T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN HASTALARDA ATRİYAL FİBRİLASYONUN KONTRAST NEFROPATİSİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba AKBAŞ ŞİMŞEK

İstanbul - 2019

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN HASTALARDA ATRİYAL FİBRİLASYONUN KONTRAST NEFROPATİSİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba AKBAŞ ŞİMŞEK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ

İstanbul - 2019

TEŞEKKÜR

Her türlü bilgi ve birikimini bizimle paylaşan, iyi ve donanımlı hekimler olabilmemiz için bize her türlü imkanı sağlayan, hakkaniyeti, anlayışı ve nezaketiyle bizlere örnek olan kıymetli hocam, aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Eğitim sürecime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Kliniği eğitim görevlileri, değerli hocalarım; Doç. Dr. Elif YORULMAZ, Doç. Dr. Ahmet Engin ATAY ve Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY'e,

Özellikle tez hazırlık sürecimde oldukça önemli katkıları olan her türlü yardım ve fedakarlığı yapan Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Hastanesi eğitim görevlilerinden, aynı zamanda yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Can Yücel KARABAY'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan Prof. Dr. İbrahim Halil TANBOĞA'ya,

Asistanlığım boyunca tecrübelerinden faydalandığım başta Uzm. Dr. Aytekin GÜVEN, Uzm. Dr. Can Davutoğlu, Uzm. Dr. Erdal Gündoğan olmak üzere tüm uzmanlara,

Başta değerli dostum asistan Dr. Damla KARATAŞ olmak üzere, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter ve personeline,

Tez verilerinin hazırlanması sürecinde katkılarından ötürü başta aile dostumuz Uzm. Dr. Veysel Ozan TANIK olmak üzere Uzm. Dr Evliya AKDENİZ, Uzm. Dr Osman UZMAN, Dr Mehmet SAYGI, Dr Duygu İNAN, Dr Yusuf OFLU, Dr Duygu GENÇ ve Dr Çağdaş YUMURTAŞ'a

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Son olarak tanıdığım günden beri koşulsuz sevgisi ve hoşgörüsüyle hep yanımda olan, gülen yüzüm, sevgili eşim Barış ŞİMŞEK'e

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Tuğba AKBAŞ ŞİMŞEK

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLER v
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ 3
2.1.1. Kontrast Madde Nefropatisinin Tanımı ve Sınıflandırılması 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. İyotlu Kontrast Maddeler Hakkında Genel Bilgiler 3
2.1.4. Patofizyoloji 4
2.1.4.1. Renal Medüller Hipoksi 5
2.1.4.2. Adenozin 5
2.1.4.3. Endotelin 6
2.1.4.4. Nitrik Oksit ve Vazodilatatör Prostoglandinler 6
2.1.4.5. Reaktif Oksijen Radikalleri 6
2.1.4.6. Tübüler Obstrüksiyon 6
2.1.4.7. Hematolojik Faktörler 7
2.1.5. Kontrast Madde Nefropatisinin Risk Faktörleri 7
2.1.5.1. Kronik Böbrek Hastalığı 7
2.1.5.2. Diabetes Mellitus 8
2.1.5.3. İleri Yaş 9
2.1.5.4. Konjestif Kalp Yetmezliği 9
2.1.5.5. Hipertansiyon 9
2.1.5.6. Nefrotoksik İlaçlar 9
2.1.5.7. Kontrast Madde Veriliş Tipi, Miktarı ve Sıklığı 10
2.1.5.8. Diğer Risk Faktörleri 11
2.1.6. Kontrast Madde Nefropatisi Gelişiminde Risk Sınıflaması 11
2.1.7. Kontrast Madde Nefropatisinin Klinik Özellikleri 12

2.1.8. Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesi ve Tedavisi 13
2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON 14
2.2.1. Tanımı ve Sınıflaması 14
2.2.2. Epidemiyolojisi 15
2.2.3. Etyolojisi 15
2.2.4. Fizyopatolojisi 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
4. BULGULAR 20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 30
6. KAYNAKLAR 34

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörleri.....8
Tablo 2: Mehran kontrast nefropatisi gelişimi risk faktörleri.....12
Tablo 3: Atriyal Fibrilasyon Risk Faktörleri 16
Tablo 4: Hasta popülasyonunun KMN varlığına göre bazal karakteristikleri ve laboratuar verileri 21
Tablo 5: Çalışma popülasyonunun klinik verilerinin KMN gelişen ve gelişmeyen gruplara göre dağılımI 23
Tablo 6: Akut Koroner Sendrom hastalarında Atriyal fibrilasyon varlığına göre bazal karakteristik özellikler 25
Tablo 7: Atriyal Fibrilasyon gelişme durumuna göre hasta gruplarının klinik özellikleri.....26
Tablo 8: KMN gelişimini predikte eden değişkenler.....29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : 27
Şekil 2 : 28
Şekil 3 : 28
Şekil 4 : 29

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY : Akut Böbrek Yetersizliği
AKS : Akut Koroner Sendrom
AF : Atriyal Fibrilasyon
APG : Açlık plazma glukozu
Ve ark. : Ve arkadaşları
DKB : Diyastolik Kan Basıncı
DM : Diabetes mellitus
ET : Endotelin
GFH : Glomerüler filtrasyon hızı
HL : Hiperlipidemi
HT : Hipertansiyon
İABP : İntraaortik Balon Pompası
KAG : Koroner Anjiyografi
KBY : Kronik Böbrek Yetersizliği
KM : Kontrast Madde
KMN : Kontrast Madde Nefropatisi
KKY : Konjestif Kalp Yetersizliği
KVH : Kardiyovasküler hastalık
LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MI : Miyokard İnfarktüsü
NSAİİ : Non steroidal antiinflamatuar ilaç
NO : Nitrik oksit
PAH : Periferik arter hastalığı
PKG : Perkütan koroner girişim
RAAS : Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RKH : Romatizmal Kalp Hastalığı
ROR : Reaktif oksijen radikalleri
SDBY : Son dönem böbrek yetersizliği
SKB : Sistolik kan basıncı
SVO : Serebrovasküler olay

ÖZET

Amaç: Akut koroner sendrom günümüzde önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Koroner anjiyografi akut koroner sendrom tanı ve tedavisinde kullanılan önemli bir yöntemdir ve işlem esnasında kullanılan kontrast maddelere bağlı kontrast madde nefropatisi gelişebilmektedir. Atrial fibrilasyon (AF) en sık görülen ve sıklığı yaşla artan kronik taşiaritmi olup yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Atrial fibrilasyon KMN ilişkisine yönelik literatürde çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur. Biz bu calışmamızda AKS nedeniyle PKG uygulanan hastalarda AF'nin KMN gelişimi üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Nisan 2017-Haziran 2018 yılları arasında acil servise başvuran ve AKS tanısı alan 4800 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Bilinen ciddi kapak hastalığı hikayesi olanlar, diyaliz tedavisi görenler, KAG sonrası ilk 72 saat içerisinde koroner by-pass cerrahisi yapılan hastalar, nefrotoksik ilaç kullanımı öyküsü olanlar ve kroneranjiografi öncesi veya sonrası 72 saat içinde 2. radyokontrast madde maruziyeti olanlar dışlandıktan sonra geriye kalan 2845 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. KMN radyokontrast maddeye maruz kalındıktan 48-72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde %25 veya 0.5mg/dl'lik artış olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Hastalar KMN gelişimine göre 2 gruba ayrıldı. Hastaların %20,91 'inde (n=595 hasta) KMN saptandı. KMN gelişen hastalardaki yaş ortalaması 64,18 1±12,39 olup KMN gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=<0,0001). Mehran risk skoru ortalaması 6,56±5,15, CHADSVASC skoru ortalaması 2,23±1,74 olup KMN gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=<0,0001). KAG esnasında kullanılan KM miktarı ortalaması 215±88ml olup KMN gelişenlerde anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p=<0,001). Hastaların ortalama LVEF değerinin 45±10 olup KMN gelişenlerde anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=<0,001). Çok değişkenli regresyon analizinde AF'si olan hastalarda KMN gelişimi 1.7 kat artmıştır (%95 CI, 1.09-2.9). EF'si yüksek olan hastalarda KMN gelişimi azalmıştır (%95 CI, 0,96 – 0,98). ST elevasyonlu MI geçiren hastalarda KMN gelişimi 2.6 kat artmıştır (%95 CI, 1.99-3.45).

Sonuç: AKS hastalarında başvuru anındaki ritmin atrial fibrilasyon olması KMN gelişim riskini arttırır. ST yükselmeli MI ile başvurması ve hastaların düşük EF'li olması da KMN gelişimini predikte ettiren faktörler arasında saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Atrial fibrilasyon, ST yükselmeli MI, KMN

ABSTRACT

Aim: Acute coronary syndrome is currently one of the major causes of mortality and morbidity. Coronary angiography is an important method used in the diagnosis and treatment of acute coronary syndromes. Atrial fibrillation is the most common type of chronic tachyarrhythmia that increases with age and is associated with high mortality and morbidity. There are conflicting results in the literature on the relationship between atrial fibrillation and CIN. In this study, we aimed to investigate the effect of AF on the development of CIN in patients undergoing PCI for ACS.

Materials and Methods: In this study, the files of 4800 patients admitted to the emergency department between April 2017-June 2018 and diagnosed as ACS were reviewed retrospectively. Patients with a history of severe valve disease, patients undergoing dialysis treatment, patients undergoing coronary by-pass surgery for the first 72 hours after CAG, patients with a history of nephrotoxic drug use and those with exposure to second radiocontrast exposure at 72 hours were excluded and the remaining 2845 patients were included in the study. CIN was defined as 25% or 0.5mg/dl increase in serum basal creatinine level after 48-72 hours after exposure to radiocontrast.

Results: Patients were divided into two groups according to the development of CIN. CIN was detected in 20.9% of the patients (n=595 patients). The mean age of the patients with CIN was 64.18±12.39, and it was significantly higher than those without CIN (p= <0.0001). The mean score of the Mehran risk score was 6,56 ± 5,15 and the mean of the CHADSVASC score was 2,23±1,74, which was significantly higher than that of those without CIN (p = <0,0001). The mean amount of KM used during CAG was 215±88ml, which was significantly higher in patients with CIN (p=<0.001). The mean LVEF value of the patients was 45±10 and significantly lower in patients with CIN (p = <0.001). In multivariate regression analysis, the development of CIN in patients with AF increased 1.7-fold (95% CI, 1.09-2.9). CIN development was decreased in patients with high EF (95% CI, 0.96 - 0.98). CIN development in patients with ST elevation MI increased 2.6-fold (95% CI, 1.99-3.45).

Conclusion: ST elevation MI increases the development of CIN. Atrial fibrillation of the rhythm at the time of admission and low EF status are among the factors predicting the development of CIN.

Key words: Atrial fibrillation, ST elevated myocardial infarction, contrast induced nephropathy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut koroner sendrom (AKS), akut miyokard iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve klinik bulgularla karakterize bir durumdur. AKS acile başvuru ve hastaneye yatırılma nedenlerinin başında gelmektedir. Koroner yoğun bakım ünitelerine yatışların ise %30-50'sinden sorumlu olup, en sık yatış nedenini oluşturmaktadır (1). AKS yol açtığı hospitalizasyon, iş gücü kaybı, morbidite ve mortalite nedeniyle günümüz toplumunun en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır.

Koroner arter hastalığının (KAH) değerlendirilmesi, tanı ve tedavisinin yönetiminde altın standart yöntem kalp kateterizasyonudur. 1960'lar ve 1970'ler boyunca, kalp kateterizasyonu öncelikle hemodinami, ventrikül fonksiyonu ve koroner anatomiyi değerlendirmek için kullanılan bir tanı prosedürüydü. Bununla birlikte, 1980'lerde anjiyoplasti ekipmanı ve yeni girişimsel cihazların getirilmesi, kateterizasyonu kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir araç haline getirmiştir (2). Klinik kardiyolojide gerek tanısal, gerekse tedavi amaçlı girişimsel kalp kateterizasyonunun yaygın olarak uygulanması "kontrast madde" kullanımına bağlı birtakım komplikasyonların (allerjik reaksiyon, kontrast madde nefropatisi (KMN), serebrovasküler olay vs.) insidansında artışa neden olmuştur (3).

Kontrast madde nefropatisi, intravasküler kontrast madde (KM) kullanımı sonrası gelişen ve başka bir nedenle açıklanamayan akut böbrek yetersizliği durumudur. KMN, radyokontrast maddeye maruz kalındıktan 48-72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde %25 veya 0.5 mg/dl'lik artış olarak tanımlanmaktadır (4). Serum kreatinin düzeyinde yükselme genellikle kontrast madde alındıktan 24-48 saat sonra görülmeye başlar, 4-5. günlerde pik yapar ve 7-10. günlerde yeniden düşmeye başlar. KMN önemlimortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. KMN insidansı toplumda %2 oranında görülür, ancak diyabetik, konjestif kalp yetersizlikli, kronik böbrek hastalıklı ve yaşlı hastalar gibi yüksek riskli gruplarda insidans %20-30'u bulmaktadır (5,6). KMN hastanede kazanılmış akut böbrek yetersizliklerinin %10 sıklıkla en sık üçüncü nedenini oluşturmaktadır (7). KMN, başta AKS hastaları olmak üzere hastanede kalış süresinde uzamaya, hastane maliyetlerinde artışa, ölüm ve sakatlık oranlarında artmaya neden olabilir (8). KM kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmakta ve önemli bir sorun haline gelmektedir. KMN, genellikle nonoligürik seyrettiği için önemli sayıda hasta teşhis edilememektedir (9).

