

**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK KATETER ANJİYOĞRAFI HASTALARINDA
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ BELİRTECİ OLARAK
NGAL VE SİSTATİN C DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.ABDÜLKADİR EREN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. AYŞE DENİZ OĞUZ**

**ANKARA
MART 2009**

**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK KATETER ANJİYOĞRAFI HASTALARINDA
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ BELİRTECİ OLARAK
NGAL VE SİSTATİN C DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.ABDÜLKADİR EREN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. AYŞE DENİZ OĞUZ**

Bu tez, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2008-03 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
MART 2009**

KISALTMALAR

ABY	:Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	:Anjiyotensin konverting enzim
AD	:Aort darlığı
AK	:Aort koarktasyonu
AMG	:Alpha 1-mikroglobulin
Apo-D	:Apolipoprotein D
ARH	:Akut Renal Hasar
ASD	:Atrial septal defekt
AV	:Atrioventriküler
AY	:Aort yetmezliği
A2U	:Alpha 2 globulin
BDT	:Büyük damarların transpozisyonu
BLG	:Beta-lactoglobulin
BMG	:Beta 2-mikroglobulin
BUN	:Kan üre nitrojeni
Cr	:Kreatinin
CrCl	:Kreatinin klirensi
CRP	:C reaktif protein
ÇÇSV	:Çift çıkımlı sağ ventrikül
DKB	:Diyastolik kan basıncı
DM	:Diabetes Mellitus
DTPA	:Dietilen triaminopentoasetik asit

EAKA	:Eğri altında kalan alan
EDTA	:Etilen diamin tetraasetikasit
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
ELISA	:Enzyme-linked İmmunosorbent Assay
ESUR	:European Society Of Urogenital Radiology
FeNa	:Fraksiyonel sodyum ekskresyonu
GFH	:Glomerüler filtrasyon hızı
GFHs	:Schwartz'a göre hesaplanan GFH
G.Ü.T.F.	:Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Hb	:Hemoglobin
Hct	:Hematokrit
KDIGO	:Kidney Disease Improving Global Outcomes
KİNÇG	:Kontrast İlişkili Nefropati Çalışma Grubu
KKH	:Konjenital Kalp Hastalığı
KKY	:Konjestif Kalp Yetmezliği
KM	:Kontrast Madde
KMN	:Kontrast Madde Nefropatisi
KMNs	:Serum Sistatin C düzeyine göre tanımlanan KMN
KMP	:Kardiyomyopati
KMV	:Kontrast Madde Volümü
LA	:Sol atrium
LPA	:Sol pulmoner arter

LV	:Sol ventrikül
MDRD	:Modification of diet in renal disease
MPA	:Ana pulmoner arter
NAG	:N-acetyl-beta-D-glucosaminidase
NGAL	:Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
PDA	:Patent ductus arteriosus
PFO	:Patent foramen ovale
PGDS	:Prostoglandin D synthase
PH	:Pulmoner hipertansiyon
PS	:Pulmoner darlık
PVDA	:Pulmoner venöz dönüş anomalisi
PVO	:Pulmoner venöz obstruksiyon
PY	:Pulmoner yetmezlik
RA	:Sağ atrium
RABP	:Retinoic acid binding protein
RBP	:Retinol-binding protein
ROC	:Reveiver Operating Characteric (Alıcı İşlem Karakteristiği)
RPA	:Sağ pulmoner arter
RV	:Sağ ventrikül
SD	:Standart sapma
SKB	:Sistolik kan basıncı
SLE	:Sistemik lupus eritematozus
SVDA	:Sistemik venöz dönüş anomalisi

TAPVD	:Total anormal pulmoner venöz dönüş
TMB	:Tetrametilbenzidin
TOF	:Fallot tetralojisi
TY	:Triküspid yetmezlik
VA	:Vücut ağırlığı
VSD	:Ventriküler septal defekt
VYA	:Vücut yüzey alanı
YBÜ	:Yoğun bakım ünitesi

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar

İçindekiler

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İyotlu Kontrast Maddeler.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Yapı ve Sınıflandırılma.....	3
2.1.3. Farmakokinetik.....	8
2.1.4. Yan Etkiler.....	9
2.2. Kontrast Madde Nefropatisi.....	11
2.2.1. Tanım.....	11
2.2.2. Klinik.....	12
2.2.3. İnsidans ve Mortalite.....	12
2.2.4. Patofizyoloji.....	14
2.2.5. Risk Faktörleri.....	16
2.2.6. Profilaksi ve Tedavi Yöntemleri.....	23
2.2.7. KMN Tanısında Akut Renal Hasar Belirteçleri.....	23
2.3. NGAL.....	25
2.4. SİSTATİN C.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Hasta ve Kontrol Grupları.....	47
3.2. Kullanılan Yöntemler.....	50

3.3. İstatistiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR.....	56
4.1. Kontrol ve Hasta Grupları' nın Demografik Özellikleri.....	56
4.2. Hasta Grubu'nun Tanısal Özellikleri.....	57
4.3. Kontrol ve Hasta Grupları'nın Bazal Klinik ve Laboratuvar Değerleri....	57
4.4. KMN Tanımı'nın Sağlandığı Saatler ve Serum Cr Düzeyinin Pik Yaptığı Saatler.....	60
4.5. Hasta Grupları Arasında KMN Risk Faktörleri'nin Karşılaştırılması.....	60
4.6. Hasta Grupları'nın Kendi İçinde Alınma Saatlerine göre Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Karşılaştırılması.....	61
4.7. Hasta Grupları Arasında Alınma Saatlerine Göre Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Karşılaştırılması.....	62
4.8. Hasta Grupları içerisinde Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Saatlere Göre Birbiriyle Korelasyonu.....	67
4.9. Nefrotoksisite Belirteçleri'nin KMN Varlığını Belirlemede Tanısal Etkinlikleri.....	71
4.10. Kateter Anjiyografi İşlemi Sırasında Uygulanan KMV(cc/kg) ve Kateter Anjiyografi İşlemi Süresi ile Demografik özellikler, İşlem Öncesi Klinik Bulgular ve Saatlere Göre Nefrotoksisite Belirteçleri Arasındaki İlişkiler.....	72
4.11. KMN'yi belirlemede KMV(cc/kg)'nin Belirleyici Etkisi.....	76
4.12. Asiyantotik ve Siyanotik Hasta Grupları Arasında ve Grupların Kendi İçinde Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Düzeyleri.....	77
4.13. Tanıma göre KMN oranları.....	81

4.14. KMNs'e Göre Oluşturulan Grup 2s, Grup 3s arasında Zamana Göre Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Karşılaştırılması.....	82
4.15. KMNs Varlığını Belirlemede Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Tanısal Etkinlikleri.....	82
5. TARTIŞMA.....	85
6. SONUÇLAR.....	109
7. KAYNAKLAR.....	113
8. ÖZET.....	142
9. SUMMARY.....	144
10. ÖZGEÇMİŞ.....	146

TABLÖLAR

Tablo 1. Kontrast Maddeler'in Sınıflandırılması.....	7
Tablo 2. Kalp Boşluklarına ve Damarlarına Göre Önerilen KM Dozları.....	21
Tablo 3. RIFLE Sınıflandırılması.....	25
Tablo 4. Hasta Grubunda Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Alınma Saatleri.....	48
Tablo 5. Referans Serum NGAL Düzeyleri.....	53
Tablo 6. Demografik Veriler.....	56
Tablo 7. Hasta Grubu'nun Tanısal Özellikleri.....	58
Tablo 8. Bazal Laboratuvar Sonuçları.....	59
Tablo 9. KMN Tanımının Sağlandığı Zamana Göre Serum Kreatinin Düzeyinin Pik Yaptığı Saatler.....	60
Tablo 10. Hasta Grupları Arasında KMN Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması....	61
Tablo 11. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre Nefrotoksisite Belirteçleri.....	63-64
Tablo 12. Hasta Grupları İçerisinde 0.Saatteki Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	68
Tablo 13. Hasta Grupları İçerisinde 4. ve 4.-8. Saatlerdeki Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	69
Tablo 14. Hasta Grupları İçerisinde 24.Saatteki Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	70
Tablo 15. Hasta Grupları İçerisinde 48.Saatteki Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	70

Tablo 16. KMN Varlığını Belirlemede Bazal Nefrotoksisite Belirteçlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları.....	71
Tablo 17. Vaka Grubu İçerisinde KMV (cc/kg) ve Floroskopi Süresi ile Demografik Özellikler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	73
Tablo 18. Vaka Grubu İçerisinde KMV (cc/kg) ve Floroskopi Süresi ile Bazal Laboratuvar Özellikleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	74
Tablo 19. Vaka Grubu İçerisinde KMV (cc/kg) ve Floroskopi Süresi ile Cinsiyet, İlaç Kullanımı, Siyanoz ve Anemi Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	74
Tablo 20. Vaka Grubu İçerisinde KMV (cc/kg) ve Floroskopi Süresi ile Nefrotoksisite Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	75
Tablo 21. Asiyanotik ve Siyanotik Hasta Grupları Arasında ve Grupların Kendi İçinde Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Düzeyleri.....	78
Tablo 22. Serum Cr ve Serum Sistatin C'ye Göre KMN Tanımlarının Dağılımı.....	81
Tablo 23. KMNs'e Göre Oluşturulan Grup 2, Grup 3 arasında Zamana Göre Nefrotoksisite Belirteçleri.....	83
Tablo 24. KMNs Varlığını Belirlemede Bazal Nefrotoksisite Belirteçlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları.....	84

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kontrast Maddeler'in Kimyasal Yapısı.....	5
Şekil 2. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre Serum Cr Düzeyleri....	65
Şekil 3. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre Serum Sistatin C Düzeyleri.....	65
Şekil 4. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre Serum NGAL Düzeyleri.....	66
Şekil 5. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre İdrar NGAL Düzeyleri.	66
Şekil 6. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre İdrar NGAL / İdrar Cr Düzeyleri.....	67
Şekil 7. KMN Varlığını Belirlemede Bazal Nefrotoksisite Belirteçlerine İlişkin ROC Eğrileri.....	72
Şekil 8. KMN Varlığını Belirlemede KMN (cc/kg) Düzeyine Ait ROC Eğrisi....	76
Şekil 9. Grup A ve Grup B'nin Zamana Göre Serum Cr Düzeyleri.....	79
Şekil 10. Grup A ve Grup B'nin Zamana Göre Serum Sistatin C Düzeyleri.....	79
Şekil 11. Grup A ve Grup B'nin Zamana Göre Serum NGAL Düzeyleri.....	80
Şekil 12. Grup A ve Grup B'nin Zamana Göre İdrar NGAL Düzeyleri.....	80
Şekil 13. Grup A ve Grup B'nin Zamana Göre İdrar NGAL / İdrar Cr Düzeyleri.	81
Şekil 14. KMNs Varlığını Belirlemede Bazal Nefrotoksisite Belirteçlerine İlişkin ROC Eğrileri.....	84

1. GİRİŞ

Günümüzde, tanı ve tedavi edici girişimsel işlemler sırasında kontrast madde (KM)'ler oldukça sık olarak kullanılmaktadır (1,9). Pediatrik yaş grubunda radyokontrast madde kullanım alanlarından birisi de kateter anjiyografi uygulamasıdır (5).

Pediatrik kateter anjiyografi uygulamalarında, radyopak madde olarak organik iyot bileşikleri ve sıklıkla da non-iyonik düşük osmolariteli KM'ler yeğlenmektedir (32). İntravenöz KM kullanımına bağlı yan etkiler, idiosenkratik ve kemotoksik olarak sınıflandırılmaktadır. İntravenöz KM kullanımı sonrasında gelişebilecek kemotoksik yan etkilerden en önemlisi kontrast madde nefropatisi (KMN)'dir (32,37). İntravenöz KM kullanımı sonrası, herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksiniminin olup olmamasına bakılmaksızın, 48-72 saat içinde, serum kreatinin (Cr) düzeyinde 0,5mg/dl (44mikromol/L)'den fazla veya bazal değere göre % 25 ve üzerinde artışa bağlı olarak gelişen ve böbrek yetmezliğine neden olabilecek diğer nedenlerin dışlandığı böbrek yetersizliğine; KMN denilmektedir (2,4,5,6).

Çocuklarda yapılan geriye dönük çalışmalarda, nefrotoksinlere bağlı akut renal hasar(ARH) riskinin %17 olduğu ve bunların yarısının kardiyak kateter ve anjiyografi hastaları olduğu bildirilmektedir (19). KMN gelişen hastaların tedavileri; kronik hemodiyaliz ihtiyacı, uzamış hastane kalış süresi, yoğun bakım takipleri gibi birçok yükü de beraberinde getirmektedir. Böylece, KMN'nin hem hastaya hem de ülke ekonomisine zararlı etkileri olmaktadır (21,29,30,31). Bu nedenle, KMN risk faktörleri KM kullanılacak tüm girişimlerde göz önünde

bulundurulmalı ve risk altındaki hastalarda gerekli önlemler alınmalı, ayrıca hızlı tanı koyulup KM'lere bağlı gelişen komplikasyonlar önlenmelidir.

ARH tanısında klinik pratikte tipik olarak kullanılan serum Cr düzeyi; yaş, cinsiyet, kas kütlesi, kas metabolizması, hidrasyon durumu gibi faktörlerden etkilenmesi, böbrek fonksiyonlarının % 50'si azalana kadar düzeyinde belirgin yükselme olmayabilmesi ve düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düzeylerinde tübüler sekresyona uğraması ve kritik yüksekliğin oluşumunun günler alabilmesi nedeniyle böbrekte meydana gelen değişiklikleri akut dönemde göstermekte yetersiz kalmaktadır (204). Son yıllarda yapılan çalışmalarda; renal hasar riskinin belirlenmesinde ve erken tanısında sensitif olan, invaziv olmayan, kolayca kan ya da idrarda çalışılabilen, hızlı ve doğru ölçülebilen ARH belirteçleri tanımlanmış olup bunlardan ikisi Sistatin C ve NGAL (neutrophil gelatinase- associated lipocalin) 'dir (204). Bu konuda daha önce yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda; ARH kliniği ile karşımıza çıkan KMN'nin erken teşhis edilmesinde, serum Sistatin C düzeyi ölçülmek suretiyle ilk 24-48 saatte, serum ve idrar NGAL düzeyi ölçümü ile ilk 4 saatte erken tanı koyulabileceği konusunda çalışmalar mevcuttur (139,140,142,143,144,148,220).

Araştırmamızda; pediatrik kateter anjiyografi olgularında KMN oranı, risk faktörleri ve serum Sistatin C, serum NGAL ve idrar NGAL düzeylerinin erken tanıdaki rolü saptanmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İyotlu Kontrast Maddeler

2.1.1. Tarihçe

İlk kez 1923 yılında, *sodyum iyot* üriner sistem incelemesinde KM olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1923-1963 yılları arasında, *diiyodinize ve triiyodinize bileşikler* geliştirilmiştir. 1970'li yıllardan sonra, *yüksek osmolariteli ve iyonik KM'lerin* nefrotoksik etkileri belirlenip kullanımlarında sınırlamalar yapılmıştır. 1980 yılından sonra, hem görüntü kalitesi açısından etkin hem de daha az nefrotoksik etkili *düşük osmolariteli non-iyonik KM'ler*; 1990'lı yıllardan sonra da, *isoosmolar non-iyonik KM'ler* geliştirilmiştir. Günümüzde pek çok merkezde pediatrik kateter anjiyografi uygulamalarında *non-iyonik düşük osmolariteli KM'ler* kullanılmaktadır (2,12,13,14,15,16).

2.1.2. Yapı ve Sınıflandırılma

Kateter anjiyografi uygulamalarında radyoopak madde olarak kullanılan organik iyot bileşikleri; intravenöz olarak kullanılabilen ve suda çözünen triyodinize benzoik asit tuzları olup osmolariteleri (yüksek osmolariteli, düşük osmolariteli, izo-osmolar), kimyasal yapısının tek ya da çift zincir içermeleri (monomerik, dimerik) ve iyonizasyonlarına (iyonize, non-iyonize) göre şu şekilde sınıflandırılmaktadırlar (32).

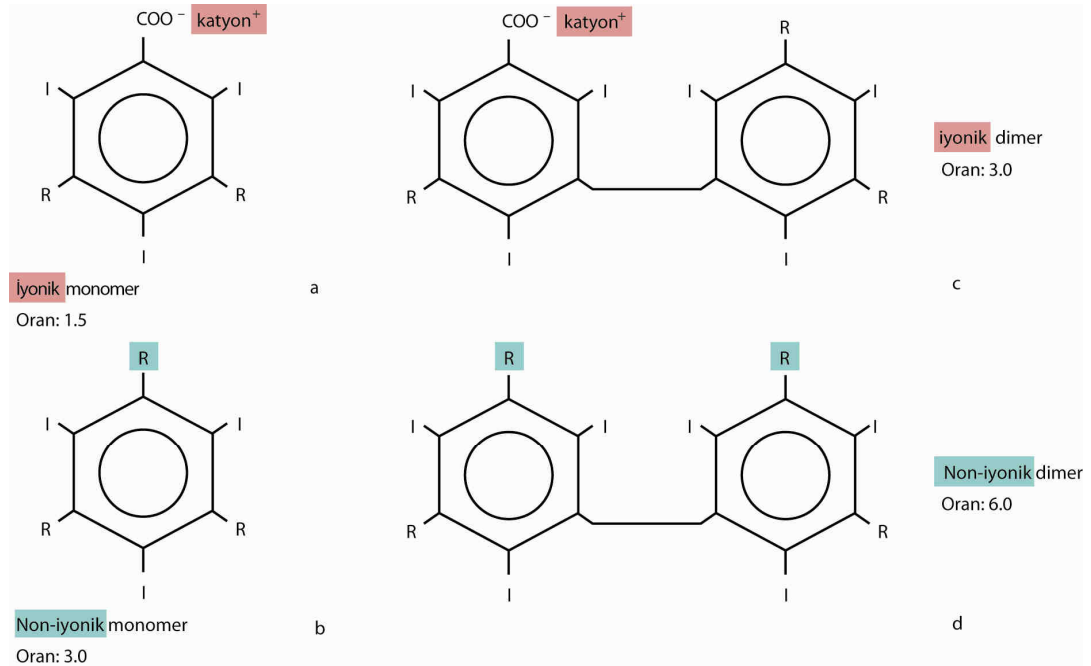
1. Yüksek osmolariteli iyonik monomerik kontrast maddeler
2. Düşük osmolariteli non-iyonik monomerik kontrast maddeler
3. Düşük osmolariteli iyonik dimerik kontrast maddeler
4. İzoosmolar non-iyonik dimerik kontrast maddeler

Osmolarite, suyun litresinde çözülmüş partiküllerin sayısını gösterir. KM'ler osmolaritelerine göre yüksek osmolariteli (~2000 mosm/kg), düşük osmolariteli (600-800 mosm/kg) ve izoosmolar (290 mosm/kg) olmak üzere 3'e ayrılırlar (36). İyonizasyonun sonucu olarak, ortamdaki katyon ve anyon gibi moleküllerin her biri osmolariteye eşit oranda katkıda bulunurlar. Örneğin konvansiyonel KM'lerde hem anyon hem de katyonların katkısıyla solüsyonların osmolaritesi iki katına çıkmaktadır. Katyonların, osmolaritenin yarısından sorumlu olmalarına karşın iyot içermemeleri nedeniyle tanıya hiçbir katkıları yoktur (33,34,36).

KM'lerin yan etkilerinin çoğundan yüksek osmolarite ve iyonizasyon sorumludur. İyot atomları osmolariteye katkıda bulunuyor olmakla birlikte, KM'lerin görüntü kalitesi molekülün iyot içeriğine bağlıdır. Öte yandan KM içindeki çözünmeyen partiküllerin potansiyel olarak nefrotoksik oldukları kabul edilmektedir. KM'lerin görüntü kalitesi ve osmotik etkileri, iyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranına göre belirlenir (32,33,36). KM'lerin etkinliğinin bir göstergesi olan "İyot atom sayısı / Partikül sayısı" oranı; konvansiyonel KM'lerde 3/2 iken, düşük osmolariteli KM'lerde 3, izoosmolar KM'lerde ise 6'dır (32,33). KM'lerin osmolaritesi ve iyot miktarı nefropati gelişimi üzerinde etkilidir (36).

KM'lerin intravenöz olarak uygulanabilirliğini etkileyen bir başka faktör de viskoziteleridir. Lineer bir ilişki olmasa da, osmolarite düştükçe viskozite artmaktadır ve ısı ile de yakından ilişkilidir. Örneğin 20°C'deki viskozite 37°C'dekinin yaklaşık iki katıdır. Bu nedenle, intravenöz uygulama esnasında ısıları vücut sıcaklığına getirilmelidir. KM'lerin kimyasal yapısı Şekil 1'de

gösterilmiştir (3,32,33). Tablo 1’de; radyografik işlemlerde kullanılan bazı KM’lerin jenerik isimleri, ticari isimleri osmolarite, iyonisite ve viskozite özellikleri verilmiştir (3,32,33).



Şekil 1. Kontrast Maddeler’in Kimyasal Yapısı (a.Yüksek osmolariteli iyonik monomerik, b.Düşük osmolariteli non-iyonik monomerik, c.Düşük osmolariteli iyonik dimerik, d. İzoosmolar non-iyonik dimerik)

1.Yüksek Osmolariteli İyonik Monomerik Kontrast Maddeler (Konvansiyonel Kontrast Maddeler)

1950’li yıllardan beri kullanılmakta olup, diatrizoat ve iyoksitalamat’ın sodyum ve/veya meglumin tuzlarıdır. Benzoik asit tuzları arasındaki fark benzoik asit halkasının 3. ve 5. yan zincirindeki değişiklikten kaynaklanır. Benzoik asit moleküllerinin anyon tarafında 3 iyot, katyon tarafında ise sodyum ve/veya meglumin yer almaktadır (32,33,34).

2. Düşük Osmolariteli Non-iyonik Monomerik Kontrast Maddeler

1970'lerde, düşük osmolariteli KM'ler kullanıma girmiştir. Osmolariteyi azaltmak için, moleküldeki iyonize olan karboksil grubu yerine disosiye olmayan amid bağlanmıştır. Suda çözünmesine rağmen iyonlarına ayrışmamaktadır. Bu moleküllerin eriyebilirliği konvansiyonel KM'lerdeki gibi disosiasyon ile değil, yan zincirlere bağlanan çok sayıda hidroksil grupları ile sağlanmıştır (32,33,34).

3. Düşük Osmolariteli İyonik Dimerik Kontrast Maddeler

İlerleyen yıllarda, moleküldeki iyot miktarı artırılarak, "İyot atom sayısı / Partikül sayısı" oranı arttırılmış ve daha etkin iyonik dimerik KM'ler bulunmuştur. İki adet 3 iyot atomuna sahip benzen halkası ortak amid yan zinciri ile birbirine bağlıdır. İyonik olmalarına rağmen konvansiyonel KM'lere göre osmolariteleri daha düşüktür (32,33,34).

4. İzo-osmolar Non-iyonik Dimerik Kontrast Maddeler

1980'lerde, hem dimerik bileşik oluşturularak iyot atomunun sayısının artırılması, hem de her iki karboksil gruplarının iyonize olmayan gruplarla yer değiştirilmesi suretiyle elde edilen KM'lerdir. Yüksek molekül ağırlıkları nedeniyle daha visköz niteliktedirler. Osmolariteleri serumdan daha düşük olup, tuzlu su eklenerek izoosmolar düzeye getirilmişlerdir (32,33,34).

Tablo 1. Kontrast Maddeler'in Sınıflandırılması

<i>KİMYASAL YAPI</i>	<i>JENERİK İSİM</i>	<i>TİCARİ İSİM</i>	<i>İYOT (mg/ml)</i>	<i>OSMOLARİTE (mOsm/kg)</i>	<i>VİSKOZİTE (cps) (37°C'de)</i>
Yüksek osmolariteli iyonik monomerik	Diatrizoat Sodyum%8 Meglumin%52	RENOGRAFİN-60	292,5	1420	4,0
Düşük osmolariteli non-iyonik monomerik	Diatrizoat Meglumin	Reno-M-60	282	1500	4,0
	Diatrizoat Meglumin	Hypaque 60%	282	1415	4,10
	Diatrizoat Sodyum	Hypaque 50%	300	1550	2,43
	Diatrizoat Sodyum%25 Meglumin%50	Hypaque-M 75%	385	2108	7,99
	Diatrizoat	RENOGRAFİN-76	370	1940	8,4
	İyoversol	OPTİRAY 350	350	792	9,0
	İyoversol	OPTİRAY 320	320	702	5,8
	İyoversol	OPTİRAY 240	240	502	3,0
	İyopamidol	ISOVUE 370	370	79	9,4
	İyopamidol	ISOVUE 300	300	616	4,7
	İyopamidol	ISOVUE 200	200	413	2,0
	İyoheksol	OMNİPAQUE	350	862	11,5
	İyoheksol	OMNİPAQUE	300	709	6,77
	İyoheksol	OMNİPAQUE	240	504	3,08
	İyopromid	ULTRAVIST-300	300	590	4,7
	İyopromid	ULTRAVIST-370	370	774	10
Düşük osmolariteli iyonik dimerik	İyoksilat Sodyum%19,6 Meglumin%39,3	HEXABRIX	320	600	7,5
İzoosmolar non-iyonik dimerik	İyodiksanol	VİSİPAQUE	320	290	11,8

2.1.3. Farmakokinetik

İyotlu KM'lerin majör eliminasyon yolu böbreklerdir. % 1'en daha az kısmı ekstrarenal yollarla elimine edilir (50,51). Normal renal fonksiyonu olan kişilerde intravenöz enjeksiyon sonrası yarı ömürleri 40-120 dakika olup uygulanan dozun % 75'i renal yolla değişmeden atılır (51). Glomerüllerden filtre edildikten sonra reabsorbsiyon ya da sekresyona uğramazlar ve plazma proteinlerine bağlanma oranları son derece düşük olup, geç klinik komplikasyonlara neden olmazlar. Osmolaritelerinin plazma osmolaritesinden yüksek olması nedeniyle intravasküler aralığa sıvı göçüne, bu da hipervolemiye neden olmaktadır. Böbrek yetmezliği söz konusu ise karaciğer, safra yolları ve ince barsak yolu ile atılırlar. Hem böbrek hem karaciğer yetmezliği varsa ter, gözyaşı ve tükürükle atılım olmaktadır (13,27,28,48, 51). KM'ler bolus şeklinde damara verildiği sırada, ekstraselüler mesafeye dağılırken, aynı zamanda glomerüllerden filtre edilirler. Tübüllere girecek KM miktarı, plazmadaki konsantrasyon ve glomerüler filtrasyona bağlıdır (13). İdrardaki KM konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık 50-100 katıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda KM'nin atılımı uzamaktadır (50,51). Böbrekler KM için majör eliminasyon yolu olması nedeniyle, KM'lerin bu organ üzerine olan etkileri önemsenmelidir. KM'ler, hem glomerüler hem de tübüler disfonksiyona neden olmaktadır. Bu etkiler normal renal fonksiyonu olan kişilerde klinik olarak gözlenmese de renal yetersizlik durumunda mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir (32,38,51).

2.1.4. Yan Etkiler

İntravenöz iyotlu KM kullanımına bağlı yan etkiler, idiosenkratik ve kemotoksik olarak sınıflandırılırlar.

1. İdiosenkratik (anaflaktoid) reaksiyonlar

KM'nin doz ve konsantrasyonundan bağımsız olarak, beklenmedik şekilde gelişen reaksiyonlardır (32,37). Akut ve gecikmiş reaksiyonlar olarak 2 gruba ayrılabilir.

a. Akut reaksiyonlar: 3'e ayrılır.

i. Hafif reaksiyonlar

Ani kızarma, bulantı, kusma, eklem ağrısı, baş ağrısı, hafif ürtiker, kaşıntı şeklindedirler. Genellikle kısa süreli, kendini sınırlayıcı ve özgül tedavi gerektirmeyen durumlardır (32).

ii. Orta şiddette reaksiyonlar

Yukarıdaki semptomların daha ciddi şekillerine ek olarak, hipotansiyon ve bronkospazm şeklindedirler. Genellikle uygun destekleyici tedaviye yanıt alınır (32).

iii. Ağır, hayatı tehdit edici reaksiyonlar

Yukarıdaki semptomların daha ciddi şekillerine ilaveten; bilinç kaybı, konvülsiyon, laringeal ödem, ağır bronkospazm, pulmoner ödem, ağır kardiyak disritmiler, arrest ve kardiyopulmoner kollaps şeklindedirler (32).

b. Gecikmiş reaksiyonlar

Çoğu hayatı tehdit etmeyen, uyku hali, parotit, bulantı, kusma, kas ağrısı, karın ağrısı, deri döküntüleri bu grubun bulgularıdır. KM'ye bağlı proliferatif glomerülonefrit, akut intersitisiyel nefrit ve kronik renal hastalığı olanlarda nefrojenik sistemik fibrozis denilen skleroderma benzeri deri lezyonları gibi tanılar almış vakalar da bildirilmiştir (4,39,40,41,42,43).

2. Kemotoksik reaksiyonlar

Kemotoksik reaksiyonlar; KM'nin doz, moleküler toksisitesi ve fizyolojik özellikleri (örneğin osmolarite, katyon toksisitesi, vizkosite, hidrofilisite, kalsiyum bağlama özellikleri vs.) ile ilişkilidir. Kemotoksik etkiler daha çok debilize, medikal olarak unstabil hastalarda görülmekte olup, renal disfonksiyon, renal hastalık, ağır kardiyovasküler hastalık ve nöbet geçirmekte olan hastaların bu açıdan gözönüne alınması gereklidir (37). Konvansiyonel KM'lerin yapısındaki yüksek orandaki sodyum, beyin ve kalbe son derece toksiktir ve periferik vazodilatasyona neden olmaktadır (44). İntravenöz yüksek osmolariteli KM verilmesi durumunda, plazma osmolaritesi artar ve eritrosit içi sıvı plazmaya geçer. Sonuçta eritrositlerde küçülme ve deformasyon meydana gelir, kapiller damarlardan geçiş güçleşir ve anoksi gelişir (41,42,45). Hiperosmolar KM'ler direkt olarak kapiller endotelyum yapısında deformasyona yol açar. Bu durum venöz tromboz ve tromboflebite zemin hazırlar. Arteriyel enjeksiyon sonrası post anjiyografik oklüzyonlara, nöronal irritasyon sonucu idiosenkratik anafilaktoid reaksiyonlara ve sonucunda nörolojik bulgulara neden olabilir (41). Direkt olarak artere verilen

hiperosmolar solüsyonlar lokal vazodilatasyona neden olduğunda sıcaklık ve ağrı hissine yol açtıkları gibi, yüksek miktarda parenteral verildiklerinde sistemik vazodilatasyon sonucu kan basıncının düşmesine neden olurlar (40,41,42,43,46,47,48). Hiperosmolar KM'lerin verilmesiyle plazma osmolaritesi artar, osmotik etki sonucu ekstraselüler aralıktan intravasküler mesafeye doğru sıvı akımı olur ve sol ventrikül yüklenmesine neden olur (41, 45). İyonik hiperosmolar KM'lerin sinüs bradikardisi, kalp bloğu, QT ve QRS uzaması, ST segment depresyonu, T dalga inversiyonu, kontraktilite azalması ve malign ventriküler aritmiler gibi bazı yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (49).

Intravenöz KM kullanımı sonrasında gelişebilecek idosenkratik olmayan reaksiyonlardan en önemlisi KMN'dir (32,37).

2.2. Kontrast Madde Nefropatisi

2.2.1. Tanım

Literatürde tanımlamada henüz bir görüş birliği sağlanamamış olmakla birlikte, en sık kullanılan tanımlama; intravenöz KM kullanımı sonrası herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksiniminin olup olmasına bakılmaksızın 48-72 saat içinde, Avrupa Ürogenital Cemiyeti (ESUR: European Society Of Urogenital Radiology) kılavuzuna göre ise ilk 3 gün içinde serum Cr düzeyinde 0,5mg/dl (44mikromol/L)'den fazla veya bazal değere göre % 25 ve üzerinde artışa bağlı olarak gelişen ve böbrek yetmezliğine neden olabilecek diğer nedenlerin dışlandığı böbrek yetersizliğine; Kontrast Madde Nefropatisi denilmektedir. Literatürde bu tanımlamadaki Cr artışı, 0,5-1 mg/dl ve % 25-50

arasında değişmektedir (2,4,5,6). KİNÇG (Kontrast-ilişkili Nefropati Çalışma Grubu [The Contrast-Induced Nephropathy Consensus Working Group]); günümüze dek KMN ile ilgili makaleleri derleyerek patogenezi, risk faktörleri, epidemiyoloji, KM kullanımı ve korunma stratejileri üzerine görüş birliği sağlamaya yönelik oluşturulan bir çalışma grubu olup KMN'nin ARH riski olan hastalar için sık ve ciddi bir problem olduğu görüşünde birleşmişlerdir (2).

