



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Дејан Пилчевић**

**УПОРЕДНА АНАЛИЗА ЕФИКАСНОСТИ ТРИ РАЗЛИЧИТА  
ТЕРАПИЈСКА ПРОТОКОЛА ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ РАЗВОЈА  
КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ НАКОН АНГИОГРАФСКИХ  
ПРОЦЕДУРА**

**Докторска дисертација**

**Ментор: др сци. мед. Ђоко Максић, редовни професор**

**Крагујевац, 2020. године**

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Дејан Пилчевић
Датум и место рођења: 24.10.1971.г., Ужице
Садашње запослење: лекар субспецијалиста- нефролог у Клиници за нефрологију Војномедицинске академије
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Упоредна анализа ефикасности три различита терапијска протокола за превенцију развоја контрастне нефропатије након ангиографских процедура
Број страница: 188
Број слика: 6 графикана; 52 табеле
Број библиографских података: 504
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија, Београд (Клиника за кардиологију са ургентном интерном медицином, Клиника за нефрологију, Институт за радиологију, Одељење за клиничку и експерименталну имунологију Института за медицинска истраживања, Институт за медицинску биохемију)
Научна област (УДК): Медицина (Експериментална и клиничка интерна медицина)
Ментор: Пуковник др сци. мед. Ђоко Максић, редовни професор
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 04.09.2017.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-1119/20 од 06.12.2017.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: др сци. мед. Дејан Петровић, ванредни професор, председник комисије; др сци. мед. Зорица Јовановић, ванредни професор, члан; др сци. мед. Слободан Обрадовић, редовни професор, члан; др сци. мед. Марко Фолић, ванредни професор, члан; др сци. мед. Мирјана Мијушковић, доцент, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: др сци. мед. Дејан Петровић, редовни професор, председник комисије; др сци. мед. Радиша Војиновић, доцент, члан; др сци. мед. Бранка Митић, доцент, члан
Датум одбране дисертације:

## САЖЕТАК

**Увод:** Контрастна нефропатија (КН) је честа компликација примене контрастних снимања која се развија код 6-35% пацијената којима се спроводи ова дијагностичка процедура. Постојеће струковне препоруке за дијагнозу и профилаксу су недовољно дефинисане, често се радикално мењају, те постоје бројне недоумице и контроверзе око њихове примене.

**Циљ рада:** упоредити ефекат различитих раних дијагностичких и профилактичких протокола приликом коронарографских процедура код пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (ХБИ) након чега би дефинисали сопствене који би се у даљем току стандардно примењивали у нашој установи.

**Метод:** проспективна, опсервациона студија типа серије случајева која је укључила 90 пацијената са ХБИ 1-3. стадијума којима је урађена селективна коронарна ангиографија са нејонским изоосмоларним (ИОКС) или нискоосмоларним контрастним средством (НОКС) у Институту за радиологију ВМА. Свим пацијентима су пре контрастног снимања, као и 24 сата након истога узимани узорци јутарњег урина и серума који су анализирани и на креатинин, цистатин Ц и КИМ-1. Пацијенти су иницијално били подељени у три групе од по 30 испитаника према степену ХБИ при чему су третирани (методом случајног избора) са једним од три различита профилактичка протокола- парентерална хидрација изотоним физиолошким раствором (ФР), парентерална хидрација изотоним ФР уз пероралну примену N-Acetyl cystein-a (НАС), односно парентерална хидрација изотоним ФРкомбинованим са хипотоним натријум бикарбонатом. Након контрастне процедуре, пацијенти су формирали две нове групе зависно од развоја контрастне нефропатије.

**Резултати:** контрастна нефропатија се развила код укупно 30 пацијената (33.33%). Компарирајући дијагностичке маркере, код 28 од 30 пацијената са КН је забележен пораст сЦиЦ, док је пораст с-креатинина забележен код 7 од 30 пацијената са КН. Старија животна доб, припадност мушком полу, виши стадијум ХБИ, присуство шећерне болести, те примена НОКС нису се издвојили као додатни фактори ризика за развој ове компликације. Профилактички протокол са комбинацијом ФР и хипотоног натријум бикарбоната показао се као најефикаснији у профилакси КН, али без статистичке значајности, док је онај са НАС био најмање ефикасан.

**Закључак:** одређивање серумског ЦиЦ се препоручује као сензитиван и специфичан тест у раној дијагностици КН док одређивање с- креатинина може бити прихватљиво у недостатку наведеног реагенса. Одређивање уринарног КИМ-1 не препоручујемо у раној детекцији КН у овој популацији пацијената. Код високоризичних пацијента за развој КН у недостатку ИОКС, могу се безбедно применити НОКС. Иако није показана статистичка значајна разлика, у циљу профилаксе КН у овој популацији пацијената се препоручује примена комбинованог протокола ФР и хипотоног натријум бикарбоната, док се примена НАС не препоручује.

**Кључне речи:** Контрастна нефропатија, хронична бубрежна инсуфицијенција, коронарна ангиографија, профилакса

## ABSTRACT

**Introduction:** Contrast induced nephropathy (CIN) is a common complication of contrast imaging which develops in 6-35% of patients undergoing this diagnostic procedure. Current recommendations for diagnosis and prophylaxis are often insufficiently defined and confusing with many controversies which surrounding their implementation.

**Objective:** to compare the effect of different early diagnostic and prophylactic protocols during coronary angiography in patients with chronic renal failure (CRF) and then define own recommendations which would be applied in our institution.

**Method:** a prospective, observational case series type study which involved 90 patients with CRF 1-3. grade undergoing selective coronary angiography with non-ionic iso-osmolar (IOCM) or low-osmolar contrast media (LOCM) at the Institute of Radiology of the MMA. All patients were sampled morning urine and serum prior to contrast imaging and 24 hours afterwards, which were analyzed for KIM-1, cystatin C (CyC) and creatinine. Patients initially formed three groups of 30 patients depending on the grade of CRF and prophylactically have been treated (by random selection) with one of three different protocols - saline, saline with oral administration of N - acetyl cysteine and saline with hypotonic bicarbonates. Following the contrast procedure, patients formed two new groups depending on the development of CIN.

**Results:** CIN was diagnosed in total of 30 subjects (33.33%). Comparing the diagnostic markers, an increase in serum CyC was observed in 28 of 30 patients with CIN, while an increase in serum creatinine was observed in 7 of 30 patients with CIN. Older age, male gender, advanced grade of CRF, diabetes and application of LOCM were not singled out as additional risk factors for the development of this complication in our cohort. A prophylactic protocol based on the combination of saline and hypotonic sodium bicarbonate proved to be most effective in CIN prophylaxis, but without statistical significance, while that based on NAC was the least effective.

**Conclusion:** The determination of serum CyC is recommended as a sensitive and specific test in the early diagnosis of CIN, whereas the determination of serum creatinine may be acceptable in the absence of said reagent. Urinary KIM-1 is not recommended for early CIN detection. LOCM can be safely administered in high risk population patients for development of CIN in the absence of IOCM. Although no statistically significant difference was shown, the use of protocol based on combination of saline with hypotonic sodium bicarbonate is recommended for CIN prophylaxis in this patient population, while use of NAC is not recommended.

**Keywords:** contrast induced nephropathy, chronic renal failure, coronary angiography, prophylaxis

## **ЗАХВАЛНИЦА**

*Неизмерну захвалност упућујем свом ментору Проф др Ђоку Максићу на идеји за овај рад, помоћи око његове реализације као и несебичној људској подршци.*

*Искрено захваљујем особљу Клинике за кардиологију ВМА- Вмс Нади Ковчић и Вмс Јелени Петровић, особљу Лабораторије за експерименталну и клиничку имунологију ВМА, као и Мр Татјани Бурашиновић и Доц др Немањи Ранчићу без чије помоћи овај рад не би био реализован.*

*Посебну захвалност дугујем дивним и племенитим људима, мојим учитељима, Проф др Новици Милићевић и Проф др Живани Милићевић чију сам људску и професионалну подршку увек имао.*

*Хвала свим драгим људима који су ми били подршка када је било најтеже.*

*Хвала мојим родитељима, Ђорђу и Миљки, што су цео свој живот подредили својој деци, што су нас учили да будемо добри људи и из чије љубави извире мотивација за све наше успехе.*

*Хвала мом узору, мојој сестри Дијани, која је увек била ту за мене.*

*Захваљујем се најбољој деци, својим кћерима, Анђели и Јани што постоје, и што су моје...*

*Ову докторску дисертацију посвећујем својој породици*

## Садржај

1. УВОД .....	8
1.1 Историјат .....	8
1.2 Епидемиологија и исход .....	9
1.3 Дефинисање контрастне нефропатије .....	10
1.3.1 Креатинин .....	11
1.3.2 Цистатин Ц .....	12
1.3.3 Протеин-1 оштећења бубрега .....	13
2. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ .....	14
2.1 Хемодинамски ефекти .....	14
2.2 Тубуларна ћелијска токсичност .....	15
2.3 Реактивни кисеонични облици.....	16
3. ДЕФИНИСАЊЕ РИЗИЧНИХ ПОПУЛАЦИЈА И СТРАТИФИКАЦИЈА	
РИЗИКА ЗА НАСТАНАК КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ .....	16
3.1 Стратификација ризика .....	16
3.2. Фактори ризика за настанак контрастне нефропатије .....	19
3.2.1 Преегзистенцијална хронична бубрежна	
инсуфицијенција.....	19
3.2.2 Дијабетес мелитус .....	19
3.2.3 Старија животна доб.....	19
3.2.4 Нефротоксични медикаменти.....	19
3.2.5 Остали фактори ризика.....	20
3.3 Контрастна средства.....	20
3.3.1 Историјат контрастних средстава.....	20
3.3.2 Тип и фармакокинетичка својства контрастних средстава.....	21
3.3.3 Волумен контрастног средства .....	23
3.3.4 Начин примене контрастног средства.....	24
3.3.5 Нејединизована контрастна средства.....	24
3.3.5.1 Гадолинијумски контрастни агенси.....	24
3.3.5.2 Угљен диоксид.....	24
4. ПРОФИЛАКСА КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ .....	25
4.1 Волумна експанзија .....	25
4.1.1. Изотони физиолошки раствор .....	25
4.1.2. Натријум бикарбонат .....	27
4.2. Антиоксиданси .....	28
4.2.1. N– Acetyl Cysteine.....	28

4.2.2. Витамин Ц (Аскорбинска киселина) .....	30
4.3. Статини .....	30
4.4. Вазодилататори .....	31
4.4.1. Допамин/Фенолдопам .....	31
4.4.2. Теофилин .....	31
4.4.3. Ангиотензин конвертујући ензим инхибитори( <i>ACE-i</i> )/ Ангиотензин 2 блокатори( <i>ARB</i> ) .....	31
4.4.4. Калцијумски антагонисти/остали агенси .....	32
4.5. Обустављање нефротоксичних лекова .....	32
4.6. Екстракорпорално уклањање контраста .....	33
4.6.1. Профилактичке хемодијализе .....	33
4.6.2. Хемофилтрација.....	33
4.6.3. Пацијенти на хемодијализи .....	33
5. ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ .....	34
5.1. <i>KDIGO</i> препоруке .....	35
5.2. <i>ERBP</i> препоруке .....	36
6. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА .....	37
6.1. Хипотезе истраживања .....	37
6.2. Циљеви истраживања .....	37
6.3. Врста студије и популација која се истражује .....	37
6.4. Испитаници .....	38
6.5. Дефинисање контрастне нефропатије .....	38
6.6. Материјал и методе .....	38
6.7. Варијабле које су мерене у студији .....	39
6.8. Статистичка обрада података .....	42
7. РЕЗУЛТАТИ .....	43
7.1. Демографске карактеристике пацијената .....	43
7.2. Карактеристике пацијената у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције .....	44
7.3. Карактеристике пацијената у односу на контрастну нефропатију .....	56
7.4. Повезаност између маркера раног оштећења бубрега постконтрастно .....	65
7.5. Предиктори појаве контрастне нефропатије .....	66
8. ДИСКУСИЈА .....	71
8.1. Клиничке и демографске карактеристике испитиваних пацијената.....	71
8.2. Карактеристике пацијената са контрастном нефропатијом .....	73
9. ЗАКЉУЧЦИ .....	88
10. ПРЕПОРУКЕ.....	89
11. ЛИТЕРАТУРА.....	90
12. БИОГРАФИЈА .....	125
13. БИБЛИОГРАФИЈА.....	126
14. ПРИЛОЗИ.....	134

# Докторска дисертација

## 1. УВОД

### 1.1. Историјат

Контрастом изазвана акутна бубрежна инсуфицијенција (КИ АБИ), познатија као контрастна нефропатија (КН) честа је компликација контрастних процедура, нарочито у популацији пацијената старије животне доби, оних са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (ХБИ) или шећерном болести а која се развија код 6-35% пацијената којима се спроводе ове дијагностичке процедуре (1). Сматра да 5 - 15 % пацијената развије ову компликацију након коронарних ангиографија, при чему је инциденца код пацијената са нормалном јачином гломерулске филтрације (ЈГФ) <3%, у популацији пацијената који имају ХБИ до 40%, а код пацијената са мултиплим ризицима за настанак исте чак и до 90% (2-6). Почев од шездесетих година 20. века када је објављен први случај акутизације ХБИ код пацијента са мултиплим мијеломом након интравенске пијелографије, учесталост КИ АБИ је у прогресивном порасту у последњим деценијама пре свега као одраз глобалног старења популације која већ пати од дијабетеса, кардиоваскуларних и бубрежних обољења која су такође у значајном порасту (7-10). Такође, употреба контрастних средстава је значајно порасла због повећања броја радиографских процедура укључујући инвазивне- последњих пар деценија број компјутеризованих томографија (КТ) је порастао за око 800% а инвазивних ангиографских за преко 390% (11). Сваке године се у свету спроведе више од 80 милиона разних радиографских процедура (12). Само у САД годишње се уради преко 1,200.000 перкутаних коронарних интервенција (ПКИ) уз евидентан тренд будућег значајног повећања броја истих (13,14). С обзиром на наведено, евидентан је значај превентиве и ране дијагностике ове компликације која се налази на трећем месту узрочника акутне бубрежне слабости у хоспиталним условима са етиолошком заступљеношћу од око 12 % (15).



## 1.2. Епидемиологија и исход

Чињенице да је већина објављених студија о КИ АБИ заснована на праћењу вредности серумског креатинина као маркера ЈГФ уз недостатак дуготрајнијег (>72 сата) праћења ових пацијената, евидентан недостатак адекватних контролних група као и значајно хетерогено дефинисање ове компликације доводе у питање валидност литературних података о истој (16,17). Иако већина релевантних студија указује на инциденцу КН од око 15%, референтне обсервационе анализе указују да је иста највероватније ипак прецењена а што никако не умањује значај ове компликације која независно од степена развијене бубрежне слабости, чак и у умереним формама доводи до значајног продужења хоспитализације, повећања учесталости интрахоспиталних компликација као и стопе морталитета (18-21). У две студијекоје су обухватиле 1826 и 1196 пацијената који су били подвргнути коронарној ангиографији учесталост КН је била 14,4% односно 11,1%(22,23).

Друге две студије које су укључиле 7586 и 8628 пацијената са ПКИ, користиле су другачије и мање сензитивне дијагностичке критеријуме тако да су утврдиле инциденцу од 3,3% и 16,5% (24,3). У анализи *The National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI* код 985,737 пацијената којима су рађене елективна или ургентна ПКИ евидентирано је 69,658 (7,1%) случајева са АБИ при чему је у 3,005 (0,3%) епизода била неопходна дијализна потпора због развоја дијализа зависне АБИ (Д-АБИ) (25). Већина објављених студија приказује инциденцу Д-АБИ након ПКИ<1%, али апострофира значајно виши интрахоспитални морталитет (23–36%) у овој популацији пацијената (26,2,3). Процент болесника који захтевају дијализно лечење се повећава са придруженим ризицима, тако да је код пацијената са примарном ПКИ након акутног коронарног синдрома (АКС) а који су имали преегзистенцијалну ХБИ око 4% захтевало овај додатни вид лечења уз дужу хоспитализацију те већу стопу једногодишњег морталитета(27). У ретроспективној студији *Gruberg-au cap.* код пацијената са преегзистенцијалном ХБИ којима је урађена ПКИ а који су развили КИ АБИ, утврђен је повећан ризик од интрахоспиталног морталитета (15% vs. 5%) у односу на пацијенте без ове компликације(28). Наведени резултати су потврђени у ретроспективној студији *Levy-a u cap.*(34% vs. 7%) која је обухватила 174 пацијента, при чему су, а након искључења потенцијалног утицаја коморбидитетних стања, установили 5,5 пута већи ризик од леталног исхода у групи пацијената са КН (29). Слични резултати су показани у резултатима других студија(30,31). Развој ове компликације је и значајан предиктивни фактор кумулативног морталитета (32). *Dangas u cap.*су код пацијената без постојеће ХБИ евидентирали једногодишњи кумулативни морталитет од 8% код пацијената са КИ АБИ након учињене ПКИ, у односу на 3% у популацији пацијената која није развила исту(33). Код пацијената са ХБИ код којих је дошло до развоја КН, једногодишњи кумулативни морталитет је порастао на 23% (29). Штавише, поједине студије износе поражавајуће податке о стопи интрахоспиталног морталитета од 20-34% код неселектованих, односно 55-62% код пацијената са Д-АБИ насталом након коронарне ангиографије (34). Стопа једногодишњег морталитета у групи пацијената са постојећом ХБИ који су развили Д-АБИ након АИМ је била 66%, а кумулативног морталитета током 2 године чак 81,2% (22).

Упркос чињеници да се ови налази морају пажљиво интерпретирати с обзиром да су изведени на основу обсервационих студија у којима је већина пацијената имала бројне коморбидитете који су утицали директно на морталитет, литературни подаци недвосмислено указују на значајно већи ризик од интрахоспиталног и кумулативног морталитета код пацијената који су развили КИ АБИ након ПКИ (32).

Такође, економским анализама је показано да непосредни додатни трошкови хоспиталног лечења ове компликације износе око *US\$ 10,345*, односно *US\$ 11,812* током годину дана, а што је највише последица већег броја хоспиталних дана (35).

У ретроспективној анализи Француске медицинске базе података која је обухватила 1,047,329 хоспитализација спроведених током 2012-2013.г. због ПКИ, тај износ је још виши (€15,765 vs. €3,352) уз потврду значајно већег броја хоспиталних дана (20,5 vs. 4,7;  $p < 0.001$ ), док је код пацијената који захтевају хемодијализно (ХД) лечење овај износ био значајно виши (36).

### 1.3. Дефинисање контрастне нефропатије

Осим варијација у референтном опсегу лабораторијских вредности, потребно је размотрити и разлике у терминологији приликом дефинисања КН. До пре десетак година, свака АБИ развијена након излагања контрастном снимању је квалификована као КИ АБИ (37). Разматрајући високу стопу флукуације у бубрежној функцији код пацијената који нису подвргнути контрастном снимању, нарочито у популацији пацијената са ХБИ или код хоспитализованих пацијената у односу на амбулантне а због веће учесталости коморбидитетних стања која предиспонирају развој АБИ, закључено је да се овакво дефинисање може користити искључиво индивидуално а након искључења свих постојећих варијација (38,39). КИ АБИ се тако дефинише као акутно оштећење бубрежне функције које се јавља након интраваскуларне примене радиографског контрастног средстава у одсуству другог алтернативног узрока, обично се манифестује као неוליгурични, асимптоматски и пролазни пад јачине гломерулске филтрације који се најчешће јавља у року од 24-72 сата од контрастне примене, кулминира 3.-5. дана и опоравља у року од 10-14 дана (40-43). Идеално, директно мерење ЈГФ пре и након контрастне администрације омогућава најоптималније тумачење бубрежне функције, али одређивање исте помоћу клиренса инулина, хром етилендиаминотетрасирћетне киселине (*CrEDTA*), технецијум диетилен триаминпентасирћетне киселине (*TcDTPA*) или јод иоталаматаније установљено у рутинској клиничкој пракси (44). Најчешће коришћен маркер за одређивање ЈГФ је серумски креатинин (с-креатинин) при чему су различите дефиниције КИ АБИ које се налазе у литератури најчешће засноване на релативном (25–100%) или апсолутном (0,3–1,0 mg/dl) порасту истог у односу на базалне вредности, при чему треба навести чињеницу да промена испод 0,3 mg/dl није статистички значајна у многим лабораторијама (45-47). Стога најшире прихваћена и коришћена дефиниција КИ АБИ јесте она која је заснована на релативном порасту с- креатинина од 25-50% у односу на базалну вредност, односно апсолутни пораст с-креатинина од 0,3-0.5 mg/dl током 24-72 сата након примене контраста у одсуству другог евидентног узрочника бубрежне лезије (48-51). *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)* у водичу за КИ АБИ из 2003.г. исту је дефинисало као погоршање бубрежне функције унутар 3 дана од примене КС у одсуству другог алтернативног узрока (пораст с-креатинина преко 25% или 0,5 mg/dl [44  $\mu\text{mol/L}$ ]) при чему је у последњој ажурираној верзији из 2019.г. иста дефинисана као пораст с-креатинина од 0,3 mg/dl или 26,5  $\mu\text{mol/l}$ , односно пораст истог од 50% у односу на базалну вредност током 48-72 сата након интраваскуларне администрације КС (52,53). *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* групација дефинише исту као пораст у с-креатинину од 0,3 mg/dl или 50% у односу на базалну вредност са олигуријом, а што је компатибилно са предходном дефиницијом (54). Током 2013.г. од стране *National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* асоцијације, предложена је дефиниција која се уопштено користи за АБИ независно од узрочника, а то је пораст с-креатинина од најмање 0,3 mg/dl током 48-сати или најмање 1,5 пут у односу на базални ниво (55).

*The Acute Quality Dialysis Initiative (ADQI)* развила је тзв. *RIFLE* критеријуме (*the risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease*) за АБИ који се могу применити и приликом дијагностиковања КН а који дефинишу исту као пораст с-креатинина >100%, снижење ЈГФ >50% или олигурију (смањење диурезе испод 0,5 ml/kg/h током 12 сати) (56). Требало би нагласити да искључиво праћење олигурије није клинички сензитивно с обзиром да пацијенти могу одржавати нормалну диурезу адекватним хидрирањем упркос значајном степену бубрежног оштећења (57). Треба напоменути и да су поједине студије указале на значајну предиктивну корелацију процентуалног скока с-креатинина током првих 12 сати са каснијим развојем бубрежне слабости (58). С обзиром на хетерогеност дефинисања, учесталост КИАБИ може бити значајно различито евидентирана, тако да су *Weisbord cap.* у својој студији која је обухватила 6 различитих дефиниција КИ-АБИ базираних на порасту с-креатинина током 48-72 сата након КТ процедура са интраванском (и.в.) применом КС, рангирани инциденцу исте од 0–11% зависно од примењене дефиниције (59).