KMN'nin patofizyolojisinde böbrek perfüzyon değişiklikleri, direkt tübüler hasar, oksidatif stres ve immünolojik mekanizmalar gibi çeşitli mekanizmalar ortaya sürülse de henüz tam anlamıyla patofizyoloji aydınlatılamamıştır. Renal medüller hipoksi ve KM'nin renal tübüler hücrelere direkt toksik etkisi KMN gelişiminde suçlanan en önemli iki mekanizma olarak bulunmuştur (10).

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen kronik taşiaritmidir. Artmış kardiyovasküler morbidite, mortalite ve önlenebilir inme ile ilişkili olup, ritim bozukluklarına bağlı hospitalizasyon nedenlerinin üçte birini oluşturan ve sıklıkla yaşlılarda görülen önemli bir aritmidir. Atriyal fibrilasyonun görüldüğü ortalama yaş 75-85 arasında olup, inme riskinde beş kat, konjestif kalp yetersizliği insidansında üç kat artış göstermektedir (11,12). Patofizyolojisi günümüzde halen tam anlaşılamamış olup bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda AF'li hastalarda artmış inflamatuar yanıt olduğu ve bunun kalıcı AF gelişiminden de sorumlu olabileceği saptanmıştır (13).

AKS nedeniyle perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda KMN gelişimini öngörmede çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş ve bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Ancak KMN için tanımlanmış risk faktörleri arasında AF yer almamaktadır (14). Literatüre baktığımızda AF ve KMN gelişimini irdeleyen bazı anlamlı çalışmalar mevcuttur. Aritmi olarak AF'nin alakasız bir durum olarak görünen KMN gelişimine nasıl katkıda bulunduğu konusu tam olarak netlik kazanmış değildir. Biz bu calışmamızda hastanemizde AKS nedeniyle PKG uygulanan hastalarda AF 'nin KMN gelişimi üzerine etkinliğini araştırmayı amaçladık..

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ

2.1.1. Kontrast Madde Nefropatisinin Tanımı

Kontrast madde nefropatisi hastanede yatan hastalarda meydana gelen akut böbrek yetersizliğinin önemli nedenlerinden birisidir. KMN; radyokontrast maddelere maruz kalmayı takiben ortaya çıkan ve böbrek yetersizliğinin diğer nedenlerinin ekarte edildiği, non oligürik, böbrek fonksiyonlarındaki ani bozulmadır. Yaygın kullanılan tanımlama da kontrast madde (KM) verildikten sonraki 48-72.saatlerde ölçülen serum kreatinin düzeylerinde bazalin %25'inden fazla yükselme veya 0.5 mg/dl'den daha fazla artış olması şeklindedir (15,16).

2.1.2. Epidemiyoloji

KMN insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte son 10 yılda görülme sıklığı; hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olunması, daha iyi önleme yöntemlerinin bulunması, renal toksik etkisi daha az olan kontrast maddelerin geliştirilmesi gibi nedenlerle %15 'lerden %7'lere düşmüştür (17). Ancak KM kullanımını gerektiren işlemlerin artmasından ötürü günümüzde halen çok sayıda KMN vakasıyla karşılaşılmaktadır.

Normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde KMN gelişme sıklığı %0 ile %5 arasında değişmekle birlikte bilinen böbrek işlev bozukluğu olanlarda bu sıklık artmıştır; prospektif kontrollü çalışmalarda %12 ile %27 arasında KMN sıklığı bildirilmiştir (18, 19, 20).

KMN gelişen olguların büyük bir kısmı geri dönüşümlü bir klinik durum ile seyrederken, bir çalışmada özellikle diyaliz ihtiyacı olan KMN gelişen olgularda yüksek mortalite oranlarına rastlanmıştır (21).

2.1.3. İyotlu kontrast Maddeler Hakkında Genel Bilgiler

Kontrast maddeler; organ ve dokuların içerisine veya çevresine verilerek, uygulandığı yer ve çevresi arasında zıtlık oluşturup görünür hale gelmesini sağlayan maddelerdir. PKG esnasında koroner arterlerin veya kalp boşluklarının X-ray ışınları yardımıyla görünür hale gelmesini sağlarlar. İyot atomları, iyonize karboksil grubu, sodyum, meglumin ve hidroksil grupları içerirler. İçerdikleri iyot atomları opak

görünümü sağlar. Kontrast maddelerin görüntü kalitesi ve osmotoksik etkileri iyot atomlarının çözünmeyen parçacıklara oranına göre belirlenir. Kontrast maddelerin oluşturduğu böbrek hasarından içerdikleri bu çözünmeyen parçacıkların sorumlu olduklarına inanılır. Kimyasal özelliklerine göre farklı kategorilere ayrılırlar. Ozmolaritelerine göre; izoozmolar; hipoozmolar ve hiperozmolar kontrast maddeler olarak sınıflandırılırlar. Hiperozmolarkontrast maddenin ozmolaritesi >1500 mOsm/kg/H2O'dan fazla iken, hipoozmolar olanlar 300-900 mosm/kgH2O, izoozmolar olanlar ise kan ozmolaritesine eşit olup 290 mosm/kgH2O'dır. Hiperozmolar kontrast maddelerin ozmolaritesi kan ozmolaritesinin 7-8 katı kadar olup yüksek ilaç etkileşimi ve renal toksisiteden sorumludurlar. Çözünürlüklerine göre ise; yağlı kontrast maddeler, suda çözünen kontrast maddeler ve yağda çözünen kontrast maddeler olarak ayrılırlar. Ozmolalite ve çözünürlük özelliklerinin yanı sıra yapısal özelliklerine göre de iyonik monomer, iyonik dimer, noniyonik monomer ve noniyonik dimer olarak da sınıflandırılırlar (22).

Genel olarak iyonik kontrast maddeler daha yüksek ozmaliteli olup daha fazla toksisite ve alerjik reaksiyona sahipken; noniyonik olanlar daha düşük ozmalarite, daha az toksik ve daha az alerjik reaksiyona neden olurlar. Noniyonik ajanlar solüsyon içinde çözünmeyerek, solüsyon içinde çözünmeyen parçacık sayısını arttırmazlar. İdeal bir kontrast maddede olması gereken özellikler; ısı ve kimyasal stabilitesi, hipo veya izoozmolar olması, antijenik yapıda olmaması, hidrofilik olması, viskozitesinin düşük olması, selektif olarak atılabilmesi, güvenli ve düşük maliyetli olmasıdır. KM temel olarak vücuttan renal yolla atılmaktadır (22).

KM'lere karşı hafif-orta dereceli alerjik reaksiyon görülme sıklığı yaklaşık %9 oranında iken ciddi alerjik reaksiyon meydana gelme ihtimali %1'den düşüktür (23,24). Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda kontrast maddelere karşı KMN gelişme sıklığı %1'in altında iken böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır(26-28). Günümüzde izo-ozmolar ve non-iyonik KM'lerin daha sık rutin kullanıma girmesi kontrast madde nefropatisinin sıklığını azaltmaktadır(23,24).

2.1.4. Patofizyoloji

KMN'ye yol açan mekanizmalar günümüzde halen tam olarak aydınlatılamamış olup bu konuda çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Böbrek hasarı gelişiminden sorumlu tutulan başlıca nedenler; renal medüller hipoksi ve direkt hücresel toksisitedir (25). Bunlardan başka genel olarak şu teoriler öne sürülmüştür;

- İmmun sistem aracılığıyla oluşan tübüler hasar gelişmesi (Direkt tübüler hasardan farklı olarak),
- Kristal maddelerin böbrek tübüllerinde obstrüksiyon oluşturması (26,27)

KMN patogenezi şu başlıklar altında açıklanabilir;

2.1.4.1. Renal Medüller Hipoksi

KM böbrek kan akımında iki basamaklı yanıta yol açar. İlk olarak kısa süreli bir vazodilatasyon periyodunu takiben daha uzun süreli devam eden vazokonstriksiyon fazı meydana gelir ve intravasküler direnç artar (28,29). İntrarenal vasküler direncin artması sonucunda böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalır (30). KMN gelişiminde renal medüller hipoksi oldukça önemli bir etkendir. Böbreğin korteksinin perfüzyonu oldukça yüksek olup dış medullasının derin kesimleri iskemik hasar açısından daha duyarlıdır (31,32). Medullada, parsiyel oksijen basıncı ve perfüzyon kortekse göre daha düşüktür. Bundan dolayı renal kan akımındaki değişikliklerden medulla daha fazla etkilenir. KM'ninkendisi ozmotik diüretik etkilidir, buna bağlı henle kulpu çıkan kolunda enerji ihtiyacı fazladır. Enerji ihtiyacındaki artış tübül hücrelerini iskemik hasara daha duyarlı hale getirir (33). KM, medulladan kortekse doğru şantların açılması yoluyla kan akımını başlatır. Bunun sonucunda medüller hipoksi daha da derinleşir(10).

2.1.4.2. Adenozin

Adenozin; periferal sirkülasyonda bir vazodilatör iken, renal kortekste vazokonstriktördür (34). KM verildikten sonra makula densaya ulaşan hipertonik tubuler sıvı; proksimal tubul hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adenozin salgılanmasına yol açar. Adenozin membranları serbestçe geçerek A1 reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyon, A2 reseptörleri üzerinden vazodilatasyon yapar. Adenozine bağlı vazokonstriksiyon sodyum eksikliği ile şiddetlenirken, volüm ekspansiyonu ile zayıflar (10). Diyabetik hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda adenozinden dolayı vazokonstriksiyonda artış görülmüştür. Kontrast madde nefropatisinin diyabetiklerde daha fazla görülmesi, böbrek damarlarındaki artmış adenozin duyarlılığı ile açıklanmaktadır (35).

2.1.4.3. Endotelin

İyotlu kontrast maddenin vücuda girmesiyle renal endotel ve mezenşim hücreleri tarafından endotelin salglanır. Endotelin güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyona neden olur. KBY hastalarında endotelinin vazokonstriktör etkileri belirgin olarak artıyor olabilir. Fujisaki ve ark. yaptıkları çalışmada serum kreatinini yüksek olan hastaların normal serum kreatinini olan hastalara göre daha yüksek plazma endotelin düzeylerine sahip olduklarını bulmuşlardır. Kontrast madde infüzyonu sonrası endotelin atılımının kreatinin konsantrasyonuna oranı (uET/Cr) sağlıklı bireylerde değişmezken KBY olan hastalarda bir sonraki gün artmakta, sonrasında bazal değerlerine 3.günde dönmektedir (36).

2.1.4.4. Nitrik Oksit ve Renal Prostoglandinler

Nitrik Oksit (NO) ortalama yarı ömrü birkaç saniye olan, endotelden salgılanan potent bir vazodilatatördür (37). NO, Na geri emilimini dolayısıyla medulladaki oksijen ihtiyacını azaltır. KM kullanımı güçlü bir vazodilatatör olarak bilinen NO üretimini azaltmaktadır. Prostasiklin endotelyal hücrelerde prostaglandinin prostasiklin sentaz ile katalize olmasıyla üretilir. Yarı ömrü 3 dakikadır ve efektif bir vazodilatatördür.(38,39). Prostasiklin analoğu olan İlioprost renal yetersizliği olan KAG veya PKG'e giden 208 hastada anlamlı düzeyde KMN riskini azaltmıştır (40). Bu bulgular KMN patogenezinde NO ve vazodilatör prostaglandin düşüşünün önemli bir rolü olabileceğini desteklemektedir (40).

2.1.4.5. Reaktif Oksijen Radikalleri

Kontrast madde vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenşimal hücrelerde hasar oluşur. Özellikle KBY'li ve diyabetik hastalarda olmak üzere PKG yapılan hastalarda plazma ve idrarda reaktif oksijen radikallerinde (ROR) artış izlenir (41). Köpeklerde ve insanlarda ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinolün adenozinden kaynaklı ROR oluşumunu azaltarak veya superoksit dismutaz ve magnezyum iyonları aracılığıyla ROR'ni uzaklaştırarak KMN'yi azalttığı gösterilmiştir (42).

2.1.4.6. Tübüler Obstrüksiyon

KM iki farklı mekanizma üzerinden tübüler obstrüksiyona yol açar. İlk olarak ürik asit atılımını arttırırlar. Ürik asit presipitatları tübüler obstrüksiyona, dolayısıyla

tübüler hasara neden olabilir (43). İkincisi, renal tübülüslerde obstrüksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu arttırırlar (43).