2.2.2. Klinik

KMN gelişen vakalarda serum Cr yüksekliğinin 3.-5.günlerde pik yaptığı ve 1.-3. haftalarda normale döndüğü bilinmektedir (5,7). Klinik süreç, asemptomatik olabileceği gibi non-oligürik böbrek yetersizliği ve diyaliz gerektiren nefropatiye kadar değişen bir yelpaze içinde karşımıza çıkabilmektedir (8). Genellikle hafif geçici renal disfonksiyon yapmakta ve altta yatan böbrek hastalığı olmayan hasta gruplarının % 1'inden azında diyaliz gereksinimi olmaktadır (2,9,10,11).

2.2.3. İnsidans ve Mortalite

Akut böbrek yetmezliği (ABY); böbrek fonksiyonlarında ani bozulma sonucu serum Cr ve nitrojen yıkım ürünlerinin artışı, sıvı-elektrolit dengesinde bozulma ve oligüri-anüri ile seyreden bir klinik süreçtir. KMN, ABY'nin en sık karşılaşılan nedenlerinden birisidir. Hastanede edinilmiş ABY insidansı son yıllarda %5'den %6,4'e yükselmiştir (20). Hastanede edinilmiş ABY vakalarının en yaygın 3. nedeni olup tüm ABY vakalarının %12'sinin KM kullanımına sekonder olduğu bilinmektedir (2,19). Hastanede edinilmiş ABY sonrası ölüm sıralamasında 3. sırada yer almaktadır (9,20). Pediatrik yaş grubu için geniş hasta grupları üzerinde yapılan çalışma bulunmamakla birlikte, genel popülasyonda KMN insidansı altta

yatan hiçbir risk faktörü olmaması halinde % 0,6-2,3 arasında değişmektedir (8,17,18).

KMN gelişen hastalarda, diyaliz gereksinimlerine bakılmaksızın mortalitenin arttığı bildirilmiştir (9,23,24,25,26). KM gerektiren işlem yapılan hospitalize 16.248 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada KMN; serum Cr düzeyinde % 25 ve üzerinde olan artış olarak tanımlandığında, % 0,1 oranında KMN geliştiği, mortalitenin KMN gelişen grupta % 34, KMN gelişmeyen grupta ise % 7 olduğu ve KMN gelişen grupta ölüm riskinin 5,5 kat arttığı gösterilmiştir (22). Perkutanöz koroner anjiyografi yapılan 7.586 hasta üzerinde yapılan bir başka retrospektif çalışmada; % 3,3 oranında KMN, % 0,7 oranında diyaliz gerektiren nefropati geliştiği saptanmıştır. KMN gelişen grupta; hastane içi mortalite oranı yıllık % 22, 1 yıllık takipte % 12,1, 5 yıllık takipte % 44,6 iken KMN gelişmeyen grupta ise bu oranlar daha düşük bulunmuştur (sırasıyla % 1,4; 3,7; 14,5) (21). Mc Cullough ve ark. (9) 1.826 perkutanöz koroner girişim yapılan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; KMN oranını % 14,5, diyaliz gerektiren KMN oranını % 0,7, mortalite oranını ise KMN gelişenlerde % 7,1, diyaliz gerektiren KMN gelişenlerde % 35,7 tespit etmişlerdir. Lindsay ve ark. (27,28) perkutanöz koroner girişim yapılan 5.967 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, KMN gelişen vakaların geç dönem myokard infarktüsü insidansının yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca koroner anjiyografi yapılan hastalarda KMN gelişmesi durumunda hastane yatış süresinin ve maliyetin arttığı gösterilmiştir (29,30,31).

2.2.4. Patofizyoloji

KMN patofizyolojisi halen net olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalar; renal medüller hipoksi, tübüler toksisite ve glomerüler hasardır.

1. Renal medüller hipoksi

a. İntrarenal vazokonstrüksiyon

İyotlu KM'lerin vücuda girmesi ile 2 fazlı yanıt oluşmaktadır. İlk olarak kısa süreli vazodilatasyon yanıtını takiben, daha uzun süren vazokonstrüksiyon meydana gelmekte ve bu durum medüller iskemik hasara katkıda bulunmaktadır. Bu uzun süren vazokonstrüksiyon fazında adenozin, kalsiyum ve endotelin aracılık etmektedir (53).

b. Artmış distal solid yükü

Proksimal tübül hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak, iyotlu KM'ler henle kulbunun çıkan kalın kolundaki tübülüs hücrelerinin reabsorbtif iş yükünü ve hücrelerin oksijen gereksinimini artırmakta ve artmış oksijen gereksinimi, tübülüs hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirmektedir (55).

c. Kırmızı kan hücrelerinin aggregasyonu

KM'lerin kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır. Bu etkileri sayesinde medüller konjesyon meydana gelir. Sonuçta medüller kan akımı azalır, medüller hipoksi daha da artar (56).

2. Tübüler toksisite

a. Reaktif oksijen ürünleri ve doğrudan nefrotoksisite

KM vücuda girdikten sonra reaktif oksijen ürünleri üretilmeye başlar. Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tübül hücrelerinde hasara neden oldukları gösterilmiştir (57). Oksijen miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde; süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Bu süreçte kalsiyum ve adenosin aracı olarak rol almaktadırlar (58). KM vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenşim hücrelerinde hasar meydana gelir. Bu hasar, reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli rolleri olan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur (58). KM dozuna bağlı olarak gelişen ve osmolariteye ait olmayan tübüllerde vakuolizasyon (osmotik nefrozis) görülür. Bu bulgular diğer hipertonic sıvıların verilmesi ile de görülebilmektedir (59). Histolojik olarak akut tübüler nekroza ait bulgulara rastlanabilmektedir (60). Ayrıca intrarenal vazokonstriksiyon nedeniyle KM'nin vücuttan atılımı yavaşlar ve uzamış transit zamanı nedeniyle tübüler toksisite giderek artar (2).

b. Tübüllerin obstrüksiyonu

Protein, ürik asit, kalsiyum okzalat kristalleri gibi oluşumlarla ya da hipersensitivite reaksiyonları sonucunda tübüler obstrüksiyonun geliştiği düşünülmektedir (13,43,61).

3. Glomerüler hasar

KM'ler osmolarite ve kemotoksiteleri nedeniyle glomerüllerde hasar oluşturabilmektedir. Bu hasar kendini non-spesifik proteinüri şeklinde

göstermektedir ve osmolariteden bağımsız bir etki ile oluştuğu sanılmaktadır (43, 61). Ayrıca konjenital kalp hastalıklarında; hipoksi, polistemi, kronik hiperkapni, kalbin sağ tarafında artmış basınç ve glomerüler dirençte artışın glomerülopatiyeye yol açtığı bilinmektedir (62).

KM dolaşıma girdikten sonra, kaspaz-3 ve kaspaz-9'un aktive olduğu görülmüştür. Kaspaz-3 ve Kaspaz-9'un bazı inhibitörlerinin hücre hasarını ve nükleer fragmentasyonu tersine çevirdiği tespit edilmiştir. Bu bulgularla kaspaz'a bağlı apoptozun, kontrasta bağlı hücre hasarından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (63).

Böbrek kan akımını düzelten ilaçlarla, KMN'den korunmada başarı sağlanamamıştır. Diğer taraftan, N-asetil-sistein ve Askorbik asit gibi antioksidanların KMN'de korunmada etkisiz fakat önemli etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, oksidatif strese ikincil direkt toksik etkinin renal kan akımındaki azalmadan daha çok rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2.5. Risk Faktörleri

1. Önceden var olan böbrek yetersizliği

Önceden var olan böbrek yetersizliği; serum Cr düzeyinin $\geq 1,4$ mg/dl (132,2 mikromol/L) veya 1,5-2 mg/dl olmasıdır. Diğer bir tanımlamaya göre ise ; böbrek hasarıyla birlikte 3 ay ve üzerindeki süre ile GFH'nin <60 ml/dk/1,73 m² olmasıdır (64). Bu grubun KMN gelişme riskinin normal popülasyona göre 5-10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (65). Altta yatan böbrek yetersizliği olan kişilerde KMN riskinin % 14,8-44 arasında değiştiği bildirilmektedir (9,21,66). Rihal ve ark. (21) 7.586 perkutanöz koroner anjiyografi yapılan hasta grubu üzerinde yaptıkları

çalışmada, KMN riskinin, bazal serum Cr düzeyinin <1,1 mg/dl olması halinde % 2,4; 1,2-2,9 mg/dl olması halinde % 2,5; 2-2,9mg/dl olması halinde % 22,4; >3mg/dl olması halinde % 30,6 olduğunu bildirmişlerdir. Berns ve ark. (7) yaptıkları bir çalışmada ise, KMN riskini, bazal serum Cr değeri 2-4mg/dl olanlarda % 27; >4mg/dl olanlarda % 81 olarak bulmuşlardır. Hall ve ark. (67) 222 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, KMN insidansını, bazal serum Cr değeri $\leq$ 1,2 mg/dl olanlarda % 2; 1,4-1,9m/dl olanlarda % 10,4; $\geq$ 2mg/dl olanlarda % 62 olarak saptamışlardır.

2. Diabetes mellitus (DM)

Diabetiklerde KMN insidansı % 5,7-29,4 arasında bildirilmektedir (70,71,72). DM ile önceden var olan böbrek yetersizliğinin aynı hastada birlikte olması, KMN için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (70). Önceden var olan böbrek yetersizliği olan diyabetiklerde KMN riski görece düşük iken, böbrek fonksiyonu bozulmuş diyabetiklerde KMN riski oldukça yüksektir (70,73,74).

3. KM'nin tipi, miktarı ve verilış sıklığı

KM'lerin renal kan akımında ve GFH'de hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun KM'nin osmolaritesi ve iyonisitesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (75,76,77). Hizoh ve ark. (78) fare modelinde hiperosmolar iyonik kontrast ajan olan diatrizoat'ın renal epitel hücrelerinde DNA fragmentasyonu yaptığını , buna karşın düşük osmolar non-iyonik İopamidol'ün ise belirgin bir DNA hasarı yapmadığını göstermişlerdir. Harris ve ark. (79) yüksek osmolar KM kullanımı sonucu KMN riskinin %14, düşük osmolar KM kullanımı sonrası ise %2 olduğunu göstermişlerdir. Katholi ve ark. (77) yüksek osmolar KM'lerin düşük

osmolar KM'lere göre daha riskli olduğunu göstermişlerdir. Ancak Schwab ve ark. (80) ile Stevens ve ark. (81) düşük ve yüksek osmolariteli KM'ler arasında, Rudnick ve ark. (66) ise iyonik ve non-iyonik ajanlar arasında genel toplumda fark saptamamışlar , ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir. Bazal böbrek fonksiyonları normal olan, KMN için risk taşımayan hastalarda yüksek osmolar KM'ler ile düşük osmolar KM'ler karşılaştırıldığında KMN riskinin birbirine yakın olduğu bildirilmiştir (82,83). Barret BJ ve ark. (75) tarafından yapılan ve literatürdeki 31 çalışmayı içeren geniş meta-analizde de sadece yüksek riskli hastalarda düşük osmolar KM'lerin daha az nefrotoksik olduğu, bazal böbrek fonksiyonları normal olanlarda bu farkın olmadığı gösterilmiştir. İzosmolar (iodiksanol, İyotrolan) KM'lerin , düşük osmolar KM'lere göre KMN riskinin daha az olduğu bildirilmekle beraber (18,84,85), aynı şekilde böbrek yetmezliği gibi risk faktörü bulunmayan hastalarda fark olmadığı bildirilmektedir (86,87,88,89,90). Düşük osmolar KM'ler ile daha çok osmolar diürezin olduğu ve bunun renal medullada iskemiye ve kan hacmi kaybına neden olarak daha sık KMN gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir (87). Buyan ve ark. (112) yaşları 6 ay ile 18 yaş arasında değişen ve İntravenöz Pyelografi yapılan 38 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek osmolariteli iyonik KM olan *sodyum meglumin diatrizoate* ile düşük osmolariteli non- iyonik KM olan *iyohexsol* arasında işlem sonrası alınan serum Cr değerleri arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır.

Girişimsel işlemlerde KMN riskinin azaltılması için kullanılacak KM miktarı konusunda yapılan çalışmalarda, çok değişkenli analiz yapıldığında KM miktarının

KMN gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (9,27,91,92). Güvenli KM miktarı henüz tanımlanamamış olsa da 2cc/kg'ın altındaki dozlarda görece güvenli olduğu (93), fakat 30 cc gibi düşük dozlarda bile KMN gelişebildiği gösterilmiştir (94). Rihal ve ark. (21) KM'nin her 100 cc artışının KMN riskini %12 artırdığını göstermişlerdir. Mc Cullough ve ark. (9) tarafından, 100 cc'den az KM kullanımında hastaların hiçbirinde diyaliz gerektiren nefropati gelişmediği gösterilmiştir. Talercio ve ark. (95) 125 cc'nin üzerindeki dozlarda KMN riskinin 10 kat arttığını göstermişlerdir. Erişkinlerde KM miktarının GFH'nin 2 katını aşmaması ve tanısal amaçlı kardiyak kateterizasyonda 30 cc, perkutanöz koroner anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi gibi diğer girişimlerde 100 cc'nin altında uygulanması gerektiği belirtilmiştir (2,96).

İki KM uygulaması arasındaki süre konusunda yapılan çalışmalarda ideal bir süre tanımlanamamış olmakla birlikte, genel olarak en az 10 gün olması gerektiği yönünde görüş birliği mevcuttur (2). Ayrıca intra-arteriyel yolun intravenöz yoldan, bolus uygulamanın infüzyon uygulamasından daha riskli olduğu gösterilmiş ve KİNÇG tarafından da kabul edilmiştir (2,82,97)

Pediyatrik yaş grubunda, kontrast toksisitesi için net bir üst sınır bulunmamaktadır. Genel olarak, 320-350 mg/ml iyot içeriği olan düşük osmolariteli KM'ler için 4-6cc/kg dozu önerilmektedir (3).

Yeterli görüntünün elde edilebilmesi için gereken opasifikasyon, kontrast madde volümü (KMV) ve KM'nin çözündüğü kan volümüne bağlıdır. "Kan volümü / Kontrast madde volümü" oranının 8/1 olması yeterli kabul edilmektedir. Opasifikasyon için birim zamanda yeterli miktarda KM'nin görüntü alanına

girmesi gerektiği için, görüntülenmek istenen kalp boşluğu ya da damarının volümü ve akım hızı belirleyici rol oynamaktadır. Görüntülenmesi istenen bölge, ilgili bölgenin volümü ve akım hızına göre önerilen KM dozları Tablo 2’de gösterilmiştir (3).

Verilmesi gereken miktar "cc/kg" olarak ifade edildiğinde süt çocuklarının daha büyük çocuklara göre göreceli kan volümünün daha yüksek olması nedeniyle kg başına KM ihtiyaçları daha fazladır. Ayrıca geniş şantların mevcudiyeti de KM ihtiyacını artırmaktadır. Pediatrik kateter anjiyografi uygulamalarında, KM verilirken görüntünün yakalanabilmesi için çözünmüş olan KM’nin kısa sürede verilmesi gerekliliği vardır. KM’nin verilme hızını belirleyen faktörler arasında; kullanılan kateterin iç çapı, kateterin uçtan ya da yandan delikli olması, kateterin uzunluğu ve KM’nin viskozitesi yer almaktadır. Örneğin kısa kateterler daha hızlı enjeksiyona imkan sağlamaktadırlar. Uçtan delikli kateterlerde hızlı enjeksiyon sonrası ilgili bölgede perforasyona kadar değişen derecelerde hasar bırakma riski vardır. Farklı uzunluk ve çaplardaki kateterler için belirlenmiş bir KM verilme hızı üst limiti belirlenmiş olsa da, genel olarak total dozun 2 sn ve altında enjekte edilmesi önerilmektedir. KM dozunda olduğu gibi değişik patolojiler için önerilen farklı hızlar belirlenmiş olsa da hastaya ve uygulanma tekniğine göre değişebilen, tekrarlayan KM enjeksiyonları yapılabildiği gözönüne alınmalıdır (3).

Tablo 2. Kalp Boşluklarına ve Damarlarına Göre Önerilen KM Dozları (3)

ODA/DAMAR	Normal	↑ Volüm, normal akım	↑↑↑ volüm ve akım
AORT	1,0 cc/kg	1,0 cc/kg	1,5cc/kg
LV	1,0 cc/kg	1,0 cc/kg	1,5cc/kg
LA	1,0 cc/kg	1,0 cc/kg	1,5cc/kg
MPA	1,0 cc/kg	1,2cc/kg	1,5cc/kg
RV	1,0 cc/kg	1,0 cc/kg	1,5cc/kg
RA	1,0 cc/kg	1,0 cc/kg	1,5cc/kg
RPA, LPA	0,5cc/kg	1,0 cc/kg	1,0 cc/kg

LV: Sol ventrikül

RV: Sağ ventrikül

LA: Sol atrium

RPA: Sağ pulmoner arter

MPA: Ana pulmoner arter

LPA: Sol pulmoner arter

RA: Sağ atrium

↑ : Artmış

↑↑↑: İleri derecede artmış

4.Hemodinamik instabilite

KMN patogenezindeki majör mekanizmanın azalmış renal perfüzyon olması nedeniyle; konjestif kalp yetmezliği (KKY), kardiyojenik şok ve hipotansiyon KMN için risk oluşturmaktadır ve bir çok çalışmada KKY ile KMN riskinin arttığı gösterilmiştir (21,26,30,92).

5. Anemi

KM verilen hasta gruplarında, anemi mevcudiyetinin oksijen dağılımını bozmak suretiyle hipoksik hasarı kolaylaştırdığı ve KMN için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (100).

6. Nefrotoksik ilaçlar

KMN gelişimi için risk oluşturduğu bilinen ilaçlar arasında; Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, Aminoglikozidler, ACE (Anjiyotensin konverting enzim) inhibitörleri, bazı immünsüpresif ilaçlar, Amfoterisin B, Furosemid, Metformin yer almaktadır (2,99,101).

7. Yaş ve cinsiyet

Literatürde yapılan çok merkezli çalışmalarda, 70 yaş ve üzeri ve erkek cinsiyetin KMN gelişimi için risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (99,105) Yaşla birlikte renal fonksiyonlar da değişmektedir. GFH, tübüler sekresyon ve renal konsantrasyon yeteneği azalmaktadır. Damarların dolambaçlı ve kalsifiye olması, vasküler geçişi daha da zorlaştırmakta ve damarların görüntülenmesinde daha çok KM'ye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılmış bazı çalışmalarda ise her ne kadar hastanın yaşı ile serum Cr seviyesi arasında bir korelasyon bulunmamışsa da, genel kanı 70 yaş ve üzerinin risk faktörü olduğudur (99). Cochran ve ark. (105) cinsiyetin diğer KMN risk faktörleri ile kuvvetli ilişkisi olduğunu ve erkeklerin bayanlara göre 3,2 kat KMN riski altında olduğunu göstermişlerdir. Fakat 8.628 hastadan oluşan başka bir araştırmada ise bayanların KMN gelişimi açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir (23). Genel yaklaşım ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları yönündedir (99).

8. Diğer risk faktörleri

Hakkında yeterli sayıda kapsamlı ve randomize çalışma bulunmamasına rağmen hipertansiyon, hiperlipidemi, geçirilmiş miyokard infarktüsü, obezite, sigara içimi, renal ve periferik arter hastalığı, tek böbrek, renal transplantasyon hastaları, hiperürisemi, sepsis gibi faktörlerin KMN gelişimi açısından riskli olduğu belirtilmektedir (99).

KİNG tarafından serum Cr ve GFH'nin ölçülemediği hallerde muhakkak risk faktörlerinin bilinmesi gerektiği ve risk faktörlerinin birlikteliği halinde % 50'lere varan KMN riski ve % 15'lere varan diyaliz gerektiren KMN riski olduğu yönünde görüş birliğine varılmıştır (2).

2.2.6. Profilaksi ve Tedavi Yöntemleri

KMN profilaksisinde etkin olduğu kanıtlanmış tek tedavi yöntemi, uygulanacak girişim öncesi uygun miktarda verilen hidrasyondur. Bu sayede, olası volüm kaybının karşılandığı, tübüllerde KM'nin dilüsyonunun artırıldığı, plazma sodyum miktarının azalmasına neden olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunun baskılandığı ve KM'ye bağlı azalmış nitrik oksit salınımının minimize edildiği düşünülmektedir (5).

2.2.7. KMN Tanısı'nda Akut Renal Hasar Belirteçleri

ARH tanısında kullanılacak ideal belirtecin; ARH subtiplerini ayırt edebiliyor (prerenal, intrinsik, postrenal), etyolojiyi tanımlayabiliyor (iskemi, toksik, sepsis), renal hasarın ağırlığını tahmin edebiliyor, hasarın gidişatını ve tedaviye cevabını monitörize edebiliyor, ARH'yi diğer renal patolojilerden ayırt edebiliyor (üriner yol enfeksiyonu, glomerülonefrit, intersitisiyel nefrit) olması, ayrıca non-invazif ,

kolaylıkla kan ve idrarda çalışılabilir, erken tanıda sensitif, spesifik ve güçlü belirteç özelliği gösteriyor olması istenmektedir (205).

ARH tanısında klinik pratikte tipik olarak kullanılan serum Cr düzeyi; yaş, cinsiyet, kas kütlesi, kas metabolizması, hidrasyon durumu gibi faktörlerden etkilenmesi, böbrek fonksiyonlarının % 50'si azalana kadar düzeyinde belirgin yükselme olmayabilmesi, düşük GFH düzeylerinde tübüler sekresyona uğraması ve kritik yüksekliğin oluşumunun günler alabilmesi nedeniyle böbrekte meydana gelen değişiklikleri akut dönemde göstermekte yetersiz kalmaktadır (204).

Akut renal yetmezlik tanımındaki çeşitlilikler nedeniyle son yıllarda "Akut Renal Hasar" terimi kullanılmaya başlanmış olup ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) çalışma grubu tarafından ARH, klinik sürece göre RIFLE kriterlerine göre sınıflandırılmaktadır ve ARH; ani ve devam eden böbrek fonksiyonlarındaki azalma olarak tanımlanmaktadır (206). Tablo 3'de RIFLE sınıflandırılması verilmiştir. [r: *risk*, injury: *hasar*, failure: *yetmezlik*, loss: *kayıp*, esrd (end-stage renal disease): *son dönem böbrek yetmezliği*)] (222)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; riski belirlemede ve erken tanıda sensitif olan, non-invazif , kolayca kan yada idrarda çalışılabilen, hızlı ve doğru ölçülebilen ARH belirteçleri tanımlanmış olup bunlardan ikisi sistatin C ve NGAL'dir (204). Tanım ve klinik olarak bir ARH şekli olan KMN'nin erken teşhis edilmesinde; serum Sistatin C düzeyi ölçümü ile yaklaşık 24-48 saatte, serum ve idrar NGAL düzeyi ölçümü ile ortalama ilk 2-4 saatte erken tanı koyulabileceği konusunda çalışmalar mevcuttur (139,140,142,143,144,146,220)

Tablo 3. RIFLE Sınıflandırılması

	GFH ve serum Cr düzeyi	İDRAR ÇIKIŞI
<i>RISK</i>	GFH'de % 25'in üzerinde azalma Serum Cr düzeyinin 1,5 kat artması	< 0,5cc/kg/saat * 6saat
<i>INJURY</i>	GFH'de % 50'nin üzerinde azalma Serum Cr düzeyinin 2 kat artması	< 0,5cc/kg/saat * 12saat
<i>FAİLURE</i>	GFH'de % 75'in üzerinde azalma Serum Cr düzeyinin 3 kat artması Veya 4mg/dl'nin üzerine çıkması Veya artış miktarının > 0,5mg/dl olması	< 0,3cc/kg/saat * 24saat veya 12 saat anüri
<i>LOSS</i>	Persistent akut renal hasar Böbrek fonksiyonu tam kaybı(>4 hafta)	
<i>ESRD</i>	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

2.3. NGAL

NGAL, proteinlerin *lipokalin* ailesinin bir üyesidir. Bu grubun üyeleri, küçük ve hidrofobik molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstraselüler proteinlerdir (113). Dr Roland Strong, bu proteinleri; hücrelerin bazı molekülleri bağlayıp tekrar getirmesi için gönderdiği aracı proteinler olarak tanımlamıştır (114). Lipokalin ailesinin başlıca üyeleri arasında; NGAL, RBP (Retinol-binding protein), RABP (Retinoic acid binding protein), A2U (alpha 2 globulin), BLG (beta-lactoglobulin), Apo-D (Apolipoprotein D), PGDS (Prostaglandin D synthase) yer almaktadır (115).

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, human neutrophil lipocalin, lipocalin-2, siderocalin, 24p3, LCN2), 178 aminoasit rezidüsünden oluşan 25 kilodalton ağırlığında bir proteindir (113,115).

NGAL, orijinal olarak aktive insan nötrofillerinden izole edilmiştir ve dolaşımdaki ana kaynağı nötrofiller oluşturmaktadır (113). Aynı zamanda düşük miktarda böbrek, prostat, solunum ve sindirim yolu epitelinde, inflame barsak epitelinde, adenomlarda, ürotelyal karsinomlarda, meme adenokarsinomunda, ayrıca postpartum uterus dokusu ve ek gıdaya geçiş döneminde meme dokusunda olduğu gibi involüsyona uğrayan dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir (116,117,118,119). NGAL, nötrofillerde tip 4 kollajenaz (gelatinase B , matrix metalloproteinaz) ile kovalent bağlı olarak bulunmaktadır. Bu sayede degradasyondan korunduğu düşünülmektedir (113,121). Fizyolojik şartlarda, diğer küçük moleküller olan lipokalinler gibi glomerüllerden filtre olmakta, hemen tamama yakını proksimal tübüldeki fırçamsı kenarda eksprese olan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır. Sonuçta, sağlıklı bireylerde idrarda düşük miktarda (~5ng/ml) bulunmaktadır (115,126). Küçük moleküler ağırlığı nedeniyle , kolaylıkla idrara ekskrete edilmekte ve artışın nedeni ne olursa olsun korele olarak plazma ve serumda tayin edilebilmektedir (113).

Goetz ve ark. (114,123) lipokalinlerin en önemli ligandlarının *sideroforlar* olduğunu göstermişlerdir. Sideroforlar, mikroorganizmalar tarafından salgılanan ve demire bağlanarak hücre içine taşıyan çoğu non-ribozomal peptidlerdir. NGAL için

endojen ligand olarak görev yaptıkları, ona karakteristik parlak kırmızı rengini verdikleri ve biyolojik etkilerinin çoğunu modüle ettikleri bilinmektedir (123,124).

NGAL'in hücrel aktivitesi, *spesifik hücre reseptörleri* ile sağlanmaktadır. İki tip hücrel reseptör tanımlanmış olup; birisi 24p3R (brain-type organic cation transporter), diğeri ise esas olarak renal tübül hücrelerin yüzeyinde bulunan megalin reseptörü olup, NGAL'in endositozunda ve hücrel trafiğinde esas role sahiptirler (125,126). Bunlara ilave olarak, NGAL'in biyolojik aktivitesi araştırma aşamasında olan hepatosit büyüme faktör, gelatinase B ve ekstrasellüler protein kinazlar gibi diğeri bazı reseptörler ve ligandlarla da etkileşimi kanıtlanmıştır (113,121).

NGAL'in hücre içi aktivitesi, hücre içine yalnız protein yapısında (Apo-NGAL) ya da demir bağlayıcı sideroforlar ile kompleks halinde (Holo-NGAL) alınıp alınmadığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Holo-NGAL, endosomal veziküllerin içine alındıktan sonra sitoplazmik alana göç etmekte, siderofor-demir kompleksi açığa çıkmakta ve demir bağımlı spesifik yollar aktive olmaktadır. Protein yapı ise, ya degrade olmakta ya da tekrar hücre dışına atılmaktadır. Tersine, Apo-NGAL ise hücre içine alındıktan sonra hücrel demiri bir mıknatıs gibi çekmekte ve ekstrasellüler aralığa yönlendirmektedir. Sonuçta hücrel demir havuzunun tüketimine yol açmakta olduğu ve muhtemelen apoptozise öncülük ettiği düşünülmektedir (125,127). Bu apoptotik etkinin, NGAL'in antibakteriyel etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir (128).

NGAL'in böbrek gelişimine etkisi konusunda yapılan in vitro bir çalışmada; arındırılmış NGAL'in sıçan metanefrik mezenşiminden elde edilen erken epitelyal

progenitör hücrelere tatbik edilmesi ile belirgin bir epitelyal diferansiasyon gözlenmiş ve nefron şekil formasyonunda rol alan glomerüler, proksimal ve distal tübüler hücresel yüzey belirteçlerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (128). Bununla birlikte, in vivo genetik olarak inaktive edilmiş embryonel NGAL modellerinde renal matürasyonun bloke olmadığı gözlenmiş olup, bu süreçte başka birtakım yolların olduğu kanısına varılmıştır (129).

NGAL'in erişkin böbrek hücreleri üzerinde belirgin bir diferensiasyon ve proliferasyon etkisi gösterilmiştir. NGAL'in toplayıcı kanal hücreleri üzerinde epitelyal büyüme ve tübül benzeri yapıların oluşumunu sağladığı, genetik inaktivasyon durumunda ise epitelyal gelişimin bloke olduğu ve organize olmayan ve kistik yapıların oluştuğu gözlemlenmiştir (130).

Günümüzde renal hücreler üzerine büyüme etkisinin mekanizması tam olarak gösterilememekle birlikte, muhtemelen bu etkinin NGAL ile demir bağlayıcı sideroforlar arası etkileşim ve özgül yüzey reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (128). Embriyonel böbrek gelişimi üzerinde demir transportunda, transferrinin aracılık ettiği yoldan ayrı olarak alternatif bir yolak varlığının önemi vurgulanmıştır (128). Ayrıca, matrix metalloproteinaz 9 ile bağlanma ve ekstraselüler protein kinaz aktivasyonunun da NGAL'in büyüme ve farklılaşma üzerine olan etkisinden sorumlu tutulmaktadır (115).

Fare deneylerinde, NGAL yoksunluğunun kontrol grubuna göre Gram (-) bakteri enfeksiyon sıklığında artışa ve belirgin bir şekilde sepsis sıklığında artışa yol açtığı gösterilmiştir (129,131). Fizyolojik koşullarda bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil aktivasyonuna bağlı NGAL düzeylerinde artış tespit edilmiş olup,

antibakteriyel etkisi sayesinde doğal immünitede rol oynadığı düşünülmektedir (132). Bununla birlikte, enfektif sürecin eşlik etmediği bazı sistemik hastalıklarda doku hasarı sonucu akut faz belirteci olarak arttığı gösterilmiştir. Örneğin; deri, distal ve proksimal hava yolları, intestinal doku epiteli infalamasyonu , adenom ve meme kanseri gibi durumlarda NGAL'in uyarıldığı gösterilmiştir (133,134). NGAL'in her ne kadar nötrofillerden izole ediliyor olsa da fare deneylerinde SV40 virüsüne karşı böbrek hücrelerinde ekspresyonunun 14-20 kat arttığı gösterilmiştir (122).

Yapılan çalışmalarda, böbrek tübüllerinde değişik tipte zararlı stimülasyonlara bağlı saatler içinde NGAL messenger RNA'nın upregüle olduğu ve ARH belirteci olarak NGAL'in stres ile uyarılan renal belirteç panelinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (115).

Mishra ve ark. (135) sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tübüler nekroz yaptığı bilinen Sisplatin'in yüksek dozda intraperitoneyal enjeksiyonu sonrasında NGAL'in klasik belirteçler olan serum Cr ve idrar NAG (N-acetyl glucosaminidase) düzeyinden daha önce belirgin yükseklik gösterdiği saptanmıştır.

