TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METABOLİK SENDROMUN ELEKTİF PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ GELİŞİMİNE ETKİSİ

Dr. Hacer Adanır Er

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet ALPMAN

ANKARA
2015

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Hacer Adanır Er	**Tarih:** 20/ 02/ 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Ahmet Alpman	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı : Metabolik sendromun elektif perkütan koroner girişim sonrası kontrast madde nefropatisi gelişimine etkisi			
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☑ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Çetin Erol
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı
Başkanı

Jüri Üyesi(Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Ahmet Alpman
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Serdar Aksöyek
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı değerli tez hocam Prof. Dr. Ahmet Alpman'a,

Kişisel gelişimime ve uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere tüm hocalarıma,

Beş yıllık asistanlık yaşantımı güzelleştiren, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım değerli uzmanlarım ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji kliniğinde beş yıl boyunca gece-gündüz birlikte çalıştığım, poliklinikte de yardımlarını esirgemeyen sevgili hemşirelerimize ve personelimize,

Yaşamımın her anında bana desteğini hissettiren sevgili eşim Okan Er'e,

Ve varlıklarıyla bana her zaman güç veren, yaşamımın her döneminde sonsuz özveri ve fedakarlıkla yanımda olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme ve dostlarıma en içten teşekkürlerimle...

Dr. Hacer ADANIR ER

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ v
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kontrast Madde Nefropatisinin Patofizyolojisi 4
2.1.1. Renal Perfüzyonun Azalması 5
2.1.2. Renal Tübüler Hasar 6
2.2. Kontrast Madde Nefropatisi İçin Risk Faktörleri 7
2.3. Radyokontrast Maddeler ve Özellikleri 12
2.4. Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesi ve Tedavisi 14
2.5. Metabolik Sendrom 16
2.5.1. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi 17
2.5.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 18
2.5.3. Metabolik Sendrom Komponentleri ve Renal Etkileri 20
3. GEREÇ ve YÖNTEM 23
3.1. Araştırma Örneklemi 23
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 23
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 23
3.2. Klinik Tanımlamalar 24
3.3. İstatistiksel Analiz 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 31
6. SONUÇLAR 35
ÖZET 36
ABSTRACT 37
KAYNAKLAR 39

KISALTMALAR DİZİNİ

AKŞ	**:**	Açlık Kan Şekeri
ATN	**:**	Akut Tübüler Nekroz
DM	**:**	Diabetes Mellitus
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
DOKM	**:**	Düşük Osmolar Kontrast Madde
GFR	**:**	Glomerüler Filtrasyon Hızı
IDF	**:**	Uluslararası Diabet Federasyonu
İABP	**:**	İntra Aortik Balon Pompası
İOKM	**:**	İzo-Osmolar Kontrast Madde
KBY	**:**	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	**:**	Konjestif Kalp Yetmezliği
KMN	**:**	Kontrast Madde Nefropatisi
MS	**:**	Metabolik Sendrom
NCEP/ATP III	**:**	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı / Erişkin Tedavi Paneli 3
NSAİİ	**:**	Non-Steroid Antiinflamatuar İlaç
PKG	**:**	Perkutan Koroner Girişim
TEMD	**:**	Türk Endokrinoloji Metabolizma Derneği
YOKM	**:**	Yüksek Osmolar Kontrast Madde

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. KMN İçin Risk Faktörleri 8

Tablo 2.2 KMN İçin Risk Skorlama Tablosu 11

Tablo 2.3. Yüksek Riskli Hastalarda KMN Riskini Azaltıcı Yaklaşımlar.....14

Tablo 4.1 Her İki Gruptaki Hastaların Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri 26

Tablo 4.2 Her İki Gruptaki Hastaların Aldıkları Tedaviler ve Prosedürel Özellikleri 27

Tablo 4.3 Her İki Grup Hastalardaki PKG Öncesi ve Sonrasındaki Renal Parametrelerdeki Değişiklikler 28

Tablo 4.4 MS ve Komponentlerin Multivariate Analizi.....30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN), radyokontrast madde maruziyeti sonrası gelişen ve başka bir nedenle açıklanamayan akut böbrek yetmezliği tablosudur. KMN için genel olarak kullanılan tanı kriteri; kontrast madde verildikten 48-72 saat sonra serum bazal kreatinin seviyesinde ≥%25 veya ≥0.5mg/dl artış olmasıdır [1-3]. Kontrast maddeye maruziyet sonrası 2. ve 3. günlerde serum kreatinin düzeyi pik yapmakta ve ortalama olarak 2 hafta sonra normal bazal düzeyine inmektedir [3].

KMN, yatan hastalardaki akut böbrek yetmezliği nedenleri içerisinde 3. sırada yer almaktadır [2, 4]. Gerçek insidansı net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte böbrek yetmezliği, diabetes mellitus (DM) gibi tanıları olmayan düşük riskli hastalarda insidans %1-2 iken, kronik diabetik azotemisi olan yüksek risk grubundaki hastalarda görülme sıklığının %50'lere çıktığı bildirilmiştir. Oranlardaki bu geniş dağılımın, çalışmalarda kullanılan kontrast madde miktarı ve türüne, eşlik eden risk faktörlerinin sayısına, hasta seçimi kriterleri ve KMN tanımlamasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir [5, 6].

KMN, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Yapılan büyük bir retrospektif çalışmada hastane mortalitesi; KMN gelişen hastalarda %34 iken, kontrast madde maruziyetine rağmen KMN gelişmeyen kontrol grubunda %7 olarak tespit edilmiştir [7]. Ayrıca KMN, komplikasyonları (bypass cerrahisi riski, vasküler komplikasyonlar..vs), hastanede kalış süresini ve maliyeti arttırmaktadır [2].

Kontrast madde nefropatisinin standart bir tedavisi yoktur. Bu nedenle en önemli tedavi hastayı korumaktır. Nefropati gelişmesi durumunda ise, yeterli sıvı-elektrolit tedavisi ile böbrek fonksiyonlarının takibi gerekir. KMN için riskli olan hastalar tanımlanır, önleyici işlemler uygulanırsa, hasta morbiditesi ve mortalitesinin azaltılması noktasında önemli bir adım atılmış olacaktır. KMN'nin önlenmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Tüm çalışmalarda hidrasyonun önemi ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada ise oral asetilsisteinin serum fizyolojik ile hidrasyona ilave edilmesinin kontrastla indüklenen renal yetmezlik sıklığını, renal

fonksiyonu bozuk hastalarda azalttığı bildirilmiştir [8]. Bunun dışında N-asetilsisteinin tek başına uygulanması, askorbik asit, aminofilin/teofilin, prostaglandin E1, statinler, fenoldopam, dopamin, kalsiyum kanal blokerleri, atrial natriüretik peptit, L-arjinin gibi birçok ilaç KMN önlenmesinde düşünülmüş ancak etkinlikleri net olarak gösterilememiştir. Furosemid, mannitol ve endotelin reseptör antagonistleri ise potansiyel olarak zararlı bulunmuştur [9].

Önceden var olan böbrek yetmezliği KMN için en önemli risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri; diabetes mellitus (DM), ileri yaş, ileri konjestif kalp yetmezliği, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, akut miyokard enfarktüsü, kardiyojenik şok, intra-aortik balon pompası (İABP) kullanımı, renal transplant, dehidratasyon, hipotansiyon, kullanılan kontrast madde miktarı, anemi ve nefrotoksik ilaç (Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), aminoglikozidler..vs) kullanımı şeklinde sayılabilir [10].

Metabolik Sendrom (MS); abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, hipertansiyon gibi sistemik bozuklukların bir arada bulunduğu bir endokrinopatidir [11]. MS'un ayrı ayrı komponentlerinin böbrek hasarı yapabileceği bilinmektedir. Ancak MS tanısının KMN yapıp yapmayacağı konusunda literatürde yeterli veri yoktur. Daha önce 219 hasta ile yapılan bir çalışmada böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda metabolik sendromun KMN riskini arttırdığı bildirilmiştir [12].

Kontrast madde kullanılan işlemler arasında KMN riskinin en yüksek olduğu işlemler koroner anjiografi ve perkütan koroner girişimlerdir [10, 13]. Tanısal ve tedavi amaçlı kalp kateterizasyonu işlemlerinde kontrast madde kullanımının artmış olması, klinik kardiyoloji pratiğinde kontrast madde nefropatisini sık rastlanan bir sorun haline getirmiştir. Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde elektif perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda metabolik sendromun kontrast madde nefropatisi gelişimine etkisini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Radyokontrast maddelerin nefrotoksik özelliği ilk olarak 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır. Tanısal ve girişimsel işlemlerde radyokontrast madde kullanımının her geçen gün artması, KMN insidansında da artışa yol açmaktadır. Yatan hastalardaki akut böbrek yetmezliği olguları içerisinde, KMN %11 sıklıkla 3. sırada yer almaktadır [2].

KMN, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilecek başka bir nedenin olmadığı durumlar için kullanılan bir tanımdır. Serum kreatinin düzeyi KMN tanısı için en sık kullanılan parametredir. KMN için bugüne kadar farklı tanı kriterleri ortaya atılmış olmakla birlikte, genel olarak kullanılan kriter; kontrast madde kullanımını takiben 48-72 saat sonra serum kreatinin seviyesinde 0.5 mg/dl ve daha fazla mutlak artış olması yada bazal serum kreatinin seviyesine göre %25 ve daha çok artış meydana gelmesidir [1-3].

KMN genellikle hafif, geçici ve non-oligürik özelliktedir. Serum kreatinin düzeyi 5 mg/dl'yi geçen hastalarda geçici olarak diyaliz gerekebilir. Kalıcı böbrek yetmezliği durumu nadir olup, altta yatan ileri böbrek yetmezliği olan diabetik hastalarda daha sık görülmektedir [14].