2.1.4.7. Hematolojik Faktörler

Yüksek ozmolaliteli kontrast maddelerin hipertonik etkisi sonucunda eritrosit membran hacmi ve eritrositlerin şekil değiştirebilme kabiliyeti azalır. Bu durum kan akışkanlığında azalmaya ve özellikle iç medulladaki kan akımının bozulmasına sebep olur. Bundan dolayı KM vizkozitesinin KMN patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir (44).

2.1.5. Kontrast Madde Nefropatisinin Risk Faktörleri

Kontrast maddeden kaynaklanan nefropati gelişimi; hastanın var olan karakteristik özellikleriyle beraber, kullanılan ajanın fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. KMN engellenmesinde öncelikli yaklaşım, hastanın mevcut özelliklerinin sistematik bir şekilde gözden geçirilerek hastanın risk derecelendirmesinin yapılmasıdır. KMN açısından yüksek risk altındaki hastalar, böbrek fonksiyonları bozuk olan, diyabeti ya da konjestif kalp yetersizliği olan hastalardır. Diğer risk faktörleri; ileri yaş (>70), kadın cinsiyet, hastanın dehidrate olması ve fazla miktarda kontrast madde kullanımıdır(5,6)

2.1.5.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Glomerüler filtrasyon hızında azalma sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Kronik böbrek yetmezliği medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir (45). Önceden var olan böbrek yetmezliği bulunan hastalarda KMN gelişme riski 5-10 kat artmıştır(46). Koroner anjiyografi yapılan 1144 hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada daha öncesinden var olan renal yetersizlik KMN gelişimi için en önemli tetikleyici risk faktörü olarak bulunmuştur(47). Bir başka çalışmada ise KAG işlemi uygulanan 378 hastanın %2'sinde KMN gelişirken, bazal kreatinin değeri >1,5 mg/dl olan kişilerde bu oran %30'a çıkmıştır (48). GFH 60 ml/dk altında olan hastalarda KMN gelişme riski artmış olup bu hasta grubuna özellikle dikkat edilmesi gerekir (8).

2.1.5.2. Diabetes Mellitus

Böbrek fonksiyonları korunmuş, DM'si olan, proteinüri veya mikroalbuminürisi olmayan hastalarda KMN riski daha düşük olmakla birlikte, böbrek fonksiyonlarında bozukluk olanlarsinerjistik etki nedeni ile KMN gelişimi için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Serum kreatinin değeri>2,5 mg/dl olan diyabetiklerde KMN riski %50 üzerinde bulunmuş olup diyabetiklerdeki renal kan akımı diyabetik olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır (49). Bu nedenle DM varlığından ziyade nefropatinin varlığının

KMN riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak değişmekle birlikte diyabetik hastalarda, başka bir çalışmada KMN insidansı %5-30 arasında izlenmiştir(47). Diyabetik olmayan normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ise kontrast madde nefropatisi insidansı %2'dir (8,50,51).

Tablo 1: Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörleri(16)

Kesin Risk Faktörleri	**Olası Risk Faktörleri**	**Kesinleşmemiş Risk Faktörleri**
Diyabetes Mellitus ve Böbrek yetersizliği birlikteliği	Renal ve Periferik Arter Hastalığı	Obezite
Önceden var olan böbrek yetersizliği	Renal fonksiyonların bozulmadığı DM	Erkek cinsiyet
Kontrast madde tipi, miktarı ve veriliş sıklığı (iyonik, yüksek ozmolar, 125 cc üzerinde ve 72 saat içinde 2. kez KM kullanımı)	Nefrotoksik ajan kullanımı (NSAİİ, Aminoglikozid, Furosemid, İmmünsüpresif ajanlar, ACE inh? vs)	AIDS
NHYA evre III – IV KKY ve düşük sol ventrikül EF (<%50)	Hipertansiyon	Düşük serum albumin düzeyi
Azalmış intravasküler volüm ve dehidratasyon	Hiperürisemi	Sigara
Kardiyojenik şok ve hipotansiyon	Karaciğer yetersizliği Multipl miyelom Nefrotik Sendrom Hiperlipidemi İleri Yaş Tek böbrek Akut Miyokard infarktüsü veya geçirilmiş miyaokard infarktüsü Renal transplant hastaları	Hipoksi Atriyal Fibrilasyon

2.1.5.3. İleri yaş

Yaşlı hastalarda daha sık vasküler hastalık ve dehidratasyon görülmesi nedeniyle KMN için artmış risk söz konusudur. Pek çok çalışmada ileri yaşın KMN gelişmesi için risk faktörü olduğu ve bunun ileri yaşlarda bozulmuş böbrek fonksiyonlarından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Çok merkezli çalışmalarda 70 yaş üstünde olmanın KMN gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir(52,53).

2.1.5.4. Konjestif Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği; yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerin yol açtığı, dinlenme ya da efor sırasında düşük kardiyak output ve artmış intrakardiyak basınçların sonucu olarak tipik semptomlara (nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk) eşlik eden bulgularla (artmış juguler venöz basınç, pulmoner raller ve periferik ödem) karakterize klinik bir sendromdur. Bu klinik bulgularla beraber sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)<%40 olanlara düşük LVEF'li kalp yetmezliği; >%50 olanlara korunmuş LVEF'li kalp yetmezliği olarak sınıflandırılmıştır. %40-50 arasında kalan kısım ise kalp yetmezliğinin gri zonunu oluşturmaktadır (ESC 2016 KKY kılavuzu) (54). LVEF'si düşük bireylerde KMN gelişme sıklığı normal bireylerden daha yüksektir(48,55). Ancak LVEF>%30 olan kişilerde, EF değerinin KMN gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (30).

2.1.5.5. Hipertansiyon

Koroner anjiyografi yapılan ve HT tanısı olan hastalarda kontrast madde nefropatisi oranı yaklaşık %16 bulunmuştur. Hipertansif hastalarda da diyabetik hastalara benzer şekilde nefropati oluşmadan KMN gelişme riskinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır ve HT'na bağlı nefropatinin varlığının artmış KMN riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (8, 56, 57).

2.1.5.6. Nefrotoksik İlaçlar

Bir çalışmadanefrotoksik ilaç kullanan hastalarda (NSAİİ, diüretikler, amfoterisin B, aminoglikozitler) kontrast madde nefropatisi gelişiminin daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (58). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımının etkileri ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (59-60). Bu ilaçlar, kontrast madde nefropatisi patogenezinde rolü olduğu düşünülen endotelinin salınmasını azaltır ve aldosteron salınmasını önleyip böbrek kan akımını arttırır. Ayrıca anjiyotensin

dönüştürücü enzim inhibitörlerinin efferent arteriyolde dilatasyon yapıp intraglomerüler basınç düşmesine yol açacağı için kontrast madde nefropatisi gelişimini bir anlamda önleyebileceğini düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır(57,60). Bazı yayınlarda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin özellikle diyabetikler olgularda faydalı olabileceği öne sürülmektedir (61).

2.1.5.7. KM tipi, veriliş miktarı ve sıklığı:

KM'lerin renal kan akımında ve GFH'de hızlı ve ilerleyici bir düşüşe yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesi ile yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Kontrast maddenin yapısı, iyon yükü, konsantrasyonu ve eşlik eden hipoksi, hücre hasarındaki belirleyici unsurlardır (63-64).

Böbrek tutulumu olan hastalarda noniyonik, düşük ozmolar KM kullanımı X-ray arteriyografi işlemi sonrası gelişecek renal hasarı azaltmaktadır. Hizoh ve arkadaşları, köpek modelinde hiperosmolar iyonik kontrast ajan olan diatrizoatın böbrek epitel hücrelerinde DNA hasarına yol açtığını göstermiştir. Buna karşı, düşük osmolar noniyonik iopamidolün ise ciddi oranda bir DNA hasarı yapmadığını göstermişlerdir (65). Katholie ve arkadaşları, yüksek ozmolar KM'lerin, düşük osmolar KM'lere göre daha riskli olduğunu yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (66). Harris ve arkadaşları, yüksek osmolar KM kullanımı sonrası KMN riskinin %14, düşük osmolar kontrast madde kullanımı sonrası ise %2 olduğunu göstermişlerdir (67). Noniyonik KM'ler her ne kadar yüksek riskli hastalarda KMN gelişim oranını azaltıyorsa da, bunların trombotik olay geliştirme riski, iyonik olanlardan daha fazladır (66).

KM miktarı ile böbrek fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki vardır. Yapılmış bir çalışmada, KM miktarının her 5 ml artışının KMN riskini KBY olan hastalarda %65 artırdığı gösterilmştir (65-67). Mc Cullough ve ark.(68) yaptığı bir çalışmada KM miktarının 100 ml altında olanlarda KMN riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise kontrast maddenin miktarı 125 ml üzerinde iken KMN sıklığı %20, eğer doz <25 ml altındaysa KMN riski %2 olarak saptanmıştır (69). Güvenli KM miktarını tanımlamak hastaların risk seviyesi, vücut kitle indeksi gibi spesifik değişkenlerden etkilenmesi nedeniyle olası görünmese de kullanılan KM miktarını kısıtlayacağı varsayılarak önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada başlangıç kreatinin düzeyleri 1,8 mg/dl üzerinde olan hastaların bir grubuna Cigarroa formülüne* göre hesaplanan ölçüde KM verilirken, diğer gruptaki hastalara volüm sınırlaması

getirilmemiştir. Sonuçta KMN 1. Grupta %2 gelişirken, 2. Grupta %26 oranında gelişmiştir ($p<0.05$) (70).

***Cigarroa formülü: 5 ml kontrast madde X vücut ağırlığı(kg) / kreatinin düzeyi(mg/dl) (maksimum doz:300 ml)(51)**

Tekrarlayan KM uygulanmasının, KMN riskini arttırdığı gösterilmiştir (71). Geliştirilen skorlama sistemlerinde ikinci kez uygulanan KM'nin 72 saatten daha az sürede uygulanması bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilirken, bazı çalışmalarda, iki KM arasında en az 5 günlük bir sürenin olması gerektiği bildirilmiştir (72,73).

2.1.5.8. Diğer Risk Faktörleri

Cinsiyet: Cinsiyetin kontrast nefropatisi gelişimindeki rolü tam anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalarda kadınların nefropatiye yatkınlığının daha fazla olduğu saptanmıştır (14). Bunun kadınlarda trombosit aggregasyonuna yatkınlığının fazla olduğu, (74) ovaryan hormonların böbrek yetmezliği oluşumuna katkı sağlaması(75) ve vücut yüzey alanlarının daha küçük olması(76) ile açıklamışlardır. Bu görüşü destekleyecek literatürde yeterince veri veya açıklayabilecek patofizyolojik bir mekanizma yoktur.

Anemi: Yapılan çalışmalarda hematokrit değerindeki düşüklüğün KMN için risk oluşturduğu gösterilmiştir (57).

MultiplMiyelom: Multipl myelom hastalarında iyi hidrasyon sonrası kontrast madde verildiği takdirde komplikasyon gelişmediği görülmüştür (10). McCarthy ve Becker kontrast madde verilmiş 476 multipl miyelom hastasını inceledikleri çalışmalarında KMN insidansını %0.6-1.25 arasında bulmuşlardır (77).

İmmünglobülinopatiler: Waldenström makroglobülinemili ve poliklonal hipergamaglobülinemisi olan hastalarda olgu sunumu olarak KM uygulanması sonrası akut böbrek yetmezliği geliştiğini bildiren yayınlar vardır (57,78).

2.1.6. KMN 'nin riskinin sınıflandırılması

Risk faktörlerinin etkisi additif olup risk faktörlerinin sayısı arttıkça nefropati riski belirgin olarak artış göstermektedir. Bunun için geliştirilmiş çeşitli risk tahmin modelleri vardır. Bunlardan biri, Mehran ve arkadaşlarının ortaya koyduğu risk skorlama yöntemidir (Tablo 2) (14). Hastalarla ilgili temel ve rutin bilgilerle kolay bir risk sınıflaması sağlamaktadır.

Tablo 2: Mehran kontrast nefropatisi gelişimi risk faktörleri (14)

RİSK FAKTÖRLERİ	SKOR
Hipotansiyon(Sistolik Kan Basıncı <80 mmHg) Kalp Yetmezliği (NHYA evre III – IV veya Pulmoner ödem) İntraaortik Balon Pompası	5 5 5
Yaş	5
Anemi(Kadın Htc <36; Erkek Htc <39) Diabetes Mellitus Kontrast Madde Volümü	3 3 (Her 100 ml için 1 puan)
Serum Kreatinin >1,5 mg/dl veya GFR <60 ml/dk/1,73 m2	4 GFR 40-60 =2 GFR 20-40 =4 GFR < 20 =6

RİSK SKORU	KMN RİSKİ	DİYALİZ RİSKİ
0 – 5	% 7,5	% 0,04
6 – 10	% 14	% 0,12
11 – 16	%26,1	% 1,09
16 >	% 57,3	% 12,6

2.1.7. KMN'nin Klinik Özellikleri

KMN'ye bağlı gelişen ABY olgularında genellikle klinik bulguya rastlanmaz. Vakaların büyük çoğunluğu nonoligürik özellikte olup, büyük olasılıkla diyaliz gereksinimleri olmaz (15,20). KM verildikten sonra geçici proteinüri görülebilir. Hastaların yaklaşık %30'unda çeşitli derecelerde kalıcı böbrek hasarı görülür. Nadiren PKG yapılan DM hastalarında KMN nedeniyle hemodiyaliz gerekebilir (44).