Yine Mishra ve ark. (136)'nın yaptığı bir başka çalışmada; deneysel renal iskemi modelinde, sıçan ve insan böbrek tübüllerinde NGAL gen ve protein ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Mishra ve ark. (137)'nin fareler üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise; renal iskemi-reperfüzyon hasarında, eğer iskemiden önce veya reperfüzyon sonrası bir saat içinde rekombinant NGAL intraperitoneal veya subkutan enjekte edilirse hayvanların böbrek hasarıyla daha iyi başa çıkabildikleri, histopatolojik hasarın

serum Cr düzeylerinin ve apoptotik hücrelerin belirgin şekilde azaldığı, aynı zamanda proliferatif tübüler hücrelerin sayısının artarak epitelyal hasarı yeniden inşa ettikleri gözlemlenmiştir.

Bu çalışmalar ışığında; NGAL düzeyindeki yükseklik, zararlı uyarılara karşı verilen defansif bir mekanizmanın belirteci ve hasarın iyileşmesi için doku yenilenmesine verilen bir cevap olarak kabul edilmektedir (115).

Bununla birlikte Berger ve ark. (131) fare modeli üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada; iskemi-reperfüzyon periyodundan 24 saat sonra NGAL yoksunluğunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NGAL'in erken hasarı önlediğini, fakat iyileşme fazında etkili olamayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu teoriyle uyumlu olabilecek bir başka çalışmada ise; Mori ve ark. (138) iskemik böbrekte NGAL'in antiapoptik gösterdiğini, tübüler epitelde N-cadherin ekspresyonunu koruduğunu ve antioksidan etkisi güçlü olan ve protektif bir renal enzim olan hem oksijenaz 1'in upregüle olduğunu göstermişlerdir.

Eksojen NGAL uygulamasının reperfüzyondan iki saat sonra ek yararı olmamaktadır. Böbrek gelişiminde olduğu gibi renal iskemide de apo-NGAL ve holo-NGAL'in tübüler hasarı önlemedeki etkilerinin eşit olmadığı ileri sürülmektedir. Dahası; hasar boyunca holo-NGAL'in dalak, karaciğer gibi diğer organlardan demiri alıp böbreğe yönlendirdiği gösterilmiştir ki bu durumun, hasara karşı epitelyal korumada yeni bir hücre sel yolağın olduğu görüşünü desteklediği düşünülmektedir (115,138).

Deney sel böbrek hasarında NGAL'in rolü üzerinde yapılan çalışmalardan sonra araştırmacılar, değişik renal patolojilerde NGAL'in bir belirteç olarak

kullanılabilirliği konusu üzerinde yoğunlaşmışlardır. Bu durum akut ve kronik renal hasara yol açan patolojiler olarak iki kısım halinde ele alındığında literatürdeki çalışmalara aşağıda yer verilmiştir.

Trachtman ve ark. (145) diyare-assosiye hemolitik üremik sendrom gelişen 34 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaları ilk 1 hafta içinde elde edilen NGAL düzeylerine göre $<200\text{ng/ml}$ ve $>200\text{ng/ml}$ olmak üzere 2 gruba ayırdıklarında, 2. grubun pik BUN (Kan üre nitrojeni) ve Cr değerlerinin daha yüksek ve diyaliz gereksinimlerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (1/14 'e 1/20).

Mishra ve ark. (146) 25 erişkin böbrek transplantasyonu yapılan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; reperfüzyon sonrası 1. saatte alınan biyopsi materyallerindeki NGAL ekspresyonunun soğuk iskemi zamanı ve postoperatif serum Cr piki ile güçlü korelasyon gösterdiğini , ayrıca geç greft reaksiyonu gelişen vakalarda NGAL ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Parikh ve ark. (147) böbrek transplantasyonu yapılan 53 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ilk gün idrar NGAL düzeylerinin kesim değeri değeri 1000ng/ml kabul edildiğinde geç greft reaksiyonunu belirlemede ROC [Receiver Operating Characteric (Alıcı İşlem Karakteristiği)] analizinde iyi tanısal değeri olduğunu göstermişlerdir .

Zappitelli ve ark.(148) 140 pediatrik yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, pediatrik RIFLE kriterlerine göre ARH'yi serum Cr düzeyinde % 50 ve üzerinde artış olarak tanımlamışlar ve serum Cr yüksekliğinden 48 saat önce idrar NGAL düzeylerinin bazale göre altı kat arttığını ve ARH tanısı için iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir.

Literatürde erişkin ve pediatrik yaş gruplarında; kardiyopulmoner by-pass, kateter anjiyografi, kardiyak cerrahi, koroner anjiyografi gibi KM kullanımı gerektiren işlemler sonrası ARH riskinin değerlendirildiği çalışmalarda KMN riskini belirlemede serum ve idrar NGAL düzeylerinin en erken 2-4.saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiği ve tanısal etkinliklerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (139,140,141,142,143,144).

NGAL'in kronik böbrek hastalıklarındaki rolü konusunda da literatürde çalışmalar mevcuttur. Temel olarak üzerinde durulan hipotez; kronik renal hasarın akut hasar durumlarında olduğu gibi NGAL'in dengesini bozabileceği görüşüdür. Kronik olarak hasara uğramış tübüler hücrelerdeki yüksek miktarlarda NGAL üretiminin, tübüler hasar nedeniyle renal protein klirens kapasitesinin azalmasının bir sonucu olmaktan ziyade, aynı hasarlı hücrelerin kronik strese bağlı NGAL üretimini aktif olarak devam ettirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (115).

Brunner ve ark. (149) çocukluk çağı SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) vakalarında; aktif renal hasarı olan hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek idrar NGAL düzeylerinin olduğunu, idrar NGAL düzeyleri ile hastaların böbrek biyopsi aktivite ve kronisite skoru ve idrar protein/Cr oranı ile güçlü korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. İlginç olarak bu korelasyonun ekstrarenal SLE'nin aktivite parametreleri ile de iyi korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca idrar NGAL düzeylerinin temel kaynağının, nötrofiller gibi aktive olan hücreler, inflame damar yatağı gibi kaynaklardan ziyade, muhtemelen renal tübüler hücreler olduğunu belirtmişlerdir.

Mistfenes ve ark. (150) 45 vakadan oluşan kronik böbrek hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, serum NGAL düzeylerinin geleneksel olarak renal hasar derecesini belirlemede kullanılan Schwartz'a göre GFH ve İyoversol klirensi ile tayin edilen GFH ve serum Sistatin C düzeyleri ile güçlü korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Ding ve ark. (151) Ig A nefropatisi olan ve nefropati düzeyleri Lee klasifikasyonuna göre derecelendirilen 70 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Lee grade II ve grade III olan hastaların kontrol grubuna göre idrar NGAL düzeylerinin daha yüksek olduğunu fakat serum NGAL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir. Bu hastalardan tedaviye cevap verenlerin 6 aylık takiplerinde idrar NGAL düzeylerinin düşmesine rağmen , tedaviye cevap vermeyenlerde ise yüksek kalmaya devam ettiği görülmüştür. Ayrıca sağlıklı vakalarda ve Lee grade II olan vakalarda böbrek biyopsilerinde NGAL ekspresyonu zorlukla çok az miktarda saptanabilirken, Lee grade III olan vakaların böbrek tübüllerinde belirgin bir şekilde NGAL ekspresyonu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, idrar NGAL düzeyleri ile böbrek biyopsi materyallerindeki NGAL ekspresyonu arasındaki güçlü korelasyonun tübüler hücrelerin NGAL üretimi için esas kaynak olduğunun bir kanıtı olduğu yorumu yapılmıştır.

Bolignano ve ark. (151) membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrit'e ikincil persistant proteinürisi olan 33 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; sağlıklı kontrol grubuna göre idrar NGAL düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve idrar NGAL düzeyleri ile serum Cr, GFH ve günlük protein kaybı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, bazal idrar NGAL

düzeyleri yüksek olan hastaların (>350ng/ml) bir yıllık takip periyodu boyunca rezidüel GFH düzeylerinde % 50 ve üzerinde azalma olduğu tespit edilmiştir.

Bolignano ve ark.(153) 26 vakadan oluşan, otozomal dominant polikistik böbrek hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, serum ve idrar NGAL düzeyleri ile serum Cr ve GFH düzeyleri ile kist uzunluğu ve miktarı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir ve bu durumda, epitelyal ve tümöral proliferasyon ile ilişkisi bilinen NGAL'in renal kist gelişim sürecinde de rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Mori ve Nakao (154), kronik böbrek hastalıklarında NGAL'in serum ve idrardaki düzey artışı ve böbrekteki ekspresyon artışını tıpkı bir orman yangınına benzetmişlerdir. Bu artışların inflame fakat canlılığını yitirmemiş tübüler hücreler tarafından kaynaklandığını oysa serum Cr'deki yükselme ve GFH'deki düşüşün ise sadece nefronların veya fonksiyonel hücrelerin genel kaybının bir pasif sonucu olduğunu belirtmişlerdir. Bu açıdan bakıldığında, NGAL'in kronik renal hasar sürecinde ne kadar aktif renal hasarın olduğunu belirlemede kullanılabilecek gerçek zaman belirteci olabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte; kronik böbrek hastalıklarında GFH ve serum Cr değişiklikleri daha ortaya çıkmadan ve persistent ağır proteinürisi olan hastalarda rezidüel GFH'den bağımsız olarak idrar NGAL'in belirgin olarak artıyor olmasının, vakaların erken tespiti açısından önem taşıdığı vurgulanmaktadır (115,149,151,152,153).

İdrarda yüksek miktarda NGAL ekspresyonunun hangi nedenle olduğu konusunda bazı hipotezler ileri sürülmektedir. Sağlıklı böbreklerde ve fizyolojik şartlarda NGAL, diğer küçük moleküller olan lipokalinler gibi (moleküler ağırlığı

~20 ila 40 Kilodalton) glomerüllerden filtre olmakta ve hemen tamamı yakını proksimal tübüldeki fırçamsı kenarda eksprese olan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmektedir. Daha sonra endositoz ile hücre içine alınmaktadır ve sonuçta sağlıklı bireylerde idrarda düşük miktarda (~5ng/ml) bulunmaktadır (115,126). Proteinürik hastalıklarda ise diğer plazma proteinleri gibi, hasarlanmış glomerüllerden yüksek miktarda kaybedilmektedir ve megalin reseptörleri bu masif protein ile satüre olup reabsorbsiyon kapasitesi azalmaktadır (155). Persistent proteinüri nedeniyle intratübüler plazma protein varlığının; kompleman kaskad aktivasyonuna ve apoptozise, tübüler atrofi ve intersitisiyel fibrozise yol açtığı bilinmektedir (150). Tübüler hasar sonucu fırçamsı kenardaki megalin reseptörü kapasitesinin azalmasına ikincil olarak NGAL kaybının arttığı düşünülmektedir (156,157). İntraselüler oksidatif stres ve kompleman ile uyarılmış apoptozise kompensatuar yanıt olarak, hasarlı tübüler hücrelerin aktif NGAL üretimine yol açtığı düşünülmektedir (115). Bu çalışmalar; NGAL'in hem glomerüler, hem de tübüler disfonksiyon durumunda iyi bir tanısal belirteç olduğunu göstermektedir.

2.4. Sistatin C

Sistatin C; ilk defa normal beyin omurilik sıvısında ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastaların idrarlarından izole edilen gama-trace, post-gama-globülin, gama-CSF olarak da isimlendirilen, 1981 yılında aminoasit sekansı saptanan, 120 aminoasit rezidüsünden oluşan polipeptid zinciri içeren düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (159,160,161).

Sistatin C, bir sistein proteaz inhibitörü olup sistatin ailesinin bir üyesidir. Sistatin ailesi 3 alt gruptan oluşmaktadır. Tip 1 Sistatin'ler, intraselüler yerleşimli

olup sistatin A ve B'yi; Tip 2 Sistatin'ler ekstraselüler yerleşimli olup sistatin C, D, E, F, G, H, S, SA, SN'yi; Tip 3 Sistatin'ler dolaşımda bulunan LMW-kininojen ve HMW-kininojeni içerir (162,163,164,165). İnsan sistein proteazları, peptit ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prehormonların katabolik parçalanmasında, kollajen metabolizmasında ve malign hücrelerin normal sağlıklı dokulara penetrasyonunda rol alırlar. Sistatinler, sistein proteazlara ait bu etkilerin düzenlenmesini ve lokal olarak sınırlandırılmasını sağlarlar (166).

Sistatin C, sistatin ailesinin tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenebilen tek üyesidir ve üretimi büyük oranda sabittir (166,167). Sistatin C geni, 20. kromozom p11.2 koluna lokalizedir ve bütün doku ve hücre tiplerinde eksprese edilmektedir. Sistatin C'nin moleküler ağırlığı 13.359 Dalton'dur (166). Ekstraselüler boşlukta değişken oranlarda bulunmaktadır. Vücutta en yüksek konsantrasyonda serebrospinal sıvıda ve seminal plazmada bulunmaktadır (163,168). Geniş hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda, GFH'de değişikliğe neden olan durumlar haricinde herhangi bir patofizyolojik süreçte serum düzeylerinin sabit kalması, dokulardan sabit bir salınımının olduğunun kanıtı olarak kabul edilmektedir (166, 169,170). Sistatin C, sentezlendikten sonra hem intraselüler hem de ekstraselüler olarak hedef enzimleri inaktive etmektedir (62). Sistatin C, bir akut faz proteini olmamasına rağmen dolaşımdaki düzeyleri hücrel hasar ve immün cevaptan etkilenmektedir (63,64,65,66,67,68,69). Sınıf II MHC (major histocompatibility complex) antijen sunumunda rolü olan legumain'i inhibe etmesi buna örnek olarak gösterilmektedir (158,172). Sistatin C'nin sistein proteazlar üzerine olan inhibitör etkisinden bağımsız olarak, normal ve transforme hücre proliferasyonunu regüle

ettiği (173), melanoma hücre motilitesini inhibe ettiği (174), normal ve kanser hücrelerinde TGF-beta sinyal transformasyonunu antagonize ettiği (175) saptanmıştır. Ayrıca inflamatuvar süreç boyunca polimorfonükleer lökosit'lerin fagositik aktivitesini ve kemotaktik cevabını down-regüle ettikleri, nitrik oksit salınımını ise up-regüle ettikleri gösterilmiştir (176,177). Periodental hastalıklarda, multipl sklerozda, astımda, HIV enfeksiyonunda ve kemik yeniden yapılanmasında mekanizmaları tam olarak açıklanamasa da birtakım rolleri olduğu belirtilmektedir. Poliovirüs, HSV, Koronavirüs gibi viral hastalıklarda da defansif bir etkiye sahip oldukları ileri sürülmektedir (158). Sistatin C'nin biyolojik rolü halen net olarak anlaşılamamasına rağmen ve halen pek çok hastalıktaki rolü araştırma aşamasında olmakla birlikte ekstraselüler sıvılardaki düzeyindeki değişikliklerin klinik pratikte önemi olduğu düşünülmektedir.

Sistatin C'nin plazma yarı ömrü ~20 dakikadır ve böbrekler yoluyla atılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı ve pozitif yüklü olması nedeniyle, glomerüllerden serbestçe filtre edilmektedir. Ultrafiltrata geçen miktarın % 99'u proksimal tübül hücreleri tarafından absorbe edilip, burada yıkılmaktadır. Sistatin C, idrarda 0,03-0,3mg/L gibi oldukça düşük konsantrasyonda bulunmaktadır (180,166,179). Sistatin C salınımı vücutta büyük oranda sabittir (166,179). Doğumda plazma Sistatin C düzeyi 2,8mg/L gibi oldukça yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (180). Ancak hayatın ilk yılında renal fonksiyonlardaki matürasyona bağlı olarak, plazma Sistatin C konsantrasyonları azalmaktadır (179,181). Çocukluk çağı referans plazma Sistatin C düzeyleri 0-1 yaş için: 0,59-1,97 mg/L; 1-17yaş için 0,50-1,27 mg/L olarak verilmektedir (182).

Yapılan çalışmalarda; 1-50 yaş arasında plazma Sistatin C konsantrasyonunun sabit olduğu, 50 yaş üzerinde ise hafif artış gösterdiği belirlenmiştir. İleri yaşlarda görülen bu artışın renal fonksiyonlardaki fizyolojik azalmanın bir sonucu olduğu düşünülmektedir (166,180).

Günümüzde çocukluk çağında renal fonksiyonların değerlendirilmesinde, endojen madde olarak serum Cr düzeyi ve GFH tayininde de Cr üretiminin gün içi değişkenlik gösteriyor olması nedeniyle sıklıkla 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (Cr Cl) formülü kullanılmaktadır (181).

$$Cr\ Cl\ (ml/dk/1,73\ m^2) = UCr * V * 1,73 / S Cr * T * VYA$$

UCr: İdrar Cr konsantrasyonu

T: İdrar toplama süresi

SCr: Serum Cr konsantrasyonu

V: İdrar miktarı

VYA: Vücut yüzey alanı

Kreatin, glisin ve arjinin aminoasitlerinin birleşmesi ve S-adenozin metiyonin'den bir metil grubunun aktarılması ile sentezlenir. Vücut kas dokusunda fosforlanmış olarak bulunmaktadır. Kreatin-P, yüksek enerjili bir bileşik olup kreatin kinaz aracılığıyla geri dönüşümlü olarak 1 P grubunu ADP'ye aktararak ATP oluşumunu sağlamaktadır. Kas dokusunda bulunan kreatin ve fosfokreatin; kendiliğinden, yavaş, fakat sabit hızla halkalaşmakta ve Cr'ye dönüşerek idrarla atılmaktadır (184).

Serum Cr düzeyi, günümüzde renal fonksiyonların değerlendirilmesinde ve takibinde en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen bir çok faktör tarafından etkileniyor olması güvenilirlik ve tanı koydurucu etkinliğini kısıtlamaktadır (184,186,187). Erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek vücut kitle indeksi, ağır egzersiz,

diyetle yüksek miktarda alınması (et içeriği yoğun diyet vs) gibi durumlarda yüksek iken; kadın cinsiyet, erken yaş, düşük kas kitlesi, diyetle yetersiz alım, fiziksel aktivite azlığı gibi durumlarda da düşük değerler karşımıza çıkmakta , ayrıca kullanılan ilaç (örn: siklosporinler, sefalosporinler, aspirin vs) ve laboratuvar ölçüm yöntemlerine göre değişkenlik gösterebildiği bilinmektedir (166,184,187).

Vücutta üretilen Cr'nin büyük kısmı glomerüler filtrasyonla çok az bir kısmı da tübüler sekresyon yoluyla atılmaktadır (187). Bu nedenle , Cr Cl ile ölçülen GFH değeri özellikle düşük kas kitlesine ve fizyolojik olarak düşük serum Cr konsantrasyonuna sahip çocuk ve adölesanlarda ve kas kitlesinde azalmaya neden olan yaşlılık, paralizi, kas yıkımı gibi durumlarda altın standart GFH tayininde kullanılan yöntemler ile ölçülen gerçek GFH değerinden daha yüksek bulunmaktadır. Ayrıca, glomerüler filtrasyon kapasitesindeki azalmaya paralel olarak tübüllerden sekrete edilen Cr düzeyinde artış olmaktadır. Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bu oranın %30'lara çıkabilmesi nedeniyle, düşük değerler için CrCl'nin GFH değerlendirilmesinde önemli hatalara neden olduğu belirtilmektedir (166,184,185,187).

Gün içi Cr üretiminin değişkenlik gösteriyor olması nedeniyle CrCl'nin 24 saatlik idrarda hesaplanması daha doğru bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Fakat; çocukluk çağında özellikle 3 yaş altındaki çocuklarda tuvalet eğitiminin olmaması, idrar kaçırmaya ve uyum sorunu nedeniyle idrar toplanması güçleşmekte ve hata payını artırmaktadır (184).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO); böbrek hastalığının sonuçlarını ve tedaviyi iyileştirmek için kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzları

geliştirmek amacıyla kurulan uluslar arası bağımsız bir organizasyondur. Bu kılavuza göre, kronik böbrek hastalığının değerlendirilmesinde GFH düzeyine göre evrelendirme yapılmıştır ve tek başına serum Cr düzeyinin değerlendirilmesinin yeterli duyarlılıkta olmadığı belirtilmiştir. Güncel olarak erişkinlerde MDRD (modification of diet in renal disease) ve Cockcroft-Gault eşitlikleri gibi formüller ile yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve ırk gibi faktörlerin etkisi azaltılmaya çalışılmıştır. Çocukluk yaş grubunda ise idrarla Cr atılımının kas kitlesine göre değişmesinden hareket ederek boy/plazma Cr oranı kullanılmaktadır. Ayrıca vücut yüzeyi başına Cr atılımını ifade eden ve vücut yapısını yansıtan bir sabit K değeri kullanılmaktadır (181).

$$\text{Schwartz formülüne göre GFH (GFHs) (ml/dk/1,73 m}^2\text{)} = K * L / P \text{ Cr}$$

P Cr: Plazma Cr düzeyi

L: cm cinsinden boy

K: yaş ve cinsiyete bağlı sabit

[Sabit *k* değeri infantlarda 0,45; 2-12 yaş arası çocuklarda 0,55; 12 yaş ve üzeri çocuklarda erkekler için 0,70; kızlar için 0,55 olarak kabul edilmektedir (189).]

Bu formüllerde vücut yapısının ve kas kitlesinin değiştiği kanser, spina bifida, anoreksiya nevroza, siroz ve nöromusküler hastalıklarda renal fonksiyonların değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır (183).

Günümüzde GFH tayininde altın standart olarak inülin klirensi, Cr EDTA (etilen diamin tetraasetik asit), Tc99-DTPA(dietilen triaminopentoasetik asit) gibi radyoaktif madde klirensleri altın standart olarak kabul edilmektedir (184,166). Fakat bu yöntemlerin uygulamalarının invazif ve pahalı olması, gelişmiş

laboratuvar şartları ve zaman gerektiren işlemler olması klinik pratikte uygulamalarını kısıtlamaktadır. Ayrıca, radyonüklid ajanların anaflaksi ve radyasyon maruziyeti riski gibi yan etkilerinin olması ve inülin klirensinde birkaç kez idrar toplama gerekliliğinin olması bu yöntemlerin dezavantajlarını artırmaktadır (184,185).

Sistatin C'nin kan düzeyinin kararlı olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi, proksimal tübüllerden tamamına yakın miktarının reabsorbe edilip burada katabolize olması ve tübüllerden sekrete edilmemesi, yaş, cinsiyet, ırk ve vücut yapı özellikleri gibi faktörlerden etkilenmiyor olması, 1 yaşından sonra düzeyinin kararlı olması, idrar toplama gibi güçlüğüne olmaması ve serum düzeyinin ilaçlardan etkilenmiyor olması nedeniyle GFH tayininde iyi bir belirteç olduğu konusunda literatürde görüş birliğine varılmıştır (166,179).

Cimerman ve ark. (188) yaptıkları çalışmada serum Sistatin C düzeyinin gün içi belli bir sirkadiyen ritim gösterdiğini tespit etmişlerdir(188), fakat hastalık ve tedavi gibi faktörlerin bu ritmi bozmadığı belirtilmektedir (178). Günümüzde serum Sistatin C düzeyleri türbidometrik, nefelometrik ve ELISA(Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemleriyle kolay, ucuz ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmektedir (166,190).

Renal fonksiyonların hafif ve orta dereedeki bozulmalarında ve yavaş ilerleme gösteren patolojilerde, serum Cr ve CrCl'ye göre Sistatin C'nin tanı koydurucu duyarlılığının daha yüksek olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (166,170,190, 191,192).

Dhadnidharka ve ark. (170)'nın yaptıkları Sistatin C'nin tanı koydurucu etkinliğinin serum Cr düzeyi ile karşılaştırıldığı 3.073 çocuk ve erişkin hastanın oluşturduğu 46 çalışmayı içeren meta-analizde, Sistatin C ile GFH arasındaki korelasyonun daha iyi olduğu ve GFH'deki bozukluğun gösterilmesinde serum Cr'e göre daha hassas olduğu gösterilmiştir.

J.F.Roos ve ark. (191) 1984 ila 2006 yılları arasında erişkin ve çocuklar üzerinde yapılan 27 çalışmayı içeren meta-analizde; hafif derecede renal disfonksiyonu (GFH: 60-80 ml/dk/1,73 m²) belirlemede serum Sistatin C'nin serum Cr'e göre benzer spesifite (~% 88) fakat daha yüksek sensitivite (% 81'e % 68)'ye sahip olduğunu, Sistatin C'nin tanı koydurucu etkinliğinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Son yıllarda GFH tayininde MDRD ve Cockcroft-Gault eşitliklerinde kullanılan serum Cr yerine serum Sistatin C düzeyi esas alınarak bazı GFH formülleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (181).

Pediyatrik popülasyonda GFH tayininde rutin olarak kullanılan Cr, düşük kas kitlesinden etkileniyor olması ve idrar toplama güçlüğü nedeniyle kullanımını sınırlamakta iken serum Sistatin C düzeyi bu faktörlerden etkilenmemektedir(193, 194). Ayrıca Cr'in aksine transplasental geçişinin olmaması ve çocukluk çağında 1 yaşından sonra düzeyinin sabit olması da diğer avantajları olarak kabul edilmektedir (193,194). Ayrıca anoreksiya nervroza, spina bifida, spinal kord hasarı gibi vücut kas yapısı ve kitlesinin değiştiği hastalarda ve karaciğer sirozu ve karaciğer transplantasyonu sonrası yine azalmış kas kitlesi ve artmış tübüler sekresyonuna bağlı kısıtlılıklar nedeniyle, GFH değerlendirilmesinde Sistatin C'nin güvenilir tek belirteç olduğu gösterilmiştir (158,183,195,196).

Yaşlı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda renal disfonksiyonun erken tanımlanmasında serum Sistatin C'nin Cr'e göre daha iyi bir belirteç olduğu , gebelerde sağlıklı kontrol grubuna göre serum Sistatin C düzeyinin daha yüksek olduğu, tekrarlayan düşük geçiren kadınlarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, preeklampside erken renal disfonksiyonu belirlemede duyarlı bir belirteç olduğu, kalp yetmezliği olan hastalarda mekanizması halen açıklanamasa da mortaliteyi belirlemede güçlü bir belirteç olduğu, 65 yaş üzeri olgularda kalp yetmezliği gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ve koroner arter hastalığı riski ile güçlü bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (158). DM ve Romatoid Artrit'i olan hasta gruplarında da GFH'yi belirlemede serum Sistatin C'nin serum Cr'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (158). Ayrıca yoğun bakım hastaları gibi kritik hasta gruplarındaki GFH değişikliklerini belirlemede de etkin bir belirteç olduğu gösterilmiştir (198).

Günümüze dek yapılan birçok çalışmada Sistatin C düzeyinin yaş, cinsiyet, kas kitlesi gibi faktörlerden etkilenmediği gösterilmiştir. Fakat, Knight ve ark. (199)'nın 8.058 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ve Koenig ve ark. (221)'nin 1.033 koroner kalp hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarda ileri yaş, uzun boy, fazla kilo, erkek cinsiyet, sigara içimi ve CRP (C reaktif protein) yüksekliği gibi faktörlerle Sistatin C düzeyi arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (159,138). Johnston ve ark. (200)'nin ileri yaş hasta grupları üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada da, Sistatin C ile CRP arası güçlü bir korelasyon bulunmuş ve serum düzeyinin inflamatuvar olaylardan etkileniyor olabileceği yorumu yapılmıştır. Literatürde yapılan birçok çalışmada yüksek doz steroid kullanımı ile

Sistatin C düzeyinin arttığı, orta ve düşük doz kullanımı ile etkilenmediği gösterilmiştir (201,202). Serum Sistatin C düzeyinin hipotiroidi durumunda düşük, hipertiroidi durumunda ise yüksek olduğu gösterilmiştir (158). Kanser hastalarında serum, plevral effüzyon, asit sıvılarında serum Sistatin C düzeylerinin yüksek olduğu saptanmışsa da malignansi ile serum Sistatin C düzeyi arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (158).

Genel olarak Sistatin C'nin sistein proteazlara bağlı proteolitik doku hasarından korunmada önemli bir rolü olduğu ve bir hasar belirteci olduğu görüşü benimsenmektedir (158).

Rosenthal ve ark. (207) ABY açısından risk taşıyan 85 erişkin YBÜ hastası üzerinde yaptıkları çalışmada; RIFLE kriterleri esas alındığında ve bu sınıflama da Cr yerine Sistatin C kullanıldığında, serum Cr düzeyine göre R kriterinin $1,5 \pm 0,6$ gün, I kriterinin $1,2 \pm 0,6$ gün, F kriterinin ise $1,0 \pm 0,6$ gün daha erken sağlanabildiğini göstermişlerdir.

Ahlström ve ark. (208) 202 vakadan oluşan erişkin YBÜ hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, akut renal yetmezliği belirlemede Sistatin C'nin Cr kadar etkili olduğunu ve serum Cr ile korele olarak ilk 3 gün içinde belirgin bir şekilde arttığını göstermişlerdir. Fakat, hem Sistatin C hem de Cr'nin mortaliteyi öngörmede yetersiz kaldıkları sonucuna varılmıştır.

Mazul-Sunko ve ark. (209) 29 vakadan oluşan erişkin YBÜ hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ise, Sistatin C ile ARH arasında anlamlı korelasyon olmadığını göstermişlerdir.

Biancofiore ve ark. (211) karaciğer transplantasyonu yapılan 68 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; postoperatif erken renal disfonksiyonu tayin etmede serum Sistatin C düzeyinin kesim değerleri 1,4; 1.7; 2,2 mg/dl kabul edildiğinde, iohexol ile hesaplanan GFH'nin sırasıyla 80, 60, ve 40ml/dk/1,73m²'nin altındaki değerlerini tahmin etmede, serum Cr düzeyine kıyasla tanısal etkinliğinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Benohr ve ark. (212) Sisplatin tedavisi alan 35 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, GFH'deki azalmayı Sistatin C'nin inülin klirensi kadar etkin bir şekilde değerlendirebildiğini göstermişlerdir.

Stabuc ve ark. (203) Sisplatin tedavisi alan 72 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ; serum Sistatin C düzeyinin kesim değeri 1,33mg/dl kabul edildiğinde, serum Cr'e göre anlamlı düzeyde yüksek olacak şekilde, %87 sensivite ve %100 spesifite ile CrCl'nin 78ml/dk/1,73m²'nin altındaki düşüklüğünü saptayabildiğini göstermişlerdir.

Le Bricon ve ark. (214) ile Delanaye ve ark. (215) YBÜ hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarda, serum Sistatin C düzeyinin Cockcroft and Gault formülü ile hesaplanan GFH'nin <80/ml/dk olmasını Cr'e göre daha iyi belirleyebildiğini göstermişlerdir.

Villa ve ark. (198) erişkin 50 YBÜ hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, serum sistatin C'nin serum Cr'e göre GFH ile daha iyi korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Balık ve ark. (217) YBÜ'de izlenen ve hemodiyaliz yapılan 33 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; düşük diürez olanlarda Sistatin C düzeyinin daha yüksek

olduğunu, tedavi ile bu düzeylerin azaldığını ve mortalite ile güçlü ilişkisi olduğunu göstermişlerdir.

Rosenthal ve ark. (218) non-oligurik akut tübüler nekroz tespit edilen 73 hastanın renal replasman tedavisi gerekliliğini göstermede, diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlere göre idrar Sistatin C ekskresyonunun daha sensitif ve spesifik olduğunu saptamışlardır.

Literatürde; kardiyak kateterizasyon, koroner cerrahi, kalp kapak değişim cerrahisi, kardiyopulmoner by-pass gibi kardiyolojik girişimsel işlem yapılan hasta grupları incelendiğinde erken renal disfonksiyonu belirlemede serum sistatin C düzeyinin serum Cr düzeyine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (197,210,213,216,143,144,219,220).