KMN'nin insidansı; eşlik eden risk faktörlerinin sayısı ve ciddiyeti, hasta seçimi kriterleri, KMN tanımlamasındaki farklılıklar, kullanılan kontrast madde türü ve miktarına bağlı olarak değişik çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Genel populasyondaki insidansı %0.6-2.3 olarak bildirilmiştir [10, 15]. Özellikle kardiyovasküler patolojisi olan hastalarda KMN prevalansı belirgin olarak daha yüksektir. Mayo Kliniğin girişimsel kardiyoloji bölümünde 7586 hasta ile yapılan çalışmada, KMN insidansı %3.3 bulunmuştur [10, 16]. William Beaumont Hastanesi'nde yapılan, 1826 hastanın alındığı daha küçük bir çalışmada PKG sonrası KMN insidansı %14.5 saptanmıştır [10, 17]. Her iki çalışmada KMN gelişimi sonrası diyaliz ihtiyacı sırasıyla %0.7 ve %0.3 olarak bildirilmiştir [10, 16, 17]. Primer PKG sonrası KMN gelişme riski ise %19'dur [18].

KMN morbidite ve mortaliteyi arttırmasının yanı sıra; bypass cerrahisi riskini, vasküler komplikasyonları, hastanede kalış süresini ve maliyeti de arttırmaktadır. ABD'de KMN'nin tedavi aşamasında yıllık yaklaşık 180 milyon dolar harcama yapılmaktadır [2].

Büyük bir retrospektif çalışmada, KMN gelişen grupta hastane mortalitesi %34 iken, kontrol grubunda %7 tespit edilmiştir [7]. Öncesinde böbrek yetmezliği tanısı olup (bazal serum kreatinin ≥1.8 mg/dl) perkütan koroner girişim yapılan 439 hastanın bulunduğu bir çalışmada hastaların %37'sinde KMN gelişmiştir. Bu grupta hastane mortalitesi %14.9 bulunurken, KMN gelişmeyen grupta %4.9 olduğu görülmüştür. 1 yıllık mortalite oranları da sırasıyla %37.7 ve %19.4 olarak tespit edilmiş olup, KMN sonrası diyaliz ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu (%45.2) görülmüştür [19].

2.1. Kontrast Madde Nefropatisinin Patofizyolojisi

Radyokontrast madde nefropatisinin hızlı düzelmesi nedeniyle tipik olarak hastalara böbrek biyopsisi yapılmamaktadır. Ayrıca altta yatan muhtemel böbrek hastalığının varlığı nedeniyle yeni gelişen patolojileri de tespit etmek kolay olmamaktadır. Bu nedenle kontrast nefropati patogenezi ile ilişkili veriler hayvan modellerinden elde edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, kontrast nefropati patogenezinde akut tübüler nekroz (ATN) kanıtları gösterilmekle birlikte, ATN'un hangi mekanizma ile oluştuğu konusu henüz netlik kazanmamıştır [20, 21]. Bununla ilgili iki teori öne sürülmektedir. Bunlardan birincisi meduller hipoksi ile sonuçlanan renal vazokonstriksiyon (renal perfüzyon azalması), ikincisi ise kontrast maddenin tübüler epitel hücrelerine direkt sitotoksik etkileridir [20-22].

Diğer nedenlere bağlı gelişen ATN olgularında renal fonksiyonların düzelmesi 1-3 haftayı bulurken, kontrast nefropatili olgularda iyileşmenin birkaç gün içinde

olmasının sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak kontrast nefropatili hastalarda ATN'un kısa sürmesini açıklayabilecek iki olasılık söz konusudur:

- Tübüler nekroz derecesinin daha az ciddi olması
- Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmanın, tübüler epitelyal hücrelerdeki nekrozdan ziyade bu hücrelerdeki fonksiyonel değişikliklerden kaynaklanması. Bu fenomen, iskemi sonrası myokard hücrelerindeki disfonksiyona (stunning) benzemektedir [23].

Ayrıca, prerenal faktörler veya intratübüler obstrüksiyon da KMN patogenezine katkıda bulunuyor olabilir. Çünkü, iskemik veya toksin-kaynaklı ATN olgularının aksine kontrast nefropatisi olan bazı hastalarda fraksiyonel sodyum atılımı (FENa) <%1 olabilmektedir [24].

2.1.1. Renal Perfüzyonun Azalması

Kontrast maddeler glomerüllerden filtrelendiği zaman, renal tübüler viskoziteyi arttırabilirler. Dolayısıyla bu durum tübüler obstrüksiyona ve interstisyel alanda basınç artışına neden olur. Ayrıca yüksek plazma viskozitesi vaza rektalardaki kan rezistansını da arttırır, böylece meduller kan perfüzyonu azalır. Bu mekanizmalar renal meduller hipoksi ve renal tübüler hasar ile sonuçlanmasına rağmen, tek önemli faktör sıvı viskozitesi değildir. Kontrast maddenin yüksek ozmolalitesi, eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneğini azaltır, katılığını arttırır ve vaza rektalardan geçişini zorlaştırır [3, 25].

Oksijen ihtiyacı ile sunumu arasındaki dengesizlik de meduller hipoksi ile sonuçlanmaktadır. Kontrast maddenin enjeksiyonundan sonra böbrek kan akımında geçici artışı takiben uzamış azalma olmaktadır. Kardiyak girişimlerde kontrast madde enjeksiyonundan sonra 4 saate kadar total renal kan akımında %50 azalma olduğu görülmüştür [26]. Kontrast maddeler, renal meduller pO2'yi azaltırlar. Kontrast madde uygulandıktan sonra, pO2'deki azalmaya rağmen, GFR ve renal meduller kan akımında başlangıçta bir artış gözlenmektedir [27]. Bu durum kontrasta bağlı dış medullada hipoksik hasar oluşumunda, artmış oksijen ihtiyacının rol

oynadığını desteklemektedir. Ayrıca kontrast maddenin neden olduğu ozmotik diürez, distal segmentlerden fazla miktarda NaCl emilimini arttırmakta, böylece bu bölgelerde oksijen ihtiyacının da artmasına sebep olmaktadır.

Renal kan akımı ve tübüler fonksiyonların regülasyonunda kompleks mekanizmalar birlikte rol oynar. Normalde endotelin-A reseptörü, adenozin-A1 reseptörü, anjiotensin II, vazopressin, prostaglandin E2 (PGE2) EP1, PGE2 EP3 gibi lokal vazokonstriktörler, nitrik oksit, adenozin-A2 reseptörü, dopamin, ürodilatin, endotelin-B reseptörü, PGE2 EP2 ve PGE2 EP4 gibi lokal vazodilatörler ile denge halindedir. Kontrast madde vasküler endotel hücrelerinden değişik faktörlerin salınımını indükleyerek, renal medullada vazokonstriksiyonun artmasına ve vazodilatasyonun azalmasına, böylece hipoksiye sebep olmaktadır [27]. Bazı ilaçlar (NSAİİ gibi) veya defektif endotelyal gevşeme (diyabette olduğu gibi) ile kompansatuvar vazodilatasyon engellenirse medüller hipoksi ve hasar artar, KMN gelişimi kolaylaşır.

2.1.2. Renal Tübüler Hasar

Özellikle iyonik kontrast maddeler, mezengial, tübüler ve epitel hücreleri üzerine toksik etki göstermektedir [28]. Düşük osmolaliteli ve izo-ozmolar kontrast maddeler doz ve zaman bağımlı olarak renal hücrelerde apoptosise neden olabilmektedir [29].

Kontrast maddelerin renal tübüller üzerine direkt toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediyatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğu düşünülmektedir. Kontrast madde uygulandıktan sonra vücutta reaktif oksijen ürünleri üretilmeye başlar. Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir [30]. Oksijen miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Kalsiyum ve adenozin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık eder [31].
Kontrast madde 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. İyotlu kontrast madde maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artışa neden olan intrarenal ksantin oksidaz aktivitesi de artar. Kontrast madde verildikten sonra enzimüri tespit edilmesi ve hücre zedelenmesini gösteren histolojik değişikliklerin meydana gelmesi, kontrast maddelerin renal tübülüs hücreleri üzerine toksik etkilerinin olduğunun bir başka göstergesidir [5].

2.2. KMN İçin Risk Faktörleri

Kontrast madde kullanılacak olan tüm hastalar KMN riski açısından değerlendirilmeli ve yüksek riskli hastalara klinik olarak kanıtlanmış farmakolojik profilaktik yöntemler uygulanmalıdır [32]. KMN gelişimi için risk faktörleri Tablo 2.1'de özetlenmektedir [10].

Daha önceden var olan renal yetersizlik: Daha önceden var olan böbrek yetmezliği KMN gelişimi için en önemli risk faktörüdür. KBY'li hastalarda KMN insidansı rölatif olarak yüksektir ve altta yatan duruma göre insidans %14.8 ile %55 arasında değişmektedir. Aksine, GFR >60 ml/dk olan hastalarda KMN riski sadece %2'dir [33].

Yapılan bir çalışmada, işlem öncesi hidrasyon yapılması ve işlemde non-iyonik kontrast madde kullanılmasına rağmen, serum kreatinin değeri ≥1.8mg/dl olan ve perkütan koroner girişim uygulanan 439 hastanın üçte birinde KMN geliştiği ortaya çıkmıştır [34].

Bazal kreatinin değeri ne kadar yüksekse KMN gelişme riski o kadar artmaktadır. Çalışmaların birinde, bazal serum kreatinin değeri ≤1.2 mg/dl ise KMN riski %2 bulunmuştur. Kreatinin değerleri 1.4-1.9 mg/dl arasında olan hastalarda, KMN riski biraz önce sözü geçen grup ile karşılaştırıldığında beş kat artmaktadır (%10.4). Bazal kreatinin seviyesi ≥2mg/dl olan hastalarda ise KMN riski %62'ye çıkmaktadır [33].