### 1.3.1. Креатинин

Општеприхваћена је процена бубрежне функције на основу вредности с-креатинина односно ЈГФ израчунате на бази истога (*calculated GFR from the creatinine clearance: Modification of Diet in Renal Disease formula–MDRD; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation –CKD EPI; Cockcroft–Gault* формула) (60-62). Ипак с-креатинин није адекватан маркер бубрежне функције из следећих разлога: 1) варијације у продукцији истога из мишића зависно од година, пола, расе и тежине, а који утичу на мишићну масу (ове дневне промене у с-креатинину не одражавају промене у бубрежној функцији код пацијената са АБИ); 2) креатинин се секретује из епителних тубулских ћелија; 3) тубуларна секреција креатинина може бити поремећена приликом употребе појединих лекова; 4) метаболизам креатинина у АБИ је поремећен због појачаног катаболизма код ових пацијената; 5) дилуција креатинина током волумног оптерећења може бити присутна код пацијената у АБИ; 6) креатинин је касна и индиректна рефлексија бубрежног оштећења; 7) временско сакупљање урина је често неправилно (63-65).

Упркос наведеном, с-креатинин је и даље најчешће коришћен маркер бубрежне функције с обзиром на његову широку доступност (укључујући једноставност методе и ниску цену анализе) те је и највећи број публикованих радова на тему КН заснован на вредностима истога. У складу са постојећим недостацима с-креатинина у дефинисању КИ АБИ, појавила се потреба за применом нових, раних биомаркера бубрежног оштећења те је све више радова са употребом истих. Бројни су биомаркери који су коришћени за дијагностику ове компликације-цистатин Ц, протеин бубрежног оштећења-1 (*kidney injury molecule-1- KIM-1*), *neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)*, интерлеукин 18 (*IL-18*), *n-acetyl-β-d-glucosaminidase, microalbumin, liver fatty acid binding protein (L-FABP), netrins, MicroRNAs, urine insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7), tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2), urinary dickkopf-3* (66-71).

Пожељне карактеристике примењеног биомаркера- сензитивност, квантификабилност, могућност брзе анализе у прихватљивом времену за доношење клиничких одлука, тзв. орган-специфичност, могућност провере терапијске ефикасности, прогностичка валидност, доступност у рутинској лабораторијској обради, неинвазивност као и ниска цена, у многоме лимитирају њихову употребу те се поставља питање оправданости њихове рутинске примене, односно потребе за дефинисањем ризичних групација пацијената код којих би постојала реална индикација за њихову примену (72,73).

### 1.3.2. Цистатин Ц

Овај нискомолекуларни протеин молекулске тежине 13-kDa најпре је изолован из цереброспиналне течности здравих пацијената (када је иницијално назван  $\gamma$ traceзбог локације на гама позицији траке на имуноелектрофорезном гелу) да би касније био идентификован у урину пацијената са тубуларним обољењима а потом и у серуму дијализних пацијената (74-76). Пошто је утврђена сличност са цистеин протеиназа инхибитором у цистатинској фамилији, исти је преименован у цистатин Ц (ЦисЦ) (77). Код људи, цистатини су најважнији ендогени инхибитори цистеинских протеиназа који имају важну улогу у интрацелуларном катаболизму бројних пептида и протеина, посебно катепсина X,Б, Ли калпана (78,79). Налази се у свим ћелијама са једром, његова продукција и ослобађање у плазму релативно су константни, није везан за серумске протеине, слободно се филтрира у гломерулима (99%) и накнадно реапсорбује и деградира у проксималним тубулима помоћу ендцитотичног рецептора мегалина (80). За разлику од креатинина, не секретује се из тубула у урин те његово присуство и концентрација у урину рефлектује степен ЈГФ, односно може указати на редуковано преузимање од оштећених проксималних тубула (81). Концентрација серумског цистатина Ц (сЦисЦ) индивидуално зависи од ЈГФ, те је њихова корелација евидентна чак и када се не детектују промене у с-креатинину (нпр. код ЈГФ 60–90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (82). С обзиром да се ЦисЦ и албумин реапсорбују мегалин-посредованом ендцитозом у проксималним тубулима, присуство албуминурије може компететивно инхибирати реапсорпцију и повећати уринарну екскрецију ЦисЦ. Из сличних разлога, албуминурија може повећати и екскрецију осталих биомаркера укључујући *NGAL*, *L-FABP*, алфа 1 микроглобулин и бета 2-микроглобулин (83,84). Треба нагласити и да на вредности ЦисЦ имају утицај и присуство инфламације, хипертиреозе, дијабетес мелитуса, хипербилирубинемije, хипертриглицеридемije, реумафактора, примена високих доза кортикостероида, а примена истога није валидна код деце млађе од 2 године (85). Концентрација ЦисЦ у нормалном урину износи 0,03-0,18 mg/L (86). У експерименталним анималним моделима изложеним дејству гентамицина или цисплатина, ниво уринарног ЦисЦ (*и*ЦисЦ) је растао пре евидентног оштећења проксималних тубула што доказује његову примену као раног биомаркера (87).

Генерално, у рутинској употреби за одређивање овог биомаркера користе се две аутоматизоване и брзе имунолошке методе: турбидиметријска, тзв. *PETIA* (*particle enhanced immunoturbidimetric assay*) и нефелометријска, тзв. *PENIA* (*particle enhance d nephelometric immunoassay*), при чему обе имају интра- и интер- есеј варијабилност (88,89).

Актуелно се за мерење *и*ЦисЦ користи *PENIA* метода дизајнирана примарно за детерминацију серумског ЦисЦ (сЦисЦ) (89). Ова метода омогућава детекцију ЦисЦ у концентрацији од 0,05-10,47 mg/L.

Бројне клиничке студије су показале супериорност праћења ЦисЦ у поређењу са с-креатинином у популацији пацијената са ХБИ (90,91). Међутим, конфликтни резултати су повећали сумње у предиктивну вредност истога код пацијената са АБИ, с обзиром да није довољно дефинисана гранична вредност за предвиђање исте. У студији *Briguori-a u cap.* која је обухватила 410 пацијената са преогзистенцијалном ХБИ (ЈГФ < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) који су били подвргнути инвазивним артериографским контрастним процедурама, пораст од 10% сЦисЦ у односу на базалну вредност показала се као најбоља гранична вредност за рану детекцију пацијената са повећаним ризиком за развој КИАБИ али и као независни предиктор потребе за трајним дијализним лечењем и морталитета (92).

У анализи 19 студија са 3,336 пацијената од којих су 13 мета-анализе, *Zhang u cap.* су 2011.г. показали да сЦисЦ има значајну предиктивну вредност као рани биомаркер, док *и*ЦисЦ има умерену јачину предикције (93).

Супротно томе, *Togashi u cap.* су показали снажну предиктивну вредност уЦисЦ у детекцији нефротоксичне АБИ(94). Штавише, уЦисЦ/креатинин однос се показао као добар индикатор реналне тубулске дисфункције при чему уринарна концентрација ЦисЦ може порастати и 200 пута (95). Студија *Ribichini-a u cap.* публикована 2012.г. која је обухватила 166 пацијената, компарирајући ране промене вредности сЦисЦ и с-креатинина показала је статистички значајну супериорност раних промена с-креатинина (током првих 12 сати) као биомаркера КИ АБИ у односу на сЦисЦ (96).

### 1.3.3. Протеин-1 оштећења бубрега

Протеин-1 оштећења бубрега (*KIM-1–kidney injury molecule-1*), означен још као *HAVCR-1 (Hepatitis A Virus Cellular Receptor–1)* због експримирања на хепатоцитима, или као *TIM-1 (T cell immunoglobulin mucin domains-1)* због експримирања на субпопулацији активираних Т ћелија, представља тип 1 трансмембранског протеина који је први пут изолован током 1998.г. од стране *Ischimura-e u cap.* (97). Овај протеин, молекулске тежине 104 *kDa*, састоји се из три домена- екстрацелуларног (ектодомен), трансмембранског и цитоплазматског, при чему под дејством ензима металопроотеиназе долази до цепања његовог екстрацелуларног домена и секреције у урин где се може детектовати као солубилни протеин тежине 90 *kDa* означен као уринарни *KIM-1(uKIM-1)*(98). Може се рећи да заправо постоје две субваријанте-*KIM-1a* који је главна форма експримирана у јетри и *KIM-1b* који је преодминантно експримиран у бубрезима. Обе изоформе имају идентичну екстрацелуларну, али се разликују у цитоплазматским доменама.

Важно је нагласити да се *KIM-1* не експримира у здравом бубрежном ткиву тако да у стањима токсичног или исхемијског оштећења бубрега долази до његове експресивне и усходне експресије на апикалној мембрани проксималних тубулауз перзистирање до њиховог комплетног опоравка, а што је показано *in situ* хибридизацијом и имунохистохемијским испитивањима (99).

Повећана експресија *KIM-1* након реналне лезије доказана је у епителним ћелијама које су одговорне за фагоцитозу са препознавањем апоптотичних и некротичних ћелија, фосфатидилсерина и оксидираних липопротеина (100). Овакви налази сугеришу да је *KIM-1* способан да олакша ремоделовање оштећеног епитела. Овај протеин је такође експримиран у имуним ћелијама где највероватније има улогу у диференцијацији *Th1* и *Th17* лимфоцита, као и активацији рецептора у Б лимфоцитима, *Th2*, дендритичним и *NK* ћелијама (101).

Бројне студије које су компарирале примену биомаркера у детекцији АБИ, указују на преимућство примене *uKIM-1* у односу на с-креатинин(102,103). *Sosa u cap.* су показали да 10-минутно излагање исхемији доводи до значајног пораста *uKIM-1* без детектованих промена с-креатинина и протеинурије (104). Концентрација *uKIM-1* значајно расте током 12 сати након иницијалног исхемичног реналног оштећења, а осим код исхемијских, повећана експресија *KIM-1* на проксималним тубулима нађена је и након токсичних оштећења изазваних дејством јодних контрастних средстава, појединих лекова (гентамицин, ванкомицин, цисплатин), те тешких метала (кадмијум, олово, жива) (105). Усходна регулација *KIM-1* у хуманој популацији је евидентирана и код пацијената са *IgA* нефропатијом, уратном нефропатијом, АБИ, као и са карциномом бубрега(106,93,97). Примена *uKIM-1* је све више заступљена и у детекцији АБИ трансплантираног бубрега а исти се користи и као независни предиктор дуготрајног преживљавања графта (107-109).

Иако поједине студије сугеришу да је пораст *uKIM-1* евидентан већ након неколико сати, мета анализе су указале на валидност истога као раног маркера након 24 сата од реналне озледе (110-112). Треба напоменути и да је *KIM-1* одобрен од стране *US Food and Drug Administration* као биомаркер АБИ за преклинички развој лекова (113).

## 2. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ

Патофизиологија КИ АБИ је комплексна, недовољно разјашњена, и заснива се углавном на резултатима студија спроведеним на експерименталним животињама и *in vitro* студија. У условима физиолошког мировања, око 25% минутног волумена директно циркулише кроз бубрег. С обзиром да је већина протока усмерена ка кортексу ради оптимизације гломерулске филтрације и реапсорпције воде и електролита, исти је значајно нижи у медули чија је функција да очува осмотски притисак и поспешује концентрисање урина (114). Крвни проток кроз медулу је усмерен од еферентних артериола ка јукстамедуларним гломерулима, при чему се на кортикомедуларној граници ове еферентне артериоле гранају у тзв. *distal vasa recta (DVR)* који из капиларног клупка пенетрирају дубоко у унутрашњу медулу одакле се обједињују у *ascending vasa recta (AVR)*. Ова трансформација из *DVR* у капиларе и потом у *AVR* је прећена и хистолошким променама у зиду крвних судова (115). Хипоксично оштећење медуле има критичну улогу у настанку КИАБИ (116). Оно је последица три различита али потенцијално синергистичка ефекта: хемодинамског (ХД) ефекта КС, директне тубулске токсичности КС те утицаја реактивних кисеоничних облика (*PKO*) и слободних радикала (117).

### 2.1. Хемодинамски ефекти

У физиолошким околностима, бубрежна медула је слабооксигенизована и функционише у готово хипоксичној средини при чему је регионални парцијални притисак кисеоника у реналној медули испод 20 *mmHg* (118). Тубуларни флуид који садржи контрастни агенс постаје концентрован и хипервискозан те као такав може довести до тубулске опструкције што повећава тубулски и интратренални ткивни притисак. Као последица наведенога, притисак реналне медуле (17*mmHg*) не може дуготрајно омогућити адекватну перфузију у овим осетљивим зонама бубрега а што погоршава хипоксичну лезију.

Резултати ранијих експерименталних студија на псима указују да администрација КС изазива реналну хипоерфузију у трајању од најмање 20 часова (119). У случајевима смањења функционалне масе нефрона (нпр. у ХБИ), преостали нефрони неће бити суфицијентни да одрже нормалан проток и оксигенацију у спољашњој медули а што ће резултирати у исхемијској лезији проксималних и дисталних тубула. Најосетљивији на хипоксичну лезију јесте дубоки сегмент спољашње медуле који садржи метаболички активан, дебели усходни сегмент Хенлејеве петље. У овом тубулском одељку генерише се осмотски градијент активном реапсорпцијом натријума, процесом који захтева велики утрошак кисеоника. ХД одговор на интраартеријску (и.а.) апликацију КС је бифазичан: краткотрајни иницијални пораст реналног крвног протока праћен је накнадним и пролонгираним снижењем истога за око 10-25% испод базалног нивоа (120). Ова редукција протока се преодминантно рефлектује у регији кортекса, јер се свега 10 % реналног крвног протока одвија у медуларном сегменту.

Резултати публикованих студија указују на снижење парцијалог притиска кисеоника од 50-67% у спољашњој медули након администрације КС као последице снижења регионалног протока у медуларној микроциркулацији и повећаних потреба за кисеоником од стране тубуларних ћелија при чему се ефекти повећавају сразмерно повећању осмолалности примењеног КС. Реапсорпција натријума у дисталним тубулима се повећава са осмотским оптерећењем и појачаним ослобађањем ендотелина а што доводи до повећаног утрощка кисеоника. Накнадни пад у јачини бубрежног протока плазме је условљен одговором вазоактивних медијатора на администрирано КС. Како у базалним условима постоји баланс између вазоконстрикторних (ВК) и вазодилаторних (ВД) медијатора након администрације КС долази до њиховог различитог активирања. Доминантни медуларни ВД су аденозин, допамин, азотни оксидул, атријални натриуретски пептид и простагландин Е<sub>2</sub>. Потентни вазоконстриктори су вазопресин, ангиотензин 2 и ендотелин, при чему је њихов ефекат израженији у кортикалним крвним судовима где доводе до снижења ЈГФ. Додатно, неки медијатори као што су серотонин, брадикинин, леукотриени, хистамин и катехоламини могу деловати на оба начина при чему је њихов ефекат највероватније условљен хетерогеном дистрибуцијом различитих рецепторских субтипова у кортексу и медули на које делују (121). *Sendeski u cap.* на експерименталном анималном моделу су дали појашњење медуларног микроваскуларног одговора на примењено КС (122). Просечни дијаметар DVR је 12-18  $\mu\text{m}$ , а што је слично дијаметру еритроцита, при чему након примене КС *Iodixanol*-а долази до редукције дијаметра DVR од 48 % као последице смањене продукције азотног оксидула и појачаног одговора DVR на ангиотензин 2. Додатно је показано и да је ВК ефекат *Iodixanol*-а израженији на аферентној у односу на еферентну артериолу. Снижена расположивост азотног оксидула и повећана концентрација водоник супероксида објашњава повишени тонус и реактивност аферентне артериоле (123).

## 2.2. Тубуларна ћелијска токсичност

Директни токсични ефекти КС су такође показани на експерименталним моделима (124). Цитотоксични ефекти КС на епителне и мезангијалне ћелије обухватају пре свега нисходну регулацију сигналних молекула укључених у ћелијско преживљавање, односно усходну регулацију оних који су укључени у процес апоптозе (125).

Већа концентрација КС које је хидросолубилно и слободно филтрабилно, а што омогућава лаку апсорпцију у проксималним тубулским ћелијама, изазива директно токсично оштећење тубулске четкасте површине, редистрибуцију мембранских протеина, деструкцију дезмосома, смањење виталности ћелија, губитак интегритета ћелијске мембране и формирање ћелијског дебридмана у тубулима (*Tamm-Horshfall*-ов протеин) који промовише додатну стазу КС у урину и његов трансфер у тубулоинтерстицијски простор где је теже доступан елиминацији (126). Код пацијената са ХБИ и дијабетес мелитусом, КС може перзистирати у бубрезима на нефрограму и по осам дана након контрастног снимања (127). Скорашње студије указују и да приликом оштећења тубулских ћелија долази до ослобађања интрамитохондријалног слободног или катализованог гвожђа које има функцију катализатора у *Haber-Weiss*-овом и *Fenton*-овом циклусу настанка оксидативног стреса и продукцији слободних кисеоничних радикала а што додатно погоршава акутну тубулску некрозу (128,129). Сличан ефекат се евидентира током развоја рабдомиолизе због ослобађања миоглобина током интензивних кардиохируршких процедура (130).

### 2.3. Реактивни кисеонични облици

Слободни радикали су атоми или молекули који садрже један или више неспарених електрона. Најреактивнији су супероксидни ( $O_2^-$ ) и хидроксилни радикал ( $OH^\cdot$ ), а реакција између супероксидног анјона и азотног оксида доводи до настанка још потентнијег оксиданса- пероксинитрит анјона (131). Ови молекули се претварају у воду након серијских редукционих реакција. Мање агресивни реактивни молекули (као што је нпр.  $H_2O_2$ ) се називају РКО. Под физиолошким условима, медуларни тубулски РКО имају значајну улогу у процесу ћелијске сигнализације, регулације регионалне микроциркулације и тубулског транспорта, а преко свога утицаја на концентрацију азотног оксидула и тубулску транспортну активност. Медуларна хипоксија која настаје након примене КС (као последица снижене јачине бубрежног протока плазме и повећаног захтева за потрошњом кисеоника због повећане реасорбције натријума) проузрокује повећано стварање РКО и оксидативни стрес, а као последица поремећеног баланса антиоксиданаса и оксиданаса у корист других. Када се превазиђу ћелијски капацитети за неутрализацију истих, РКО изазивају исхемијско-реперфузиону озледу која доводи до оштећења митохондријалне и нуклеарне ДНК, мембранских липида и ћелијских протеина (132). РКО имају значајну улогу и у поремећају реналне циркулације као окидачи и амплификатори ангиотензин 2 и ендотелин индуковане ВК, односно редукције биорасположивости азотног оксидула. *Osthoff и сар.* који су евидентирали нижу стопу КИ АБИ код пацијената са дефицитом *mannose-binding lectin-a*, указали су и на значај лектинске активације комплементу настанку ендотелне дисфункције током исхемијско-реперфузионог оштећења са последичним развојем КИ АБИ (133).

## 3. ДЕФИНИСАЊЕ РИЗИЧНИХ ПОПУЛАЦИЈА И СТРАТИФИКАЦИЈА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ

### 3.1. Стратификација ризика

Општеприхваћени став је да здрави одрасли појединци млађи од 40 година и без придружених фактора ризика имају веома низак ризик за развој КИ АБИ и не захтевају рутински *screening*. Сви остали требају бити подвргнути праћењу клиренса с-креатинина односно ЈГФ унутар 30 дана код амбулантних, односно унутар 24-48 часова код хоспитализованих пацијената (134). Процењена ЈГФ се најчешће израчунава помоћу *Cockcroft-Gault*, *MDRD* или *CKD EPI* формуле. Иако ове формуле, нарочито прве две, имају ограничења код пацијената са екстремним варијацијама у телесној маси (тешка подхраћеност или екстремна гојазност), значајно је да вредност с-креатинина који користимо за утврђивање стратификације ризика треба да буде заснована на базалној вредности пре примене профилактичких протокола који могу лажно снизити ниво истога. Више водича укључујући и онај публикован од стране Европског удружења за урогениталну радиологију, дефинишу факторе ризика за настанак КИ АБИ од којих су неки и независни прогностички фактори те сугеришу да све пацијенте упућене на контрастна дијагностичка испитивања треба питати за историју бубрежних обољења и операција, дијабетеса, хипертензије, гихта, протеинурије и употребу нефротоксичних лекова (135,136).



Препорука овог удружења је да пацијентима са позитивном анамнезом за ова обољења најмање 7 дана пре планираног контрастног снимања треба проверити вредност с-креатинина, односно ЈГФ. У ургентним ситуацијама када је бенефит од тражене информације већи од ризика настанка КИАБИ, треба приступити контрастном снимању без одређивања ЈГФ. Ово се нарочито односи на пацијенте којима је индикована хитна ПКИ при чему се сугерише да се пре интервенције узме узорак крви ради накнадног праћења ЈГФ у односу на базалне вредности с-креатинина(137). Генерално, када се ЈГФ користи за стратификацију ризика, општеприхваћени став је да пацијенти са ЈГФ  $>60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  имају низак, а они са ЈГФ  $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  веома висок ризик од развоја КИ-АБИ, а зависно и од начина примене контраста (и.в. или и.а.). Пацијенти са ЈГФ  $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  имају 30-40% ризик од појаве КИ-АБИ, односно 2- 8% од потребе за дијализним лечењем у односу на општу популацију која има ризик од 2% за развој КИАБИ. Евидентно је да не постоји консензус у питању субстратификације ризика код пацијената са ЈГФ  $30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  те да не постоје прихваћене, на доказима-засноване препоруке за ову групу пацијената тако да је најчешћа категоризација да су “под ризиком”. Вредност ЈГФ  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  за дефинисање ризика је ипак контроверзна, с обзиром да укључује значајан проценат пацијената са благо сниженом ЈГФ а који имају релативно низак ризик од развоја КИ АБИ (134). *Thomsen и сар.* су у анализи 2 студије са и.в. администрацијом КС пронашли да само 0,6% пацијената (1/170) са ЈГФ $>40 \text{ ml/min/1,73m}^2$  испуњава критеријуме за КИ АБИ, тако да је њихов закључак да су под ризиком за развој КИ АБИ приликом и.в. администрације КС пацијенти са ЈГФ  $<40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , односно са ЈГФ  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  приликом и.а. администрације (138).

*AMACING* студија публикована током 2018.г. која је обухватила 660 пацијената у 3. стадијуму ХБИ указује да пацијенти са ЈГФ  $>30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  нису у ризику настанка КН, чак и ако не добијају профилактичку хидрацију (139).