Literatürde sözkonusu olan bu çalışmalar ışığında, araştırmamızda, pediatrik kateter anjiyografi olgularında KMN oranı, risk faktörleri ve serum Sistatin C ,serum NGAL ve idrar NGAL düzeylerinin KMN'nin erken tanısındaki rollerinin saptanması amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Bu çalışmaya Şubat 2008-Eylül 2008 tarihleri arasında G.Ü.T.F (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi) Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda, ayaktan takip edilen ve tanısal amaçlı kateter anjiyografi yapılan ardışık 46 hasta ve 13 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 59 olgu dahil edildi.

İlk aşamada hasta grubuna kateter anjiyografi yapılan ardışık 54 hasta dahil edilmesine rağmen, 16 yaşın üzerinde olan 4 hasta, pnomoni nedeniyle girişimi ertelenen 2 hasta ve serum örnekleri saklama sürecinde hemoliz olan 2 hastanın dışlanması sonucu 46 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastalar kateter anjiyografi işleminden 1 gün önce Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nde; yaş, cinsiyet, kilo, boy, VYA (vücut yüzey alanı), ilaç kullanım öyküsü, siyanoz varlığı, SKB (sistolik kan basıncı), DKB (diyastolik kan basıncı), EF (ekokardiyografi ile belirlenen ejeksiyon fraksiyonu), anemi varlığı, idrar dansitesi, bazal serum BUN, bazal serum Cr ve GFHs değerleri kaydedildi. Bazal serum Sistatin C, serum NGAL, idrar NGAL ve idrar Cr değerleri için kan ve idrar örnekleri alındı.

İşlem öncesi hastaların yaş durumuna göre 4-8 saat süreyle oral alımları kesilerek, vücut yüzey alanlarına uygun miktarda sıvı ile hidrasyon başlandı ve işlem sonrası 24. saate kadar devam edildi. Tüm hastalara enfektif endokardit profilaksisi için, işlemden 30 dk önce ve işlemden 6 saat sonra Penisilin G kristalize 50.000 U/kg ve Amikasin 7,5 mg/kg dozlarında intravenöz yolla uygulandı.

Kateter anjiyografi işleminde, premedikasyon ve lokal anesteziyi izleyerek, femoral ven ve arterlere perkutan teknikle girilip kılıflar yerleştirildikten sonra, uygun çap ve uzunlukta kateterler kullanılarak kalp boşlukları ve damarlardan basınç kayıtları ve kanlar alındı. Çeşitli pozisyonlarda KM enjeksiyonları yapılarak sine-anjiokardiyogramlar çekildi ve nefrogramlar kaydedildi.

Kateter anjiyografi işlemi sırasında KM olarak non-iyonik düşük osmolariteli İYOPROMİD 769mg/ml (Ultravist-370 ®, IV flakon, Schering Alman Ecza ve Tic. Ltd. Şti.) intravenöz yolla kullanıldı. İşlem esnasında kullanılan KM miktarı, hastaların oksijen saturasyonu ve floroskopi süreleri kaydedildi.

Bütün hastalar işlem sonrası pediatri servislerinde olası kardiyovasküler komplikasyonlar açısından 24 saat süreyle izlendi. 48.saatin sonunda; 24 saat sonrasında taburculuğu yapılan hastalar kontrole çağrılmak suretiyle, taburcu olmayan hasta grubu yatmakta olduğu serviste yeniden değerlendirildi.

Hastalardan serum Cr, serum Sistatin C ve serum NGAL düzeyleri için 4, 24 ve 48. saatlerin sonunda; idrar NGAL ve idrar Cr düzeyleri için 4.-8. saatlerde ve 48.saatin sonunda serum ve idrar örnekleri alındı (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta Grubu'nda Nefrotoksisite Belirteçlerinin Alınma Saatleri

0.saat	4.saat	4-8.saat	24.saat	48.saat
Serum Cr	Serum Cr		Serum Cr	Serum Cr
Serum Sistatin C	Serum Sistatin C		Serum Sistatin C	Serum Sistatin C
Serum NGAL	Serum NGAL		Serum NGAL	Serum NGAL
İdrar NGAL		İdrar NGAL		İdrar NGAL
İdrar Cr		İdrar Cr		İdrar Cr

Hasta grubunun bazal değerleri ile korelasyonunu saptamak amacıyla, Kontrol Grubu olarak, çocuk genel polikliniğine kontrol amacıyla başvurmuş, hiçbir sistemik hastalığı olmayan, fizik incelemesi tamamen normal sınırlarda olan ve hasta grubunun epidemiyolojik özellikleri ile uyumlu 13 sağlam çocuğun bazal serum Cr, serum Sistatin C, serum ve idrar NGAL düzeyleri için kan ve idrar örnekleri alındı.

KMN; kateter anjiyografi işleminin öncesi alınan serum Cr düzeyinde 24-48 saat içinde 0,5mg/dl (44mikromol/L)'den fazla veya bazal değere göre % 25 ve üzerinde artış olarak tanımlandı. Bu tanımlamaya göre; ilk aşamada, hasta grubu KMN gelişmeyenler (Grup 2) ve KMN gelişenler (Grup 3) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Sağlıklı kontrol grubu (Grup 1) ile KMN tanımlamalarına göre gruplandırılan hasta grupları (Grup 2, Grup 3) arasında demografik özellikler, bazal klinik ve laboratuvar değerleri, KMN gelişim oranı ve hasta gruplarının kendileri arasında KMN gelişimi açısından risk faktörleri, 48 saatlik izlem sürecinde alınan nefrotoksisite belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişkiler ve bu belirteçlerin tanısallık etkinlikleri istatistiksel olarak analiz edildi. İkinci aşamada ise, hasta grubu asiyantotik (Grup A) ve siyanotik (Grup B) olmak üzere 2 gruba ayrılarak grupların kendi içinde ve her iki grup arasında nefrotoksisite belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak analiz edildi. Üçüncü aşamada ise, hasta grubu KMN "Bazal değerlere göre serum Sistatin C düzeyindeki %25 ve üzerindeki artış" olarak tanımlandığında (KMNs) aynı şekilde, KMN gelişmeyenler (Grup1s) ve KMN gelişenler (Grup 2s) olmak üzere 2 gruba ayrılarak KMN

gelişim oranı ve nefrotoksisite belirteçlerinin tanısal etkinlikleri istatistiksel olarak analiz edildi.

Çalışma öncesinde, hasta ve kontrol grubu hastalar için etik kurul izni (Sayı:26.11.2007/389) ve ailelerden yazılı onam formu alındı. 01/2008-03 kodlu bu proje, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Kan basıncı, hastaların yaş ve somatik yapısına uygun manşon aleti ile ölçüldü. Nabız sayımı, apeks dinlenerek yapıldı. Vücut yüzey alanı Mosteller formülü kullanılarak hesaplandı (223).

Ekokardiyografi, G.Ü.T.F. Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri ve yan dal uzmanları tarafından, General Electric Medical Systems firmasının (Amerika Birleşik Devletleri) ViVid 3 Expert ve ViVid 7 Pro EKO cihazları ile 7, 5 ve 3 MHz'lik probalar kullanılarak yapıldı.

Serum BUN ve Cr düzeyleri, G.Ü.T.F. Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Abbott marka ARCHITECT C16200İ model otoanalizör ve hazır kitler kullanılarak ölçüldü.

Hb (Hemoglobin) ve Hct (Hematokrit) değerleri yaş ve cinsiyete göre belirlenen referans değerinin alt sınırından düşük olanlar anemik kabul edildi (223). Hb, Hct değerleri, potasyum EDTA (Etilen daimin tetraasetikasit) içeren özel kapaklı tüplere alınan kan ile G.Ü.T.F. Merkez Hematoloji Laboratuvarı'nda Abbott marka CELL-DYN Sapphire ve CELL-DYN 3700 model otomatik kan sayım cihazlarında ölçüldü.

GFR (ml/dk/1,73 m²), Schwartz formülü ile ($K * L / P_{Cr}$) hesaplandı. (P Cr: Plazma Cr düzeyi; L:cm cinsinden boy; K:yaş ve cinsiyete bağlı sabit). GFR için 60-169 ml/dk/1,73 m² arası değerler normal olarak kabul edildi.

İdrar dansitesi, G.Ü.T.F. Merkez Biyokimya Laboratuvar'ında Roche marka Combur 10 test , Miditron M deepstick ile bakıldı. Referans aralığı 1002-1030 olarak kabul edildi (223).

Serum NGAL düzeyleri için alınan katkısız düz tüpe alınan 2'şer cc'lik kan örnekleri santrifüj edilerek serum kısmı ve idrar NGAL ve Cr düzeyi için alınan 2'şer cc'lik idrar örnekleri santrifüj edilerek süpernatanı ayrıldıktan sonra, çalışma gününe kadar -85°C'de saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözöldükten sonra Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda hem serum hem de idrarda Lipokalin-2 ölçümünü mümkün kılan ticari ELISA İnsan Lipokalin-2/NGAL kiti (Biovendor Research and Diagnostic Products, Tumova Czech Republic) kullanılarak tam otomatik ALISEI ELISA cihazında (Seac, Radim, Spa, Italy) gerçekleştirildi. Testte standartlar, kalite kontrol örnekleri ve hasta örnekleri poliklonal anti-insan Lipokalin-2 antikoları ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. 60 dakikalık inkübasyondan sonra kuyucuklar yıkandı ve biyotin işaretli poliklonal anti-insan Lipokalin-2 antikoları ortama ilave edildi. (Bu antikolar 60 dakikalık inkübasyon sırasında kuyucuklarda antikolara bağlanmış olan Lipokalin-2 moleküllerine bağlanmaktadır). Tekrarlayan yıkama işleminin ardından ortama streptavidin –HRP konjüгат ilave edildi. 30 dakikalık inkübasyonun ardından kuyucuklar yıkandı ve ortama TMB (tetrametilbenzidin) substrat ilave edildi. Reaksiyon ortama ilave edilen asidik solüsyonla durduruldu.

Oluşan sarı renk spektrofotometrik olarak 450 nm’de okundu. (Elde edilen absorbanslar Lipokalin-2 konsantrasyonları ile doğru orantılıdır). Standart eğri, standartların konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerlerinin grafiklenmesiyle oluşturuldu. Örneklerdeki Lipokalin-2 konsantrasyonları bu standart eğriden belirlendi. Serum ve idrar örnekleri orjinal prosedürde önerildiği gibi sırasıyla 30x (5 mikrolitre serum örneği, 145 mikrolitre dilüsyon tamponu) ve 10x (15 mikrolitre idrar örneği 135 mikrolitre dilüsyon tamponu) olacak şekilde dilüe edilerek çalışıldı. Elde edilen sonuçlar dilüsyon faktörleriyle çarpıldı. İdrar ve serum NGAL düzeyleri ng/ml olacak şekilde ifade edildi.

İdrar Cr ölçümleri Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı’nda Olympus marka AU 400 model (Japonya) cihazında orijinal Olympus kitleri ile gerçekleştirildi ve sonuçlar mg/ml olarak ifade edildi. Daha sonra idrar NGAL/idrar Cr düzeyleri hesaplandı ve ng/mg olarak ifade edildi.

Çalışmada kullanılan kit için ticari firma tarafından 207 sağlıklı denek üzerinde yapılan çalışmada serum NGAL için referans aralığı 19,99-148,94 ng/ml, ortalama değer $65,97 \pm 2,903$ ng/ml olarak verilmiş olup yaş ve cinsiyete göre değişkenlik Tablo 5’de gösterilmiştir. Bununla birlikte çalışma sonuçlarının yorumlanmasında , literatürde pediatrik yaş grubunda yapılmış olan çalışmalar da göz önünde tutulmuştur.

Tablo 5. Referans Serum NGAL düzeyleri (ng/ml)

Cinsiyet	Yaş	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortanca
Erkek	13-18	43,40	23,299	17,4	87,0	39,9
	19-49	59,32	29,670	18,6	142,2	53,4
	50-86	62,49	33,389	14,4	169,2	53,4
Kadın	6-17	61,30	34,221	21,0	114,6	66,5
	24-50	75,29	33,957	13,8	145,2	67,8
	51-84	64,86	46,513	21,6	27,6	51,0

Serum Sistatin C düzeyleri için katkısız düz tüpe alınan 2'şer cc kan örnekleri santrifüj edilerek serum kısmı çalışma gününe kadar -85°C de saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözüldükten sonra tekrar santrifüj edilerek hiçbir fibrin partikülü yada kalıntısı içermemesi sağlandı. Elde edilen serumlar Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıd Devlet Hastanesi Seroloji Laboratuvarı'nda Siemens marka BN II (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH Marburg/Germany) model nefelometre cihazında , İnsan Sistatin C 'sine spesifik antikorlarla kaplı polistiren partiküllerinin , İnsan sistatin C'si içeren örneklerle karıştırılmasıyla agrege olması prensibiyle çalışan Siemens N latex Cystatin C (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH Marburg/Germany) kiti kullanılarak nefelometrik yöntemle çalışıldı. Çalışmaya başlarken BNII cihazında Siemens N Protein Standart UY kullanılarak referans eğrileri çok noktalı kalibrasyon ile oluşturuldu. Referans eğrilerinin güvenilirliği N Cystatin C Control level 1 ve level 2 kullanılarak test edildi. Ardından örnekler BNII cihazı tarafından 1:100 oranında otomatik olarak dilue edilerek çalışıldı ve analizör tarafından otomatik olarak değerlendirilen sonuçlar mg/L olarak alındı. Çalışmada kullanılan reaktif için Siemens tarafından yapılan referans aralığı çalışmasında; böbrek hastalığı hikayesine sahip olmayan ve görünüşte sağlıklı deneklerden oluşan , yaşları 1 ila 78 arasında değişen 194 erkek

ve 219 kadından elde edilen toplam 413 örnek çalışılarak parametrik olmayacak şekilde hesaplanan serum Sistatin C referans aralığı 0.53-0.95 mg/L olarak verilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya ortanca (minimum - maksimum) olarak, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve " % " olarak gösterildi.

Bağımsız gruplar arasında ortalamalar yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı, bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile, bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortancalar yönünden farkın önemliliği ise bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Friedman Testi ile değerlendirildi. Friedman Test İstatistiği sonucunun önemli bulunması halinde ise anlamlı farka neden olan izlem zamanlarını belirlemek amacıyla Wilcoxon İşaret Testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık Testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın rho katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak incelendi. KMN

varlığını öngörmeye KMV (cc/kg) ve bazal nefrotoksisite belirteçlerinin etkili olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde KMV (cc/kg) ve bazal nefrotoksisite belirteçlerine ilişkin en iyi kesim noktası Youden İndeksi kullanılarak saptandı. Ayrıca, bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler hesaplandı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Şubat 2008-Eylül 2008 tarihleri arasında G.Ü.T.F. Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda ayaktan takip edilen ve tanısal amaçlı kateter anjiyografi yapılan ardışık 46 hasta ve 13 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 59 olgu dahil edilmiştir.

4.1. Kontrol ve Hasta Grupları' nın Demografik Özellikleri

Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Kontrol grubu (Grup 1) 13 sağlıklı olgudan, hasta grubu [Grup (2+3)] 46 hastadan oluşmaktadır. 46 hastanın 16'sında KMN gelişmiştir. KMN gelişme oranı 16/46 (%34,7) olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ve hasta grubu arasında demografik özellikler (yaş, cinsiyet, kilo, boy, VYA) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Grup 2 ve Grup 3 arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6. Demografik Veriler [n^1 (%) ve ortanca² (sonuç aralığı)]

Değişkenler	Grup 1 (n=13)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=16)	p ^a	Grup (2+3) (n=46)	p ^b	p ^c
Yaş (ay) ²	72 (9-156)	54 (3-192)	24 (2-192)	0,189	37,5 (2-192)	0,528	0,169
Cinsiyet ¹							
Kız n (%)	7 (%53,8)	16 (%53,3)	12 (%75,0)	0,327	28 (%60,9)	0,649	0,152
Erkek n (%)	6 (%46,2)	14 (%46,7)	4 (%25,0)		18 (%39,1)		
Vücut ağırlığı ² (kg)	18 (10-67)	18,2 (5-63)	11,2 (3-54)	0,138	14,5 (3-63)	0,341	0,228
Boy ² (cm)	110 (74-164)	109 (54-169)	83,5 (49-162)	0,089	95 (49-169)	0,284	0,088
VYA ² (m ²)	0,7(0,32-1,75)	0,75 (0,26-1,72)	0,50 (0,21-1,53)	0,189	0,61 (0,21-1,72)	0,442	0,167

a. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında yapılan karşılaştırmalar

b. Grup 1 ve Grup (2+3) arasında yapılan karşılaştırmalar

c. Grup 2 ve Grup 3 arasında yapılan karşılaştırmalar

4.2. Hasta Grubu'nun Tanısal Özellikleri

Hasta grubu'nun tanısal özellikleri Tablo 7'de verilmiş olup, Grup 2 ve Grup 3 arasında tanı dağılımları açısından klinik olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Kateter anjiyografi işlemi esnasında kaydedilen nefrogramlarda, hiçbir hastada renal yapısal anomali gözlenmemiştir.

4.3. Kontrol ve Hasta Grupları'nın Bazal Klinik ve Laboratuvar Değerleri

Kontrol ve hasta gruplarının bazal klinik ve laboratuvar değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Kontrol ve hasta grubu arasında; SKB, DKB, idrar dansitesi, bazal serum Cr, bazal GFH, bazal serum sistatin C, bazal idrar NGAL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bazal serum NGAL düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Bazal idrar NGAL/idrar Cr oranı ise, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Gruplar (Grup 1, Grup 2, Grup 3) arasında yapılan karşılaştırmada; SKB, DKB, bazal GFH, bazal serum sistatin C, bazal idrar NGAL ve idrar NGAL/idrar Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Grup 3'de idrar dansitesi, Grup 1 ve Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Grup 3'de bazal serum Cr ve bazal serum NGAL düzeyleri, Grup 1 ve Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

Tablo 7. Hasta Grubu’nun Tanısal Özellikleri

TANILAR	Grup 2 (n)	Grup 3 (n)	Toplam(n)
AD	1	1	2
AD+AY+HİPERKOLESTEROLEMİ	1	0	1
AD+PFO	0	1	1
AD+PS	0	1	1
AK	3	0	3
AK+AD	1	0	1
ASD+PH+TAPVD	1	0	1
ASD+PS	0	2	2
ASD+TY	1	0	1
ASD+VSD+AK	0	1	1
ASD+VSD+BDT+PS+AV DİSKORDANS+ VA DİSKORDANS	0	1	1
DİLATE KMP	1	0	1
HİPERLİPİDEMİ	1	0	1
OPERE TOF+PS+AY+PY+AV BLOK	1	0	1
OPERE VSD+PH	0	1	1
PDA	5	1	6
PDA+ASD+TY+PH	1	0	1
PH+ASD+PVO	0	1	1
PH+PS	1	0	1
PS	0	1	1
PS+ASD	1	0	1
SİTUS İNVERSUS TOTALİS +VSD+PS+ ÇÇSV+VENÖZ DÖNÜŞ ANOMALİSİ	1	0	1
SOL SUBKLAVİYEN ARTER+ AV MALFORMASYON?	1	0	1
SVDA	1	0	1
TOF	1	1	2
TOF+PVDA	0	1	1
VSD	3	1	4
VSD+TY+PH	0	1	1
VSD+ASD+PDA+PH	1	0	1
VSD+AY	1	0	1
VSD+PH	1	0	1
VSD+PS+PY	0	1	1
VSD+PVDA+PH	1	0	1
TOPLAM	30	16	46

AD: Aort darlığı

AK: Aort koarktasyonu

ASD: Atrial septal defekt

AV: Atrio-ventriküler

AY: Aort yetmezliği

BDT: Büyük damarların
transpozisyonu

ÇÇSV: Çift çıkımlı sağ ventrikül

KMP: Kardiyomyopati

PS: Pulmoner darlık

PVDA: Pulmoner venöz dönüş anomalisi

PVO: Pulmoner venöz obstrüksiyon

PY: Pulmoner yetmezlik

SVDA: Sistemik venöz dönüş anomalisi

TAPVD: Total anormal pulmoner
venöz dönüş anomalisi

TOF: Fallot tetralojisi

TY: Triküspid yetmezlik

PDA: Patent ductus arteriosus

PFO: Patent foramen ovale

PH: Pulmoner hipertansiyon

VA: Ventrikulo-arteriyel

VSD: Ventriküler septal defekt

Tablo 8. Bazal Laboratuvar Sonuçları [ortalama¹±SD ve ortanca²(sonuç aralığı)]

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p ^a	Grup (2 + 3)	p ^b
SKB ² (mmHg)	90 (70-110)	95 (60-140)	90 (70-110)	0,151	92,5 (60-140)	0,267
DKB ² (mmHg)	50 (40-70)	60 (40-80)	50 (40-70)	0,209	60 (40-80)	0,553
İdrar Dansitesi ²	1010 (1005-1020) ^e	1010 (1000-1025) ^d	1025 (1010-1035) ^{c,d}	<0,001	1010 (1000-1035)	0,431
Bazal Serum Cr ² (mg/dl)	0,48 (0,36-0,72) ^e	0,45 (0,32-0,79) ^d	0,38 (0,31-0,67) ^{c,d}	0,006	0,45 (0,31-0,79)	0,170
Bazal GFHs ¹ (ml/dk/1,73m ²)	113,5±25,2	121,9±36,4	116,4±36,1	0,733	120,0±35,9	0,548
Bazal Serum Sistolik C ² (mg/L)	0,55 (0,4-0,8)	0,54 (0,3-1,1)	0,58 (0,3-0,8)	0,992	0,56 (0,3-1,1)	0,934
Bazal Serum NGAL ² (ng/ml)	35,1 (18,3-90,3) ^e	26,4 (1,9-226,5) ^e	16,2 (5,3-40,8) ^{c,e}	0,003	22,0 (1,9-226,5)	0,023
Bazal İdrar NGAL ² (ng/ml)	1,8 (0,6-16,4)	4,1 (0,6-67,1)	5,1 (0,6-64,1)	0,299	4,5 (0,6-67,1)	0,120
Bazal İdrar NGAL/İdrar Cr ² (ng/mg)	3,2 (0,8-49,8) ^{f,g}	5,6 (1,2-476,2) ^f	13,9 (1,3-62,6) ^g	0,044	8,9 (1,2-476,2)	0,024

- a. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında yapılan karşılaştırmalar
b. Grup 1 ve Grup (2+3) arasında yapılan karşılaştırmalar
c. Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001)
d. Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001)
e. Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.003)
f. Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.032)
g. Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.003)

4.4. KMN Tanımı'nın Sağlandığı Saatler ve Serum Cr Düzeyinin Pik Yaptığı Saatler

KMN tanımının sağlandığı saatler ve serum Cr düzeyinin pik yaptığı saatler Tablo 9'da gösterilmiştir. KMN tanımını sağlayan grup olan Grup 3'de Cr yüksekliklerine bakıldığında; vakaların % 62,4 'ü ilk 4 saatte, %18,8 'i 24.saatte, %18,8'i 48.saatte KMN tanımına uymuştur. 4.saatte KMN tanımını sağlayan olgularda Cr piki; %50'sinde ilk 4 saatte, %20'sinde 24.saatte, %30'unda 48.saatte olmuştur. 24. ve 48. saatlerde KMN tanımını sağlayan olgularda ise aynı saatlerde Cr piki gerçekleşmiştir.

Tablo 9. KMN Tanımı'nın Sağlandığı Zamana Göre Serum Cr Düzeyinin Pik Yaptığı Saatler

		Serum Cr Pik Zamanı		
KMN Tanımı'nın Sağlandığı Zaman	Toplam	4.Saat	24.Saat	48.Saat
4.Saat	10 (%62,4)	5 (%50)	2 (%20)	3 (%30)
24.Saat	3 (%18,8)	-	3 (%100)	-
48.Saat	3 (%18,8)	-	-	3 (%100)

4.5. Hasta Grupları Arasında KMN Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Hasta grupları arasında KMN risk faktörleri Tablo 10'da karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında; ilaç kullanımı, siyanoz varlığı, Hb, Hct düzeyleri, KMV, KMV(cc/kg), floroskopi süresi, serum bazal BUN, serum bazal BUN/Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Grup 3'de EF değerleri, Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 10. Hasta Grupları Arasında KMN Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması
[n¹ (%), ortalama²±SD ve ortanca³ (sonuç aralığı)]

Değişkenler	Grup 2	Grup 3	P
İlaç Kullanımı ¹	4 (%13,3)	2 (%12,5)	1,000
Siyanoz ¹	4 (%13,3)	5 (%31,3)	0,241
Anemi ¹	7 (%23,3)	7 (%43,8)	0,189
Hemoglobin ² (gr/dl)	12,3±1,2	12,2±1,8	0,771
Hematokrit ² (%)	36,7±3,4	36,6±4,3	0,991
EF ³	69,5 (25-81)	72 (62-85)	0,036
KMV ³ (cc)	57,5 (20-165)	58 (10-153)	0,908
KMV ² (cc/kg)	3,7±2,0	5,0±2,3	0,051
Floroskopi Süresi ² (dk)	15,2±9,7	16,0±7,9	0,785
Serum BUN ³ (mg/dl)	12 (5-24)	11,5 (7-17)	0,370
Serum BUN/Bazal Cr ²	26,0±6,9	29,1±9,1	0,208

4.6. Hasta Grupları'nın Kendi İçinde Alınma Saatlerine göre Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Karşılaştırılması

Hasta gruplarının kendi içinde alınma saatlerine göre nefrotoksisite belirteçlerinin düzeyleri Tablo 11'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. *Grup 2'de* 48 saatlik izlem boyunca; serum Cr, serum Sistatin C, idrar NGAL, idrar NGAL/idrar Cr düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. *Grup 2'de* 4.saatteki serum NGAL düzeyleri, 24. ve 48. saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. *Grup 3'de* serum NGAL, idrar NGAL ve idrar NGAL/idrar Cr düzeyleri ile bazal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. *Grup 3'de* 4, 24 ve 48.saatlerdeki serum Cr ve serum Sistatin C düzeyleri bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur

Hasta grubunda [Grup (2+ 3)]; 4, 24 ve 48. saatlerdeki serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/idrara Cr düzeyleri ile bazal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Hasta grubunda [Grup (2+ 3)]; 4, 24 ve 48. saatlerdeki serum Cr ve serum Sistatin C düzeyleri düzeyleri bazal değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum Cr, serum Sistatin C, serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/idrara Cr düzeylerinin hasta gruplarında zamana göre değişim grafikleri Şekil 2, 3, 4, 5, 6'da gösterilmiştir.

4.7. Hasta Grupları Arasında Alınma Saatlerine Göre Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Karşılaştırılması

Hasta grupları arasında alınma saatlerine göre nefrotoksisite belirteçleri Tablo 11'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Grup 2 ve Grup 3 arasında zamana göre *serum Cr düzeyleri* karşılaştırıldığında; Grup 3'de bazal serum Cr düzeyi Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş olmakla birlikte iki grup arasında 4, 24 ve 48. saatlerdeki düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Grup 2 ve Grup 3 arasında zamana göre *Sistatin C* düzeyleri arasında 0, 4, 24 ve 48. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Grup 2 ve Grup 3 arasında zamana göre *serum NGAL* düzeyleri karşılaştırıldığında; Grup 3'de bazal serum NGAL düzeyi , Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş olmakla birlikte 2 grup arasında 4, 24 ve 48.saatlerdeki düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Grup 2 ve Grup 3 arasında zamana göre *idrar NGAL* ve *idrar NGAL/idrar Cr* düzeyleri arasında 0, 4, 24 ve 48.saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

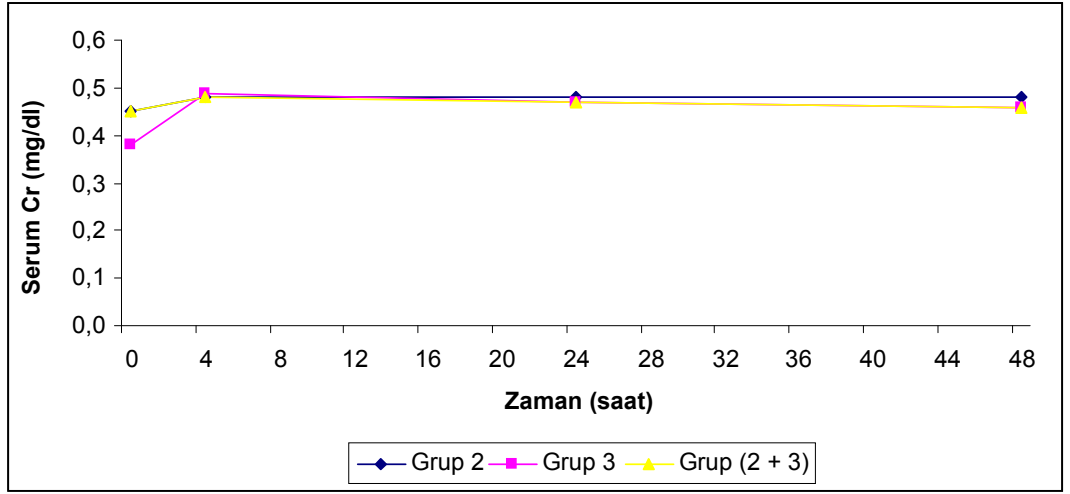
Tablo 11. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre Nefrotoksisite Belirteçleri [ortanca(sonuç aralığı)]

Değişkenler	Grup 2	Grup 3	p ^a	Grup (2+3)
Serum Cr (mg/dl)				
0.Saat	0,45 (0,32-0,79)	0,38 (0,31-0,67)	0,004	0,45 (0,31-0,79)
4.Saat	0,48 (0,34-0,79)	0,49 (0,31-0,73) ^c	0,917	0,48 (0,31-0,79) ^c
24.Saat	0,48 (0,35-0,83)	0,47 (0,34-0,83) ^c	0,548	0,47 (0,34-0,83) ^c
48.Saat	0,47 (0,35-0,77)	0,46 (0,36-0,94) ^c	0,729	0,46 (0,35-0,94) ^d
p ^b	0,180	<0,001		<0,001
Serum Sistatin C (mg/L)				
0.Saat	0,54 (0,3-1,1)	0,58 (0,3-0,8)	0,963	0,56 (0,3-1,1)
4.Saat	0,61 (0,3-0,9)	0,64 (0,5-0,97) ^d	0,253	0,62 (0,3-0,97) ^c
24.Saat	0,58 (0,3-1,0)	0,62 (0,4-0,9) ^c	0,134	0,61 (0,3-1,0) ^d
48.Saat	0,62 (0,33-0,99)	0,65 (0,3-0,9) ^d	0,541	0,62 (0,3-0,99) ^c
p ^b	0,055	<0,001		<0,001
Serum NGAL (ng/ml)				
0.Saat	26,4 (1,9-226,5)	16,2 (5,3-40,8)	0,012	22,0 (1,9-226,5)
4.Saat	36,6 (4,4-214,2)	28,9 (3,6-153)	0,122	33,3 (3,6-214,2) ^g
24.Saat	24,4 (1,7-195) ^e	24 (5,8-48,6)	0,289	24,4 (1,7-195) ^h
48.Saat	27,6 (4,7-91,2) ^f	22,5 (2,3-41,1)	0,094	25,6 (2,3-91,2) ^e
p ^b	0,009	0,068		0,002

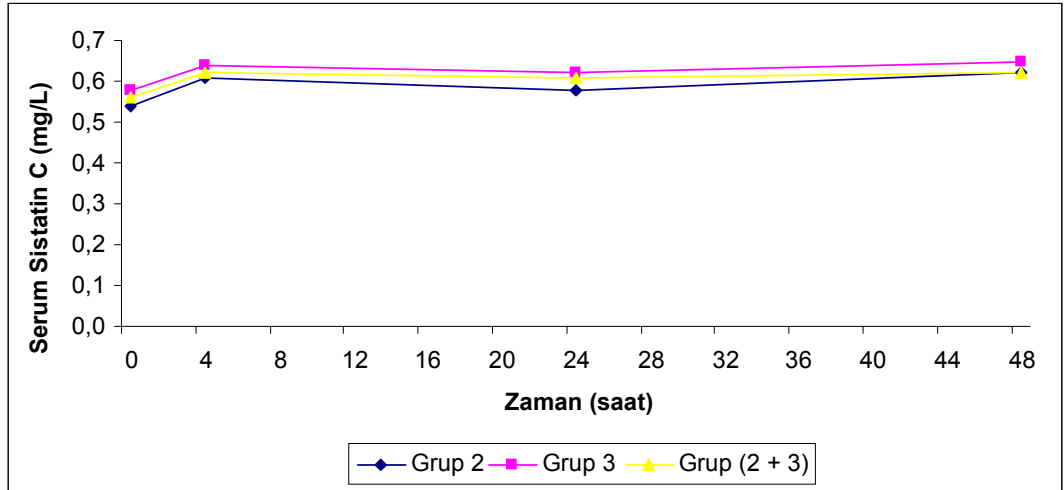
Tablo 11. (Devamı)