Tablo 2.1: KMN için risk faktörleri [10]

Modifiye edilemeyen Risk faktörleri	**Modifiye edilebilen Risk faktörleri**
İleri yaş	Kontrast maddenin miktarı
Diabetes mellitus	Hipotansiyon
Daha önceden var olan renal yetersizlik	Anemi ve kan kaybı
İleri KKY	Dehidratasyon
Düşük LVEF	Düşük serum albumin düzeyi (<3.5gr/dl)
Akut miyokard enfarktüsü	ACE inhibitörleri
Kardiyojenik şok	Diüretikler
Renal transplant	Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar
	Nefrotoksik antibiyotikler
	İABP
Kısaltmalar: ACE, Anjiotensin dönüştürücü enzim; KKY, konjestif kalp yetersizliği; KMN, kontrast madde nefropatisi; İABP, intra-aortik balon pompası; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.	

Bazal kreatinin değeri, KMN için risk altında olan hastaların tanınması için yeterince güvenilir değildir. Çünkü serum kreatinin değerleri yaş, kas kütlesi ve cinsiyete göre değişmektedir. Renal fonksiyonu güvenilir şekilde değerlendirebilmek için kreatinin klirensinin tespit edilmesi gerekmektedir. Kreatinin klirensini direkt olarak ölçmek pratik olmasa da, Cockcroft-Gault formülü [(140-yaş) x kilo (kg)/serum kreatinin (mg/dl) x 72 (x0.85 kadınlar için)] ile hesaplanması kolayca uygulanabilir. Birçok çalışma 60 ml/dk/1.73 m² olarak tespit edilmiş tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) KMN gelişiminde yüksek riskli olan hastaların tanınabilmesi için güvenilir bir cut-off değer olduğunu göstermiştir. Buna göre KMN risk değerlendirilmesi için kontrast madde verilmeden önce eGFR nin hesaplanması kuvvetle tavsiye edilmektedir [10].

Renal transplant hastası olanlar, bu populasyonda yüksek oranda diyabet, renal yetersizlik ve nefrotoksik ilaç kullanımı (ör.siklosporin ve nefrotoksik antibiyotikler)

prevalansına bağlı olarak yüksek KMN riski taşımaktadırlar. Bir çalışmada, renal transplant hastalarında KMN insidansı %21.2, özellikle de işlemden önce hidrasyon yapılmayanlarda daha da yüksek (%42.8) bulunmuştur [35].

Diabetes Mellitus: Diabetik hastalarda KMN insidansı %5.7 ile 24.9 arasında değişmektedir [15, 36]. Önemli olarak, böbrek fonksiyonları korunmuş ve diğer risk faktörleri de olmayan diyabetik hastalarda KMN oranı sıklıkla diyabetik olmayan popülasyonunki ile benzer olabilmektedir [15]. Klinik olarak önemli olan KMN sıklıkla altta yatan böbrek yetersizliği olan diabetiklerde ortaya çıkmaktadır. Diabetik hastalar ile yapılan bir çalışmada, PKG sonrasında KMN, kronik böbrek yetmezliği olmayanların %15.1'inde ve kronik böbrek yetmezliği olanların %27.4'ünde ortaya çıkmıştır ve sırasıyla %0.1 ve %3.1'inde diyalize başlanmıştır (her ikisinde de $P<0.0001$) [36].

İleri yaş: Birçok çalışmaya göre ileri yaş KMN için bağımsız bir risk faktörüdür [37-39]. Yaşlı hastalarda daha yüksek KMN riskinden sorumlu sebepler muhtemelen multifaktöriyeldir, bu faktörlerin içerisinde yaş ile ilişkili değişiklikler (azalmış glomerüler filtrasyon hızı, tübüler sekresyon ve konsantrasyon yeteneği) yer almaktadır. Çok damar koroner arter hastalığının varlığı, kompleks PKG gerekliliği, damarlardaki tortüözite ve kalsifikasyondan kaynaklanan daha zor girişim sıklıkla daha fazla kontrast madde kullanımını gerektirmekte ve yaşlılarda KMN riskini arttırmaktadır.

Diğer risk faktörleri: Anemi, renal iskemiye katkıda bulunan faktörlerden birisi olabilir. Girişimsel kardiyoloji veri tabanı analizlerine dayanılarak yapılan bir çalışmada, işlem öncesi hematokrit değerleri düşük olan hastalarda KMN oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir [40].
İleri konjestif kalp yetmezliği, dehidratasyon, hipotansiyon, IABP ve birçok ilaç kullanımı (diüretikler ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar) da KMN için prognostik faktörler olarak belirlenmiştir [10].

Metabolik sendrom, prediabet ve hiperürisemi ise KMN için yeni risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. 219 hasta ile yapılan bir çalışmada diabetik olmayan, renal bozukluğu olan yaşlı hastalarda metabolik sendromun KMN riskini arttırdığı gösterilmiştir (OR=4.26, CI=1.19-15.25, p<0.026) [12]. Diğer bir çalışmada serum glukozu ≥124 mg/dl olan prediabetik hastalarda, normal açlık glukoz değerleri olan hastalara göre KMN riskinin 2.1 kat arttığı bildirilmiştir [41]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada hiperüriseminin KMN için risk faktörü olduğu gösterilse de bu durumun hiperürisemi de çok damar koroner tutulum ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [42].

ACEİ veya ARB kullanımı, renal transplantasyon, normal renal fonksiyon ile birlikte diabetes mellitus, yüksek riskli hastalarda düşük ozmolar kontrast madde kullanımı, multiple myelom, kadın cinsiyet ve siroz KMN için çelişkili risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır [42].

Daha önce de bahsettiğimiz gibi; DM ve böbrek yetmezliği kombinasyonunun KMN gelişiminde additif etki gösterdikleri bilinmektedir. Bu kombinasyonun dışında iki veya daha fazla KMN risk faktörünün bir arada bulunması da kümülatif bir risk oluşturmaktadır. Bu amaçla; PKG yapılacak hastalarda KMN riskini öngörmek için Mehran tarafından, işlem öncesi ve işlem sırasındaki risk faktörlerini içeren bir skorlama sistemi geliştirilmiştir [10]. KMN için risk skorlaması Tablo 2.2'de gösterilmiştir. Bu risk skorlaması; KKY, hipotansiyon, IABP kullanımı, >75 yaş, anemi, diabetes mellitus, kontrast madde miktarı ve GFR gibi risk faktörlerini içermektedir. Yüksek skor artmış KMN riski ile ilişkilendirilmiştir [10].

Tablo 2.2: KMN için risk skorlaması [10]

Risk faktörleri	**Skor sayısı**
Hipotansiyon	5
İABP	5
KKY	5
>75 yaş	4
Anemi	3
Diyabet	3
Kontrast madde miktarı	Her bir 100 cm^3 için 1
Serum kreatinin >1.5 mg/dl veya	4
eGFR (ml/dk/1.732 m^2) =186 x $(SCr)^{-1.154}$ x $(yaş)^{-0.203}$ x (0.742 kadınlarda) x (1.210 Afrikalı ve Amerikalı)	40-60 arası için 2 20-40 arası için 4 <20 için 6

Risk skoru	**KMN riski**	**Diyaliz riski**
0-5	%7.5	%0.04
6-10	%14	%0.12
11-16	%26.1	%1.09
≥ 16	%57.3	%12.6

(KKY, NYHA sınıflamasına göre sınıf III-IV konjestif kalp yetmezliğini ve/veya pulmoner ödem hikayesini ifade etmektedir. eGFR, renal hastalıklarda diyet modifikasyonuna göre hesaplanmış glomerüler filtrasyon oranını ifade etmektedir. Anemi: bazal hematokrit değeri erkekler için <%39 ve kadınlar için <%36'dır. Hipotansiyon: İşlem sırasında 24 saat içinde, en az 1 saat devam eden ilaçla veya İABP ile inotropik destek gerektiren sistolik kan basıncının <80 mmHg olması. SCr, serum kreatinin değeridir.)

2.3. Radyokontrast Maddeler ve Özellikleri

Kontrast maddelerin yapı taşını benzen halkasına bağlı üç iyot atomu oluşturmaktadır. İlk olarak monomer yapısında, suda çözünebilen iyonik yapıdaki kontrast maddeler kullanıma girmiştir. İyonizasyonu sağlayan benzen halkasına bağlı karboksil grubudur. Zaman içerisinde bu maddelerin yüksek ozmolariteye ve iyonik etkilerine bağlı toksik etkilerini azaltmak amacıyla ikinci jenerasyon noniyonik monomer yapısındaki kontrast maddeler geliştirilmiştir. İyot atomları suda çözünmeyen partiküllerle bir arada bulunmaktadır. İyot atom sayısının partikül sayısına oranı kontrast maddelerin sınıflandırılmasında önem taşır. Yüksek oran iyi görüntü ve daha düşük ozmotik toksisite anlamına gelir. 1990'lı yıllara gelindiğinde iyot/partikül oranının daha yüksek olduğu dimer yapısındaki izo-ozmolar üçüncü jenerasyon kontrast maddeler kullanıma sunulmuştur.

Kontrast maddeler, ozmolalitelerine göre 3 sınıfa ayrılırlar [3]:

1) Yüksek ozmolar kontrast maddeler (YOKM): Ozmolarite değerleri >1500 mOsm/kg (plazmaya göre 5-8 kat fazla), iyot/partikül oranı: 1.5'dir. Ör: Diatrizoate, metrizoate, iothalamate (iyonik monomer yapıdalar)
2) Düşük ozmolar kontrast maddeler (DOKM): Ozmolarite değerleri 550-850 mOsm/kg (plazmaya göre 2-3 kat fazla), iyot/partikül oranı: 3'tür. Non-iyonik monomerler ve iyonik dimerler olarak 2 grupta toplanırlar. Ör: İoxaglate iyonik dimer yapıda olup, iohexol ve iopamidol noniyonik monomer yapıdadır.
3) İzo-ozmalar kontrast madde (İOKM): Ozmolarite değerleri 290 mOsm/kg, iyot/partikül oranı: 6'dır. Ör: iodixanol (noniyonik dimer).

