ecek allograft disfonksiyonu olan hastaların üriner atılımı artmı tir (47).

2.4. KMN Tedavisi:

lem sonrası takipte KMN tanısı konan hastalarda temel tedavi yeterli volüm deste i ve hidrasyondur (6-12 saat boyunca 100-150 cc/saat izotonik solüsyon). Saatlik idrar miktarının <40-60 cc oldu u durumlarda infüzyon hızı artırılmalıdır. Uygun sıvı miktarı verildi i halde idrar çıkı ı yeterli de il i se furosemide 20-80 mg iv verilebilir. idrar miktarını artırmak için dopamin böbrek dozundan (2 -5 mcg/kg/dak) verilebilir. Hidrasyon ve farmakolojik tedaviye cevap vermeyen hastalarda diyaliz gerekmektedir.

Kontrast Nefropatide Prognoz

McCullough ve ark.(38)'nın perkütan giri ime giden 1826 hasta üzerinde yaptı ı bir çalı manın sonucunda, diyaliz gerektiren KMN sıklı ı < %1, hastane mortalitesi %35.7, iki yıllık sa kalım ise %18 olarak saptanmı tir. Yeni yapılan retrospektif bir bir çalı mada ise, KMN geli en hastalarda hastane içi mortalite

%22 bulunmu tur (111). Bu oran KMN geli meyenlerde sadece % 1,4'tür. KMN geli en ve hastaneden sa olarak çıkan hastaların 1. ve 5. yılda mortalite oranları sırasıyla %12,1 ve % 44,6'dır. Bu oranlar direkt olarak kontrast madde kullanımına ba lı prognozu yansıtmasa da bu hasta grubunda ABY geli iminde önemli bir etken olan kontrast maddeye ba lı nefropati geli iminin önlenmesinin prognozunu iyile tirilmesinde önemli bir faktör olaca ı göz önüne alınmalıdır.

3-OLGULAR VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ç Hastalıkları A.B.D.'da Eylül 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında yatarak tedavi olan bilgisayarlı tomografi çekilen 85 hasta çalı maya dahil edildi. nsülin tedavisi alan, Hemodiyalize giren, tok olan, genel durumu kötü olan hastalar çalı maya dâhil edilmedi. Hastaların öz geçmi inde DM, HT, serebro vasküler olay, MI, hiperlipidemi, skemik Kalp Hastalı ı gibi hastalıklar sorgulandı. Hastaların 7' sinde DM, 28'inde HT, 7'sinde Hiperlipidemi, 5'inde de KH mevcuttu. Hastaların kullandıkları Aspirin, Statin, ACE , ARB, Diüretik, NSA , sigara, Asetilsistein ve di er ilaçlar sorgulandı . Hastaların 20 si ACE , 24 NSA kullanıyordu. Hastaların 43 bayan, 42 tanesi erkek idi. Ya ortalaması 56 SD \pm 18 idi.

Tüm hastalar hastalıklarından dolayı çektirdikleri Bilgisayarlı T omografi öncesi hidrasyon için 1000cc izotonik %0,9 NaCl verildi. lem sırasında hastalara ohexal(Omnipaque) verildi. Kontrast madde verilmeden önce serum kreatinin de eri ve i lem sonrasındaki 48 saat te serum kreatinin de eri bakılarak 0.5 mg/dl artı ölçüt alınarak KMN geli en hastalar belirlendi. Hastalarımızın tamamında daha önce tanımlanmı her hangi bir böbrek hastalı ı yoktu. Tüm hastalarda i lem öncesi ve i lemden hemen sonra 20 cc ilk spot idrarda B2 mikroglobilin, Na, Kr, Protein, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF düzeyleri elde edildi. Sitokinler EL SA yöntemi ile IMMULITE 2000 analizatöründe bakıldı. KMN tanısı için serum kreatininde 0,5 mg/dl artı pozitif sonuç kabul edildi.

4-SONUÇLAR

KMN, Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) kılavuzuna göre ba ka bir etyolojik neden olmaksızın kontrast madde verilmesinden 48 - 72 saat sonra serum kreatininin düzeyinin 0,5 mg/dl artı ı olmasıdır (2). KMN insidansı belirgin bir risk faktörü olmayan hastalarda %3-5 civarında iken 4 risk faktörü olanlarda bu oran %100'e çıkabilmektedir (5-6).