2.1.8. Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesi ve Tedavisi

KMN çoğunlukla kendiliğinden düzelebilen geçici bir durum olarak görülse de uzamış hastane yatış süreleri, artmış KBH riski gibi durumlardan ötürü gelişiminin önlenmesi oldukça önemlidir. Bu konuda en yaygın yaklaşımlardan biri; işlem öncesi riskli hasta gruplarının belirlenmesi olarak görülse de; literatürde bu komplikasyonun gelişimini önleme amaçlı hastaların bireysel nefropati gelişme riskine göre basamaklı terapilere başlanması konusu büyük ilgi görmüştür (79). Yüksek riskli hastalardaki engelleyici stratejileri şu başlıklar altında toplayabiliriz ;

1. KM kullanılmadan yapılabilecek alternatif görüntüleme teknikleri veya tedavi yöntemleri varsa gözönünde bulundurulmalıdır.
2. İşlem öncesi yüksek riskli hastalar tespit edilerek, KM verilecek hastalarda, işlem öncesinde ve sonrasındaki 5 gün, serum kreatinin değerleri ölçülerek, hastanın renal fonksiyonları monitorize edilmelidir.
3. Potansiyel olarak nefrotoksik olan (NSAİİ, aminoglikozidler, vankomisin, amfoterisin B, dipiridamol, metformin vs) ilaçlar alternatifleri var ise eğer ya onlarla değiştirilmeli ya da prosedür öncesi kesilmelidir.
4. İşlemde noniyonik ve düşük osmolar KM kullanılmalı ve KM volümü düşük tutulmalıdır.
5. **Hidrasyon**: Dehidrate olmayan, stabil seyirli hastalara, idrar çıkışı en az 1 ml/dk olacak şekilde, işlem öncesi oral olarak 500 ml ve kontrast enjeksiyonu sonrasındaki 24 saat boyunca 2500 ml su verilmelidir.
6. **Antioksidanların kullanımı**: N-asetilsistein, hem serbest radikalleri temizlediğinden hemde NO'nun vazodilatasyon etkisini artıran bir ilaç olduğundan, antioksidan olarak test edilen ilk ilaçlardan birisi olmuştur (72).Yüksek riskli hastalarda, prosedürden bir gün önce ve prosedürün yapılacağı gün, günde iki kez 600 mg oral NAC alımı veya prosedürden yarım saat önce 150 mg/kg IV NAC veya 4 saat boyunca 50 mg/kg IV NAC uygulaması önerilmektedir (72). 2008 yılında yapılan 41 çalışmalık bir metaanalizde, KBY olan hastalarda, KMN'den korunmada en etkin ajanın NAC olduğu sonucu çıkarılmıştır. Kontrast nefropatisinin artmış mortalite, morbitide ve uzamış hastane kalımı ile ilişkilendirilmesi, NAC'ın proflakside rutin olarak kullanımını doğurmaktadır (81).

7. Bazı çalışmalarda, 3. kuşak β1-adrenerjik reseptör antagonisti olan Nebivolol'un, antioksidan ve NO aracılı vazodilatasyon aktivasyonuna sahip olması nedeniyle, kontrast nefropatisi proflaksisinde kullanımı önerilmiştir (81).
8. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, statinlerin antioksidan, antiinflamatuar ve antitrombotik özelliklerinden dolayı nefroprotektif etkilerinin olduğu ve prosedür öncesi yüksek doz statin kullanımının, kontrast madde nefrotoksisitesine karşı koruyuculuğunun olduğu gösterilmiştir (82).
9. KMN önlenmesinde teofilin ve kalsiyum antagonistleri gibi renal vasodilatatörlerin profilaktik uygulanması tartışmalıdır. Ancak son yayınlanan bir çalışmada, 200 mg teofilin uygulamasının koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (83).
10. **Hemodializ ve hemofiltrasyon**: KMN için yüksek risk taşıyan, ileri seviyede KBH olan hastalarda, kontrast maddenin vücuttan kolay atılımını sağlamak için hemodiyaliz ve hemofiltrasyon denenmiştir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi iyot ve gadolinyum bazlı kontrast maddenin vücuttan temizlenmesinde güvenle kullanılmasına karşın KMN oranlarında düşüş sağlamamıştır (18,84).

2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON

2.2.1.Atriyal Fibrilasyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

Atriyal fibrilasyon (AF), elektrokardiyografide P dalgasının seçilemediği, R-R mesafelerinin düzensizliği ile karakterize, düzensiz elektriksel aktivasyon ve koordine olmayan atriyal kasılmaların mevcut olduğu kronik bir aritmidir. Yüzeyel elektrokardiyogramda tipik olarak hızlı atriyal fibrilatuar dalgalar ile frekansları ve amplitüdleri değişen şekillerde ventrikül yanıtları görülür (85).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) AF için 2016 yılında beş kalıptan oluşan bir sınıflama önermiştir:

- **1. Yeni tanı AF:** Öncesinde teşhis edilmemiştir ve başvuruda AF saptanan hastalar
- **2. Paroksismal AF**: Zaman zaman ataklar tarzında ortaya çıkan ve 7 günden kısa sürede kendiliğinden düzelen veya kardiyoversiyon ile sonlandırılan AF atağına denir.

- **3. Israrcı AF:** Yedi günden uzun süre devam eden AF'dir.
- **4. Uzun süreli ısrarcı AF:** Oniki aydan uzun süre devam eden AF'dir.
- **5. Kalıcı AF:** Aritmiyi sonlandırmak için daha fazla denemenin faydasız olacağı varsayılan, aritminin varlığının hasta ve doktor tarafından kabul edildiği durumdur. Eğer kalıcı AF'de ritim kontrolü tekrar düşünülürse sınıflandırma yeniden yapılmalıdır.

AF, toplumda görülen en sık kardiyak aritmi tipidir ve sıklığı giderek artan küresel bir sağlık problemidir. İnsidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmakta olup: genel populasyonda %0.4-1, 80 yaş üzerinde ise %8 oranında görülmektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

AF en sık görülen sürekli kardiyak aritmi türü olup insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Genel nüfustaki görülme sıklığı % 0,4 olarak tahmin edilmektedir.<50 yaş nüfusta görülme sıklığı < % 0,5 iken 60-69 yaşlarında %2, 70-79 yaşlarında % 4,6, 80-89 yaşlarında ise % 8,8' e kadar yükselmektedir (85,86,87,88). Her yıl 120.000-125.000 hastanın yeni tanı alması beklenmektedir. Erkeklerde kadınlara göre, beyazlarda siyahlara göre daha sık görülmektedir (85).

2.2.3. Etyoloji

AF gelişmekte olan ülkelerde en sık romatizmal kalp hastalığına (RKH) bağlı gelişirken gelişmiş ülkelerde en sık nedeni KAH ve hipertansif kalp hastalığıdır. Aşırı alkol alımı (hafta sonu tatili sendromu), cerrahi müdahale, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli ve hipertiroidi gibi nedenler akut olarak AF'yi tetikleyebilir. Altta yatan bu nedenler tedavi edildiğinde AF düzelir (85).

Tablo 3. Atriyal Fibrilasyon Risk Faktörleri

Kalp Hastalıklarına Bağlı Nedenler	Koroner kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı, Kapakhastalıkları, Kalp yetersizliği, Kardiyomiyopatiler, Miyokardit, Atriyo-ventriküler nodal reentran taşikardi, Wolf Parkinson White sendromu, Perikardit, Konjenital kalp hastalıkalrı, Kalp operasyonları
Kalp Hastalıkları Dışı Nedenler	Diabetes mellitus, Obezite, Uyku apne sendromu, Hipertiroidi, Alkol, Dijital intoksikasyonu, Akciğer hastalıkları

2.2.4. Fizyopatoloji

AF'den sorumlu mekanizmalar halen tam olarak anlaşılamamıştır. AF'nin oluşum mekanizmasında en çok kabul edilen görüş "multipl dalga hipotezi"dir. Birçok uyarı aynı anda başlar ve atriyumların içine yayılarak, atriyoventriküler (AV) düğüm boyunca ilerlemek için birbiriyle yarışır. AV düğüm ventriküllere ilerleyecek uyarıların sayısını sınırlar, ancak yine de birçok uyarı hızlı ve karmaşık bir şekilde ventriküllere doğru ilerlemektedir. Ventriküller düzensiz bir şekilde kasılarak hızlı ve düzensiz bir kalp atışına yol açar. Dalgacık sayısı refrakter döneme, ileti hızına ve atriyumlardaki anatomik engellere bağlı olarak değişir (89,90). Bunun dışında da AF'nin tetiklenmesini ve sürdürülmesini sağlayan pek çok mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar arasında en sık görülen tetikleyici mekanizma pulmoner venlerin kas liflerinden kaynaklanan spontan aktivasyonlardır (ancak sol atriyum duvarı, koroner sinüs adele yapısı ya da sağ atriyumda crista terminalis kaynaklı spontan aktivasyon da olabilir). Bu mekanizma paroksismal AF'de genellikle sürdürücü bir rol de oynar. Yani iki mekanizma eş zamanlı bulunabilir. Bu da pulmoner ven izolasyonunun neden paroksismal AF'yi elimine etmede persistant AF'ye göre daha başarılı olduğunu açıklar (91,92,93). Persistant AF'de yavaş, süreksiz iletime neden olan interstisyel fibrozis gibi atriyal substrattaki değişiklikler nedeniyle pulmoner ven izolasyonu yetersiz olabilir ve atriyal substratın ek ablasyonu gerekebilir (91). Uzun süreli AF hücrelerarası ve hücreler ile matriks arasındaki etkileşimleri düzenleyen glikoproteinlerin miktarını artırarak yapısal, kontraktil ya da elektriksel yeniden şekillenmeye (remodelling) yol açar. Oluşan

remodelling AF gelişimine daha da katkı sağlar. Bu nedenlerden dolayı AF'nin erken dönemde tedavisi büyük önem taşımaktadır (85,91-94).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Araştırmanın Türü ve Hasta Seçimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 19/11/2018 tarih HNEAH-KAEK 2018/76 karar numaralı onayı alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Yapılan çalışma geriye dönük ve kesitsel bir çalışma olup, araştırma verileri olarak 01 Nisan 2017 ile 31 Temmuz 2018 tarihleri arasında Dr Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin acil servisine başvuran, AKS tanısı alan hastaların hastane arşivinden alınan hasta dosyaları ve hastane bilgi işlem sistemi NUKLEUS kullanıldı.

Çalışmada18 yaş ve üzeri AKS nedeniyle PKG yapılan hastaların hastane-içi takiplerinde KMN gelişmesi ve prognoz göstergelerinin takip edilmesi neticesinde KMN gelişme prediktörlerini tespit etmek amacıyla 4800 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri ;

- AKS tanısı ile başvuran 18 yaş ve üzeri hastalardan KAG yapılan hastalar

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri ;

- Bilinen ciddi kapak hastalığı hikayesi olanlar,
- Kronik böbrek hastalığı olup hemodiyaliz tedavisi görenler,
- KAG sonrası ilk 72 saat içerisinde koroner by pass cerrahisi yapılan hastalar,
- Nefrotoksik ilaç kullanımı öyküsü olanlar,
- 72 saatte 2. radyokontrast madde maruziyeti olanlar,
- Prerenal akut böbrek yetersizliği olan hastalar
- 48-72. saatte kreatinin düzeyi ölçülmeyen hastalar
- KAG yapılmayan hastalar

1955 hasta bu kriterlere göre dışlandıktan sonra geriye 2845 hasta kalmıştır. Hastalara ait bütün demografik, klinik, ekokardiyografik, anjiografik veriler, EKG ve laboratuar sonuçları hastane arşiv kayıtlarından, NUKLEUS işletim sisteminden ve daha önceki istatistiksel analizlerden taranmıştır. Kontrast madde nefropatisi; intravasküler KM uygulamasını takiben 3 gün içinde serum kreatinin düzeyinde %25 veya 0.5 mg/dL artış olan ve farklı etyolojilerin dışlanmasından sonra ortaya çıkan ABY tablosu olarak tanımlanmıştır.

Daha önceden AF tanısı almış ve dokümante verisi olan hastalar ile daha önceden AF öyküsü olmayan başvuru sırasındaki EKG'sinde AF saptanan hastalar AF çalışma grubumuzu oluşturdular. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastaneye başvuru sonrasında yapılan KAG'lerinde o dönemde Dr Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kontrast madde olarak iopromide(Pamiray™); 370mL'lik flakondan kullanılmıştır.