Kontrast maddeler, tübüllerden salınımı veya emilimi olmadan glomerülden serbest olarak filtre olmaktadır. Normal popülasyonda kontrast maddenin böbrek klirensi, kreatinin klirensi ile benzerdir. Yarılanma ömrü 30-60 dakikadır.

YOKM ile karşılaştırıldığında, DOKM ile, hem böbrek yetmezliği olan hastalarda hem de böbrek fonksiyonları normal olanlarda KMN gelişme riski daha düşük

bulunmuştur [43]. Yapılan birçok çalışmada, DOKM'lerden iohexol ve ioxaglate'ın diğer DOKM'lere göre ve İOKM olan iodixanole göre daha yüksek KMN riski taşıdığı gösterilmiştir [44, 45]. Özellikle intra-arteriyel uygulamalarda veya KBY ya da KBY+DM tanısı olan hastalarda iodixanol daha düşük KMN riski ile ilişkili bulunmuştur [46].

İOKM'lerin daha iyi görüntü ve daha düşük ozmotoksik etkileri vardır. Bu olumlu yönlerine rağmen yüksek vizkozitede olmaları uygulamada güçlük yaratmaktadır. KMN açısından bakıldığında böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda DOKM'ye göre daha iyi olduğu gösterilememiştir. GFR <60 mL/dakika olan hastalarda %3-21 arasında değişen oranlarda kontrast nefropatisi bildirilmektedir [47].

Kontrast madde miktarı, KMN gelişiminde modifiye edilebilen temel risk faktörlerinden birisidir. Kontrast madde miktarı ile KMN riski arasındaki korelasyon gösterilmiştir [48]. Çoğu çalışmaya göre kontrast madde miktarı arttıkça özellikle diğer risk faktörleri varlığında KMN riski daha da artmaktadır. Hatta rölatif olarak düşük dozlardaki kontrast (100 ml'nin altında) bile kalıcı renal yetersizliği indükleyebilir ve kronik böbrek hastalığı olanlarda diyaliz ihtiyacını tetikleyebilir [49].

Diyabetik hasta popülasyonu ile yapılmış bir çalışmada, 200-400, 400-600 ve >600 ml kontrast madde alan hastaların sırasıyla beşte biri, dörtte biri ve iki hastadan birisinde KMN gelişmiştir. Aynı çalışmada, kullanılan kontrast hacminde her 100 ml artış KMN için odds değerinde %30 artış ile sonuçlanmaktadır [36].

Cigarroa ve arkadaşları KBY'li (Scr >1.8 mg/dl) hastalarda kullanılabilecek maximum kontrast madde hacmi için özel bir formül önermektedir: [(5 x vücut ağırlığı (kg))/serum kreatinini (mg/dL)]. Hesaplanan doz ne olursa olsun 300 ml'yi geçmemelidir [50].

2.4. Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesi ve Tedavisi

Kontrast madde nefropatisinin spesifik bir tedavisi yoktur. Bu nedenle en önemli tedavi hastayı korumaktır. Nefropati gelişmesi durumunda ise, yeterli sıvı-elektrolit tedavisi ile böbrek fonksiyonlarının takibi gerekmektedir.

KMN önlenebilir bir durum olduğundan, özellikle yüksek riskli hastaların belirlenerek, mümkünse kontrastsız alternatif görüntüleme yöntemlerinin tercih edilmesi ve uygun koruyucu yöntemlerin uygulanması gerekmektedir. KMN riski için koruyucu yaklaşımlar Tablo 2.3'te özetlenmektedir [3].

Tablo 2.3: Yüksek riskli hastalarda KMN riskini azaltıcı yaklaşımlar

Tüm hastalarda yapılan tetkikin yararının ve KMN riskinin değerlendirilmesi - KMN riski yüksek hastalarda alternatif görüntüleme yöntemlerini düşün
Kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi
Farmakolojik olmayan koruma yöntemleri - Mümkün olan en düşük doz kontrast madde kullanılması - İOKM veya DOKM kullanılması (ioxaglate ve iohexol hariç) - 72 saat içinde tekrar kontrast madde kullanımından kaçınılması
Farmakolojik koruma yöntemleri - İzotonik NaCl veya NaHCO3 ile iv volüm replasmanı yapılması - iv volüm replasmanı ile birlikte oral N-asetilsistein verilmesi
Evre 4/5 KBY'li hastalarda hemodiyaliz veya hemofiltrasyon

iv=intravenöz, İOKM=izo-ozmolar kontrast madde; DOKM=düşük ozmolar kontrast madde

Kontrast madde uygulanmadan önce hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar gözden geçirilmeli ve nefrotoksik ilaçları (NSAİİ, COX2 inhibitörleri, aminoglikozid ve siklosporin A) en az 2 gün öncesinden kesilmelidir [3].

Kontrast madde verilmeden önce 37° C'a kadar ıstılmalı ve kabul edilebilir en düşük dozda uygulanmalıdır. Tüm hastalarda ioxaglate ve iohexol haricinde İOKM veya DOKM kulanılması önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise (KBY veya KBY+DM tanısı olanlarda) iodixanol DOKM'e göre daha iyi bir seçenek olabilir [46]. Ayrıca ilk kontrast madde uygulamasından sonra 72 saat içinde tekrar kontrast madde enjeksiyonundan kaçınılmalıdır.

Kontrast nefropatisinin önlenmesinde hidrasyon önemli bir rol oynamaktadır. Volüm replasmanı; renin-anjiotensin-aldosteron sistem aktivitesini azaltır, endotelin gibi vazokonstriktif hormonların salınımını azaltır, sodyum diürezini arttırır, tübülo-glomerüler feedback'i azaltır, tübüler obstruksiyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin üretimini engeller, tübüler hücrelerde kontrast maddeyi dilüe eder ve tübüler hücreler üzerindeki nefrotoksik etkisini azaltır [3]. Kalp yetmezliği olmayan hastalara, işlemden 12 saat önce 1 ml/kg/saat iv izotonik NaCl infüzyonu başlanması (diüretik vermeden) ve işlemden sonra 12 saat devam edilmesi önerilmektedir. Tek başına oral sıvı alımının arttırılması KMN'nin önlenmesi için yeterli değildir.

Son zamanlarda idrar alkalinizasyonunun, serbest oksijen radikali üretimini azaltıcı ve tübüler toksisiteyi önleyici etkisi düşünülerek sodyum bikarbonat (NaHCO3) ile iv hidrasyonun etkileri randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerle değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalar izotonik saline göre daha üstün olduğunu gösterirken, bazı sonuçlara göre fark bulunamamıştır. Bu amaçla; 150 mEq/L sodyum bikarbonatın, işlemden bir saat önce 3 ml/kg iv bolus yapılıp ardından işlem sonrası altı saat kadar 1 ml/kg/saat infüzyona devam edilmesi önerilmektedir [51, 52].

N-asetilsistein, antioksidan ve vazodilatör özellikleri nedeniyle kontrast nefropatide üzerinde çok çalışılmış bir ajandır. Mevcut çalışmalarda sonuçlar çok çelişkili olsa da, düşük yan etki olasılığı, düşük maliyet ve olası koruma potansiyeli nedeniyle iv hidrasyona ek olarak işlemden bir gün önce 2x600 mg/gün oral başlanması ve işlem günü devam edilmesi önerilmektedir [3].

Kontrast nefropatisinin önlenmesinde, parenteral hidrasyonu tolere edemeyen hastalar için uygun olabilecek birtakım farmakolojik ajanlar denenmiştir. Vazokonstriksiyonu azaltıp, vazodilatasyonu arttırıp ve reaktif oksijen ürünlerini azaltarak etki eden bu ilaçlar; endotelin antagonistleri, adenozin antagonistleri (teofilin), atrial natriüretik peptit, selektif dopamin reseptör A1 agonisti (fenoldopam) ve kalsiyum kanal blokerleridir. Kanıt yetersizliği ve fayda/zarar oranlarının belirsiz olması nedeniyle bu tedaviler şu an rutin tedavide önerilmemektedir. Askorbik asit ve statin gibi bazı antioksidan ilaçlar da kontrast nefropatisinin önlenmesinde istikrarlı bir fayda gösterememiştir [53]. Furosemid veya mannitol ile diürezi arttırmaya çalışmak, elektif koroner anjiografi yapılan KBY'li (CrCl<60 ml/dk/1.73m²) hastalarda KMN riskinde artışa yol açmıştır [54].

Yapılan bir meta-analizde profilaktik hemodiyaliz standart tedavi ile karşılaştırıldığında KMN insidansını azaltmadığı, hatta diyaliz ile KMN riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. Subgrup analizlerde; kontrast nefropatinin önlenmesi amacıyla uygulanan hemodiyaliz, evre 3 KBY'li hastalarda zararlı bulunurken, evre 4 veya evre 5 KBY'li hastalarda standart tedaviye göre belirgin olarak daha üstün bulunmuştur [55].

2.5. Metabolik Sendrom

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol alan ve ortak etyopatogenezi paylaştıkları düşünülen çeşitli risk faktörlerinin bir arada bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır. Metabolik sendrom, aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 diyabetin en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer almaktadır.

İlk kez 1988'de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla bir arada bulunduğuna dikkat çekmiş ve bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir. Bu risk faktörleri topluluğuna "Sendrom X" adı verilmiştir [56]. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır.

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz yada çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir.

2.5.1. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artmakta, aynı zamanda incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %27 bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır [57].

Türkiye'de TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin %53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır [11].

2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı %33.9 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %39.6, erkeklerde %28). 70 yaş üstü erkeklerde bu oranın %49'a, kadınlarda %68.6'ya çıktığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, bel çevresi sınırları erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olarak yapılan değerlendirmede elde edilen verilere dayanmaktadır [58].

2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 kişi çalışmaya alınmış, bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda ise >80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaşla birlikte metabolik sendrom sıklığında artış

izlenmiş olup, 60-64 yaşlarındaki bireylerde prevalansın %57.7 olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda kadınların %63.6'sının, erkeklerin %34.5'inin obez olduğu bildirilmiştir [59].

2.5.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

MS tanısı için çeşitli kuruluşlar basit kriterler geliştirme girişiminde bulunmuşlardır. İlk öneriyi 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yapmıştır. DSÖ, insülin direncinin altta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulamış ve tanı için insülin direnci bulgusunu gerekli görmüştür.

MS tanısı için DSÖ kriterleri şöyledir [56] :

- Aşağıdakilerden en az biri
  - Bozulmuş açlık glukozu
  - Bozulmuş glukoz toleransı
  - Tip 2 DM
- Aşağıdakilerden en az ikisi
  -Hipertansiyon (kan basıncı ≥140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
  -Dislipidemi (trigliserid düzeyi ≥150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl)
  -Abdominal obezite (VKİ >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte >0.90, kadında >0.85)
  -Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı ≥20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı ≥30 mg/g)

2001'de Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı- Erişkin Tedavi Paneli (NCEP/ATP III; National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III) metabolik sendromun tanımlanması için alternatif tanı kriterleri sunmuştur. ATP III kriterleri, insülin direncinin gösterilmesini gerektirmemiştir. İnsülin direncinin doğrudan ölçümleri zahmetlidir ve iyi standardize edilmemiştir.

NCEP/ATP III tanı kriterleri (2004 güncellenmiş şekli ile) şunlardır [60]:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm)
- Serum trigliserid düzeyi ≥150 mg/dl veya hipertrigliseridemi nedeniyle ilaç kullanımı
- Serum HDL-C erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl veya düşük HDL-C nedeniyle ilaç kullanımı
- Kan basıncı ≥130/85 mmHg veya hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanımı
- Açlık kan glukozu ≥100 mg/dl veya hiperglisemi nedeniyle ilaç kullanımı

Bu kriterlerden herhangi üçünün bir kişide bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilmektedir.

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerin tariflendiği global bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre santral obezite insülin direnci ile korelasyon göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka bulunmalı, ona ek olarak ATP III tanımında daha önce sıralanmış olan kriterlerden iki tanesi olmalıdır. Bu kılavuzda DSÖ ve NCEP-ATP III kılavuzlarından farklı olarak santral obezite için farklı ırklar için farklı eşik değerler kabul edilmiştir (Bel çevresi Avrupalı erkekler için ≥94 cm, kadınlar için ≥80 cm; Asyalı erkekler için ≥90 cm, kadınlar için ≥80 cm; Japon erkekler için ≥85 cm, kadınlar için ≥90 cm) [60].

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMD) 2005 yılında hazırladığı metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır. Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1998-DSÖ MS tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001 NCEP/ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir. TEMD'nin MS tanı kriterleri [11]:

- Aşağıdakilerden en az biri
  - Diabetes mellitus veya
  - Bozulmuş glukoz toleransı veya
  - İnsülin direnci ve
- Aşağıdakilerden en az ikisi

- Hipertansiyon (TA >130/85mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ >30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm)

Son olarak 2009'da ATP III ve IDF ortak bir tanımlama yayınlamıştır. Bu tanımlamanın ATP III'ten tek farkı; bel çevresi için değişik etnik gruplarda farklı eşik değerlerin kabul edilmiş olmasıdır [61].

Metabolik sendrom artmış oksidatif stres, subklinik inflamasyon, protrombotik ve bozulmuş fibrinolitik durum ile de yakından ilişkilidir. Ancak tanı kriterleri arasında bu parametreler günümüzde yer almamaktadır.

ATP III kriterlerine göre yapılan MS tanımı ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda; MS komponentlerinden DM, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve inflamasyonun reaktif oksijen ürünlerinde artışa yol açarak oksidatif stresi arttırdığı gösterilmiştir [62].

2.5.3 Metabolik Sendrom Komponentleri ve Renal Etkileri

Metabolik sendromun genel populasyonda kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca DM tanısı olmayan metabolik sendromlu bireylerde artmış Tip 2 DM riski söz konusudur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda MS'un kronik böbrek hastalığı ile de ilişkisi gösterilmiştir. Proteinüri/mikroalbuminüri, renal tübüler atrofi, intersitisyel fibrosis ve arteriyel sklerozis MS'un renal etkileridir [63]

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlıktır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve tip 2 DM'si olanlarda %60-75 oranında insülin direnci görülür. Bu direnç,

öglisemiyi sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. Ancak her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir [11].

İnsülin direnci, kronik böbrek hastalığı için en önemli MS ilişkili etyolojik faktördür. İnsülin anti-inflamatuar bir hormondur. İnsülin direnci; inflamasyon, oksidatif stres ve renal yetmezliğe neden olur. Artmış insülin seviyeleri, insülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'i stimüle ederek konnektif doku büyüme faktörünü arttırır ve fibrozise neden olur [63].

Abdominal obezite, insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir. Adipoz doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve pro-inflamatuar sitokin salgılayan (TNF-α, IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organdır [11]. Leptin, intra-renal transforming growth factor-ß (TGF-ß) ekspresyonunu arttırarak glomerulosklerozisi tetikleyebilir. TNF-α reaktif oksijen ürünlerini arttırarak renal endotel hücre disfonksiyonuna ve fibrosise yol açabilmektedir. Ayrıca obezite artmış glomeruler hacim, podosit hipertrofisi ve mezengial matrix genişlemesi ile de ilişkili bulunmuştur [63].

Metabolik sendrom'da trigliserid ve VLDL yüksek, HDL-kolesterol düşük iken, LDL-kolesterol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir. Trigliseridler ve serbest yağ asitlerinin pro-inflamatuar sitokin üretimini teşvik ederek nefrotoksik etki gösterdikleri düşünülmektedir.

Hipertansiyon genellikle insülin direnci ile birliktelik göstermektedir. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir.

Hipertansiyonda artmış anjiotensin II düzeyleri, reaktif oksijen ürünlerinin üretimini uyarıp nitrik oksit sentaz üretimini azaltarak renal mikrovasküler hasar, iskemi ve tübülointerstisyel hasara sebep olmaktadır [63].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Örneklemi

Bu araştırma, retrospektif bir çalışma olup, Ocak 2012- Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-i Sina Hastanesi Kardiyoloji Servisi'nde yatmış ve elektif perkütan koroner girişim uygulanmış hastaları kapsamaktadır. Bu hastaların dosyaları incelenerek metabolik sendrom tanısı olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmıştır. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastalar klinik demografik özellikler, işlem özellikleri ve kontrast nefropatisi gelişip gelişmemesine göre karşılaştırılmıştır.

Gruplar şu şekilde tanımlanmıştır:
1. grup: Diabetes mellitus tanısı olmayan metabolik sendromlu hastalar
2. grup (kontrol grubu): Diabetes mellitus ve metabolik sendrom tanısı olmayan hastalar

Araştırmanın etik kurallara uygun olduğu, Ankara Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu Başkanlığı'nca 8.09.2014 tarihinde (Karar No: 14-604-14) onaylanmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde elektif perkütan koroner girişim uygulanmış olması
- İşlem öncesi ve sonrasında 48-72 saat içerisinde kreatinin değerlerine bakılmış olması

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Akut koroner sendrom tanısı ile başvurmuş olmak

- Bilinen orta ve ileri derecede böbrek yetmezliği tanısı olması (GFR<60 ml/dk/1.73 m² olan hastalar)
- Konjestif kalp yetmezliği tanısının olması
- Diabetes mellitus tanısının olması
- Başka bir nedenden dolayı işlem öncesi son 1 hafta içerisinde kontrast madde veya nefrotoksik ilaç kullanmış olması
- Kardiyojenik şoktaki hastalar
- İntra-aortik balon pompası altındaki hastalar,
- Renal transplant hastaları
- Sepsis tanısı olması

3.2. Klinik Tanımlamalar

Kontrast madde nefropatisi; koroner anjiografiden 48-72 saat sonra serum bazal kreatinin değerinde ≥%25 veya ≥0.5mg/dl artış olması şeklinde tanımlanmıştır.

Metabolik Sendrom tanımı NCEP-ATP III kriterlerine (2004 güncellenmiş şekli ile) göre yapılmıştır. Aşağıdakilerden en az 3 kriterin varlığı ile MS tanısı konulmuştur:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm)
- Serum trigliserid düzeyi ≥150 mg/dl veya hipertrigliseridemi nedeniyle ilaç kullanımı
- Serum HDL-C erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl veya düşük HDL-C nedeniyle ilaç kullanımı
- Kan basıncı ≥130/85 mmHg veya hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanımı
- Açlık kan glukozu ≥100 mg/dl veya hiperglisemi nedeniyle ilaç kullanımı

(Biz çalışmamızda diabetik hastaları almadığımız için sadece açlık kan şekeri 100-126 mg/dl arasında olan hastalarda bu kriterin varlığı kabul edilmiştir)

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) Cockroft-Gault formülü ile hesaplanmıştır:
(140-yaş) x kilo (kg)/ serum kreatinin (mg/dl) x 72 (x0.85 kadınlar için)

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 16 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum – maksimum), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Hastaların işlem öncesi ve sonrası kreatinin ve GFR değerleri arasındaki farkın anlamlılığı Wilcoxon testi ile araştırılmıştır. Buradaki zamanlar arası fark değerlendirilirken Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır ($p<0.025$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir).

Metabolik sendrom varlığı ve kontrast nefropati varlığı açısından ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile değerlendirilmiştir.

Metabolik sendrom ve komponentlerinin KMN için risk indikatörü olup olmadığını belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bu univariate analizlerde $p <0.25$ olan değişkenler ile multivariate analiz yapıldı.

$p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 67 kadın ve 299 erkek olmak üzere toplam 366 hasta alınmıştır. Çalışmadaki hastaların bazal klinik, biyokimyasal, prosedürel özellikleri ve aldıkları tedaviler Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Her iki gruptaki hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri

Özellikler	Metabolik sendrom tanısı olan hastalar (n=153)	Metabolik sendrom tanısı olmayan hastalar (n=213)	p
Yaş *	61 (36-85)	62 (37-84)	0.24
Kadın cinsiyet, n (%)	39 (25.4)	28 (13.1)	0.003
Sigara, n (%)	70 (45.8)	87 (40.8)	0.35
Vücut kitle indeksi, kg / m^2 *	28.1 (20-43.2)	26 (18-38)	0.01
Hemoglobin, g/dl *	14.4 (9.1-17.6)	14.2 (9.4-17.3)	0.21
Total kolesterol, mg/dl **	183.5 ± 46.5	179.5 ± 43.9	0.11
LDL, mg/dl **	112.2 ± 42.9	107.5 ± 40.9	0.25
Ürik Asit, mg/dl **	6.5 ± 1.5	5.8 ± 1.7	0.02
MI hikayesi, n (%)	50 (%33.1)	69 (32.4)	0.88
CABG hikayesi, n(%)	19 (12.4)	16 (7.5)	0.10
Bel çevresi, cm *	108 (75-140)	94 (70-139)	<0.01
Açlık kan şekeri, mg/dl *	102 (64-125)	88 (68-125)	<0.01
Hipertansiyon, n (%)	125 (81.7)	109 (51.2)	<0.01
HDL, mg/dl **	41.2 ± 29.5	45 ± 11.6	<0.01
Trigliserid, mg/dl **	194.4 ± 95.2	130.5 ± 72.6	<0.01

* ortanca değer (minimum-maksimum), ** ortalama ± standart sapma

MS tanısı olan hasta sayısı 153, MS tanısı olmayan hasta sayısı 213'tür.

Çalışma populasyonundaki hastaların ortalama yaşı 61.3'tür.

Çalışma populasyonundaki hastalarda MS insidansı %41.8'dir.

Kadın cinsiyet oranı metabolik sendromlu hasta grubunda daha fazladır (p=0,03).

Vücut kitle indeksi metabolik sendromlu hastalarda daha yüksektir (p=0,01).

Serum ürik asit seviyeleri metabolik sendromlu hasta grubunda belirgin olarak daha yüksektir (p=0,02).

Metabolik sendrom komponentleri olan bel çevresi, açlık kan şekeri, HDL, trigliserid seviyeleri ve hipertansiyon sıklığı metabolik sendromlu hasta grubunda belirgin olarak daha fazladır (p<0,01).

Tablo 4.2. Her iki gruptaki hastaların aldıkları tedaviler ve prosedürel özellikleri

	Metabolik sendrom tanısı olan hastalar (n=153)	**Metabolik sendrom tanısı olmayan hastalar (n=213)**	**p**
Medikasyonlar			
Beta bloker, n (%)	104 (68)	150 (70.4)	0.75
Statin, n (%)	131 (85.6)	171 (80.2)	0.10
ACE inhibitörü , n (%)	100 (65.3)	140 (65.7)	0.94
ARB, n (%)	5 (3.2)	8 (3.7)	0.82
KKB, n (%)	7 (4.6)	5 (2.3)	0.22
Prosedürel Özellikler			
Çok damar girişim, n (%)	46 (30)	62 (29.1)	0.77
Hasta başına stent sayısı *	1 (0-5)	1 (0-6)	0.96
Kontrast madde miktarı, ml *	125 (60-350)	135 (50-500)	0.12

ARB= Anjiotensin reseptör blokeri, KKB= Kalsiyum kanal blokeri,

* ortanca değer (minimum-maksimum), ** ortalama ± standart sapma

Her iki gruptaki hastaların medikal tedavileri ve işlemle ilgili özellikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları yoktur.

Her iki gruptaki hastaların perkütan koroner girişim öncesi ve sonrası kreatinin ve GFR değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Her iki grup hastalardaki PKG öncesi ve sonrasındaki renal parametrelerdeki değişiklikler

Parametreler	**Metabolik sendrom tanısı olan hastalar (n=153)**	**Metabolik sendrom tanısı olmayan hastalar (n=213)**	**p**
Kreatinin, mg/dl			
İşlem öncesi	0.97 ± 0.18*	0.97 ± 0.17ǂ	0.70
İşlem sonrası	1.18 ± 0.53*	1.03 ± 0.24ǂ	0.05
Mutlak değişiklik	0.20 ± 0.55	0.05 ± 0.29	0.07
GFR, ml/dk/1.73m²			
İşlem öncesi	82.8 ± 19.3**	81.8 ± 19.5♯	0.60
İşlem sonrası	74.6 ± 27.4**	78.8 ± 23.2♯	0.06
Mutlak değişiklik	-8.2 ± 7.0	-2.9 ± 3.3	0.10
Kontrast madde nefropatisi, n (%)	**10 (6.5)**	**6 (2.8)**	**0.08**

* p <0.01, ** p <0.01 ǂ p =0.03 ♯ p =0.07

Çalışma populasyonundaki bütün hastaların ortalama GFR değeri 82.2 ml/dk/1.73m²'dir.

Her iki gruptaki hastaların işlem öncesi kreatinin ve GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (sırasıyla p=0.70 ve p=0.60).

Metabolik sendrom tanısı olan hasta grubunda işlem sonrası kreatinin değerleri daha fazla artmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlılık sınırda bulunmuştur (p =0.05)
Her iki gruptaki hastaların işlem sonrası GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0.06).

Her iki grup arasında serum kreatinin ve GFR değerlerindeki mutlak değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (sırasıyla p=0.07 ve p=0.10)

Her iki grupta işlem sonrası kreatinin değerlerinde artış GFR'de azalma izlenmiştir. Ancak metabolik sendrom tanısı olan hasta grubunda işlem sonrası kreatinin artışı ve GFR'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) iken, diğer grupta bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.03 ve p=0.07).

Tüm çalışma populasyonunda kontrast madde nefropatisi insidansı %4.3'tür. Metabolik sendromlu hasta grubunda KMN görülme sıklığı %6.5, metabolik sendrom tanısı olmayan hasta grubunda %2.8 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.08).

KMN gelişen hastaların hiç birisinde diyaliz ihtiyacı olmamıştır.

Metabolik sendrom ve komponentlerinin KMN gelişimi için risk faktörü olup olmadığını belirlemek için yapılan multivariate analiz sonuçları tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Yapılan multivariate analizlerde de MS ve komponentlerinin (hipertansiyon, bozulmuş AKŞ, yüksek TG düzeyi, düşük HDL düzeyi, artmış bel çevresi) KMN için risk faktörü olmadığı görülmüştür (p değerleri >0.05).

Tablo 4.4. MS ve komponentlerinin multivariate analizi

	Univariate			Multivariate		
	Odds Ratio (OR)	%95 confidence interval	p	Odds Ratio (OR)	%95 confidence interval	p
Hipertansiyon	0.93	(0.33-2.64)	0.90			
AKŞ ≥100 mg/dl	2.18	(0.79-6.02)	0.13	1.65	(0.50-5.44)	0.40
Bel çevresi*	0.87	(0.31-2.46)	0.80			
HDL**	0.88	(0.32-2.43)	0.81			
Trigliserit ≥ 150 mg/dl	0.72	(0.24-2.14)	0.56			
Metabolik sendrom	2.41	(0.85-6.78)	0.09	2.44	(0.87-6.88)	0.90

*Bel çevresi, erkeklerde ≥102 cm ve kadınlarda ≥88 cm

**HDL kolesterol seviyesi, erkeklerde ≤40 mg/dl ve kadınlarda ≤50 mg/dl

5. TARTIŞMA

KMN yatan hastalardaki akut böbrek yetmezliğinin en sık 3. sebebidir. Morbidite ve mortalite artışının yanı sıra artmış maliyet ile de ilişkili olması kontrast madde nefropatisini önemli bir sorun haline getirmektedir.

Kontrast maddenin kullanıldığı işlemler arasında KMN riskinin en yüksek olduğu işlemler koroner anjiografi ve perkütan koroner girişimlerdir [10, 13].

KMN için daha önce tanımlanmış olan risk faktörleri; var olan böbrek yetmezliği, DM, ileri yaş, nefrotoksik ilaç kullanımı, hipovolemi, fazla miktarda kontrast madde kullanımı, non-iyonik hiperozmolar kontrast madde kullanımı ve konjestif kalp yetmezliğidir [10]. Bununla birlikte, literatürde metabolik sendromun kontrast madde nefropatisi üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Abdominal obezite, bozulmuş açlık kan glukozu veya hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi risk faktörlerini bir arada barındıran MS prediabetik bir klinik durumdur. Tip 2 DM, progresif renal hastalık, hipertansiyon, inme ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski metabolik sendromlu hastalarda belirgin olarak artış göstermektedir [64]. Türkiye'de de koroner arter hastalığı olanların yarıdan fazlasını etkilemektedir [65].

KMN için öne sürülmüş etyolojik faktörlerin bir çoğu MS ile de yakından ilişkilidir. Kontrast nefropatinin etyolojisinde; renal arter vazokonstriksiyonuna bağlı renal kan akımının azalması sonucu meduller hipoksi gelişmesi ve kontrast maddenin direk tübüler toksisitesi yer almaktadır [20-22]. MS etyolojisinde ise artmış reaktif oksijen ürünleri, oksidatif stres, artmış renin-anjiotensin-aldosteron sistem (RAS) aktivitesi ve artmış endotelin-1 seviyeleri rol oynamaktadır [66, 67]. ATP III kriterlerine göre yapılan MS tanımı ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki bulunduğu ve MS komponentlerinin de tek tek reaktif oksijen ürünlerinde artışa yol açarak oksidatif stresi arttırdığı gösterilmiştir [62]. Kontrast maddelerin de renal tübüller üzerine direk toksik etkilerinin reaktif oksijen ürünleri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir

[30]. KMN ile ilgili deneysel çalışmalarda renin ve anjiotensin II'nin intrarenal vazokonstrikiyondan sorumlu başlıca mediatörlerden olduğu gösterilmiştir [68]. KMN'de endotelin-1 seviyesinin artması ve NO düzeyinin azalması vazokonstriksiyona sebep olarak renal meduller kan akımını azaltmaktadır [27]. Azalmış NO ve artmış endotelin-1 aktivitesi, aynı zamanda MS'da da bozulmuş endotel fonksiyonu nedeniyle ortaya çıkan bir durumdur [69]. Biz de, MS ve KMN etyopatogenezindeki bu yakın ilişkiyi göz önünde bulundurarak, MS'un KMN için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündük ve elektif PKG yapılan, diabetik olmayan hastalarda metabolik sendromun KMN üzerine etkisini araştırdık.

Yaptığımız çalışmada; her ne kadar MS'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre KMN insidansı daha yüksek olsa da (%6.5'e %2.8), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak metabolik sendrom tanısı olan hasta grubunda işlem sonrası kreatinin artışı ve GFR'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).Kontrol grubunda ise işlem sonrası bu değişiklikler anlamlı değildir ($p=0.03$ ve $p=0.07$).

Literatürde bugüne kadar MS'lu hastalarda KMN riskini araştıran tek bir çalışma bulunmaktadır. 219 hastanın alındığı bu prospektif çalışmada MS'un KMN için bir risk göstergesi olduğu bildirilmiştir ($p=0.026$). KMN insidansı, metabolik sendromlu hasta grubunda %14, kontrol grubunda %3.6 bulunmuştur (RR 3.93, $p=0.07$) [12]. Ancak bu çalışmaya 60 yaş üstü ve hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan (CrCl $\geq$30 ve <90 ml/dk olanlar) hastalar alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise yaş sınırlaması yoktur, ortalama yaş 61.3'tür. Ayrıca GFR <60 ml/dk/1.73m² olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu farklı özelliklerdeki çalışma hastaları nedeniyle sonuçlar farklı çıkmış olabilir.

Çalışmamızdaki bütün hasta populasyonuna baktığımızda KMN insidansı %4.3 bulunmuştur. Daha önce yapılan birçok çalışmada, çok farklı KMN insidansları bildirilse de, genel olarak risk faktörleri olmayan bireylerde insidans %1-2 olarak bildirilmiştir [5, 6]. 1826 hasta ile yapılan bir çalışmada ise PKG sonrası KMN insidansı diabetik olmayan hastalarda %12.8 bulunmuştur [17]. Ancak bu çalışmada

bizim çalışmamızdan farklı olarak GFR<60 ml/dk/1.73m² olan hastalar da yer almaktadır. Bu nedenle çalışmamızda genel insidans daha düşük çıkmış olabilir.

PKG sonrası KMN gelişen hastaların çok az bir kısmında diyaliz ihtiyacı olmaktadır (%0.3, %0.7) [16, 17]. Bu çalışmada ise KMN gelişen hiçbir hastada diyaliz ihtiyacı olmamıştır. Bu durum ise muhtemelen çalışmadaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır.

DM, KMN gelişiminde önemli bir rol oynar. Lautin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; DM ve azotemisi olmayan hastalarda KMN insidansı %2 iken, DM olan azotemisi olmayan hastalarda %16, hem DM hem de azotemisi olan hastalarda %38 olduğu bildirilmiştir [70]. Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, diyabeti olmayıp sadece bozulmuş açlık kan glukozu olan (AKŞ ≥110 mg/dl) hastalarda da KMN riskinin arttığı gösterilmiştir (OR: 4.72, p=0.007) [12]. Toprak ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında ise; serum kan glukozu ≥124 mg/dl olan prediabetik hastalarda, normal açlık glukoz değerleri olan hastalara göre KMN riskinin 2.1 kat arttığı bildirilmiştir [41]. Bizim çalışmamıza diabetik hastalar alınmamıştır, bozulmuş AKŞ'nin de KMN riskini arttırmadığı görülmüştür (OR 1.65; %95 CI 0.50-5.44; p=0.40)

MS komponentlerinden birisi olan HT da bazı kaynaklarda KMN için minör bir risk faktörü olarak sınıflandırılmaktadır [2, 71]. PKG yapılan 8628 hastanın alındığı bir çalışmada hipertansiyonun KMN için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (p=0.0035; OR 1.2; %95 CI 1.06-1.36) [72]. Biz ise çalışmamızda HT ile KMN arasında bir ilişki bulmadık (OR 0.93; %95 CI 0.33-2.64; p=0.90).

Bugüne kadar literatürde hiperkolesterolemi ve KMN ilişkisini araştıran sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da, hiperkolesteroleminin NO üretimini azaltarak KMN gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir [73, 74]. Yapmış olduğumuz çalışmada ise, yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol değerleri ile KMN gelişimi arasında bir ilişki bulmadık (p>0.05).

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Birincisi, retrospektif bir çalışma olmasıdır. Elektif PKG sonrası hastaların bir çoğu kontrol kreatinin değerleri görülmeden erken dönmede taburcu olmaktadır. Bu durum KMN insidansının olduğundan daha düşük bulunmasına sebep olmuş olabilir. İkincisi, hasta sayısının az olmasıdır. Üçüncüsü, renal fonksiyonları değerlendirmek için kreatinin ve GFR değerleri kullanılmış olmasıdır. Oysa sistatin C, N-asetil-glukozaminidaz veya inülin klirensi renal fonksiyonların değerlendirilmesinde daha sensitiftir.

6. SONUÇLAR

Elektif PKG yapılan, GFR ≥ 60 ml/dk/1.73m² olan ve DM tanısı olmayan hastalarda MS kontrast madde nefropatisi için bir risk faktörü değildir. Aynı hasta grubunda MS komponentleri olan hipertansiyon, bozulmuş AKŞ, artmış bel çevresi, yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri de tek tek KMN için risk faktörü değildir. Ancak bu konu ile ilgili daha geniş çaplı, çok merkezli prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Metabolik Sendromun Elektif Perkütan Koroner Girişim Sonrası Kontrast Madde Nefropatisi Gelişimine Etkisi

Giriş; Kontrast madde nefropatisi (KMN) hastanede yatan hastalarda gelişen akut böbrek yetmezliğinin en sık 3. sebebidir. Ayrıca artmış morbidite ve mortalite hızı, hastanede kalış süresinin uzaması ve potansiyel diyaliz riski ile ilişkilidir. Bu komplikasyonları önlemek için KMN gelişimine yatkın hastaların tespit edilmesi ve profilaktik yöntemlerin uygulanması gerekmektedir.

Amaç; Elektif perkütan koroner girişim (PKG) yapılan, diabetes mellitus (DM) tanısı olmayan hastalarda metabolik sendromun (MS) KMN gelişimine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem; Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. DM tanısı olmayan toplam 366 hasta iki gruba ayrılmıştır. 153 hasta MS tanısı olan grupta, 213 hasta MS tanısı olmayan grupta incelenmiştir. MS, NCEP-ATP III kriterlerine göre tanımlanmıştır. KMN; koroner anjiografiden 48-72 saat sonra serum bazal kreatinin değerinde $\geq$%25 veya $\geq$0.5mg/dl artış olması şeklinde tanımlanmıştır.

Bulgular; Hastaların ortalama yaşı 61.3'tür. Her iki grubun klinik, biyokimyasal ve prosedürel özellikleri incelendiğinde, kadın cinsiyet, ürik asit seviyeleri, vücut kitle indeksi ve MS parametreleri MS grubunda daha fazladır ($p< 0.05$). İşlem sonrası her iki grupta da kreatinin seviyelerinde artış izlenmiştir (MS grubunda 0.97±0.18'den 1.18±0.53'e, $p<0.01$ ve kontrol grubunda 0.97±0.17'den 1.03±0.24'e, $p=0.03$). KMN MS grubunda %6.5 (10/153), kontrol grubunda %2.8 (6/213) sıklıkta görülmüştür ($p=0.08$).

Tartışma; Elektif PKG yapılan, DM tanısı olmayan MS'lu hastalarda KMN oranı daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.08$). Bu konu ile ilgili daha geniş çaplı, çok merkezli, prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler; Kontrast madde nefropatisi, metabolik sendrom, perkütan koroner girişim

ABSTRACT

The Effect of Metabolic Syndrome on Development of Contrast Induced Nephropathy After Elective Percutaneous Coronary Intervention

Introduction; Contrast Induced Nephropathy (CIN) is the third most common cause of acute kidney injury that develops in hospitalized patients. Moreover, it is related to increased morbidity and mortality, long hospital stays and potential risk of dialysis. In order to prevent these complications, patients that are prone to develop CIN need to be identified and prophylactic methods need to be applied.

Aim; It is aimed to investigate the effects of metabolic syndrome (MetS) on development of CIN in patients undergoing an elective percutaneous coronary intervention (PCI) who are not diagnosed as having diabetes mellitus (DM).

Material and Method; This is a retrospective study. A total of 366 patients who are not diagnosed with DM are divided into two groups. 153 patients are studied in the group of patients with MetS, 213 patients are studied in the group of patients without MetS. MetS is defined with respect to the NCEP-ATP III criteria. CIN is defined as having an increase of ≥25% or ≥0.5 mg/dl in the basal serum creatinine level within 48-72 hours after coronary angiography.

Results; The average age of the patients is 61.3. It is found by examining the clinical, biochemical and procedural characteristics of both groups that, female gender, üric acid levels, body mass index and MetS parameters are higher ($p<0.05$) in MetS group. After the procedure, an increase in creatinine levels is observed in both groups (from 0.97±0.18 to 1.18±0.53, $p<0.01$ in MetS group and from 0.97±0.17 to 1.03±0.24, $p=0.03$ in control group). CIN is observed at a rate of 6.5% (10 of 153) in MetS group and at a rate of 2.8% (6 of 213) in control group ($p=0.08$).

Discussion: Even though the observed rate of CIN in patients undergoing elective PCI who are not diagnosed as having DM is higher in patients with MetS compared to those without MetS, this difference was not found to be statistically significant

(p=0.08). Larger, multicenter, prospective trials need to be launched addressing this issue.

Keywords: Contrast induced nephropathy, metabolic syndrome, percutaneous coronary intervention

KAYNAKLAR

1. Aspelin, P., et al., Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. New England Journal of Medicine, 2003. 348(6): p. 491-499.

2. McCullough, P.A. and S.S. Soman, Contrast-induced nephropathy. Critical care clinics, 2005. 21(2): p. 261-280.

3. Chang, C.-F. and C.-C. Lin, Current concepts of contrast-induced nephropathy: a brief review. Journal of the Chinese Medical Association, 2013. 76(12): p. 673-681.

4. Tublin, M., M. Murphy, and F. Tessler, Current concepts in contrast media-induced nephropathy. AJR. American journal of roentgenology, 1998. 171(4): p. 933-939.

5. Rudnick, M.R., et al. Contrast media-associated nephrotoxicity. in Seminars in nephrology. 1997.

6. Finn, W.F., The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation, 2006. 21(suppl 1): p. i2-i10.

7. Levy, E.M., C.M. Viscoli, and R.I. Horwitz, The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. Jama, 1996. 275(19): p. 1489-1494.

8. Tepel, M., et al., Prevention of radiographic-contrast-agent–induced reductions in renal function by acetylcysteine. New England Journal of Medicine, 2000. 343(3): p. 180-184.

9. McCullough, P.A., Contrast-induced acute kidney injury. Journal of the American College of Cardiology, 2008. 51(15): p. 1419-1428.

10. Mehran, R. and E. Nikolsky, Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney International, 2006. 69: p. S11-S15.

11. Arslan, M., et al., Metabolik Sendrom Kılavuzu. 2009.

12. Toprak, O., et al., Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. Kidney and Blood Pressure Research, 2006. 29(1): p. 2-9.

13. Nash, K., A. Hafeez, and S. Hou, Hospital-acquired renal insufficiency. American Journal of Kidney Diseases, 2002. 39(5): p. 930-936.

14. Rudnick, M.R., et al., Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast mediaassociated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. American journal of kidney diseases, 1994. 24(4): p. 713-727.

15. Lasser, E.C., S.G. Lyon, and C.C. Berry, Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. Radiology, 1997. 203(3): p. 605-610.

16. Rihal, C.S., et al., Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation, 2002. 105(19): p. 2259-2264.

17. McCullough, M., et al., Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. The American journal of medicine, 1997. 103(5): p. 368-375.

18. Marenzi, G., et al., Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 2004. 44(9): p. 1780-1785.

19. Gruberg, L., 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. Journal of the American College of Cardiology, 2000. 36(5): p. 1542-1548.

20. Detrenis, S., et al., Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. Nephrology Dialysis Transplantation, 2005. 20(8): p. 1542-1550.

21. Persson, P.B., P. Hansell, and P. Liss, Pathophysiology of contrast medium–induced nephropathy. Kidney international, 2005. 68(1): p. 14-22.

22. Agmon, Y., et al., Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. Journal of Clinical Investigation, 1994. 94(3): p. 1069.

23. Molitoris, B.A., R. Dahl, and A. Geerdes, Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na+-K+-ATPase during ischemia. Am J Physiol, 1992. 263(3 pt 2): p. F488-F495.

24. Fang, L.S., et al., Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. Archives of internal medicine, 1980. 140(4): p. 531-533.

25. Schiantarelli, P., et al., Effects of iodinated contrast media on erythrocytes: I. Effects of canine erythrocytes on morphology. Investigative radiology, 1973. 8(4): p. 199-204.

26. Tumlin, J., et al., Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. The American journal of cardiology, 2006. 98(6): p. 14-20.

27. Heyman, S.N., J. Reichman, and M. Brezis, Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. Investigative radiology, 1999. 34(11): p. 685.

28. Peer, A., et al., Contrast media augmented apoptosis of cultured renal mesangial, tubular, epithelial, endothelial, and hepatic cells. Investigative radiology, 2003. 38(3): p. 177-182.

29. Romano, G., et al., Contrast agents and renal cell apoptosis. European heart journal, 2008.

30. Baliga, R., et al., Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. American journal of kidney diseases, 1997. 29(3): p. 465-477.

31. Safirstein, R., L. Andrade, and J.M. Vieira, Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents--a new use for an old drug. The New England journal of medicine, 2000. 343(3): p. 210-212.

32. Solomon, R. and G. Deray, How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. Kidney International, 2006. 69: p. S51-S53.

33. Hall, K., et al., Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. Journal of Surgical Research, 1992. 53(4): p. 317-320.

34. Gruberg, L., et al., Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. Catheterization and cardiovascular interventions, 2001. 52(4): p. 409-416.

35. Ahuja, T., N. Niaz, and M. Agraharkar, Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. Clinical nephrology, 2000. 54(1): p. 11-14.

36. Nikolsky, E., et al., Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology, 2004. 94(3): p. 300-305.

37. Parfrey, P.S., et al., Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. New England Journal of Medicine, 1989. 320(3): p. 143-149.

38. Gussenhoven, M., et al., Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. The Journal of cardiovascular surgery, 1990. 32(1): p. 81-86.

39. Kini, A.S., et al., A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective

dopamine receptor agonist fenoldopam. Catheterization and cardiovascular interventions, 2002. 55(2): p. 169-173.

40. Nikolsky, E., et al., Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. Kidney international, 2005. 67(2): p. 706-713.

41. Toprak, O., et al., Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007. 22(3): p. 819-826.

42. Toprak, O., Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. The Journal of urology, 2007. 178(6): p. 2277-2283.

43. Barrett, B. and E. Carlisle, Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology, 1993. 188(1): p. 171-178.

44. 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 international, 2005. 68(5): p. 2256-2263.

45. Reed, M., et al., The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. JACC: Cardiovascular Interventions, 2009. 2(7): p. 645-654.

46. McCullough, P.A., et al., A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. Journal of the American College of Cardiology, 2006. 48(4): p. 692-699.

47. Solomon, R., C. Biguori, and M. Bettmann, Selection of contrast media. Kidney International, 2006. 69: p. S39-S45.

48. Solomon, R.J., et al., Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2009. 4(7): p. 1162-1169.

49. Manske, C.L., et al., Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. The American journal of medicine, 1990. 89(5): p. 615-620.

50. Cigarroa, R.G., et al., Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. The American journal of medicine, 1989. 86(6): p. 649-652.

51. Merten, G.J., et al., Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. Jama, 2004. 291(19): p. 2328-2334.

52. Hoste, E.A., et al., Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Nephrology Dialysis Transplantation, 2010. 25(3): p. 747-758.

53. Li, J.-H. and N.-S. He, Prevention of iodinated contrast-induced nephropathy. Chinese Medical Journal-Beijing, 2011. 124(23): p. 4079.

54. Kagan, A. and D. Sheikh-Hamad, Contrast-induced Kidney Injury: Focus on Modifiable Risk Factors and Prophylactic Strategies. Clinical cardiology, 2010. 33(2): p. 62-66.

55. Cruz, D.N., et al., Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. American journal of kidney diseases, 2006. 48(3): p. 361-371.

56. Grundy, S.M., et al., Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. Circulation, 2004. 109(3): p. 433-438.

57. Ford, E.S., W.H. Giles, and A.H. Mokdad, Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Diabetes care, 2004. 27(10): p. 2444-2449.

58. Kozan, O., et al., Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. European journal of clinical nutrition, 2006. 61(4): p. 548-553.

59. Balkan, F., Metabolik Sendrom. Ankara Medical Journal, 2013. 13(2).

60. Grundy, S.M., et al., Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation, 2005. 112(17): p. 2735-2752.

61. Alberti, K., et al., Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation, 2009. 120(16): p. 1640-1645.

62. Hopps, E., et al., A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2010. 20(1): p. 72-77.

63. Prasad, G.R., Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. World journal of nephrology, 2014. 3(4): p. 210.

64. Olijhoek, J.K., et al., The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. European heart journal, 2004. 25(4): p. 342-348.

65. Onat, A., et al., Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels—a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis, 2002. 165(2): p. 285-292.

66. Hansel, B., et al., Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. 89(10): p. 4963-4971.

67. Prasad, A. and A.A. Quyyumi, Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. Circulation, 2004. 110(11): p. 1507-1512.

68. Caldicott, W., N. Hollenberg, and H. Abrams, Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media: evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. Investigative radiology, 1970. 5(6): p. 539-547.

69. Ferri, C., et al., Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 1997. 105(S 02): p. 38-40.

70. Lautin, E., et al., Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. AJR. American journal of roentgenology, 1991. 157(1): p. 49-58.

71. Gleeson, T.G. and S. Bulugahapitiya, Contrast-induced nephropathy. American Journal of Roentgenology, 2004. 183(6): p. 1673-1689.

72. Iakovou, I., et al., Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. Journal of Invasive Cardiology, 2003. 15(1): p. 18-22.

73. Andrade, L., S.B. Campos, and A.C. Seguro, Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of L-arginine. Kidney international, 1998. 53(6): p. 1736-1742.

74. Yang, D.-W., et al., Dietary hypercholesterolemia aggravates contrast media-induced nephropathy. Chinese medical journal, 2004. 117(4): p. 542-546.