Dicle üniversitesi ç Hastalıkları klini inde yatan ve bilgisayarlı tomografi çeken 85 hastada yapt ımız çalı mada hastaların 10 (%11) da serum kreatinindeki 0,5 mg/dl lik artı baz alınarak KMN tanısı konuldu. KMN geli en hastaların ya ortalaması 57,7 SD ± 20 KMN (-) hastaların ya ortalaması 56,65 SD ± 18 idi. KMN (+), KMN (-) hastaları arasında kontrast madde verilmeden önce üre ve kreatinin degerleri arasında fark yok tu (Üre KMN(-) 37,9 ± 23,6, KMN(+) 37,3 ± 21 Kreatinin KMN(-) 1,0 ± 1,2 KMN (-) 1,0 ± 0,3) . KMN (+) hastaların risk faktörleri yönünden KMN (-) hastalardan farklı de ildi. On hastanın yalnızca birinde oligüri geli ti bu hasta oligüri ve hipervolemi ve uur bulanıklı ı nedeniyle HD'e alındı. Di er hastalarda HD ihtiyacı olmadı ve sonraki takiplerinde üre, kreatinin de erleri normale geldi.

Çalı mamızın sonucunda 100 ml omnipaçe verilen 85 hastanın i lem öncesi ve sonrası ilk idrarda bakılan böbrek yaralanma markırlarından idrar Na (p:0,000), idrar Kr (p:0,017), ve idrar IL2 (p:0,000) anlamlı bir de i iklik bulundu (**Tablo-6**).

statistik olarak SPSS 16.0 programında Compare -Means One-Way Anova analiz programından yararlandı.

	ÖNCE MEAN ±SD	SON MEAN±SD	t	p
NA	109 ± 59	87,9 ± 51	4,28	0,000
Kr	116 ± 70	101 ± 71	2,43	0,017
Pr	25,4 ± 25,9	24,3 ± 27,5	0,953	0,343
B2	0,95 ± 2	1,21 ± 2,7	-1,391	0,168
IL1	19 ± 37	16 ± 29	0,874	0,385
IL2	2130 ± 1908	1685 ± 1619	3,846	0,000
IL6	23,5 ± 71,4	16,7 ± 35,5	0,881	0,381
IL8	145 ± 323	99 ± 177	1,44	0,154
IL10	5,4 ± 1,4	8,8 ± 27	-1,174	0,244
TNF	34,1±23,5	39,7 ± 53,1	1,049	0,297

Tablo 6: Bütün hastaların i lem öncesi ve sonrası idrar Na, Protein(Pr), idrar Kreatinin ve sitokinleri

KMN geli en 10 hasta ile KMN geli meyen 75 hasta kar ıla tırıldı nda kontrast madde verilmeden ve verildikten hemen sonra ilk idrarda bakılan böbrek yaralanma markırlarından idrar IL1 (p:0,013), IL6 (p:0,000) ve IL8 (p:0,020) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur (**tablo-7**).

Tablo-7	KMN(+) n:10 MEAN ± SD	KMN(-) n:75 MEAN ± SD	p
NaF	10,9 ± 55,4	22,6 ± 44,5	0,529
KrF	16,4 ± 42,7	14,6 ± 58,3	0,811
PrF	-1,32 ± 3,90	1,6 ± 13,5	0,590
B2F	-0,03 ± 0,09	0,30 ± 1,8	0,856
IL1F	-7,67 ± 24	4,1 ± 30	0,013
IL2F	123 ± 297	487 ± 1124	0,368
IL6F	-16,3 ± 16,5	9,8 ± 74,7	0,000
IL8F	-39,6 ± 45	57,2 ± 310	0,020
IL10F	-0,48 ± 1,51	-3,8 ± 28,7	0,964
TNF F	-4,8 ± 12	-5,7 ± 52	1,48

Tablo-7: Kontrast madde nefropatisi geli en ve geli meyen hastalar arasında idrar sitokinlerindeki i lem öncesi ve sonrası farkları. F: Fark (i lem öncesi de er- i lem sonrası de er)

Tablo-8	KMN(-) X ± SD	KMN(+) X ± SD	P
YA (yıl)	56 ±18	57 ± 20	0,860
Üre(mg/dl)	37,9 ± 23,6	37,3 ± 21	0,936
Kr(mg/dl)	1 ± 1,2	1 ± 0,3	0,823
AK (mg/dl)	102 ± 42	89 ± 20	0,328
Alb(g/dl)	3,5 ± 4,4	3,0 ± 0,8	0,684
Hb (g/dl)	11 ± 2	10 ± 1,5	0,502
Pr (mg/dl)	25 ± 26	26 ± 20	0,937
B2 (mg/l)	0,7 ± 0,8	2,2 ± 5,5	0,037
IL 1 (pg/ml)	18 ± 3,8	23 ± 3,6	0,742
IL 2 (U/L)	2,1 ± 1,9	1,8 ± 2	0,672
IL 6 (pg/ml)	22 ± 7	31 ± 3,9	0,711
IL 8 (pg/ml)	1,4 ± 3	1,5 ± 1,6	0,893
IL10 (pg/ml)	5,4 ± 2,4	5,5 ± 1,7	0,801
TNF (pg/ml)	32 ± 19	44 ± 42	0,154
S Pr	23 ± 2,8	27 ± 2	0,693
S B2	1 ± 2	2,2 ± 5	0,229
S IL 1	14,7 ± 2,9	30 ± 2,7	0,104
S IL 2	1,6 ± 1,5	1,7 ± 2	0,870
S IL 6	12 ± 3	47 ± 5	0,030
S IL 8	0,86 ± 1,7	1,9 ± 2	0,061
S IL 10	9,2 ± 2,8	6,4 ± 3,2	0,725
S TNF	38 ± 53	48 ± 48 ±	0,563
SsKr	0,9 ± 0,27	1,7 ± 0,4	0,000