Bu çalışma, yerel etik kurul onayı alınarak, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen prensiplere uygun olarak yapılmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel analizler; Windows SPSS İstatistik İstatistikleri, Sürüm 22.0. (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ve R istatistiksel istatistik hesaplamaları (R, İstatistiksel Hesaplama Vakfı, Viyana, Avusturya) yapıldı. Dağılım patternininm yanı sıra, çarpıklık ve kurtosisin değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov yöntemi kullanıldı. Sürekli veri ortalama±SD ve normal dağılım göstermeyen ortanca (çeyrekler arası aralık) ve kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlanmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Gerektiğinde Yates düzeltmesi kullanıldı. Fisher's kesin testi, beklenen frekanslar 5'ten küçük veya eşit olduğunda kullanıldı. Sürekli değişkenler, Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kontrast madde nefropati için bağımsız prediktörleri belirlemek için kullanılan lojistik regresyon uygulandı. Uyum istatistiği, bir ROC eğrisi altındaki alana eşittir. C-istatistiği (bazen "uyumluluk" istatistiği veya C-endeksi olarak da adlandırılır) bir lojistik regresyon modelinde ikili sonuçlara uygunluğun bir ölçüsüdür. Gözlenen ve Beklenen sonlanımlar arasındaki ilişki kalibrasyon eğrisi kullanılarak gösterilmiştir. Sonuçlarda, anlamlılık p <0,05 değeri olarak belirlenmiştir.

.

4. BULGULAR

Çalışma periyodu boyunca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'ne başvurup AKS tanısı alan 4800 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Dışlama ölçütleri olan 1955 hasta dışlandığında istatistiksel değerlendirmeye 2845 hasta alınmıştır.

Demografik Özellikler

Çalışma popülasyonunu oluşturan hastaların ortalama yaşı 59,8±12 yıl olarak saptandı. Hastaların %24,3'ünü (n=693) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Araştırmadaki hastalar KMN gelişimine göre 2 gruba ayrıldı. Hastaların %20,91 'inde (n=595 hasta) KMN saptandı.

KMN gelişen hastalardaki yaş ortalaması 64,18 1±12,39 olup, Mehran risk skoru ortalaması 6,56±5,15, CHADSVASC skoru ortalaması 2,23±1,74 saptandı. KMN gelişen hastaların boy ortalaması; 166±9, kilo ortalaması; 79±13 saptandı.

Hastaların hastaneye başvuru esnasındaki KILLIP sınıflaması incelendiğinde, popülasyonun %95,7 'si KILLIP I; %1'i KILLIP II, %2,0' si KILLIP III, %1,3'ü KILLIP IV tablosu ile hastanemize başvurmuştur.

KMN gelişen 595 hastanın SKB ortalaması 141±31mmHg; DKB ortalaması 80±17mmHg iken ortalama dakika kalp atışı 83±20 vuru/dakika olarak saptanmıştır. KMN gelişen hastalarda KAG esnasında kullanılan KM miktarı ortalaması 215±88 ml olup; hastaların transtorasik ekokardiyografik sonuçları incelendiğinde; ortalama LVEF değerinin 45,23 ±10,81 olduğu görülmüştür. KMN gelişen hastalarda bakılan biyokimyasal ve tam kan sayımı parametreleri değerlerinden, ortalama serum albumin düzeyi 3,7±0,4 mg/dl, ortalama CRP düzeyi 2,83±4,17gr/dl, ortalama serum HbA1c düzeyi 6,76 ±2,18 mg/dl; ortalama serum WBC düzeyi 11,7±4,7x 10^3/µl, ortalama serum glukoz düzeyi 155±79mg/dl, ortalama total kolesterol düzeyi 184±48 mg/dl, ortalama trigliserid düzeyi164±10mg/dl, ortalama LDL düzeyi 118±48mg/dl, ortalama başlangıç serum kreatinin düzeyi 0,96±0,4mg/dl, işlem sonrası 2 veya 3. günlerde bakılan ortalama serum kreatinin düzeyi 1,5±0,9 mg/dl olarak saptanmıştır. Hastaların bazal karakteristik özellikleri ile demografik, klinik ve laboratuar verileri Tablo 4'de belirtilmiştir.

Tablo 4: Hasta popülasyonunun KMN varlığına göre bazal karakteristikleri ve laboratuar verileri

	KMN (var)	**KMN (yok)**	**P değeri**
Yaş (yıl)	64,1 ± 12,39	58,6 ± 11,64	**< 0,0001**
Mehran Skoru	6,56±5,15	4,53 ± 3,57	**< 0,0001**
CHA2DS2-VASC skoru	2,23± 1,74	1,78 ± 1,55	**< 0,0001**
Boy (cm)	166,24± 9,74	167,6± 9,61	**0,005**
Kilo (kg)	79,56±13,98	80,84 ± 14,35	0,72
SKB (mmHg)	141,45± 31,4	141,80± 28,7	0,851
DKB (mmHg)	80,14± 17,3	81,06 ± 16,7	0,227
Nabız (Vuru/dakika)	83,52± 20,89	82,27± 21,06	0,112
Kontrast Madde Miktarı (cc)	215,85± 88,84	186,06± 93,35	**< 0,0001**
EF (%)	45,2± 10,8	50,17± 9,96	**< 0,0001**
Albumin (g/dl)	3,74± 0,45	3,82± 0,34	**< 0,0001**
CRP (mg/dl)	2,8± 4,17	2,21± 3,6	**< 0,0001**
HbA1c (%)	6,76± 2,18	6,68± 1,7	0,715
WBC (10^3/µl)	11,7± 4,75	10,8± 4,13	**< 0,0001**
Başvuru Hb (gr/dl)	8,37± 8,6	7,37± 7,9	**< 0,0001**
Başvuru Troponin (ng/ml)	1,35± 1,03	1,57 ± 1,1	**< 0,0001**
Glukoz (mg/dl)	155± 79	187± 169	**0,001**
Total Kolesterol (mg/dl)	184± 48	187± 45	0,077
Kreatinin (mg/dl)	0,96 ± 0,44	0,93 ± 0,35	0,955
2-3. gün kreatinin (mg/dl)	1,53± 0,9	0,95 ± 0,32	**< 0,0001**
CK-MB (IU/L)	113± 138	67± 96	**< 0,0001**
Trigliserid (mg/dl)	164± 106	178 ± 127	**0,015**
LDL (mg/dl)	118± 49	118± 44	0,610

(CHA_2DS_2-VASC; C: Konjestif kalp yetersizliği, H: Hipertansiyon, A: Yaş (≥75 yaş), D: Diabetes Mellitus, S: İnme, V: Vasküler hastalık, A: Yaş (65-74 yaş), SC: Cinsiyet kategorisi, CK-MB: Kreatin kinaz miyokardial band, CRP: C-reaktif protein, DKB: Diastolik kan basıncı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, Hgb: Hemoglobin, KM: Kontrast madde, KMN: Kontrast madde nefropatisi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein;,SKB: Sistolik kan basıncı, WBC: Beyaz küre)

Araştırmaya dahil edilen hastaların komorbid durumları incelendiğinde (Tablo 5 de ayrıntılı olarak verilmiştir.) KMN gelişen grupta HT olan hastaların oranı %57,1 (n=335 hasta) olup KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p=<0,0001)

Serebrovasküler hastalık öyküsü açısından değerlendirildiğinde KMN gelişen grupta SVO öyküsü olan hastaların oranı %6,1 (n=36 hasta) olup KMN gelişmeyen gruba göreanlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p=0,007). KMN gelişen grupta daha önceden MI geçirme öyküsü olan hastaların oranı %19,4 (n=114 hasta) olup KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır (p=0,017)

KMN gelişen grupta başvuruda AF saptanan hastaların oranı %7,6 (n=45 hasta) olup KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p=0,018).

KBY olan hastaların oranı KMN gelişen grupta %6,5 (n=38 hasta) olup KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.(p=0,013)

Çalışma populasyonunu oluşturan hastaların hastane içi takiplerinde pozitif inotropik tedavi ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde KMN gelişen grupta bu oran %7,6 (n=45 hasta) olup KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p=<0,0001). İABP ihtiyacı açısından bakıldığında, KMN gelişen grupta gelişmeyen gruba oranla anlamlı olarak daha fazla KMN geliştiği saptanmıştır (p <0,0001).

Hastaların 72. saatten sonra hastane içi ölüm oranına bakıldığında KMN gelişen grupta bu oran %1,2 (n=7 hasta) olup KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır(p= 0,001). Çalışma populasyonunu oluşturan hastaların hastane öncesi kullandığı ilaçlara bakıldığında; beta bloker kullanım oranı KMN gelişen grupta % 15,6 (n=91 hasta) olup KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır(p=0,002). Statin kullanan hastalarda KMN görülme oranı (%10,7 n=62), kullanmayan gruba göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır (p= 0,046). Metformin kullanımı açısından değerlendirildiğinde KMN gelişen grupta metformin kullanım oranı %10,4 (n=61 hasta) olup KMN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır (p=0,043).

Tablo 5: Çalışma popülasyonunun klinik verilerinin KMN gelişen ve gelişmeyen gruplara göre dağılımı

	KMN (yok)	**KMN (var)**	**p değeri**
MI Tip (NONSTMI)	1347 (%59,9)	199 (%33,4)	**< 0,0001**
Cinsiyet (Erkek)	1709 (%76)	443 (%74,5)	0,240
Hipertansiyon (var)	1133 (%51,3)	335 (%57,1)	**0,007**
DM (var)	676 (%30,1)	200 (%33,6)	0,057
SVO (var)	81 (%3,7)	36 (%6,1)	**0,007**
MI öyküsü (var)	520 (%23,5)	114 (%19,4)	**0,017**
AF (var)	116 (%5,2)	45 (%7,6)	**0,018**
KKY (var)	40 (%1,8)	17 (%2,9)	0,073
KBY (var)	91 (%4,1)	38 (%6,5)	**0,013**
HL (var)	178 (%7,9)	60 (%10,1)	0,055
Sigara (var)	1095 (%49,8)	241 (%41,3)	0,602
KİLLİP SINIFI (1)	2070 (%95,7)	535 (%92,4)	**0,002**
İnotrop (var)	31 (%1,4)	45 (%7,6)	**<0,0001**
İABP (yok)	2209 (%99,1)	564 (%95,8)	**<0,0001**
Hastane-içi mortalite	11 (%0,5)	7 (%1,2)	**0,001**
ACE/ARB kullanımı *	596 (%27,3)	159 (%27,2)	0,817
Beta bloker kullanımı*	457 (%20,9)	91 (%15,6)	**0,002**
Statin kullanımı*	293 (%13,4)	62 (%10,7)	**0,046**
Metformin kullanımı*	288 (%13,2)	61 (%10,4)	**0,043**

(ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, AF: Atrial Fibrilasyon, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, DM: Diabetus Mellitus, HL: Hiperlipidemi, İABP; İntra-aortik Balon Pompası, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KMN: Kontrast madde nefropatisi, MI: Miyokardi infarktüsü, SVO: Serebrovasküler olay) * Hastane öncesi kullandığı ilaçlar

Çalışma populasyonunu oluşturan hastaların AF varlığına göre bazal karakteristik özellikleri tablo 6'te verilmiştir. AF'si olan hastalardaki yaş ortalaması; 68,8± 12 yıl olup AF olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p=<0,0001). Hastaların KMN gelişimi açısından Mehran risk skoru değerlendirildiğinde AF olan grupta Mehran risk skoru ortalaması; 7,9± 5 olup AF olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p= <0,0001). AF olan grubun CHA_2DS_2-VASC skoruna bakıldığında ortalaması 3±1,7 olup AF olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p= <0,0001)

AF olan hastaların boy ortalaması 163 ± 9 cm olup AF olmayan gruba anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (p=<0,0001). AF olan hastaların kilo ortalaması 77,5 ± 17 olup AF olmayan gruba göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır (p=<0,0001). AF olan hastaların nabız ortalaması 106,4 ± 33 olup AF olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p =<0,0001).

Serum albümin düzeyi ve AF ilişkisi incelendiğinde, albümin düzeyi düşük olanlarda AF görülme sıklığı, düşük olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur (p<0.0001). KM miktarı açısından incelendiğinde, AF olan gruptaki KM miktarı ortalaması, olmayan gruba oranla daha fazla bulunmuştur (p=0.002). EF açısından bakıldığında AF olan grubun EF ortalaması, olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0.0001).