Оно што је евидентно је да ризик од развоја КН експоненцијално расте са повећањем броја присутних фактора ризика а што имплицира неопходност пажљиве евалуације истих пре доношења одлуке о контрастном снимању. Пажљив увид у историју болести пацијента идентификује највећи број наведених фактора ризика и треба да представља први корак у детектовању истих. За додатну процену се користе се комплексни калкулатори стратификације ризика од настанка КИАБИ (у до сада публикованим студијама презентовано је 12 различитих калкулатора) при чему треба нагласити да ниједан није проспективно потврђен(140). Штавише, не постоји ниједан који би уважавао примену профилактичких или интервенционих процедура као што је администрација хидрације. Додатна чињеница која лимитира њихову универзалну примену је да су сви изведени на основу анализа резултата, искључиво коронарних ангиографија (тако да није валидно исте применити у другим ситуацијама, нпр. приликом и.в. примене КС).

Упркос наведеном, у рутинској клиничкој пракси се користи неколико калкулатора. *Bartholomew и сар.* су у студији која је обухватила 20,479 пацијената идентификовали 8 варијабли удружених са настанком КН (клиренс креатинина $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , примена интра-аортне балон пумпе, ургентна коронарна процедура, застојна срчана слабост, артеријска хипертензија, периферна васкуларна болест, дијабетес мелитус, волумен КС) на основу којих су формирали 4 категорије ризика за настанак исте. Они су дефинисали КИАБИ као пораст с-креатинина од  $1 \text{ mg/dl}$  ( $88,4 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ) након примене КС (али без специфично прецизираног времена контролне анализе). По овој дефиницији КН се верификује у око 2% пацијената, при чему ће група пацијената са највећим ризиком развити исту у око 43% уз ризик од настанка леталног исхода од 17% (141).

*Mehran* и сар. су у студији која је обухватила 8,357 пацијената идентификовали 3 додатна фактора ризика - старија животна доб, присуство артеријске хипотензије и анемијски синдром (уз преегистентно хронично кардиоваскуларно обољење, степен ЈГФ, дијабетес мелитус, волумен примењеног КС, потребу за интра-аортном балон контрапулзацијом). Они су користили мање строге критеријуме за дефинисање КИАБИ (пораст с- креатинина  $\geq 25\%$  или  $\geq 0.5\text{mg/dl}$  ( $44,2 \mu\text{mol/L}$ ) током 48 часова), а што би могло објаснити вишу стопу инциденце (13.1%) (Табела бр 1). Такође су формирали 4 групе зависно од присутних фактора ризика, при чему се учесталост КИ АБИ кретала од 7,5% у нискоризичној до 57,3% у високоризичној групи (Табела бр. 2) (142).

**Табела бр. 1. Калкулатор процене ризика настанка КИ-АБИ и д-АБИ**

Фактори ризика	Скор
Хипотензија	5 поена
Примена интра-аортне балон пумпе	5 поена
Застојна срчана слабост	5 поена
Старосна доб > 75 година	4 поена
Анемија	3 поена
Дијабетес мелитус	3 поена
Волумен КС	1 поен за сваких 100mL
С-Креатинин 1.5 mg/dL или ЈГФ < 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	4 поена  2 поена за 40–60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> 4 поена за 20–40mL/min/1,73m <sup>2</sup> 6 поена за < 20mL/min/1,73m <sup>2</sup>

**Табела бр. 2. Процена ризика настанка КИ-АБИ и д-АБИ након калкулације**

Процена ризика	Ризик од КИ- АБИ	Ризик од дАБИ
5 поена	7,5%	0,04%
6–10 поена	14%	0,12%
11–16 поена	26,1%	1,09%
>16 поена	57,3%	12,6%

**Напомене:** Хипотензија: систолни крвни притисак <80 mmHg током најмање 1 сата који захтева медикаментозну инотропну стимулацију или интрааортну балон пумпу 24 сата перипроцедурално; Застојна срчана слабост (NewYorkHeartAssociation класа III/IV и/или историја плућног едема); Анемија (базални хематокрит <39% за мушкарце и <36% за жене).

Преузето из *MehranR, AymongED, NikolskyE, etal. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol. 2004;44(7):1393–9*

Основни недостатак ових калкулатора ризика је што исти нису корисни препроцедурално јер обухватају и варијабле које се детерминишу тек интрапроцедурално. *Gurm и сар.* су имплементирали калкулатор који би ове недосатке могао превазићи али примена истога није заживела у рутинској клиничкој пракси (143). За препроцедуралну процену најкориснији параметри су ЈГФ и присуство дијабетеса. Генерално, ЈГФ < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> са дијабетес мелитусом повећава ризик од настанка КИ АБИ за 5-10%; такође, примена превентивних мера гарантује смањење стопе ових нежељених ефеката контрастних процедура.

### 3.2. Фактори ризика за настанак контрастне нефропатије

#### 3.2.1. Постојећа хронична бубрежна инсуфицијенција

Најзначајнији предиктивни фактор ризика за настанак КН је постојећа хронична бубрежна слабост (144,135). Прихваћени став је да тежи степен ХБИ носи са собом већи ризик од настанка КИАБИ с обзиром да је стратификација ризика базирана предоминантно на базалној вредности с-креатинина. *Rihal и сар.* су у великој кохорти од преко 7,500 пацијената са ПКИ пронашли да су пацијенти са препроцедуралним с-креатинином 1,2-1,9, 2,0-2,9 те > 3 mg/dl имали 2,4, 7,4 и 12,8 пута повећан степен ризика за развој КН (18). Практично једна трећина пацијената са нивоом с-креатинина већим од 2,0 mg/dl која је примила контрастни медијум је развила КН (145). У студији са 439 пацијената са с-креатинином  $\geq 1,8$  mg/dl, учесталост КИ АБИ је била 37% уз настанак Д-АБИ од 7,1% (146).

#### 3.2.2. Дијабетес мелитус

Независни фактор ризика за настанак КИАБИ који повећава инциденцу исте за 1,5-3 пута при чему значајно поспешује појаву исте код пацијената са придруженом ХБИ (147). Треба поменути и да пацијенти са дијабетесом и придруженом ХБИ чешће развијају олигуричну форму бубрежне слабости која неретко захтева и дијализни третман а што је 5 пута чешће него у популацији недијабетесних пацијената са еквивалентим степеном бубрежне слабости (148).

#### 3.2.3. Старија животна доб

Узнапредовала старосна доб је значајан фактор ризика због снижене гломеруларне масе, гломерулске функције и перфузије те смањеног потенцијала опоравка истих након реналне лезије (149). Старосна доб преко 75 година је удружена са 1,5-5 пута повећаним ризиком за развој КН при чему свака додатна година повећава исти за 2% (3,18). Генерално, око 11% пацијената старијих од 70 година којима се спроводи ПКИ ће развити ову компликацију (150).

#### 3.2.4. Нефротоксични медикаменти

Примена нестероидних антиинфламаторних лекова (*NSAIL*), аминогликозида, ванкомицина, амфотерицина Б, калцинеуринских инхибитора, диуретика Хенлејеве петље повећава ризик од настанка КИАБИ иако они нису доказани као независни фактори ризика настанка исте.

Када клиничке околности дозвољавају, нефротоксични медикаменти се требају обуставити 24-48 часова пре и након контрастне процедуре да би се минимизовао адитивни нефротоксични ефекат. Метформин не предиспонира развој КН али повећава ризик од настанка лактатне ацидозе те се препоручује обустављање примене истога најмање 48 часова након контрастног снимања, односно док се не потврди да бубрежна функција није значајно нарушена (151,15).

### 3.2.5. Остали фактори ризика

Пацијенти са акутним бубрежном лезијом, нарочито са акутном тубулском некрозом (АТН) имају значајно повећан ризик од настанка КИАБИ. Сепса, кардиогени шок, кардиоваскуларна обољења (пре свега застојна срчана слабост и ејекциона фракција испод 40%, артеријска хипотензија, примена интраортне балон пумпе), анемија, хипоалбуминемија ( $<3,5 \text{ g/dl}$ ), хипонатријемија ( $<135 \text{ mEq/L}$ ) као и цироза јетре, узрокују реналну хипоперфузију која повећава ризик од настанка КН(5). Сепса додатно изазива бубрежно оштећење бактеријским токсичним оштећењем бубрежних тубула. Повишене вредности серумског Ц реактивног протеина (CRP) су препознате као фактор ризика за настанак КИАБИ (152). Механизам је комплексан и дискутабилан, и повезан је са повишеним инфламаторним статусом и ефектима цитокина. Иако су раније студије препознавале мултипли мијелом и остале парапротеинемије као факторе ризика за развој КН (ако су удружени са бубрежном инсуфицијенцијом), адекватна хидрација значајно минимизира појаву исте у овој популацији пацијената тако да их новијестудијене препознају као значајне ризико-факторе за настанак ове компликације (153,154). Припадност женском полу је често навођена као фактор ризика при чему је једна студија известила повећање ризика од чак 26% у овој популацији, али је ова тврдња контроверзна с обзиром да се заснива заправо на чешћој инциденци ризичних коморбидитетних стања (артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, нижа базална ЛГФ) те да након њиховог искључења из анализе иста није представљена као независни фактор ризика за развој КН (155).

## 3.3. Контрастна средства

### 3.3.1. Историјат контрастних средстава

Јодна КС садрже атоме јода који имају радио-контрастне особине, као и атоме угљеника који су хидросолубилни. Класификују се на основу осмолалности која одражава тоталну концентрацију честица у раствору (број молекула растворених у специфичном волумену) и могу се поделити на високоосмоларна контрастна средства (ВОКС) -  $900-2,000 \text{ mOsm/kg}$ , нискоосмоларна контрастна средства (НОКС) –  $600-800 \text{ mOsm/kg}$  и изоосмоларна контрастна средства (ИОКС) -  $290 \text{ mOsm/kg}$ (156). Током протеклих 50 година, осмолалност коришћених КС се постепено смањивала ка физиолошким вредностима. Најпре су педесетих година 20. века у употреби била само ВОКС која су 5-8 пута имала већу осмолалност од крвне плазме. Прво јонизовано ВОКС- натријум *acetrizoiat* (*Urokon*®), молекул који је садржавао 3 атома јода ковалентно везана за ароматичну прстенасту структуру бензоичне киселине, синтетисан је током 1953 г. од стране хемичара *Vernon Wallingford-a* (*Mallinckrodt Company, St. Louis, MO, USA*) (157).

Ускоро долази до развоја сличних ВОКС као што су натријум *diatrizoat* (*Urografin*®; *Schering, Berlin, Germany*) током 1954.г. и натријум *iotalamat* (*Conray; Mallinckrodt, St. Louis, MO, USA*) током 1963.г.

Ова КС су била доминантна до осамдесетих година 20. века, при чему треба нагласити да се натријум *diatrizoat* и данас користи за не-васкуларна радиолошка испитивања (158,159). Убрзо након увођења КС у ширу клиничку праксу постало је јасно да иста изазивају значајне нежељене ефекте условљене њиховом високом осмолалношћу и јоницитетом. *Torsten Almèn*, шведски радиолог, осветлио је ефекат осмолалности када је пратио ефекат појаве бола приликом администрација КС и компарирао га са осећајем приликом пливања у Балтичком мору са отвореним очима. Хипотетички је сматрао да та високоосмолалност проузрокује бол и изазива хемијски процес који претвара ВОКС у НОКС (160). Ово је резултирало најпре синтетисањем *metrizamid*-а (*Amipaque*®, *Nyegaard, Norway*) током 1968.г, а потом током осамдесетих година прошлог века и развојем друге генерације нејонизованих КС који се одликују повећаном солубилношћу и осмолаланошћу која је 2-3 пута већа у односу на физиолошку, као што су *Ioheksol* (*Omnipaque*®; *GE, Amersham, UK*), *Iopromid* (*Ultravist*®; *BayerHealthcare, Berlin, Germany*), *Iomeprol* (*Iomeron*®; *Bracco, Milano, Italy*), *Ioversol* (*Optiray*®; *Mallinckrodt, St. Louis, MO, USA*) и *Iobitridol* (*Xenetix*®; *Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France*) који су тада уведени у широку клиничку употребу (161). Коначно, у последњој декади прошлог века развијена су прва ИОКС са саидентичном осмолаланошћу сакрвним серумом- најпре *Iotrolan* (*Isovist*®; *BayerHealthcare, Berlin, Germany*) током 1994.г. који је због обиља нежељених реакција убрзо повучен из употребе, а наредне године и *Iodixanol* (*Visipaque*®; *GE, Amersham, UK*), једини нејонизовани димер који је у рутинској употреби (162).

### 3.3.2. Тип и фармакокинетичка својства контрастних средстава

Неколико фактора детерминише фармакокинетичке особине КС. Висока осмолалност је један од значајнијих фактора који детерминише толерабилност КС. За разлику од нејонизованих, јонизована КС нису електронеутрална због присуства катјона типа натријума или меглумина тако да имају вишу осмолалност. Вискозност КС која је дефинисана као задебљање или унутрашња фриксија, детерминише брзину администрације КС. Флуиди са високим вискозитетом утичу на локалну циркулацију више него они са нижим, али се последњи лакше мешају са крвном плазмом. Резултати новијих студија на анималним моделима сугеришу да изоосмоларни нејонизовани димери у поређењу са нискоосмоларним нејонизованим мономерима значајно повећавају вискозитет урина, ретенцију јода у бубрезима као и вакуолизацију тубуларних епителних ћелија у кортексу, доминантно у проксималним и дисталним тубулима. Након интраваскуларне администрације КС се брзо дистрибуира у интра- и екстраваскуларне флуиде, с обзиром да има кратак полуживот дистрибуције. Уобичајено, КС се дистрибуира у флуиде током неколико минута, у распону од 2-30 минута. Везивање за протеине плазме је ниско (1-3%), а с обзиром да се КС не метаболишу у људском организму, као таква се брзо елиминишу гломерулском филтрацијом у бубрезима. Полувреме елиминације ( $t_{1/2el}$ ) је оквирно 1 до 2 часа при чему се код пацијената са очуваном ЈГФ приближно 100 % КС екскретује током прва 24 часа од администрације. Код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, полувреме елиминације се продужава и преко 40 часова (163).

Практично, у употреби су 4 типа КС- високоосмоларни јонски мономери, нискоосмоларни јонски димери, нискоосмоларни нејонизовани мономери и изоосмоларни нејонизовани димери (Табела бр. 3).

**Табела бр. 3. Типови, осмолаланост и молекуларна структура јодних КС**

Осмолаланост	ВОКС (>1400 mosm/kg)	НОКС (500-850 mosm/kg)		ИОКС (290 mosm/kg)
Молекуларна структура	Јонизовани /мономер	Јонизовани/димер	Нејонизовани/мономер	Нејонизовани/димер
Назив КС	Diatrizoate (Нупаке)	Ioxaglate (Hexabrix)	Iohexol (Omnipaque) Iopamidol (Isovue) Ioversol (Optiray) Iopromide (Ultravist) Iopentol (Imagopaque) Iomeprol (Iomeron)	Iodixanol (Visipaque)

Преузето из Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World J Nephrol* 2017; 6(3): 86-99

Бројним експерименталним студијама је доказано да су деформације еритроцита, системска вазодилатација, ренална вазоконстрикција као и директно тубулско оштећење много чешћи након примене КС са већом осмолалношћу од физиолошке, т.ј., директна корелација између осмолалности и нефротоксичности је установљена код КС са осмолалношћу већом од 780 mOsm/kg. Мета-анализом 25 рандомизованих контролисаних студија (РКС) објављених пре 1992.г., закључено је да постоји значајна редукација ризика настанка КН приликом примене НОКС у односу на ВОКС код пацијената за преегзистенцијалном ХБИ, а што су потврдиле и касније објављене студије (164,165). С обзиром да јенајвећи број ових студија био са малим бројем испитаника, исте нису показале клинички релевантне варијације (166). Иако су јонизоване компоненте више токсичне од нејонизованих, резултати ранијих студија су често недоречени када је у питању разлика у осмолалности. Неколико РКС као и метанализа указују да нема разлике у степену настанка КИ АБИ (167-169). Међутим накнадне анализе једне студије су показале да су пацијенти са преегзистенцијалном ХБИ имали мању стопу КИ АБИ када су коришћена нејонизована КС (165). *Iodixanol* је доказан као КС са најмањим ризиком од развоја КН код пацијената са ХБИ и дијабетес мелитусом (170,167). У анализи 16 РКС (2727 пацијената) са и.а. применом КС инцидентца КН је била значајно нижа након примене *Iodixanol*-а него код примене НОКС (171). Систематском анализом, *Solomon* и сар. су потврдили најнижи ризик од настанка КИ АБИ приликом примене овог КС (172). Након што је *CINConsensusWorkingPanel* подржао став о највећем безбедоносном профилу *Iodixanol*-а Корејанска рандомизована студија је показала значајно нижу стопу КИ АБИ након примене истога у односу на друга ИОКС приликом коронарографских процедура код високоризичних пацијената (173).

Мета-анализа 14 двоструко слепих студија потврдила је нижу стопу КИ АБИ чак и током примене *Iotrolan*-а у односу на НОКС (*Iopamidol*, *Iohexol*, *Iopromid*) (174). Међутим, *Morcos* и сар. су током 2008.г. након анализе резултата до тада објављених студија пронашли само три студије и једну мета-анализу које су показале мању токсичност ИОКС у односу на НОКС (175).

Током 2017.г. је објављена ретроспективна анализа 333,533 досијеа пацијената којима је рађена *ПКИ* (у периоду 2009.-2013.г.) и показана супериорност ИОКС у односу на НОКС у смислу редукације главних реналних и КВ нежељених ефеката- тзв. *MARCE* (0.69% апсолутна, односно 9,32% релативна редукација стопе) (176).

Оно што је дефинитивно је да упркос наведеним контроверзама већина клиничара даје предност примени ИОКС приликом и.а. администрације КС код пацијената са постојећим ризиком од развоја КИ АБИ с обзиром да резултати више студија указују на бољу толеранцију примене ИОКС приликом оваквог начина апликације односно на мању учесталост појаве нежељених реакција (нпр. бол, осећај тоpline) (177). Самим тим, мања је и учесталост техничких артефаката, бољи квалитет снимака и потенцијално је потребна мања количина КС као и дозе зрачења, нарочито код некомпљантних пацијената. Коначно, *American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the management of acute coronary syndromes patients with CKD* препоручује примену ИОКС као класу 1 нивоа доказа А (178). Такође, *KDIGO* препоручује примену ИОКС код пацијента за утврђеним ризиком од настанка КН (179).

### 3.3.3. Волумен контрастног средства

Генерално је прихваћен став да је ризик од развоја КИ АБИ сразмеран примењеном волумену КС а што је засновано на резултатима изведеним из кохортних студија (180). Показано је да чак и мала количина (30ml) примењеног КС може изазвати нежељене ефекте на бубрежну функцију код високоризичних пацијената (181). *Cigarroa и cap.* на основу резултата своје студије сугеришу да примена КС приликом ПКИ у волумену већем од максимално прихватљиве безбедне количине процењене једначином  $-5(ml) \times TT(kg) / c$ -креатинин ( $mg/dl$ ) значајно предвиђа развој КИ АБИ која захтева дијализно лечење (182). Ови налази су ретроспективно потврђени у већој студији *Freeman и cap.* која је обухватила 16,592 пацијената са ПКИ. Штавише, они су закључили да прекорачење ове дозе израчунато овом формулом представља најснажнији независни предиктор развоја КИ АБИ која захтева дијализно лечење (183). Каснијом студијом, *Laskey и cap.* демонстрирају да пацијенти који приликом ПКИ приме количину КС мању од 3,7- исказану односом примењене дозе КС (изражене у ml) и израчунатог клиренса креатинина ( $ml/min$ ), имају нижу стопу појаве КИ АБИ у односу на пацијенте који приме максималну количину КС (184). Ова једначина би се теоретски могла користити за одређивање максималне дозе КС која би била безбедно коришћена у циљу минимизирања ризика појаве КИ АБИ приликом ПКИ, док би иста морала бити коригована за одређивање ризика приликом осталих интервентних процедура. Генерално, волумен примењеног КС не би требао да пређе двоструки ниво базалне ЈГФ у ml, односно примена КС у волумену  $>350 ml$  или  $>4 ml/kg$  је повезана са повишеним ризиком од настанка ове компликације (183-185,176).

Већина студија извештава о већем волумену примењеног КС код пацијената који су развили КИ АБИ, а већина мултиваријантних анализа показује да је волумен КС независни предиктор развоја исте (186,148). Ово значи да се за пацијенте са значајном ХБИ може планирати безбедна примена 30ml КС за дијагностичке, односно 100ml за интервентне ПКИ. Поновљена и вишеструка примена контрастног медијума, нарочито унутар 72 часа, апосебно унутар 24 часа код пацијената који су прележали АИМ, представља додатни ризика за развој КН (187,3). Иако није дефинисан период када се безбедно може поново применити КС, већина аутора се слаже да минимално треба сачекати 10 дана под условом да предходно није дошло да развоја КН (188).

### 3.3.4. Начин примене контрастног средства

Бројне студије недвосмислено указују на већи ризик од настанка КИ АБИ приликом интраартеријске администрације КС у односу на и.в. пут примене, а што може бити узроковано различитим факторима (189,142). Популација пацијената која се подвргава и.а. коронарним процедурама углавном има више узапредовалу васкуларну болест и већи степен хемодинамске нестабилности у односу на ону која се подвргава КТ (190). Већи волумен КС се користи током коронарне ангиографије, нарочито у случају интервенисања током процедуре (191). Место аплицирања КС такође, одређује иницијално оптерећење КС, те је доказана већа стопа учесталости КИ АБИ приликом аортографија када се КС аплицира проксималније реналним артеријама (192,193). Такође, концентрација КС у реналним артеријама је значајно већа након и.а. у односу на и.в. примену с обзиром да дилуција приликом и.в. примене може имати протективни ефекат (194,195). Осим наведеног, селективна коронарографија носи и јатрогене ризике као што су микроемболизације реналног паренхима настале из оштећених плакова приликом процедуре што може допринети развоју АБИ (196,192). Остале потенцијалне компликације коронарографских процедура укључују између осталог и аритмије, хеморагију, АИМ или аортну дисекцију а који последично узрокују хипотензију и реналну хипоперфузију што доприноси развоју постпроцедуралне АБИ која може бити погрешно дефинисана као КИ АБИ (197). Овакви фактори се морају размотрити пажљиво приликом дефинисања јер значајно утичу на инциденцу пријављене КИ. Инцидент такође значајно варира зависно од популације испитиваних пацијената, природе процедуре, те дефинисања КИ АБИ. Такође, трансрадијални приступ у односу на трансфеморални приликом ПКИ током АКС, а посебно код пацијента са тзв. *Mechran-овим* скором  $>10$ , *Killip* класом  $\frac{3}{4}$  и ЈГФ  $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  повезан је са снижењем инциденце КИ АБИ од 23% (198).

### 3.3.5. Нејединизована контрастна средства

#### 3.3.5.1. Гадолинијумски контрастни агенси

Историјски посматрано, гадолинијумски агенси су широко коришћени код пацијената са високим ризиком од појаве КИ АБИ у циљу минимизирања употребе јодних КС. Међутим, ова стратегија је напуштена с обзиром на препознавање појаве нефрогене системске фиброзе - процеса прогресивне фиброзе коже, зглобова и унутрашњих органа а који се јавља код пацијената са ХБИ након примене овог контрастног средства, те је примена контраиндикована код пацијената са ЈГФ  $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (199).

#### 3.3.5.2. Угљен диоксид

Угљен диоксид ( $\text{CO}_2$ ) је не-нефротоксични контрастни агенс који може заменити једна КС у већини ангиографских процедура. Класичан став је да  $\text{CO}_2$  не треба бити коришћен у артеријама изнад дијафрагме да би се превенирао  $\text{CO}_2$  рефлукс у церебралну васкулатуру или спиналне артерије што може резултирати конвулзијама, можданим ударом или парализом а што представља значајан лимитирајући фактор за ширу примену овог КС у клиничкој пракси. Ипак, када се правилно примењује,  $\text{CO}_2$  ангиографија и венографија представљају ефикасне дијагностичке методе без ризика од развоја КИ АБИ (200).



## 4. ПРОФИЛАКСА КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ

### 4.1. Волумна експанзија

Волумна експанзија изазива повећање интраваскуларног волумена са порастом јачине бубрежног протока плазме (ЈББП) и диурезе што доводи до редукције временског контакта КС са реналним тубуларним ћелијама, дилуира КС, супримира ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) осовину и ослобађање антидиуретског хормона (ADH) а што доводи до индукције реналне вазодилатације (201,135,189).

Иако се у званичним водичима не препоручује перорална хидрација с обзиром да је бројним РКС показано преимућство парентералне хидрације, постоје и студије које указују на профилактичку ефикасност пероралне хидрације мада су исте рађене са малим бројем испитаника и у групама са почетним стадијумима ХБИ (202,203)

#### 4.1.1. Изотони физиолошки раствор

Интравенска хидрација изотоним физиолошким раствором (ФР)(0,9% NaCl)представља основу превенције КИ АБИ (204,205). Примена је безбедна, пропраћена са минимално нежељених ефеката а исти је широко доступан и јефтин. Рандомизоване студије указују на његову ефикасност у превенцији ове компликације при чему је генерални став (иако се исти рутински и широко примењује у свим ризичним категоријама) да га треба примењивати код пацијената са ЛФ  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (177). Бројне студије су показале ефикасност и преимућство примене изотоног ФР у циљу превенције КИ АБИ. *Mueller u cap.* су у проспективној рандомизованој, контролисаној студији са 1620 пацијената доказали супериорност примене изотоног (0,9%) у односу на хипотони (0,45%) ФР (а који је комбинован са 5% глукозом) у редукцији стопе КИ АБИ (206). Иста студија је указала на нарочити бенефит овакве протекције у популацијама женске поли, дијабетесних пацијената, оних који су примили КС у волумену већем од 250ml као и код пацијената који су били подвргнути ургентним интервенцијама. Неколико студија које су компарирале примену изотоног ФР са 5% глукозом су указале на статистички значајно преимућство примене истога. Такође је доказана и супериорност примене и.в. у односу на оралну хидрацију, те препроцедуралне у односу на постпроцедуралну примену ФР (207,208,205). Упркос општеприхваћеном консензусу о превентивној примени хидрације ФР, јединствени препоручени режим примене истога није установљен. Генерално, ранија и дужа примена истога се показала као ефикаснија у клиничкој пракси. Препоручује се администрација најмање 500 ml флуида током 3 сата пре процедуре уз наставак исте количине током 6 до 8 часова након процедуре (209). *American College of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media* препоручује примену инфузионе стопе од 100 ml/h током 6-12 сати пре и 4-12 сати након ангиографске процедуре (210). Европско удружење за кардиологију (*ESC/EACTS*) препоручује стопу примене изотоног ФР од 1-1.5 ml/kg/h током 12 сати пре и током 24 сата након коронарографске процедуре (211).

Краћи протокол истог удружења који предлаже примену изотоног ФР 1-3 сата пре и 6 сати након процедуре много је практичнији како за амбулантне, тако и за ургентне процедуре (212). Оно што је евидентно је да интензивна хидрација комбинована са форсираном диуретском терапијом омогућава повећање диурезе а самим тим и бржу дилуцију и елиминацију КС (213).

С обзиром да сва количина примењеног ФР не перзистира у интраваскуларном простору, за наведени степен диурезе рационална стопа примене и.в. флуида је 1,0-1,5 ml/kg/h током 3-12 сати пре и 6-12 сати након излагања КС (187). Међутим, код пацијената са срчаном као и тешком бубрежном инсуфицијенцијом, на основу клиничког налаза неопходно је индивидуално размотрити потребу о неопходности примене КС, волумену као и времену трајања парентералне хидрације.

Ефекти различитих протокола хидрације на инциденцу КИАБИ су компарирани у бројним студијама при чему у резултатима две студије које евалуирале утицај начина примене ФР-болусна и.в. инфузија изотоног ФР (250-300 ml) непосредно пре или током срчане катетеризације компарирана са спором и.в. хидрацијом током 12 часова пре процедуре, није утврђена значајна разлика у стопи КН (213,214). Међутим, ови резултати су били лимитирани малим бројем испитаника (39 и 37 пацијената) и ниском инциденцом појаве ове компликације. Две додатне студије које су компарирале примену оралне хидрације са спором и.в. хидрацијом (12 часова пре и након контрастне процедуре) евидентирале су контрадикторне резултате.

*Taylor u cap.* у студији са 36 пацијената нису пронашли значајну разлику, при чема треба нагласити да је група са оралним уносом имала и додатну и.в. хидрацију током 6 часова (215). *Trivedi u cap.* у студији која је обухватила 53 пацијента евидентирали су значајну инфериорност пероралне хидрације у односу на и.в. протокол (34,6% vs. 3,7%;  $p = 0,005$ ) код пацијената са нормалном бубрежном функцијом приликом срчане катетеризације, а што је потврђено и резултатима других студија (205). Оно што је интригантно је да је инциденца КИАБИ у групи пацијената са пероралном профилаксом била много већа него што је очекивана за ту популацију.

Студије које су компарирале ефекат форсиране диурезе (фуросемид и /или манитол) са хидрацијом показале су конфликтне резултате. Тако су *Solomon u cap.* у својој студији показали да примена форсиране хидрације ФР уз манитол и фуросемид није супериорнија у односу на волумну експанзију са ФР (216). Рандомизована *PRINCE (Prevention of Radio-contrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation)* студија која је обухватила 98 пацијената, указала је на умерени бенефит примене форсиране диурезе (150ml/h) на редукцију појаве КИАБИ, али се поставља оправдано питање настанка ризика интраваскуларне волумне деплеције која накнадно може довести и до развоја АБИ (217). У малој студији *Weinstein-a u cap.* која рађена на 18 пацијената примена и.в. хидрације са диуретиком пре експозиције КС била је повезана са погоршањем ЈГФ (218). *Dussol u cap.* у студији са 312 пацијената са ХБИ нису доказали бенефит додатне примене фуросемида стандардној и.в. хидрацији на смањење КИАБИ (219). Концепт форсиране диурезе у циљу снижења стопе КН код пацијената са ХБИ је довео до развоја тзв. *Renal Guard® system-a (PLC Systems Inc, Franklin, MA)* који је дизајниран тако да омогућава мерење диурезе те идентичну хидрацију са ФР.

Рандомизована *MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Therapy Compared to Standard Overnight Hydration in the Prevention of Contrast Induced Nephropathy)* студија са 115 пацијената показала је бенефит примене контролисане форсиране диурезе код пацијената са ХБИ са ЈГФ  $\leq 60 \text{ml/min/1,73m}^2$  (220). Овакав закључак је потврђен у надовезаној *REMEDIALII (Rena Insufficiency Following Contrast Media Administration II Trial)* студији која је обухватила 270 пацијената са узнапредовалом ХБИ са ЈГФ  $\leq 30 \text{ml/min/1,73m}^2$  (221).

Слични резултати су показани и у *POSEIDON* студији где је компарирано волумно оптерећење сходно енд-дијастолном притиску леве коморе, односно у студији *Qian-a u cap.* где је мерен централни венски притисак у десној предкомори у циљу оптимизованог високоволумног оптерећења (222,223).

Упркос наведеним контроверзама и бенифитима форсиране и.в. хидрације, оно што је евидентно је да примену пролонгираног протокола хидрације (6 или 12 часова) у клиничким условима често није могуће спровести с обзиром на велики број амбулантних процедура односно на значајан број пацијената који се подвргавају хитним инвазивним контрастним процедурама. На крају, треба поменути и резултате *A MAastricht tContrast-Induced Nephropathy Guideline (AMACING)* студије публиковане током 2018.г. која је обухватила 660 пацијената у 3. стадијуму ХБИ при чему није показан бенефит примене профилактичке терапије ФР на редукацију КН приликом примене КС у овој популацији пацијената односно указала је на превасходни и круцијални значај дозиране администрације КС у елективним дијагностичким процедурама у односу на примену профилактичних протокола у популацији пацијената са ХБИ  $\geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (139).

#### 4.1.2. Натријум бикарбонат

Интравенска примена натријум бикарбоната је такође широко прихваћена у превенцији развоја КИ АБИ иако новије студије показују контроверзне резултате. Теоријски, протективни ефекат бикарбоната је последица смањења ацидификације како урина, тако и реналне медуле што би могло редуковати оштећење слободним радикалима (135,190). Такође, примена бикарбоната има и већину ефеката који се остварују хидрацијом ФР, уз додатно снижење интратубулског вискозитета с обзиром на мању тубулску рапсорпцију натријума у односу на изотони ФР. Комерцијално доступан облик 1,4% натријум бикарбоната са концентрацијом од 167 mEq/l, приближно по особинама одговара експериментално примењиваном раствору од 154 mEq/l, тако да је исти нашао широку примену у волумној експанзији. Већина контроверзи из поља и.в. хидрације потиче из компарације преимућства ефекта примене 0,9% ФР или 1,4 % натријум бикарбоната. Током 2004.г. *Merten u cap.* су публиковали резултате прве РКС (119 пацијената којима је учињена селективна коронарна ангиографија, КТангиографија или тзв. *TIPS* процедура) у којој је компарирани ефекат примене парентералног натријум бикарбоната (154 mEq/Ly 5 % декстрози и води; 3 ml/kg/h током 1 часа препроцедурално и 1 ml/kg/h током 6 часова након процедуре) са применом сличног волумена ФР (224).

Резултати ове студије су указали на преимућство хидрације натријум бикарбонатом (1,7% vs. 13,6%) уз ограду да је примењена схема ФР била неуобичајена с обзиром да је већина каснијих студија практиковала пре- и пост-хидрацију са ФР током периода до 12 часова. У даљем току су објављене бројне студије које су компарирале примену ова два протокола а које су показале различите резултате у смислу преимућства једнога од њих, тако да су током 2007. *Ozkan u cap.* у проспективној ПКС са 264 пацијента подвргнутим кардиоваскуларним процедурама доказали преимућство примене натријум бикарбоната у односу на ФР (225). Слични резултати су показани у још три студије (226-228). Такође, РКС која је компарирала једночасовну прехидрацију са 250 ml 1.4 % натријум бикарбоната са 4–12 часовном пре- и постхидрацијом са 1000 ml изотоног ФР утврдила је нешто нижу инциденцу КИАБИ у групи са бикарбонатима (3,3 % vs. 3,7 %) (229).

Супротно, *Maioli*, као и *Brar sa cap.* у две одвојене студије публиковане током 2008.г. као и *Vasheghani-Farahani u cap.* у студији публикованој 2010.г., нису доказали статистички значајну разлику приликом компарације ова два протокола (230-232). Ретроспективна анализа учињена од стране *From-a u cap.* која је обухватила 7977 пацијената сугерише пак на пораст појаве КИАБИ након администрације натријум бикарбоната (233). Упркос многим ограничењима ове студије, укључујући мали број пацијената који је третиран натријум бикарбонатом (489 од 7977 пацијената), иста је указала на потребу за рандомизованим и контролисаним студијама.

Студије новијег датума указују да нема разлике у ефекту у зависности од примењеног протокола (234). Такође, постоје и студије које су указао на преимућство комбиноване примене бикарбоната и ФР у односу на изоловану примену ФР (235-237).

## 4.2. Антиоксиданси

### 4.2.1. N– Acetyl Cysteine

Највише проучаван од свих профилактичких стратегија иако нефропротективни механизам још увек није најјаснији. NAC је антиоксиданс и дериват аминокиселине цистеина. Наексперименталним анималним моделима је доказано да смањује ренално оштећење од исхемијских и токсичних ефеката при чему потенцијални профилактички механизам укључује антиоксидативни и вазодилатативни ефекат преко уклањања слободних кисеоничних радикала и поспешивања ефекта азотног оксидула као прекурсора глутатиона који је такође антиоксиданс (238-240).

Током 2000.г., *Tepeh и сар.* објавили су прву студију са испитивањем примене NAC у превенцији КИАБИ у хуманој популацији (241). У овој проспективној РКС са 83 пацијента који су били подвргнути КТ са и.в. применом контраста, пацијенти који су примали стандардну и.в. хидрацију са изотоним ФР били су рандомизовани у групе са плацебом и NAC примењеним у дози од 2x600 mg орално током 2 дана, са одпочивањем примене дан уочи процедуре. КИАБИ (пораств с-креатинина  $>0.5\text{mg/dl}$ ) је дијагностикована у 2% у NAC групи у односу на 21% у контролној групи ( $p<0,01$ ). Након ове иницијалне, бројне наредне студије су показале различите резултате у смислу ефикасности профилактичке примене овог средства (242,243). Током 2006.г. *Marenzi и сар.* су први указали на дозно зависни ефекат примене NAC (244). Укупно 354 пацијента са акутним инфарктом миокарда који су били подвргнути коронарној ангиографији и ангиопластици, били су рандомизовани у плацебо, групу са стандардном дозом (600 mg) и групу са дуплом дозом (1200 mg) NAC. Исти је администриран као и.в. болус пре и после процедуре а онда орално током 2 дана након процедуре. Резултати су указали да је ризик за развој КН редукован за 54,5% у групи са стандардном, те за чак 75,8% у групи са двоструком дозом NAC. Овај дозно зависни феномен није био показан у предходним студијама те потребује потврду у великим проспективним студијама. Анализом медицинске литературе објављене током 2008.г. *Fishbane и сар.* су пронашли више од 20 објављених студија које су процењивале примену NAC у превенцији настанка КН при чему су пронашли да су студије са негативним резултатима бројније те да је већина студија била са малом снагом валидности (245). *REMEDIAL (Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration)* студија је показала инфериорност изоловане примене NAC у односу на његову комбиновану примену са натријум бикарбонатом (226).

Од 22 студије (2918 испитаника) које су компарирале ефекат NAC са плацебом, 11 је указало на предност примене NAC у смислу профилаксе КН, а 13 у смислу редукције нивоа пораста с-креатинина (5 су биле статистички значајне) (246-267). Иако је од 12 анализираних 9 мета-анализа показало бенефит примене NAC, већина од њих је указала на значајну хетерогеност што је довело до неконклузивности резултата (268-279). Ова хетерогеност се огледала у различитости примењеног КС, дефинисању критеријума КИАБИ, селекцији пацијената (недокументоване разлике у коморбидитету), коинтервенцијама, примењеним дозама и начину примене NAC, као и типу КС и процедура (хитна или елективна).

Резултати три мета анализе објављене током 2015. и 2016. г. указују на различит степен бенефита приликом примене *NAC* (280-282). *Subramaniam и сар.* су 2016. г. у анализи 103 клиничке студије са применом *NAC* (од тога 54 РКС) известили постојање преимућства над простом и.в. хидрацијом ФР само два терапијска протокола са *NAC*-ФР са високим дозама *NAC* код НОКС, односно *NAC* са ФР и статинима (236). Додатно питање које се односи на примену *NAC* и ренопротективни ефекат односи се на могућност редукције вредности с-креатинина без утицаја на бубрежну функцију. *Hoffmann и сар.* су у студији са *NAC* код 50 здравих добровољаца који нису примали КС доказали статистички значајно снижење с-креатинина које је последично повећало ЈГФ. Супротно томе, ниво сЦисЦ није се променио. Суштински, магнитуда ове промене је била ниска, при чему је *NAC* узроковао главно снижење с-креатинина током 4 часа у опсегу  $0,85 \pm 0,14 \text{ mg/dL}$  до  $0,82 \pm 0,13 \text{ mg/dL}$  ( $p < 0,05$ ) (283). *Poletti и сар.* рандомизовали су пацијенте са ХБИ који су примали контраст за КТ у групе са плацебом и *NAC*. Када је КИ АБИ била дефинисана на основу промена у с-креатинину, утврђено је статистички значајно снижење појаве исте у групи са *NAC*; међутим, када је дефинисана на основу нивоа сЦисЦ, није било статистички значајне разлике (284). Независно од ефекта на протекцију од КН, *NAC* највероватније има и кардиопротективни ефекат, а што је базирано на закључцима (некада и контроверзним) студија спроведеним углавном из области интервентне кардиологије.

Чињеница је да је због релативно ниског ризичног профила, високе толерабилности, ниске цене и потенцијалног кардиопротективног ефекта *NAC* у широкој клиничкој употреби. Најчешће се примењује у дози од 600 до 1200 *mg*, орално, два пута дневно, на дан пре и на сам дан контрастне процедуре. Интравенски режими примене су такође широко употребљивани (150 *mg/kg* у 500 *ml* ФР током 30 минута пре и 50 *mg/kg* у 500 *ml* ФР током 4 часа након администрације контраста), мада је било пријављених случајева анафилактоидних реакција (285,244). Већина студија које су компарирале ефекат *NAC* зависно од дозе (2x600 или 2x1200 *mg*) или начина примене (перорално или и.в.) нису указале на статистичку значајну разлику. Такође, *PRESERVE (Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography)* студија која је обухватила 8680 пацијената код којих је компарирала примену *NAC* са плацебом, односно натријум бикарбоната са ФР није показала супериорност примене *NAC* у односу на плацебо у смислу снижења нежењених ефеката као што су смртни исход, потреба за дијализним лечењем, прогресија у ХБИ, те развој КИАБИ (286). Комбинована примена *NAC* са бикарбонатима се показала као корисна у превентиви КИАБИ што је потврђено у 7 студија објављених у периоду 2007-2013. г., при чему су компарирани ефекти различитих примењиваних протокола (*NAC* и бикарбонати; *NAC* и ФР; *Renal Guard* (фуросемид, ФР и *NAC*); само ФР; само бикарбонати) при чему су резултати били контроверзни (287-290,221,226,230). Мета анализа 16 РКС са 4,432 пацијента учињена 2016. г. од стране *Zhao-a и сар.* није показало преимућство комбиноване примене ова два профилактичка протокола (291).

Штавише, студија *Weisbord-a и сар.* из 2018. г. која је обухватила 5177 пацијената са ризиком од настанка КИ-АБИ није показала преимућство примене *NAC* у односу на плацебо, односно супериорност примене ФР или парентералних бикарбоната (292).

Упркос недовољним доказима о његовој ефикасности, *NAC* је у широкој употреби у профилакси КИ-АБИ укључујући и 2Д ниво препорука од стране *KDIGO* (179) .

#### 4.2.2. Витамин Ц (Аскорбинска киселина)

Позитиван ефекат примене витамина Ц као антиоксиданса на опоравак лезија бубрега приликом исхемијско-реперфузионих оштећења, цисплатином и аминокликозидима индукованим лезијама је доказан на експерименталним анималним моделима (293,294).

У складу са тим је спроведена велика двоструко слепа РКС која је обухватила 231 пацијента која је евалуирала утицај витамина Ц (3,0 г вече пре контрастне процедуре и 2,0 грама у две дозе на дан процедуре), на профилаксу КИАБИ приликом коронарографије и показала беневит примене истога (295). Мета анализа 9 РКС указује на беневит на редукуцију КН од 33% приликом примене витамина Ц. (296) У другој пак метанализи, није показана ефикасност примене истога у превентиви КН (297). Слични закључци су изведени и из *REMEDIAL* студије (обухватила 326 пацијената) као и мање студије спроведене од стране *Boscheri-a u cap.* (298,226)

#### 4.3. Статини

Генерално, пацијенти са каридоваскуларним обољењима (КВО) који се подвргавају контрастним процедурама имају већи степен атеросклерозе те захтевају редовну примену статина. Показано је да пацијенти који наставе редовну примену истих приликом инвазивних контрастних процедура имају нижу стопу КИ АБИ (299,300). Статини су у свим обсервационим или РКС показали протективни ефекат од настанка КИ АБИ, а што може бити последица више механизма укључујући инхибицију преузимања контраста у реналне тубулске ћелије, атенуацију ендотелне дисфункције и оксидативног стреса, антиинфламацију, антипролиферацију мезангијалних ћелија и протекцију подоцита (301). Током 2012.г. *Li u cap.* су урадили мета-анализу у циљу процене ефекта краткотрајне примене високих доза статина у превенцији КИ АБИ а која је обухватила 7 студија на 1,399 пацијената којом су евидентирали беневит на превенцију КИ АБИ али не и Д-АБИ (302). *PRATO-ACS (Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome)* студија је у групи од рандомизованих 504 пацијента са АИМ без СТ елевације (*NSTEMI*) који нису предходно користили статине, а који су примали *Rosuvastatin 40mg* на пријему, а потом *20mg* дневно (при чему пацијенти из контролне групе нису добијали статине током хоспитализације), закључила да група пацијената са примењеним статинима има значајно нижи степен КИ-АБИ (6.7% vs. 15.1%;  $p < 0.003$ ) као иснижење стопе морталитета током 30 дана, потребу за дијализом, АИМ, цереброваскуларни инсулт, развој перзистентне ХБИ (3,6% vs. 7,9%,  $p < 0,036$ ) као и позитиван тренд редукуције морталитета због АИМ током 6 месеци (3,6% vs. 7,2%,  $p < 0.07$ ) (303). Сличне беневите примене истог лека су показали и *Han u cap.* у студији са 2,998 пацијената са дијабетес мелитусом и ХБИ у превенцији КИ АБИ (304).

Међутим, резултати проспективне, рандомизоване, двоструко-слепе студије која је обухватила 247 пацијената са ХБИ (ЈГФ  $\leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  или с-креатинин  $> 1.1 \text{ mg/dL}$ ) којима је спроведена коронарна ангиографија у којој је поређен ефекат плацеба са перипроцедуралном применом *160 mg Simvastatin-a*, није показала значајну разлику у порасту с-креатинина 48 сати након интервенције, стопи настале КИ-АБИ, као и клиничког исхода након 6 месеци (305). Такође, раније студија са применом високих перипроцедуралних доза *Atorvastatin-a (80mg)* није показала примућство примене истога у смислу редукуције КН (306).

#### 4.4. Вазодилататори

##### 4.4.1. Допамин/Фенолдопам

Бенефит вазодилаторног ефекта примене тзв. “реналних доза” допамина ( $1-5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) на повећање бубрежне перфузије је показана у 4 РКС које су евалуирале пацијенте са нормалном и сниженом бубрежном функцијом (307-310). Упркос различитом дефинисаним критеријумима за утврђивање КИАБИ, ниједна од њих није показала бенефит примене допамина.

Ефекат примене фенолдопама, допамин-1 рецептор агониста са вазодилаторним потенцијалом је такође интензивно проучаван. Потенцијални бенефит је потпомогнут и чињеницом да се не метаболише преко цитохром *p-450* система тако да је безбедан за примену и у хепатичкој лезији. Три рандомизоване студије (416 испитаника) су компарирале примену фенолдопама и плацеба (311-313). Резултати једне од њих су фаворизовали примену фенолдопама, иако без статистичке значајности (311). Резултати других студија нису показали супериорност примене истога укључујући и *CONTRAST* студију која је рандомизовала 315 пацијената који су примали хипотони ФР (са или без *NAC*) и компарирали примену фенолдопама са плацебом (314,312). Накнадне РКС које су компарирале ефекат примене фенолдопама са *NAC* такође нису утврдиле супериорност примене истога (315,316). Иако су критичке анализе ових студија указале да је овакав резултат вероватно последица недовољно адекватних доза ових лекова за изазивање вазодилаторног ефекта, значајни нежељени ефекти приликом примене истих (допамин-аритмије, фенолдопам-системска хипотензија), као и тешкоће оптималне и.в. администрације лимитирају будуће студије (317).

##### 4.4.2. Теофилин

Студије спроведене са теофилином показале су конфликтне резултате. Девет од њих које су обухватиле 601 пацијента, поредиле су примену теофилина или аминофилина са контролном групом без активне профилаксе (318-325,310). Три од пет су фаворизовале примену теофилина од чега једна статистички значајно. Шест од 8 студија су указале на супериорност примене теофилина/аминофилина, од чега су две биле са статистички значајном разликом. Метаанализе су пак идентификовале значајну хетерогеност у овим студијама у смислу различитости инклузионих критеријума, примењених доза, методе администрације лека, временског периода истога, примењених протокола хидрације и типа контрастног средства (326). Неколико студија је поредило инциденцу нежељених ефеката која је била висока приликом примене ових агенаса.

##### 4.4.3. Ангиотензин конвертујући ензим инхибитори(*ACE-i*)/Ангиотензин2 блокатори(*ARB*)

*ACE-i* су доказани у превенцији и лечењу срчане слабости, хипертензије и дијабетесне нефропатије. Бенефит очувања ЈГФ је посредован делимично редуцијом интрагломеруланог притиска због дилатације еферентне артериоле. Овај механизам, међутим може бити супримиран током акутне лезије, укључујући и примену КС који доводе до пораста интрагломерулског притиска, тако да пређашње студије нису указивале на бенефит примене истих, односно препоручивале су њихову транзиторну перипроцедуралну обуставу (327,328).

Међутим, студије новијег датума као што је *CAPTAIN (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization)* која је рандомизовала 208 пацијената са ХБИ (с-креатинин 1,7 mg/dl током 3 месеца или 1,5 mg/dl током 1 седмице пре коронарографије) који су користили *RAAS(ACEi 72.1% vs ARB 27.9%)* показују протективни ефекат примене истих(329). Ови резултати, комбиновани са резултатима ХБИ студија сугеришу да *RAAS* инхибиција има хронични бенефит те би било логично наставити примену *ACE-i* односно *ARB* пре коронарографије код ризичних пацијената за развој КИ АБИ (330,331).

#### 4.4.4. Калцијумски антагонисти/остали агенси

Три мале студије које су компарирале примену калцијумских антагониста и плацеба (укупно 240 испитаника) код пацијената са нормалном бубрежном функцијом нису показале значајан бенефит примене истих (332-334). Једна мала рандомизована студија је показала бенефит очувања ЈГФ приликом примене *nitrendipin-a* који је примењиван почев од 1 дана пре и до 2 дана након контрастне администрације(335). Иако је пилот студија која је обухватила 130 пацијента са ХБИ показала је потенцијални бенефит примене *простагландина E18*, студије са *мисопролом*, аналогом *простагландина E1* није потврдила исти (336,337)

Више студија је анализирано ефекте различитих антиоксиданаса –*nebivolol-a*, *пробукола* (2 студије), *пентоксифилина* (3 студије), *натријум-2 меркаптоетансулфоната (MESNA)*, као и *цинка* (338-342). Исти закључци се могу применити и на атријалним натриуретским пептидом, *L-аргинином*, као и антагонистима *ендотелина*, при чему су поједине указале и на погоршање ЈГФ приликом њихове примене (343-350).

*Putzu и сар.* су у мета-анализи 4 рандомизоване студије (698 пацијената) публикованој 2017.г. указали и на позитиван профилактички клинички ефекат примене *фуросемида* на редукцију настанка КИ АБИ (351). Слични резултати су показани и код једине студије са *ацетазоламидом*, док примена *манитола* чак изазива и погоршање КИ АБИ (352).

#### 4.5. Обустављање нефротоксичних медикамената

Приликом спровођења селективних процедура, потребно је по могућству обуставити све нефротоксичне агенсе пре примене КС. Посебно неки медикаменти, као што су *NSAID* и диуретици *Хенлејеве петље* требају се обуставити најмање 24-48 сати пре контрастне процедуре. Међутим то није увек могуће у клиничкој пракси. Код пацијената са тешким едемом плућа или пак у случајевима хитне интервентне процедуре, нпр., није могуће обуставити примену ових медикамената довољно дуго да би се превенирала КИ АБИ, односно некада је неопходно исте симултано примењивати са КС. Међутим, ако постоји могућност, препорука је да исте треба обуставити најкасније 24 часа пре процедуре и не примењивати их најмање 48 часова након контрастног снимања (353).



## 4.6. Екстракорпорално уклањање контраста

### 4.6.1. Профилактичке хемодијализе

Хемодијализа ефикасно уклања КС те је дуго сматрано да може имати значајну улогу у профилакси КИАБИ (354-356). Међутим, упркос уклањању значајне количине контрастног медија из циркулације хемодијализном процедуром обављеном непосредно након контрастне администрације, примена исте је неефективна у смислу редуковања инциденце КН (185,155). Резултати две од четири мале РКС код пацијената са ХБИ нису показали бенефит примене хемодијализних процедура, док је трећа, која је обухватила 113 испитаникачак показала погоршање бубрежне функције које је захтевало и додатне дијализне процедуре (357-360). Ово је највероватније последица чињенице да се контрастом индукована бубрежна лезија развија рапидно након примене КС, а с обзиром да хемодијализа редукује интраваскуларни волуменова процедура сама може бити нефротоксична због активације инфламаторне каскаде.

### 4.6.2. Хемофилтрација

Хемофилтрација(ХФ), за разлику од хемодијализе јесте вид континуиране методе замене бубрежне функције током које нема значајнијих промена у интраваскуларном волумену. *Marenzi и сар.* су пратили утицај ХФ на редукацију стопе КИ АБИ у две рандомизоване студије. Једна од њих је укључила 114 пацијената рандомизованих у две групе- једну која је примала и.в. хидрацију са ФР и другуу којој је рађена ХФ у трајању 4-8 часова препроцедурално и 18-24 часа након процедуре. Инциденца КИ-АБИ у групи са ХФ је редукована са 50% на 5%, интрахоспитални морталитет са 14% на 2% и једногодишњи морталитет са 30% на 10%(361). Сличне резултате су показани у другој студији применом ХФ 6 сати пре и 12-18 сати након контрастне експозиције у групи високоризичних пацијената (с- креатинин 3,0-4,0mg/dl, ЈГФ 15-20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (362).

Упркос оваквим охрабрујућим резултатима, ХФ је скупа метода која се углавном спроводи у јединицама интензивне неге а која са собом носи и одређене озбиљне ризике а због чега није прихваћена у рутинској профилакси КН. Упркос наведеном, ова метода може бити ефикасна у високоризичним популацијама ових пацијената, при чему је фармакоекономска анализа указала да ХФ може бити исплатива код пацијената са базалним с-креатинином вишим од 265  $\mu\text{mol/l}$  (363).

### 4.6.3. Пацијенти на хемодијализи

За пацијенте на хроничном хемодијализном програму лечења а који се подвргавају контрастним снимањима не постоји посебна профилакса пре снимања. Међутим, волумна експанзија и повећање серумске осмоларности након примене КС могу захтевати ранију хемодијализну процедуру сходно индивидуализованој процени.

## 5. ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ

Резултати ефикасности различитих профилактских протокола за спречавање КИ АБИ могу се свести на закључке последњих неколико метанализа до сада учињених РКС. Током 2016.г. публикована је метанализа 150 студија са укљученим 31631 пацијентом, која је поредила ефикасност 12 различитих протокола превенције КН и показала супериорност само протокола са применом хидрације уз високе дозе статина са или без *NAC*(364). Исте године је објављен чланак који је сумарно анализирао две последње велике метанализе које су компарирале примену различитих КС и превентивних процедура и њихов утицај на развој КИ АБИ (365). Прва од њих је обухватила 29 РКС и 10 обсервационих студија објављених од 1988. до 2015.г. Друга је за исти временски период укључила 163 РКС и 23 обсервационе студије (366,367).

Сумарно су изведени следећи закључци:

- Нема разлике у ризику од настанка КИ АБИ код примене различитих типова НОКС (низак ниво доказа)
- Примена ИОКС носи благо мањи ризик од развоја КИ АБИ у односу на НОКС, који, иако је статистички значајан, клинички највероватније није значајан (умерен ниво доказа)
- Ризик од развоја КИ АБИ је сличан код примене НОКС и ИОКС код и.в. (низак ниво доказа) или и.а. (умерен ниво доказа) начина примене
- У превенцији КИ АБИ, статистички значајан и потенцијално клинички важан бенефит је доказано за само три интервенционе процедуре:
  - примена *NAC* са ФР је супериорнија у односу на изоловану примену ФР (сам или са плацебом) када се користе НОКС (умерен ниво доказа).
  - примена ниских доза *NAC* ( $\leq 1200$  мг/дневно) са ФР је супериорна у односу на и.в. примену ФР (сам или са плацебом) (низак ниво доказа).
  - примена статина уз *NAC* и ФР (или бикарбонат) је супериорнија у односу на примену *NAC* са ФР (или бикарбонат) код и.а. примене КС (низак ниво доказа).
- Оно што је заједничко за ове метанализе је да су докази инсуфицијентни да одреде примарни исход код примене различитих НОКС, те утицај различитих индивидуалних фактора на развој КН (нпр. коморбидитети, базална ЈГФ, примењена доза КС, индивидуалне карактеристике пацијената). С друге стране суфицијентни докази о ефекту превентивних стратегија на редуцију КИ АБИ често су инсуфицијентни на детерминисање осталих исхода (нпр. КВО обољења, морталитет).

У складу са напред наведеним, може се закључити да је ризик од настанка КИ АБИ клинички значајан код пацијената са ЈГФ  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , међутим скорије препоруке указују да је тај степен вероватно прецењен те да ризик постоји код ЈГФ  $< 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (Канадски, Британски водичи, *KDIGO*), односно код ЈГФ  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (Европски водичи) (368-376,179). Широко и актуелно прихваћене препоруке струковних нефролошких удружења за профилаксу КИ АБИ се свode на оне предложене од стране *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* односно *A European Renal Best Practice (ERBP)* (179,376).

## 5.1. KDIGO препоруке

Контрастом изазвана акутна бубрежна инсуфицијенција

4.1: Дефинисати и одредити степен АБИ након давања интраваскуларног КС према препорукама 2.1.1–2.1.2. (без нивоа препоруке)

4.1.1: Код особа које развију промене у функцији бубрега након примене интраваскуларног КС, дефинисати КИАБИ као и друге могуће узроке АБИ. (без нивоа препоруке)

4.2.1: Проценити ризик настанка КИАБИ, односно утврдити евентуално преегзистенцијално оштећење бубрежне функције код свих пацијената код којих се разматра интраваскуларна (и.в. или и.а.) примена јодног КС. (без нивоа препоруке)

4.2.2: Размотрити алтернативне методе снимања код пацијената са повећаним ризиком за настанак КИАБИ. (без нивоа препоруке)

4.3.1: Користити најмању могућу дозу контрастног средства код пацијената који су у ризику од настанка КИАБИ. (без нивоа препоруке)

4.3.2: Препоручујемо употребу ИОКС или НОКС код пацијената са повећаним ризиком од настанка КИАБИ. (ниво препорука 1Б)

4.4.1: Препоручујемо и.в. волумну експанзију изотоничним раствором натријум-хлорида или натријум бикарбоната код пацијената са повећаним ризиком за КИАБИ (ниво препорука 1А)

4.4.2: Не препоручујемо употребу искључиво оралне хидрације код пацијената са повећаним ризиком од настанка КИАБИ. (ниво препорука 1Ц)

4.4.3: Предлажемо употребу оралног НАС заједно са и.в. изотоним кристалним растворима код пацијената са повећаним ризиком од настанка КИАБИ (ниво препорука 2Д)

4.4.4: Не препоручујемо примену теофилина у превенцији КИАБИ (ниво препорука 2Ц)

4.4.5: Не препоручујемо примену фенолдопама у превенцији КИАБИ (ниво препорука 1Б)

4.5.1: Не препоручујемо примену профилактичких интермитентних хемодијализа или хемофилтрација за уклањање КС код пацијената са повећаним ризиком настанка КИАБИ. (ниво препорука 2Ц).

Преузето из *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury WorkGroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:69–88. (179)*

## 5.2. ERBP препоруке

- 3.1.1 Препоручујемо да се КИ АБИ користи иста дефиниција и градирање као за АБИ (в. 1.1) (без нивоа препоруке)
- 3.1.2 Препоручујемо да се свима пацијентима којима се спроводи процедура која обухвата ризик од настанка КИАБИ одреди ниво с- креатинина (без нивоа препоруке)
- 3.1.3 Предлажемо да се код пацијената са високим ризиком од настанка КИ АБИ понови вредност с-креатинина 12 и 72 сата након примене КС (2Д)
- 3.1.4 Предлажемо да се код особа које развију промене у бубрежној функцији након примене интраваскуларних КС осим КИ АБИ размотре и остали могући узроци АБИ (без нивоа препоруке)
- 3.2.1 Препоручујемо да се процени и избалансира ризик од настанка КИ АБИ према користима давања контраста (без нивоа препоруке)
- 3.2.2 Препоручујемо да се размотре алтернативни методи снимања који не захтевају примену контраста код пацијената са повећаним ризиком за развој КИ АБИ, а који имају исту дијагностичку вредност (без нивоа препоруке)
- 3.4.1 Препоручујемо волумну експанзију изотоним раствором натријум-хлорида или натријум бикарбоната код пацијената са повећаним ризиком за настанак КИ АБИ (1А)
- 3.4.2 Предлажемо пероралну хидратацију, уз претпоставку да је обезбеђен адекватан унос течности и соли. (2Ц). Предлажемо парентералну (и.в.) хидратацију код пацијената са повећаним ризиком од настанка КИ АБИ а код којих се орални унос течности и соли сматра неугодним (2Ц)
- 3.4.3 Предлажемо употребу оралног *NAС* искључиво код пацијената код којих се спроводи и волумна експанзија (2Д). Не препоручујемо употребу оралног *NAС* као једине методе за превентиву КИ АБИ (1Д)
- 3.4.4 Не предлажемо употребу теофилина у профилакси КИ АБИ (2Ц)
- 3.4.5 Не препоручујемо употребу фенолдопама у профилакси КИ АБИ (1Б)
- 4.5.1 Не препоручујемо употребу профилактичких интермитентних хемодијализа (ИХД) или хемофилтрација (ХФ) само у сврху превенције КИ АБИ (1Ц)

Преузето из *Ad-hoc working group of ERBP. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2012 27(12):4263-72. (376)*

## 6. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

### 6.1 Хипотезе истраживања

На основу предходно изнетих података, у нашем испитивању смо поставили следеће радне хипотезе:

- Учесталост КИ АБИ је значајно већа у популацији пацијената у 3. стадијуму ХБИ у поређењу са пацијентима у 1. и 2. стадијуму ХБИ
- Учесталост КИ АБИ је значајно већа код пацијената са придруженим коморбидитетним факторима ризика за развој КИ АБИ
- Вредност *CRP*, *BNP*, холестерола, триглицерида и у крви значајно су више код пацијената са КИАБИ
- *uKIM 1* и цистатин Ц представљају сензитивније и специфичније маркере ране детекције КИ АБИ у односу на с-креатинин

### 6.2. Циљеви истраживања

У циљу провере дефинисаних хипотеза, поставили смо следеће циљеве истраживања:

- Анализирати социо-демографске карактеристике пацијената (пол, старост, индекс телесне масе, пушачки статус и присутност коморбидитетних стања - дијабетес мелитус, срчана инсуфицијенција, артеријска хипертензија, хиперлипидемија, нефротски синдром, цироза јетре, парапротеинемија) и утврдити повезаност са развојем КИАБИ
- Одредити ниво *KIM-1*, цистатина Ц, бета 2 микроглобулина и албумина у урину, као и серумске нивое цистатина Ц, креатинина, *CRP*, *BNP*, комплетне крвне слике, глукозе, холестерола, триглицерида, као и ЈГФ пре и након коронарне ангиографије
- Испитати утицај применеконтрастног снимања на степен ЈГФ
- Испитати утицај контрастног снимања на параметре тубулске функције
- Испитати утицај контрастног снимања на маркере инфламације и волуменног статуса
- Корелирати утицај применеразличитих КС (тип, волумен) на развој КИ АБИ
- Корелирати утицај примене различитих профилактичких протокола на спречавање развоја КИ АБИ и дефинисати најоптималније за будућу примену код пацијената којима ће се спроводити коронарна ангиографија у нашој установи
- Анализирати оправданост примене биомаркера раног оштећења бубрежне функције у циљу њихове прихватљивости као *screening* методе у дијагностиковању КИ АБИ и дефинисати најоптималнији алгоритам за детекцију исте код пацијената којима ће се спроводити коронарна ангиографија у нашој установи

### 6.3. Врста студије и популација која се истражује

Истраживање је реализовано по типу проспективне, опсервационе студије типа серије случајева у периоду новембар 2017.г.- мај 2019.г., а након добијене сагласности Етичког одбора Војномедицинске академије (ВМА). Истраживање је спроведено на 90 пацијената који су наведеном периоду хоспитално лечени у ВМА (у Кл. за ургентну интерну медицину са кардиологијом и Кл.за нефрологију) а којима је рађена коронарографија. Пацијенти су били изабрани по типу тзв. "згодног узорка", т.ј. укључени су они пацијенти којима је планирана коронарна ангиографија а испуњавали су критеријуме укључења и искључења, све до попуне наведеног броја потребног за анализу.

Код свих пацијената контрастна снимања су рађена са нејонским изоосмоларним (*Iodixanol*) или нискомолекуларним (*Ioheksol*, *Iopromid*) контрастним агенсима (волумен контраста до 350ml; ранг 100-350ml) у Институту за радиологију ВМА.

#### 6.4. Испитаници

Пре спроведеног контрастног снимања 90 пацијената са ХБИ је бити подељено у три групе од по 30 пацијената на основу вредности ЈГФ (*СКД-ЕПИ* формула):

1. група - пацијенти са ХБИ 1. стадијума: ЈГФ 90-100  $ml/min/1,73m^2$  и/или микроалбуминуријом, вредност *UACR* између 30 и 300  $mg/g$ .
2. група - пацијенти са ХБИ 2. стадијума: ЈГФ 60-90  $ml/min/1,73m^2$  и/или макроалбуминуријом вредност *UACR* већа од 300  $mg/g$ .
3. група - пацијенти са ХБИ 3. стадијума: ЈГФ 30-60  $ml/min/1,73m^2$  и/или протеинуријом (вредност протеинурије преко 500  $mg/24h$ ).

#### 6.5. Дефинисање контрастне нефропатије

КИ АБИ смо дефинисана као снижење ЈГФ за 10%, односно апсолутни – 0,5  $mg/dl$  (44  $\mu mol/l$ ) или релативни пораст вредности с-креатинина (>25%) 24-48 сати након процедуре, односно пораст у вредностима Цистатина Ц за 10% у односу на базални ниво 24 сата након контрастног снимања, односно пораст уринарног Цистатина Ц и или уринарног КИМ-1 изнад горњег опсега референтног нивоа 24 сата након контрастне процедуре. ЈГФ је одређивана *СКД-ЕПИ* формулом помоћу с-креатинина.

#### 6.6. Материјал и методе

У истраживање су били укључени пацијенти оба пола животне доби старији од 18 година са дијагностикованом хроничном бубрежном инсуфицијенцијом 1-3. стадијума (ЈГФ  $\geq 30ml/min/1,73m^2$  и  $< 100ml/min/1,73m^2$ ; микро-, макроалбуминурија или протеинурија  $> 500 mg/24h$ ) којима је рађена селективна коронарна ангиографија, а који су потписали формулар пристанка информисаног пацијента.

Пацијенти су били сами себи контрола (пре и после интервенције односно контрастног снимања) тако да у нашој студији није постојала посебна контролна група пацијената, односно формиране групе испитаника су биле међусобно компарирани с обзиром да смо као крајњи циљ испитивања поставили утврђивање и дефинисање најоптималнијег дијагностичког и профилактичког протокола КИ АБИ.

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања су били следећи: 1) ЈГФ  $< 30ml/min/1,73m^2$ , 2) ЈГФ  $> 100ml/min/1,73m^2$ , 3) лоше регулисана артеријска хипертензија уз неопходност корекције терапије, 4) трудноћа, 5) малигна болест осим парапротеинемije, 6) дијареални синдром или ексцесивно повраћање претходне две седмице уочи контрастног снимања, 7) претходно контрастно снимање у периоду краћем од 3 месеца, 8) планирање примене више од 350ml изо-или хипоосмоларног контрастног средства и 9) планирање примене хиперосмоларног контрастног средства, независно од примењене дозе.

Пацијенти су били третирани са три различита профилактичка протокола:

1. Изотони физиолошки раствор -0,9% *NaCl* а 500ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000ml.
2. Изотони физиолошки раствор -0,9% *NaCl* а 500ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000ml уз *N-Acetylcysteine* перорално (600 mg, два пута дневно током 2 дана- дан уочи и на сам дан снимања).
3. Изотони физиолошки раствор -0,9% *NaCl* а 500 ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000ml уз парентерални раствор бикарбоната- концентрација 154 mmol/l, 3 ml/kg/h- 1 сат пре и 1 ml/kg/h током 6 сати након контрастног снимања.

Селекција пацијената за примену различитих профилактичких протокола у свакој од дефинисане три групе испитаника је била по методи случајног избора

#### 6.7. Варијабле које су мерене у студији

Независне варијабле:

Пол, старост, телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе, пушачки статус, дијабетес мелитус, срчана инсуфицијенција, артеријска хипертензија, хиперлипидемија, нефротски синдром, цироза јетре, парапротеинемија (анамнестички, као и подаци добијени из историје болести сваког пацијента).

Зависне варијабле:

Основни хематолошки и биохемијски профил: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, гликемија, албумини, натријум, холестерол, триглицериди, цистатин Ц, Ц - реактивни протеин (CRP) и *B-type natriuretic peptide* (BNP); сви параметри су одређивани на сам дан (пре) снимања и 24-48 сати након спроведене селективне ангиографије (цистатин Ц је контролно одређиван 24 сата након контрастног снимања).

Јачина гломерулске филтрације је одређивана *СКД-ЕП* формулом на сам дан (пре) снимања, 24 или 48 сати након спроведеног контрастног снимања.

Бета 2 микроглобулин, креатинин и албуминурија (односи албумин/креатинин, односно протеин/креатинин у јутарњем узорку урина) одређивани су на сам дан (пре) снимања и 24-48 сати дана након спроведене ангиографије.

Концентрација *uKIM-1* (концентрација *auKIM-1* и однос *uKIM-1*/уринарни креатинин) и цистатина Ц (концентрација уринарног ЦиЦ и однос у ЦиЦ/уринарни креатинин) је одређивана у јутарњем узорку урина пре снимања и 24 сата након снимања.

Хематолошке и биохемијске анализе крви- *CRP*, крвна слика, стандардни биохемизам, ЦиЦ и *BNP* у крви, као и бета 2 микроглобулин, креатинин, албуминурија и ЦиЦ у урину, рађени су у Институту за биохемију ВМА, док је *uKIM-1* у урину рађен у Институту за клиничку имунологију ВМА.

Крвна слика

Узорци за крвну слику су узимани вакутајнером који садржи антикоагуланс- *K2 EDTA* (1,8 mg/ml, након чега су ћелијски елементи одређивани методом проточне цитометрије (*flow cytometry*) а хемоглобин фотометријски. За испитивање је коришћен бројач *Advia 120*, произвођача *Siemens*. Референтне вредности хемоглобина су биле 115-165 mg/dl за жене односно 130-180 mg/dl за мушкарце. Вредности испод доњег ранга нормалних смо тумачили као присуство анемијског синдрома.

Вредности осталих стандардних биохемијских анализа су одређиване након центрифугирања из узорка пуне крви.

#### Уреа

Вредности урее су одређиване спектрофотометријском УВ методом уз помоћ глутамат дехидрогеназе и уреазе на апарату *Advia 1800(Siemens)*, при чему је референтни опсег 2,5-7,5 *mmol/L*.

#### Креатинин

Вредности су одређиване модификованом *Jaffe* методом на апарату *Advia 1800 (Siemens)*, при чему је референтни опсег 44-88  $\mu\text{mol/L}$  за жене односно 53-106  $\mu\text{mol/L}$  за мушкарце.

#### Албумин

Одређиван је спектрофотометријски помоћу бром-крезол зеленог на апарату *Advia 1800(Siemens)*, при чему је референтни опсег 32-50 *g/dL*.

#### Холестерол

Одређиван је помоћу холестерол оксидазе и пероксидазе (CHOD/POD) на апарату *Advia 1800 (Siemens)*, при чему су пожељне вредности испод 5.2 *mmol/L*.

#### Триглицериди

Одређивани су помоћу глицерол фосфат оксидазе (GPO/Trinder) на апарату *Advia 1800 (Siemens)*, при чему су пожељне вредности испод 1,7 *mmol/L*.

#### Глукоза

Одређивана је помоћу хексокиназна апарату *Advia 1800 (Siemens)*, при чему је референтни опсег 4,1-5,9 *mmol/L*

#### CRP

Одређиван је турбидиметријски на апарату *Advia 1800 (Siemens)*, при чему је референтни опсег 0,00-4,00 *mg/L*.

#### BNP

Одређиван је директном хемилуминисценцијом помоћу тзв. сендвич ензим имуноесеј технике на апарату *Advia Centaur(Siemens)*, при чему је референтни опсег 0,00-150,0 *pg/ml*.

Јачина гломерулске филтрације: одређивана је применом *CKD-EPI* формуле помоћу серумског креатинина ( $GFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{ж. доб}} \times 1.018$  [ако је особа женског пола]) и изражена у *ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Одређивање Цистатина Ц: узорци венске крви су сакупљани у вакутајнерима (БД) без адитива, центрифугирани на 3500 рпм, ( $\approx 2000$  г) и после сепарације чувани на минус 80 степени Целс. до одређивања *PENIA* методом (*Particle-Enhanced Nephelometric Immuno-Assay*) тестовима фирме *Dade Behring (Marburg, Germany)* на ласерском нефелометру (*BNII Dade Behring*). Мерни опсег износи од 0,05-10,47 *pg/ml*. Идентична метода одређивања је коришћена и за анализу у Цис Ц. Метода је базирана на реакцији аглутинације полистиренских честица у узорку са зечјим антителима на хумани Цис Ц.



Комплекси антиген-антитело расипају у нефелометру упадну светлост таласне дужине од 840 nm пропорционално концентрацији ЦиЦ (антиген) у узорку која се одређује интерполацијом на калибрационој криви. Концентрација цистатина Ц у серуму износи 0,53–0,95 mg/l, док је доња граница детекције 0,05 mg/l.

Одређивање *KIM 1* у урину: анализа је рађена из предходно узетих узорака урина који су до момента анализе били замрзнути на -80°Cелс. *KIM-1* је одређиван применом *ELISA* комерцијалног имуноензимског теста (*Human KIM-1(Kidney Injury Molecule 1) ELISA Kit (Elabscience®)*, Houston, Texas, USA) и изражен у ng/ml. Сензитивност методе је 0,10 ng/ml док је оквир детекције 0,16-10 ng/ml. Концентрација *KIM- 1* у спот узорку урина је израчуната односом *uKIM- 1*/креатинин у урину. Узорци првог јутарњег урина узети на сам дан коронарне ангиографије, као и 24 сата након исте, најпре су исцентифугирани на 10.000g током 1 минута уз одстрањење талога, након чега је течна компонента одливена у пипете запремине 1,5ml и замрзавана на - 80° Cелс до момента анализе. Добијене вредности су изражене у апсолутној (ng/ml) или концентрацији коригованој према вредностима креатинина измереним у датом узорку урина (ng/mgUCr).

Тест је заснован на квантитативној, тзв. сендвич ензим имуноесеј техници, при чему су коришћене полистиренске плоче са 96 коморица обложеним мишјим моноклонским антителима која су специфична за *KIM- 1*. Након додавања стандардног дилуента, а потом рекомбинованог хуманог *KIM- 1* (који се имобилише антителима) и узорака урина, врши се испирање те додавање коњугата са поликлонским антителима везаним за пероксидазу специфичну за *KIM-1*.

Након инкубације и поновног испирања, додаје се супстрат и инкубира додатних 15 минута након чега се додаје раствор за стопирање реакције. Интензитет боје је практично пропорционалан количини везаног *KIM- 1*, а спектрофотометрија се врши на 450nm у трајању од 30 минута. Минимална концентрација *KIM- 1* која је могла бити детектована урину је била 0,04 ng/ml.

Одређивање албуминурије и/или протеинурије: квантитативно одређивање албуминурије и/или протеинурије је представљено односом албумин/креатинин у урину (*UACR*) односно протеин/креатинин (*UPCR*) из јутарњег узорка урина нефелометријском (*dye-binding*) методом на апарату *Dade Behring (Marburg, Germany)* и изражено у mg/g. Нормоалбуминуријом је сматрана вредност *UACR*<30 mg/g, микроалбуминуријом вредност *UACR* 30-300mg/g, макроалбуминуријом вредност *UACR*>300 mg/g, а протеинуријом вредност *UPCR*>500 mg/g.

Одређивање бета 2 микроглобулина уз урина: одређиван је нефелометријском методом на апарату *DadeBehring (Marburg, Germany)*, при чему је референтни опсег 0,00-0,200 mg/L.

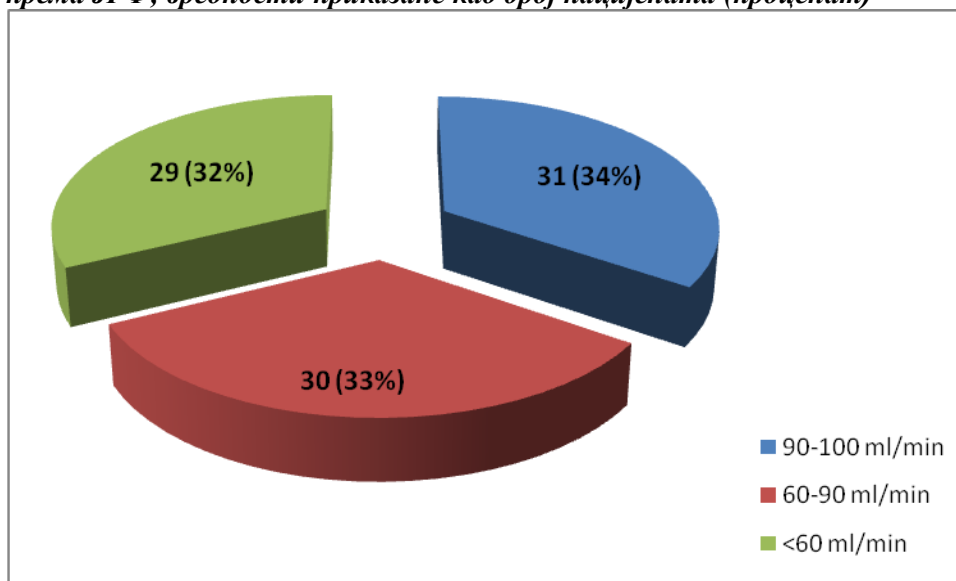
## 6.8. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Комплетна статистичка анализа података је урађена у статистичком компјутерском програму, *PASWStatistics*, верзија 18. Све атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија је тестирана *Chi-Square* и *McNemar* тестовима. Све континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности  $\pm$  стандардне девијације ако се ради о нормалној расподели података, док су варијабле које не испуњавају ове критеријуме приказане у облику медијане са интеркварталним распоном (25-75. перцентила). Разлике у континуалним варијаблама су тестиране уз помоћ *Paired Samples t* теста или *Wilcoxon* теста, а у зависности од нормалности расподеле која је проверена на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста. За варијабле са три категорије коришћена је батерија тестова *ANOVA* и њене непараметарске алтернативе, *Kruskal Wallis* тест. Јачина повезаности појединих параметара је тестирана употребом Пирсонове или Спирманове корелационе анализе. Уз помоћ униваријантне и мултиваријантне логистичке регресије процењен је утицај варијабли на исход од интереса. Такође је урађена и *ROC* анализа, односно одређене су површине испод криве на основу чега је процењена сензитивност и специфичност појединих варијабли као могућих предиктора исхода од интереса. Све анализе су процењене на нивоу статистичке значајности од  $p < 0,05$ . Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички.

## 7. РЕЗУЛТАТИ

У студији је укупно анализирано 90 пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом код којих је урађена коронарна ангиографија са и.а. апликацијом контрастног средства. Они су подељени у три групе на основу степена бубрежне инсуфицијенције дефинисаног пре ангиографске процедуре: прва група су били пацијенти који су имали ЈГФ између 90 и 100  $ml/min/1,73m^2$  (први степен бубрежне инсуфицијенције), друга група су били пацијенти са вредношћу ЈГФ између 60 и 90  $ml/min/1,73m^2$  (други степен бубрежне инсуфицијенције) док је трећа група пацијената имала ЈГФ између 30 и 60  $ml/min/1,73m^2$  (трећи степен бубрежне инсуфицијенције). На *Графикону 1* се види да је у односу на степен бубрежне инсуфицијенције била по трећина пацијената од укупног броја укључених у студију у сваку од три подгрупе.

*Графикон 1. Дистрибуција пацијената у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције према ЈГФ; вредности приказане као број пацијената (процент)*



### 7.1. Демографске карактеристике пацијената

Мушки пол је био генерално био заступљенији у испитиваној популацији. Укупно је било 60 мушких пацијената (67% од укупно 90 пацијената), док је женских пацијената било 30 или 33% (Табела 4). Просечна старост пацијената је била  $67,09 \pm 8,48$  година. Најмлађи пацијент је имао 44 а најстарији 83 године. Између мушкараца и жена није нађена статистички значајна разлика у старости, с тим што су жене у просеку биле старије око 3,5 године (Табела 5).

**Табела бр.4. Демографске карактеристике пацијената; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Старост(године)	67,09 ± 8,48
Мушкарци	60 (67)
Жене	30 (33)

**Табела бр. 5. Демографске карактеристике пацијената; вредности приказане као средња вредност ± стандардна девијација**

	Мушкарци	Жене	р вредност
Старост(године)	65,95 ± 8,60	69,37 ± 7,90	р = 0,071*

\*- Independent samples t test

## 7.2. Карактеристике пацијената у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције

У све три подгрупе у односу на степен бубрежне инсуфицијенције пре самог контрастног снимања било је више мушких пацијената у односу на женске, око две трећине мушкараца у односу на једну трећину жена (Табела 6). Иако су жене биле старије од мушкараца у све три подгрупе, између мушкараца и жена није нађена статистички значајна разлика у оквиру ни једне подгрупе.

Међутим, ако се упореди само мушки пацијенти, а затим и само женски пацијенти, између подгрупа степена бубрежне инсуфицијенције нађена је статистички значајна разлика (Табела 6). Пацијенти су били старији што је био израженији степен бубрежне инсуфицијенције. Тако су мушки пацијенти у првом степену били просечне старости 62 године, док су у трећем степену бубрежне инсуфицијенције били око 70 година старости. С друге стране, жене су у првом степену бубрежне инсуфицијенције имале око 63 године, док су у трећем имале око 74 године.

**Табела бр. 6. Демографске карактеристике пацијената у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Степен бубрежне инсуфицијенције / пол	Мушкарци	Жене	р вредност
Први степен	20 (65)	11 (35)	р = 0,935*
Други степен	20 (67)	10 (33)	
Трећи степен	20 (69)	9 (31)	
Степен бубрежне инсуфицијенције / старост	Мушкарци	Жене	р вредност
Први степен	62,00 ± 8,57	63,36 ± 8,25	р = 0,671**
Други степен	66,25 ± 7,57	71,70 ± 5,38	р = 0,052**
Трећи степен	69,60 ± 8,25	74,11 ± 5,18	р = 0,144**
р вредност	р = 0,017#	р = 0,002#	

\*- Chi-square test; \*\*- Independent samples t test; #- ANOVA; СД- стандардна девијација

Индекс телесне масе се није значајно разликовао између све три подгрупе пацијената у односу на степен бубрежне инсуфицијенције (Табела 7) и просечне вредности су биле у распону од 26,54 до 27,17  $kg/m^2$ . Највећи број од 15 пацијената који су имали индекс телесне масе преко 30  $kg/m^2$  је био у групи са другим степеном бубрежне инсуфицијенције, њих 7 (23%) али значајна разлика није показана у односу на друге две подгрупе.

У односу на коморбидитете од значаја није нађена статистички значајна разлика између три анализирание подгрупе (Табела 7), али су сви коморбидитети углавном били најзаступљенији код трећег степена ХБИ, при чему је артеријска хипертензија била присутна чак код 93% пацијената у овој подгрупи.

**Табела бр. 7. Антропометријске карактеристике пацијената и дистрибуција њихових коморбидитета у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
ВМИ ( $kg/m^2$ )	26,59 ± 3,71	27,17 ± 3,39	26,54 ± 3,23	p = 0,740*
ВМИ ( $kg/m^2$ ): <30 / >30	27(87) / 4(13)	23(77) / 7(23)	25(86) / 4(14)	p = 0,485**
Дијабетес мелитус: да / не	7(23) / 24(77)	10(33)/20(67)	12(41) / 17(59)	p = 0,294**
Хипертензија: да / не	26(84) / 5(16)	23(77) / 7(23)	27(93) / 2(7)	p = 0,218**
Кардиоваскуларни догађај: да / не	20(65) / 11(35)	21(70) / 9(30)	22(76) / 7(24)	p = 0,632**
Хиперлиппротеинемичија: да / не	26(84) / 5(16)	25(84) / 5(16)	22(76) / 7(24)	p = 0,680**
Пушење: да / не	13(42) / 18(58)	8(27) / 22(73)	12(41) / 17(59)	p = 0,661**

\*- ANOVA; \*\*- Chi-square test; ВМИ- Индекс телесне масе

Фактор инфламације *CRP* мерен базално пре саме апликације контрастног средства и 24-48 сати након контрастног снимања показао је највише вредности медијане у групи са трећим степеном бубрежне инсуфицијенције у оба времена (Табела 8).

Међутим, *CRP* мерен постконтрастно је био виши у свакој од ове три подгрупе. Значајно виша вредност *CRP* постконтрастно у односу на базалну вредност показана је код другог и трећег степена бубрежне инсуфицијенције (Wilcoxon Signed Ranks test;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,007$ ).

Број пацијената постконтрастно у односу на базалну вредност *CRP* преко 5  $mg/l$  највише се повећао код пацијената са другим степеном инсуфицијенције (са 20 на 40%, односно 6 пацијената који су имали базално вредност  $CRP < 5 mg/l$  постконтрастно су имали вредност  $CRP > 5 mg/l$ ), што је било статистички значајно (McNemar test;  $p = 0,031$ ). У групи са првим и трећим степеном инсуфицијенције по два пацијента су прешла из групе са базалним  $CRP < 5 mg/l$  у групу са постконтрастним  $CRP > 5 mg/l$  (McNemar test;  $p = 1,000$ ,  $p = 1,000$ ).

**Табела бр. 8. Базални *CRP* и *CRP* након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

<i>CRP</i> ( $mg/l$ )	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	2,08 (0,52-5,08)	1,31 (0,80-2,91)	2,75 (0,80-8,71)	p = 0,367*
Базални: <5 / >5	20 (65) / 11 (35)	24 (80) / 6 (20)	15 (52) / 14 (48)	p = 0,073**
Постконтрастни	2,72 (0,82-5,89)	2,62 (1,22-8,07)	5,06 (1,16-11,61)	p = 0,357*
Постконтрастни: <5 / >5	20 (65) / 11 (35)	18 (60) / 12 (40)	14 (48) / 15 (52)	p = 0,425**
p вредност	p = 0,570#	p < 0,001#	p = 0,007#	

\*- Kruskal Wallis test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; *CRP*- Ц реактивни протеин

Маркер неурохуморалне активације срчане инсуфицијенције *BNP*, мерен базално пре саме апликације контрастног средства и 24-48 сати након контрастног снимања показао је највише вредности медијане у групи са трећим степеном бубрежне инсуфицијенције у оба времена (Табела 9), али разлике нису биле статистички значајне. *BNP* мерен постконтрастно у свакој од ове три подгрупе није се статистички значајно разликовао у односу на базалне вредности. Број пацијената постконтрастно у односу на базалну вредност *BNP* преко 72,9pg/ml није се значајно повећао ни код једног степена инсуфицијенције (McNemar test;  $p=1,000$ ).

**Табела бр. 9. Базални *BNP* и *BNP* након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

<b>BNP (pg/ml)</b>	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	57,32 (30,17-163,06)	90,26 (40,06-145,30)	115,38 (57,36-222,40)	$p = 0,247^*$
Базални: <72,9 / >72,9	13 (42) / 18 (58)	16 (53) / 14 (47)	8 (28) / 21 (72)	$p = 0,132^{**}$
Постконтрастни	65,24 (38,10-163,65)	74,40 (27,50-148,44)	131,60 (71,97-231,13)	$p = 0,082^*$
Постконтрастни: <72,9 / >72,9	13 (42) / 18 (58)	15 (50) / 15 (50)	7 (24) / 22 (76)	$p = 0,114^{**}$
p вредност	$p = 0,284^{\#}$	$p = 0,456^{\#}$	$p = 0,705^{\#}$	

\*- Kruskal Wallis test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; *BNP*- мождани натриуретски пептид

Хемоглобин мерен базално пре саме апликације контрастног средства и 24-48 сати након контрастног снимања показао је значајне разлике у зависности од степена бубрежне инсуфицијенције (ANOVA;  $p = 0,025$ ;  $p = 0,039$ ). Ова разлика је уочена између вредности хемоглобина и базално и постконтрастно (Табела 10), тако што су значајно више вредности хемоглобина показане код првог и другог степена у односу на трећи степен инсуфицијенције (Independent samples t test; први према трећи степен базално, па постконтрастно  $p=0,022$ ,  $p=0,044$ ; други према трећи степен базално, па постконтрастно  $p=0,022$ ,  $p=0,030$ ). Значајна промена хемоглобина није нађена ни у једној подгрупи према степену бубрежне инсуфицијенције постконтрастно у односу на базалне вредности. Број пацијената базално и постконтрастно који је имао веће и мање вредности хемоглобина од горње референтне границе није се значајно разликовао у односу на степен инсуфицијенције.

**Табела бр. 10. Базални хемоглобин и хемоглобин након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Hgb (g/l)	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	142,65±14,22	142,87 ±14,66	133,07±17,35	p = 0,025*
Базални: <130/>130 (мушкарци) <120 / >120 (жене)	5 (16) / 26 (84)	6 (20) / 24 (80)	12 (41) / 17 (59)	P = 0,056**
Постконтрастни	142,84±13,25	143,83±13,99	134,45±18,14	p = 0,039*
Постконтрастни: <130 / >130 (мушкарци) <120/>120 (жене)	7 (23) / 24 (77)	5 (17) / 25 (83)	10 (34) / 19 (66)	p= 0,269**
p вредност	p = 0,858#	p = 0,354#	p = 0,265#	

\*- ANOVA; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test; Hgb- хемоглобин

Холестерол мерен базално пре саме апликације контрастног средства и након контрастног снимања показао је значајне разлике у зависности од степена бубрежне инсуфицијенције (ANOVA; p = 0,001; p = 0,003). Код трећег степена бубрежне инсуфицијенције и базално и постконтрастно забележене су најниже вредности (Табела 11). Ова разлика је уочена између вредности холестерола и базално и постконтрастно, тако што су више вредности холестерола показане код првог и другог степена у односу на трећи степен инсуфицијенције али је значајна разлика показана само између првог и трећег степена (Independent samples t test; први према трећи степен базално, па постконтрастно p=0,001, p=0,002). Значајна промена холестерола није нађена ни у једној подгрупи према степену бубрежне инсуфицијенције постконтрастно у односу на базалне вредности.

**Табела бр. 11. Базални холестерол и холестерол након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Холестерол (mmol/l)	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	5,07 ±1,25	4,42 ± 0,86	3,99 ± 0,99	p = 0,001*
Базални: <5,2 / >5,2	18 (58) / 13 (42)	24 (80) / 6 (20)	26 (90) / 3 (10)	P = 0,014**
Постконтрастни	4,96 ±1,32	4,40 ± 0,73	4,00 ± 0,99	p = 0,003*
Постконтрастни: <5,2 / >5,2	21 (68) / 10 (32)	24 (80) / 6 (20)	24 (83) / 5 (17)	P = 0,338**
p вредност	p = 0,218#	p = 0,761#	p = 0,959#	

\*- ANOVA; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test

Триглицериди мерени базално пре саме апликације контрастног средства и након контрастног снимања нису показали значајне варијације (Табела 12) у зависности од степена бубрежне инсуфицијенције. Значајна промена триглицерида није нађена ни у једној подгрупи према степену бубрежне инсуфицијенције постконтрастно у односу на базалне вредности. Ни у једној подгрупи бубрежне инсуфицијенције није се значајно разликовала дистрибуција пацијената према нивоу триглицерида у серуму.

**Табела бр. 12. Базални триглицериди и триглицериди након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Триглицериди (mmol/l)	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	1,83 ± 0,78	1,52 ± 0,68	1,62 ± 0,78	p = 0,259*
Базални: <1,7 / >1,7	15 (48) / 16 (52)	21 (70) / 9 (30)	19 (66) / 10 (34)	p = 0,188**
Постконтрастни	1,78 ± 0,88	1,53 ± 0,68	1,58 ± 0,67	p = 0,394*
Постконтрастни: <1,7 / >1,7	18 (58) / 13 (42)	21 (70) / 9 (30)	21 (72) / 8 (28)	p = 0,446**
p вредност	p = 0,493#	p = 0,869#	p = 0,539#	

\*- ANOVA; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test

Албумини мерени базално пре саме апликације контрастног средства и након контрастног снимања нису показали значајне варијације (Табела 13) у зависности од степена бубрежне инсуфицијенције. Значајна промена албумина није нађена ни у једној подгрупи према степену бубрежне инсуфицијенције постконтрастно у односу на базалне вредности. Сви пацијенти су и базално и постконтрастно имали албумин већи од 32 g/l.

**Табела бр. 13. Базални албумини и албумини након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Албумини у серуму (g/l)	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	43,39 ± 2,85	43,17 ± 3,37	43,17 ± 2,96	p = 0,950*
Постконтрастни	43,23 ± 2,59	43,77 ± 3,21	43,79 ± 3,21	p = 0,710*
p вредност	p = 0,676#	p = 0,139#	p = 0,367#	

\*- ANOVA; #- Paired samples t test

Креатинин у серуму мерен базално пре саме апликације контрастног средства и након контрастног снимања није показао значајне варијације (Табела 14) у зависности од степена бубрежне инсуфицијенције. Значајна промена креатинина није нађена ни у једној подгрупи према степену бубрежне инсуфицијенције постконтрастно у односу на базалне вредности, али су просечне вредности у свим групама за нијансу повећане. Међутим, дистрибуција пацијената базално и постконтрастно се значајно разликовала у односу на степен бубрежне инсуфицијенције, тако да је највише пацијената са кратинином преко 115  $\mu\text{mol/l}$  било у трећој групи.

Такође је показано да је код једног пацијента са другим степеном бубрежне инсуфицијенције и код 5 пацијената са трећим степеном дошло до скока базалне вредности креатинина која је била у референтним границама постконтрастно на вредности преко 115  $\mu\text{mol/l}$ , али та разлика није била статистички значајна (McNemar test; p=0,219).



**Табела бр. 14. Базални креатинин у серуму и креатинин у серуму након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Креатинин у серуму (μmol/l)	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	71,39 ± 13,66	84,73 ± 15,40	113,03 ± 27,83	p < 0,001*
Базални: <115 / >115	30 (97) / 1 (3)	29 (97) / 1 (3)	17 (59) / 12 (41)	p < 0,001**
Постконтрастни	73,71 ± 17,09	87,83 ± 14,94	114,62 ± 26,20	p < 0,001*
Постконтрастни: <115 / >115	30 (97) / 1 (3)	28 (93) / 2 (7)	13 (45) / 16 (55)	p < 0,001**
p вредност	p = 0,166#	p = 0,085#	p = 0,493#	

\*- ANOVA; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test

Цистатин Ц у серуму базално пре саме апликације контрастног средства, као и постконтрасно, био је највиши у групи са трећим степеном инсуфицијенције (Табела 15). Након контрастног снимања значајан скок сЦиЦ показан је једино у групи са првим степеном инсуфицијенције (Paired samples t test; p = 0,033), док у друге две групе није показан значајан скок. Међутим, дистрибуција пацијената базално и постконтрастно се значајно разликовала у односу на степен бубрежне инсуфицијенције, тако да је највише пацијената са сЦиЦ преко 0,95 mg/l било у трећој групи.

Такође је показано да је код по три пацијента са првим и другим степеном бубрежне инсуфицијенције и код два пацијента са трећим степеном дошло до скока базалне вредности овог маркера која је била у референтним границама постконтрасно на вредности преко 0,95 mg/l, али та разлика није била статистички значајна (McNemar test; p=0,250; p=1,000; p=1,000).

**Табела бр. 15. Базални цистатин Ц у серуму и цистатин Ц у серуму након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Цистатин Ц у серуму (mg/l)	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	0,90±0,26	1,03±0,23	1,51±0,52	p < 0,001*
Базални: <0,95 / >0,95	21(68) / 10(32)	11(37)/19(63)	3 (10) / 26 (90)	p < 0,001**
Постконтрастни	0,96±0,28	1,04±0,22	1,53±0,69	p < 0,001*
Постконтрастни: <0,95 / >0,95	18 (58)/13 (42)	12(40)/18 (60)	3 (10) / 26 (90)	p = 0,001**
p вредност	p = 0,033#	p = 0,914#	p = 0,760#	

\*- ANOVA; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test

UACR базално и постконтрасно био је највиши у групи са трећим степеном инсуфицијенције (Табела 16). Базално та разлика није била статистички значајна, међутим, постконтрастно се значајно разликовала. Након контрастног снимања значајна промена UACR није показана ни у једној групи.

Дистрибуција пацијената базално и постконтрастно није се значајно разликовала у односу на степен бубрежне инсуфицијенције, тако да је највише пацијената са UACR преко 0,2 mg/g било у трећој групи у оба временска пресека. Код по једног пацијента са првим и трећим степеном бубрежне инсуфицијенције дошло је до скока базалне вредности овог маркера, која је била у референтним границама, постконтрасно на вредности преко 0,2 mg/g, али та разлика није била статистички значајна (McNemar test; p=1,000).

**Табела бр. 16. Базални UACR и UACR након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартилни распон: 25-75. перцентил)**

UACR (mg/g)	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	0,0170 (0,0097-0,0354)	0,0134(0,0112-0,0184)	0,0203 (0,0103-0,0471)	p = 0,391*
Базални: <0,2 / >0,2	30 (97) / 1 (3)	30 (100) / -	27 (93) / 2 (7)	p=0,337**
Постконтрастни	0,0100 (0,0065-0,0244)	0,0155 (0,0072-0,0182)	0,0171 (0,0103-0,0500)	p = 0,045*
Постконтрастни: <0,2 / >0,2	29 (94) / 2 (6)	30 (100) / -	26 (90) / 3 (10)	p=0,214**
p вредност	p = 0,232#	p = 0,703#	p = 0,234#	

\*- Kruskal Wallis test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; UACR- албумин/креатинин однос у урину

Вредности бета 2 микроглобулина у урину, као маркера тубулске дисфункције, базално и постконтрасно нису се значајно разликовале (Табела 17) али је највећи удео пацијената са вредностима вишим од 0,2 g/l био у групи са трећим степеном бубрежне инсуфицијенције. Након контрастног снимања код једног пацијента са првим и другим степеном бубрежне инсуфицијенције и код три пацијента са трећим степеном дошло је до скока бета 2 микроглобулина преко 0,2 у односу на базалне вредности које су биле испод 0,2 g/l, али та разлика у дистрибуцији пацијената није била статистички значајна (McNemar test; p=1,000; p=1,000; p=0,250).

**Табела бр. 17. Базални бета 2 микроглобулин и бета 2 микроглобулин након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент)**

бета 2 микроглобулин (g/l)	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални: <0,2 / >0,2	29 (94) / 2 (6)	29 (97) / 1 (3)	25 (86) / 4 (14)	p = 0,306*
Постконтрастни: <0,2 / >0,2	28 (90) / 3 (10)	28 (93) / 2 (7)	22 (76) / 7 (24)	p = 0,108*

\*- Chi-square test; B2M- бета 2 микроглобулин

Цистатин Ц у урину базално пре саме апликације контрастног средства, као и постконтрасно, био је највиши у групи са трећим степеном инсуфицијенције (Табела 18). Након контрастног снимања значајан скок цистатина Ц у урину показан је једино у групи са првим степеном инсуфицијенције (медијана: 0,028 vs. 0,040mg/l; Wilcoxon Signed Ranks test; p = 0,006), док у друге две групе није показан значајан скок. Сви пацијенати базално су имали вредност овог маркера мању од 0,3mg/l, док је постконтрасно једино код треће групе забележен значајан скок, тако да је код ове подгрупе код два пацијента дошло до повећања цистатином Ц у урину преко 0,3 mg/l у односу на базалне вредности које су биле испод 0,3 mg/l, али разлика није била статистички значајна (McNemar test; p=0,500).

**Табела бр. 18. Базални цистатин Ц у урину и цистатин Ц у урину након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

Цистатин Ц у урину (mg/l)	Степен бубрежне инсуфицијенције			P вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	0,028 (0,018-0,054)	0,030 (0,017-0,046)	0,048 (0,013-0,058)	p = 0,247*
Базални: <0,3 / >0,3	31 (100) / -	30 (100) / -	29 (100) / -	-
Постконтрастни	0,040 (0,023-0,068)	0,038 (0,016-0,073)	0,047 (0,020-0,089)	p = 0,082*
Постконтрастни: <0,3 / >0,3	31 (100) / -	30 (100) / -	27 (93) / 2 (7)	p = 0,116**
p вредност	p = 0,006#	p = 0,116#	p = 0,127#	

\*- Kruskal Wallis test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test

Креатинин у урину базално био је највиши у групи са трећим степеном инсуфицијенције (Табела 19), док је постконтрастно био највиши у групи са првим степеном. Након контрастног снимања значајан скок креатинина у урину показан је у групама са првим и другим степеном инсуфицијенције (Wilcoxon Signed Ranks test ; p = 0,012, p = 0,037), док је у трећој групи супротно овоме дошло до пада. Пацијенти су базално имали вредност овог маркера већу од 17700mg/l ретко, док је постконтрастно дошло до скока код три пацијента из прве и друге групе и код четири пацијента из треће групе на вредности изнад 17700 (они су преконтрастно имали вредности мање од 17700), али разлика није била статистички значајна (McNemar test; p=0,250; p=1,000; p=1,000).

**Табела бр. 19. Базални креатинин у урину и креатинин у урину након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

Креатинин у урину (mg/l)	Степен бубрежне инсуфицијенције			P вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	8940 (4976-12567)	7671 (6626-9019)	9310 (6535-14627)	p = 0,247*
Базални: <17700 / >17700 мушкарци <15900 / >15900 жене	31 (100) / -	26 (87) / 4 (13)	25 (86) / 4 (14)	p=0,099**
Постконтрастни	11865 (7768-14381)	8945 (5846-15139)	8783 (5899-11835)	p = 0,082*
Постконтрастни: <17700 / >17700 мушкарци <15900 / >15900 жене	28 (90) / 3 (10)	25 (83) / 5 (17)	25 (86) / 4 (14)	p=0,722**
p вредност	p = 0,012#	p = 0,037#	p = 0,673#	

\*- Kruskal Wallis test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test

У табели бр. 20 је приказан однос цистатина Ц и креатинина у урину који је показао значајан скок након контрастног снимања у групи пацијената са трећим степеном бубрежне инсуфицијенције ( $p=0,023$ ). У другим групама није нађена статистички значајна разлика.

**Табела бр. 20. Базални однос цистатина Ц и креатинина након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

Однос цистатина Ц и креатинин у урину ( $\mu\text{g}/\text{mmol} \cdot 10^6$ )	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	0,450 (0,248-0,700)	0,422 (0,229-0,565)	0,438 (0,250-0,686)	$p = 0,605^*$
Постконтрастни	0,471 (0,255-0,665)	0,405 (0,223-0,573)	0,582 (0,209-1,063)	$p = 0,256^*$
p вредност	$p = 0,445^{**}$	$p = 0,544^{**}$	$p = 0,023^{**}$	

\*- Kruskal Wallis test; \*\*- Wilcoxon Signed Ranks test

КИМ-1 као маркер оштећења бубрега није показао значајне промене нити у односу на степен бубрежне инсуфицијенције базално и постконтрастно (Табела 21), нити у односу на апликацију контрастна пре и након тога за било који степен бубрежне инсуфицијенције.

**Табела бр. 21. Базални КИМ-1 у урину и КИМ-1 у урину након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

КИМ-1 у урину ( $\text{ng}/\text{ml}$ )	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	0,56 (0,53-0,64)	0,54 (0,52-0,63)	0,54 (0,51-0,65)	$p = 0,801^*$
Постконтрастни	0,54 (0,51-0,62)	0,54 (0,51-0,61)	0,53 (0,52-0,62)	$p = 0,910^*$
p вредност	$p = 0,902\#$	$p = 0,627\#$	$p = 0,055\#$	

\*- Kruskal Wallis test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; КИМ-1- протеин оштећења бубрега-1

Слични резултати су добијени и након корекција вредности КИМ-1 у односу на уринарни креатинин, тако да није било значајне промене у вредностима истога по степенима ХБИ базално и постконтрастно (Табела 22).

**Табела бр. 22. Кориговани КИМ-1 у урину базално и након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

КИМ-1/креатинин у урину	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	0,70 (0,49-1,33)	0,69 (0,61-1,08)	0,65 (0,48-1,23)	$p = 0,837^*$
Постконтрастни	0,59 (0,39-0,91)	0,64 (0,39-0,89)	0,67 (0,50-0,98)	$p = 0,694^*$
p вредност	$p = 0,063\#$	$p = 0,347\#$	$p = 0,265\#$	

\*- Kruskal Wallis test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; КИМ-1- протеин оштећења бубрега-1

ЛГФ постконтрастно у групама на основу базалне вредности ЛГФ се није значајно разликовао (Табела 23), али је забележен пад вредности код 5 пацијента који су иницијално имали први степен бубрежне инсуфицијенције а након контрастног снимања њих 4 је прешло у други а један чак у трећи степен; затим код 2 пацијента која су иницијално имала други степен бубрежне инсуфицијенције а након контрастног снимања су прешли у трећи степен.

**Табела бр. 23. ЛГФ након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартилни распон: 25-75. перцентил)**

ЛГФ ( $ml/min/1,73m^2$ )	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Базални	92,30 (90,60-96,10)	74,05 (71,68-78,83)	56,40 (45,45-59,05)	p < 0,001*
Базални	31 (100)	30 (100)	29 (100)	-
Постконтрастни	92,00 (88,60-96,90)	72,70 (65,40-81,90)	52,80 (44,25-57,45)	p < 0,001*
Постконтрастни: први / други / трећи степен	26 (84) / 4 (13) / 1 (3)	0 / 28 (93) / 2 (7)	0 / 2 (7) / 27 (93)	p < 0,001**
p вредност	p = 0,170#	p = 0,092#	p = 0,381#	

\*- Kruskal Wallis test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; GFR- стопа гломеруларне филтрације

Просечни примењени волумен КС у нашој групи испитаника је био  $143,33 \pm 79,75 ml$ , при чему је просечно највиша количина аплицирана у груписа 1. степеном ХБИ ( $153,23 \pm 87,49 ml$ ) а најнижа у групи са 2. степеном ХБИ ( $131,62 \pm 71,29 ml$ ) али није евидентирана значајна разлика између анализираних подгрупа (Табела 24). Максимално примењена количина КС од  $350 ml$  је аплицирана код укупно 3 пацијента (по један у сваком стадијуму ХБИ). Компарацијом примењених профилактских протокола, евидентирано је да је појединачно као најзаступљенији у некој од подгрупа, протокол бр. 2 у групи са 2. степеном ХБИ примењен код укупно 13 пацијената (43% у тој подгрупи), док је исти у групи са 1. степеном ХБИ примењен код 8 пацијената (26% у тој подгрупи) што је генерално била процентуално најнижа заступљеност примене неког од протокола, али није нађена значајна разлика у групама према степену базалне бубрежне инсуфицијенције (p = 0,642; Chi-square test).

Слично је и са примењеним типом КС, где није нађена значајна разлика према подгрупама зависно од степена ХБИ (p = 0,337; Chi-square test).

Накнадном анализом где смо компарирали ИОКС (*Iodixanol*) са НОКС (два нискоосмоларна КС *Ioheksol* и *Ulopromid* смо објединили у једну групу), иако су НОКС примењена код изражено већег броја пацијената, тачније код њих 80 (88,89%), није евидентира статистички значајна разлика по подрупама (p = 0,402; Chi-square test) (Табела 25).

**Табела бр. 24. Волумен и врста контрастног средства и тип профилактичког протокола у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Волумен контрастног средства (ml)	153,23(100-350)	131,76 (100-350)	144,83 (100-350)	p = 0,648*
Тип контрастног средства: 1 / 2 / 3	20(65)/9(29) / 2 (6)	23 (77) / 4 (13) / 3 (10)	18 (62) / 6 (21) / 5 (17)	p = 0,337**
Тип протокола: 1 / 2 / 3	11(35) /8(26) / 12 (39)	8 (27) / 13 (43) / 9 (30)	11 (38) / 9 (31) / 9 (31)	p = 0,642**

\*- Kruskal Wallis test; \*\*- Chi-square test; **Тип контрастног средства:** 1- Omnipaq (Iohexsol) 350 mg/ml, 2- Ultravist (Iopromid) 370 mg/ml, 3- Visipaq (Iodixanol) 320 mg/ml; **Тип протокола:** 1- Изотони физиолошки раствор 0,9% NaCl 500 ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000ml, 2- Изотони физиолошки раствор 0,9% NaCl 500 ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000 ml уз N Acethyl cystein перорално (600 mg, два пута дневно током 2 дана- дан уочи и на сам дан снимања), 3- Изотони физиолошки раствор 0,9% NaCl 500 ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000 mlyз парентерални раствор бикарбоната-концентрација 154 mmol/l, 3 ml/kg/h- 1 сат пре и 1 ml/kg/h током 6 сати након контрастног снимања.

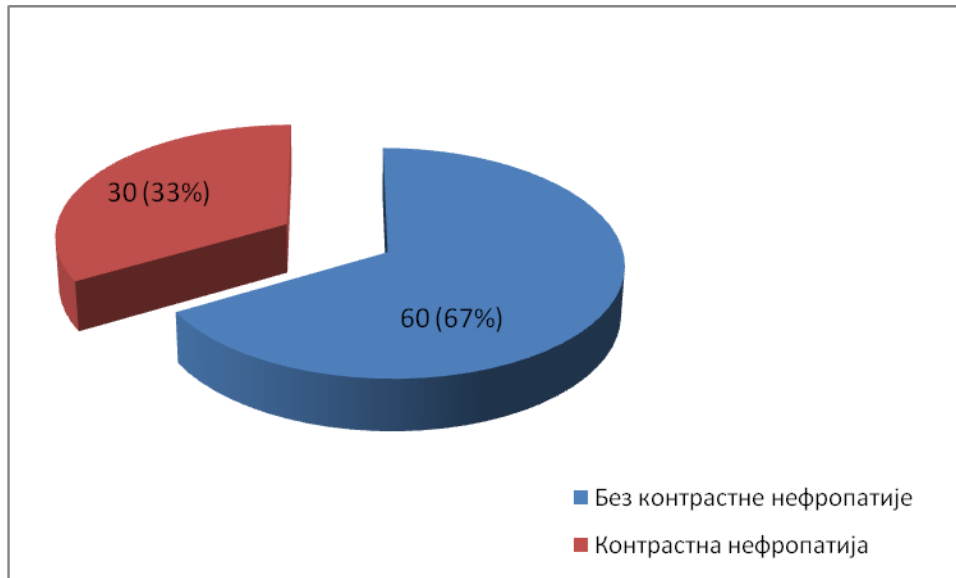
**Табела бр. 25. Врста контрастног средства зависно од осмоларности у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент)**

	Степен бубрежне инсуфицијенције			p вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
НОКС/ИОКС	29(94%) / 2(6%)	27(90%) / 3(10%)	24(83%) / 5(17%)	p = 0,402*

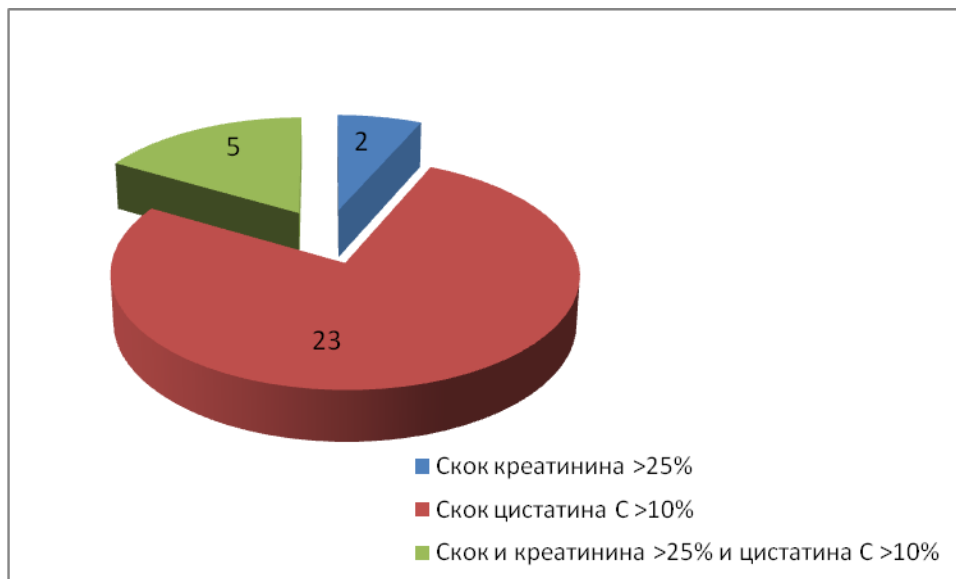
\*- Chi-Square test\*; **Тип контрастног средства у односу на осмоларност:** ИОКС- Omnipaq (Iohexsol) 350 mg/ml; Ultravist (Iopromid) 370 mg/ml.НОКС - Visipaq (Iodixanol) 320 mg/ml.

Ако се прихвате критеријуми да је до КИ АБИ дошло ако је забележен пораст вредности с-креатинина у серуму за више од 25%, односно сЦиЦ за више од 10%, онда се контрастна нефропатија развила код 33% анализираних пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом (**Графикон 2**). Од 30 пацијената код којих се развила контрастна нефропатија, чак је код њих 28 дошло до скока сЦиЦ за више од 10% од базалне вредности (Графикон 3). Код два пацијента је забележен изоловани пораст с-креатинина за више од 25% у односу на базалну вредност, док је код 5 пацијената дошло до пораста оба маркера истовремено. Односно, кумулативно гледано, код 28 од 30 пацијената са контрастном нефропатијом забележен је пораст сЦиЦ, док је пораст с-креатинина у серуму забележен код 7 од 30 пацијената са контрастном нефропатијом.

**Графикон 2. Дистрибуција пацијената у односу на присуство контрастне нефропатије; вредности приказане као број пацијената (процент)**



**Графикон 3. Дистрибуција пацијената који су развили контрастну нефропатију у односу на дефинишући маркер; вредности приказане као број пацијената**



У односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције, 11 пацијената са првим степеном, 9 са другим степеном и 10 са трећим степеном је развило КН, али разлике у дистрибуцији нису биле статистички значајне (Табела 26).

**Табела 26. Дистрибуција пацијената према контрастној нефропатији у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент)**

	Степен бубрежне инсуфицијенције			р вредност
	Први степен	Други степен	Трећи степен	
Пораст креатина за >25%: не / да	29 (94) / 2 (6)	26 (87) / 4 (13)	28 (97) / 1 (3)	p = 0,346*
Пораст цистатина С за >10%: не / да	21 (68) / 10 (32)	22 (73) / 8 (27)	19 (65) / 10 (34)	p = 0,799*
Пораст креатина за >25% и цистатина С за >10%: не / да	30 (97) / 1 (3)	26 (90) / 3 (10)	28 (97) / 1 (3)	p = 0,671*
Контрастна нефропатија: не / да	20 (65) / 11 (35)	21 (70) / 9 (30)	19 (66) / 10 (34)	p = 0,891*
Контрастна нефропатија: 1 / 2 / 3 / 4	1 (3) / 9 (29) / 1 (3) / 20 (64)	1 (3) / 5 (17) / 3 (10) / 21 (70)	0 / 9 (31) / 1 (3) / 19 (66)	p = 0,671*

\*- Chi-square test; **Контрастна нефропатија:** 1- на основу пораста креатина за више од 25% од базалне вредности, 2- на основу пораста цистатина Ц за више од 10% од базалне вредности, 3- на основу пораста креатина за више од 25% од базалне вредности и цистатина Ц за више од 10% од базалне вредности, 4- без контрастне нефропатије

### 7.3. Карактеристике пацијената у односу на контрастну нефропатију

Као што смо већ написали, код 30 од укупно 90 пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом се развила контрастна нефропатија. На основу развоја исте након снимања, пацијенте смо потом поделили у две велике групе: прву су чинили пацијенти који су имали, а другу група они који нису имали контрастну нефропатију.

У односу на пол није нађена значајна разлика између две анализиране групе (Chi-square test, p = 1,000). Мушки пол је био заступљенији у обе групе пацијената. Укупно је било 40 мушких пацијената који нису развили КН, док је 20 њих развило (Табела 27). Од 30 пацијенткиња, њих 10 је развило КН. Просечна старост пацијената који нису развили КН била је  $66,67 \pm 8,22$  године, док је просечна старост оних који су је развили била  $67,93 \pm 9,06$  године. Између анализираних група није нађена статистички значајна разлика (Independent Samples t Test, p = 0,507).

У обе подгрупе у односу на КН жене су биле старије од мушкараца, али разлике нису биле значајне (Табела 27). Код жена није нађена значајна разлика али су пацијенткиње које су развиле КН су биле старије просечно преко 4 године у односу на групу која није развила ову компликацију.

**Табела бр. 27. Демографске карактеристике пацијената у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност  $\pm$  стандардна девијација**

Контрастна нефропатија / пол	Мушкарци	Жене	р вредност
Не	40 (67)	20 (33)	p = 1,000*
Да	20 (67)	10 (33)	
Контрастна нефропатија / старост	Мушкарци	Жене	р вредност
Не	$66,03 \pm 8,36$	$67,95 \pm 7,99$	p = 0,067**
Да	$65,80 \pm 9,27$	$72,20 \pm 7,27$	
р вредност	p = 0,925**	p = 0,169**	

\*- Chi-square test; \*\*- Independent samples t test; СД- стандардна девијација



Додатно смо урадили и анализу у зависности присуства узнапредовеле старосне доби преко 70, односно преко 75 година, али нисмо верификовали значајне разлике зависно од развоја КН (Табела 28).

**Табела бр. 28. Старосна доб пацијената преко 70 и 75 година у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као вредности приказане као број пацијената (процент)**

	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
<70 год./ >70 год.	38(63,3%)/22(36,7%)	18(60%)/12(40%)	p = 0,939*
<75 год./ >75 год.	52(86,7%)/8(13,3%)	23(76,7%)/7(23,3%)	p = 0,368*

\*- Chi-square test;

Индекс телесне масе се није значајно разликовао између пацијената са КН и оних без (Табела 29). Највећи број пацијената који су имали индекс телесне масе преко  $30 \text{ kg/m}^2$  није развио КН. У односу на коморбидитете од значаја није нађена статистички значајна разлика између анализираних подгрупе (Табела 29), осим код дијабетес мелитуса где је показано да дијабетичари нису ризик за развој КН контрастне нефропатије, јер је само 5 од 29 дијабетичара развило ову компликацију (Chi-square test; p = 0,026).

**Табела бр. 29. Антропометријске карактеристике пацијената и дистрибуција њихових коморбидитета у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност  $\pm$  стандардна девијација**

	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
ВМI( $\text{kg/m}^2$ )	26,86 $\pm$ 3,73	26,59 $\pm$ 2,76	p = 0,732*
ВМI ( $\text{kg/m}^2$ ): <30 / >30	48 (80) / 12 (20)	27 (90) / 3 (10)	p = 0,368**
Дијабетес мелитус: да / не	24 (40) / 36 (60)	5 (17) / 25 (83)	p = 0,026**
Хипертензија: да / не	53 (88) / 7 (12)	23 (77) / 7 (23)	p = 0,258**
Кардиоваскуларни догађај: да / не	44 (73) / 16 (27)	19 (63) / 11 (37)	p = 0,464**
Хиперлипотеинемична: да / не	50 (83) / 10 (17)	23 (77) / 7 (23)	p = 0,446**
Пушење: да / не	23 (38) / 37 (62)	10 (33) / 20 (67)	p = 0,759**

\*- Independent samples t test; \*\*- Chi-square test; ВМI- Индекс телесне масе

**Табела бр. 30. Базални CRP и CRP након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартилни распон: 25-75. перцентил)**

	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
CRP (mg/l)			
Базални	1,98 (0,65-5,20)	1,31 (0,80-2,91)	p = 0,831*
Базални: <5 / >5	41 (68) / 19 (31)	18 (60) / 12 (40)	p = 0,583**
Постконтрастни	2,32 (1,04-7,10)	4,80 (1,26-12,30)	p = 0,064*
Постконтрастни: <5 / >5	38 (63) / 22 (37)	14 (47) / 16 (53)	p = 0,200**
p вредност	p = 0,006#	p = 0,002#	

\*- Mann-Whitney test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; CRP- Ц реактивни протеин

Фактор инфламације CRP мерен базално и постконтрастно показао је највише вредности медијане постконтрастно у групи која је развила КН (Табела 30). CRP мерен постконтрастно у овој групи је имао медијану  $4,80 \text{ mg/l}$ , док је базално износио  $1,31 \text{ mg/l}$ , а што је било статистички значајно различито (Wilcoxon Signed Ranks test; p = 0,002).

У групи која није развила КН такође постконтрастно долази до повећања овог маркера али је то повећање неколико пута мање него ли код групе са КН. Број пацијената постконтрастно у односу на базалну вредност *CRP* преко  $5 \text{ mg/l}$  повећао се код пацијената са КН (са 40 на 53%, односно 5 пацијената који су имали базално вредност  $CRP < 5 \text{ mg/l}$  постконтрастно су имали вредност  $CRP > 5 \text{ mg/l}$ ), али није показана значајна разлика (McNemar test;  $p=0,453$ ). У групи без КН 5 пацијената су прешла из групе са базалним  $CRP < 5 \text{ mg/l}$  у групу са постконтрастним  $CRP > 5 \text{ mg/l}$  (McNemar test;  $p=0,219$ ).

Маркер неурохуморалне активације и срчане инсуфицијенције *BNP* мерен базално и постконтрастно није показао значајне разлике између анализираних група (Табела 31). Број пацијената постконтрастно у односу на базалну вредност *BNP* преко  $72,9 \text{ pg/ml}$  није се значајно повећао ни у једној групи (McNemar test;  $p=1,000$ ).

**Табела бр. 31. Базални *BNP* и *BNP* након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

<i>BNP</i> (pg/ml)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	97,80 (28,96-181,74)	91,20 (49,05-189,25)	$p = 0,669^*$
Базални: $<72,9 / >72,9$	25 (42) / 35 (58)	12 (40) / 18 (60)	$p = 1,000^{**}$
Постконтрастни	97,29 (37,78-184,85)	82,62 (47,91-199,02)	$p = 0,817^*$
Постконтрастни: $<72,9 / >72,9$	24 (40) / 36 (60)	11 (37) / 19 (63)	$p = 0,939^{**}$
p вредност	$p = 0,159^\#$	$p = 0,797^\#$	

\*- Mann-Whitney test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; *BNP*- мождани натриуретски пептид

Хемоглобин мерен базално и након контрастног снимања није показао значајне разлике у зависности од тога да ли се или није развила КН (Табела 32).

**Табела 32. Базални хемоглобин и хемоглобин након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност  $\pm$  стандардна девијација**

<i>Hgb</i> (g/l)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	$138,35 \pm 15,85$	$142,20 \pm 16,03$	$p = 0,282^*$
Базални: $<130 / >130$ (мушкарци) $<120 / >120$ (жене)	15 (25) / 45 (75)	8 (27) / 22 (73)	$p = 1,000^{**}$
Постконтрастни	$138,78 \pm 15,10$	$143,83 \pm 16,35$	$p = 0,149^*$
Постконтрастни: $<130 / >130$ (мушкарци) $<120 / >120$ (жене)	16 (27) / 44 (73)	6 (20) / 24 (80)	$p = 0,665^{**}$
p вредност	$p = 0,574^\#$	$p = 0,156^\#$	

\*- Independent samples t test; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test; *Hgb*- хемоглобин

Холестерол и триглицериди мерени базално и након контрастног снимања нису показали значајне разлике у зависности од тога да ли се јавила или не КН (Табеле 33 и 34).

**Табела бр. 33. Базални холестерол и холестерол након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Холестерол (mmol/l)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	4,54 ± 1,17	4,44 ± 1,05	p = 0,692*
Базални: <5,2 / >5,2	46 (77) / 14 (23)	22 (73) / 8 (27)	p = 0,931**
Постконтрастни	4,52 ± 1,16	4,34 ± 0,99	p = 0,456*
Постконтрастни:<5,2 / >5,2	47 (78) / 13 (22)	22 (73) / 8 (27)	p = 0,792**
p вредност	p = 0,757#	p = 0,228#	

\*- Independent samples t test; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test

**Табела бр. 34. Базални триглицериди и триглицериди након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Триглицериди (mmol/l)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	1,68 ± 0,82	1,63 ± 0,61	p = 0,792*
Базални: <1,7 / >1,7	38 (63) / 22 (37)	17 (27) / 13 (43)	p = 0,702**
Постконтрастни	1,66 ± 0,82	1,57 ± 0,61	p = 0,591*
Постконтрастни:<1,7 / >1,7	40 (67) / 20 (33)	20 (67) / 10 (33)	p = 1,000**
p вредност	p = 0,814#	p = 0,354#	

\*- Independent samples t test; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test

Албумини мерени базално пре саме апликације КС и након контрастног снимања нису показали значајне варијације (Табела 35) у зависности од настанка КН. Сви пацијенти су и базално и постконтрастно имали албумин преко 32 g/l.

**Табела 35. Базални албумини и албумини након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Албумини у серуму (g/l)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	43,10 ± 2,97	43,53 ± 3,19	p = 0,526*
Постконтрастни	43,38 ± 3,08	44,00 ± 2,82	p = 0,359*
p вредност	p = 0,457#	p = 0,269#	

\*- Independent samples t test; #- Paired samples t test

Креатинин у серуму мерен базално пре саме контрастне процедуре, као и након контрастног снимања показао је значајне варијације (Табела 36) у зависности од развоја КН. Значајан пораст с-креатинина нађен је у групи пацијената која је развила КН (Paired samples t test; p<0,001).

Овај постконтрастни скок с-креатинина је био значајно већи у односу на групу која није развила контрастну нефропатију (Independent samples t test; p = 0,044). У групи која није развила КН, након контрастне процедуре је забележен мањи пад вредности с-креатинина у односу на базалну вредност али без статистичке значајности (89,02 vs 87,72; Paired samples t test; p=0,248) Такође је показано да је код три пацијента са КН дошло до скока базалне вредности с-креатинина која је била у референтним границама постконтрастно на вредности преко 115 μmol/l (McNemar test; p=0,250).

**Табела бр. 36. Базални креатинин у серуму и креатинин у серуму након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Креатинин у серуму ( $\mu\text{mol/l}$ )	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	89,02 ± 26,48	89,73 ± 26,05	p = 0,903*
Базални: <115 / >115	52 (87) / 8 (13)	24 (80) / 6 (20)	p = 0,607**
Постконтрастни	87,72 ± 24,76	99,37 ± 27,10	p = 0,044*
Постконтрастни:<115 / >115	50 (83) / 10 (17)	21 (70) / 9 (30)	p = 0,235**
p вредност	p = 0,248#	p < 0,001#	

\*- Independent samples t test; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test

Цистатин Ц у серуму базално пре саме апликације контрастног средства није се значајно разликовао између две анализираних подгрупе (Табела 37). Након контрастног снимања значајне промене вредности сЦиЦ показане су у обе групе, при чему су исте биле израженије у групи која је развила КН где је евидентирано статистички значајно повећање вредности сЦиЦ након контрастне процедуре (Paired samples t test; p < 0,001). У групи која није развила КН, дошло је до статистички значајног снижења вредности сЦиЦ након контрастне процедуре (Paired samples t test; p = 0,001).

Ако анализирамо вредности сЦиЦ преко 0,95 mg/l базално и постконтрастно, иако се дистрибуција није значајно разликовала у односу на степен бубрежне инсуфицијенције, више пацијената са вредностима истога изнад горње границе референтног опсега је било у групи са КН, али разлика није била статистички значајна (57 vs 77%; Chi-square test; p = 0,104).

Такође је показано да је код два пацијента без КН, односно код чак 6 пацијената са КН дошло до скока базалне вредности овог маркера која је била у референтним границама постконтрастно на вредности преко 0,95 mg/l, али ни та разлика није била статистички значајна (McNemar test; p = 0,453; p = 0,125).

На основу напред изнете анализе, можемо рећи да је ЦиЦ серуму постконтрастно у јакој позитивној корелацији са појавом КН, односно што је сЦиЦ постконтрастно виши, то је јача веза да ће се развити КН (Spearman's rho = 0,317; p = 0,002).

**Табела бр. 37. Базални цистатин Ц у серуму и цистатин Ц у серуму након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или средња вредност ± стандардна девијација**

Цистатин Ц у серуму (mg/l)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	1,12±0,33	1,18±0,61	p = 0,552*
Базални: <0,95 / >0,95	23 (38) / 37 (62)	12 (40) / 18 (60)	p = 1,000**
Постконтрастни	1,04±0,32	1,42±0,69	p = 0,001*
Постконтрастни:<0,95 / >0,95	26 (43) / 34 (57)	7 (23) / 23 (77)	p = 0,104**
p вредност	p = 0,001#	p < 0,001#	

\*- Independent samples t test; \*\*- Chi-square test; #- Paired samples t test

UACR базално и постконтрасно се није значајно разликовао између анализираних група (Табела 38).

**Табела бр. 38. Базални UACR и UACR након контрастног снимања у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

UACR(mg/g)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	0,0159 (0,0109-0,0417)	0,0130(0,0095-0,0231)	p = 0,306*
Базални:<0,2 / >0,2	57 (95) / 3 (5)	30 (100) / -	p = 0,533**
Постконтрастни	0,0147 (0,0090-0,0388)	0,0106 (0,0071-0,0172)	p = 0,144*
Постконтрастни: <0,2 / >0,2	56 (93) / 4 (7)	29 (97) / 1 (3)	p = 0,871**
p вредност	p = 0,232#	p = 0,703#	

\*- Mann-Whitney test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; UACR- албумин/креатинин однос у урину

Вредности бета 2 микроглобулина базално и постконтрасно нису се значајно разликовале (Табела 39) између групе која је развила КН и оне која није. Након контрастног снимања код два пацијента без и три пацијента са КН дошло је до скока бета 2 микроглобулина преко 0,2  $\mu\text{g/ml}$  у односу на базалне вредности које су биле испод 0,2, али та разлика у дистрибуцији пацијената није била статистички значајна (McNemar test; p=0,250; p=0,500).

**Табела бр. 39. Базални бета 2 микроглобулин и бета 2 микроглобулин након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент)**

Бета 2 микроглобулин(g/l)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални:<0,2 / >0,2	55 (92) / 5 (8)	28 (93) / 2 (7)	p = 1,000*
Постконтрастни:<0,2 / >0,2	52 (87) / 8 (13)	26 (87) / 4 (13)	p = 1,000*

\*- Chi-square test

ЦистатинЦу урину постконтрасно био је виши у групи која је развила контрастну нефропатију, али разлика није била статистички значајна (Табела 40). Након контрастног снимања значајан скок уЦиЦ показан је једино у групи са КН (Wilcoxon Signed Ranks test; медијана: 0,051 vs. 0,030mg/l).

**Табела бр. 40. Базални цистатин Ц у урину и цистатин Ц у урину након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

Цистатин С у урину (mg/l)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	0,038 (0,016-0,055)	0,030 (0,021-0,048)	p = 0,247*
Базални:<0,3 / >0,3	60 (100) / -	30 (100) / -	-
Постконтрастни	0,038 (0,020-0,067)	0,051 (0,021-0,086)	p = 0,082*
Постконтрастни:<0,3 / >0,3	58 (97) / 2 (3)	30 (100) / -	p = 0,800**
p вредност	p = 0,068#	p < 0,001#	

\*- Mann-Whitney test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test

Креатинин у урину базално и постконтрастно није се значајно разликовао између анализираних група у односу на развој КН (Табела 41). Пацијенти су базално ретко имали вредност овог маркера већу од 17700mg/l, док је постконтрастно дошло до скока код по два пацијента у обе групе, али разлика није била статистички значајна (McNemar test; p=0,754; p=0,687).

**Табела бр. 41. Базални креатинин у урину и креатинин у урину након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

Креатинин у урину ( $\mu\text{mol}/24$ часа)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	8537 (6599-12750)	8773 (5730-11176)	p = 0,831*
Базални: <17700 / >17700 мушкарци <15900 / >15900 жене	54 (90) / 6 (10)	28 (93) / 2 (7)	p = 0,896**
Постконтрастни	8795 (6344-12946)	9425 (6103-14774)	p = 0,524*
Постконтрастни: <17700/> 17700 мушкарци <15900/> 15900 жене	52 (87) / 8 (13)	26 (87) / 4 (13)	p = 1,000**
p вредност	p = 0,102#	p = 0,254#	

\*- Mann-Whitney test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test

Однос ЦисЦ и креатинина у урину је показао значајан скок у групи пацијената код који се развила КН (p = 0,035), док у групи без исте није показана статистички значајна промена (Табела 42). Постконтрастно, иако није показана значајна разлика, вредности овог односа су биле клинички значајно веће у групи која је развила КН (медијане 0,504 vs. 0,434).

**Табела бр. 42 . Базални однос цистатина Ц и креатинина у урину и однос цистатина Ц и креатинина у урину након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

Однос ЦисЦ и креатинин у урину ( $\mu\text{g}/\text{mmol} * 10^6$ )	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	0,437 (0,265-0,599)	0,427 (0,202-0,699)	p = 0,891*
Постконтрастни	0,434 (0,205-0,722)	0,504 (0,260-0,776)	p = 0,614*
p вредност	p = 0,254**	p = 0,035**	

\*- Mann-Whitney test; \*\*- Wilcoxon Signed Ranks test

KIM-1 као маркер оштећења бубрега није показао значајне промене у односу на развој контрастне нефропатије (Табела 43).

**Табела бр. 43. Базални KIM-1 у урину и KIM-1 у урину након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

KIM-1 у урину (ng/ml)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	0,57 (0,52-0,66)	0,54 (0,52-0,63)	p = 0,223*
Постконтрастни	0,55 (0,52-0,63)	0,53 (0,51-0,59)	p = 0,074*
p вредност	p = 0,361#	p = 0,144#	

\*- Mann-Whitney test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; KIM- протеин оштећења бубрега-1

Слични резултати су добијени и након корекција вредности *uKIM-1* у односу на уринарни креатинин, тако да није било значајне промене у вредностима истога зависно од развоја КН, односно није било разлике у компарираним групама након контрастне процедуре ( 0,66 vs 0,57; Mann-Whitney test; p = 0,187;) (Табела 44).

**Табела бр. 44. Кориговани KIM-1 у урину базално и након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

KIM-1/креатинин у урину( ng/mg )	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	0,70 (0,50-1,30)	0,68 (0,53-1,118)	p = 0,572*
Постконтрастни	0,66 (0,43-0,97)	0,57 (0,37-0,85)	p = 0,187*
p вредност	p = 0,089#	p = 0,165#	

\*- Mann-Whitney test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; KIM-1- протеин оштећења бубрега-1

ЛГФ постконтрастно у групи са КН био је значајно мањи у односу на групу без ове компликације (Табела 45). У групи са КН је показан значајан пад ЛГФ постконтрастно у односу на базалне вредности, за разлику од групе која није развила КН.

**Табела бр. 45. ЛГФ базално и након контрастног снимања у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)**

ЛГФ(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	75,70 (59,15-90,60)	71,30 (56,70-90,53)	p = 0,620*
Базални: први / други / трећи степен	20 (33) / 21 (35) / 19 (32)	11 (37) / 9 (30) / 10 (33)	p = 0,891**
Постконтрастни	77,60 (58,65-90,00)	65,30 (49,40-85,32)	p = 0,054*
Постконтрастни: први / други / трећи степен	18 (30) / 24 (40) / 18 (30)	8 (27) / 10 (33) / 12 (40)	p = 0,634**
p вредност	p = 0,747#	p < 0,001#	

\*- Mann-Whitney test; \*\*- Chi-square test; #- Wilcoxon Signed Ranks test; GFR- стопа гломеруларне филтрације

У односу на примењени волумен није нађена значајна разлика између анализираних група након примене КС, мада је незнатно већа количина примењена у групи са КН (146,67 vs 141,67ml; Mann-Whitney test; p = 0,430) (Табела 46).

Слично је и са типом примењених КС где није нађена значајна разлика између анализираних група (Chi-square test; p = 0,263) (Табела 46). