

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA
KONTRASTLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ SONRASI
OPAK NEFROPATİSİ OLASILIĞI

Dr. RuŐengöl KORUK

Acil Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2017

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA
KONTRASTLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ SONRASI
OPAK NEFROPATİSİ OLASILIĞI

Dr. RuŐengöl KORUK

Acil Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Engin ÖZAKIN

ESKİŞEHİR
2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ruşengül KORUK' a ait "Acil servise başvuran hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi sonrası opak nefropatisi olasılığı" adlı çalışma jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı' nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 19 / 06 / 2017

Jüri Başkanı Doç. Dr. Nurdan ACAR
Acil Tıp Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Engin ÖZAKIN
Acil Tıp Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Müge GÜNALP ENEYLİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/..../.... Tarih ve .../... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve gelecekte Türkiye Acil Tıp'ına yön verebilmek amacıyla her türlü desteği veren değerli hocalarım Doç. Dr. Engin ÖZAKIN, Doç. Dr. Gökhan TEMİZ, Prof. Dr. Arif Alper ÇEVİK, Doç. Dr. Nurdan ACAR, Yrd. Doç. Dr. Filiz BALOĞLU KAYA' ya klinik sürecin değerlendirilmesi ve çalışmanın istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Arş. Gör. Muzaffer BİLGİN' e teşekkür ederim.

ÖZET

Koruk, R. Acil servise başvuran hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi sonrası opak nefropatisi olasılığı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Kontrast madde nefropatisi (KMN) kontrast madde (KM) kullanımı takiben 48-72 saat sonra oluşan bazal kreatinin seviyesinde %25'ten fazla artış veya $>0.5\text{mg/dL}$ artış ile tanısı koyulur. Güncel literatürde acil serviste KMN sıklığı ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bizde çalışmamızda acil serviste KMN sıklığını değerlendirmek ve acil servis uygulamalarında KMN riski olan hastaları öngörmeyi amaçladık. Çalışmamız ileriye dönük olarak 01.09.2015-30.03.2016 tarihleri arasında acil servise başvuran bilgisayarlı tomografi (BT) çekilen 18 yaş üstü hastalarda yapıldı. Çalışma gücünün 0.95 olması için gerekli gönüllü sayısı kontrastlı BT ve kontrastsız BT çekilen her grup için en az 160 olarak belirlendi. Çalışmamıza her grup için 171 olmak üzere toplamda %49.1'u (n=168) kadın 342 hasta alındı. Her iki grubunda BT çekiminden önceki, 24. saat ve 48. saat üre ve kreatinin değerleri kayıt edildi. KM verilen grubun 14'ünde (%8.1), almayan grupta ise 12'inde (%7) nefropati geliştiği saptandı. Her iki grup arasında nefropati gelişimi açısından fark saptanmadı (p=0.838). KM verilen grupta KMN gelişimi açısından hastane yatışı (p=0.030), ileri yaş (p=0.026), anemi (p=0.045), lökositoz (p=0.005), GFH düşüklüğü (p=0.028) risk faktörü olarak saptanırken, cinsiyetler (p=0.481), ek hastalıklar, hipotansiyon (p=0.728), caval indeks (p=0.66), kan laktat düzeyi (p=0.373) ve hastane yatış süreleri (p=0.190) arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. KM verilmeyen grupta nefropati gelişimi açısından anemi (p=0.003), hastane yatışı (p=0.039), lökositoz (p=0.007) risk faktörü olarak saptanırken, yaş (p=0.498), cinsiyet (p=0.481), hastane yatış süresi (p=0.340), kan laktat düzeyi (p=0.430), hipotansiyon (p=0.711), caval indeks (p=0.355), GFH (p=0.918) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta da acil servisten taburcu olan hastalarda nefropati tespit edilmedi. Acil serviste KMN için hidrasyon, sodyum bikarbonat ve NAC tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında bir fark saptanmadı (p=0.051). Koruyucu tedavi alan hastalar kendi arasında karşılaştırıldığında aldıkları tedavi arasında KMN açısından fark saptanmadı (p=0.066).

Anahtar Kelimeler: kontrast madde nefropatisi, acil servis, kontrastlı bilgisayarlı tomografi

ABSTRACT

Koruk, R. Possibility of opaque nephropathy after contrast-enhanced computerized tomography in emergency department patients, ESOGÜ Med Fac, Emerg Med Exper Thesis, Eskişehir, 2017. Contrast induced nephropathy (CIN) is diagnosed with an increase of more than 25% or 0.5 mg/dL in the basal creatinine that develops after 48-72 hours following the use of contrast agent (CA). In the current literature, studies on the frequency of CIN in emergency are limited. We aimed to evaluate this in emergency and to predict patients at risk for CIN. Our prospective study was performed in patients over the age of 18 applying to emergency between 01.09.2015-30.03.2016 and having CT. The number of volunteers required to have a power of 0.95 was determined as 160 for each group with CE and unenhanced CT. A total of 342 patients was enrolled, 171 for each and 49.1% was women (n=168). Urea and creatinine values were recorded in both groups before the CT, at 24 hours and 48 hours. Nephropathy was detected in 14 patients (8.1%) of the group receiving CA and 12 (7%) of the non-receiving group. There was no difference in the nephropathy development between the two groups (p=0.838). In the group receiving CA, the risk factors for CIN were found to be hospitalization (p=0.030), advanced age (p=0.026), anemia (p=0.045), leukocytosis (p=0.005), and low GFR (p=0.028). No statistically significant difference was detected between the sexes (p=0.481), additional diseases, hypotension (p=0.728), caval index (p=0.66), blood lactate (p=0.373) and hospitalization durations (p=0.190). Anemia (p=0.003), hospitalization (p=0.039) and leukocytosis (p=0.007) were found to be risk factors for the nephropathy development in the group without CA. In terms of age (p=0.498), gender (p=0.481), duration of hospital stay (p=0.340), blood lactate (p=0.430), hypotension (p=0.711), caval index (p=0.355) and GFR (p=0.918), there were no statistically significant differences. In both groups, nephropathy was not detected in discharged patients. There was no difference (p=0.051) between the patients who received hydration, sodium bicarbonate and NAC and those who did not. There was no difference between the treatments (p=0.066) in terms of CIN when the patients receiving the preventive treatment were compared with each other.

Key Words: contrast induced nephropathy, emergency department, contrast-enhanced computerized tomography

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Böbrek Yetmezliği	2
2.1.1. Akut Böbrek Yetmezliği Nedenleri	3
2.2. Kontrast Madde Nefropatisi	7
2.2.1.İnsidans	7
2.2.2.Patofizyoloji	8
2.2.3.Kontrast Madde Özellikleri	9
2.2.4.Kontrast Maddenin Vücuttan Atılımı	11
2.2.5.Kontrast Madde Yan Etkileri	11
2.3.Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri	12
2.3.1.Diyabetes Mellitus	16
2.3.2.Kronik Böbrek Hastalığı	17

	Sayfa
2.3.3.Konjestif Kalp Yetmezliği veya Kardiyak Şok ve Miyokard İnfaktüsü	17
2.3.4.Dehidratasyon-Hipovoolemi-Hipotansiyon	18
2.3.5.Anemi ve Kan Kaybı	18
2.3.6. Hipertansiyon	18
2.3.7.Multiple Myelom	19
2.3.8.Hiperkolesterolemi	19
2.3.9.Renal ve Periferik Arter Hastalığı	19
2.3.10.Nefrotoksik Ajan Kullanımı	19
2.3.11.Hiperürisemi	20
2.3.12.Tek Böbrek	20
2.3.13.Renal Transplant	20
2.3.14.İleri Yaş	20
2.3.15.Karaciğer Yetmezliği	20
2.3.16.Sepsis	20
2.3.17.Cinsiyet	21
2.3.18.Kontrast Madde Özelliği ve Miktarı	21
2.4.KMN'nin Önlenmesine Yönelik Koruyucu Girişimler	22
2.4.1.Hidrasyon	23
2.4.2.Sodyum Bikarbonat	24
2.4.3.Renal Vazokonstrüksiyon İnhibisyonu	24
2.4.4.Antioksidan Tedavi	27

	Sayfa
2.4.5.Diüretik	28
2.4.6. Siatinler	28
2.4.7.Nebivolol	29
2.4.8.Steroid	29
2.4.9.Kontrast Madde Sonrası Hemodyaliz/Hemofiltrasyon	29
2.5.KMN Tedavisi	29
2.6.GFH Tanımı ve Hesaplama	30
2.7. Vena Cava İndeksi	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1.Çalışmaya Alma ve Dışlama Kriterleri ve Veri Toplama Süreci	33
3.1.1.Dahil Etme Kriterleri	33
3.1.2.Dışlama Kriterleri	33
3.1.3. Veri Toplama	34
3.2. İstatiksel Analiz	35
3.3.Kontrast Madde Nefropatisinin Değerlendirilmesi	35
3.4.KMN' ye Yönelik Önleyici Tedavi Alan Hastaların Değerlendirilmesi	36
4.BULGULAR	37
4.1 Demografik Özellikler	38
4.1.1.Yaş	38
4.1.2.Cinsiyet	38
4.1.3.Eşlik Eden Hastalıklar	39

	Sayfa
4.1.4.Bilgisayarlı Tomografi	40
4.1.5.Hastaneye Yatış	41
4.2.Kontrast Madde Nefropatisi	41
4.3.KMN Sonrası Prognoz	45
4.4. Kontrast Verilen ve Verilmeyen Grupların Karşılaştırılması	45
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)
DM	Diyabetes Mellitus
DOKM	Düşük Osmolariteli Kontrast Madde
ESUR	Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	Hipertansiyon
İV	İntravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KMN	Kontrat Madde Nefropatisi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
NAC	N-asetil sistein (N- acetylcysteine)
NSAİİ	Steroid Olmayan Anti İnflamatuvar İlaç
NAHCO ₃	Sodyum Bikarbonat
VCI	Vena Cava İnfior
SAK	Subaraknoid Kanama
SVH	Serebrovasküler Hastalık
SVO	Serebrovasküler Olay
YOKM	Yüksek Osmolariteli Kontrast Madde

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1 KMN Patogenezi	9
2.2 Mehran Risk Skorlaması	16
4.1 Olguların Dağılımı	37
4.2 Olguların Yaş Dağılımı	39
4.3 Çekilen BT Dağılımı	40

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1 RIFLE Sınıflaması	2
2.2 KIDGO ABY Evrelemesi	3
2.3 Prerenal ABY Nedenleri	4
2.4 Renal ABY Nedenleri	5
2.5 Postrenal ABY Nedenleri	6
2.6 KM'lerin Kimyasal Yapıları ve Fizyokimyasal Özellikleri	11
2.7 KM Yan Etkileri	13
2.8 KMN Risk Faktörleri	15
2.9 KMN Riskini Artıran İlaçlar	22
2.10 KMN Engellenmesine İlişkin Öneriler.	30
4.1 Çalışmadan Dışlanan Olguların Dağılımı	38
4.2 Olguların Yaş Grupları	39
4.3 Eşlik Eden Hastalıklar	40
4.4 KMN Gelişen Olguların Hastaneye Yatış Durumu	42
4.5 Koruyucu Tedavi Yöntemleri	43
4.6 Koruyucu Tedavi Alan ve Almayan Hastalardaki KMN İlişkisi	43
4.7 KMN ve Ek Hastalıklarla İlişkisi	44
4.8 GFH ve KMN İlişkisi	44
4.9 KMN Gelişen Hastaların Prognozu	45
4.10 Kontrast Verilen ve Verilmeyen Grupların Karşılaştırılması	46

1. GİRİŞ

Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı girişimsel tekniklerin yaygınlaşmasıyla iyotlu kontrast madde kullanımını artırmıştır. İyotlu kontrast madde kullanımına bağlı erken ve geç yan etkilere, hatta ölüme rastlanmaktadır. Bu yan etkiler arasında en önemlisi kontrast madde nefropatisi (KMN)'dir (1).

KMN tanımlanabilir başka bir neden olmaksızın kontrast maddeye (KM) maruziyet sonrası 48 saat içinde yeni başlayan veya artan renal disfonksiyon veya yetmezlik şeklinde tanımlanır. Çoğu vakada kontrast madde sonrası 48-72 saatte oluşur ve bazal kreatinin seviyesinde kontrast kullanımı sonrası %25'ten fazla artış veya >0.5mg/dL artış ile tanısı koyulur (2). Hastane nedenli KMN renal yetmezliğin önemli nedenlerinden birisidir ve daha önceki çalışmalarda KMN (% 11-14.5) böbrek yetmezliği nedenleri arasında üçüncü sırada yer almıştır (3, 4).

Kontrast madde nefropatisinin görülme sıklığı kesin olarak bilinmemekle beraber, genel popülasyonda % 1-2 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. Akut böbrek yetmezliği (ABY) tanımında kullanılan farklılıklar ve hastalardaki ek hastalıklar nedeniyle KMN görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda % 3,3-31 arasında bulunmuştur (5). Hipotansiyon, intraaortik balon pompası bulunması, konjestif kalp yetmezliği, yaşın 75 üstünde olması, anemi ve diyabetes mellitus gibi risk faktörlerinin birkaçının bir araya gelmesi durumunda KMN sıklığı %50'lere kadar çıkabilmektedir (4).

Acil servislerde kontrastlı bilgisayarlı tomografi sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Buna karşın güncel literatürde acil serviste KMN sıklığı ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle acil servisimizde kontrastlı tomografi sonrası ortaya çıkan KMN sıklığını değerlendirmek ve böylece acil servis uygulamalarında KMN riski olan hastaları öngörmeye katkıda bulunmak için bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi erişkin acil servisine başvuran, 18 yaş üstü bilgisayarlı tomografi çekilen hastalarda KMN gelişme sıklığını ve KMN gelişimini kolaylaştıran nedenleri saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

Akut böbrek yetmezliği genel olarak azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasını engelleyecek ve vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozacak kadar böbrek fonksiyonlarının ani değişimi olarak tanımlanmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının ani kaybı, idrar miktarının azalması ve buna bağlı olarak kan üre azotu (BUN: blood urea nitrogen) ve serum kreatinin miktarının artmasıdır (6).

ABY ‘ ne neden olan etkenleri fazlalığı ve ABY’ nin şiddeti ve tedavisindeki farklılıklar ABY için genel bir tanım yapılmasına engel olmuştur. İlk olarak 2004 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişimi (ADQI) tarafından ABY için “RIFLE” sınıflandırması yapılmıştır (7). RIFLE kriterleri böbreğin risk durumunu (R: risk), böbrek hasarını (I: injury), böbrek yetmezliğini (F: failure), tüm renal fonksiyonların kaybı (L: loss of renal function), ve son dönem böbrek hastalığını (E: end-stage kidney disease) belirlemektedir (Tablo 2.1). RIFLE sınıflandırması birçok klinik çalışmada başarı ile kullanılmıştır.

Tablo 2.1. RIFLE Sınıflaması.

RIFLE kategorisi	GFH kriterleri	İdrar çıkarma kriterleri
Risk (R: risk)	Kreatinin artışı X 1,5 veya GFH azalması > %25	İdrar çıkışı < 0.5 mL/kg/saat X 6 saat
Hasar (I: injury)	Kreatinin artışı X 2 veya GFH azalması > %50	İdrar çıkışı < 0.5 mL/kg/saat X 12 saat
Yetmezlik (F: failure)	Kreatinin artışı X 3 veya GFH azalması >%75 veya Kreatinin> 4 mg /dL(akut yükselme> 0.5 mg/dL)	İdrar çıkışı < 0.3 mL/kg/saat X 24 saat (oligüri) veya anüri X 12 saat
Kayıp (L: loss of renal function)	Kalıcı ABY: tüm renal fonksiyonların kaybı > 4 hafta	
Son dönem böbrek yetmezliği (E: end-stage kidney disease)	Kalıcı ABY nin 3 aydan fazla devamı	

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

The Acute Kidney Injury Network (AKIN) ise ABY' ni 48 saat içinde serum kreatinin konsantrasyonunun başlangıç değerinden 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$) veya daha fazla artışı ya da serum kreatinin % 50 artması (bazale göre 1,5 artış) veya idrar çıkışında azalma (6 saatte 0,5 ml/kg. daha az idrar çıkışı) olarak tanımlamıştır (8). Son olarak the Kidney Disease/Improving Global Outcomes (KDIGO) grubu ABY tanımını revize etmiş ve AKIN kriterlerine ek olarak serum kreatinin ve idrar çıkışına göre evreleme yapmıştır. (Tablo 2.2) KIDGO akut böbrek yetmezliği için profilaksi ve tedavi önerileri de yapmıştır (9).

Tablo 2.2. KIDGO ABY Evrelemesi.

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazalin 1.5–1.9 katı veya X0.3 mg/dl (X26.5 mmol/l) artış	0.5 ml/kg/h X 6–12 saat
2	Bazalin 2.0–2.9 katı artış	0.5 ml/kg/h > 12 saat
3	Bazalin 3.0 katı artış veya serum kreatininin 4.0 mg/dl (353.9mmol/dl) ye yükselmesi veya böbrek değişim tedavisinin başlaması veya 18 yaş üstü hastalarda GFH' ın 35 ml/dk/1.73'e düşmesi	0.3 ml/kg/h X 24 saat veya > 12 saat anüri

2.1.1. Akut Böbrek Yetmezliği Nedenleri

Akut böbrek yetmezliğinin nedenleri pre-renal, renal ve post-renal olmak üzere 3 ayrı grupta incelenmektedir (10).

Pre-renal faktörler filtrasyon hasarına neden olan renal hipoperfüzyon ile ilişkilidir (6). Bu nedenler böbreğin yeterince kanlanmasının engellendiği durumlardır (Tablo 2.3). Pre-renal faktörler ABY nedenlerinin yaklaşık % 60-70'ini oluşturmaktadır. Pre-renal faktörler iyileştirilmemesi durumunda iskemik akut tübüler nekroza neden olur. Düşen perfüzyon basıncı, aferent arteriyoller daralmaya, eferent arteriyoller genişlemeye, glomerüler hidrostatik basıncın düşmesine neden olur (11). Ayrıca renal perfüzyon basıncını hipovolemiye neden olan kusmalar, kanamalar, fazla diüretik kullanımı, geniş yanıklar, glikozüri, peritonit, akut

pankreatit, kardiyovasküler yetersizlik, hipotansiyon, sepsisler, kanın pompalama gücünün yetersiz olduğu durumlar da düşürür.

Tablo 2.3. Prerenal ABY Nedenleri.

Hipovolemi

- Gastrointestinal: Alım azlığı, kusma ve ishal
- Farmakolojik: Diüretikler
- Üçüncü boşluk
- Deriden kayıp: Ateş, yanık
- Diğer: Hipoaldosteronizm, tuz kaybettiren nefropati, postobstrüktif diürez

Hipotansiyon

- Septik vazodilatasyon
- Hemoraji
- Azalmış kardiyak debi: İskemi/infarkt, kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopati, tamponad
- Farmakolojik: β -bloker, Ca kanal blokeri, diğer antihipertansif ilaçlar
- Yüksek debili yetmezlik: Tiroksin eksikliği, Paget hastalığı, arteriyovenöz fistül

Renal arter ve küçük damar hastalığı

- Emboli: Trombotik, septik, kolesterol
- Tromboz: Ateroskleroz, vaskülit, Orak hücreli anemi
- Diseksiyon
- Farmakoloji: NSAİİ, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Anjiyotensin reseptör blokeri, siklosporin ve takrolimus
- Mikrovasküler tromboz: Preeklampsi, hemolitik üremik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon, vaskülit, orak hücreli anemi
- Hiperkalsemi

Renal ABY ise böbrek dokusunun nefrotoksik nedenler ya da böbrek hastalıkları nedeni ile hasara uğramasıdır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Renal ABY Nedenleri.

Tübüler Hastalıklar

- İskemik akut tübüler nekroz
- Nefrotoksinler: Aminoglikozid, radyokontrast maddeler, sisplatin, amfoterisin B, hem pigmentleri (rabdomiyoliz, masif hemoliz)
- Obstrüksiyon: Ürik asit, kalsiyum oksalat, miyelom hafif zincirleri, amiloid
- Farmakolojik: Sülfonamid, triamteren, asiklovir, indinavir

İntersitisyel hastalıklar

- Akut intersitisyel nefrit: Genelde ilaç reaksiyonu (NSAİİ ve antibiyotikler en sık, yanı sıra diüretikler, fenitoin, allopurinol, rifampin)
- İnfeksiyon: Bilateral piyelonefrit, Lejyoner hastalığı, Hantavirüs enfeksiyonu
- İnfiltratif hastalık: Sarkoidoz, lenfoma
- Otoimmün hastalık: Sistemik lupus eritematozus
- Toksikolojik: Aristoloşik asit

Glomerüler hastalıklar

- Hızlı ilerleyen glomerülonefrit: Goodpasture sendromu, Wegener granulomatozu, Henoch-Schönlein purpura, Sistemik lupus eritematozus, Membranoproliferatif glomerulonefrit
- Postinfeksiyöz glomerulonefrit

Küçük damar hastalıkları

- Mikrovasküler tromboz: Preeklampsi, Hemolitik üremik sendrom, Dissemine intravasküler koagülasyon, Trombotik trombositopenik purpura, Vaskülit
- Malign hipertansiyon
- Skleroderma
- Renal ven trombozu

ABY'nin post-renal nedenlerine pre-renal nedenlerinden daha az rastlanır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Postrenal ABY Nedenleri.

<p>Üretra ve mesane çıkımı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatomik malformasyonlar: Üretral atrezi, meatal darlık, üretral valf, fimozis veya üretral striktür (erkeklerde) • Nörojenik mesane: Diyabetes mellitus, spinal kord hastalığı, multipl skleroz, Parkinson hastalığı • Farmakolojik: Antikolinergikler, βadrenerjik antagonistler, opiatlar • Kalkül: Güneydoğu Asyadaki çocuklarda, mekanik girişim yapılan erişkinlerde komplikasyon olarak • Benign prostat hipertrofisi • Prostat, mesane, serviks ve kolon kanserleri • Tıkanmış kateterler <p>Üreter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatomik malformasyonlar: Vezikoüreteral reflü, üreterovesikal bileşke tıkanıklığı, üreterosel, megaüreter sendromu, retrokaval üreter • Tümör: Üreter, uterus, prostat, mesane, kolon, rektum kanserleri, retroperitoneal lenfoma, uterin leiomyom • Retroperitoneal fibrozis: İdiyopatik, tüberküloz, sarkoidoz, metiserjid, propranolol • Striktür: Tüberküloz, radyasyon, şistosomiyazis, NSAİİ • Diğer: Aort anevrizması, gebe uterus, inflamatuvar barsak hastalığı, kan pıhtısı, travma, kazara cerrahi ligasyon • Retroperitoneal tümör • Taş, ürik asit kristalleri • Papiller nekroz: Orak hücreli anemi, Diyabetes mellitus, piyelonefrit <p>Genitoüriner kanalın herhangi bir yerinde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Travma • Kan pıhtısı

2.2. Kontrast Madde Nefropatisi

Kontrast madde nefropatisi hastanede gelişen ABY'nin önemli sebeplerinden biridir. Girişimsel ve tanı amaçlı prosedürlerde kontrast maddenin yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte bu sonuç şaşırtıcı değildir.

KMN tanımlanabilir başka bir neden olmaksızın kontrast maddeye maruziyet sonrası 48 saat içinde yeni başlayan veya artan renal disfonksiyon veya yetmezlik şeklinde tanımlanır (2). Çoğu vakada kontrast sonrası 48-72 saatte oluşur ve bazal kreatinin seviyesinde kontrast kullanımı sonrası %25'ten fazla artış veya >0.5mg/dL artış ile tanısı koyulur (2).

2.2.1 İnsidans

KMN görülme sıklığı, risk faktörleri, kullanılan KM'nin fiziksel ve kimyasal özelliklerine, hacmine, işlem öncesi uygulanan hidrasyon gibi koruyucu tedbirlere bağlı olarak değişmektedir. Bir çalışmada tüm popülasyonda KMN insidansı %0,6 - 2,3 olarak bulunmuştur (12, 13). Mayo klinikde 7586 hastalık bir çalışmada koroner arter perkütan girişimleri sonrası KMN gelişim sıklığı %3,3 olarak raporlanmıştır (14). 1826 hastalık başka bir çalışmada perkütan koroner angiografi sonrası KMN oranı %14,5 bulunmuştur (15). Her iki çalışmada diyaliz gerektiren KMN oranı sırasıyla %0,7 ve %0,3 olarak izlenmiştir. Yine bir çalışmada akut myokard enfarktüsü geçirmiş ve tedavi için primer PTKA yapılan hastalarda KMN insidansı daha yüksek %19 saptanmıştır (16). Kontrastlı bilgisayar tomografi sonrası KMN insidansı %0.5- 5.5 bulunmuştur (17,18). Hastanede yatan ve KM' li girişim uygulanan 16000 hastalık retrospektif bir çalışmada 183 hastada KMN gelişmiş ve bunların yatış süresince ölüm oranı % 34 saptanmış iken KMN gelişmeyen hastalarda ise ölüm oranı %7 olarak saptanmıştır (19). Diyaliz gerektiren KMN olgularında bir yıllık ölüm oranı % 45,2 saptanmıştır (20).

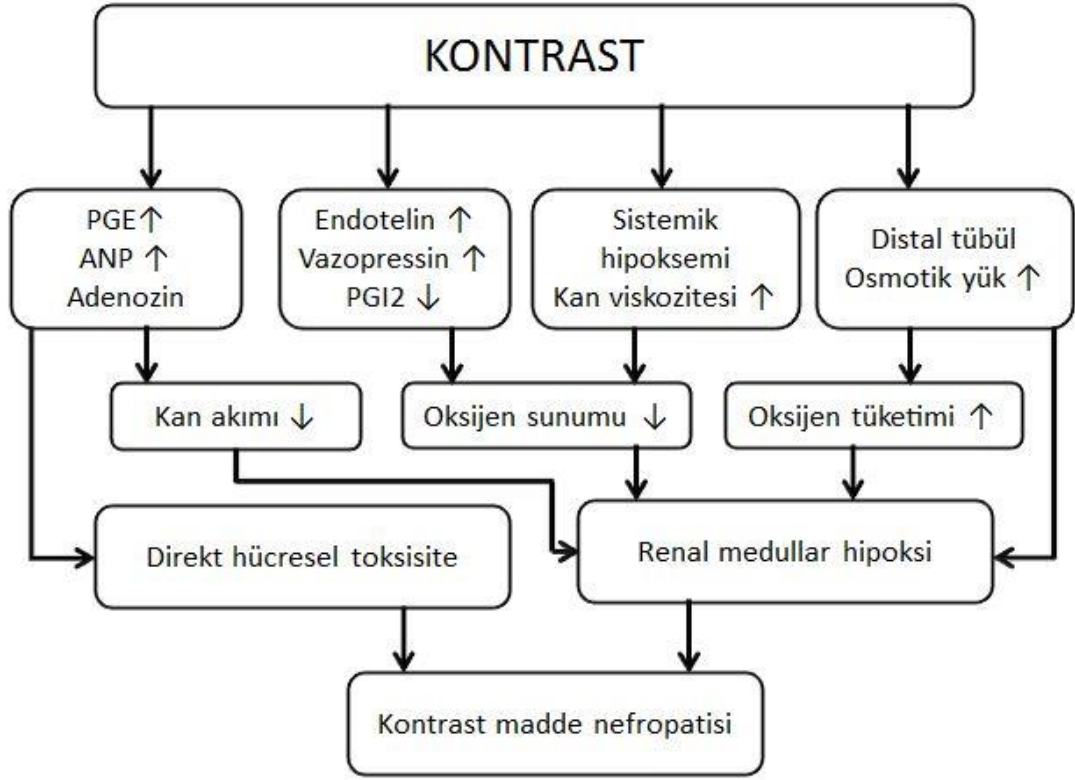
Günümüzde KMN sıklığı hastalığın öneminin anlaşılması, daha iyi profilaksi yöntemlerinin bulunması ve daha az nefrotoksik KM kullanımı sayesinde % 10 seviyesine düşürülmüştür. Buna rağmen KM kullanımını gerektiren prosedürlerin artması nedeni ile fazla miktarda KMN olgusuna rastlanmaktadır.

2.2.2. Patofizyoloji

İntravenöz uygulamadan sonra kontrast madde partikülleri kan beyin bariyeri hariç kapiller membranları geçerek interstisyel ve ekstraselüler alana dağılırlar. Ekstraselüler alandan intravasküler kompartmana geçiş genellikle 2 saat içinde olur. Aynı zamanda glomerülden devamlı eliminasyon gerçekleşir. İntravenöz uygulama sonrası normal renal fonksiyonu olan bireylerde eliminasyon yarı ömrü ortalama 2 saattir ve uygulanan dozun % 75'i 4 saatte idrara geçer. Normal renal fonksiyonu olan kişilerde % 1 den azı ekstrarenal yolla atılır. 24 saat sonra verilen kontrast maddenin % 98'i vücudu terk eder. Normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde ortalama 150 dakika sonra kontrast madde konsantrasyonu azalır, fakat bu faz böbrek fonksiyonu azalmış olan bireylerde gecikebilir (21).

Kontrast madde partikülleri renal tübüler hücrelerden geri emilmez, bu yüzden bir ozmotik kuvvet oluştururlar ve tübüllerden su ve sodyum geri emiliminin azalmasına yol açarlar. İntravenöz osmotik diüretik uygulanmasını takiben dakikalar içinde böbreklerden su ve sodyum atılımı belirgin olarak artar. Kontrast madde ilişkili natriürez tübüloglomerüler geri besleme (feedback) mekanizmasının uyarılmasına neden olur. Diürez intratübüler basıncı arttırarak glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olur (21).

Kontrast maddenin böbrekler üzerine direkt etkisi sonucu renal perfüzyonda azalma ve tübüler hücreler üzerine olan toksik etkisi ana etkenlerdir. Ancak kontrast maddenin tübüler hücreler üzerine olan direkt etkisi halen tartışmalıdır. Renal perfüzyonun azalmasından sorumlu mekanizma tübüler ve vasküler olayları içerir. Yüksek ozmolar kontrast maddeler tübüloglomerüler geri besleme yanıtını aktive edecek belirgin natriürez ve diürez oluşturur. Bu glomerüler afferent arteriyollerde vazokonstrüksiyona sebep olarak GFH'nda azalmaya ve renal vasküler dirençte artmaya sebep olur (21).



Şekil 2.1.KMN Patogenezi

2.2.3. Kontrast Maddelerin Özellikleri

KM'ler ilk kez 1923 yılında Sicard ve Forestier tarafından uygulanmıştır (22). İnsan vücudundaki pek çok yapının X ışınlarını birbirlerine yakın oranda soğurması nedeniyle grafide bu yapıların birbirlerinden ayırt edilmelerini güçleştirmektedir. Vücut boşluklarını KM ile doldurmak yapıların radyografik olarak görünür hale gelmeleri sağlanmıştır. KM'ler bu işlemi X ışınlarını emerek yaparlar. Bu olaya X ışını atenüasyonu denilir. Bu etkiyi sağlayan KM'lerin yapısındaki iyot atomudur. İyot atomu sayısı kontrastlanma ile doğru orantılıdır. KM yapısındaki yan zincirler molekülün suda eriyebilirliğini, akıcılığını, dağılımını, atılımını ve organizmanın bu maddelere karşı tepkisini belirler (23).

İlk olarak 1978 yılında non-iyonik KM olan metrimazide (Amipaque®) A.B.D. 'lerinde onam almış ve kullanılmaya başlanmıştır (24).

Kontrast maddeler osmolitelerine göre üçe ayrılır.

- (1) **Yüksek osmolar KM:** İyot atomlarının çözünmeyen parçacıklara oranı 1,5 (3 : 2). Osmolaliteri 1500 - 2000 mOsm/kg arasında değişir. İlk kuşak KM olarak adlandırılırlar. İyonik monomerlerdir (örn. Diatrizoyik asit). İyot taşıyan ilk karbon atomuna iyonik karboksil grubu bağlanmıştır.
- (2) **Düşük Osmolar KM:** İkinci kuşak KM'lerdir. İyot atomlarının çözünmeyen parçacıklara oranı 3'dür. Osmolaliteri 600-1000 mOsm/kg arasındadır ve 300 mg/ml iyot içerir. İyonik veya non-iyonik olabilirler.
- (3) **Izo-Osmolar KM:** Üçüncü kuşak KM'lerdir. İyot atomlarının çözünmeyen parçacıklara oranı 6'dır. Plazma ile eşit osmolalitededir (280–290 mOsm/kg). Dimerler ile birbirine bağlanarak 2 KM yüksek viskoziteye sahip olurlar. Bu grupta intravasküler yolla kullanılan tek KM iodixanol (Visipaque®) 'dur (25, 26).

Genel olarak osmolalite düştükçe viskozite artmaktadır. Viskozitedeki bu artış yüksek doz KM nedeniyle gelişen problemlerin önüne geçmektedir (27). Suda eriyen iyotlu KM'ler tablo 2.6' da gösterilmiştir. Yüksek osmolar kontrast madde ve düşük osmolar kontrast maddeler KMN oranları açısından pek çok çalışmada karşılaştırılmıştır (28, 29).

Koroner angiografide kullanılan KM'lerin osmolaliterinin kıyaslandığı çalışmaların metaanalizinde osmolalitesi 800 mOsm/kg'ın altında olan KM'lerin KMN patogeneziinde daha düşük rol oynadığı belirtilmiştir (30,31). Bir başka metaanalizde düşük osmolar KM'lerin yüksek osmolar KM'lere göre daha az nefrotoksik olduğu belirtilmiştir. Bu toksisitenin böbrek hasarı mevcudiyetinde daha da fazla olduğunu belirtilmiştir (32). Bruce ve arkadaşlarının yürüttüğü 11,588 hastalık geriye dönük çalışmada izo-osmolar KM ve kontrol grubu arasında KMN açısından anlamlı fark bulunmamıştır ve düşük osmolar grupta serum kreatinin düzeyi 1,8mg/dl üzerinde KMN insidansının anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (33).

Tablo 2.6. KM'lerin Kimyasal Yapıları ve Fizyokimyasal Özellikleri.

İyonite	Kimyasal yapı	Osmotik sınıf	Jenerik adı	Osmolalite (mOsm/kg)	Viskozite (20°C)	Viskozite (37°C)
İyonik	Monomer	Yüksek Osmolar	Diatrizoate, Meglumine (Renografin, Conray, Hypaque®)	1400–1800	6	4
	Dimer	Düşük Osmolar	Ioxaglate (Hexabrix®)	600	15	
Non-iyonik	Monomer	Düşük Osmolar	Iohexol (Omnipaque®), Iopamidol (Isovue®), Ioversol (Optiray®), Iopromide (Ultravist®)	600–850	9–21	5–10
	Dimer	Izo-Osmolar	Iodixanol (Visipaque®)	280	27	12

2.2.4. Kontrast Maddenin Vücuttan Atılımı

KM'ler vücuttan karaciğer veya böbrek yolu ile atılmaktadır. Karbon atomuna bir ek bağlanmış olan KM'ler böbrekten atılır. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda KM yarı ömrü yaklaşık 2 saat olup, 4. Saatte KM 'nin %75'i vücuttan atılmış olurken böbrek yetmezliği olan bireylerde bu süre günlerce olabilmektedir. 12 saat sonra verilen kontrast maddenin % 98'i vücudu terk eder. KM 5. karbon atomunda herhangi bir grup bağlı değilse KM plazma proteinlerine bağlanarak karaciğer yoluyla vücuttan atılırlar. Bu durum özellikle biliyer sistem görüntülenmesinde avantaj sağlamaktadır (27).

2.2.5. Kontrast Maddelerin Yan Etkileri

KM'ye bağlı yan etkilerin, özellikle hiperosmolaliteye bağlı olduğu inanılır. KM'ye bağlı yan etkiler 2 kategoride incelenir; acil reaksiyonlar ve geçilmiş reaksiyonlar (22). Acil reaksiyonlar KM verildikten 1 saat içinde gözlenirken geç reaksiyonlar 1 saat ile 7 gün arasında görülür (34).

En sık dermatolojik yan etkiler görülür. Bunların %70'i kaşıntı ve ürtikeryal döküntüdür (35). Sistemik yan etkiler bulantı- kusma, başağrısı, kolda ağrıdır (27). Akut dönemde flashing gözlenebilir. Ayrıca ekzantam, eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, Graft versus host disease vakaları da bildirilmiştir (36, 37). Kardiyak acil yan etkiler kardiyovasküler şok, aritmiler ve kardiyak arrest, Kounis Sendromu olarak belirtilmiştir. Nadiren KM kullanımına bağlı olarak tromboembolik komplikasyonlar meydana gelebilir (38, 39, 40).

Non iyonik düşük osmolar Km'lerin hemodinamik ve elektrofizyolojik yan etkileri daha düşüktür. KM' ye bağlı yan etkilerin oranı %1-12 arasındadır ve şiddetli yan etkiler olguların sadece % 0.01- 0,2'ni oluşturmaktadır (35). KM'ye karşı allerjik reaksiyonlar gelişen hastaların % 2,5-44 ünde bu reaksiyonlar tekrarlayabileceğinden bu hastalara işlem öncesi profilaktik H1 ve H2 histamin reseptör blokerlerinin kullanılması önerilmektedir (41). Non-iyonik düşük osmolar KM gelişiminden sonra KM'ye bağlı yan etkiler büyük oranda azalmıştır. Yan etkiler genellikle kendini sınırlayan ve semptomatik tedavilere cevap vermektedir. KM yan etkileri tablo 2.7' de gösterilmiştir.

2.3. Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri

KMN için en önemli hasta ilişkili risk faktörleri KBH, DM, ileri yaş, kalp yetmezliği, metabolik sendrom, hiperürisemi ve hipertriglisiridemi (42). KMN gelişimi açısından risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere 2 gruba ayrılır; değiştirilemez risk faktörleri içinden en önemlileri önceden varolan kronik böbrek hastalığı, böbrek komplikasyonu gelişmiş diyabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği iken değiştirilebilir risk faktörlerinden ise KM'in dozu öne çıkmaktadır (11).

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti kılavuzlarına göre KMN için risk faktörleri Tablo 2.8'de özetlenmiştir (43).

Tablo 2.7. KM Yan Etkileri.

Hipersensitivite Reaksiyonları	Evre I (hafif): Basit, tek başına bulantı, kusma, aksırma, baş dönmesi atağı
	Evre II (orta): Ürtiker, çok sayıda bulantı atağı, ateş, titreme
	Evre III(ciddi): Şok, bronkospazm, larinks spazmı veya larinks ödemi, bilinç kaybı, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmiler, anjioödem, pulmoner ödem
Kardiyovasküler toksisite	Bradikardi
	Asistoli
	Kalp bloğu
	Sinüs Taşikardisi
	Ventiküler fibrilasyon
Hemodinamik	Hipotansiyon
	Kalp yetersizliği
Nefrotoksisite	

KMN açısından yüksek riskli hastaları belirlemek amacıyla Contrast-Induced Nephropaty Working Panel (ikişer adet kardiyolog, nefrolog ve radyologdan oluşan kurul) tarafından 2005 yılında 865 adet ilgili makaleyi değerlendirerek bir “uzlaşma raporu” hazırlamıştır. Bu raporun önemli kararları aşağıda sıralanmıştır (44).

1: Akut renal hasar için riskli olan hastalarda kontrast madde sonrası kontrast nefropatisi sık olarak görülür ve ciddi bir komplikasyondur.

2: Kontrast nefropatisi riski kronik böbrek hastalığı olan ve özellikle diyabeti de bulunan hastalarda oldukça artmıştır ve klinik önem arz eder.

3: Serum kreatinine veya hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızına ulaşamıyorsa KMN açısından riskin belirlenmesi için genel toplumdaki duruma bakılmalıdır.

4: Acil işlemlerde erken görüntüleme ile elde edilecek yarar bekleme ile gelecek riskten daha fazla ise serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı görülmeksizin işlem yapılabilir.

5: KMN için çoklu riske sahip hastalarda ya da yüksek riskli klinik durumlarda kontrast ajan maruziyeti sonrası kontrast nefropatisi riski (yaklaşık %50) ve diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği riski (yaklaşık %15) oldukça yüksektir.

6: KMN için yüksek riskli hastalarda intraarteryel kontrast ajan uygulanacaksa; iyonik yüksek ozmolaliteli ajanlar düşük ozmolaliteli ajanlara göre daha yüksek kontrast nefropatisi riskine sahiptir. Eldeki verilere göre kronik böbrek yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda özellikle diyabeti olanlarda iyonik olmayan izoozmolar kontrast ajanlar en az kontrast nefropatisi riskine sahiptir.

7: Riskli hastalarda fazla kontrast miktarı (> 100 mL) yüksek kontrast nefropatisi riskine sahiptir. Ancak çok yüksek riskli hastalarda düşük miktarlarda kontrast ajan bile (yaklaşık 30 mL) kontrast nefropatisi ve diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu durum bize herhangi bir eşik değerinin bulunmadığını gösterir.

8: Kontrast ajanın intraarteryel olarak uygulanması intravenöz uygulamaya göre daha yüksek kontrast nefropatisi riskine sahiptir.

9: Yüksek riskli hastalarda işlemden önce 3-12 saat öncesinde başlanarak işlem sonrası 6-24 saat sonrasına kadar devam eden izotonik kristaloid (%0,9 salin 1-1,5 mL/kg/saat) ile yeterli miktarda intravasküler hacmin genişletilmesi KMN riskini azaltabilir. İntravenöz hacim genişletilmesine karşı oral hidrasyonun etkinliği konusundaki veriler yetersizdir.

10: Kontrast ajan maruziyeti sonrası akut böbrek hasarı riskini azaltan etkinliği kanıtlanmış herhangi bir medikal veya mekanik tedavi bulunmamaktadır. Profilaktik hemodiyaliz veya hemofiltrasyonun etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır.

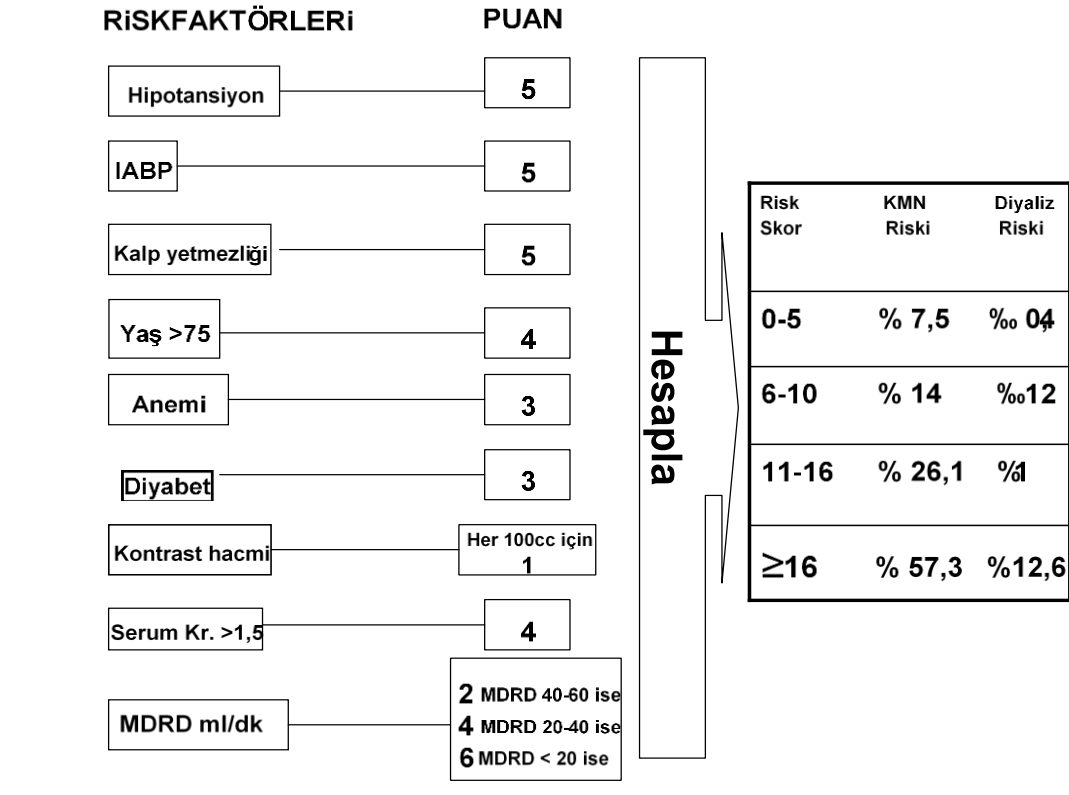
KM' ye bağlı ABY gelişimi için en yüksek riskli grup diyabetik nefropatiye bağlı böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalardır. Dehidratasyon ve konjestif

kalp yetersizliği de renal perfüzyonda azalma yapmaları nedeni ile risk faktörüdürler. İleri yaş (60 yaş üstü) renal fonksiyon, perfüzyon ve kütlede azalmadan dolayı risk faktörüdür. Steroid dışı antiinflamatuvar ilaç ve aminoglikozid gibi nefrotoksik ilaçların eş zamanlı kullanımını da KM'in nefrotoksik etkilerinin artırır.

Tablo 2.8. KMN Risk Faktörleri.

Modifiye edilemeyenler	Modifiye edilebilenler
Diyabetes mellitus (böbrek yetmezliği olan)	Dehidratasyon
	KM osmolaritesi (yüksek olanlarda risk artmaktadır.)
Böbrek yetmezliği diyabet olmayanlarda GFR < 60 mL/min per 1.73 m ² diyabetiklerde GFR < 90 mL/min per 1.73 m ²	KM miktarı (>100ml risk artmaktadır.)
	72 saat içinde tekrar KM alımı
	Nefrotoksik ilaç kullanımı
Konjestif kalp yetmezliği (SVEF< %40)	Düşük hematokrit
Hiperkolesterolemi	Şok (Hipotansiyon)
	Sepsis
Yaş (> 75)	İntraaortik balon pompası

Mehran risk skoru (MRS): MRS acil olmayan PTKA yapılmış hastalarda KMN riskini ölçmek için Mehran ve ark. ları tarafından 2004 yılında geliştirilmiştir. MRS 8 parametreye göre KMN riski %7,5- 57,3 arasından ölçülmüştür. Mehran Kontrast Nefropati Risk Skoru şekil 2.2' de gösterilmiştir (45).



Şekil 2.2. Mehran Risk Skoru

Not: Kalp Yetmezliği: New York kalp cemiyeti sınıf III-IV ya da akciğer ödemi hikâyesi, **MDRD:** Diyete göre modifiye edilmiş beklenen glomerüler filtrasyon hızı, **Anemi:** erkek için hematokrit < %39, kadın için < %36, **Hipotansiyon:** Sistolik kan basıncı <80mmHg ve en azından bir saat pozitif inotrop desteğine ihtiyaç duymak, **IABP:** İşlem öncesi 24 saat içinde intra aortik balon pompasına ihtiyaç duymak.

2.3.1. Diyabetes Mellitus

DM KMN'nin ana risk faktörlerinden biri olarak gösterilmesine rağmen renal yetmezliği olmayan (GFH>60 mL/dak) hastalarda diyabetin KMN sıklığını arttırmadığı tartışma konusudur. Renal yetmezliği olan ve olmayan diyabetlilerde yapılan bir çalışmanın olanlarda %27 oranında KMN belirlemiştir. Çalışmada diyaliz ihtiyacı diyabet olmayanlarda %0,5' diyabet hastalarında %3,1 olarak bulunmuştur (16). Ogi ve ark. larının yaptığı çalışmada diyabetik olmayan normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda KMN insidansı %2, tip1 DM olup renal yetersizliği olmayanlarda %7, tip1 DM ve renal yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, oranında KMN geliştiği bulunmuştur (46). Metforminin yaklaşık % 90'ı 24 saatte böbrekten

atılır. Böbrek yetersizliği durumunda (GFH<70 ml/dak ya da serum kreatininin >140 mmol/) biguanidin dokularda birikimi olur ve bu durum ölümcül laktik asidoz gelişmesi için kolaylaştırıcıdır. Metformin, kontrast madde kullanımından önce ve en azından 48 saat sonrası renal disfonksiyon tespit edilinceye kadar verilmemelidir (47).

2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığının (KBH) KMN gelişimi için başlıca risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (45, 48). Bir çalışmada hafif böbrek yetmezliği olanlarda KMN riski % 2,5 iken ciddi böbrek yetmezliğinde bu oran % 30,6'lara çıkmıştır (14).

KBY için "KMN Konsensus Çalışma Grubu" tarafından belirlenmiş olan ölçüt glomerüler filtrasyon hızının 60 mL/dak/1.73m²'nin altında olmasıdır (98).GFH 60 ml/dak'nın altında olması KMN gelişimi için major risk faktörüdür (49). Davidson ve arkadaşlarının PKAG yapılan 1144 hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada önceden varolan böbrek yetmezliği KMN gelişimi için en önemli tetikleyici risk faktörü olarak saptanmıştır (50). Yapılmış olan 2034 hastalık bir seride KMN için en büyük risk faktörünün, işlem öncesi serum kreatinin değerinin >2 mg/dl olduğu saptanmıştır (51). Bir çalışmada serum kreatinin değeri 1,2 mg /dl'in altında olan hastalara göre serum kreatinin değerleri 1,4 ila 1,9 mg/dl arasındaki hastaların KMN gelişme riskinin beş kat arttığı gösterilmiştir (44). Bir başka çalışmada KAG yapılan 378 hastanın %2'sinde, bazal kreatin değeri >1,5 mg/dl olanların ise %30'unda KMN gelişmiştir (20). Bu vakaların büyük çoğunluğunda işlem sonrası takipte kreatinin düzeyleri bazal değerlere geri dönmektedir (15). Önceden var olan böbrek yetmezliği öyküsü KMN insidansını artırdığı gibi KMN geliştikten sonra mortaliteyi de arttırmaktadır (52).

2.3.3. Konjestif Kalp Yetmezliği veya Kardiyak Şok ve Myokard Enfarktüsü

Konjestif kalp yetmezliği çeşitli çalışmalarda bağımsız bir KMN risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır (48). Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) 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 bozulduğu gibi, renal perfüzyonları da bozulmaktadır ve bu hastalar KM' ye maruz kaldıklarında KMN gelişim oranları normal bireyler göre daha yüksek olmaktadır (53).

Kardiyojenik şok potansiyel olarak renal yetmezlik nedenidir ve ikisinin birlikteliği tip 1 kardiyorenal sendrom olarak da adlandırılır. Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olduğu durumlar ve kardiyojenik şokta kontrast maddenin vücuttan atılımı yavaşlayacak ve dolayısıyla nefropati riski de artacaktır (14,54).

2.3.4. Dehidratasyon – Hipovolemi –Hipotansiyon

Hipovolemi ve/veya azalmış dolaşan kan volümü KMN açısından iyi bilinen risk faktörleri olmasına rağmen klinik çalışmalarda direk olarak değerlendirilmemiştir. Hipovoleminin KMN'ni artırdığı 30 yıl önce raporlanmıştır (55). KMN insidansının özellikle yaz mevsiminde ve KM'nin üriner yollarda konsantrasyonunu arttırmak için sıvı almasına izin verilmeyen hastalarda daha sık olduğu gözlemlenmiştir (56, 57). İntravenöz hidrasyonun yararlı olduğunu ve diüretiklerin zararlı olduğunu gösteren çalışmalardan kaynaklanan indirek kanıtlar vardır(58). Nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, siroz, dehidratasyon, herhangi bir nedenle gelişen hipotansiyon bu grup içerisine girmektedir (59, 60).

2.3.5. Anemi ve Kan Kaybı

Anemi renal iskemi yapan nedenlerden birisidir. Koroner girişim yapılan hastalar arasında yapılan bir çalışmada hem GFR (<58,9) hemde hematokrit değeri en düşük (<%36,8) olan grupta KMN oranı en yüksek (%28) bulunmuştur. GFR değeri düşük olup hematokrit değeri yüksek ($\geq 44,8$) olan grupta ise KMN oranı %12,2 -17,1 arasında bulunmuştur (61).

2.3.6.Hipertansiyon

Bazı hayvan deneyleri hipertansiyonun KMN riskini arttırdığı gösterilmiştir (62). Bu konuda klinik çalışmalarda yeterli veri bulunamamıştır.

2.3.7. Multipl Myelom

Multiple myelom hastalarında dehidratasyon, enfeksiyon, hiperkalsemi ve Bence Jones proteinürisi nedeniyle KMN için riskli kabul edilmektedir (63). 2006 yılında ABD.'lerinde yapılan bir çalışmada radyologların % 36'sının myelom hastalarında KM kullanmadığı bulunmuş (64). McCarthy ve Becker KM uygulanmış 476 multipl myelom hastasını inceledikleri çalışmalarında KMN insidansını % 0,6-% 1.25 arasında bulmuşlardır (65).

2.3.8.Hiperkolesterolemi

Yapılan deneysel çalışmalarda yüksek kolesterol düzeylerinin endotel relaksasyonunda azalmaya ve vazokonstrüksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Vazokonstrüksiyondan artmış serbest O₂ radikalleri ve azalmış NO düzeyleri sorumlu tutulmuştur (66). Fakat bu konuda halen yeterli klinik çalışma yoktur.

2.3.9. Renal ve Periferik Arter Hastalığı

Böbrek ve periferik arter hastalığı KM' nin vücuttan atılım süresini uzatabileceği ve renal medüller iskemiye artırabileceği için KMN için risk oluşturmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır (67).

2.3.10.Nefrotoksik Ajan Kullanımı

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, aminoglikozitler, ACEİ, organ nakli sonrası immünsüpresif kullanımı, metotreksat, siklosporin, sisplatin, daunorubisin, vankomisin, amfoterisin B, loop diüretikler gibi nefrotoksisite potansiyeli olan ajanların KMN riskini arttırdığı öngörülmüştür. Fakat klinik çalışmalarda henüz ispatlanamamıştır (68). KMN riskini artıran ilaçlar ve etki mekanizmaları tablo 2.9' da gösterilmiştir (69, 70, 71, 72, 73).

2.3.11.Hiperürisemi

Hiperüriseminin preglomerüler damarlarda arteriopati ve renal oksidatif stresi artırarak renal iskemi ve hücre hasarı oluşturduğu deneysel olarak gösterilmiştir (74).

2.3.12.Tek Böbrek

Tek böbrekle ilgili literatür bilgisi olmamasına rağmen potansiyel olarak bu hastaların KM hasarına daha duyarlı olabilecekleri düşünülmektedir (75).

2.3.13.Renal Transplant

Renal transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi gören hastalarda KMN riski artabilmektedir. Fakat konu ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır (76, 77).

2.3.14. İleri Yaş

KMN için ileri yaşın bağımsız etken olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Koroner angiografi esnasında ileri yaş hastaların çoklu koroner arter hastalıklarının olması, damar yapılarının kalsifiye olması daha fazla KM kullanımına neden olmaktadır (78). Acil serviste ortalama 80 yaş hasta grubunda yapılan bir çalışmada KMN oranı %8,6 bulunmuştur (79).

2.3.15. Karaciğer yetersizliği

Siroz vakalarında renal disfonksiyon yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (80). Sirotik hastalarda tahmini KMN oranı %25 'dir (81).

2.3.16.Sepsis

Sepsis dolaşımdaki bakteriyel toksinlerin renal tubül hasarı oluşturması ve dolaşımı bozmasından dolayı risk faktörü olarak kabul edilmektedir (82).

2.3.17. Cinsiyet

Cochran ve ark. larının yaptığı çalışmada erkeklerin kadınlara göre yaklaşık 3 kat daha fazla KMN riskine sahip olduğu belirtilmiştir (83, 84). Transkateterik aort kapak replasmanı yapılan çalışmada kadınların erkeklere göre daha yüksek riske sahip oldukları bulunmuş (85).

2.3.18. KM Özelliği ve Miktarı

KM miktarı KMN için değiştirilebilir risk faktörlerindedir (67,78). Birçok çalışmada KM miktarındaki artış diğer risk faktörleri (örn. KBH) ile birlikteliğinin diyalize kadar varan böbrek yetmezliğine yol açabildiği belirtilmiştir (86). Geniş klinik çalışmalar ve meta analizler önceden var olan böbrek hasarlı hastalarda düşük osmolar KM'lerin yüksek osmolar KM'lere göre daha az KMN oluşturduğu belirtilmiştir. Morcos ve ark. ları yaptığı derlemede İzo-osmolar KM'lerin düşük osmolar KM'lere göre daha az toksik olduğunu önermişlerdir (87). İzo-osmolar ve düşük osmolar KM'leri kıyaslayan çalışmalar halen birbirleri ile ters düşmektedir. Kontrast maddelerin böbrek kan akımında ve GFH'nda hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesiyle orantılı olduğu gösterilmiştir. İzo-osmolar KM'lerin hastalar tarafından daha iyi tolere ettiği önerilmektedir (88). KM miktarının KMN riski ile doğru orantılı olduğu kabul edilmektedir (89). Cigarroa ve ark.ları koroner angio vakalarında 5ml/kg/ serum kreatininden fazla KM verilmesinin diyaliz ihtiyacı olan KMN riskini arttırdığını formülize etmişlerdir (90). Laskey ve ark. ları KM miktarı (ml) / serum kreatinin klirensi (ml/dk) bölünmesi sonucu 3,7 'in altının daha düşük KMN riskine sahip olduğunu bulmuşlardır (91, 92). Mehran ve ark. ları KM miktarını KMN için risk faktörü olarak belirlemişlerdir.

Tablo 2.9. KMN Riskini Artıran İlaçlar.

İlaçlar	Etki mekanizması
NSAİ	İntertisyel inflamasyon vazodilatatör prostaglandin sentez inhibisyonu ve adenozin etkisini artırmak
Kalsinörin inhibitörleri	Afferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon ve glomerüloskleroz
Loop diüretikleri	Dehidratasyon
Aminoglikozid	Proksimal hücre disfonksiyonu, hücre ölümü, GFH' da azalma
Amfoterisin B	Hücre geçirgenliğinde azalma ve renal arteriollerde vazokonstrüksiyon
Vankomisin	Bilinmiyor
Kemoteröpatikler	Tübüler epitel hücre nekrozu
Metformin	Laktik asidoza sekonder renal hasar oluşturma

2.4. KMN'nin Önlenmesine Yönelik Koruyucu Girişimler

KMN'nin halen özellikli bir tedavisi yoktur. Çoğu KMN vakası kendini sınırlamaktadır ve sonrasında geri dönüşümlüdür. Tipik olarak ilk 1-3 günde serum kreatinin seviyesi artmaya başlar, 4-5. Günlerde pik yapar ve 7-14 günde bazal seviyelere geri döner (93). Şiddetli vakalarda gecikmiş serum kreatinin yükselmesi ve bazale doğru yavaş düşüş görülür. Kreatinin seviyesi genellikle bazalden yüksek kalır. Bu vakalar oligoürik seyredirler. Hastaların küçük bir kısmında kalıcı/geçici diyaliz gerekebilir (94). KMN' ye sekonder diyaliz gerektiren hastaların 2 yıllık yaşam süresi %19 ve hastane mortaliteleri %36'dır (15). Ilımlı KMN her ne kadar önlem istemese de hastanede kalış süresini uzatması ve diğer risk faktörleri nedeniyle morbidite ve mortalite artışına yol açmaktadır (95). KM verecek olan hekimlerin KMN konusunda bilgilendirilmesi, KMN risk faktörlerinin iyi bilinmesi, KM verilmeden önce risk grubuna uygun profilaksi yöntemlerinin başlanması ve özellikle

riskli hastaların KM maruziyetinden sonra 24-96 saat boyunca serum kreatinin seviyesi monitorizasyonu non-oligürik ABY vakalarının tespiti için gerekli olabilir.

KMN profilaksisinde çeşitli ilaçlar, hidrasyon, hemodiyaliz ve hemofiltrasyon dâhil birçok tedavi modaliteleri denenmiş olmasına rağmen bu yöntemlerin pek azının faydalı olduğu geniş çalışmalarla kanıtlanabilmektedir. Günümüzde en güvenilir korunma yöntemi işlem öncesi başlanıp işlem sonrası da devam eden hidrasyon ve nefrotoksik ajanlardan kaçınmak olduğu düşünülmektedir (68). KMN önlemeye yönelik tedavi protokolleri tablo 10' da özetlenmiştir (96).

2.4.1. Hidrasyon

KMN profilaksisinde etkinliği kesin olarak gösterilen tek uygulama hidrasyondur (97). Hidrasyon tedavisi böbrek kan akımını ve renal tubuler akım hacmini artırarak renal tubüler obstrüksiyonu önler, renal vazokonstrüksiyonu, vazokonstrüktör ajanları, renal medullaer iskemiyi, renal tubuler toksisiteyi azaltır (98). Yapılan çalışmaların çoğunda hidrasyon için SF ve ½ SF kullanılmıştır. İzotonik sıvılardaki sodyumun etkili hacim artışına ve renin angiotensin sistemini aktive ettiği düşünülmektedir (99). Oral ve IV hidrasyonu kıyaslayan kanıtlar yetersizdir (100).

Hidrasyon dozu ile ilgili standart henüz yoktur. Yüksek riskli hastalar klinik ve kardiyolojik durumlarına göre 1ml/kg/saat hızında %0,9 NaCl ile hidrate edilebilirler. Hidrasyona işlemde 6-12 saat öncesi başlanır ve işlem sonrası 12-24 saate kadar devam edilir (68). Eisenberg ve ark. larının yaptığı serebral ve abdominal veya periferik angiografi hastalarını içeren retrospektif çalışmada 550 ml NaCl hızlı infüzyon ve 250 ml. Heparinli SF/saatlik infüzyon kullanılmıştır (101). Mueller ve ark. ları 1620 koroner anjioplasti hastasında, izotonik ve yarı izotonik hidrasyon metodlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında KMN oranının izotonik hidrasyon grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (% 0,7 ve % 2,0, p=0,04). (102). Taylor ve ark. ları hafif- orta renal hasarlı hastalarda KM öncesi oral hidrasyonun IV hidrasyondan daha üstün olduğunu belirtmişlerdir(103). Trevedi ve

ark. ları ise IV hidrasyonu KMN önlenmesinde daha üstün bulmuşlardır (104). Bader ve ark. ları normal renal fonksiyonlu hastalarda KM öncesi ve sonrasında 2000 ml salin verilmesinin sadece işlem esnasında 300ml. Salin verilmesine kıyasla GFR' de anlamlı düşüşe yol açtığını belirtmiştir (105). Solomon ve ark.'larının yaptığı çalışmada tek başına %0,45 NaCl ile hidrasyonun sıvı+ mannitol ve sıvı+ furosemid gruplarından daha etkili olduğunu bulmuşlar (106). PRINCE çalışmasında furosemid ve mannitol ile zorlu diürezin tek başına hidrasyondan iyi olmadığı belirtilmiştir (107). Bugün için en güvenilir farmakolojik proflaksi yöntemlerinden biri sıvı tedavisidir.

2.4.2. Sodyum Bikarbonat (NaHCO₃)

Bikarbonat ile renal tübüler sıvının alkalize edilmesinin serbest radikal oluşumunu azaltacağı böylece renal hasarlanmanın azaltılabileceği düşüncesi bikarbonatlı alternatif proflaksi yöntemlerini geliştirmiştir. Sodyum bikarbonat sıklıkla 154 meq/L solüsyon işlemden 1 saat önce 3ml/kg/saat, işlem sonrası 6 saat boyunca 1 ml/kg/saat hızında uygulanır. stMetren ve ark.'larının yaptığı 119 renal yetmezlikli hastaya kardiyak kateterizasyon öncesi 154 mEq/L sodyum bikarbonat ya da isoosmolar sodyum klorid (salin) infüzyonu yapmışlar, sonuçta bikarbonat grubunda KMN gelişiminin daha az olduğunu saptamışlardır (108). Bir başka çalışmada NaHCO₃ ve izotonik sodyumu kıyaslamış ve NaHCO₃ ile idrar alkalizasyonun faydalı olduğunu belirtmişlerdir (109). Silva ve ark. ları yapmış oldukları derlemede NaHCO₃'ın koruyucu etkisini kuvvetle önermişlerdir (110). Bugün KMN proflaksisi için önerilen sıvı; izotonik sodyum klorür ve sodyum bikarbonattır.

2.4.3. Renal Vazokonstrüksiyonun İnhibisyonu

Kontrast madde kan akımını azaltarak oksijen tüketimini artırır ve vazokonstrüksiyona sebep olur bunu önlemek için bazı tedaviler önerilmektedir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)

Hayvan deneylerinde KKB'lerin renal arterlerde KM'ye sekonder oluşan vazokonstriksiyonu engellediği gösterilmiştir (111, 112). Klinik çalışmalarda KKB'lerinin etkisi tartışmalıdır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur (113, 114). Carraro ve ark. ları renal transplantasyon hastalarında KMN' sini önlemede KKB 'lerinin faydalı olduğunu belirtmişlerdir (115). Kalsiyum kanal blokerlerinin KMN'nin korunmasında etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dopamin

Klinik uygulamalarda düşük doz dopaminin (<3mcg/kg/dk) renal kan akımını arttırmaktadır. Fakat çalışmalar bu etkinin KMN önlenmesinde faydalı olduğunu desteklememektedir. Gare ve ark. ları izotonik sodyum ve düşük doz dopamini (2 mcg/kg/dak) kıyaslamışlar ve dopamin grubunda daha yüksek kreatinin değerleri elde etmişler (116). Yapılan başka bir çalışmada dopaminin diyabetik hastalarda renal iskemiye artırarak KMN riskini artırdığı belirtilmektedir (117).

Fenoldopam

Fenoldopam parenteral selektif dopamin (D1) reseptör agonistidir. Renal ve sistemik vazodilatasyon yapmaktadır. En önemli yan etkisi hipotansiyondur (118). İlk çalışmalar fenoldopaminin KMN'ni engellemede yararlı rolü olduğu yönünde olsa da daha yeni prospektif randomize kontrollü çalışmalar da beklenen olumlu etki gözlenmemiştir (119, 120, 121). Böbrek hedefli tedavi (Targeted Renal Therapy/TRT) terapötik ajanların kateter vasıtası ile direkt renal arterler verilmesidir. KMN riski yüksek olan 501 hastanın katıldığı çalışmada TRT ile fenoldopam verilen hastalarda KMN riski %71 daha düşük bulunmuştur (122). Naeem ve ark. larının yaptığı çalışmada fenoldopam, hidrasyon ve NAC arasında KMN önlenmesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (123). Fenoldopaminin etkinliği ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Atriyal Natriüretik Peptit (ANP)

ANP'in KMN'den korunmada etkili olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiş olsa da klinik çalışmalarda bu etki gösterilememiştir (124).

Adenozin Antagonistleri

Teofilin, adenozinin böbrekteki etkilerini azaltan bir adenozin antagonistidir (125). Dai ve ark. larının yaptığı meta analiz sonuçlarına göre teofilin genel popülasyonda KMN riskini anlamlı olarak azaltırken, serum kreatinin $\geq 1,5$ olan yüksek risk grubunda etkili olmamıştır (126). Bu ajanlar KMN proflaksinde etkin ve kullanışlı görünmekle birlikte klinik kullanımlarının önerilebilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endotelin Reseptör Antagonistleri

Okldroyd ve ark. ları endotelin reseptör antagonisti bosentanın deneysel KMN riskini azalttığını önermektedirler (127). Kronik böbrek yetmezlikli 158 koroner angiografi hastansında selektif olmayan bir endotelin reseptör antagonisti verilerek yapılan tek merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada tedavi alan grupta daha fazla KMN gelişmiştir (128). Endotelin A reseptör blokajının KMN proflaksisindeki etkisine yönelik yeterli bilgi henüz yoktur (130).

Prostoglandin E1 (PGE)

Sahip oldukları vasodilatatör etkileri nedeniyle KMN proflaksisinde umut vaat eden ajanlardır(130). Wen ve ark. larının yaptığı çalışmada yüksek risli hastalarda PGE1 grubunda KMN oranı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (131). Miao ve ark. ları kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilen yaşlı hastalarda PGE1'in KMN'ini önlemede önemli rol oynadığını raporlamışlardır. Aynı çalışmada NGAL'ın KMN'ini tespit etmede serum kreatininden daha erken ve doğru bir markır olduğunu raporlamışlardır (132). Eski çalışmalarda oral pentoksifilin KMN proflaksisinde önerilmiş fakat herhangi bir koruyucu etkisi görülmemiştir (133, 134).

2.4.4. Anti-Oksidan Tedavi

Kontrast madde sonrası açığa çıkan serbest oksijen radikallerini önlemeye yönelik bazı tedaviler önerilmiştir.

N-Asetilsistein (NAC)

KM verilmesi ile açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin direk tubüler toksik etkileri ve renal medüller kan akımında azalma yapıcı etkisi antioksidan özelliği sahip olan N-asetilsistein ile önlenabilir (135). Tepel ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada günde iki defa oral 600 mgr N-asetilsisteinin alan hastalarda KMN %2 oranında görülmüştür (136). KBY 'li hastalarda KM kullanımına ilişkin toplamda 805 hastayı içeren bir meta-analizde, normal şartlarda hidrasyona ek olarak girişimden bir gün önce ve girişim gününde oral 400–600 mg 2x1 NAC verilmesinin KMN gelişmesini tek basına hidrasyona göre % 56 oranında azalttığı gösterilmiştir (137). Alonso ve ark. 885 hastayı kapsayan bir meta-analizde NAC'ın proflakside etkili olduğunu, ancak bu etkinin sadece kreatinin <1,9 mg/dl olan ya da 140 ml'den fazla KM alan hastalarda belirginleştiğini rapor etmişlerdir(138). Pannu ve ark. 1776 hastayı kapsayan bir meta-analizde NAC tedavisinin ancak sınırdaki fayda sağladığını göstermişlerdir (139). Kshirsagar ve ark. ları 16 randomize çalışmayı ve 1586 hastayı kapsayan bir meta-analizde güncel literatürdeki heterojenite nedeniyle NAC proflaksisinin KMN'yi önlemedeki yararlılığını değerlendirmenin anlamlılık açısından sınırlı olduğunu belirtmişlerdir (140). Izcovısh 64 randomize çalışmadan yapmış oldukları derleme de NAC 'in önemli yan etkilerinin olmadığını, diyaliz, mortalite ve diğer önemli sonuçlar için azalma yapmadığını raporlamışlardır (141). Kelly ve ark. ları 41 randomize çalışmayı kapsayan meta analizde NAC'ın KBY'li hastalarda KMN önlemede en etkili ajan olduğunu belirtmişler. Artan mortalite, morbidite, uzun hastanede kalış süresinin NAC proflaksisi ile azalıtılabileceğini ve NAC'ın çabuk ulaşılır, ucuz ve güvenli olduğunu belirtmişlerdir (142).

Askorbik Asit

In vitro bir çalışmada askorbik asit embriyonik böbrek hücrelerinde KMN azaltmamıştır. Fakat klinik deneylerde askorbik asidin KMN kullanılabileceğini

gösterilmiştir. KM uygulamasından 2 saat önce 2 gr. İşlem sonrası akşam ve ertesi sabah 2 gr. Askorbik asit verilen bireylerde koroner angiografi sonrası KMN'den koruyucu etkiler gözlenmiştir (143). Boscheri ve ark. larının yaptığı randomize çift kör 173 hastalık çalışmada askorbik asit ile plasebo arasında anlamlı fark bulunmamıştır (144). Böbrek yetmezlikli diyabetik hastalarda koroner angiografi öncesi ve sonrası günde 2 defa 1200 mgr. yüksek doz N-asetilsisteinin verilmesinin askorbik asitten daha faydalı olduğu belirtilmiştir (145). Sadat ve ark.larının yaptığı metaanalizde 9 randomize kontrollü çalışma ve 1536 hasta incelenmiş ve askorbik asit alan hastaların KMN riskinin %33 daha düşük olduğu ve askorbik asidin KMN önleyici ajanlardan biri olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (146).

2.4.5.Diüretikler

20 yıl öncesine kadar KMN riski olan hastaya yaklaşım da hidrasyon ve beraberinde zorlu diürez yer almaktaydı. Diürez için en çok furosemid ve mannitol kullanılırdı. Fakat pek çok çalışmada furosemid ve mannitolün tam tersine KMN riskini arttırdığı belirlenmiştir. Sıvı tedavisiyle birlikte furosemid ya da mannitol bulunmaktaydı. Ancak yapılan pek çok çalışmada furosemid ve mannitolün KMN insidansını arttırdığı saptanmıştır (106). Mannitolün adenozin salınımını artırması ve renal tübul hücre oksijen tüketimini artırarak hiposiye yol açtığı, furosemidin ise henle kulpunda oksijen tüketimini artırarak ve hipovelemi oluşturarak KMN riskini arttırdığı düşünülmektedir. Guoqiang ve ark.larının yaptığı çalışmada periprocedural furosemid + hidrasyon tedavisinin plaseboya göre KMN riskinde azalmaya yol açmadığını ama konjestif kalp yetmezliği riskini azalttığını bulmuşlardır (147).

2.4.6.Statinler

Statinlerin koleterol düşürücü etkilerinin yanısıra endotelial NO sentezini artırmaları (148, 149) antiinflamatuvar etki göstermeleri (150) ve anti oksidan etkinlikleri (151) vardır. Ayrıca endotelin sentezini artırarak ve angiotensin reseptörlerinin sayısını azaltarak renal hipoperfüzyonu önlemektedir (152). Çalışmalarda statinlerin koroner angiografi hastalarında KMN' ni önlemede faydalı etkileri belirtilmiştir (153, 154, 155). Tüm bu çalışmaların analizinde kısa dönemde yüksek doz verilen statinlerin KMN riskini anlamlı derecede azalttığı belirtilmiştir

(156). Statinler KMN proflaksisinde umut vaat eden ajanlar olmakla beraber bu konuda çok merkezli geniş çalışmalara, ihtiyaç vardır.

2.4.7. Nebivolol

Üçüncü kuşak beta adrenerjik blokör olan nebivolol β_1 reseptör blokajı yaparak vazodilatasyon ve antioksidan etki göstermektedir (157). Nebivololun bu etkilerinin böbrekleri KM hasarına karşı koruyucu olabileceği düşünülerek yapılan deneysel çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (158). Nebivololün etkinliği klinik çalışmalarda gösterilmiştir (159, 160).

2.4.8. Steroid

Koroner angiografiden 12-24 saat önce, işlem sabahı ve işlemden 24 saat sonra yüksek doz streoidle beraber (1ml/kg) işlemden 12 saat öncesi 1mL/kg/saatten verilmesinin renal tübülleri KM' den korumada faydalı olabileceği belirtilmiştir (161, 162).

2.4.9. KM sonrası Hemodiyaliz (HD) / Hemofiltrasyon (HF)

KM'ler hemodiyaliz yoluyla vücuttan temizlenebilir. Fakat yapılan çalışmalarda KM verilmesinden sonra HD yapılmasının koruyucu etkisinin olmadığı gösterilmiştir (163). Hemofiltrasyon sürekli vücut sıvılarının değiştirilmesi söz konusudur. Vücut sıvılarında azalma gözlenmez. Marenzi ve ark. ları hemofiltrasyonun KMN riskini azalttığı belirtmişlerdir (164). Bu durum KM' lerin hızlı etki göstermesi, hemodiyalizin kendisinin kan akış hızını yavaşlatması nedeniyle dolaşımdaki KM miktarının yüksek seyretmesine neden olabilmesi ile açıklanabilir.

2.5.KMN Tedavisi

KMN tedavisi hasarın belirlenmesi ile başlar ve diğer akut böbrek yetmezlik nedenleri ile benzer tedavi edilir. Hasta nefrolog tarafından hastaneye yatırılarak takip edilmelidir. Tedavinin temelini hidrasyon ve volüm desteği oluşturur. Saatlik

idrar çıkışı 40-60 ml olacak şekilde 100-150 ml/saat hızında izotonik solüsyon verilebilir. Elektrolitlerin takibi, uygun beslenme, vücut sıvı balansının yakın takibi tedavi prensiplerindedir. Oluşabilecek metabolik bozuklukların örn. hiperfosfatemi için kalsiyum karbonat, hiperkalemi için potasyumdan fakir diyet, potasyum bağlayıcı reçineler, insülin+dektroz infüzyonu, metabolik asidoz için oral sodyum bikarbonat verilerek tedavileri sağlanmalıdır. Hidrasyon ve farmakolojik ajanlara cevap alınamayan ve idrar çıkışı azalan/ olmayan hastalarda geçici veya kalıcı diyaliz ihtiyacı doğabilir.

Tablo 2.10. KMN Engellenmesine İlişkin Öneriler.

<p>1- Hidrasyon: Girişimden 12 saat önce (ayaktan hastalar için kateterizasyondan önceki 10 saat içinde yaklaşık 1000 cc kadar oral sıvı alımı) ve 12 saat sonra, 100-150 cc/saat hızında IV sıvı uygulanması.</p> <p>2- Sodyum bikarbonat: 154 meq/L solüsyon işlemden 1 saat önce 3ml/kg/saat, işlem sonrası 6 saat boyunca 1 ml/kg/saat hızında uygulanması</p> <p>3- Uygun volümde non-iyonik ve iso-osmolar KM kullanılması.</p> <p>4- N-asetil sistein (NAC) kullanılması. Elektif şartlarda: NAC 600 mg girişim öncesi gün 2x1 ve girişim gününde 600 mg 2x1 oral Acil şartlarda: 500 cc izotonik içine 150 mg/kg girişimden önce 30 dakika boyunca, girişimden sonra 500 cc izotonik içine 50 mg/kg IV 4 saat boyunca kullanılır.</p> <p>5- Teofilin ve fenoldopamin rutin profilaktik kullanımıyla ilgili yeterli klinik kanıt yoktur. Yapılan çalışmalarda etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.</p> <p>6- Mannitol, dopamin, furosemide, kalsiyum kanal blokerleri ve B- blokerlerin KMN engelleme yönünden faydasının olmadığı, hatta zararlı olabileceğine ilişkin veriler mevcuttur.</p>

2.6.GFH Tanımı ve Hesaplama

Böbrek işlevlerinin değerlendirilmesi yetişkinlerde rutin tıbbi uygulamaların bir parçasıdır ve genel sağlığı değerlendirmek, böbrek yoluyla atılan ilaçlar için doğru dozajın belirlenmesi, invaziv tanı veya tedavi prosedürleri için hazırlık, akut ve kronik böbrek yetmezliğinin saptanması, incelenmesi ve izlenmesi için gereklidir

(165). Normalde 1,73 m²'lik bir insanda bu bir litre kanın 125 ml'si Bowman kapsülüne geçer. Bu süzüntüye (ultrafiltrat) glomerüler filtrasyon hızı (GFH) denir. GFH'nin normal değeri 70-145 ml/dk'dır ve 40 yaştan sonra her yıl 1 ml/dk azalır (166).

GFH, doğrudan ölçümü çok güç olduğundan klirens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır. Klirens, birim zamanda glomerüler filtrasyon ile ilgili maddeden tamamen temizlenen plazma hacmini ifade eder. mL/dk olarak gösterilir ve endojen veya eksojen bir maddenin böbrekler tarafından klirensinin ölçümü ile bulunur. Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) değerlendirmesi, böbrek hastalıklarının tanı ve takibinde en öncelikli olarak yapılması gereken laboratuvar incelemesidir. Eksojen maddeler arasında inülin, 125I-iotalamate, iohexol, EDTA, DTPA gibi polisakkarid, radyonüklid ve kontrast maddeler bulunurken endojen maddeler arasında kreatinin, sistatin C gibi moleküller bulunur (167).

GFR Hesaplama Formülleri

- Cockcroft-Gault formülü
- MDRD formülü
- Counahan-Barratt Formülü
- Schwartz Formülü

Cockcroft-Gault formülü

$(140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / 72 \times \text{Serum Kreatinini (mg/dl)}$
 [Kadınlar için x 0.85]

MDRD

$186 \times (\text{Serum Kreatinini})^{-0.999} \times (\text{Yaş})^{-0.176} \times \text{Üre}^{-0.170} \times \text{Alb}^{0.318m(0.742 \text{ Kadın})}$
 x (1.210 siyah ırk)

aMDRD

$186 \times (\text{Serum Kreatinini})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ Kadın}) \times (1.210 \text{ siyah ırk})$

2.7. Vena Cava İndeksi

Konveks probu subksifoid bölgede sağ koltuk altını gösterecek şekilde tutup sağ atrium ve vena cava inferiorun (VCI) giriş yeri bulunur. Sağ atriyumdan 0.8-3 cm sonra hepatik ven dik olarak vena cava inferiora katılır. Bu noktanın hemen yanında ölçüm yapılır. VCI ekspirasyonda genişler inspirasyonda daralır. Her iki durumda VCI çapı ölçülerek kollaps miktarı hesaplanır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'nde Etik Kurul onayından sonra 01.09.2015-30.03.2016 tarihleri arasında başvuran, bilgisayarlı tomografi çekilen 18 yaş üstü hastalarda yapıldı. İleriye dönük ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

Etik Kurul onay tarihi ve sayısı: 25.09.2014/03

Çalışmaya katılan hastalara Helsinki Bildirgesine göre hazırlanan “ Hasta Bilgilendirme Formu” ve “Hasta Onam Formu” okutulmuş ve imzalı onamları alınmıştır.

Acil servis içindeki acil radyoloji biriminde Multidetector Siemens Somatom Perspective scanner bilgisayarlı tomografi cihazı kullanılmaktadır. Ayrıca radyoloji anabilim dalı içerisinde Toshiba Aquilion 64 CT cihazı kullanılmaktadır. İntravenöz kontrast madde olarak iyonik olmayan kontrast madde (iopromide, Ultravist™; 370 - 100 mL flakon Bayer Schering Pharma) kullanılmaktadır.

3.1. Çalışmaya Alma Ve Dışlama Kriterleri ve Veri Toplama Süreci

3.1.1.Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

1. BT çekilen tüm hastalar
2. 18 yaş ve üstü hastalar

3.1.2. Dışlama Kriterleri

1. Akut böbrek yetmezliği olan hastalar
2. Kreatinin(>1.2) değerleri yüksek olan hastalar
3. Multitравmalı hastalar
4. Evre 3-4 kalp yetmezliği olan hastalar
5. Kontrast verildikten sonraki 48 saat içerisinde “exitus” olan hastalar
6. Kontrast madde uygulamadan önce veya uygulandıktan sonraki 24-48 saatte kreatinin değeri ölçülmeyen hastalar.

7. Şoktaki hastalar
8. Sepsis tablosundaki hastalar
9. Gebe hastalar
10. Birden çok iv kontrastlı BT çekilen hastalar.
11. Acil servisten taburcu olup kontrole gelmeyen hastalar

3.1.3. Veri Toplama

Her hasta için aşağıdaki veriler veri toplama formuna kayıt edilmiştir:

- Ad soyad
- Dosya no
- Yaş
- Cinsiyet
- Tarih
- Geliş saati
- Telefon numarası
- Ortalama arter basıncı
- Glaskov koma skoru
- Dakika nabız sayısı
- Dakika solunum sayısı
- Vücut sıcaklığı
- Oksijen saturasyonu
- Medikal özgeçmişi
- Kullandığı ilaçlar
- Başvuru şikayeti
- Başvuru, 24. ve 48. saat kan üre kreatinin değerleri
- Başvuru kan sodyum, potasyom, klor, kalsiyum, kan şekeri, kan PH, laktat değerleri
- Başvuru hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri
- BT çekilme endikasyonu
- Kontrastlı BT mi kontrastsız BT mi çekildiği
- Uygulandıysa uygulanan kontrast madde

- BT öncesi koruyucu tedavi alıp almadığı aldıysa miktarı ve ne olduğu
- Caval indeks ölçümü
- Hastanın yatış ve taburculuk durumu
- Yatış olduysa hangi bölüm olduğu ve servis, YB yatış durumu
- Yatan hastanın hastanede kalış süresi ve sonuçlanması

3.2. Çalışmanın İstatiksel Analizi

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare ve Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı. Odds oranları hesaplandı. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edildi.

3.3. Kontrast Madde Nefropatisinin Değerlendirilmesi

Diğer ABY yapabilecek sebepler dışlama kriteri olarak kullanıldığından dolayı kontrastlı BT çekilen grupta kontrast madde uygulanmadan önce (0.saat) ve kontrast madde uygulandıktan sonraki 48 saat içinde ölçülen kreatinin değerleri arasında serum kreatininde % 25 veya 0.5 mg/dl (44.2 mmol/L) artış olanlar kontrast madde nefropatisi (KMN) olarak kabul edildi (21). Kontrastsız BT çekilen grupta da BT çekilmeden önce (0.saat) ve BT çekildikten sonraki 48 saat içinde ölçülen kreatinin değerleri arasında serum kreatininde % 25 veya 0.5 mg/dl (44.2 mmol/L) artış olanlar nefropati olarak değerlendirildi.

Tanımlar

Hipotansiyon: Sistolik kan basıncı <90 mmHg olması

Hipertansiyon: En az iki takip eden değerlendirmede sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi ya da hastanın antihipertansif kullanımının olması (168).

Kronik böbrek Hastalığı (KBH): Temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) üç aydan uzun süre $60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına inmesi (9).

Kontrast madde verilen gruptaki hastaların tümüne 100 ml altında kontrast verildi. Hastanemizde abdomen BT için ortalama 90 ml, toraks BT için 70 ml, nöro BT anjio için 65 ml kontrast kullanılmaktadır.

Sepsis enfeksiyona uygunsuz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit edici organ yetmezliği.

Şok sebebi ne olursa olsun dokuların hipoperfüzyonu yani yetersiz kanlanması sonucu ortaya çıkan sendromdur.

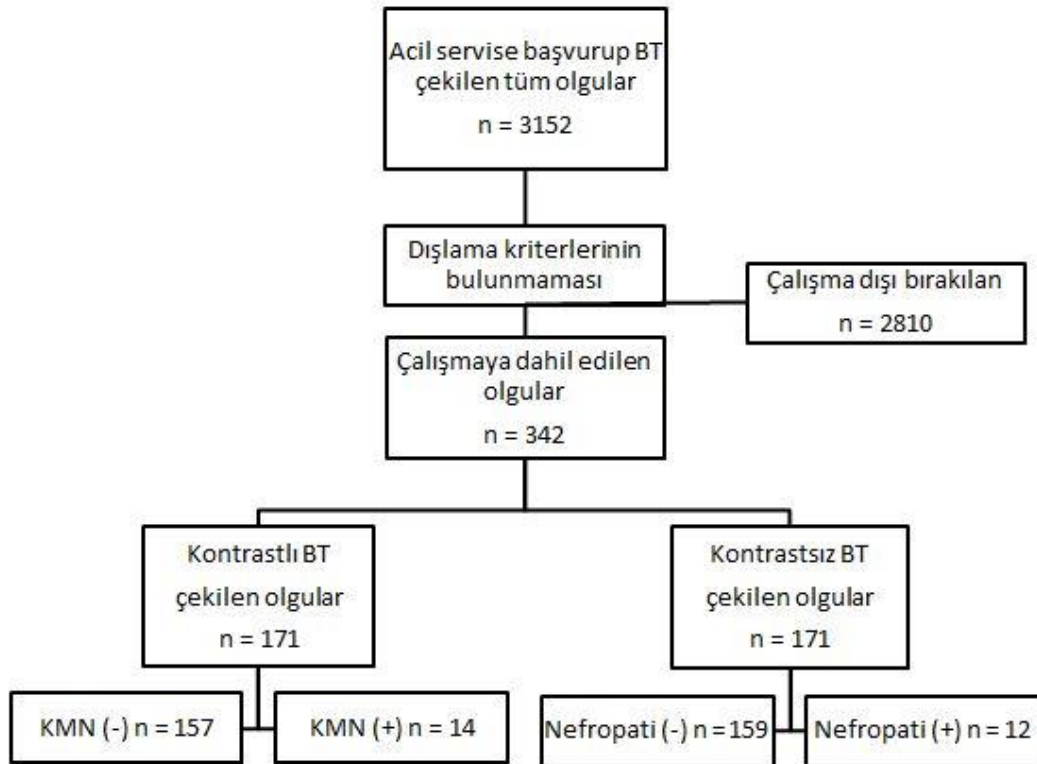
3.4. KMN'ne Yönelik Önleyici Tedavi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

1. Kontrast madde uygulanması öncesinde en az 1 saat boyunca ≥ 100 mL/saat ve sonrasında serum fizyolojik (%0,9) iv verilmesi
2. Kontrast madde uygulaması öncesi ve/veya sonrası sodyum bikarbonat infüzyonu verilmesi
3. Kontrast madde uygulaması öncesinde ve sonrasında 600mg oral yolla N-asetilsistein verilmesi

Yukarıdaki kriterlerin herhangi birine uyan hasta KMN'ni önleyici (profilaktik) tedavi almış olarak tanımlandı.

4.BULGULAR

1 Eylül 2015-30 Mart 2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran bilgisayarlı tomografi çekilen 18 yaş üstü 3152 hastanın 2158' ine iv kontrastlı BT, 2069'una kontrastsız BT çekildiği saptandı. 335 hastaya birden çok BT çekildiği saptandı.



Şekil 4.1. Olgu Dağılımı

2810 (%89) hasta araştırma kriterlerine uymama nedeni ile çalışma dışı bırakıldı (tablo 4.1). Çalışmaya dahil edilen 342 hastadan 171'ine kontrastlı BT, 171'ine kontrastsız BT çekildi.

Tablo 4.1. Çalışmadan Dışlanan Olguların Dağılımı.

Dışlama Nedeni	n	%
Acil serviste BT çekilip kontrole gelmeyen	879	31.2
Yattığı birimde 48. Saat kontrol kreatinin gönderilmeyen	466	16.6
Yatışından sonra 48 saat dolmadan taburcu olan hastalar	127	4.5
Acil servisten kendi isteği ile ayrılan	45	1.6
48 saat içinde ex olan	12	0.4
Başka bir kuruma sevk edilen	21	0.8
Sepsis ve şok tablosunda olan	30	1.2
Evre 3-4 Kalp yetmezliği olanlar	56	1.9
Çoklu BT çekimi olan	335	11.9
Multitravma olan	425	15.2
Kreatinin yüksekliği olan	246	8.7
ABH olan	32	1.2
Onam alınamayan	132	4.7
Yatış sonrası koroner anjiyoya alınan	4	0.1
Toplam	2810	100

4.1 Demografik Özellikler

4.1.1. Cinsiyet

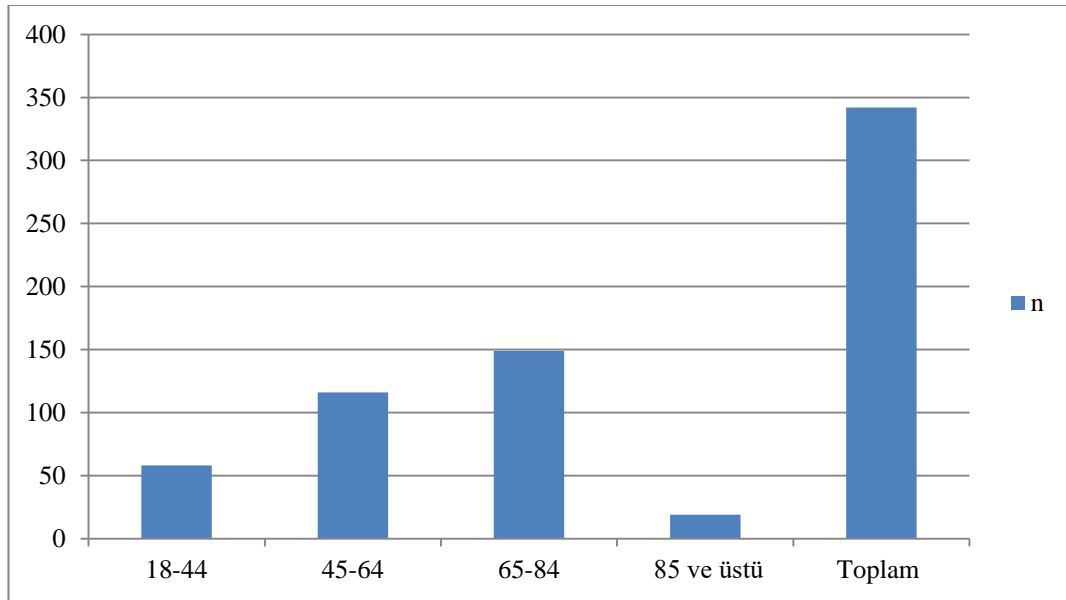
Çalışmamıza dahil edilen 342 olgunun % 49.1'inin (n=168) kadın ve % 50.9'unun (n=174) erkek idi.

4.1.2. Yaş

Olguların yaş ortalamasının 62.01 ± 17.59 olduğu ve yaşlarının en küçük 18 ile en büyük 98 arasında değiştiği saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Olguların Yaş Grupları.

Yaş grupları	n	%
18-44	58	17
45-64	116	33.9
65-84	149	43.6
85 ve üstü	19	5.5
Toplam	342	100

**Şekil 4.2.** Olguların Yaş Dağılımı

4.1.3. Eşlik Eden Hastalıklar

Çalışmamızda yer alan 342 olgunun 102'sinde (%29.8) eşlik eden herhangi bir hastalık olmadığı saptandı. Bazılarında eş zamanlı birden fazla hastalık olmak üzere, olguların sahip oldukları eşlik eden hastalıkların dağılımını Tablo 4.3'de gösterildi.

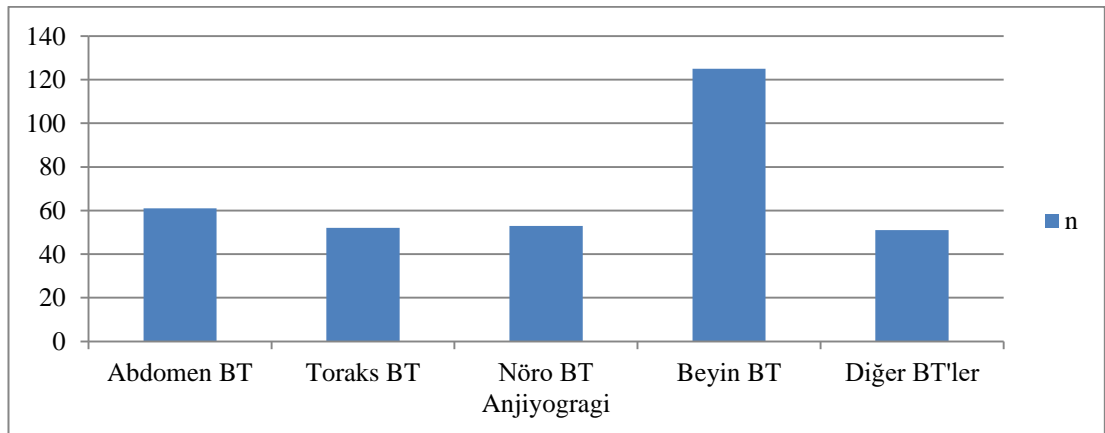
Tablo 4.3. Eşlik Eden Hastalıklar.

Ek hastalık	n	%
HT	113	33.0
DM	70	20.5
KOAH/Astım	22	6.4
KAH/CABG	41	12.0
KKY (EVRE1-2)	17	5.0
Malignite	45	13.1
Diğer	54	17.2

HT:hipertansiyon,DM: Diyabetes mellitus KAH:koroner arter hastalığı, CABG:koroner arter bypass greft, KOAH:kronik obstrüktif akciğer hastalığı, , KKY:konjestif kalp yetmezliği

4.1.4. Bilgisayarlı Tomografi

Çalışmamızda yer alan 342 olgunun % 18 'sine (n=61) abdomen BT, % 15'ine (n=52) toraks BT , % 16'ine (n=53) nöro BT anjiyografi, % 37'sına (n=125) beyin BT, % 14'üne (n=51) diğer BT'lerin çekildiği saptandı.

**Şekil 4.3.** Çekilen Bilgisayarlı Tomografi Dağılımı

4.1.5. Hastane Yatışı

Çalışmamıza dahil edilen 342 olgunun % 13.2'sinin (n=45) acilden taburcu olduğu, % 50'sinin (n=171) servis yatışı yapıldığı, % 36.8'inin (n=126) yoğun bakım yatışı yapıldığı, %11.4'ünün(n=39) ex olduğu saptandı. Kontrastlı BT çekilen 171 hastanın %44 (n=75) servis yatışı yapıldığı, %45 (n=78) yoğun bakım yatışı yapıldığı,%11 (n=18) acilden taburcu olduğu saptandı.

4.2. Kontrast Madde Nefropatisi

Çalışmamıza alınan 342 olgunun 171 ine iv kontrastlı BT çekilmiştir. 171 hastanın 14 ünde (%8.1) KMN gelişmiştir. Kontrastsız BT çekilen 171 hastanın ise 12 sinde (%7) nefropati geliştiği saptandı.

KMN gelişen 14 hastanın % 64.2 (n=9) kadın olarak saptandı. Nefropati gelişen 26 hastanın % 57.9 (n=15) kadın olarak saptandı. Erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.481)

Kontrast madde nefropatisi gelişen 14 hastanın yaş ortalaması 70.57 ± 16.09 ve diğer kontrastlı BT çekilen 157 hastanın yaş ortalaması 60.62 ± 16.30 saptanmıştır (p=0.026). Yaş faktörü kontrast madde nefropatisi açısından anlamlı saptandı. Kontrastsız BT çekilen 171 hasta incelendiğinde nefropati gelişen 12 hastanın yaş ortalaması 65.75 ± 19.42 ve diğer 159 hastanın yaş ortalaması 62.34 ± 17.77 olarak saptandı ve yaş faktörü anlamlı saptanmadı (p=0.498)

Nefropati gelişen 26 hasta incelendiğinde 20 hastanın yoğun bakıma yatış yapıldığı, 6 hastanın servis yatışı yapıldığı saptandı. Taburcu olanların hiçbirinde nefropati saptanmadı.

KMN gelişen 14 hastanın % 78.6'sı (n=11) yoğun bakıma, %21.4'ü (n=3) servise yatışı yapıldı. Yoğun bakım yatışı KMN açısından anlamlı saptandı (p=0.030) (OR=3.93 (%95CI 1.05-14.70)). KMN olan hastaların %35'i (n=5) ex oldu.

Tablo 4.4 KMN Gelişen Olguların Hastane Yatış Durumları.

Yatış yeri	KMN var	KMN yok	Toplam
Servis	3	72	75
Yoğun bakım	11	67	78
Acilden taburcu	0	18	18
Toplam	14	157	171

KMN gelişen 14 hastanın ortalama hastane yatış süreleri 14.36 ± 13.72 gün olarak saptanmıştır. Kontrastlı BT çekilen diğer 157 hastanın ortalama hastane yatış süreleri 8.84 ± 9.01 olarak saptanmıştır ($p=0.190$). Hastane yatış süreleri KMN açısından anlamlı saptanmadı.

Nefropati gelişen 26 hasta incelendiğinde % 76.9'u ($n=20$) yoğun bakım yatışı yapıldığı görüldü. % 34.6'sı ($n=9$) ex oldu. Ortalama hastane yatış süreleri 11.38 ± 11.08 gün olarak saptandı ($p=0.116$). Hastaneye yatış süresi nefropati açısından anlamlı saptanmadı.

İv kontrastlı BT çekilen hastaların %42.7 ($n=73$) KMN açısından düşük riskli saptandı kontrast öncesi ve sonrası koruyucu tedavi almadığı görüldü. %48.5'ine ($n=83$) hidrasyon yapıldı. % 3.5'ine ($n=6$) NAC tedavisi, %5.3'üne ($n=9$) bikarbonat tedavisi uygulandı. Kontrastsız BT çekilen hastalara koruyucu tedavi uygulanmadı. Koruyucu yöntem uygulanan hastalarda izlenen KMN oranı tablo 4.4' te gösterildi. Koruyucu yöntemler arasında KMN gelişimi açısından fark saptanmadı ($p=0.066$).

Koruyucu tedavi verilen ve verilmeyen hastalar karşılaştırıldığında KMN açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.051$) (tablo 4.5).

Tablo 4.5. Koruyucu Tedavi Yöntemleri.

Koruyucu yöntem	KMN var	KMN yok	Toplam
Sıvı	10 (%83.3)	73 (%84.8)	83 (%84.7)
NAHCO ₃	2 (%16.7)	7 (%8.6)	9 (%9.1)
NAC	0 (%0)	6 (%6.6)	6 (%6.2)
Toplam	12 (%100)	86 (%100)	98 (%100)

NAC: N-Asetilsistein, NaHCO₃: Sodyum bikarbonat.

Tablo 4.6. Koruyucu Tedavi Alan ve Almayan Hastalardaki KMN İlişkisi.

	KMN var	KMN yok	Toplam
Koruyucu tedavi alan	12 (%85.7)	86 (%54.8)	98 (%57.3)
Koruyucu tedavi almayan	2 (14.3)	71 (%45.2)	73 (%42.7)
Toplam	14 (%100)	157 (%100)	171 (%100)

KMN gelişen 14 hasta incelendiğinde hemoglobin (hb) değerleri ortalaması 12.08 ± 1.87 diğer 157 hastanın hb değerleri ortalaması 14.01 ± 9.61 saptanmış olup anlamlı fark görüldü ($p=0.045$). Nefropati gelişen 26 hasta incelendiğinde hb değerleri ortalaması 12.26 ± 1.62 saptanmış olup diğer hastalara göre anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.003$).

KMN gelişen 14 hasta incelendiğinde lökosit değerleri ortalaması 16.8 ± 8.91 diğer 157 hastanın lökosit değerleri ortalaması 10.53 ± 5.28 olarak saptanmış olup anlamlı fark görüldü ($p=0.005$).

KMN gelişen 14 hasta ve diğer hastaların ortalama arter basınçları arasında ilişki saptanmadı ($p=0.728$). Nefropati gelişen 26 hasta incelendiğinde diğer hastalarla ortalama arter basınçları arasında ilişki saptanmadı ($p=0.711$).

KMN gelişen 14 hastanın kan laktat değerleri ile diğer 157 hastanın kan laktat değerleri incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.373$).

KMN gelişen 14 hastanın caval indeks ölçümleri değerlendirildiğinde diğer 157 hasta ile aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.066$).

KMN gelişen 14 hastanın ek hastalıklarla ilişkisi incelenmiş olup hastalık ve KMN arasında ilişki saptanmadı (tablo 4.7).

Tüm olguların ortalama GFH'ı MDRD formülüne göre hesaplanmış olup KMN olan 14 hastanın GFH'ı 74.99 ± 34.53 olarak saptandı. Diğer 157 hastanın GFH'ı ortalaması 96.54 ± 32.23 olup anlamlı olarak fark saptandı ($p=0.028$). GFH'ı <20 , $20-39.9$, $40-59.9$, ≥ 60 alt olarak gruplara ayrılarak KMN riski incelendi (tablo 4.8).

Tablo 4.7. KMN ve Ek Hastalıkların İlişkisi.

Ek hastalık	KMN var	KMN yok	p değeri
HT	12	101	0.207
DM	4	66	0.678
KAH	2	39	0.753
KOAH/Astım	3	19	0.228
KKY	1	16	1.00
Diğer	10	89	0.375

Tablo 4.8. GFH ve KMN İlişkisi.

GFH	KMN var	KMN yok
<20	0	0
20-39.9	3	1
40-59.9	3	19
≥ 60	8	137
TOPLAM	14	157

4.3. KMN Sonrası Prognoz

KMN gelişen 14 hasta incelendiğinde %0 (n=0) hemodiyaliz ihtiyacı olmuştur. Kalıcı hemodiyaliz ihtiyacı olan hastamız yoktur. % 50 (n=7) bazal kreatinin değerine döndü (tablo 4.9). Kontrast madde nefropatisine bağlı ölüm oranı % 35 (n=5) olarak saptandı.

Tablo 4.9. KMN Gelişen Hastaların Prognozu.

	n	%
Bazal kreatinin değerine dönüş	7	50
Düşük klirens	7	50
Kalıcı hemodiyaliz	0	0
Ölüm	5	35

4.4. Kontrast Verilen ve Verilmeyen Grupların Karşılaştırılması

Kontrast verilen ve verilmeyen gruplar karşılaştırıldığında nefropati gelişimi açısından risk saptanmadı (p=0.838). Hastane yatışı her iki grup içinde anlamlı saptanmakla birlikte diğer faktörlerin nefropati oluşumu açısından önemi tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10. Kontrast Verilen ve Verilmeyen Grupların Karşılaştırılması.

	KONTRASTLI BT n=171		p değeri	KONTRASTSIZ BT n=171		p değeri
	KMN (+) n=14	KMN (-) n=157		Nefropati (+) n=12	Nefropati (-) n=159	
Yaş	70.57± 16.09	60.62±16.30	p=0.026	65.75±19.42	62.34±17.77	p=0.498
Cinsiyet	9kadın/5erkek		P=0.236	6kadın/6erkek		p=0.481
DM	4	66	p=0.678	3	37	p=0.891
HT	12	101	p=0.207	8	106	p=0.999
KKY	1	16	p=1.00	0	8	p=1.00
KOAH/ASTİM	3	19	p=0.228	1	5	p=0.358
KAH/CABG	2	39	p=0.753	0	20	p=0.364
Hastane Yatışı	Servis:3 YB:11	S: 72/YB:67 Taburcu 18	p=0.030	Servis:3 YB:9	S: 93/YB:39 Taburcu:27	p=0.039
Yatış Süresi	14.36±13.72	8.84±9.01	p=0.190	7.92±5.66	7.53±10.41	p=0.340
GFH	74.99±34.53	96.54±32.23	p=0.028	91.53 34.31	94.34 39.00	p=0.918
Hb	12.08±1.87	14.01±9.61	p=0.045	12.26 ±1.62	14.16±10.68	p=0.003
Lökosit	16.8±8.91	10.53±5.28	p=0.005	14.69±8.31	10.22±6.64	p=0.007
Laktat	2.16±1.7	1.63±99	p=0.373	1.9±0.9	2.05±1.7	p= 0.43
OAB			p=0.728			p=0.711
VCI			p=0.066			p=0.355

5. TARTIŞMA

KMN sıklığının çeşitli çalışmalarda % 3.1 ile % 31 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (5). Risk faktörlerini bir arada barındıran hastalarda KMN sıklığı % 50'lere kadar çıkabilmektedir. Nash ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaneye yatırılan hastalarda ABY gelişme nedenleri arasında üçüncü en sık nedenin KMN olduğu belirlenmiştir (4). Buna karşılık KMN'nin diğer tanısal testlerle ve acil serviste kontrast madde kullanımıyla ilişkili sıklığına dair çalışmaların sayısı oldukça azdır, çalışmaların çoğunluğu perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda yapılmıştır. Mitchell ve arkadaşları acil serviste ayakta hastalarda kontrastlı BT çekimine bağlı KMN gelişimini inceledikleri çalışmalarında KMN sıklığını % 11 olarak bildirmiştir (169). Kim ve arkadaşları acil serviste abdominal BT için kontrast kullanımına bağlı KMN sıklığını araştırdıkları çalışmalarında ise KMN sıklığını % 4.5 olarak bildirmiştir (170). Geriye yönelik 198 hastayı içeren bir başka çalışmada ise akut inme ön tanısı ile acil serviste İV kontrastlı BT anjiyografi çekilen hastalar değerlendirilmiş ve KMN sıklığı % 2.9 olarak belirlenmiştir (171). Biz çalışmamızda KMN sıklığını % 8.1 olarak belirledik. Kontrole gelmeyen hastalar değerlendiremedik. Bu nedenle acil servis başvurularında KMN sıklığı bulduğumuz sonuçtan daha yüksek ya da daha düşük olabilir. Çoğunluğunu yatan hastalar oluşturduğundan dolayı ve taburcu olanlarda KMN gelişmemesinden dolayı sonucun daha düşük çıkabileceği düşünülmektedir.

İleri yaşın (75 yaş üstü) KMN gelişimi için risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (14, 58). Çalışmamızda KMN gelişen olguların yaş ortalaması 70.57 ± 16.09 saptandı ve KMN açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.026$). Yaşla beraber GFH'ndeki düşme ile birlikte KMN sıklığının artması beklenen bir sonuçtur.

Yapılan çalışmalarda kadın cinsiyet KMN gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (16, 45, 84). KMN sıklığının kadınlarda artmış olmasının ileri yaş, bazal böbrek fonksiyonlarının bozuk olması, HT ve DM gibi olumsuz bulguların kadınlarda daha sık görülmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise KMN gelişen olgularda kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.481$).

Daha önce Durukan ve arkadaşları acil serviste BT çekilen 114 hastayı inceledikleri çalışmalarında uygulanan kontrast madde miktarının 100 mL'den az olması durumunda KMN riskini artırmadığını bildirmişlerdi. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece kreatinin düzeyi $<1.5\text{mg/dL}$ olan hastalar çalışmaya alınmıştı (172). Tüm hastalarda KM 100 ml altında uygulandığından dolayı kontrast madde miktarının etkisi hakkında yorum yapılamamaktadır. KMN'den korunmak için BT çekiminde kullanılan kontrast madde miktarının azaltılmasına gerek olmadığı söylenebilir.

Yapılan çalışmalarda düşük ozmolar kontrast maddelerin yüksek ozmolar kontrast maddelere kıyasla daha düşük KMN sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Düşük ozmolar kontrast maddenin intravenöz uygulanması ile yapılan çalışmalarda KMN sıklığı % 12 bulunmuştur (173). Aynı zamanda kontrast maddenin intravenöz ve intraarteryal uygulanmasını karşılaştıran çalışmalarda intraarteryel uygulamanın daha yüksek KMN sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (174). Kontrast maddenin intravenöz uygulandığı çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda, tek tip iyonize olmayan düşük ozmolar kontrast madde kullanılmıştır ve tek uygulama yöntemi intravenöz yoldur. Bu nedenle bizim çalışmamızda kontrast maddenin tipi ve uygulama yöntemleri arasında bir karşılaştırma yapılamadı.

Marenzi ve arkadaşları tarafından yapılan perkütan koroner girişim uygulanan 208 hastayı içeren çalışmalarında ise DM risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (175). Çalışmamızda diyabeti olan olgular diyabeti olmayan olgularla karşılaştırıldığında diyabeti olan olgularda KMN gelişimi açısından risk saptanmamıştır ($p=0.678$).

Rihal ve arkadaşları, Mehran ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda HT'un KMN gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir(14,45). Marenzi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertansiyon KMN için risk olarak tanımlanmamıştır (175). Çalışmamızda HT olanlarda KMN gelişimi açısından risk saptanmadı ($p=0.207$).

Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği KMN gelişimi için artmış risk faktörü olarak bildirilmiştir (14 ,45) . LVEF $<\%40$ olmasını KMN için risk faktörü olarak bildiren çalışmalar vardır (58). Bu çalışmalar perkütan koroner girişim uygulanan hastalar üzerinde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise KKY olan olgularda KMN gelişimi açısından artmış risk saptanmadı ($p=1.00$) fakat çalışmamıza Evre 3-4 kalp

yetmezliği olan olgular alınmadığından bu örneklem grubuna denk gelen popülasyonun veri analizi yapılamadı.

Rihal ve arkadaşlarının yaptığı perkütan koroner girişim uygulanan 7586 hastayı içeren geriye yönelik çalışmada, öyküsünde geçirilmiş SVO ya da geçici iskemik atak olan hastalar KMN gelişimi için artmış riskli olarak bildirilmiştir (14). Sadeghi ve arkadaşlarının yaptığı perkütan koroner girişim uygulanan 2082 hastayı içeren çalışmada serebrovaküler hastalık KMN için risk olarak bildirilmiştir (176). Mehran ve arkadaşlarının yaptığı perkütan koroner girişim uygulanan 8357 hastayı içeren çalışmalarında ise geçirilmiş SVO, KMN gelişimi risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (45). Bizim çalışmamızda KMN olan hastalar incelendiğinde SVO KMN açısından anlamlı saptanmadı ($p=0.552$).

KMN'nin önlenmesi için birçok tedavi yöntemi denenmiştir. Yapılan çalışmalarda perkütan koroner girişimden 12 saat önce ve 12 saat sonra 100-150 mL/saat hızında iv sıvı verildiği takdirde KMN gelişiminin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. ESUR tarafından da işlemden dört saat önce başlanıp işlem sonrası 24 saat boyunca 100 mL/saat hızında serum fizyolojik infüzyonu önerilmektedir (21). Bizim çalışmamızda koruyucu tedavi uygulanan olgular ile uygulanmayan olgular arasında KMN gelişimi açısından fark saptanmadı ($p=0.051$). Acil servis şartlarında işlemden önce 12 saat sıvı uygulaması hastanın tetkik ve tedavisini geciktireceğinden dolayı yapılamadı. Kontrastlı BT nin 1 saat öncesinde başlanmıştır. Ayrıca hastanemiz inme merkezi olduğundan dolayı trombolitik tedavi adayları olan hastalara çekilen cerebral BT angiografi öncesi zaman kaybetmemek için koruyucu tedavi verilemedi. Sonrasında gerekli hastalara sıvı tedavi uygulandı. Standardize edilemediğinden dolayı bu konuyla ilgili net yorum yapmak mümkün değildir.

Hemodinamik instabilite (ortalama arteriyel kan basıncının 65 mmHg'nın altında olması) KMN için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (177). Hipotansiyon yapılan birçok çalışmada KMN gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (45). Bizim çalışmamızda şokta olan hastalar çalışma dışı bırakıldığından dolayı ortalama arteriyel basıncı ve KMN arasında ilişki saptanmadı ($p=0.711$).

Dehidratasyon yapılan çalışmalarda risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Özellikle yaz aylarında daha sık olduğu gözlenmiştir (56,57). Bizim çalışmamızda

BT çekimi öncesi hastaların VCI indeksi ölçülmüş olup KMN açısından anlamlı saptanmadı ($p=0.066$).

Sepsis dolaşımdaki bakteriyel toksinlerin renal tubül hasarı oluşturması ve dolaşım bozmasından dolayı risk faktörü olarak kabul edilmektedir (82). Bizim çalışmamızda sepsisteki hastalar alınmadığı için bu konu hakkında yorum yapılamamaktadır fakat kan laktat düzeyi incelendiğinde KMN açısından anlamlı saptanmadı ($p=0.373$). Kan lökosit düzeyi KMN açısından anlamlı saptandı ($p=0.005$).

Nikolsky ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 3.1'inde diyaliz gerekmiştir (16). Bir başka çalışmada ise KMN geliştikten sonra hastaların % 14'ünde acil diyaliz ihtiyacı gelişmiş bu hastaların % 2'sinde ise uzun dönem hemodiyaliz ihtiyacı gelişmişti (15). Gruberg ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 35'lere varan diyaliz ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda KMN gelişen hastaların hiçbirinde diyaliz ihtiyacı olmamıştır. Kreatinin değeri 1.2 nin üzerindeki hastaları çalışmaya almadığımızdan dolayı böyle bir sonuç çıktığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda KMN'nin uzamış hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14,177). Bizim çalışmamızda kalış süreleri arasında ilişki saptanmadı ($p=0.190$).

Yapılan bir çalışmada kontrastlı ve kontrastsız BT çekilen hastalar karşılaştırıldığında nefropati oranı açısından farklılık saptanmamış olup bizim çalışmamıza benzerdir. Fakat bizim çalışmamızdan farklı olarak kreatinin değeri 1.2 üzerinde olan hastalarda çalışmaya alınmıştır (178).

Kontrast madde nefropatisinin kısa ve uzun dönem ölüm oranları ile ilişkisini araştıran pek çok çalışma yayınlanmıştır. Perkütan koroner girişim yapılan 7586 hastanın verilerinin incelendiği geriye yönelik bir çalışmada hastanede ölüm oranı KMN olgularında % 22 iken KMN gelişmeyen olgularda % 1.4 bulunmuştur (14). Yine perkütan koroner girişim uygulanan 1826 hastanın takip edildiği bir çalışmada tüm KMN olaylarının sıklığı % 14.5 diyaliz gerektiren KMN sıklığı ise % 0.7'dir. Hastanede ölüm oranı diyaliz gerektiren KMN olgularında % 35.7, diyaliz gerektirmeyen KMN olgularında % 7.1 ve KMN olmayan olgularda % 1.1 olarak bulunmuştur (15). Freeman ve arkadaşlarının 16592 hastada yaptıkları analizde ise

perkütan koroner girişim sonrası diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği sıklığı % 0.44 ve bunların % 39'unda hastane içi ölüm bildirilmiştir (92).Sadeghi ve arkadaşlarının yaptığı perkütan koroner girişim uygulanan 2082 hastayı içeren çalışmada KMN gelişen hastalarda 30 günlük ölüm oranı % 16.2 iken KMN gelişmeyenlerde % 1.2 olarak belirlenmiştir (176). Bizim çalışmamızda KMN gelişen olgularda ölüm oranı %35 (n=5) saptanmış olup ölüm sebepleri mevcut hastalıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kontrastsız BT çekilen hastalarda 12 olguda gelişen nefropati sonrası ölüm oranı % 34 (n=4) saptanmış olup benzer değerler bulunmuştur.

Kısıtlılıklar

Çalışmamız tek merkezli olduğundan dolayı ileri çalışmalar gerekmektedir.

Acil servisten taburcu olan hastaların kontrole gelmemesi ve hastaneye yatan hastaların 48. Saat kan üre, kreatinin değerlerinin görülmeyip çalışma dışı bırakılması çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Ayrıca hastanemiz inme merkezi olduğundan dolayı trombolitik tedavi adayı olan hastalara çekilen nöro BT angiografi öncesi çok acil bir görüntüleme gerekliliği olduğundan dolayı koruyucu tedavi verilemedi bu hastalara işlem sonrası uygun tedavi başlandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran ve BT için KM verilen grubun 14' ünde (%8.1), almayan grupta ise 12' sinde (%7) nefropati geliştiği saptandı. Her iki grup arasında nefropati gelişimi açısından fark saptanmadı ($p=0,838$).

KM verilen grupta KMN gelişimi açısından hastane yatışı ($p=0.030$), ileri yaş ($p=0.026$), anemi ($p=0.045$), lökositoz ($p=0.005$), GFH düşüklüğü ($p=0.028$) risk faktörü olarak saptanırken, cinsiyetler ($p=0.481$), ek hastalıklar, hipotansiyon ($p=0.728$), caval indeks ($p=0.66$) , kan laktat düzeyi ($p=0.373$) ve hastane yatış süreleri ($p=0.190$) arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

KM verilmeyen grupta nefropati gelişimi açısından anemi ($p=0.003$), hastane yatışı ($p=0.039$) risk faktörü olarak saptanırken, yaş ($p=0.498$), cinsiyet ($p=0.481$), hastane yatış süresi ($p=0.340$), kan laktat düzeyi ($p=0.430$), hipotansiyon ($p=0.711$), caval indeks ($p=0.355$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Her iki grupta da taburcu olan hastalarda nefropati tespit edilemedi. Acil serviste KMN için koruyucu tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında bir fark saptanmadı ($p=0.051$). Koruyucu tedavi alan hastalar kendi arasında karşılaştırıldığında aldıkları tedavi arasında KMN açısından fark saptanmadı ($p=0.066$).

Bizim çalışmamızda her iki grupta nefropati gelişimi açısından fark saptanmadığından dolayı acil serviste kontrast madde riskli olan hasta grubu (anemi, ileri yaş, GFH düşüklüğü, hastaneye yatışı olan) dışında kreatinin değeri <1.2 olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Geriatrik yaş grubundaki (>70 yaş) hastalarda KMN insidansı artması nedeniyle daha dikkatli olunmalıdır ve KM verilecekse hem öncesinde hem sonrasında uygun tedavi planlanmalıdır. Hastada hastaneye yatış kriteri yoksa acil servisten taburcu olacaksa KM güvenle kullanılabilir. Oluşan nefropati kontrast madde ilişkili olmadığı hastanın ileri yaşı ve hastane yatışı ile ilişkili olduğu saptandı. Acil servisten taburcu olan hastaların hiçbirinde nefropati izlenmedi.

KAYNAKLAR

1. Wysowski DK, Nourjah P. Deaths attributed to X-ray contrast media on U.S. death certificates. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:613-5.
2. Sinert R, Brandler E, Subramanian RA, Miller AC. Does the current definition of contrast-induced acute kidney injury reflect a true clinical entity? *Acad Emerg Med* 2012; 19:1261-7.
3. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, et al; Canadian Association of Radiologists. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J* 2007;58(2):79–87.
4. Nash K, Hafeez A, Hou S . Hospital acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5):930-6
5. Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:i2-10
6. Anderson RJ and Barry DW. Clinical and laboratory diagnosis of acute renal failure. *Best Practice and Research Clinical Anesthesiology* 2004;18:1-20
7. Bellomo, Rinaldo, et al. Acute renal failure–definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*, 2004, 8.4: R204.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31 .
9. KDIGO AKI Working Group.KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*.2012;2:1-138.
10. Richard S, Peter R. Acute Renal Failure. In: Tintinalli's Emergency Medicine; A Comprehensive Study Guide, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2010: 615-621
11. Öğütmen MB, Kardiyovasküler Cerrahide Akut Böbrek Yetmezliği, Anjiyografi Sonrası Kontrast Madde Kullanımına Bağlı Gelişen Nefropati, Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi Yayınları, İstanbul 2009

12. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605–610.
13. Stevens, Melissa A., et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: Results of the PRINCE study. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33.2: 403-411.
14. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002 May 14; 105(19):2259-64.
15. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375.
16. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 300–305
17. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol* 2006;41:815e21.
18. Thomsen, Henrik S., et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Investigative radiology*, 2008;43.3: 170-178.
19. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489–1494 .
20. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542.

21. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003;76(908):513-8
22. Bottinor, Wendy, Pritam Polkampally, and Ion Jovin. "Adverse reactions to iodinated contrast media." *International Journal of Angiol* 2013;22:149-154.
23. Kontrast Maddeler: Klinik radyoloji. İkinci Baskı . Tuncel E. Bursa 2002, S.
24. Kheng Song Leow. MD, Yi Wei Wu, MD, Cher Heng Tan. Renal-related adverse effects of intravenous contrast media in computed tomography. *Singapore Med J* 2015; 56(4): 186-193.
25. Sadat U. Radiographic contrast-media-induced acute kidney injury: pathophysiology and prophylactic strategies. *ISRN Radiol.* 2013 Sep 16;2013:496438. .
26. Kataberg RW. Urography into the 21 st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204(2): 297 -312
27. Thomsen, H. S.; Morcos, S. K. Radiographic contrast media. *BJU international*, 2000, 86.s1: 1-10.
28. Aspelin P., Aubry P., Fransson S., et al: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491–499.
29. Chalmers, N.; Jackson, R. W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *The British journal of radiology*, 1999, 72.859: 701-703.
30. Solomon, Richard. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney international*, 2005, 68.5: 2256-2263..
31. Rudnick, Michael R., et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney international*, 1995, 47.1: 254-261.
32. Barrett, B. J.; Carlisle, E. J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*, 1993, 188.1: 171-178.

33. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *The American Journal of Roentgenology*. 2009;192(3):711–718.
34. Laroche D, Namour F, Lefrançois C, et al. Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy* 1999;54(Suppl 58):13–16 .
35. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Mat-suura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175(3):621–628 .
36. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001;11(7):1267–1275.
37. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al; ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60(2): 150–158.
38. Esplugas E, Cequier A, Jara F, et al. Risk of thrombosis during coronary angioplasty with low osmolality contrast media. *Am J Cardiol* 1991;68(10):1020–1024.
39. Schröder, Rainer. Thrombogenic potential of non-ionic contrast media--fact or fiction?. *European journal of radiology*, 1996, 23: S10-3.
40. Georgakis A, Ener RA, Jin J, et al. Risk of thrombogenicity among nonionic radiocontrast agents. *J InvasiveCardiol* 2008;20(7):349–353.
41. Thomsen HS, Bush WH Jr. Adverse effects of contrast media: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998;19(4): 313–324.
42. Goldenberg I, Matetzck S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005;172:1461-1471.
43. European Society of Urogenital Radiology Guidelines on Contrast Media. In: European Society of Urogenital Radiology [online]. Available at: <http://www.esur.org/guidelines/>. Accessed December 23, 2013.

44. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, et al. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: Executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:177-97.
45. Mehran R, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 6;44(7):1393-9.
46. 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.
47. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vase Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.
48. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 2008;155(2):260-6. .
49. Toprak, Omer; CIRIT, Mustafa. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. *Renal failure*, 2006, 28.5: 365-381.
50. 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.
51. 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.
52. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-82.
53. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, et al. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high risk patients. *J Endovasc Ther* 2001; 8:609-14.
54. Ronco, Claudio, et al. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, 52.19: 1527-1539.

55. Byrd L, Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathological review. *Medicine* 1979; 58: 270–279 .
56. Anto HR, Chou SY, Porush JG et al. Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1652–1656. .
57. Kerstein MD, Puyau FA. Value of preangiography hydration. *Surgery* 1984;96: 919–922.
58. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765-79 .
59. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66:122! 34.
60. Sham mas 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.
61. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67: 706–713.
62. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J. Clin. Invest* 1985; 76:612-9.
63. Defrenzo, Ralph A., et al. Acute renal failure in multiple myeloma. *Medicine*, 1975, 54.3: 209-223.
64. Elicker, Brett M.; CYPEL, Yasmin S.; WEINREB, Jeffrey C. IV contrast administration for CT: a survey of practices for the screening and prevention of contrast nephropathy. *American journal of roentgenology*, 2006, 186.6: 1651-1658..
65. Mccarthy, C. S.; Becker, J. A. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology*, 1992, 183.2: 519-521.

66. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: prospective role of arginine. *Kidney Int* 1998; 53: 1736-42.
67. 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.
68. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1673-1689 .
69. Ann L. Jorgensen, MS, APN-BC, PCCN Contrast-Induced Nephropathy: Pathophysiology and Preventive Strategies *Critical Care Nurse*.2013;33[1]:37-47.
70. McCullough PA. Contrast induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1419-1428 .
71. Nunag M, Brogan M, Garrick R. Mitigating contrast-induced acute kidney injury associated with cardiac catheterization. *Cardiol Rev*.2009;17(6):263-269.
72. Renke HG, Denker BM. *Renal Pathophysiology*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
73. Dirkes, Susan. Acute kidney injury: not just acute renal failure anymore?. *Critical care nurse*, 2011; 31.1: 37-50.
74. Sanchez-Lozada, Laura G., et al. "Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats." *Kidney international* 67.1 2005; 237-247.
75. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157:49 -58.
76. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000; 54:11-4.
77. Haider M, Yessayan L, Venkat KK, Goggins M, Patel A, Karthikeyan V. Incidence of contrast-induced nephropathy in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2015 Mar;47(2):379-83.

78. 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: 169–173.
79. HUANG, Ming-Kun, et al. Risk factors for acute kidney injury in the elderly undergoing contrast-enhanced computed tomography in the emergency department. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2013, 76.5: 271-276.
80. Shaffer KM, Parikh MR, Runge TM, Perez SD, Sakaria SS, Subramanian RM. The renal safety of intravenous gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015 Mar 18. doi: 10.1002/lt.24118.
81. Lodhia N, Kader M, Mayes T, Mantry P, Maliakkal B. Risk of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients with cirrhosis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15(12):1459-1464.
82. Kolonko A, Wiecek A. Contrast-associated nephropathy: old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:803–806.
83. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinical risk model. *Am J Roentgenol* 1983; 141:1027 -33.
84. Iakovou, Ioannis, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *The Journal of invasive cardiology*, 2003;15.1: 18-22.
85. Madershahian, Navid, et al. Impact of sex on the risk to develop contrast-induced nephropathy after transcatheter aortic valve implantation. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*, 2014;9.2: 87-92.
86. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996;132: 1049–1050.

87. Morcos SK. Contrast-induced nephropathy: are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? *Clin Radiol* 2009;64(5):468–472.
88. Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009;84(2):170–179.
89. Segal AJ, Ellis JH, et al. ACR, Manual on Contrast Media: Version 6. 2008. Available at: <http://www.acr.org/contrast-manual>. Accessed November 1, 2009.
90. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):649–652.
91. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al; NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early.. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):584–590.
92. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al; Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90
93. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med* 2006;73(1):75–80; 83–87.
94. Gupta RK, Bang TJ. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Interventional Radiology Practice. *Semin Intervent Radiol*. 2010 Dec;27(4):348–59.
95. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(6):1544–1549.
96. Muhammed Habeb, Mustafa Tarık Ağaç, Farid Aliyev, Seçkin Pehlivanoglu, Zeki Öngen Kontrast madde nefropatisi: klinik önemi ve önlenmesine yönelik güncel yaklaşımlar *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 124-9.

97. Mueller C. Prevention of Contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int* 2006;69(Suppl):S16-9.
98. Wen-Hua Li. Dong-Ye Li. Wen-Hao Qian .Jia-Li Liu. Tong-Da Xu. Hong Zhu. Hai-Yan He. Prevention of contrast-induced nephropathy with prostaglandin E1 in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention *Int Urol Nephrol* (2014) 46:781–786 783e.
99. Wong, G. T. C.; IRWIN, M. G. Contrast-induced nephropathy. *British journal of anaesthesia*, 2007, 99.4: 474-483.
100. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93: C29 – 34.
101. LANGNER, S. et al. No increased risk for contrast-induced nephropathy after multiple CT perfusion studies of the brain with a nonionic, dimeric, iso-osmolal contrast medium. *American journal of neuroradiology*, 2008, 29.8: 1525-1529.
102. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
103. Taylor, Allen J. et al. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest*, 1998, 114.6: 1570-1574.
104. Trivedi HS, Moore H, Masr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:34.
105. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbauer I, Duda S, Risler T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;62:1-7.

106. Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–1420.
107. Stevens, Melissa A. et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: Results of the PRINCE study. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999, 33.2: 403-411.
108. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
109. Mattson DL, Lu S, Roman RJ, Cowley AW Jr. Relationship between renal perfusion pressure and blood flow in different regions of the kidney. *Am J Physiol* 1993;264: R578 – 83.
110. Silva RG, Silva NG, Lucchesi F, Burdmann EA. Prevention of contrast-induced nephropathy by use of bicarbonate solution: preliminary results and literature review. *J Bras Nefrol* 2010;32:292-302.
111. Wang YX, Jia YF, Chen KM, Morcos SK. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol* 2001; 74: 1103–1108.
112. Duan SB, Liu FY, Luo JA et al. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model. *Acta Radiol* 2000; 41: 503–507.
113. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrastmedia-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030-1036.
114. Arıcı M, Usalan C, Altun B et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int J Urol Nephrol* 2003; 35: 255–261. .

115. Carraro M, Mancini W, Artero M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:444-8.
116. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov 15;34(6):1682-8.
117. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1994 Jan;45(1):259-65.
118. Rundback JH, Nahl D, Yoo VJ, Contrast-induced nephropathy *Vasc Surg*. 2011 Aug;54(2):575-9.
119. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of Fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Cathet Cardiovasc Interv* 2001; 53: 341–345.
120. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephrotoxicity. *JAMA* 2003; 290: 2284-2291. .
121. Briguori C, Colombo A, Airolidi F et al. N-acetylcysteine versus Fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 762–765.
122. WeiszG, Filby SJ, Cohen MG, et al. Safety and performance of Targeted renal therapy: the Be-RITe! Registry. *J Endovasc Ther* 2009;16:1-12.
123. Naeem, Muhammad, et al. Fenoldopam for the prevention of contrast-induced nephropathy (CIN)—do we need more trials? A meta-analysis. *Clinical imaging*, 2015; 39.5: 759-764.
124. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674–680.
125. 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.

126. Dai B1, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2012 Sep;60(3):360-70.
127. Oldroyd SD, Haylor JL, Morcos SK. The acute effect of ioversol on kidney function: role of endothelin. *Eur J Radiol* 1995;19:91–5 .
128. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):167580.
129. Briguori, Carlo; MARENZI, G. Contrast-induced nephropathy: pharmacological prophylaxis. *Kidney International*, 2006; 69: S30-S38.
130. Dołęgowska, B., et al. Metabolism of eicosanoids and their action on renal function during ischaemia and reperfusion: the effect of alprostadil. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 2006, 75.6: 403-411.
131. LI, Wen-Hua, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with prostaglandin E1 in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. *International urology and nephrology*, 2014, 46.4: 781-786..
132. Miao, Ya, et al. Alprostadil plays a protective role in contrast-induced nephropathy in the elderly. *International urology and nephrology*, 2013, 45.4: 1179-1185.
133. Firoui, Ata, et al. Efficacy of pentoxifylline in prevention of contrast-induced nephropathy in angioplasty patients. *International urology and nephrology*, 2012; 44.4: 1145-1149.
134. Yavari, Vahideh, et al. The preventive effect of pentoxifylline on contrast-induced nephropathy: a randomized clinical trial. *International urology and nephrology*, 2014; 46.1: 41-46.
135. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol.* 2005 Feb;17(2):80-84.

136. Tepel M, Zidek W. Acetylcysteine for radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7(6):390-392.
137. Brick R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 589-603. .
138. Alonso A, Lau J, Jaber BL et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1-9.
139. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of Nacetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366-1374.
140. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761-769.
141. Izcovich A, Rada G. Should acetylcysteine be used to prevent contrast induced nephropathy? *Medwave*. 2015 Apr 15;15(3):e6122.
142. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148:284–94.
143. Spargias, Konstantinos, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*, 2004; 110.18: 2837-2842.
144. Boscheri, A., et al. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clinical nephrology*, 2007, 68.5: 279-286.
145. JO, Sang-Ho, et al. N-acetylcysteine versus AScorbic acid for Preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: NASPI study—a prospective randomized controlled trial. *American heart journal*, 2009, 157.3: 576-583.
146. Sadat, Umar, et al. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review

- with meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62.23: 2167-2175.
147. Guoqiang Gu, Ying Zhang, Rui Lu, and Wei Cui. Additional furosemide treatment beyond saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1): 387–394. .
148. John, Stefan, et al. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *American heart journal*, 2005, 149.3: 473. e1-473. e10.
149. Laufs, Ulrich; LIAO, James K. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273.37: 24266-24271.
150. Ridker, Paul M., et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344.26: 1959-1965.
151. Al- Otaibi, Ketab E., et al. Simvastatin attenuates contrast-induced nephropathy through modulation of oxidative stress, proinflammatory myeloperoxidase, and nitric oxide. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2012, 2012.
152. Bonetti, P. O., et al. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant?. *European heart journal*, 2003, 24.3: 225-248.
153. Özhan, Hakan, et al. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology*, 2010.
154. Toso, Anna, et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *The American journal of cardiology*, 2010, 105.3: 288-292.
155. Acikel, Sadik, et al. Prevention of contrast-induced impairment of renal function by short-term or long-term statin therapy in patients undergoing elective coronary angiography. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2010, 21.8: 750-757.

156. Jo, Sang-Ho, et al. Prevention of radiocontrast medium–induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial—a randomized controlled study. *American heart journal*, 2008, 155.3: 499. e1-499. e8.
157. A. Veverka, D. S. Nuzum, and J. L. Jolly, “Nebivolol: a third generation β -adrenergic blocker,” *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 40, no. 7-8, pp. 1353–1360, 2006..
158. Toprak, Omer, et al. Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, 23.3: 853-859.
159. Avcı, Eyüp, et al. The role of nebivolol in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction/Renal disfonksiyonlu hastalarda kontrast nefropatisinin önlenmesinde nebivololün rolü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*, 2011, 11.7: 613.
160. Günebakmaz, Özgür, et al. Does Nebivolol Prevent Contrast-Induced Nephropathy in Humans?. *Clinical cardiology*, 2012, 35.4: 250-254.
161. Ribichini, Flavio, et al. Effects of prednisone on biomarkers of tubular damage induced by radiocontrast in interventional cardiology. *Journal of nephrology*, 2012, 26.3: 586-593.
162. Kumar, Sanjeev, et al. Dexamethasone ameliorates renal ischemia-reperfusion injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, 20.11: 2412-2425.
163. Vogt B, Ferrari P, Schö nholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111(9): 692–698.
164. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349(14):1333–1340.
165. Levey AS, Stevens LA, Schmidet CH, al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12
166. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of

- diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–254
167. A. G. Bostom, F. Kronenberg, and E. Ritz. Predictive Performance of Renal Function Equations for Patients with Chronic Kidney Disease and Normal Serum Creatinine Levels. *J. Am. Soc. Nephrol* 2002; 13(8): 2140 – 2144
168. Hackam, Daniel G. et al. "The 2013 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension." *Canadian Journal of Cardiology* 2013: 528-542.
169. Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007;5:50-54
170. Kim KS, Kim K, Hwang SS, Jo YH, et al. Risk stratification nomogram for nephropathy after abdominal contrast-enhanced computed tomography. *Am J Emerg Med* 2011;29:412-7.
171. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, et al. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2008;29:1826-30.
172. Durukan P, Ozkan S, Ikizceli I, Vardar A, et al. Contrast-induced nephropathy risk due to emergency contrast-enhanced computed tomography. *Eur J Emerg Med* 2012;19:20-3.
173. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
174. Campbell DR, Flemming BK, Mason WF, Jackson SA, et al. A comparative study of the nephrotoxicity of iohexol, iopamidol and ioxaglate in peripheral angiography. *Can Assoc Radiol J* 1990;41:133-7.
175. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119:155-62.

- 176.Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2769–2775
- 177.Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13-9.
- 178.Mcdonald, Robert J., et al. Intravenous contrast material–induced nephropathy: causal or coincident phenomenon?. *Radiology*, 2013, 267.1: 106-118.