Tablo 6: Akut Koroner Sendrom hastalarında başvuruda Atriyal fibrilasyon varlığına göre bazal karakteristik özellikler

	AF (var)	**AF (yok)**	**P değeri**
Yaş (yıl)	68,8 ± 12,22	59,25 ± 11,76	**<0,0001**
Mehran skoru	7,90± 5,47	4,74 ± 3,82	**<0,0001**
CHA_2DS_2-VASC	3,026± 1,78	1,816± 1,57	**<0,0001**
Boy (cm)	163,79± 9,67	167,53 ± 9,61	**<0,0001**
Kilo (kg)	77,58 ± 17,74	80,75 ± 14,03	**0,006**
KILLIP SINIFI	1,29± 0,77	1,094 ± 0,462	**<0,0001**
SKB (mmHg)	139,01 ± 30,69	141,89 ± 29,22	0,274
DKB (mmHg)	80,99± 17,77	80,85 ± 16,8	0,971
Nabız (vuru/dakika)	106,49± 33,56	81,06± 19,04	**<0,0001**
KM Miktarı (cc)	175,46± 100,17	193,26± 92,69	**0,002**
EF (%)	45,31± 11,05	49,39±10,24	**<0,0001**
Albumin (g/dl)	3,69± 0,40	3,81± 0,37	**<0,0001**
CRP (mg/dl)	2,93± 4,23	2,31 ± 3,76	**0,015**
HbA1c (%)	6,68± 1,65	6,7± 1,82	0,330
Wbc (10^3/µl)	11,94± 6,22	11,01± 4,13	0,455
Glukoz (mg/dl)	160,25± 92,06	182,35± 155	0,103
Total Kolesterol (mg/dl)	171,66± 38,84	188,02± 46,69	**<0,0001**
Kreatinin (mg/dl)	1,05± 0,42	0,93± 0,37	**<0,0001**
2-3. gün kreatinin (mg/dl)	1,24± 0,68	1,06± 0,56	**<0,0001**
CK-MB (IU/L)	74,65± 114,02	78,34± 109,83	0,792
Trigliserid (mg/dl)	141,83± 90,20	177,27 ± 124,94	**<0,0001**
LDL (mg/dl)	106,51± 33,10	118,96± 46,04	**0,001**

(AF: Atrial fibrilasyon, CHA_2DS_2-VASC; C: Konjestif kalp yetersizliği, H: Hipertansiyon, A: Yaş (≥75 yaş), D: Diabetes Mellitus, S: İnme, V: Vasküler hastalık, A: Yaş (65-74 yaş), SC: Cinsiyet kategorisi, CK-MB: Kreatin kinaz miyokardial band, CRP: C-reaktif protein, DKB: Diastolik kan basıncı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, Hgb: Hemoglobin, KM: Kontrast madde, KMN: Kontrast madde nefropatisi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein;,SKB: Sistolik kan basıncı, WBC: Beyaz küre)

Tablo 7: Atriyal Fibrilasyon gelişme durumuna göre hasta gruplarının klinik özellikleri

	AF yok	**AF var**	**p değeri**
Tip (NONSTMI)	1447 (%53,9)	99 (%61,5)	**0,036**
Cinsiyet (kadın)	627 (%23,4)	66 (%45)	**<0,0001**
HT varlığı	1358 (%51,9)	110 (%69,6)	**<0,0001**
DM varlığı	827(%30,9)	49(%30,4)	0,490
SVO varlığı	101 (%3,8)	16 (%10,1)	**0,001**
MI Öyküsü	586 (%22,2)	48 (%30,2)	**0,014**
KKY varlığı	46 (%1,7)	11 (%7)	**<0,0001**
KBH varlığı	115 (%4,4)	14 (%8,9)	**0,013**
HL varlığı	227 (%8,5)	11(%6,8)	0,290
Sigara (var)	1287 (%49)	49 (%31)	0,058
KILLIP SINIFI(1)	2470 (%95,5)	135 (%86)	**<0,0001**
İnotrop Kullanımı	62 (%2,3)	14 (%8,7)	**<0,0001**
İABP kullanımı (var)	2 (%0,1)	0 (%0,0)	**0,010**
Hastane içi mortalite (var)	14 (%0,5)	4 (%2,5)	0,650
ACE/ARB kullanımı*	710 (%72,9)	45 (%30,2)	0,512
Beta bloker kullanımı*	511 (%19,5)	37(%24,8)	**0,071**
Statin kullanımı*	335 (%12,8)	20 (%13,4)	0,451
Metformin kullanımı*	330 (%12,6)	19 (%12,8)	0,516
KMN	550 (%20,5)	45 (%28)	**0,018**

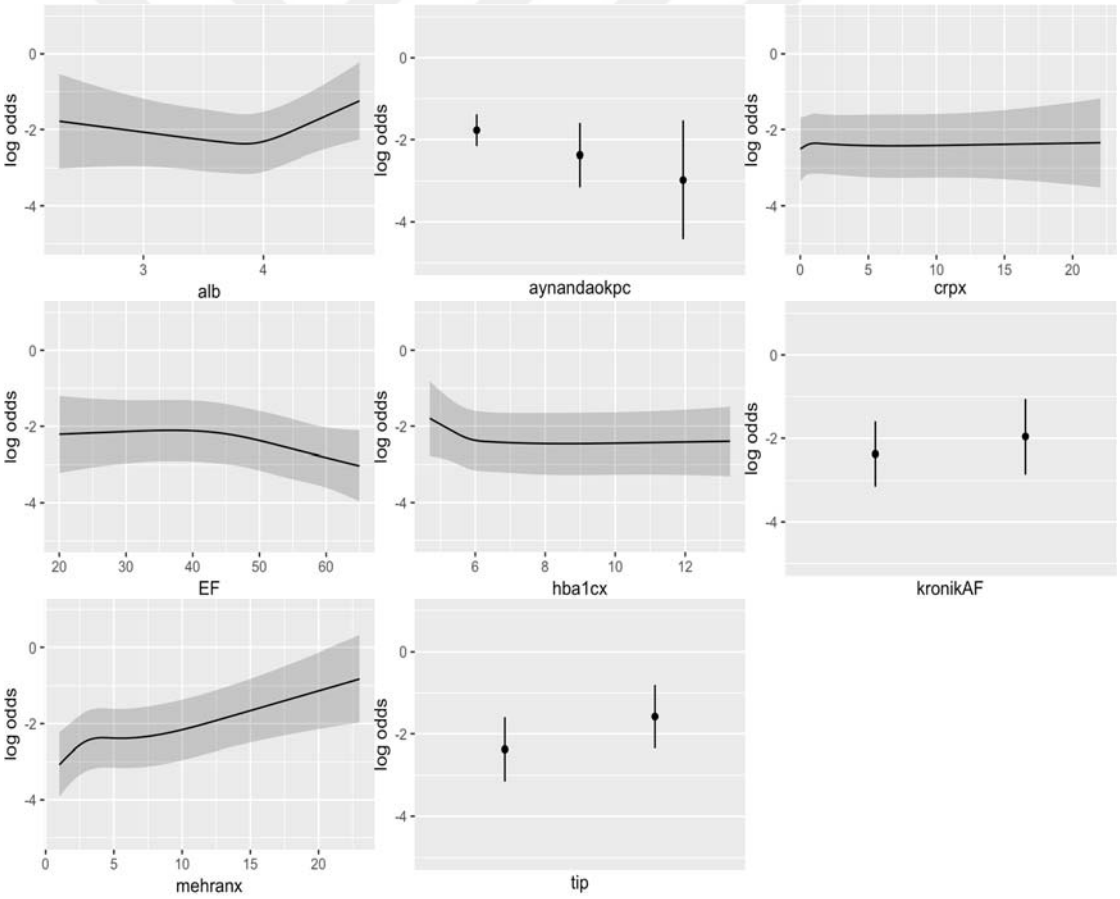
(ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, AF: Atrial Fibrilasyon, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, BT: Bilgisayarlı tomografi, DM: Diabetus Mellitus, HL: Hiperlipidemi, İABP; İntra-aortik Balon Pompası, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KMN: Kontrast madde nefropatisi, MI: Miyokard infarktüsü, SVO: Serebrovasküler olay) *Hastane öncesinde kullanılan ilaçlar.

KMN gelişimini predikte edecek değişkenlerin belirlenmesi için yapılan regresyon analizinin sonuçları Tablo 8'de verilmiştir. AF'si olan hastalarda KMN gelişimi 1.7 kat artmıştır (%95 CI, 1.09-2.9). EF'si yüksek olan hastalarda KMN

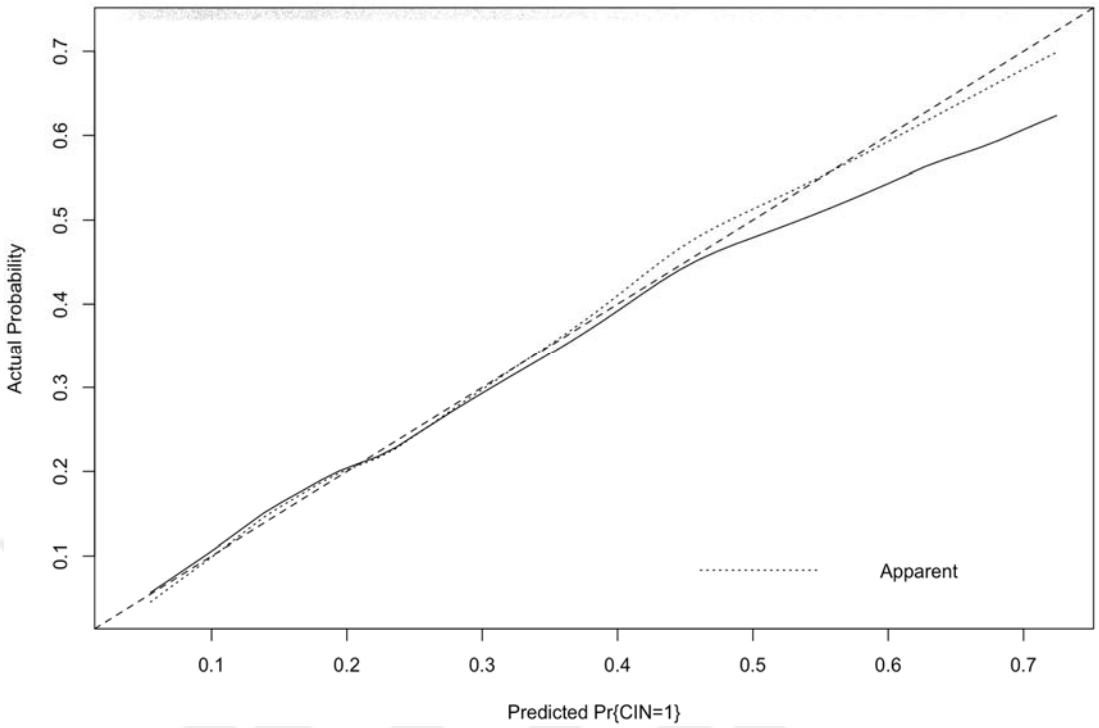
gelişimi azalmıştır (%95 CI, 0,96 – 0,98). ST elevasyonlu MI geçiren hastalarda KMN gelişimi 2.6 kat artmıştır (%95 CI, 1.99-3.45).

Figure-1'de MI tipi, albumin, LVEF, CRP, aynı seansta çoklu girişim ve başvuruda AF ye karşın modelin log-odds'u gösterilmiştir. Figure-2 orijinal modelin doğruluğunu göstermekte ("aşikar") ve bootstrap model ("Bias-düzeltmeli") gerçek ve öngörülen olasılıklar arasındaki ilişkiyi modellemek için kullanılan KMN lokal ağırlıklı saçılma grafiği yumuşatması için kullanılır. Görülebileceği gibi, modelin kalibrasyon fonksiyon tahmini doğrusal değildir, düzeltilmiş kalibrasyon aşikar kalibrasyonu ile iyi bir uyum gösterir. Bizim 'Aşikar modelin' iyi ayırt edici özelliği c-index ile 0.6825 idi (figure3). Biz ayrıca değişkenlerin katsayılarını kullanarak KMN öngörmek için 'nomogram' geliştirdik (figure-4).

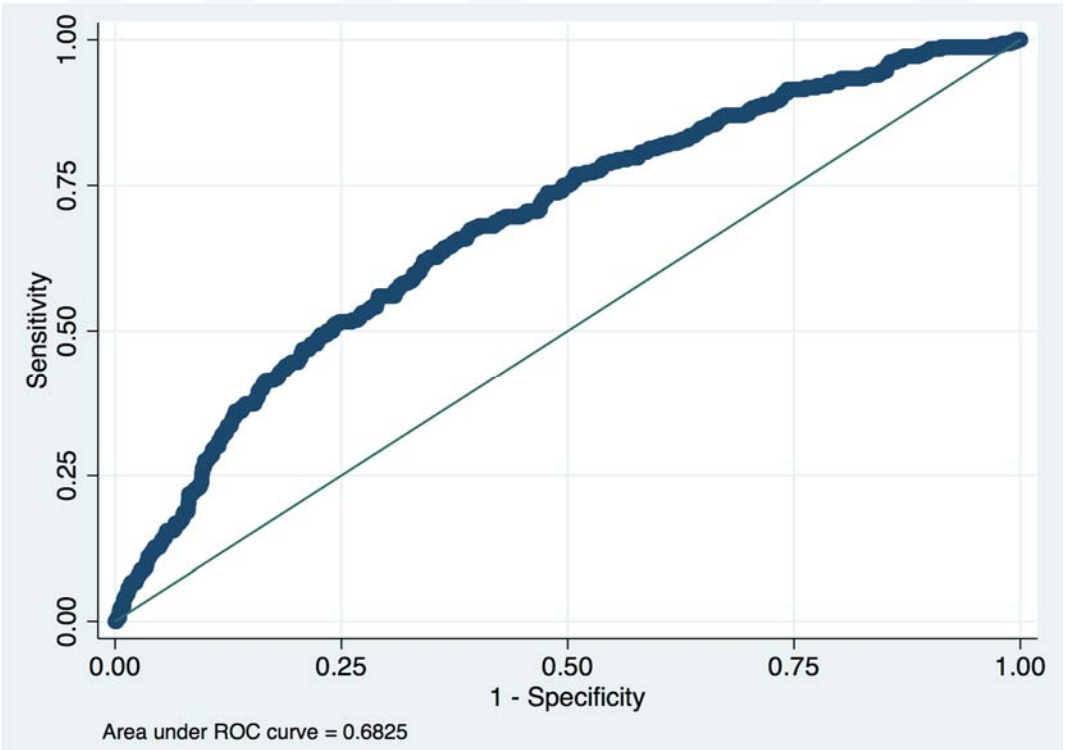
Şekil 1:



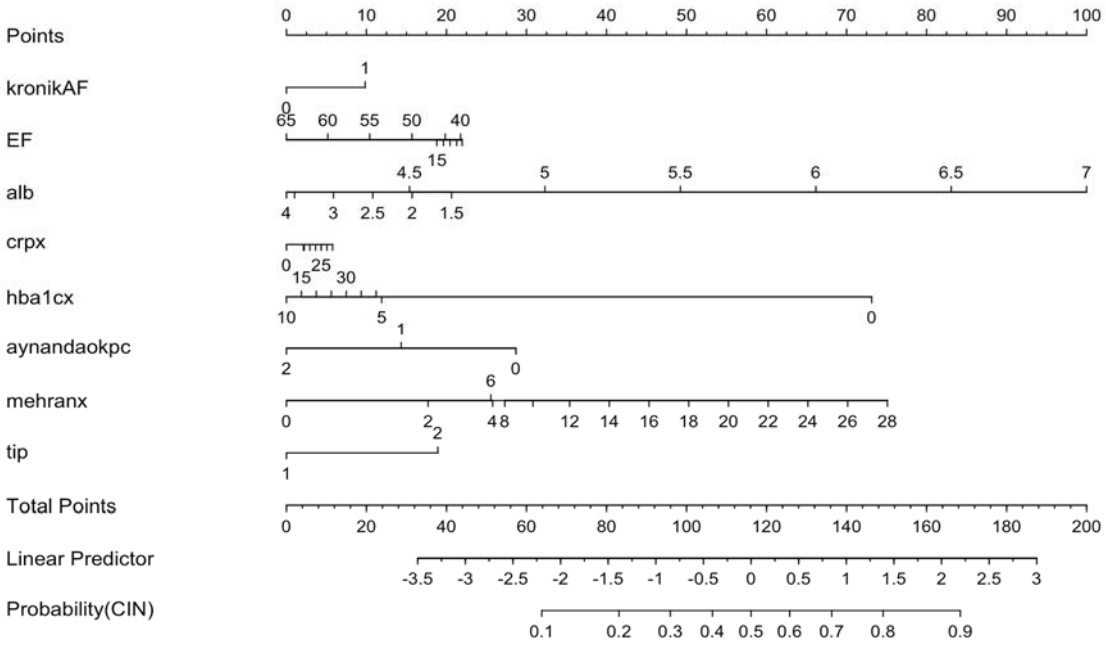
Şekil 2



Şekil 3 :



Şekil 4:



Tablo 8: KMN gelişimini predikte eden değişkenler

Değişken	**Çok değişkenli rölatif risk (MV OR)**	**%95 CI**
AF	**1,78**	1,09 -2,92
Nabız	1,001	0,99– 1,007
EF	**0,97**	0,96 – 0,98
Albumin	0,98	0,69-1,39
CRP	1,02	0,98 – 1,05
Hba1c	0,99	0,93 – 1,06
WBC	0,98	0,95 – 1,02
Aynı anda çok damara PCI	0,71	0,35-1,44
AKS tipi (ST elevasyonlu MI)	**2,62**	1,99 - 3,45
Mehran Skoru	1,009	0,99 – 1,02

Tablo 8: KMN gelişimini predikte eden değişkenler (AF: Atrial fibrilasyon, AKS: Akut koroner sendrom, CI: Güven aralığı, CRP: C-reaktif protein, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KMN: Kontrast madde nefropatisi, MV OR: Çok değişkenli rölatif risk, PCI: Perkütan koroner girişim, WBC: Beyaz küre)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

AKS dünyada major ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. KAG, kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde gittikçe önem arz eden bir konuma yükselmektedir. Koroner damar yatağının görüntülenmesinde kullanılan iyotlu KM'ye bağlı gelişen önemli komplikasyonlardan biri KMN'dir. KMN hastanede yatan hastalarda gelişen böbrek yetersizlikleri içerisinde 3. sırada yer almaktadır (5). KMN'nin günümüzde mortalite ve morbidite üzerinde önemli rol oynaması, tanının hızlı konularak gerekli önlem ve tedavilere hızlı başlama ihtiyacı doğurmaktadır.

KMN genellikle KM maruziyetinden sonraki 48-72 saat içinde ortaya çıkar ve insidansı %6,4 ila %27,7 arasında değişmektedir (5,6). Bizim çalışmamızda KMN insidansı literatürle uyumlu olarak %20,9 oranında saptanmıştır. KMN prediktörü olarak farklı hasta gruplarında birçok parametre tespit edilmiş olmasına rağmen, bu risk faktörlerinden hangilerinin KMN gelişimine hangi hastada ne kadar katkıda bulunabildiği konusu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle KMN gelişimini öngörmede kullanılabilecek parametreler halen araştırılmaktadır. Hastaların bireysel risk faktörlerinin belirlenmesi KMN gelişimini önlemede en önemli konulardan biridir.

Mehran ve ark.'nın 2004 yılında yaptığı çalışmaya göre 8 tane risk faktörü belirlenmiş olup bunlar; KBY, yaş>75, hipotansiyon, KKY, anemi, DM, KM miktarı ve İABP (intraaortik balon pompası) kullanılmış olmasıdır (14). Bizim çalışmamızda Mehran Skoru'nun >6.5 olmasının tek değişkenli analizde KMN riskini anlamlı olarak arttırdığını bulduk. Yine, Mehran Skoru >7.9 olan hastalarda AF sıklığının, olmayanlara göre daha fazla olduğunu saptadık.

AF en sık görülen ve görülme sıklığı yaşla artan kronik bir aritmi olup çeşitli hastalıklarda yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu gösteren birçok epidemiyolojik çalışma mevcuttur (95). En sık görülen aritmi olarak AF'nin KMN gelişimine nasıl katkıda bulunduğu konusu tam olarak netlik kazanmış değildir. AF ve KMN arasındaki ilişkiye yönelik geçmişten günümüze yapılan çalışmalarda çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi yüksek ventrikül hızlı AF'nin düzensiz kalp atışı ve atrial kontraksiyon kaybı nedeniyle normal EF olmasına rağmen yetersiz kardiyak outputa bağlı olarak hemodinamik bozukluk yapması, yani ventrikül end diyastolik basıncını arttırması ve bunun sonucunda KMN'ye katkıda bulunmasıdır. Öne

sürülen 2. hipotez; AF'si olan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeylerinin ve anjjyotensin II reseptör seviyelerinin daha fazla olduğunun görülmesi, bu renin anjiyotensin aldosteron kaskadındaki aktivite artışının da böbrek hasarını arttırmasıdır (96,13). Üçüncü hipotez; AF'nin hem miyokard, hem de böbrekte çeşitli fibrotik değişikliklere yol açarak böbreğin hasarlanmaya duyarlılığını arttırmasıdır (97). Dördüncü hipotez; AF'den kaynaklanan mikroembolilerin böbrekte hasara yol açmasıdır. Ayrıca AF'si olan hastaların komorbiditelerinin fazla olması onları KMN gelişimine karşı savunmasız bırakmaktadır (98).

Roubin ve arkadaşları tarafından akut koroner sendrom tanısı alan 1520 hasta ile yapılan retrospektif kohort çalışmasında, akut koroner sendrom nedeni ile KAG sonrası KMN gelişimi ve yeni başlangıçlı atrial fibrilasyon arasındaki ilişki incelenmiş olup tek değişkenli analizde AF varlığının KMN gelişiminin bir öngörücüsü olarak bulunmasına karşın yapılan çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Buna karşılık KMN gelişen hastalarda yeni başlayan AF prevalansının daha fazla olduğu (% 15.3'e karşılık % 3.4, p <0.001), AKS hastalarında KMN nin yeni başlayan AF için bağımsız bir öngörücü olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada, yaş, LV EF ≤%40 ve bazal kreatinin düzeylerinin KMN gelişiminin öngördürücüleri arasında olduğu, ancak ST yükselmeli MI'ın istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde KMN gelişimini etkilemediği belirtilmiştir (99).

Toplam 650 ST yükselmeli MI hastasının alındığı prospektif bir çalışmada, KMN gelişen grupta AF oranının daha fazla; EF ve KAG öncesi GFR düzeyinin KMN gelişmeyen gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır. KMN gelişimi öngören faktörler için yapılan çok değişkenli analizde, AF varlığı KMN'yi 6.8 kat arttırırken, GFR ve EF düşüklüğü sırasıyla 0.97 ve 0.96 kat arttırmıştır (100). Bizim çalışmamızın çok değişkenli analizi yapıldığında ST yükselmeli MI'nin KMN gelişimini 2,6 kat arttırdığı, başvuru anındaki ritmin atrial fibrilasyon olmasının 1,78 kat arttırdığı ve düşük EF'nin KMN gelişimini predikte ettiren faktörler arasında olduğu sonucuna varılmıştır.

ST yükselmesiz MI tanısı alan 1045 hasta ile yapılan bir başka çalışmada KMN gelişen grupta AF prevalansı %21,4 olup AF varlığının KMN gelişimini 3,8 kat arttırdığı saptanmıştır ve AF'nin yanısıra KMN gelişiminin prediktörleri arasında; DM, Mehran skoru, bazal GFR, infarkt ilişkili arterin sol ön inen arter (LAD) olması ve düşük LVEF olduğu saptanmıştır (101). Bizim çalışmamızda ise AF varlığı ve düşük sol

ventrikül ejeksiyon fraksiyonu KMN gelişimini predikte ettirmektedir ki bu çalışmadan çıkan sonuçlar ile uyumludur.

Toplam 1408 hastanın alındığı diğer bir çalışmada CHA2DS2-VASC skorunun ≥4 olduğu hasta grubunda KMN sıklığının %23.9; ≤3 az olan gruptaki KMN sıklığının ise %5.1 olduğu belirtilmiştir. Çok değişkenli analizde CHA2DS2-VASC skorunun ≥4 olmasının KMN için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (102). Bizim çalışmamızda da, CHA2DS2-VASC skoru yüksek olan hastalarda KMN oranı daha fazla bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni, skordaki kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, DM, inme, damar hastalığı ve kadın cinsiyet gibi parametrelerin aslında KMN için de bilinen risk faktörlerinden olmasıdır.

Naruze ve ark.'nın 2012 yılında yaptığı ST yükselmeli MI'lı hastaların alındığı bir çalışmada AF'si olanlarda KMN sıklığı %5.7 iken, olmayanlarda %3.1 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı risk artışı saptanmamıştır (103). 2017 yılında Abe ve arkadaşlarının yaptığı 5516 hastanın dahil edildiği retrospektif bir başka çalışmada da elektif PKG yapılan hastalarda KMN'nin uzun dönem mortaliteyi 1,43 kat arttırdığı bulunmuş. Çalışma popülasyonunu oluşturan hastalar AF varlığına göre 2 gruba ayrıldığında KMN prevalansı; AF olan ve olmayan grupta sırasıyla %7,1 ve %3,6 olarak saptanmış olup AF'nin KMN gelişimini öngörmeye katkı sağlamadığı bulunmuştur. (104)

Inohara ve ark.'nın 3957 hasta ile yaptığı bir başka prospektif çalışmada hastalar AF varlığına göre 2 gruba ayrılmıştır. AF'si olan ve olmayan grupta KMN prevalansı sırasıyla %11,5 ve %8,9 saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (105).

Literatürde AF ve KMN ilişkisi konusunda çelişkili çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızda AKS hastalarında ST yükselmeli MI'ın KMN sıklığını 2.6 kat; AF varlığının 1.7 kat arttırdığını; normal EF'nin 0.9 kat azalttığını saptadık. Buna ek olarak; yüksek serum CRP, düşük serum albümin düzeyi ve yüksek serum HbA1c düzeylerinin KMN gelişimini öngörmede yardımcı parametreler olduğunu bulduk. Bunun nedeni, MI ve ABY'nde inflamasyon arttığı için hastalarımızda CRP düzeyleri yüksek ve albümin düzeyleri düşük çıkmış olabilir.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlara göre KMN gelişimini öngörmede hastanın bireysel KMN riskini hesaplayabilmek için bir nomogram oluşturuldu. Oluşturduğumuz KMN risk faktörleri nomogramında; AF, EF, albumin düzeyi, CRP, HbA1c, aynı anda çok damara PCI yapılması, hastanın Mehran risk skoru ve AKS tipi yer almaktadır.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri ise retrospektif bir çalışma olması, cinsiyetlerin eşit dağılımlı olmaması, heterojen bir grup olması, AF varlığının tiplere göre ayrılmadan (paroksismal veya persistan vs.) başvuru EKG'sine göre aynı başlık altında değerlendirilmesidir. Bunun yanı sıra çalışmamızın son yıllarda yapılan hasta sayısı bakımından geniş serilerden biri olması nedeniyle önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar içeren bu konunun aydınlatılmasında literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, başvuru anındaki ritmin atrial fibrilasyon olmasının KMN gelişim riskini arttırdığını saptadık. Aynı zamanda hastaların ST elevasyonlu MI ile başvurusu ve düşük EF'li olması da KMN gelişimini predikte ettiren faktörler arasındadır. Daha fazla sayıda katılımcının dahil edildiği, geniş ölçekli, prospektif ve daha uzun süreli çalışmalar ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1195-206.
2. Baim, DS, Grossman, W. Complications of cardiac catheterization. In: Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, Baim, DS, Grossman, W (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1996. p.17.
3. Habeb M, Ağaç MT, Aliyev F, Pehlivanoğlu S, Ongen Z. Anadolu Kardiyol Derg. 2005 Jun;5(2):124-9. Review. Turkish. Contrast media-induced nephropathy: clinical burden and current attempts for prevention
4. 1. Aspellin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. (NEFRIC study). N Eng J Med 2003; 348: 491-9.
5. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. "Risk prediction of contrast-induced nephropathy," The American Journal of Cardiology 2006; 98: 27–36.
6. Muntner P. Exposure to radiologic contrast media and an increased risk of treated end-stage renal disease. Am J Med Sci 2003; 326: 353-9.
7. 2. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital–aquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med 1983; 74: 243-8.
8. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB et al. Incidence and prognostic importance of acut renal failure after percutaneous intervention. Circulation 2002;105:2259-64.
9. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. Nephron Clin Pract 2003;93:29- 34.
10. Detrenis S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(8): 1542-50
11. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC/Prevalence? incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: Rotterdam stud.Eur Heart J 2006;27:949-953
12. Brian Griffin, Thomas Callahan, Venu Menon, Willis Wu, Clay Cauthen, Justin Dunn. Kardiyovasküler hastalıklar kitabı. baskı 4; s:425-426
13. Boldt A., Wetzel U., Weigl J., Garbade J., Lauschke J., Hindricks G., et al: Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial

fibrillation with and without underlying mitral valve disease. J Am Coll Cardiol 2003; 42: pp. 1785-1792

14. Mehran R., Aymond ED., Nikolsky E., Lasic Z., et al: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol 2004 Oct 6;44 (7): 1393-9
15. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. Am J Cardiol 1989; 64: 22E-26E.
16. Toprak O, Cirit M. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. Ren Fail 2006; 28: 365-381.
17. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. Am J Cardiol 2004; 93: 1515-9
18. Morcos SK, Thomsen HS. Webb JAW and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media induced nephrotoxicity: A consensus report. Eur Radiol 1999; 9: 1602-13.
19. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int 1995; 47: 254-61.
20. Solomon R. Contrast- medium- induced acute renal failure. Kidney Int 1998; 53: 230-42. 53
21. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 1997; 103: 368-75.
22. Messenger JC, Casserly IP. Advanced in contrast media and contrast injectors. Cardiol Clin. 2009;27:407-15
23. Sayarlioglu H, Okuyucu A, Bedir A, et al. Is there any role of epithelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of contrast nephropathy? Ren Fail. 2016; 38: 1249-55.
24. Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S, et al. Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2008; 19: 321-8.
25. Nefropatisi K, YILMAZ ŞR, ALTUN B. Contrast Nephropathy
26. Gerlach AT, Pickworth KK. Contrast Medium- Induced Nephrotoxicity: Pathophysiology and Prevention. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy 2000;20:540-548.

27. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. Investigative radiology 1999;34:685.
28. Arakawa K. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. Kidney Int 1996; 49(5): 1199-206.
29. Gill RW. Doppler ultrasound: Physics Aspects. Semin Perinatol 1987; 11(4): 292-9.
30. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 177–82
31. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. J Clin Invest 1984; 73: 182- 90.
32. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: Its implications for disease. N Engl J Med 1995; 332: 647-55.
33. Deray G. Festschrift for Professor Claude Jacobs. Nephrotoxicity of contrast media. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(11): 2602-6.
34. Shammas NW, Kapalis MJ, Harris M, Mckinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. J Invasive Cardiol 2001; 13: 738-40.
35. Pflueger A. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 2000; 75(12): 1275-83.
36. Fujisaki K, Kubo M, Masuda K et al. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function. Clinical and experimental nephrology 2003;7:279-283.
37. Brenner BM, Troy JL, Ballermann BJ. Endothelium-dependent vascular responses. Mediators and mechanisms. Journal of Clinical Investigation 1989;84:1373.
38. Botting R, Vane J. Vasoactive mediators derived from the endothelium. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux 1989;82:11-14.
39. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. Kidney international 1993;44:1217-1223.
40. Spargias K, Adreanides E, Demerouti E et al. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. Circulation 2009;120:1793-1799

41. Tumlin J, Stacul F, Adam A et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. The American journal of cardiology 2006;98:14-20
42. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. American Journal of PhysiologyRenal Physiology 1990;258:F115-F120.
43. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effects of radiocontrast agents: study in man of four used preparations. Ann Intern Med 1971; 74(6): 845-52.
44. Lancelot E. Influence of the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: a potential cause of nephrotoxicity. J Appl Toxicol 1999; 19(5): 341-6.
45. Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. Lancet 1991; 338: 419-423
46. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. Am Fam Physician. 2002;66(7):1229-34.
47. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. Circulation. 2000;101(18):2172-7.
48. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with preexistent chronic renal insufficiency. J Am Coll Cardiol. 2000;36(5):1542-8.
49. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med. 1990; 89(5):615-20
50. Ogi M. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1993; 35(2): 161-70.
51. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. Eur J Vase Endovasc Surg 2003; 25: 296-304.
52. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors.AJR Am J Roentgenol. 1991;157(1):49-58.
53. Toprak Ö, Cirit M,Bayata S, ve ark. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi arasında ilişki var mıdır? T Klin Tıp Bil Derg. 2003; 23:104-7

54. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker and the members of the Heart Failure Committe of European Society of Cardiology . The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Reference EHJ (2016) 37 (27):2129-2200
55. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. N Engl J Med. 1989;320(3):143-9.
56. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. Am J Cardiol 2005; 95: 13-9
57. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N et al. CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. Am J Cardiol 2006; 18: 42-58
58. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, et al. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. Eur J Intern Med 2003; 14: 426-31
59. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med. 2002;162(3):329-36.
60. Peach MJ, Dostal DE. The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 Suppl 4: 25-30
61. Gupta RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. Indian Heart J 1999; 51(5): 521-6.
62. Gupta RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. Indian Heart J 1999; 51(5): 521-6.
63. Rudnick MR, Tumlin JA. Pathogenesis, clinical features, an diagnosis of contrast-induced nephropathy. Rev Cardiovasc Med. 2003;4 Suppl 5:S3-9.
64. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. Am Heart J 2002; 143: 894-903.
65. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, et al. High dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. Radiology 1996; 200:119-122.

66. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparison in human beings. Radiology 1993; 186:183-187
67. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. Radiology 1991; 179:849-852.
68. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med. 1997 ;103(5):368-75.
69. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study.Arch Intern Med. 1990;150(6):1237-42.
70. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease.Am J Med. 1989;86(6 Pt 1):649-52
71. Nozue T. Contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate ratio as a predictor of contrast-induced nephropathy developing after elective percutaneous coronary intervention. J Cardiol 2009; 54(2): 214-20
72. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. Am J Roentgenol 2004; 183(6): 1673-89.
73. MacNeill BD. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. Catheter Cardiovasc Interv 2003; 60(4): 458-61.
74. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. Nature 1975; 253(5490): 355-7.
75. Okuniewski R. A comparison of the development of renal hypertension in male and female rats. Clin Sci (Lond) 1998; 95(4): 445-51.
76. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med. 1994; 331(21):1416-20
77. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. Radiology 1992; 183(2): 519-21.

78. Scarpioni R, Cristinelli L, Quaretti P, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia and acute renal failure: isoosmolal nonionic contrast medium is not an absolute contraindication. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1083-4.
79. Baber, U. and R. Mehran, Acute kidney injury: Prevention of contrast-induced AKI— the ongoing saga. Nature Reviews Nephrology, 2012. 8(5): p. 260.
80. Kelly, A.M., et al., Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrastinduced nephropathy. Annals of internal medicine, 2008. 148(4): p. 284-294.
81. Veverka, A., D.S. Nuzum, and J.L. Jolly, Nebivolol: a third-generation β-adrenergic blocker. Annals of Pharmacotherapy, 2006. 40(7-8): p. 1353-1360.
82. Han, Y., et al., Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. Journal of the American College of Cardiology, 2014. 63(1): p. 62-70.
83. Huber, W., et al., Effect of theophylline on contrast material–induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. Radiology, 2002. 223(3): p. 772-779.
84. Frank, H., et al., Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. Clinical nephrology, 2003. 60(3): p. 176-182.
85. Hurst's the Heart, 13th Edition Richard Walsh, Valentin Fuster, Robert Harrington, Çeviri Editörü: Ömer Kozan, Güneş Tıp Kitabevleri, 2014.
86. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol. 1994 Aug 1;74(3):236-41.
87. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983-8.
88. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. Lancet. 1987 Mar 7;1(8532):526-9.
89. Moe GK, Abıldskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J. 1959 Jul;58(1):59-70.
90. Moe GK, Abıldskov JA. Observatıons on the ventrıcular dysrhythmıa assocıated wıth atrıal. Circulation research, 1964. 14, 447-460

91. Jeffrey E. Olgin, Douglas P.Zipes Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 9th Edition, Robert O. Bonow Douglas Mann Douglas Zipes Peter Libby, 2011.
92. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. Circulation. 1997 Feb 4;95(3):572-6
93. Chen SA, Tai CT, Yu WC, Right Atrial Focal Atrial Fibrillation, Electrophysiologic Characteristics and Radiofrequency Catheter Ablation J Cardiovasculer Electrophysiology, 1999;10:328-335
94. Bui HM, Khrestian CM, Ryu K, Sahadevan J, Waldo AL. Fixed intercaval block in the setting of atrial fibrillation promotes the development of atrial flutter. Heart Rhythm. 2008 Dec;5(12):1745-52. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.08.036. Epub 2008 Sep 3.
95. Podolecki T., Lenarczyk R., Kowalczyk J., et al: Atrial fibrillation types predict the development of contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction treated invasively. Eur Heart J 2013; 34: pp. P4104
96. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*.2000;35(6):1669-1677.
97. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009;119(18):2516-2525.
98. LaMori JC, Mody SH, Gross HJ, vd. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda komorbidite yükü. *Ther Cardiovasc Dis*.2013;7(2): 53-62.
99. Raposeiras Roubín S, Abellas-Sequeiros RA, Abu Assi E, Yousef-Abumuaileq RR, Rodríguez Mañero M, Iglesias Álvarez D, González-Salvado V, González Ferreiro R, Redondo Diéguez A, Ocaranza Sánchez R, Virgós Lamela A, Peña Gil C, García Acuña JM, González Juanatey JR. Relation of contrast induced nephropathy to new onset atrial fibrillation in acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2015;115:587-591.
100. Ballı M., Taşolar H., Çetin M., et al: Atriyal fibrilasyon, ST yükselmeli miyokard infarktüslü hastalarda kontrast kaynaklı nefropati için risk faktörü mü? J Cardiol 2016; 67: pp. 327-330
101. Düzel B, Ermen VS, Berilgen R. Effect of Atrial Fibrillation on Contrast-Induced Nephropathy Development in Patients With Non-ST-Segment Elevation

Myocardial Infarction. Angiology. 2017 Nov;68(10):871-876

102. Kurtul A, Yarlioglues M, Duran M.Predictive Value of CHA2DS2-VASC Score for Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome.Am J Cardiol. 2017 Mar 15;119(6) p:819-825
103. Naruse H[1], Ishii J, Hashimoto T, Kawai T, Hattori K, Okumura M, Motoyama S, Matsui S, Tanaka I, Izawa H, Nomura M, Ozaki Y. Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing emergency coronary intervention. Circ J. 2012;76(8)p:1848-55
104. Abe M, Morimoto T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ono K, Kato T, Kadota K, Ando K, Ishii M, Masunaga N, Akao M, Kimura T.Impact of Transient or Persistent Contrast-induced Nephropathy on Long-term Mortality After Elective Percutaneous Coronary InterventionAm J Cardiol. 2017 Dec 15;120(12):2146-2153. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.036.
105. Inohara T, Kohsaka S, Abe T, Miyata H, Numasawa Y, Ueda I, Nishi Y, Naito K, Shibata M, Hayashida K, Maekawa Y, Kawamura A, Sato Y, Fukuda K.Development and validation of a pre-percutaneous coronary intervention risk model of contrast-induced acute kidney injury with an integer scoring system.Am J Cardiol. 2015 Jun 15;115(12):1636-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.004.