Tablo-8: KMN(+) ve KMN (-) hastaların de erlerinin kar ıla tırılması

: drar S: kontrast madde verildikten sonraki de erler, s: serum

KMN(-) ile KMN (+) hastalar arasında tablo-8 görüldü ü özere bakılan parametreler görüntüleme i lemi sonrasındaki serum kreatininde istatikselsel olarak anlamlılık vardır (0,9±0,272 kar ı 1,7 ± 0,4). KMN(-) ve KMN(+) de sırasıyla elde etti imiz de erler. Ya 56 ±18 / 57±20, serum üre de erleri 37.9 / 37.3 mg/dl, Kreatinin 1.0 mg/dl / 1.0 mg/dl, açlık kan glukozu 109 mg/dl / 89 mg/dl, Albumin 3,5g/dl / 3,0 g/dl, Hemoglobin 11 gr/dl / 10 gr/dl, çekim öncesi idrar protein 25 mg/dl / 26mg/dl, Beta 2 mikroglobin 0,7mg/L / 2,2mg/L, IL-1 18 pg/ml /23 pg/ml,IL-2: 2.1 U/ml / 1.8 U/ml, IL-6: 22pg/ml /31pg/ml,IL-8:1.4 pg/ml / 1.5 pg/ml, IL-10: 5,4 pg/ml / 5.5pg/ml TNF : 32 pg/ml/ 44pg/ml.Çekim sonrası idrar proteini: 23mg/dl / 27mg/dl, idrar Beta 2 mikroglobilin:1mg/dl / 2.2mg/dl, idrar IL -1: 14.7pg/ml /30 pg/ml, IL-2: 1,6U/ml / 1.7 U/ml, IL-6 :12pg/ml / 47pg/ml, IL-8: 0.86 pg/ml / 1.9

pg/ml, IL-10: 9.2 pg/ml / 6.4pg/ml, TNF : 38 pg/ml / 48 pg/ml gibi de erler elde edilmi tir.

5.TARTI MA

KMN; Ürogenital Rodyoloji cemiyeti (ESUR) kılavuzuna göre tanımı ; ba ka bir etyolojik sebep olmaksızın, kontra st madde verilmesinden sonraki 2 gün içinde serum kreatinin düzeyinde %25 veya 0,5mg/dl artı olmasıdır (2). Çalı mamızda 0.5 mg/dl artı göz önünde bulunduruldu.

Nefrotoksik böbrek hasarı, ABY'ın en sık sebeplerinden biridir. Birçok nefrotoksik ajan direk tubuler hasar, interstisyel nefrit yaparak renal hasara neden olmaktadır. Radyo kontrast maddeler en önemli nefrotoksik ajanlardan biridir. Schwab ve ark.(133) kalp kateterizasyonuna giden 433 hasta üzerinde yaptı ı bir çalı mada KMN sıklı ı dü ük osmolar kontrast madde (LOCM, iopamidol) kullananlarda % 8, yüksek osmolar kontrast madde(HOCM, diatrizoate) kullananlarda ise %10.2 oranında geli mi tir (p>0.05). Benzer ekilde Rudnick ve arkadaş larının (134) normal böbrek fonksiyonu olan, non- diyabetik 1196 hasta üzerinde yaptı ı bir çalı mada, HOCM (diatrizoate) kullananlarda KMN geli me oranı %8.5, LOCM (ohexal) kullananlarda ise %8.2 bulunmu tur. Fakat kronik böbrek yetersizli i olan hastalar ele alındı nda, KMN geli mi LOCM kullananlarda %12.2, HOCM kullananlarda ise %27 oranında bulunmu tur (135). Bizim çalı manızda LOCM (ohexal) kullanılmı tır. Kontrast maddelerin yaptı ı tubüler hasarın mekanizması tam olarak açık olmamakla tubüler hücrelere direk toksik etki, renal kan akımı de i imi ve sekonder tubüler hasar suçlanmaktadır. Bunların yanı sıra inflamasyonun da fizyopatolojide katkı sa ladı ı dü ünülmü tür. Radyo kontrast maddelerin inflamasyonu artırdı ı görülmü tür. bu nedenle çalı mamızda KMN'in erken tanısında idrar sitokinlerinin düzeyleri ve kontrast madde verildikten sonraki de i imleri çalı ılmı tır. Çalı mamızın en önemli bulgusu radyo kontrast madde verildikten hemen sonra bakılan idrar sitokinlerinden IL-1 (p. 0.013), IL-6 (p: 0.000), IL-8 (p: 0.020) anlamlı olarak artı oldu u gösterilmi .

KMN geli mi özellikle ya lı ve di er risk faktö rlerini; KBY, DM, nefrotoksik ilaç kullanımı, ileri ya , dehidratasyon, ta ıyan yatan hastalarda önemli bir ABY nedenidir. KMN, hastanın mortalite ve morbiditesini, hastanede kalı süresini ve maliyetini artırır. KMN önlenmesi ve önceden olu maması için

önlem alınması özellikle yatan hastalarda önemli bir A BY nedenini önleyecek ve hastaların mortalite ve morbiditesini ve hastanede kalı süresini ve maddi yükümlü ü azaltacaktır. Çalı mamızda Bilgisayarlı tomografi çekimi sırasında verilen kontrast madde öncesi ve sonrası ilk idrarda böbrek yaralanma markırlarından idrar IL-1 (p:0.013), IL-6 (p:0.000), IL-8 (p:0.020) da anlamlı bir artı saptanmı tır. Yaptı ımız literatür ara tırmasında özellikle böbrek yaralanma markırları çe itli sitokinler ile KMN arasında ki ili ki ile ilgili çalı maların azlı ı dikkat çekmektedir.

Çalı mamızda kullanılan radyo kontrast madde olan iohexal (omnipaque) dü ük ozmolar non iyonik bir kontrast maddedir. Anjiyografi, ürografi, bilgisayarlı tomografi, miyelografi, arteryografi, gibi görüntüleme yöntemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır.Daha önceki çalı malarda iohexalin nötrofil fonksiyonlarına etki etti i gösterilmi tir. Fagositozda azalma, kemotakside artma gibi disfonksiyonlara neden oldu u bildirilmi tir. Çalı mamızda IL-8 artı mın gösterilmesi nötrofil fonksiyonlarının etkilendi i dü ünülmektedir. iohexalin sitokinleri artırdı ı, zararlı etkiler yarattı ina dair literatürde çalı malar mevcuttur (17). Kroner anjiyografi sırasında radyo kontrast madde verilen hastalarda IL -6, TNF 1-2 nin serumda artmı oldu u gösterilmi tir. Her ne kadar çalı mamızda serumdaki sitokin düzeyleri ölçülmemesine ra men kontrast madde verilmesinden önce ve hemen sonra idrar sitokinlerinde IL -1, IL-6, IL-8 de akut olarak artı gösterilmesi idrardaki sitokin ölçümlerinin serumdaki ölçümler kadar de erli oldu unu dü ündürmektedir (127).

Zhang ve ark.(128) tarafından invitro deneysel çalı malarda kontrast maddelerin endotel hücre hasarı ve apoptozisi indükledi i gösterilmi tir. Kontrast maddeler sitokin aracılı inflamasyon yaratarak KMN patolojisinde katkıları olabilir. Ancak bazı ara tırmacılar inflamasyondan çok renal hemodinami degi iklerinin ya da adezyon moleküllerindeki de i ikliklerin renal endotel hasarına neden olarak KMN olu umunda katkıları oldu u dü ünülmektedir (129).

Böbrek yaralanma markırlarının özellikle idrar sitokinlerinin böbrek trasplantasyonu yapılan akut böbrek allogreft atılımı ve daha sonra devam eden

ATN'da idrarda IL-6 arttı ı gösterilmi tir (123). Bir di er çalı mada ise yine böbrek trasplantasyonu sonrası böbrek yetersizli i takibinde IL-8 tübüler hasarı gösterdi i vurgulanmı tir (116). skemik ATN ve böbrek trasplantasyonu sonrası 24 saat içinde geli ebilecek allogreft disfoksiyonunda idrar IL-18'in üriner atılımının artı ı görülmü tür (47).

Medikal litaretürde idrardaki sitokinlerin; IL-6, IL-8 ve CRP lmlerinin akut piyelonefritli hastalarda da akut inflamasyonun göstergesi olarak tanımlanmı ve erken antibiyotik tedavisinin önemli oldu u bildirilmi tir ve akut piyelonefritli hastalarda inflamasyonun derecesinin renal disfonksiyon ve skar olu umu açısından belirgin bir ili ki oldu u daha önceki bir ba ka çalı mada gösterilmi tir (130,131,132). Juan P.Harcada ve ark.(122) Akut Pyelonefritli bayan hastalarda yaptı ı bir çalı mada erken ba lanan antibiyotik tedavisiyle üriner zararlanma markırlarından IL-6, IL-8 anlamlı bir azalma sa landı ı gösterilmi ti. Çalı mamızdaki hiçbir hastada kontrast madde verilmeden önce piyelonefrit tesbit edilmemi , ve sitokinlerin artı ının kontrast maddeye ba lı olarak artmı oldu u d ölmektedir.

Elena Ranieri, Loreto Gesualdo ve arkada larının (125) yaptı ı bir çalı mada riner IL 6 konsantrasyonunun böbrekteki histolojik lezyonun derecesi ve özellikle tubulointerstitial yıkımın iddeti (interstitial fibrosiz hüresel ilfiltrasyon, tubuler atrofi) ve glomeruler sklerozun derecesi ile arttığı saptanmı tir. n situ hibridizasyon ve immunohistokimyasal çalı malarda mesengial ve proksimal tubuler hücrelerden üretilmi tir ve IgA nefropatisinde IL6 de eri yüksek bulunmu tur (125). Çalı mamızda hiçbir hastanın bilinen herhangi bir böbrek rahatsızlı ı bulunmamaktaydı. Çalı mamızdaki IL -6 de erinin anlamlı olarak artı ını bilinen bir böbrek yetersizli ine ba lamayız.

Çalı mamızda idrar IL-6 düzeyinin radyo kontrast madde verildikten sonraki anlamlı artı (p:0.000) gösterilmi tir. IL-6 böbrek hastalıklarında ba lıca artan sitokin olup (118,119) TNF tarafından sitümüle edilmektedir. IL-6 özellikle böbrek trasplantasyonu sonrası akut tübüler nekro zun erken tanınmasında kullanılabilere i gösterilmi tir. Bu nedenle KMN erken tanısında kullanıbilir ve hastaların KMN açısından daha uzun süre klinikte takip edilmesi gerek ti ini,

klinisyenlere idrar IL-6 düzeyleri KMN takibinde önemli bir böbrek injuri markırı olarak önerilibinir.

Kontrast maddelerin tübülüsle do rudan toksik etkilerinin olu masında en önemli mediyatörlerden birinin reaktif oksijen ürünleri oldu u inanılmaktadır (48). Kontrast madde vucuda verildikten sonra vucutta oksidatif stres meydana geldi i bazı ara tırmacılar tarafından bildirilmi tir bununda KMN'de oksidatif stresin renal hasara yol açtı ı bildirilmi tir. Son yıllarda yapılan bazı çalı malarda kotrast maddelerin toksik etkilerinin tübüler hücre oksidatif stresten ziyade farklı bir mekanizmayla olu tu u ileri sürülmektedir. Böbrek tübüler hücre kültürlerinde apoptozis geli ti i yönünde üpheler olmasına ra men bu konu halen tartışmalıdır. Çalı mamızda oksidatif stresin bir göstergesi olan ve apopitozisi indükleyen TNF de erlerinin KMN geli en hastalarda yükselmesi anlamlı olmaması (p: 1.48) KMN'nin takibinde IL-1, IL-6, IL-8 kadar iyi bir renal injuri markırı olmadı ı görülmektedir.

Görölmektedir ki idrarda sitokinlerin ölçümü Böbrekte ki hasarlanmanın göstergesidir. Böbrek trasplantasyonunda tedavi ve takipte ilgi çekmekle beraber. KMN geli imi, tesbiti ve takibinde idrarda sitokinlerin tesbiti ile ilgili çalı malar yok denecek kadar azdır.

Çalı mamızın sonucundan, idrarda kolay bir ekilde bakılabilen sitokinlerin özellikle IL-1, IL-6, IL-8'in KMN geli en grupta anlamlı yükseli i dikkate alındı nda, idrar sitokinlerinin KMN'i erkenden tesbit etme, tedavi ba lama ve takibinde kullanılabilece i önerisinde bulunabilinir ama hasta sayımızın az, hastalarımızın risk faktörleri açısından homojen olmayı ı dikkate alınarak daha kapsamlı, ileri çalı malara ihtiyaç oldu unun sonucuna varılmı tır.

6. KAYNAKLAR

1. MCCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure alter coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-75.
2. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radio* 1999; 9:1602-13,
3. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vase Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.
4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275:1489-94.
5. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:493-503.
6. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency alter cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med* 1995; 150: 1237-42.
7. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KL, et al. A prospective randomized trial of preventing measures in patients at high risk for contrast nephropathy: Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *J Am Coli Cardiol* 1999; 33: 403-11.
8. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephro* 2000; 11:177-82.
9. Kramer BK, Kammerl M, Schweda F, Schreiber M. A primer in ast induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 199 14:2830 -4
10. Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA* 2003; 289: 606 -8.
11. Porter GA. Contrast- associated nephropaty. *Am J Cardiol* 1989; 64(9): 22E - 2E
12. Rihal CS, Textor Sc, Grill DE, Berger PB, Ting HH, BestPJ, et al . ncidence and prognostic importance of acut renal failure after percutaneous intervention. *Circulation* 2002;105(19): 2259-64
13. Kataberg RW. Urography into the 21 st century: new contrast m edia, renal handling, imaginf characteristics, and nephrotoxicity. *Radilogy* 1997; 204(2): 297 -312.

14. Hill JA, Lampert CR, Pepine CJ, Radiographic contrast agents. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR. Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization. (2 Ed) Baltimore, Williams and Wilkins, 1994;192-205.
15. Salem DN, Findlay SR, Isner JM, Konstam MA, Cohen PF. Comparison of Histamine release effect of ionic and nonionic radiographic contrast media. Am J Med 1986; 80 (3): 382-4.
- 16 Schwap S, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: A randomized study of the nephrotoxicity of ionic versus nonionic contrast following cardiac catheterization. N Engl J Med 1988; 320(3):149-53.
17. Davidson CJ, Mark DB, Pieper KS, Kisslo KB, Hlatky MA, Gabriel DA, et al. Thrombotic and cardiovascular complications related to nonionic contrast media during cardiac catheterization: analysis of 8517 patients. Am J Cardiol 1990; 65(22): 1481-4
18. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 1997; 103:368-75.
19. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examination? Radiology 2000; 216(2): 481-4
20. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(2): S17-31.
21. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fisman EK, Graziano S, et al. Nephrotoxicity of high- osmolarity vs low -osmolarity contrast media: randomized clinical trial. Radiology 1992; 182(3):649-55
22. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. Kidney Int 1992; 41(5):1274-9.
23. Parfrey BJ, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material- induced renal failure in patients with DM, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. N Engl J Med 1989; 320(3): 143-9.
24. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and Without Diabetes mellitus, Kidney Int 1994; 45(1):259-65.

25. Waamonde CA, Bier RT, Rapendick R, Alpert H, Gouvea W, Owens B, et al. Aand chronik renaleffects of radiocontrast in diabetic rats. Invest Radiol 1989 ; 24(3) : 206-18.
26. Runnick Mr, Halpern EF, Goldfarb S, Wexler L, Ludrook P a, Murphy MJ et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. Kidney INT 1995;47(1): 254 -61.
27. Barrett BJ, Carlisle EJ, Meta analysis of the relative nephrotoxicity of high and low - osmolarity iodinated contrast media. Radiology 1993; 188(1): 171 -8.
28. Effects of dimeric vs a monomeric contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a doble - blind, randomized clinical trial. Eur radiol 1998; 8(1): 144-7.
29. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoind angiography. N Engl J Med 2003; 248(6):491-9.
30. Vliestra RE, Nunn CM, NarvarteJ, Browne KF. Cntrast nephropaty after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. Am Hesrt J 1996; 132(5):1049 -50.
31. Mason RA, Arbeit LA, Giron F, Renal dysfunction after arteriography. JAMA1985; 253(7):1001-4.
32. Briguori C, Manganelli f, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent - associated nephrotoxicity. J Am Coll Cardiol 2002; 40(2): 298-303.
33. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast metarial to prevent CIN in payients with renal disease. Am J Med 1989; 86(6): 649 -52.
34. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ, Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinic risk modal. AM J Roentgenol 1983;141(5):1027 -33
35. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. Invest Radiol 1999; 34(11): 685 -91.
36. Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumel ou B, Baomelou A, Jacobs C. A role of adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast media incuded intrarenal vasoconstiction. Am j Nephrol 1990; 10(4):316 -22.
37. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, spokes K, rosen S, Brezis M, Radiocontrast induced endothelin release in vivo and in vitro. J Am Soc Nephrol 1992;3(1):58 -65.

38. Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A -1 and A-2 receptor agonist on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 1993; 256(6): F802 -6.
39. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110(4): 406 -11.
40. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role of calcium in radiocontrast induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27(2): 465-8.
41. Smith MW, Ambudkar IS, Phelps PC, Rogec AL, Trump BF. MgCL₂ - induced changes in cytosolic Ca⁺² of cultured rabbit renal tubular cells. *Biochim Biophys Acta* 1987; 931(2): 130-40.
42. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidney. *J Clin Invest* 1991; 88(2): 390-5.
43. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94(3): 1069-75.
44. Jabs K, Zeidel ML, Silva P. PGE₂ inhibits Na -K ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1989; 257(3): F 424 -30.
45. Lear S, Silvia P, Kelly VE, Epstein FH. PG inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1990; 258(5): F1372 -8.
46. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994; 267: F1059 -62.
47. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49(5):1268-75.
48. Baliga R, Ueda N, Walker Pd, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(3):465-77.
49. Safirstein R, Andrade L, Vieria JM. Acetylcysteine and nephroxic effects of radiographic contrast agents- a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 210-2.
50. Rudnick Mr, Berns JS, Cohen Rm, Goldfarb S. CIN. *Semin Nephrol* 1997; 17(1):15-26.

51. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effects of radiocontrast agents: study in man of four used preparations. *Ann Intern Med* 1971;74(6): 845 -52.
52. Berns AS. CIN. *Kidney Int* 1989; 36(4):730 -40.
53. Venkatesan J, Henrich WL. Atheroembolic renal disease. In *Current Therapy in Nephrology and HT*. St. Louis, Mosby, 1998;274 -9.
54. Rudnick RM, Berns JS, Cohen MR, Goldfarb S. Contrast media -associated nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:127 -133 .
55. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991;40:632-642 .
56. Shammas NC, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invas Cardiol* 2001; 13:738 -40.
57. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320:143-9.
58. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157:49 -58.
59. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinical risk model. *Am J Roentgenol* 1983; 141:1027 -33.
60. Manske CL, Sprafka JM, Strony IT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615 -20.
61. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259 -64.
62. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, Bockel JH, et al. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32:81 -6.
63. Ogi M, Iwase N, Kitamura T, et al. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35:161-70.
64. Kini AS, Mitre CA, Kim M, et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:169-73.

65. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 17-31.
66. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66:122! 34.
67. Davidson O, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial *Circulation* 2000; 101:2172 -7.
68. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patient with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542 -8.
69. Talercio CP, Vliestra RE, Istrup DM, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:384 -90.
70. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36:730-740.
71. Martin PV, Dixon SM, Baker JD, et al. Risk of renal failure after major angiography. *Arch Surg* 1983; 118:1417-20.
72. Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. *Radiol*, 1993; 188: 171 -8.
73. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al. Frequency and determinants of adverse reactions induced by high osmolality contrast media. *Radiology* 1989; 170:727 -32.
74. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media prospective double blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186:183 -7.
75. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991; 179:849 -52.
76. Hizoh I, Strater J, Schick CS, et al. Radiocontrast induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonic Nephrol Dial Transplant 1998; 13:911 -8.
77. Schwab SJ, Hlatley MA, Preper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized
78. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and non radiographic contrast agent. *N Eng J Med* 1989; 320: 149 -53. ionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47:254-61.

79. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radio* 1999; 72:701-3.
80. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990; 120:533-6.
81. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, et al. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high risk patients. *J Endovasc(HI Ther* 2001; 8:609-14. ~ 82. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patient with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-8.
83. Toprak O, Bayata S, Cirit M, Asian L, Sano~lu F, c; etinkaya GS. Koroner anjiyografi yapilan hastalarda sol ventrikOi ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi geli~mesi araslnda ili~ki var mldlr? *T Klin Tip Bilimleri* 2003; 23:104-7.
84. Esnault V. Radiocontrast media-induced nephrotOXicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1362-4 ..
85. Mees EJD. Cardiovascular aspects of dialysis treatment. 1st ed. Dordrecht: Kluwe r Academic Publishers; 2000.
86. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996; 18:639-46.
87. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for preventing of contrast induced nephropathy in diabetic patients: a randomized study. *Indian Heart J* 1999; 51:521-6.
88. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M, Asian LS. Koroner anjiyografi yapilan hastalarda islem ancesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi Ozerine etkisinin arastJrllmasl. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3:98-103.
89. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced rer mass. *J. Clin. Invest* 1985; 76:612-9.
90. McCarthy, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519-21.
91. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotOXicity: prospective role of arginin *Kidney Int* 1998; 53: 1736-42.

92. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. Randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93:29 -34.
93. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000; 54:11 -4.
94. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15:23-5.
95. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259 -64.
96. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of in patient vs out patient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114: 1570-4.
97. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of CIN: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
98. Brick R, Krzossok S, Markowitz F et al. Acetylcysteine for prevention of CIN: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362:589-603.
99. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. High versus low dose acetylcysteine to prevent CIN. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(Supplement A): 39A(Abstract).
100. Baker CS, Wragg E, Kumar S, et al. A Rapid protocol for the prevention of CIN: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114 -8.
101. Hunter DW, Chamsuddin A, Bjarnason H, et al. Preventing CIN with fenoldopam. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4: 53-6.
102. Chamsuddin AA, Kowali KJ, Bjarnason H, et al. Using a dopamine type 1A receptor agonist in high-risk patients to ameliorate CIN. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 591 -6
103. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, et al. Use of fenoldopam to prevent CIN in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 341 -5
104. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of CIN. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284-91

105. Huber W, Iigman K, Page M, et al. Effect of theophylline on CIN in patients with KBY: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223:772-9.
106. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of CIN by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.
107. Scherbering JE: Urinary proteins of tubular origin: basic immunochemical and clinic aspects. *Am J Nephrol* 1990,10 (suppl 1): 43-51
108. Nortier JL, Deschodt-Lanckman MM, Simon S, et al. Proximal tubular injury in Chinese herbs nephropathy: monitoring by neutral endopeptidase enzymuria. *Kidney Int* 1997, 51:288-293.
109. Usuda K, Kono K, Dote T, et al.: Urinary biomarkers monitoring for experimental fluoride nephrotoxicity. *Arch Toxicol* 1998, 72:104-109.
110. Jungers P, Hannedouche T, Itakura Y, et al.: Progression rate to end-stage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10:1353-1360.
111. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary excretion of IgG and alpha(1) -microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001, 38:240-248.
112. Lynn KL, Marshall RD: Excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in renal disease. *Clin Nephrol* 1984, 22:253-257.
113. Torffvit O, Jorgensen PE, Kamper AL, et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein and epidermal growth factor in chronic nephropathy. *Nephron* 1998, 79:167-172.
114. Bonventre JV, Weinberg JM: Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:2199-2210.
- A comprehensive review of the pathophysiology of AKD associated with ischemia is presented.
115. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al.: Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1999, 55:2423-2432.
116. Kwon O, Molitoris BA, Pescovitz M, et al.: Urinary actin, interleukin-6, and interleukin-8 may predict sustained ARF after ischemic injury in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 2003, 41:1074-1087.

The authors show that the excretion of urinary IL-6 and IL-8 excretion reflects the inflammatory status of the kidney associated with ischemic injury and predicts sustained kidney dysfunction. In addition, urinary actin level is elevated in postischemic AKD in renal allograft patients.

117. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al.: Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004, 43:405–414. The authors show that IL-18 is increased in the urine of patients with ATN.

118. Hirano T, Akira S, Taga T, et al.: Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990, 11:443–449.

119. Fukatsu A, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Expression of interleukin 6 and major histocompatibility complex molecules in tubular epithelial cells of diseased human kidneys. *Lab Invest* 1993, 69:58–67.

120. Kayama F, Yoshida T, Elwell MR, et al.: Cadmium-induced renal damage and proinflammatory cytokines: possible role of IL-6 in tubular epithelial cell regeneration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, 134:26–34.

121. Tullus K, Fituri O, Linne T, et al.: Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and at 1-year follow-up. *Pediatr Radiol* 1994, 24:513–515.

122. Yokoyama H, Wada T, Furuichi K, et al. Urinary levels of chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy. *J Leukoc Biol* 1998, 63:493–499.

123. Plater-Zyberk C, Joosten LA, Helsen MM, et al.: Therapeutic effect of neutralizing endogenous IL-18 activity in the collagen-induced model of arthritis. *J Clin Invest* 2001, 108:1825–1832.

124. Jordan JA, Guo RF, Yun EC, et al.: Role of IL-18 in acute lung inflammation. *J Immunol* 2001, 167:7060–7068.

125. Juan P. Horcada et al. Evaluation of Inflammatory and Renal Injury Markers in Women Treated with Antibiotics for AP. *Clinical and Diagnostic Lab. Immunology*, Jan. 2004, p. 142-146.

126. Lasky WK et al. *Radiologia* 2003

127. Zhang et al. *Renal* 2005

128. Blain KJ. Et al. *Nephrologia renal Tx* 2004

129. . Kayama F, Yoshida T, Elwell MR, et al.: Cadmium -induced renal damage and proinflammatory cytokines: possible role of IL -6 in tubular epithelial cell regeneration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, 134:26–34.
- 130.Haraoka, M., K. Senoh, N. Ogata, M. Furukawa, T. Matsumoto, and J.Kumazawa. 1996. Elevated interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring and/or vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 155:678–680.
- 131.Jacobson, S. H., B. Hylander, B. Wretlind, and A. Brauner. 1994. Interleukin-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis in relation to bacterial-virulence-associated traits and renal function.*Nephron* 67:172–179.
132. Roilides, E., F. Papachristou, E. Gioulekas, S. Tsaparidou, N. Karatzas, J. Sotiriou, and J. Tsiouris. 1999. Increased urine interleukin–6 concentrations correlate with pyelonephritic changes on 99mTc -diercaptosuccinic acid scans in neonates with urinary tract infections. *J. Infect. Dis.* 180:904–907.
- 133.Toprak Ö. ve ark. Koroner anjiografi yapı lan hastalarda i lem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi arasında il iki var mıdır? *T Klin Tıp Bil Dergisi* 2003;23:104-7
134. Mehran R, Aymong E et al. A risk score for prediction of kontrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention . *J Am Coll cardiol* 2003;41:37A.
- 135.Rudnick MR et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative study. *Kidney Int* 1995;47: 254 - 261.