Değişkenler	Grup 2	Grup 3	p ^a	Grup (2+3)
İdrar NGAL (ng/ml)				
<i>0.Saat</i>	4,1 (0,6-67,1)	5,1 (0,6-64,1)	0,972	4,5 (0,6-67,1)
<i>4-8. Saat</i>	2,2 (0,6-27,4)	2,3 (0,6-104,6)	0,872	2,2 (0,6-104,6)
<i>48.Saat</i>	2,8 (0,6-74,5)	6,3 (0,5-56,6)	0,076	3,3 (0,5-74,5)
p^b	0,185	0,174		0,220
İdrar NGAL/İdrar Cr (ng/mg)				
<i>0.Saat</i>	5,6 (1,2-476,2)	13,9 (1,3-62,6)	0,258	8,9 (1,2-476,2)
<i>4-8. Saat</i>	8,2 (0,8-850)	20 (1,5-271)	0,333	10,3 (0,8-850)
<i>48.Saat</i>	5,5 (0,8-122,7)	18,9 (1,3-420)	0,106	5,8 (0,8-420)
p^b	0,301	0,829		0,290

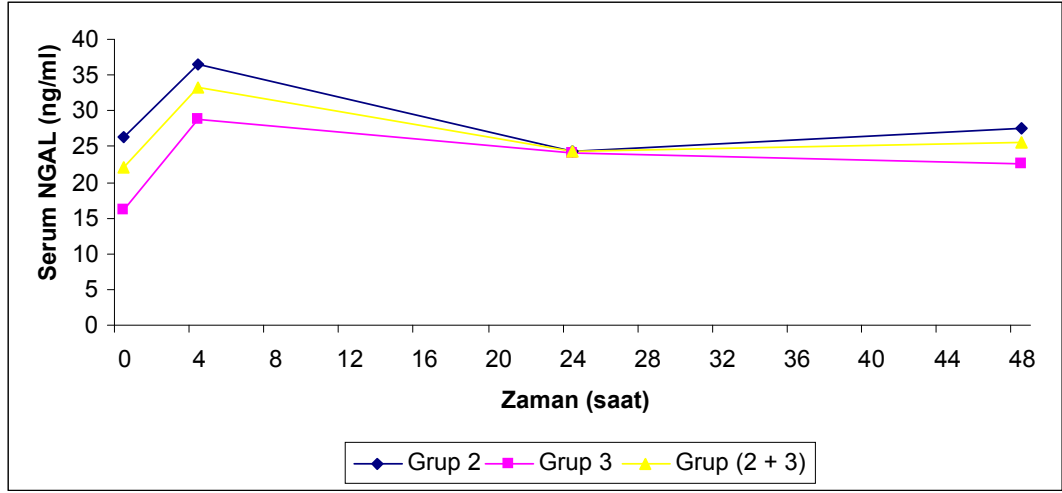
- a. Grup 2 ile Grup 3 arasında yapılan karşılaştırmalar
- b. Grup içi karşılaştırmalar
- c. 0.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001)
- d. 0.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01)
- e. 4.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01)
- f. 4.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)
- g. 0.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)
- h. 4.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001)



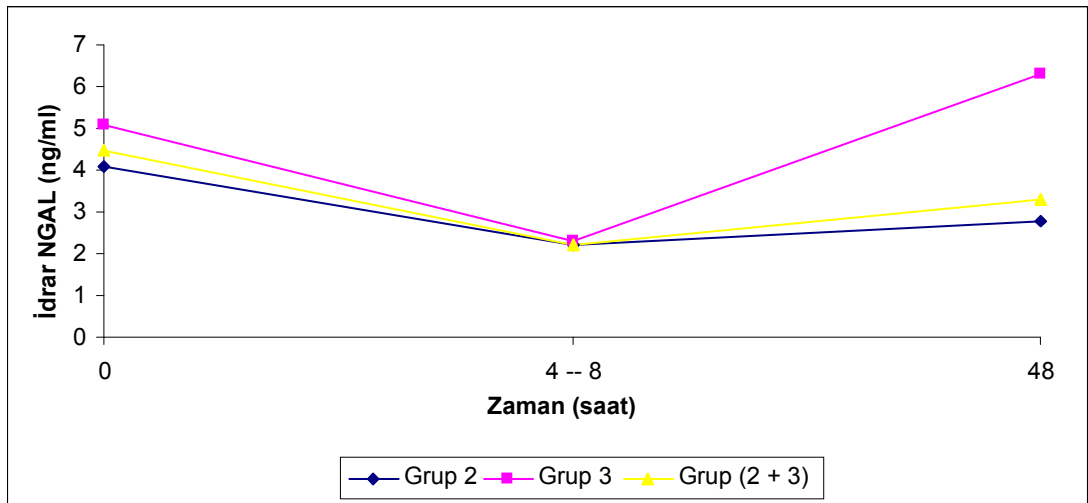
Şekil 2. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre Serum Cr Düzeyleri



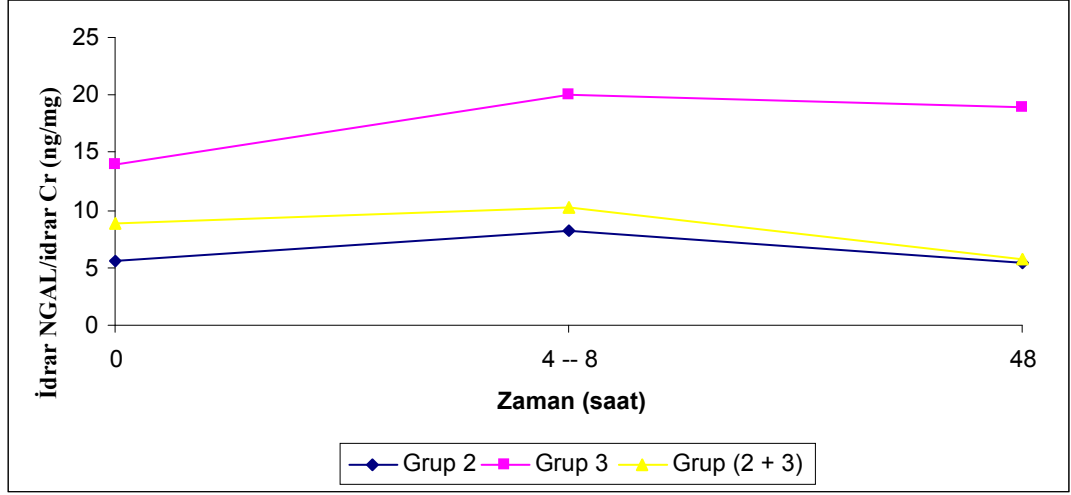
Şekil 3. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre Serum Sistatin C düzeyleri



Şekil 4. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre Serum NGAL Düzeyleri



Şekil 5. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre İdrar NGAL Düzeyleri



Şekil 6. Grup 2, Grup 3 ve Tüm Vakalarda Zamana Göre İdrar NGAL / İdrar Cr Düzeyleri

4.8. Hasta Grupları İçerisinde Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Saatlere Göre Birbiriyle Korelasyonu

Hasta grupları içerisinde ve hasta grubunun tümünde nefrotoksisite belirteçlerinin saatlere göre birbiriyle korelasyonu Tablo 12, 13, 14, 15'de gösterilmiştir.

0.saat'te; Grup 2'de serum NGAL ile idrar NGAL ve idrar NGAL/idrar Cr düzeyleri arasında, Grup 3'de serum NGAL ve idrar NGAL/idrar Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Grup (2+3)'de serum Cr ile serum NGAL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

4.saat, 4-8.saat, 24.saat'lerde; nefrotoksisite belirteçleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

48.saat'te; Grup 2'de ve Grup 2+Grup 3'de serum Sistatin C ile idrar NGAL/idrar Cr düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tüm saatler boyunca birbiriyle korelasyon gösteren herhangi iki parametrenin olmadığı görülmüştür.

Tablo 12. Hasta Grupları İçerisinde 0.Saatteki Nefrotoksisite Belirteçlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	Serum Cr		Serum Sistatin C		Serum NGAL		İdrar NGAL	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	P
Grup 2								
<i>Serum Cr</i>	1,000	-						
<i>Serum Sistatin C</i>	0,194	0,305	1,000	-				
<i>Serum NGAL</i>	0,246	0,190	0,354	0,055	1,000	-		
<i>İdrar NGAL</i>	-0,395	0,031	0,083	0,664	0,125	0,511	1,000	-
<i>İdrar NGAL/İdrar Cr</i>	-0,481	0,007	0,142	0,455	-0,104	0,584	0,789	<0,001
Grup 3								
<i>Serum Cr</i>	1,000	-						
<i>Serum Sistatin C</i>	-0,207	0,442	1,000	-				
<i>Serum NGAL</i>	0,186	0,491	-0,105	0,700	1,000	-		
<i>İdrar NGAL</i>	0,172	0,523	-0,181	0,502	0,474	0,064	1,000	-
<i>İdrar NGAL/İdrar Cr</i>	0,144	0,594	-0,056	0,837	0,594	0,015	0,768	<0,001
Grup (2 + 3)								
<i>Serum Cr</i>	1,000	-						
<i>Serum Sistatin C</i>	0,037	0,808	1,000	-				
<i>Serum NGAL</i>	0,367	0,012	0,204	0,175	1,000	-		
<i>İdrar NGAL</i>	-0,118	0,436	0,001	0,995	0,212	0,157	1,000	-
<i>İdrar NGAL/İdrar Cr</i>	-0,280	0,059	0,076	0,615	0,007	0,966	0,793	<0,001

Tablo 13. Hasta Grupları İçerisinde 4. ve 4-8. Saatlerdeki Nefrotoksisite Belirteçlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	Serum Cr		Serum Sistatin C		Serum NGAL		İdrar NGAL	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Grup 2								
<i>Serum Cr</i>	1,000	-						
<i>Serum Sistatin C</i>	0,094	0,621	1,000	-				
<i>Serum NGAL</i>	0,124	0,513	0,132	0,486	1,000	-		
<i>İdrar NGAL</i>	0,122	0,522	0,167	0,378	0,090	0,635	1,000	-
<i>İdrar NGAL/İdrar Cr</i>	-0,020	0,915	0,343	0,063	0,204	0,280	0,835	<0,001
Grup 3								
<i>Serum Cr</i>	1,000	-						
<i>Serum Sistatin C</i>	-0,165	0,542	1,000	-				
<i>Serum NGAL</i>	-0,180	0,506	0,100	0,711	1,000	-		
<i>İdrar NGAL</i>	-0,026	0,922	-0,368	0,161	-0,015	0,957	1,000	-
<i>İdrar NGAL/İdrar Cr</i>	-0,056	0,837	-0,016	0,952	-0,168	0,535	0,776	<0,001
Grup (2 + 3)								
<i>Serum Cr</i>	1,000	-						
<i>Serum Sistatin C</i>	0,011	0,940	1,000	-				
<i>Serum NGAL</i>	0,00	0,998	0,104	0,490	1,000	-		
<i>İdrar NGAL</i>	0,059	0,698	-0,024	0,875	0,057	0,707	1,000	-
<i>İdrar NGAL/İdrar Cr</i>	-0,038	0,801	0,218	0,145	0,048	0,751	0,833	<0,001

Tablo 14. Hasta Grupları İçerisinde 24.Saatteki Nefrotoksisite Belirteçlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	Serum Cr		Serum Sistatin C	
	rho	p	rho	p
Grup 2				
<i>Serum Cr</i>	1,000	-		
<i>Serum Sistatin C</i>	0,017	0,928	1,000	-
<i>Serum NGAL</i>	0,107	0,575	0,175	0,355
Grup 3				
<i>Serum Cr</i>	1,000	-		
<i>Serum Sistatin C</i>	0,282	0,289	1,000	-
<i>Serum NGAL</i>	-0,062	0,819	-0,334	0,206
Grup (2 + 3)				
<i>Serum Cr</i>	1,000	-		
<i>Serum Sistatin C</i>	0,065	0,668	1,000	-
<i>Serum NGAL</i>	0,066	0,662	0,016	0,918

Tablo 15. Hasta Grupları İçerisinde 48.Saatteki Nefrotoksisite Belirteçlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	Serum Cr		Serum Sistatin C		Serum NGAL		İdrar NGAL	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Grup 2								
<i>Serum Cr</i>	1,000	-						
<i>Serum Sistatin C</i>	-0,022	0,909	1,000	-				
<i>Serum NGAL</i>	0,315	0,090	-0,072	0,706	1,000	-		
<i>İdrar NGAL</i>	0,009	0,962	0,226	0,229	0,148	0,434	1,000	-
<i>İdrar NGAL/İdrar Cr</i>	-0,061	0,747	0,410	0,024	0,257	0,170	0,806	<0,001
Grup 3								
<i>Serum Cr</i>	1,000	-						
<i>Serum Sistatin C</i>	-0,220	0,413	1,000	-				
<i>Serum NGAL</i>	0,228	0,395	-0,405	0,119	1,000	-		
<i>İdrar NGAL</i>	0,008	0,976	0,232	0,388	-0,079	0,770	1,000	-
<i>İdrar NGAL/İdrar Cr</i>	-0,057	0,833	0,461	0,072	-0,435	0,092	0,792	<0,001
Grup (2 + 3)								
<i>Serum Cr</i>	1,000	-						
<i>Serum Sistatin C</i>	-0,063	0,676	1,000	-				
<i>Serum NGAL</i>	0,262	0,078	-0,179	0,235	1,000	-		
<i>İdrar NGAL</i>	-0,017	0,908	0,249	0,096	0,015	0,921	1,000	-
<i>İdrar NGAL/İdrar Cr</i>	-0,073	0,631	0,454	0,002	-0,044	0,773	0,843	<0,001

4.9. Nefrotoksisite Belirteçlerinin KMN Varlığını Belirlemede Tanısal Etkinlikleri

Tablo 11’de Grup 2 ve Grup 3 arasında nefrotoksisite belirteçlerinin 4, 24, ve 48. saatlerdeki değerleri arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığı görülmektedir. Dahası KMN gelişen Grup 3’de KMN gelişmeyen grup olan Grup 2’ye göre bazal serum Cr ve serum NGAL düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunması nedeniyle bu belirteçlerin tanısal etkinliğini belirlemede ROC analizine göre anlamlı sonuç elde edilememiştir (Tablo 16, Şekil 7).

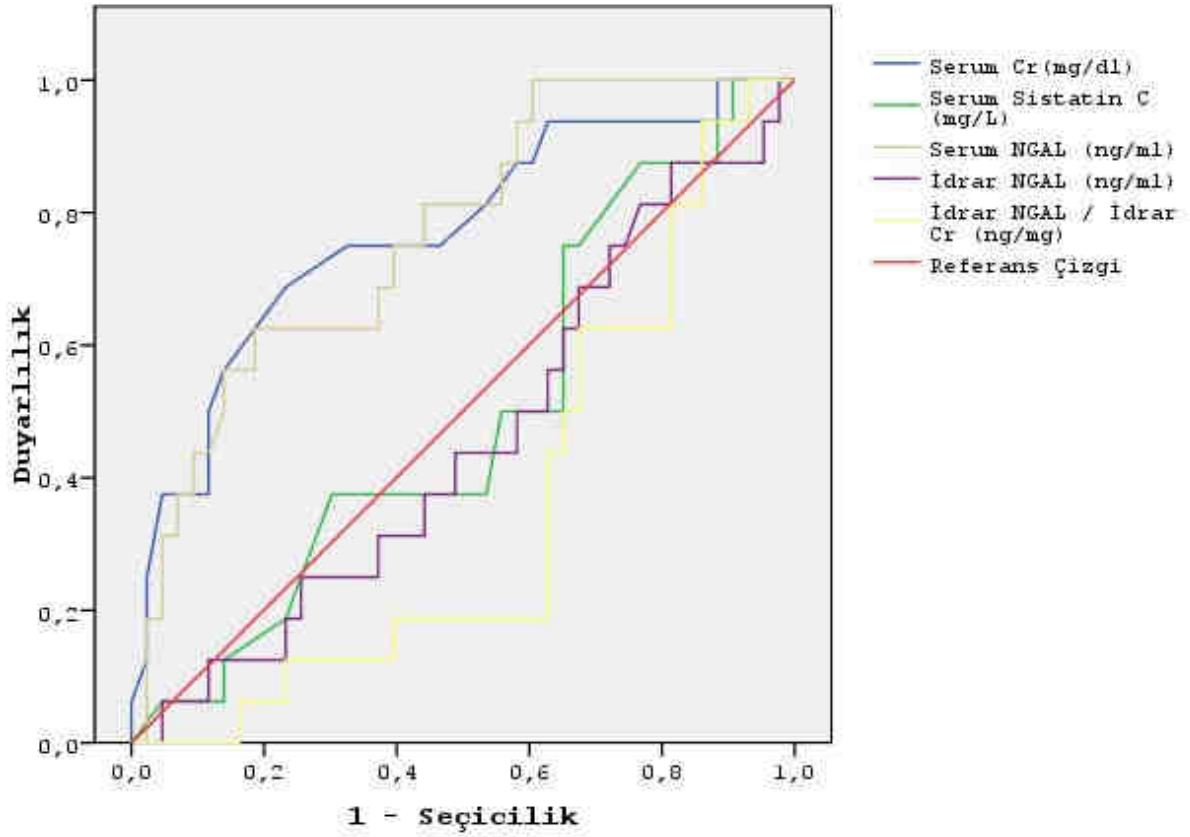
Hatta; KMN varlığını belirlemede ROC analizine göre ilginç olarak , sadece bazal serum NGAL düşüklüğünün (yüksekliğinin değil) anlamlı bir etkisinin olduğu görülmüştür. Serum NGAL’e ait en iyi kesim noktası noktası 17.55 olarak saptanmıştır. Yani bazal serum NGAL düzeyinin 17,55 ng/ml’nin altında olması durumunda KMN’yi belirlemede tanısal etkinliğinin olduğu saptanmıştır. Bu noktaya ait sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %62.5, %81.4, %44.7 ve %56.0 olarak saptanmıştır. Bu durum klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Tablo 16. KMN Varlığını Belirlemede Bazal Nefrotoksisite Belirteçlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları

Değişkenler	EAKA	p	%95 GA
Serum Cr	0,769	0,002	0,626-0,911
Serum Sistatin C	0,505	0,952	0,343-0,668
Serum NGAL	0,767	0,002	0,637-0,897
İdrar NGAL	0,648	0,084	0,485-0,810
İdrar NGAL/İdrar Cr	0,650	0,079	0,503-0,797

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

GA: Güven Aralığı



Şekil 7. KMN Varlığını Belirlemede Bazal Nefrotoksisite Belirteçlerine İlişkin ROC Eğrileri

4.10. Kateter Anjografi İşlemi Sırasında Uygulanan KMV(cc/kg) ve Kateter Anjografi İşlemi Süresi ile Demografik özellikler, İşlem Öncesi Klinik Bulgular ve Saatlere Göre Nefrotoksisite Belirteçleri Arasındaki İlişkiler

Sözkonusu ilişkiler Tablo 17, 18, 19, 20’de gösterilmiştir.

KMV (cc/kg) ile; floroskopi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.373$, $p=0.011$). *KMV(cc/kg) ile;* yaş, ağırlık, boy, VYA, anemi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptanmıştır. *KMV(cc/kg) ile;* erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı aynı yönlü korelasyon saptanmıştır. *KMV(cc/kg) ile;* ilaç kullanımı ve siyanoz

varlığı arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. *KMV(cc/kg) ile; SKB, DKB, Hb, Hct, EF, idrar dansitesi, bazal serum BUN ve bazal serum BUN/Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. *KMV(cc/kg) ile; saatlere göre nefrotoksisite belirteçleri arasındaki korelasyon incelendiğinde bazal serum Cr, 48.saat serum Cr ve 48.saat serum NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ters yönlü korelasyon saptanmıştır.**

Floroskopi süresi ile; demografik özellikler ve SKB, DKB, Hb, Hct, EF, idrar dansitesi, bazal serum BUN ve bazal serum BUN/Cr düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Floroskopi süresi ile; saatlere göre nefrotoksisite belirteçleri arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece bazal serum Sistatin C düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptanmıştır.

Tablo 17. Vaka Grubu İçerisinde KMV (cc/kg) ve floroskopi süresi ile Demografik Özellikler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	KMV (cc/kg)		Floroskopi Süresi (dk)	
	rho	p	rho	p
Yaş (ay)	-0,440	0,002	0,133	0,377
Ağırlık (kg)	-0,488	<0,001	0,106	0,484
Boy (cm)	-0,474	<0,001	0,107	0,479
VYA (m ³)	-0,482	<0,001	0,103	0,496

Tablo 18. Vaka Grubu İçerisinde KMV (cc/kg) ve Floroskopi Süresi ile Bazal Laboratuvar Özellikleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	KMV (cc/kg)		Floroskopi Süresi (dk)	
	rho	p	rho	p
SKB (mmHg)	-0,037	0,805	0,125	0,406
DKB (mmHg)	-0,175	0,246	0,238	0,111
Hemoglobin (gr/dl)	-0,158	0,295	0,084	0,579
Hematokrit (%)	-0,171	0,256	0,160	0,287
EF (%)	0,112	0,458	0,029	0,846
İdrar dansitesi	0,116	0,444	0,000	0,999
Serum BUN (mg/dl)	-0,040	0,794	0,071	0,640
Serum BUN/serum Cr	0,267	0,073	0,087	0,567

Tablo 19. Vaka Grubu İçerisinde Cinsiyet, İlaç Kullanımı, Siyanoz ve Anemiye Göre KMV (cc/kg) ve Floroskopi Süreleri (ortalama±SD)

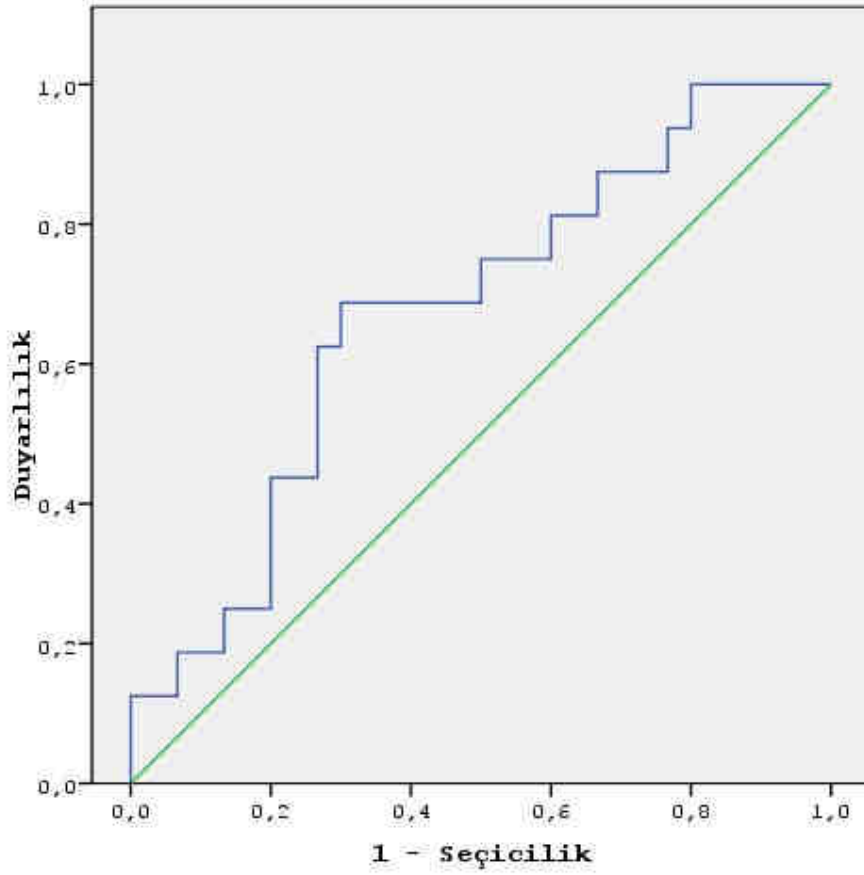
Değişkenler	KMV (cc/kg)	p	Floroskopi Süresi (dk)	p
Cinsiyet		0,031		0,533
<i>Kız</i>	4,7±2,2		16,1±9,0	
<i>Erkek</i>	3,4±1,8		14,4±9,2	
İlaç Kullanımı		0,833		0,514
<i>Yok</i>	4,2±2,1		15,8±9,0	
<i>Var</i>	4,0±2,8		13,2±9,6	
Siyanoz		0,827		0,312
<i>Yok</i>	4,2±2,2		16,1±9,6	
<i>Var</i>	4,3±2,1		12,7±5,4	
Anemi		0,039		0,204
<i>Yok</i>	4,6±2,2		16,6±10,0	
<i>Var</i>	3,2±1,7		12,9±6,5	

Tablo 20. Vaka Grubu İçerisinde KMV (cc/kg) ve Floroskopi Süresi ile Nefrotoksisite Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	KMV (cc/kg)		Floroskopi Süresi (dk)	
	rho	p	rho	p
Serum Cr (mg/dl)				
Bazal	-0,431	0,003	0,083	0,583
4.saat	-0,218	0,146	0,105	0,486
24.saat	-0,171	0,255	-0,006	0,967
48.saat	-0,430	0,003	0,024	0,873
Serum Sistatin C (mg/L)				
Bazal	0,013	0,933	-0,363	0,013
4.saat	0,289	0,051	-0,133	0,377
24.saat	0,210	0,162	-0,146	0,334
48.saat	0,104	0,492	-0,243	0,104
Serum NGAL (ng/ml)				
Bazal	-0,255	0,088	-0,027	0,860
4.saat	0,139	0,356	0,102	0,502
24.saat	-0,068	0,655	0,000	0,999
48.saat	-0,318	0,032	-0,062	0,682
İdrar NGAL (ng/ml)				
Bazal	-0,024	0,875	-0,156	0,300
4-8.saat İdrar NGAL	0,106	0,484	0,108	0,474
48.saat İdrar NGAL	0,146	0,333	-0,094	0,533
İdrar NGAL/İdrar Cr (ng/mg)				
Bazal	0,150	0,318	-0,060	0,692
4-8.saat	0,399	0,006	0,161	0,284
48.saat	0,359	0,014	-0,017	0,909

4.11. KMN'yi Belirlemede KMV(cc/kg)'nin Belirleyici Etkisi

KMN gelişen hastaları öngörmeye KMV(cc/kg) düzeyine ait Eğri Altında Kalan Alan 0.673 (%95 Güven Aralığı 0.511-0.835) olarak saptanmıştır. KMV(cc/kg) için en iyi kesim noktası 4,09 olarak saptanmıştır. Bu noktaya ait sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif tahmini değerler sırasıyla; %68,7, %70, %50,6 ve 50,1 olarak saptanmıştır (Şekil 8).



Şekil 8. KMN Varlığını Belirlemede KMV (cc/kg) Düzeyine Ait ROC Eğrisi

4.12. Asiyanotik ve Siyanotik Hasta Grupları Arasında ve Grupların Kendi İçinde Nefrotoksisite Belirteçlerinin Düzeyleri

Hasta grubu asiyanotik (Grup A) ve siyanotik (Grup B) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Grupların kendi içinde ve her iki grup arasında nefrotoksisite belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişkilerin istatistiksel analizleri Tablo 21’de ve her iki grupta belirteçlerin zamana göre değişim grafikleri Şekil 9, 10, 11, 12, 13’de gösterilmiştir.

Hasta grubunda 37 (% 80) asiyanotik, 9 (%20) siyanotik hasta bulunmaktadır. KMN oranı; Grup A’da 11/37 (% 30), Grup B’de 5/9 (% 55) bulunmuştur. (p: 0,241)

Grup A’da *serum Cr* düzeyi; 4, 24 ve 48.saatlerde bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Grup B’de ise; saatlere göre *serum Cr* düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grup A’da *serum Sistatin C* düzeyi; 4, 24 ve 48.saatlerde bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Grup B’de ise; saatlere göre *serum Sistatin C* düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grup A’da *serum NGAL* düzeyi; 24. ve 48. saatlerde, 4.saate göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Grup B’de ise; saatlere göre *serum NGAL* düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hem Grup A, hem de Grup B’de saatlere göre *idrar NGAL* düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hem Grup A, hem de Grup B’de saatlere göre *idrar NGAL/ idrar Cr* düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 21. Asiyantotik ve Siyanotik Hasta Grupları Arasında ve Grupların Kendi İçinde Nefrotoksisite Belirteçlerinin Düzeyleri [ortanca(sonuç aralığı)]

Değişkenler	Grup A (n=37)	Grup B (n=9)	p ^a
Serum Cr (mg/dl)			
0.Saat	0,45 (0,31-0,79)	0,42 (0,34-0,69)	0,892
4.Saat	0,47 (0,31-0,79) ^c	0,51 (0,42-0,59)	0,531
24.Saat	0,47 (0,34-0,83) ^c	0,49 (0,44-0,80)	0,586
48.Saat	0,46 (0,35-0,94) ^d	0,50 (0,43-0,64)	0,217
p ^b	<0,001	0,495	
Serum Sistatin C (mg/L)			
0.Saat	0,56 (0,30-1,10)	0,65 (0,40-1,70)	0,605
4.Saat	0,59 (0,30-0,97) ^e	0,69 (0,43-0,91)	0,152
24.Saat	0,60 (0,30-1,04) ^e	0,64 (0,46-0,92)	0,197
48.Saat	0,62 (0,32-0,99) ^d	0,67 (0,43-0,92)	0,298
p ^b	0,006	0,066	
Serum NGAL (ng/ml)			
0.Saat	23,1 (1,90-226,5)	15,9 (5,3-61,2)	0,429
4.Saat	34,8 (4,4-214,2)	31,8 (3,6-94,2)	1,000
24.Saat	23,7 (1,7-195,0) ^f	33,3 (6,6-51,0)	0,567
48.Saat	24,9 (2,3-91,2) ^g	27,9 (3,2-67,8)	0,957
p ^b	0,013	0,113	
İdrar NGAL (ng/ml)			
0.Saat	5,3 (0,65-67,10)	1,12 (0,62-11,50)	0,031
4-8.saat	2,80 (0,6-104,6)	2,0 (0,6-12,3)	0,103
48.Saat	3,3 (0,5-74,5)	1,81 (0,9-56,6)	1,000
p ^b	0,194	0,264	
İdrar NGAL/İdrar Cr (ng/mg)			
0.Saat	11,19 (1,18-476,19)	3,23 (1,34-47,32)	0,042
4-8.Saat	10,44 (0,79-850,0)	8,81 (3,59-69,33)	0,978
48.Saat	6,03 (0,79-233,18)	5,57 (1,30-420,0)	0,683
p ^b	0,192	0,121	

a. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar b. Grup içi karşılaştırmalar

c. 0.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).

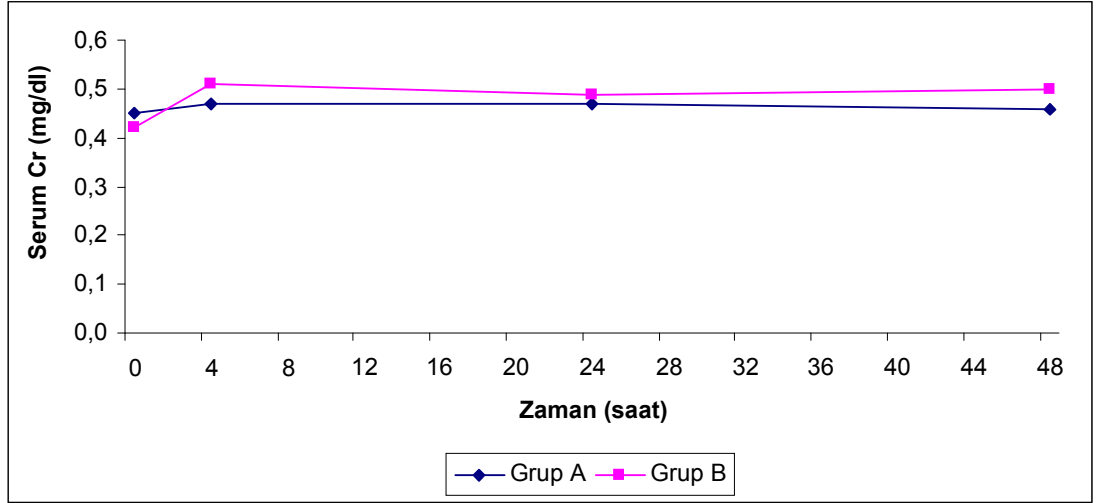
d. 0.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01).

e. 0.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

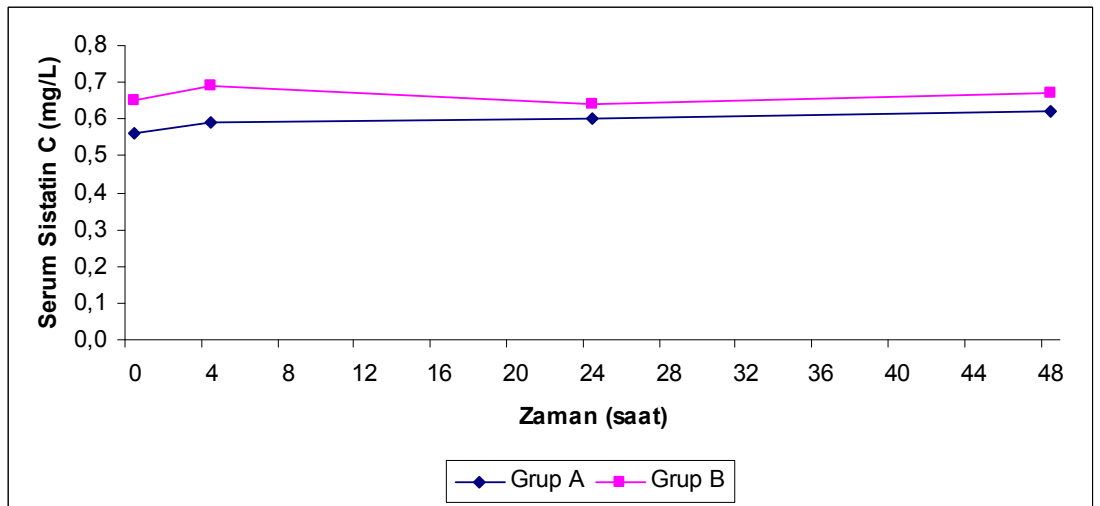
f. 4.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).

g. 4.Saat ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

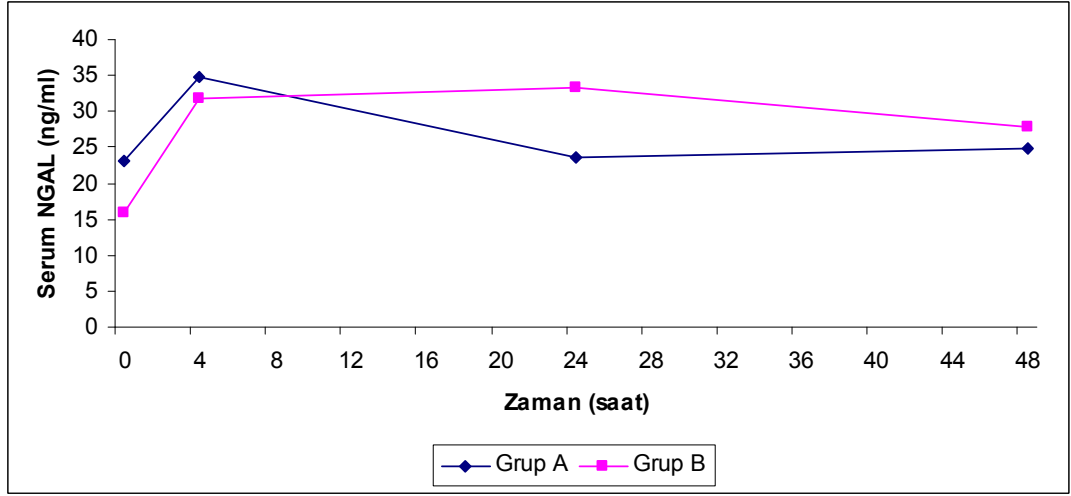
Gruplararası yapılan karşılaştırmada ise; serum Cr, serum Sistatin C, serum NGAL düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır. Bazal İdrar NGAL ve bazal İdrar NGAL/İdrar Cr düzeylerinin Grup B’de Grup A’ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür.



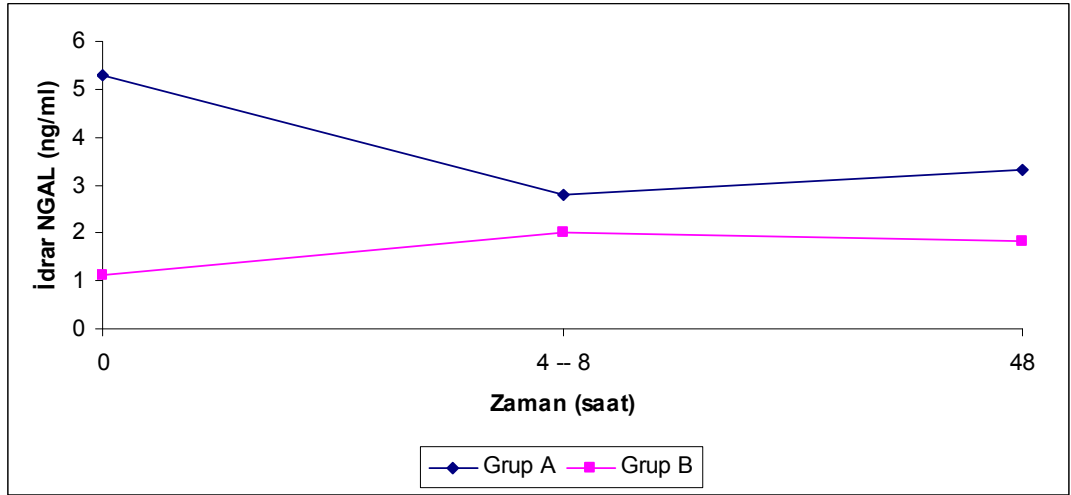
Şekil 9. Grup A ve Grup B’nin Zamana Göre Serum Cr Düzeyleri



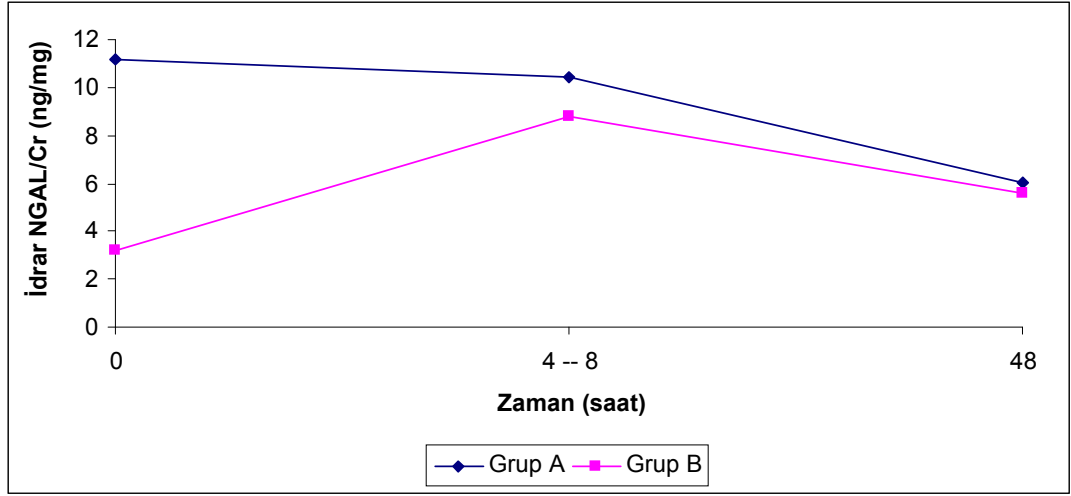
Şekil 10. Grup A ve Grup B’nin Zamana Göre Serum Sistatin C Düzeyleri



Şekil 11. Grup A ve Grup B'nin Zamana Göre Serum NGAL Düzeyleri



Şekil 12. Grup A ve Grup B'nin Zamana Göre İdrar NGAL Düzeyleri



Şekil 13. Grup A ve Grup B'nin Zamana Göre İdrar NGAL / İdrar Cr Düzeyleri

4.13. Tanıma göre KMN oranları

Literatürde KMN, serum Cr düzeyindeki artışa göre tanımlanmıştır. Bu tanım KMNk olarak kabul edildiğinde ve KMN; serum Sistatin C düzeyinde bazal değerlere göre %25 ve üzerinde artış olarak tanımlandığında (KMNs) ; hasta grubunun her 2 tanımı karşılama oranları Tablo 16'da verilmiştir. (Tanımı karşılayanlar; (+), tanımı karşılamayanlar; (-) olarak gösterilmiştir.)

Tablo 22. Serum Cr ve Serum Sistatin C'ye Göre KMN Tanımlarının Dağılımı

KMNk ve KMNs	n (%)
KMNk (+)	16 (34,7)
KMNs (+)	13 (28,2)
KMNk (+) / KMNs (+)	8 (%17,4)
KMNk (+) / KMNs (-)	8 (%17,4)
KMNk (-) / KMNs (+)	5 (%10,9)
KMNk (-) / KMNs (-)	25 (%54,3)

4.14. KMNs'e Göre Oluşturulan Grup 2s, Grup 3s arasında Zamana Göre Nefrotoksisite Belirteçlerinin Karşılaştırılması

KMNs tanımına göre oluşturulan Grup 2 ve Grup 3 arasında zamana göre nefrotoksisite belirteçlerinin düzeyleri Tablo 23'de karşılaştırılmıştır.

KMN geliştiği varsayılan Grup 3'de; Grup 2'ye göre 4, 4-8, 24 ve 48.saatlerdeki nefrotoksisite belirteçleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadığı gibi dahası bazal değerler (0.saat) açısından belirteçlerin Grup 3'de daha düşük olduğu, hatta bazal serum NGAL düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklüğün olduğu tespit edildi. Dolayısıyla hiçbir belirtecin KMNs'i belirlemede ROC analizinde anlamlı etkinliğinin olmadığı saptandı.

4.15. KMNs Varlığı'nı Belirlemede Nefrotoksisite Belirteçleri'nin Tanısal Etkinlikleri

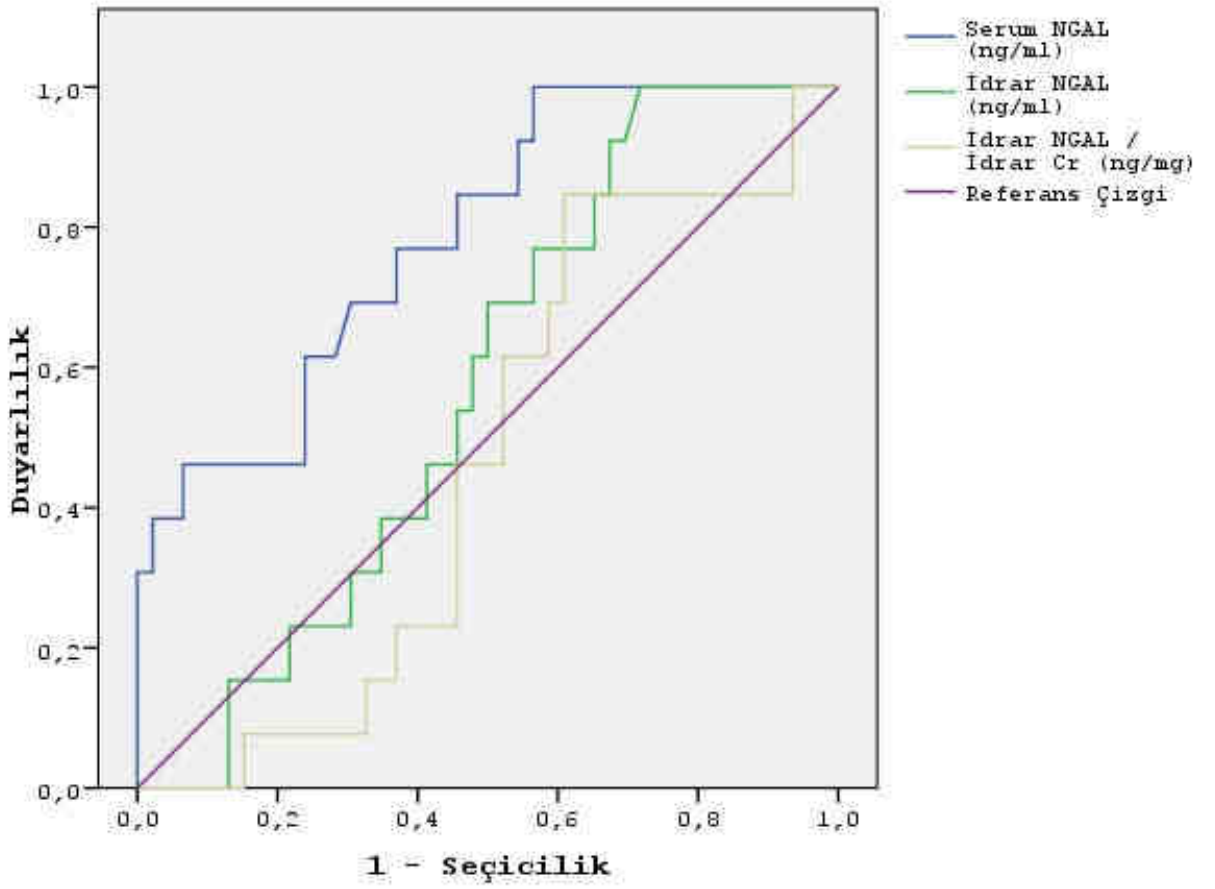
KMNs varlığını belirlemede ROC analizine göre ilginç olarak , sadece bazal serum NGAL düşüklüğünün (yüksekliğinin değil) anlamlı bir etkisinin olduğu görüldü. Serum NGAL'e ait en iyi kesim noktası 33,45 olarak saptandı. Bu noktaya ait sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla %100; %43,5; %71,3; %29,4 olarak saptandı. (Tablo 24, Şekil 14) . Bu durum klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Tablo 23. KMNs’e Göre Oluşturulan Grup 2s, Grup 3s arasında Zamana Göre Nefrotoksisite Belirteçleri [ortanca(sonuç aralığı)]

Değişkenler	Grup 2s	Grup 3s	p
Serum Cr (mg/dl)			
0.Saat	0,46 (0,32-0,79)	0,40 (0,31-0,67)	0,014
4.Saat	0,48 (0,34-0,79)	0,51 (0,31-0,73)	0,874
24.Saat	0,47 (0,35-0,83)	0,48 (0,34-0,83)	0,990
48.Saat	0,47 (0,37-0,77)	0,46 (0,35-0,94)	0,471
Serum Sistatin C (mg/L)			
0.Saat	0,59 (0,3-1,1)	0,51 (0,3-0,8)	0,146
4.Saat	0,62 (0,3-0,9)	0,68 (0,3-0,97)	0,420
24.Saat	0,60(0,3-1,0)	0,66 (0,3-0,9)	0,354
48.Saat	0,62 (0,33-0,99)	0,64 (0,3-0,9)	0,435
Serum NGAL (ng/ml)			
0.Saat	25,2 (10,2-226,5)	17,4 (1,9-33,0)	0,010
4.Saat	35,7 (4,5-214,2)	31,8 (3,6-153)	0,817
24.Saat	26,7 (1,7-195)	21,3 (1,9-40,2)	0,079
48.Saat	27,3 (2,3-91,2)	24,0 (3,2-50,4)	0,341
İdrar NGAL (ng/ml)			
0.Saat	6,7 (0,6-67,1)	2,5 (0,7-10,5)	0,180
4-8. Saat	2,2 (0,6-104,6)	2,1 (0,7-12,3)	0,634
48.Saat	3,3 (0,5-74,5)	3,3 (1,3-15,0)	0,289
İdrar NGAL/İdrar Cr (ng/mg)			
0.Saat	9,2 (1,2-476,2)	8,4 (1,3-62,6)	0,742
4-8. Saat	8,9 (0,8-850)	15,3 (1,5-77,0)	0,817
48.Saat	5,5 (0,8-233,2)	10,4 (3,3-420)	0,110

Tablo 24. KMNs Varlığını Belirlemede Bazal Nefrotoksisite Belirteçlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları

Değişkenler	EAKA	p	%95 GA
Serum NGAL	0,785	0,002	0,652-0,918
İdrar NGAL	0,571	0,437	0,421-0,721
İdrar NGAL/İdrar Cr	0,467	0,717	0,309-0,624



Şekil 14. KMNs Varlığını Belirlemede Bazal Nefrotoksisite Belirteçlerine İlişkin ROC Eğrileri

5.TARTIŞMA

KMN hakkında geniş pediatrik hasta grupları üzerinde yapılan çalışma bulunmamakla birlikte, KMN'nin hastanede edinilmiş ABY vakalarının en yaygın 3. nedeni olduğu, tüm ABY vakalarının %12'sinin KM kullanımına ikincil olduğu (2,19) ve hastanede edinilmiş ABY sonrası ölüm sıralamasında 3. sırada yer aldığı bilinmektedir (9,20). Bununla birlikte, günümüzde herhangi bir komplikasyon gelişmemesi halinde pediatrik kateter anjiyografi hastaları ilk 24-48 saat içinde taburcu edilmekte ve KMN'ye bağlı mortalite ve morbidite öngörülememektedir.

Araştırmamızda, ayaktan takip edilen ve tanısal amaçlı kateter anjiyografi yapılan ardışık hasta grubu, 48 saatlik süre boyunca hem işleme bağlı olası komplikasyonlar hem de KMN gelişimi açısından izlenmiştir. KMN oranı, risk faktörleri ve serum Sistatin C , serum NGAL ve idrar NGAL düzeylerinin KMN'nin erken tanısındaki rolü saptanmaya çalışılmıştır.

KMN tanımında, literatürde henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır. KMN tanımı, serum Cr düzeyindeki artış esas alınarak yapılmaktadır. Bu artışın ortaya çıktığı süre 48 ila 72 saat, Cr düzeyindeki artış ise 0,5mg/dl ila 1 mg/dl veya % 25 ila 50 arasında değişen bir aralıkta tanımlanmaktadır (2,4,5,6)

Literatürde, pediatrik kateter anjiyografi hastalarında işlem sonrası serum Cr takibi yapılan 5 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, hasta grupları 48 saat ile 2 hafta arasında değişen sürelerde takip edilmiştir. Bu çalışmalardan 4'ünde (106, 108,109,110) işlem sonrası Serum Cr düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Buna karşın, Hirsch ve ark. yaptıkları çalışmada, KMN'yi bazal serum

Cr düzeyinde % 50 ve üzerindeki artış olarak tanımlamışlar ve KMN'nin %12 hastada geliştiğini saptamışlardır (140). Çalışmamızda KMN; literatürde en sık kabul gören tanımlama olan , kateter anjiyografi işlemi öncesi alınan serum Cr düzeyindeki ilk 48 saat içinde 0,5mg/dl (44mikromol/L)'den fazla veya bazal değere göre % 25 ve üzerinde artış olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre, hasta grubu 48 saatlik izlem boyunca KMN gelişmeyenler (Grup 2) ve KMN gelişenler (Grup 3) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Hastalardan serum Cr, serum Sistatin C ve serum NGAL düzeyleri için anjiyografi öncesi ve anjiyografi sonrası 4, 24 ve 48. saatlerde ; idrar NGAL ve idrar Cr düzeyleri için anjiyografi öncesi ve anjiyografi sonrası 4.-8. saatlerde ve 48.saatte serum ve idrar örnekleri alınmıştır. 46 olgudan oluşan hasta grubunun 16'sında bazal serum Cr düzeyinde % 25 ve üzerinde artış meydana gelmiştir. KMN gelişme oranı 16/46 (% 34,7) olarak saptanmıştır. KMN tanımı, bazal serum Cr düzeyinde % 50 ve üzerinde artış olarak kabul edildiğinde ise KMN oranı 3/46 (% 6,5) olarak saptanmıştır. Hiçbir hastada bazal serum Cr düzeyinde 0,5mg/dl'den fazla artış saptanmamıştır. Literatürdeki sözkonusu çalışmalarda, vaka gruplarının sayısı 19 ila 98 hasta arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ise, 46 hasta çalışmaya alınmıştır.

ARH; ani ve devam eden böbrek fonksiyonlarındaki azalma olarak tanımlanmaktadır (206). Akut renal hasarın derecesi, RIFLE sınıflandırılmasına göre belirlenmektedir. Çalışmamızda, hastalarımızın hiçbirinde R kriteri (GFH'de % 25'in üzerinde azalma, serum Cr düzeyinin 1,5 kat artması veya idrar çıkımının $< 0,5\text{cc/kg/saat} \times 6\text{saat}$ olması durumu) sağlanmamıştır.

Kontrol grubu, hasta grubunun bazal laboratuvar değerlerinin sağlıklı çocuklardan alınan ölçümlerle karşılaştırılması amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler olan yaş, cinsiyet, kilo, boy, VYA açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde benzerlik olduğu görülmüştür. Hasta grubunda serum NGAL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük; bazal idrar NGAL/idrar Cr düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Fakat bazal serum Cr, bazal GFH, bazal Sistatin C ve bazal idrar NGAL düzeyleri, SKB, DKB, idrar dansitesi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KMN gelişen vakalarda her ne kadar literatürde non-oligurik böbrek yetersizliği ve diyaliz gerektiren nefropatiye kadar değişen ARH riskinin olduğu saptanmış olsa da, genellikle hafif geçici renal disfonksiyon yaptığı ve altta yatan böbrek hastalığı olmayan hasta gruplarının % 1'inden azında diyaliz gereksiniminin olduğu bilinmektedir (2,8,9,10,11). Hastalarımızın 48 saatlik izlem boyunca RIFLE kriterleri esas alındığında (serum Cr, Schwartz'a göre GFH ve oligüri varlığı), hiçbir hastada klinik olarak ABY gelişmemiş olup asemptomatik seyretmiştir. Hospitalize hastalarda KMN gelişmesi durumunda mortalitenin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (9,23,24,25,26). Çalışmamızda, KMN gelişen hasta grubunun hiçbirisi böbrek yetmezliği tablosuna girmediği gibi mortalite ve morbidite de görülmemiştir.

KİNÇG tarafından; iyonik ve yüksek osmolariteli KM kullanımı ile KMN riskindeki artışın, sadece yüksek riskli hastalarda non-iyonik izoosmolar KM'lere göre yüksek olduğu şeklinde görüş birliğine varılmış olup (2), günümüzde pek çok

merkezde pediatrik kateter anjiyografi uygulamasında *non-iyonik düşük osmolariteli KM'ler* güvenli olarak kullanılmaktadır (2,12,13,14,15,16). Çalışmamızda hiçbir hastada altta yatan böbrek yetmezliği öyküsü olmadığı gibi işlem öncesi alınan bazal serum Cr ve GFHs değerleri de normal sınırlardaydı. Çalışmamızda, tüm hastalarda KM olarak non-iyonik düşük osmolariteli KM olan İyopromid intravenöz olarak kullanılmıştır.

KM kullanımı sonrası anaflaktoid reaksiyonlar gelişebilmektedir. Yüksek osmolariteli iyonik KM kullanımında; hafif şiddette reaksiyonlar % 5-15, orta şiddette reaksiyonlar % 1-2, ağır şiddette reaksiyonlar ise % 0,06-0,2 sıklığında bildirilmektedir. Düşük osmolariteli KM kullanmında ise, yüksek osmolariteli KM'lere göre 5 kat daha az görülmektedir (30,34,35). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada anaflaktoid yan etki gözlemlenmemiştir. Özellikle, yüksek osmolariteli KM verilmesi ile, venöz tromboz, tromboflebit, post anjiyografik oklüzyonlar, nörolojik bulgular (41), hipotansiyon (40,41,42,43,46,47,48), sol ventrikül yüklenmesi (41,45), sinüs bradikardisi, kalp bloğu, QT ve QRS uzaması, ST segment depresyonu, T dalga inversiyonu, kontraktilite azalması ve malign ventriküler aritmiler gibi yan etkiler olabilmektedir (49). Hastalarımızın hiçbirinde 48 saatlik izlem sürecinde yukarıda belirtilen yan etkiler gözlemlenmemiştir.

Literatürde yapılan birçok çalışmada, önceden var olan böbrek yetersizliğinin KMN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (21,26,46,50,51). İşlem öncesi hastaların serum bazal Cr ve GFH düzeyleri yaş ve cinsiyete göre normal aralıkta olduğu için altta yatan böbrek yetmezliği ile KMN ilişkisi analiz edilememiştir. Ancak bazal nefrotoksisite belirteçlerinin düzeyleri, KMN gelişen

ve gelişmeyen olgularda karşılaştırılmıştır. Grup 3 ve Grup 2 arasında bazal serum BUN ve bazal serum BUN/Cr oranlarının benzer olduğu saptanmıştır. Grup 3’de bazal GFH düzeylerinin daha düşük, bazal serum Sistatin C, bazal idrar NGAL ve idrar NGAL/idrar Cr düzeylerinin daha yüksek olduğu görülse de bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, bazal serum Cr ve bazal serum NGAL değerlerinin aksine Grup 3’de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş olması nedeniyle, KMN riskini öngörmede, nefrotoksisite belirteçlerinin bazal değerlerinin etkinliğinin yetersiz olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, en azından GFH değerinin serum Cr düzeyine göre ve idrar NGAL , idrar NGAL/idrar Cr ve serum sistatin C düzeylerinin de serum Cr ve serum NGAL düzeylerine göre tanısal etkinliğinin daha üstün olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde yapılan birçok çalışmada DM, KMN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (19,18,21). Hasta grubumuzda, DM tanısı olan vaka bulunmamaktadır. Literatürde hakkında pediatrik yaş grubunda yapılmış çalışma bulunmamakla birlikte, bu faktörün de göz önünde tutulması gerektiği düşünülmüştür.

Erişkin yaş gruplarında yapılan çalışmalarda, işlem esnasında kullanılan KMV’nin KMN gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş (9,27,91,92) olup KİNÇG tarafından riskli hastalarda 100 cc ve üzerindeki KM dozunun KMN’yi artırdığı, fakat ~30 cc gibi düşük dozlarda bile diyaliz gerektiren KMN olasılığı olduğunu ve bu açıdan dikkatli olunması gerektiği görüşünde birleşmiştir (2). Pediatrik yaş grubunda ise, kontrast toksisitesi için net bir üst

sınır tanımlanmamış olmakla birlikte, genel olarak, 320-350 mg/ml iyot içeriği olan düşük osmolariteli KM'ler için 4-6cc/kg dozu önerilmektedir (3). Ayrıca görüntülenmesi istenen bölge, ilgili bölgenin volümü ve akım hızına göre değişen KM dozları önerilmektedir(Tablo 2).

Kavukçu ve ark. (109), konjenital kalp hastalığı (KKH) olan ortalama yaşları $4,5 \pm 3,7$ yaş olan 19 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; hastalarda maksimum 5cc/kg dozunda düşük osmolariteli KM olan iyopromid kullanıldığında, hastalarda anjiyografi öncesi ve 48 saat sonra alınan serum Cr, CrCl, plazma osmolaritesi, idrar osmolaritesi, FeNa (Fraksiyone sodyum ekskresyonu), plazma ürik asit, idrar NAG düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır (109).

Kashani ve ark. (110) yüksek osmolariteli iyonik KM kullanılarak kateter anjiyografi yapılan 56 KKH olan çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; 1-7 gün boyunca olan izlemleri esnasında, 3cc/kg'ın üzerinde KM kullanılan hastalarda 3cc/kg'ın altında KM kullanılan gruba göre serum Cr ve CrCl değerleri arasında anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir (110).

Niboshi ve ark. (106) non-iyonik düşük osmolariteli KM kullanılarak kateter anjiyografi yapılan çocuk hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, KMN riskinin KMN'nin 5cc/kg'ın üzerinde olması durumunda arttığını göstermişlerdir.

Hastalarımızda azami derecede literatürde önerilen dozun üzerine çıkılmamaya dikkat edilmiş olunmakla birlikte, tanısal anlamda yeterli görüntü elde edilene dek enjeksiyon yapılmıştır. KMN Grup 2'de 3.7 ± 2.0 cc/kg, Grup 3'de ise 5.0 ± 2.3 cc/kg olarak saptanmıştır. Grup 3'de KMN(cc/kg) düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p: 0,051$). KMN'yi belirlemede KMN(cc/kg)'nin belirleyici etkisi

incelendiğinde; KMN olan hastaları öngörmede KMV(cc/kg) düzeyine ait Eğri Altında Kalan Alan 0.673 (%95 Güven Aralığı 0.511-0.835) olarak saptanmıştır. KMV(cc/kg) için en iyi kesim noktası, 4,09 cc/kg olarak saptanmıştır. Bu noktaya ait sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif tahmini değerler sırasıyla; % 68,7, % 70, % 50,6 ve 50,1 olarak saptanmıştır.

Literatürde erişkin yaş gruplarında yapılan çalışmalarda, 70 yaş ve üzeri ve erkek cinsiyetin KMN gelişimi için risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (99,105). KKH 'da hipoksi, polistemi, kronik hiperkapni, kalbin sağ tarafına artmış basınç ve glomürüler dirençte artışın glomerülopatiye yol açtığı bilinmektedir (62).

Pediyatrik yaş grubunda gerek yaş ve cinsiyet ile, gerekse siyanoz varlığı ile KMN riski arasında yeterli kanıt bulunmasa da literatürdeki çalışmalara aşağıda yer verilmiştir.

Niboshi ve ark. (106) kateter anjiyografi yapılan ve KM olarak düşük osmolariteli KM'ler olan iyopamidol (0,7-8,2 cc/kg), iyoheksol (1,7-8,0 cc/kg) ve iyoversol (0,8-12,7cc/kg) kullanılan 98 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hastalardan 24 saat önce, 12 saat sonra ve 2 hafta sonra alınan serum Cr ve tübüler toksisite belirteçleri olan idrar NAG, idrar BMG (beta 2-mikroglobülin) ve idrar AMG (alpha 1-mikroglobülin) düzeylerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, hiçbir hastada serum Cr düzeylerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Anjiyografi öncesi değerlerde; 1 yaş altında olanlarda ve siyanotik hastalarda, idrar NAG düzeylerinin 1 yaş üstü ve asiyanotik olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Anjiyografiden 12 saat sonra ise; idrar NAG, BMG, AMG değerlerinin, 1 yaş altında olanlarda ve KM dozu 5cc/kg üzerinde olanlarda, 1 yaş

üstünde olanlara ve KM dozu 5cc/kg altında olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve 2 hafta içinde bu değerlerin normale döndüğünü göstermişlerdir.

Diltrich ve ark. (107) kateter anjiyografi yapılan ortalama oksijen saturasyonları 82 (50-92), ortalama yaşları 35 (5-63) olan 23 siyanotik KKH hasta ile ortalama yaşları 37 (20-66) olan asiyanotik ASD hastası üzerinde yaptıkları çalışmada; ortalama 3cc/kg (1,2-6,8) dozunda non-iyonik KM kullanımı sonrası, asiyanotik hastalarda hiç KMN gelişmezken, siyanotik hastaların 1 tanesinde (% 4,3) , tüm hasta grubu gözönüne alındığında ise 1/70 (% 1) oranında glomerülotübüler yetersizlik geliştiğini göstermişlerdir.

Noyan ve ark. (108) kateter anjiyografi yapılan, yaşları 5 gün ila 13 yaş arasında değişen ve KM olarak non-iyonik düşük osmolariteli İyopamidol kullanılan 17 siyanotik (kullanılan KM dozu:3,11±1,37 cc/kg) ile 18 asiyanotik (kullanılan KM dozu:2,67±0,86 cc/kg) KKH olan çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, hiçbir hastada KMN gelişmediğini saptamışlardır. Bütün hasta grupları gözönüne alındığında; idrar NAG, Tübüler fosfor reabsorbsiyonu, CrCl, FeNa, BUN değerleri açısından anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir (108)

Sagy ve ark. (111) kardiyak kateterizasyon yapılan 44 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaları sol ventrikül volüm yükünün arttığı ve sol kalp yetmezliği kliniği ile giden soldan sağa şanlı ve sol ventrikül kapak defekti olan 21 hasta ile, sağ ventrikülün etkilendiği ve genelde sol kalp yetmezliği kliniği göstermeyen TOF, PS gibi hastalar olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır. 1.grupta; 5 yaş ve üzerinde daha belirgin olmak üzere 24 saat içinde serum Cr ve ürik asit

değerlerinde belirgin yükselme olurken, 2.grupta; herhangi bir değişiklik olmadığını, plazma renin aktivitesi, FeNa değerleri için ise herhangi bir anlamlı fark bulunmadığını tespit etmişlerdir.

Mishra ve ark. (139) kardiyopulmoner by-pass yapılan 71 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, akut renal hasarın; yaşı küçük olanlarda daha sık olduğunu, cinsiyet ve etnik orjin ile bir ilişkinin olmadığını, Fallot tetralojisi ve hipoplastik kalp hastalığı olanlarda daha sık, ASD, VSD ve kapak hastalıklarında daha seyrek sıklıkta olduğunu göstermişlerdir (139).

Çalışmamızda, KMN gelişmeyen grup olan Grup 2 ile KMN gelişen grup olan Grup 3 demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; Grup 3’de yer alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaş, kilo, boy, VYA düzeylerinin daha düşük, kız cinsiyet oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür(sırasıyla p:0,169; p:0,228; p:0,088; p:0,167; p:0,152).

Çalışmamızda, Grup 2 ve Grup 3 arasında tanı dağılımları açısından klinik olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

Literatürde kateter anjiyografi işlemi veya floroskopi süresi ile KMN riski arasındaki ilişki konusunda yapılmış bir çalışmada; Bachorzewska ve ark. (142) elektif perkutanöz koroner girişim yapılan 35 erişkin hastada, hiç KMN gelişmemesine rağmen, anjiyografi süresi uzun olan vakalarda serum NGAL düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu göstermişlerdir. Çalışmamızda, Grup 2 ve Grup 3 arasında floroskopi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

KKY, kardiyojenik şok ve hipotansiyon, KMN için risk oluşturmaktadır ve bir çok çalışmada KKY ile KMN riskinin arttığı gösterilmiştir (21,26,30,92). Dangas ve ark. (30) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun % 40'ın altında olmasını KMN için bağımsız bir risk faktörü olarak nitelendirmişlerdir. Toprak ve ark. (98) EF değeri % 30'un altında değilse, KMN gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını saptamışlardır (98). Yine dehidratasyon, kardiyak siroz, nefrotik sendrom, karaciğer yetersizliği gibi efektif kan volümünün azalması halinde renal perfüzyon etkilenmekte ve KMN riski artmaktadır (99). Dehidratasyon durumunda, böbrek tübüllerindeki KM'nin konsantrasyonu artmakta ve tübüllerin toksik maddeye maruziyet süresi artmaktadır. Bu nedenle, hastaların işlem öncesi dehidrate olmadıklarının tespiti gereklidir (36).

Grup 3 ile Grup 2 bazal laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında, Grup 3'de idrar dansitesi Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Grup 3'de EF değerlerinin, Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüş olmakla birlikte bu düzeyler arasındaki farkın klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür. [ortanca ve aralık değerleri sırasıyla % 72 (62-85) ve % 69.5 (25-81)].

Grup 3 ile Grup 2 arasında; SKB, DKB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hidrasyon durumu açısından KMN riskini belirlemede en güvenilir parametrenin bazal idrar dansitesi olduğu düşünülmüştür.

KMN profilaksisinde etkin olduğu kanıtlanmış tek tedavi yönteminin, uygulanacak girişim öncesi uygun miktarda verilen hidrasyon olduğu bilinmektedir (5). KİNÇG tarafından; erişkin yaş gruplarında 1-1,5 cc/kg/saat hızında, işlem

3-12 saat önce ve işlem sonrası 24 saat boyunca verilen izotonik sıvı infüzyonunun oral sıvı alımına göre daha etkili olacağı yönünde görüş birliğine varılmıştır (2). Ayrıca sodyum bikarbonat, anti-oksidan etkileri olduğu bilinen N-asetil-sistein, Askorbik asit, renal vasküler yatakta vazodilatasyona neden olan Fenoldopam (dopamin 1 reseptör agonisti), Teofilin (Adenozin A1 reseptör agonisti), kalsiyum kanal blokörleri, PgE1, Atrial Natriüretik Peptid, hemodiyaliz gibi yöntemler konusunda birtakım çalışmalar yapılmış olmakla birlikte KİNÇG tarafından henüz klinik kullanımda etkin kabul edilmemektedirler (2).

Hastalarımıza sadece VYA'larına göre idame mayi verilmiştir ve literatürde söz konusu olan tedavilerden hiçbiri uygulanmamıştır. Ayrıca KMN gelişen hiçbir hastada klinik olarak ABY kliniği görülmemiş olması, anjiyografi öncesi ve işlem sonrası verilen idame sıvı infüzyonunun yeterli olduğunu düşündürmüştür.

KM verilen hasta gruplarında anemi varlığının oksijen dağılımını bozmak suretiyle hipoksik hasarı kolaylaştırdığı ve KMN için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (100). Çalışmamızda, Grup 3'de anemik hasta oranının daha yüksek olduğu görülmüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Literatürde erişkin yaş gruplarında yapılan çalışmalarda; KMN gelişimi için risk oluşturduğu bilinen ilaçlar arasında Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar, Aminoglikozidler, ACE inhibitörleri, bazı immünsüpresif ilaçlar, Amfoterisin B, Furosemid, Metformin yer almaktadır (2,99,101). Pediatrik yaş grubunda hakkında yeterli kanıt bulunmasa da Furosemid kullanımının KMN gelişimi için tetikleyici bir faktör olduğu düşünülmektedir (99). ACE inhibitörlerinin kullanımı ile KMN

gelişim riski arasındaki ilişki konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Kini ve ark. (102) ACE inhibitörü kullanan hastalarda işlem sonrası serum Cr değerlerinin, kullanmayanlara göre belirgin şekilde yükseldiğini göstermişlerdir. Cirit ve ark. (103) ACE inhibitörü kullanımının, renal disfonksiyonu olan hastalar için KMN riski oluşturduğunu göstermişlerdir. Gupta ve ark. (104) diyabetik 71 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Kaptopril tedavisi ile KMN gelişiminde %79 risk azalması olduğunu bildirmişlerdir (104).

Araştırmamızda KMN açısından risk oluşturması olasılığı olan Furosemid ve ACE inhibitörü kullanan hastalar haricinde, nefrotoksik ilaç kullanımı olan hasta yoktu. Grup 2 ve Grup 3 arasında ilaç kullanımı (Furosemid ve/veya ACE inhibitörü) karşılaştırıldığında her iki grubun özelliklerinin bu açıdan benzer olduğu görülmüştür.

KMN risk faktörlerinin birlikteliğinin, birbirlerinin etkisini artırıcı etki gösterdiği bilinmekle ve literatürde bazı yayınlarda risk skorlamaları ve skora göre KMN'den korunma stratejileri oluşturulmaya çalışılmakla birlikte, klinik pratikte rutin olarak üzerinde görüş birliği sağlanmış herhangi bir skorlama sistemi mevcut değildir (2).

Kateter anjiyografi yapılan hastalarda, efektif görüntüler elde edilene dek enjeksiyon yapılması, KMN miktarı ve floroskopi süresini arttırmış olmakla birlikte (ki bu 2 parametre arasında hasta grubumuzda da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır), işlem esnasında olguya göre uygulamada farklılık gösteren bu iki parametre ile hasta grubumuzdaki demografik özellikler,

işlem öncesi klinik bulgular ve saatlere göre nefrotoksisite belirteçleri arasındaki korelasyon incelenerek olası ilişkiler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Kateter anjiyografi işlemi esnasında, süt çocuklarının daha büyük çocuklara göre göreceli kan volümünün daha yüksek olması nedeniyle kg başına KM ihtiyaçlarının daha fazla olduğu bilinmektedir (3). Çalışmamızda, KMV(cc/kg) ile yaş, vücut ağırlığı, boy, VYA arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmış olması, süt çocuğu ve somatik yapısı küçük olan çocuklarda kullanılan KMV(cc/kg) 'nin daha yüksek olduğunun kanıtı olarak düşünülmüştür. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p<0.051$), KMV(cc/kg) düzeyinin Grup 3'de daha yüksek saptanmış olması sözkonusu hasta gruplarında KMV miktarının dikkatli ayarlanması gerekliliğini göstermektedir.

Grup 3'de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anemik hasta oranının yüksek bulunmuş olmasıyla birlikte, anemi varlığı ile KMV(cc/kg) arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak ters korelasyon saptanmış olması, KMV(cc/kg)'dan bağımsız olarak anemi varlığının KMN için bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür.

KMV(cc/kg) ile siyanoz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca, hem Grup 2 ve Grup 3 arasında bazal Hct düzeyleri açısından benzerlik olduğu, hem de Hct düzeyi ile KMV(cc/kg) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ters bir korelasyon olduğu görülmüştür. Grup 3'de siyanoz varlığının daha yüksek olduğu görülmüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Siyanotik hasta oranı Grup 2'de % 13.3

Grup 3’de% 31.3 olarak saptanmıştır. Bu nedenle, siyanoz varlığının KMN riski açısından potansiyel bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Bununla birlikte, hasta grubu asiyanotik ve siyanotik olmak üzere 2 gruba ayrılarak grupların kendi içinde ve her iki grup arasında nefrotoksisite belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında KMN oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. [Asiyanotik hastalarda: 11/37 (% 30), siyanotik hastalarda: 5/9 (% 55) bulunmuştur. (p: 0,241)]. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada ; serum Cr, serum Sistatin C, serum NGAL düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır. Bazal İdrar NGAL ve bazal İdrar NGAL/İdrar Cr düzeylerinin Grup B’de Grup A’ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulguların; literatürde yer alan KM kullanımı gerektiren işlemler sonrasında siyanotik hastalarda nefrotoksisite belirteçleri düzeylerinin asiyanotik hastalara oranla daha yüksek seyrettiği yönündeki verilerle uyumsuz olduğu görülmüştür.

KMV ile saatlere göre nefrotoksisite belirteçleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; bazal serum Cr, 48.saat serum Cr ve 48.saat serum NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ters yönlü korelasyon saptanmış olup bu durum klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Herhangi bir alınma saatinde KMV ile pozitif korelasyon gösteren nefrotoksisite belirteçi olmamıştır. Klinik olarak bazal serum Cr yüksekliğinin ARH gelişim sürecini hızlandırdığı bilindiğinden, KMV dozu ayarlanırken bu durum göz önünde tutulmalıdır.

Floroskopi süresi ile saatlere göre nefrotoksisite belirteçleri arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece bazal serum Sistatin C düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptanmış olup bu durum klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Herhangi bir alınma saatinde floroskopi süresi ile pozitif korelasyon gösteren nefrotoksisite belirteçi olmamıştır.

Çalışmamızda erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde KMV'nin daha yüksek dozda kullanıldığı saptanmıştır. Ayrıca, KMN gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kız cinsiyet oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, erkek hastalarda KMV düzeyinin daha yüksek olmasına rağmen KMN oranının düşük olması, kız cinsiyetin KMN açısından daha riskli olduğunu düşündürmüştür.

KMV ve floroskopi süresi ile hidrasyon durumunu gösteren parametreler olan SKB, DKB, EF, idrar dansitesi, ve bazal serum BUN, bazal serum BUN/Cr ve diğer bazal nefrotoksisite belirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Fakat, KMV ve floroskopi süresinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup 3'de yüksek bulunmuş olması nedeniyle, bu değişkenlerin uygulamasında hastaların hidrasyon durumu ve bazal nefrotoksisite belirteçlerinin düzeylerinin dikkate alınması gerektiği düşünülmüştür.

KMN 16/46 (% 34,7) oranında gelişmiştir. KMN tanımını sağlayan grup olan Grup 3'de Cr yüksekliklerine bakıldığında ; vakaların % 62,4 'ü ilk 4 saatte, % 18,8 'i 24.saatte, % 18,8'i 48.saatte KMN tanımına uymuştur. 4.saatte KMN tanımını sağlayan olgularda Cr piki % 50'sinde ilk 4 saatte, % 20'sinde 24.saatte, % 30'unda 48.saatte olmuştur. 24. ve 48. saatlerde KMN tanımını sağlayan

olgularda ise, aynı saatlerde Cr piki gerçekleşmiştir. KMN gelişen vakaların % 81,2'si ilk 24 saatte KMN tanımına uygunluk göstermiştir.

Serum Cr düzeyi, grupların kendi içinde zamana göre karşılaştırıldığında, Grup 2'de; 0, 4, 24, 48.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, Grup 3'de; 4, 24, 48 saatlerde alınan düzeylerin bazale göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun KMN tanımının serum Cr düzeyine göre yapılmasından kaynaklandığı düşünülmekle birlikte, 4, 24, ve 48. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı, yani serum Cr düzeyinin 4.saatte pik yaptığı ve daha sonra da sabit düzeyde seyrettiği görülmüştür. 4, 24, ve 48. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı ve olguların %81,2 sinde ilk 24 saatte KMN tanımının sağlandığı gözönüne alınırsa literatürde serum Cr düzeyinin KMN'nin erken tanısında tanısal etkinliğinin düşük olduğu yönündeki bulgularla uyumlu olmadığı düşünülmüştür.

Literatürde, erişkin yaş grubunda KMN 'nin erken tanısında serum Cr, serum NGAL, idrar NGAL ve Sistatin C düzeyinin tanısal etkinliklerinin aynı çalışmada karşılaştırıldığı Bachorzewska ve ark. yaptığı iki çalışma bulunmakta olup (143,144), araştırmamız pediatrik yaş grubunda yapılan ilk çalışmadır.

Bachorzewska ve ark. (143) koroner anjiyografi yapılan 26 erişkin hasta üzerinde yaptıkları, KMN gelişim riski, NGAL ve Sistatin C düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; KMN gelişmemesine rağmen serum NGAL düzeylerinin 2. ve 4. saatlerde, idrar NGAL düzeylerinin 4. ve 8.saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiğini ve 48.saatte bu değerlerin normale döndüğünü saptamışlardır. Sistatin C düzeylerinde ise 24.saatte belirgin bir yükselme olduğunu

ve 48.saatte normale döndüğünü, KMN tanım olarak sistatin C düzeylerindeki % 25 ve üzerinde artış kabul edildiğinde ise serum NGAL düzeylerindeki % 25’lik artışın % 68 sensitivite ve % 76 spesifite, idrar NGAL düzeylerindeki % 25’lik artışın ise % 80 sensitivite ve % 83 spesifite ile KMN tanısında bir belirteç olduğu gösterilmiştir.

Bachorzewska ve ark. (144) koroner anjiyografi yapılan 100 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların tümü değerlendirildiğinde, serum NGAL’in; 2, 4 ve 8.saatlerde, idrar NGAL’in; 4, 8 ve 24.saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiğini ve bu değerlerin 48 saat içinde normale döndüğünü, serum Sistatin C ‘de 8.saatte belirgin bir yükselme olduğunu, 24.saatte pik değere ulaştığını ve 48 saat sonra azaldığını saptamışlardır. KMN tanım olarak işlem sonrası ilk 48 saat içinde serum Cr düzeyindeki %25 ve üzerindeki artış olarak kabul edildiğinde; KMN insidansının %11, serum Cr düzeyindeki % 50 ve üzerindeki artış olarak tanımlandığında ise; % 5 olduğunu saptamışlardır. KMN ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan basıncı, işlem süresi arasında herhangi bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir. KMN gelişen grupta kullanılan KMN’nin KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, KMN tanım olarak Sistatin C düzeylerindeki % 25 ve üzerinde artış kabul edildiğinde ise; serum NGAL düzeylerindeki % 25’lik artışın % 91 sensitivite ve % 76 spesifite, idrar NGAL düzeylerindeki % 25’lik artışın ise % 78 sensitivite ve % 81 spesifite ile KMN tanısında bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.

Literatürde, erişkin ve pediatrik yaş gruplarında, KM kullanımı gerektiren işlemler sonrası, KMN riskini belirlemede serum ve idrar NGAL düzeylerinin

serum Cr düzeyine göre tanısal etkinliğinin daha yüksek olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (139,140,141,142,143,144).

Wagener ve ark. (141) majör kardiyak cerrahi yapılan 81 erişkin hasta üzerinde, post-operatif ARH sıklığını incelemişlerdir. ARH'yi; serum Cr düzeyindeki % 50 ve üzerindeki artış olarak tanımladıklarında, % 20 hastada ARH geliştiğini saptamışlardır. ARH gelişmeyen vakalarda; idrar NGAL düzeylerinin 1.saat sonunda ARH gelişen vakalara göre daha düşük düzeyde olacak şekilde yükselmesine rağmen, giderek düştüğünü saptamışlardır. ARH gelişen vakalarda ise; 1.saat sonunda idrar NGAL düzeylerinin yükselmeye başlayıp 3 ve 18. saatlerde bu yüksekliğin devam ettiğini göstermişlerdir. Kesim değeri 18.saatte, 213 ng/ml kabul edildiğinde ROC analizinde iyi tanısal değeri olduğunu (EAKA: 0,80; spesifite: %78; sensitivite: % 73) saptamışlardır.

Bachorzewska ve ark. (142) elektif perkutanöz koroner girişim yapılan 35 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; girişim sonrası ilk 24-48 saat boyunca serum Cr düzeyinde değişiklik olmamasına ve hiç KMN gelişmemesine rağmen, serum NGAL düzeylerinin 2. ve 4.saatlerde, idrar NGAL düzeylerinin 4. ve 12.saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiğini göstermişlerdir.

Mishra ve ark. (139) kardiyopulmoner by-pass yapılan 71 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; akut böbrek hasarını serum Cr değerindeki % 50 ve üzerindeki artış olarak tanımladıklarında, 3 gün içinde % 28 hastada ARH geliştiğini saptamışlardır. Serum Cr düzeyindeki yükseklik 1-3 gün içinde olurken, serum ve idrar NGAL düzeylerinin 2 saat içinde yükseldiğini göstermişlerdir. 2.saatte idrar NGAL için kesim değeri 100mcg/L kabul edildiğinde ROC

analizinde iyi tanısal değeri olduğunu (EAKA: 0,99, spesifite: % 98, sensitivite: % 100) saptamışlardır.

Hirsch ve ark. (140) KM olarak İyoversol kullanılan ve elektif kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi yapılan 91 KKH olan çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; KMN'yi serum Cr değerindeki % 50 ve üzerinde artış olarak tanımladıklarında, % 12 hastada KMN geliştiğini, serum Cr düzeylerinin 6-24 saat içinde yükselmesine rağmen 2.saat içinde serum ve idrar NGAL değerlerinin anlamlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir. 2.saatte idrar ve serum NGAL için kesim değeri 100mcg/L kabul edildiğinde, ROC analizinde iyi tanısal değeri olduklarını (sırasıyla idrar ve serum düzeyleri için AUC: 0,92 ve 0,91; spesifite: % 100 ve % 100; sensitivite: % 73 ve % 73). KMN oranı ve epidemiyolojik özellikler karşılaştırıldığında ise; yaş, cinsiyet, kilo, boy, VYA, cinsiyet, arteriyel oksijen satürasyonu ve KMN ile korelasyonunun bulunmadığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise; serum NGAL düzeyi grupların kendi içinde zamana göre karşılaştırıldığında, Grup 2' de 4.saatteki düzeyin bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da yüksek olduğu, 24 ve 48.saatlere göre ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Serum NGAL düzeyleri KMN gelişmese bile 4.saatte pik değere ulaşmış ve daha sonra 24. ve 48.saatlerde belirgin bir şekilde düşmüştür. Grup 3'de ise; serum NGAL düzeyinin 4.saatte pik yaptığı gözlemlenmiş olmakla birlikte 0, 4, 24 ve 48.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KMN gelişen grupta 4.saatteki artıştan çok 24 ve 48.saatteki yüksekliğin sebat ediyor olmasının (sırasıyla p:0,289 ve p:0,094)

klirik olarak daha anlamlı olduğu düşünölmüştür. KMN riskinin değeriendirilmesinde literatürde belirtildiği gibi ilk 2.-4. saatlerde tanısıal etkinliği olan erken bir belirteç olmadığı düşünölmüştür. Nitekim anjiyografi öncesi bazal değerieler ağıısından da Grup 3’de serum NGAL düzeylerinin daha düşük bulunmuş olması da bu düşünceyi destekliyor görünmektedir. Bununla birlikte, KMN’de tanısıal etkinliğini belirlemede ROC analizine göre de anlamlı sonuç elde edilememiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında yapılan karşılaştırmada da 4, 24 ve 48.saatlerde serum NGAL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmaması nedeniyle, serum NGAL düzeyinin KMN’nin erken tanısında serum Cr düzeyine göre tanısıal etkinliğinin üstün olmadığının bir kanıtı olarak düşünölmüştür.

İdrar NGAL düzeyi, grupların kendi içinde zamana göre karşılaştıırıldığında, hem Grup 2 hem de Grup 3 ‘de 0, 4-8, 48.saatler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gibi, 4-8. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca her 2 grup asında 0, 4-8 ve 48.saatlerdeki idrar NGAL düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İdrar NGAL/idrar Cr düzeyleri, grupların kendi içinde zamana göre karşılaştıırıldığında hem Grup 2 hem de Grup 3’de, 4-8.saatlerde pik yaptığı ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 0 ve 48.saatlere göre daha yüksek olduğu görölmüştür. Bununla birlikte Grup 3’de; 0, 4-8 ve 48.saatlerdeki düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup 2’ye göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, 4-8.saattteki idrar NGAL/idrar Cr düzeylerinin KMN erken tanısında

serum Cr düzeylerine göre daha etkin olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, her ne kadar ROC analizine göre de anlamlı sonuç elde edilememiş olsa da nefrotoksisite riskinin değerlendirilmesinde idrar NGAL/ idrar Cr düzeyinin serum NGAL ve idrar NGAL düzeyine göre tanısal etkinliğinin daha yüksek olduğu düşünülmüştür.

Pediyatrik popülasyonda, GFH tayininde rutin olarak kullanılan serum Cr düzeyinin düşük kas kitlesinden etkileniyor olması ve idrar toplama güçlüğü nedeniyle kullanımını sınırlamakta iken serum Sistatin C düzeyi bu faktörlerden etkilenmemektedir. Ayrıca Cr'nin aksine transplasental geçişinin olmaması ve çocukluk çağında 1 yaşından sonra düzeyinin sabit olması da diğer avantajları olarak kabul edilmektedir (193,194). Serum Sistatin C düzeyinin tanısal etkinliğini belirlemek amacıyla, karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar, Sisplatin tedavisi alan hastalar (212,213), ABY açısından risk taşıyan YBÜ hastaları (198,207,208,209,211,212,213,214,215,217) ve kardiyak kateterizasyon, koroner cerrahi, kalp kapak değişim cerrahisi, kardiyopulmoner by-pass gibi kardiyolojik girişimsel işlem yapılan hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda, serum Sistatin C düzeyinin erken renal disfonksiyonu göstermede, serum Cr düzeyine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir(143,144,197,210,213,216,219,220).

Artunc ve ark. (197) kardiyak kateterizasyon yapılan 127 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hafif renal disfonksiyonu ($GFH < 80 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$) belirlemede, eksojen madde olarak İyopromid kullanılarak hesaplanan GFH ile karşılaştırıldığında, Sistatin C'nin sensitivite ve spesifitesinin serum Cr düzeyine oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Abu-Omar ve ark. (210) koroner cerrahi yapılan 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, postoperatif renal disfonksiyonu değerlendirmede Cr ile Sistatin C arasında anlamlı fark saptamamışlardır.

Zhu ve ark. (213) kalp kapak değişim cerrahisi yapılan 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; serum Sistatin C düzeyinin CrCl'nin 80ml/dk/1,73m²'nin altında olması halinde, renal disfonksiyonu tespit etmede serum Cr düzeyine göre 1 gün daha erken etkin olduğunu göstermişlerdir.

VandeVoorde ve ark. (189) kardiyopulmoner by-pass yapılan 129 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; ARH'yi belirlemede serum NGAL seviyelerinde 2.saatte, serum Sistatin C seviyelerinde 12.saatteki prediktif değerlerin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Koji Katu ve ark. (219) elektif kardiyak kateterizasyon yapılan 87 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; KMN'yi işlemiden sonra 48 saat içinde serum Cr değerinin % 25 ve üzerinde artışı olarak tanımladıklarında, % 45,9 hastada KMN geliştiğini, anjiyografi öncesi bazal serum Sistatin C düzeyi için kesim değeri 1,2mg/dl kabul edildiğinde, KMN'yi % 94,7 sensitivite ve % 84,8 spesifite ile öngördüğünü göstermişlerdir. KMN ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, KMN arasında herhangi bir korelasyonun bulunmadığını saptamışlardır.

Rickli ve ark. (220) elektif koroner anjiyografi yapılan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada; serum Sistatin C düzeyi en geç 24 saat içinde yükselirken ve maksimum değere ulaşıp 48 saatte normal düzeylere dönerken, serum Cr'deki belirgin yükselmenin 24.saatte başlayıp 48.saatte de devam ettiğini saptamışlardır.

Çalışmamızda, hasta grupları arasında alınma saatlerine göre serum Sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında 0, 4, 24 ve 48.saatler arasında serum Sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca Sistatin C düzeyleri'nin KMN'de tanısal etkinliğini belirlemede ROC analizine göre de anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bununla birlikte, Serum Sistatin C düzeyi grupların kendi içinde zamana göre karşılaştırıldığında Grup 2'de 0, 4, 24, 48 saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, Grup 3'de 24.saatte daha belirgin olmak üzere 4, 24, ve 48 (sırasıyla $p < 0,01$; $< 0,001$; $< 0,01$) saatlerde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle 24.saate alınan serum Sistatin C düzeylerindeki yüksekliğin klinik olarak anlamlı olabileceği düşünülse de ($p:0,134$) KMN gelişen hastaların zaten % 81,2'sinde ilk 24 saat içinde serum Cr düzeylerinin yükseldiği gözönüne alınırsa, tanısal etkinlik açısından serum Sistatin C düzeyinin serum Cr düzeylerine göre üstünlüğü olmadığı düşünülmüştür.

Hasta gruplarının tümünde nefrotoksisite belirteçlerinin saatlere göre birbiriyle korelasyonu incelendiğinde; sadece 0.saatte serum NGAL ile serum Cr düzeyleri arasında ve 48.saatte serum Sistatin C ile idrar NGAL/idrar Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Tüm saatler boyunca birbiriyle pozitif korelasyon gösteren herhangi 2 parametrenin olmadığı görülmüştür.

Literatürde KMN, serum Cr düzeyindeki artışa göre tanımlanmıştır. Bu tanım KMNk olarak kabul edildiğinde, KMN oranının 16/46 (% 34,7) ; KMN serum

Sistatin C düzeyinde bazal değerlere göre % 25 ve üzerinde artış olarak tanımlandığında ise KMNs oranının 13/46 (% 28,2) olduğu saptanmıştır.

KMNs tanımına göre oluşturulan Grup 2 ve Grup 3 arasında nefrotoksisite belirteçleri karşılaştırıldığında, Grup 3’de Grup 2’ye göre 4, 4-8, 24 ve 48.saatlerdeki nefrotoksisite belirteçleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadığı gibi, dahası, bazal değerler (0.saat) açısından belirteçlerin grup 3’de daha düşük olduğu, hatta bazal serum NGAL düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklüğün olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla serum NGAL, idrar NGAL ve idrar NGAL/idrara Cr düzeylerinin KMNs’i belirlemede ROC analizinde anlamlı tanısal etkinliğinin olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, KMN’nin erken teşhisinde Serum NGAL düzeyinde 24.saat sonrasında sebat eden yüksekliğin, idrar NGAL/idrara Cr düzeyinde 4-8. saatlerde olan yüksekliğin, Serum Sistatin C düzeyinde 24.saatte olan yüksekliğin anlamlı olabileceği, fakat tanısal etkinlikleri ROC analizine göre değerlendirildiğinde serum Cr düzeyine göre üstünlüklerinin olmadığı saptanmıştır.

Pediyatrik kateter anjiyografi işlemi sonrası KMN oranının belirlenmesi konusunda daha geniş hasta grupları üzerinde araştırmaların yapılması gerektiği ve KMN tanımının, ABY tanımında kullanılan RIFLE kriterleri gibi standartize edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

Pediyatrik kateter anjiyografi olgularında KMN oranı, risk faktörleri ve serum Sistatin C , serum NGAL, idrar NGAL düzeylerinin erken tanıdaki rolünün araştırıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar;

1. KMN gelişme oranı 16/46 (% 34,7) olarak saptanmıştır.
2. Klinik olarak ABY gelişmemiş olup anafloktoid, nörolojik ya da kardiyovasküler yan etki gözlemlenmemiştir.
3. KMN riskini öngörmede, serum Sistatin C, serum NGAL, idrar NGAL ve idrar NGAL /idrar Cr düzeylerinin bazal değerlerinin tanısal etkinliğinin yetersiz olduğu saptanmıştır.
4. KMV: Grup 2’de $3,7 \pm 2,0$ cc/kg, Grup 3’de ise $5,0 \pm 2,3$ cc/kg olarak saptanmıştır ($p: 0,051$). KMV(cc/kg) için en iyi kesim noktası 4,09 cc/kg olarak saptanmıştır.
5. Grup 3’de yer alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yaş, kilo, boy, VYA düzeylerinin daha düşük, kız cinsiyet oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır(sırasıyla $p:0,169$; $p:0,228$; $p:0,088$; $p:0,167$; $p:0,152$).
6. Grup 2 ve Grup 3 arasında tanı dağılımları açısından klinik olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.
7. Grup 2 ve Grup 3 arasında floroskopi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
8. Grup 3’de idrar dansitesi Grup 2’ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. [Ortanca (sonuç aralığı) Grup 3’de 1025 (1010-1035) , Grup 2’de 1010 (1000-1025)] ($p<0.001$).

9. Grup 3 ile Grup 2 arasında işlem öncesi SKB, DKB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
10. Grup 3’de EF değerlerinin Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır [ortanca ve aralık değerleri sırasıyla % 72 (62-85) ve % 69,5 (25-81)].
11. Grup 2 ve Grup 3’ün ilaç kullanımı açısından benzer olduğu görülmüştür.
12. Grup 3’de anemik hasta oranının Grup 2’ye göre daha yüksek olduğu görülmüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [Grup 2’de: % 23,3, Grup 2’de: % 43,8 (p: 0.189)].
13. Anemi varlığı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde KMV’nin daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0.039).
14. KMV ile; yaş, vücut ağırlığı, boy, VYA arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (Sırasıyla p<0.002, p<0.001, p<0.001, p<0.001).
15. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup 3’de siyanotik hasta oranı Grup 2’den yüksek saptanmıştır [Grup 2’de: % 13,3, Grup 3’de% 31,3 (p: 0,241)].
16. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, KMN oranı Grup B’de Grup A’dan yüksek saptanmıştır [Grup B’de: % 55, Grup A’da: % 30 (p:0,241)].
17. Grup B’de, bazal idrar NGAL ve bazal idrar NGAL/idrar Cr düzeylerinin Grup A’ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında 4-8. ve 48.saatlerdeki idrar NGAL ve idrar NGAL/idrar Cr ve 0, 24 ve 48.saatlerdeki serum Cr, serum Sistatin C, serum NGAL düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır.

18. Herhangi bir alınma saatinde KMV(cc/kg) veya floroskopi süresi ile pozitif korelasyon gösteren nefrotoksisite belirteci olmamıştır.
19. Erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde KMV'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.031$).
20. KMN gelişen vakaların %81,2'si ilk 24 saatte KMN tanımına uygunluk göstermiştir.
21. Saatlere göre serum Cr düzeyi değerlendirildiğinde, Grup 2'de; 0, 4, 24, 48.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı, Grup 3'de; 4, 24, 48 saatlerde alınan düzeylerin bazale göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ve 4, 24 ve 48. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı saptanmıştır.
22. Grup 2 ve Grup 3 arasında alınma saatlerine göre Serum NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında; 4, 24 ve 48.saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Serum NGAL düzeyi grupların kendi içinde zamana göre karşılaştırıldığında; Grup 2' de 4.saatteki düzeyin bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da yüksek olduğu, 24 ve 48.saatlere göre ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Serum NGAL düzeylerinin KMN gelişmese bile 4.saatte pik değere ulaştığı ve daha sonra 24. ve 48.saatlerde belirgin bir şekilde düştüğü saptanmıştır. Grup 3'de ise serum NGAL düzeyinin 4.saatte pik yaptığı gözlemlenmiş olmakla birlikte 0, 4, 24 ve 48.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır.
23. Grup 2 ve Grup 3 arasında alınma saatlerine göre idrar NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında; 0, 4-8 ve 48.saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamıştır. İdrar NGAL düzeyleri grupların kendi içinde zamana göre karşılaştırıldığında; hem Grup 2 hem de Grup 3 'de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, 4-8. saatlerde daha düşük olduğu saptanmıştır.

24. Grup 2 ve Grup 3 arasında alınma saatlerine göre idrar NGAL/idrar Cr düzeyleri karşılaştırıldığında; Grup 3'de 0, 4-8 ve 48.saatlerdeki düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup 2'ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. İdrar NGAL/idrar Cr düzeyleri grupların kendi içinde zamana göre karşılaştırıldığında; hem Grup 2, hem de Grup 3'de 4-8.saatlerde pik yaptığı ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 0 ve 48.saatlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

25. Grup 2 ve Grup 3 arasında alınma saatlerine göre serum Sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında; 4, 24, 48.saatlerde serum Sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum Sistatin C düzeyi grupların kendi içinde zamana göre karşılaştırıldığında, Grup 2'de; 0, 4, 24, 48. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, Grup 3'de ; 24.saatte daha belirgin olmak üzere 4, 24, ve 48. (sırasıyla $p < 0,01$; $< 0,001$; $< 0,01$) saatlerde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

26. Tüm saatler boyunca birbiriyle pozitif korelasyon gösteren herhangi iki nefrotoksisite belirtecinin olmadığı saptanmıştır.

27. Serum Sistatin C, serum NGAL, idrar NGAL ve idrar NGAL/idrar Cr düzeylerinin KMN'de tanısal etkinlikleri ROC analizine göre değerlendirildiğinde serum Cr düzeyine göre üstünlüklerinin olmadığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Solomon R. Contrast media nephropathy-how to diagnose and how to prevent? (review). *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul; 22(7): 1812-5.
2. McCullough PA. Radiocontrast-induced acute kidney injury (review). *Nephron Physiol* 2008; 109(4): 61-72.
3. Chung T, Burrows PE. Angiography of congenital heart disease In: Lock JE, Keane JF, Perry SB, editors. *Diagnostic and Interventional Catheterization in congenital heart disease*, 2nd ed. Springer, 2000: 73-119.
4. Brasch RC. Contrast media toxicity in children (review). *Pediatr Radiol*. 2008 May; 38 (Suppl 2): 281-4.
5. Pucelikova T, Dangas G, Mehran R. Contrast-induced nephropathy (review). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 Jan 1; 71(1): 62-72.
6. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 181: 1463–1471.
7. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media (review). *Kidney Int*. 1989 Oct; 36(4): 730-40.
8. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy (review). *Am J Med Sci*. 2007 Oct; 334(4): 283-90.
9. 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.

10. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068–1073.
11. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy (meta-analysis). *Lancet* 2003; 362: 598–603.
12. Schencker B. Drip infusion pyelography. Indications and applications in urologic roentgen diagnosis. *Radiology*. 1964 Jul; 83:12-21.
13. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast-induced nephropathy (review). *Med Clin North Am*. 1984 Mar; 68(2): 351-70.
14. Matthai WH Jr, Hirshfeld JW Jr. Choice of contrast agents for cardiac angiography: review and recommendations based on clinically important distinctions (review). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991 Apr; 22(4): 278-89.
15. Voltz PW Jr, Logan B, Wolff HL. Adequate dose excretory urography. Experience with 25,000 cases. *South Med J*. 1971 Aug; 64(8): 903-6.
16. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990 Jun; 175(3): 621-8.
17. Toprak O, Cirit M. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. *Ren Fail* 2006; 28: 365–81.
18. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 5–13.
19. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002 May; 39(5): 930-6.

20. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003 Apr; 25(4): 296-304.
21. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–2264.
22. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489–1494.
23. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 18–22.
24. Polena S, Yang S, Alam R, et al. Nephropathy in critically ill patients without preexisting renal disease. *Proc West Pharmacol Soc* 2005; 48: 134–135.
25. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH, et al. Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast (a retrospective analysis). *Intensive Care Med* 2006; 32: 1199–1205.
26. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515–1519.
27. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 338–343.

28. Lindsay J, Canos DA, Apple S, et al. Causes of acute renal dysfunction after percutaneous coronary intervention and comparison of late mortality rates with postprocedure rise of creatine kinase-MB versus rise of serum creatinine. *Am J Cardiol* 2004; 94: 786–789.
29. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast- induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780–1785.
30. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13–19.
31. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, et al. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ* 2007; 10: 119–134.
32. Thomsen HS, Morcos SK. Radiographic contrast media (review). *BJU Int*. 2000 Jul; 86 (Suppl 1): 1-10.
33. Tuncel E. Kontrast Maddeler. *Klinik Radyoloji* 2.baskı. 2008; S73-78.
34. Oyar O, Gülsoy UK. Radyoloji’de Kullanılan Kontrast Maddeler. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* 2003; S373-415.
35. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al: Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006; 98: 42–58.
36. Tekeş S.S, Taşkapın H. Kontrast Madde Nefrotoksitesitesi (derleme). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2006 , Ek 1: 51-55.

37. Grainger RG. Intravascular contrast media. In: Grainger RG, Allison DJ, editors. Grainger and Allison's Diagnostic Radiology: A Textbook of Medical Imaging. 3th ed. New York: Churchill Livingstone, 1997:40-1.
38. Wolf GL, Mishkin MM, Roux SG, Halpern EF, Gottlieb J, Zimmerman J, et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents combined with steroids, and nonionic agents. Invest Radiol. 1991 May; 26(5): 404-10.
39. Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media. Radiology. 1992 Jun; 183(3): 737-40.
40. McClellan BL. Low-osmolality contrast media: premises and promises. Radiology. 1987 Jan; 162 (1 Pt 1):1-8.
41. Grainger RG. Osmolality of intravascular radiological contrast media. Br J Radiol. 1980 Aug; 53(632): 739-46.
42. Steinberg EP, Moore RD, Powe NR, Gopalan R, Davidoff AJ, Litt M, et al. Safety and cost effectiveness of high-osmolality as compared with low-osmolality contrast material in patients undergoing cardiac angiography. N Engl J Med. 1992 Feb 13; 326(7): 425-30.
43. Dawson P. Contrast agent nephrotoxicity. An appraisal. Br J Radiol. 1985 Feb; 58(686): 121-4.
44. Jacobsen EA, Kløw NE, Mortensen E, Refsum H. Sodium addition to nonionic contrast media. Effects on cardiac monophasic action potentials and hemodynamics in a dog model. Invest Radiol. 1991 Oct; 26(10): 888-93.

45. Raininko R, Ylinen SL. Effect of ionic and non-ionic contrast media on aggregation of red blood cells in vitro. A preliminary report. *Acta Radiol.* 1987 Jan-Feb; 28(1): 87-92.
46. Swanson DP, Thrall JH, Shetty PC. Evaluation of intravascular low-osmolality contrast agents. *Clin Pharm.* 1986 Nov; 5(11): 877-91.
47. Hirshfeld JW Jr, Kussmaul WG, DiBattiste PM. Safety of cardiac angiography with conventional ionic contrast agents. The Philadelphia Area Contrast Agent Study. *Am J Cardiol.* 1990 Aug 1; 66(3): 355-61.
48. Hlatky MA, Morris KG, Pieper KS, Davidson CJ, Schwab SJ, Bashore TM. Randomized comparison of the cost and effectiveness of iopamidol and diatrizoate as contrast agents for cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Oct; 16(4): 871-7.
49. Hill JA, Lambert CR, Pepine CJ. Radiographic contrast agents. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR, editors. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization.* 2th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994; 192-235.
50. Thomsen HS, Golman K, Hemmingsen L, Larsen S, Skaarup P, Svendsen O. Contrast medium induced nephropathy; animal experiments. *Frontiers Eur Radiol* 1993; 9:83-108.
51. Arab M. Çocukluk çağında iyonik ve non-iyonik kontrast maddelerin renal etkileri. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1983.
52. Verbaeys A, Lameire N, Oosterlinck W. Evaluation of renal function before and after intravenous injection of uroangiographic water soluble contrast media in men. *Acta Urol Belg.* 1989; 57(4): 795-801.

53. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia (review). *Invest Radiol*. 1999 Nov; 34(11): 685-91.
54. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230–242.
55. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest*. 1991 Aug; 88(2): 390-5.
56. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int*. 1996 May; 49(5): 1268-75.
57. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int*. 2003 Jul; 64(1): 128-39.
58. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure (review). *Am J Kidney Dis*. 1997 Mar; 29(3): 465-77.
59. Gruskin AB, Oetliker OH, Wolfish NM, Gootman NL, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Effects of angiography on renal function and histology in infants and piglets. *J Pediatr*. 1970 Jan; 76(1):41-8.
60. Light JA, Hill GS. Acute tubular necrosis in a renal transplant recipient. Complication from drip-infusion excretory urography *JAMA*. 1975 Jun 23; 232(12): 1267-8.

61. Byrd L, Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review. *Medicine (Baltimore)*. 1979 May; 58(3): 270-9.
62. Spear GS. The glomerulus in cyanotic congenital heart disease and primary pulmonary hypertension (review). *Nephron* 1964 ; 1: 238-249.
63. Yano T, Itoh Y, Sendo T, Kubota T, Oishi R. Cyclic AMP reverses radiocontrast media-induced apoptosis in LLC-PK1 cells by activating A kinase/PI3 kinase. *Kidney Int*. 2003 Dec; 64(6): 2052-63.
64. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb; 39(2 Suppl 1): S1-266.
65. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment (review). *Am Fam Physician*. 2002 Oct 1; 66(7): 1229-34.
66. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*. 1995 Jan; 47(1): 254-61.
67. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH, et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res*. 1992 Oct; 53(4): 317-20.
68. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, Harrison JK, Matthai W Jr, Vlietstra RE, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation*. 2000 May 9; 101(18): 2172-7.

69. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, 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 Nov 1; 36(5): 1542-8.
70. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–149.
71. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674–680.
72. Bagshaw SM, Culleton BF. Contrast-induced nephropathy: epidemiology and prevention. *Minerva Cardioangiol* 2006 Feb; 54(1): 109-29.
73. 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.
74. Vaamonde CA, Bier RT, Papendick R, Alpert H, Gouvea W, Owens B, et al. Acute and chronic renal effects of radiocontrast in diabetic rats. Role of anesthesia and risk factors. *Invest Radiol*. 1989 Mar; 24(3): 206-18.
75. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993 Jul; 188(1): 171-8.
76. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, White RI Jr, Brinker JA, Fishman EK, et al. Frequency and determinants of adverse reactions induced by high-osmolality contrast media. *Radiology* 1989 Mar; 170 (3 Pt 1): 727-32.

77. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, Womack KA, Katholi CR, McCann WP, et al. Nephrotoxicity of nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media: a prospective double-blind randomized comparison in human beings. *Radiology*. 1993 Jan; 186(1): 183-7.

78. Hizoh I, Sträter J, Schick CS, Kübler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Apr; 13(4): 911-8.

79. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology*. 1991 Jun; 179(3): 849-52.

80. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med*. 1989 Jan 19; 320(3): 149-53.

81. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Feb; 33(2): 403-11.

82. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology*. 1992 Mar; 182(3): 649-55.

83. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int.* 1992 May; 41(5): 1274-9.
84. Clauss W, Dinger J, Meissner C. Renal tolerance of iotrolan 280: a meta analysis of 14 double-blind studies. *Eur Radiol* 1995; 5: 79–84.
85. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005; 68: 2256–2263.
86. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72: 701–703.
87. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491–499.
88. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924-930.
89. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, 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: 815–821.

90. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189–3196.

91. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068–1073.

92. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399.

93. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649–52.

94. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615–620.

95. Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, et al. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104: 501–4.

96. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, et al, NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine

increase after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 584–90.

97. Campbell DR, Flemming BK, Mason WF, et al. A comparative study of the nephrotoxicity of iohexol, iopamidol and ioxaglate in peripheral angiography. Can Assoc Radiol J 1990; 41: 133–137.

98. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Aslan L, Sarioğlu F, Çetinkaya GS, et al. Is there any relationship between left ventricular ejection fraction and contrast induced nephropathy? Türkiye Klinikleri J Med Sci 2003;23:104–7.

99. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M. Radyokontrast nefropatisi risk profilinin gözden geçirilmesi ve risk değerlendirmesi (derleme).Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 331-5.

100. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. Kidney Int 2005; 6: 706–713.

101. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, et al. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: Incidence, risk factors, and compliance with recommendations. Eur J Intern Med 2003; 14: 426–431.

102. 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.

103. Cirit M, Toprak O, Yesil M, Bayata S, Postaci N, Pupim L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2006; 104: 20–27.
104. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: A randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51: 521–526.
105. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983 Nov; 141(5): 1027-33.
106. Niboshi A, Nishida M, Itoi T, Shiraishi I, Hamaoka K. Renal function and cardiac angiography. *Indian J Pediatr* 2006 Jan; 73(1): 49-53.
107. Dittrich S, Kurschat K, Dähnert I, Vogel M, Müller C, Lange PE. Cyanotic nephropathy and use of non-ionic contrast agents during cardiac catheterization in patients with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2000 Jan; 10(1): 8-14.
108. Noyan A, Küçükosmanoğlu O, Yıldızdaş D, Ozbarlas N, Anarat A, Anarat R. Evaluation of renal functions in children with congenital heart disease before and after cardiac angiography. *Turk J Pediatr* 1998 Jan-Mar; 40(1): 97-101.
109. Kavukçu S, Tavli V, Fadiloğlu M, Akhunlar H, Oran B, Akçoral A. Urinary enzyme changes in children undergoing cineangiographic evaluation using iopromid. *Int Urol Nephrol* 1995; 27(2): 131-5.

110. Kashani IA, Higgins SS, Griswold W, Swensson RE, Higgins CB. Renal function in children after large dose contrast medium angiocardiology. *Jpn Heart J* 1985 May; 26(3): 451-6.

111. Sagy M, Aladjem M, Shem-Tov A, Eshkol A, Orda S, Hegesh J, Boichis H. The renal effects of radiocontrast administration during cardioangiography in two different groups with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 1984 Feb; 141(4): 236-9.

112. Buyan N, Arab M, Hasanoğlu E, Gökçora N, Ercan S. The effects of contrast media on renal function in children: comparison of ionic and non-ionic agents. *Turk J Pediatr*. 1995 Oct-Dec; 37(4): 305-13.

113. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993 May 15; 268(14): 10425-32.

114. Goetz DH, Willie ST, Armen RS, Bratt T, Borregaard N, Strong RK: Ligand preference inferred from the structure of neutrophil gelatinase associated lipocalin. 2000 Feb 29; 39(8): 1935-41.

115. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage (review). *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep; 52(3): 595-605.

116. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997 Oct 1; 45(1): 17-23.

117. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J* 1999 Jul; 31(7): 433-41.
118. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996 Mar; 38(3): 414-20.
119. Stoesz SP, Friedl A, Haag JD, Lindstrom MJ, Clark GM, Gould MN. Heterogeneous expression of the lipocalin NGAL in primary breast cancers. *Int J Cancer* 1998 Dec 18; 79: 565-572.
120. Monier F, Surla A, Guillot M, Morel F. Gelatinase isoforms in urine from bladder cancer patients. *Clin Chim Acta* 2000 Sep 29; 299: 11-23.
121. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001 Oct 5; 276(40): 37258-65.
122. Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, Salomon C, Weil R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene* 1989 May; 4(5): 601-8.
123. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002 Nov; 10(5): 1033-43.
124. J.B Neilands. Siderophores: Structure and Function of Microbial Iron Transport Compounds. *J.Biol. Chem* Nov 1995; 270: 26273-26276.

125. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell* 2005; 123: 1293-1305.
126. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett* 2005 Jan 31; 579(3): 773-7.
127. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407-413.
128. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045-1056.
129. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917-921.
130. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem* 2005; 280: 7875-7882.
131. Berger T, Togawa A, Duncan GS, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1834-1839.
132. Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections. A study of the kinetics. *Acta Paediatr* 2005; 94: 661-666.

133. Playford RJ, Belo A, Poulsom R, et al. Effects of mouse and human lipocalin homologues 24p3/lcn2 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin on gastrointestinal mucosal integrity and repair. *Gastroenterology* 2006; 131: 809-817.
134. Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol* 2003; 171: 6630-6639.
135. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-315.
136. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.
137. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3073-3082.
138. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 610- 621.
139. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231- 1238.
140. Hirsch R, Dent C, Pfrim H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089-2095.

141. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-491.

142. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006; 26: 287-292.

143. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 295-296.

144. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30(6): 408-15.

145. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, Patrick J, Mai V, Mishra J, et al; Investigators of the HUS-SYNSORB Pk Multicenter Clinical Trial. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS. A novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006 Jul; 21(7): 989-94.

146. Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856-863.

147. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639-1645.

148. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11(6): 173.

149. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of Nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2577-2584.

150. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 101-108.

151. Ding H, He Y, Li K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007; 123: 227-234.

152. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 414-416.

153. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 373-378.

154. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967-970.
155. Christensen EI, Gburek J. Protein reabsorption in renal proximal tubule-function and dysfunction in kidney pathophysiology. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 714-721.
156. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *JAmSoc Nephrol* 2006; 17: 2974- 2984.
157. Morita Y, Ikeguchi H, Nakamura J, Hotta N, Yuzawa Y, Matsuo S. Complement activation products in the urine from proteinuric patients. *JAm Soc Nephrol* 2000; 11: 700-707.
158. Mesko Brguljan P, Cimerman N. Human Cystatin C. *Turkish Journal of Biochemistry* 2007; 32(3); 95-103.
159. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961 May; 107: 170-2.
160. Butler EA, Flynn, FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961 Mar; 14: 172-8.
161. Grubb A, Löfberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 May; 79(9): 3024-7.
162. Barrett AJ, Rawlings ND, Davies ME, MachleidtW, Salvesen G, Turk V. Cysteine proteinase inhibitors of the cystatin super-family. In: Barrett AJ, Salvesen G, editors. *Proteinase inhibitors*. Amsterdam Elsevier; 1986: 515–69.

163. Henskens YM, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Cystatins in health and disease (review). *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1996 Feb; 377(2): 71-86.
164. Turk B, Turk V, Turk D. Structural and functional aspects of papain-like cysteine proteinases and their protein inhibitors. *Biol Chem* 1997 Mar-Apr; 378(3-4): 141-50.
165. Abrahamson M, Alvarez-Fernandez M, Nathanson CM. Cystatins. *Biochem Soc Symp*. 2003; (70): 179-99.
166. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications and future research (review). *Clin Biochem* 2005 Jan; 38(1): 1-8.
167. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287– 294.
168. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem* 1986 Aug 25; 261(24): 11282-9.
169. Grubb AO. Cystatin C-Properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000; 35: 63–99.
170. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221– 6.

171. Merz GS, Benedikz E, Schwenk V, Johansen TE, Vogel LK, Rushbrook JI, Wisniewski HM. Human cystatin C forms an inactive dimer during intracellular trafficking in transfected CHO cells. *J Cell Physiol* 1997 Dec; 173(3): 423-32.
172. Alvarez-Fernandez M, Barrett AJ, Gerhartz B, Dando PM, Ni J, Abrahamson M. Inhibition of mammalian legumain by some cystatins is due to a novel second reactive site. *J Biol Chem*. 1999 Jul 2; 274(27): 19195-203.
173. Sun Q. Growth stimulation of 3T3 fibroblasts by cystatin. *Exp Cell Res*. 1989 Jan; 180(1): 150-60.
174. Tavéra C, Leung-Tack J, Prévot D, Gensac MC, Martinez J, Fulcrand P, et al. Cystatin C secretion by rat glomerular mesangial cells: autocrine loop for in vitro growth-promoting activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1992 Feb 14; 182(3): 1082-8.
175. Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res*. 2004 Mar; 2(3): 183-95.
176. Leung-Tack J, Tavera C, Martinez J, Colle A. Neutrophil chemotactic activity is modulated by human cystatin C, an inhibitor of cysteine proteases. *Inflammation*. 1990 Jun; 14(3): 247-58.
177. Verdot L, Lalmanach G, Vercruysse V, Hartmann S, Lucius R, Hoebeke J, et al. Cystatins up-regulate nitric oxide release from interferon-gamma-activated mouse peritoneal macrophages. *J Biol Chem* 1996 Nov 8; 271(45): 28077-81.

178. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta*. 2000 Oct; 300(1-2): 83-95.
179. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*. 1998 Feb; 12(2): 125-9.
180. Bökenkamp A, Dieterich C, Schumann G. Pediatric reference values for cystatin C revisited. *Pediatr Nephrol*. 1999 May; 13(4): 367-8.
181. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR- serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007 Feb; 40(3-4): 153-61.
182. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000 Jan; 82(1): 71-5.
183. Brion LP, Boeck MA, Gauthier B, Nussbaum MP, Schwartz GJ. Estimation of glomerular filtration rate in anorectic adolescents. *Pediatr Nephrol*. 1989 Jan; 3(1): 16-21.
184. Barrat MT, Anver ED, Harmon WE. Laboratory Investigation. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams& Wilkins 1999; Chap: 20, 343-364.
185. Barrat MT, Anver ED, Harmon WE. Quantitative Assesment of the Urinary Tract with Radionüclides. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams& Wilkins 1999; Chap: 21, 365-376.

186. Arga M. Çocukluk çağı solid tümörlü olgularda nefrotoksisitenin belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007
187. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts (review). Clin Chem 1992 Oct; 38(10): 1933-53.
188. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. Clin Chim Acta 2000 Jan 20; 291(1): 89-95.
189. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 571-590.
190. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int 1995 Jan; 47(1): 312-8.
191. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children- a meta-analysis (review). Clin Biochem 2007 Mar; 40(5-6): 383-91.
192. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C (review). An improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 2002 May; 48(5): 699-707.

193. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C-a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998 May; 101(5): 875-81.
194. Mendiluce A, Bustamante J, Martin D, Santos M, Bustamante R, Pascual P, et al. Cystatin C as a marker of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2005 Nov; 37(9): 3844-7.
195. Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. *J Urol* 2003 Jun; 169(6): 2312-5.
196. Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, Abrahamsen J, Randers E. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002 Oct; 40(10): 524-8.
197. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, Erley CM. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol* 2005 Jul 10; 102(2): 173-8.
198. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005 Apr; 9(2): 139-43.
199. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004 Apr; 65(4): 1416-21.

200. Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, Lindbäck J, Stridsberg M, Larsson A, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem* 2004 Mar; 37(3): 210-6.
201. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta* 2002 Jun; 320(1-2): 133-4.
202. Bökenkamp A, Van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002 Jul; 48(7): 1123-6.
203. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem*. 2000 Feb; 46(2): 193-7.
204. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008 Dec; 23(12): 2151-7.
205. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004 Jan; 30(1): 33-37.
206. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic Criteria (review). *Curr Opin Crit Care* 2006 Dec; 12(6): 531-7.
207. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004 Sep; 66(3): 1115-22.
208. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, Pettilä V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004 Nov; 62(5): 344-50.

209. Mazul-Sunko B, Zarković N, Vrkić N, Antoljak N, Bekavac Beslin M, Nikolić Heitzler V, et al. Proatrial natriuretic peptide (1-98), but not cystatin C, is predictive for occurrence of acute renal insufficiency in critically ill septic patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 97(3): 103-7.

210. Abu-Omar Y, Mussa S, Naik MJ, MacCarthy N, Standing S, Taggart DP. Evaluation of Cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 May; 27(5): 893-8.

211. Biancofiore G, Pucci L, Cerutti E, Penno G, Pardini E, Esposito M, et al. Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 Feb; 12(2): 285-91.

212. Benöhr P, Grenz A, Hartmann JT, Müller GA, Blaschke S. Cystatin C-a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29(1): 32-5.

213. Zhu J, Yin R, Wu H, Yi J, Luo L, Dong G, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta* 2006 Dec; 374(1-2): 116-21.

214. Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(9): 953-7.

215. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004 May; 30(5): 980-3.

216. VandeVoorde RG, Katlman TI, Ma Q, Kelly C, Mishra J, Dent CA et al. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:404.
217. Balík M, Jabor A, Waldauf P, Kolár M, Pavlisová M, Brest'an D, et al. Cystatin C as a marker of residual renal function during continuous hemodiafiltration. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(1): 14-9.
218. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004 Mar; 50(3): 552-8.
219. Kato K, Sato N, Yamamoto T, Iwasaki YK, Tanaka K, Mizuno K. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J* 2008 Sep; 72(9): 1499-505.
220. Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 2004 Feb; 61(2): 98-102.
221. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005 Feb; 51(2): 321-7.
222. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. (review). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov; 1(6): 1314-9.
223. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Saunders, 2004.

8. ÖZET

Pediyatrik Kateter Anjiyografi Hastalarında Kontrast Madde Nefropatisi Belirteci Olarak NGAL ve Sistatin C Düzeyleri

Bu çalışmaya non-iyonik düşük osmolariteli KM olan iyopromid (769 mg/ml) kullanılarak tanısai amaçlı kateter anjiyografi yapılan yaşları 2 ay ile 16 yaş arasında değişen (9 siyanotik 37 asiyanotik) 46 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan işlem öncesi ve işlem sonrası 4, 4-8, 24 ve 48. saatlerde serum ve idrar örnekleri alınmıştır. Bu çalışmada; KMN oranı, risk faktörleri ve serum Sistatin C , serum NGAL, idrar NGAL düzeylerinin erken tanıdaki rolü saptanmaya çalışılmıştır.

KMN; kateter anjiyografi işlemi öncesi alınan serum Cr düzeyinde ilk 48 saat içinde 0,5mg/dl 'den fazla veya bazal değere göre % 25 ve üzerinde artış olarak tanımlandığında, KMN gelişme oranı 16/46 (% 34,7) olarak saptanmıştır. Hastalar KMN gelişmeyenler (Grup 2) ve KMN gelişenler (Grup 3) olmak üzere 2 gruba ayrıldığında; KMN gelişen grupta KMV(cc/kg) düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($5,0 \pm 2,3$ cc/kg 'e $3,7 \pm 2,0$ cc/kg, $p:0,051$). KMV(cc/kg) için kesim değeri 4,09 cc/kg kabul edildiğinde sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif tahmini değerler sırasıyla; % 68,7, % 70, % 50,6 ve % 50,1 olarak saptanmıştır.

KMN gelişen grupta yer alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; yaş, kilo, boy, VYA düzeylerinin daha düşük (sırasıyla $p:0,169$; $p:0,228$; $p:0,088$; $p:0,167$), kız cinsiyet oranlarının daha yüksek olduğu ($p:0,152$), anemik hasta oranının daha yüksek olduğu ($p:0,189$) , istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bazal idrar dansitesi düzeylerinin daha yüksek olduğu ($p<0,001$) saptanmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup 3’de siyanotik hasta oranı Grup 2’den yüksek saptanmıştır [Grup 2’de: % 13,3, Grup 3’de % 31,3 (p: 0,241)]. Hasta grubu siyanotik ve asiyanotik olmak üzere 2 gruba ayrıldığında; her iki grup arasında 4, 4-8, 24 ve 48.saatlerdeki nefrotoksisite belirteçleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KMN’nin erken teşhisinde, işlem sonrasında Serum NGAL düzeyinde 24.saat sonrasında sebat eden yüksekliğin (p:0,289), idrar NGAL/idrara Cr düzeyinde 4-8. saatlerde olan yüksekliğin (p:0,333), Serum Sistatin C düzeyinde 24.saatte olan yüksekliğin (p:0,134) dikkate alınabileceği, fakat istatistiksel olarak tanısal etkinliklerinin serum Cr düzeyine göre üstün olmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kontrast Madde Nefropatisi, Sistatin C ve NGAL

9. SUMMARY

NGAL and Cystatin C Levels, As Early Biomarkers of Contrast-induced Nephropathy in Pediatric Catheter Angiography Patients

We prospectively enrolled 46 children, aged between 3 months to 16 years (9 cyanotic, 37 acyanotic), undergoing elective cardiac catheterization and angiography with low osmolality non-ionic contrast media (IOPROMID 769 mg/ml) administration in our study. Serial urine and plasma samples (baseline, 4th, 4-8th, 24th, and 48th hours after the procedure) were analyzed for serum creatinin (Cr), serum Cystatin C, serum and urine NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin). We aimed to assess contrast-induced nephropathy (CIN) prevalence, risk factors and if serum Cystatin C, serum NGAL and urine NGAL levels are early predictive biomarkers of CIN in pediatric catheter angiography patients after the procedure.

CIN, defined as an increase of serum Cr concentration of 0,5 mg/dl or 25% above baseline after contrast medium administration, was found in 16 (34,7%) subjects. When classified subjects into those with and without CIN, the volume of contrast media (cc/kg) was higher in the patients with CIN than in those without CIN ($5,0 \pm 2,3$ cc/kg vs $3,7 \pm 2,0$ cc/kg, $p: 0,051$). Using a cutoff value of 4,09 cc/kg for contrast media volume for prediction of CIN; sensitivity, specificity, negative and positive predicted values were found 68,7%; 70%; 50,6%; 50,1, respectively. Although not statistically significant, age, weight, height, body surface area were higher ($p:0,169$; $p:0,228$; $p:0,088$; $p:0,167$ respectively) and also presence of anemia, female gender were most common ($p:0,189$; $p:0,152$, respectively) in the

patients with CIN than in those without CIN. We found statistically significant higher density of baseline urine levels in the CIN group ($p < 0,001$).

Although not statistically significant, cyanotic patient frequency was higher in the CIN group (31,3% vs. 13,3%, $p: 0,241$). When classified subjects into those cyanotic and acyanotic, there was not a statistically significant difference in nephrotoxicity biomarker values between these two groups in 4th, 4-8th, 24th, 48th hours.

For the early detection of CIN, the increase of the serum NGAL level that stay constant after 24 hours, the increase of urine NGAL/ urine Cr level in 4 th -8 th hours and the increase of serum cystatin C level in 24th hour after the process might be taken into consideration ($p: 0,289$; $p: 0,333$; $p: 0,134$ respectively), but it is shown that their diagnostic efficiency is not superior to that of serum Cr, statistically.

Key words: Contrast-induced nephropathy, NGAL, Cystatin C

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Abdülkadir

Soyadı: EREN

Doğum Yeri ve Tarihi: Afyon-05.12.1977

Eğitimi: Gazi Ünv. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD. Arş. Gör. Dr.(2003-2009)

Hacettepe Ünv. Tıp Fak.(Türkçe)(1995-2002)

Konya Meram Fen Lisesi (1992-1995)

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

1. I.Uluslararası Katılımlı Lizozomal Hastalıklar Kongresi (16-17 Ekim 2008)
2. 16.Ulusal Neonatoloji Kongresi (9-12 Nisan 2008) (Poster sunumu: Gebelikte sigara içen annelerin yenidoğanlarında sigara içmenin TSH düzeyine etkisi)
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Yenidoğan Resusitasyon Kursu
4. Ulusal Neonatoloji Kongresi (4-7 Nisan 2007) (Yenidoğan Yoğun Bakımı Kursu, Yenidoğan Bebeğin Mekanik Ventilasyonu Kursu)
5. GÜTF Çocuk Sağ. ve Hast. ABD. Pediatrik Aciller Sempozyumu (2 Haziran 2006)
6. VIII.Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolik Hastalıklar Kongresi (27-30 Nisan 2005)
7. G.Ü.T.F Çocuk Sağ. ve Hast. ABD ve Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği , Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (17-18 Aralık 2004)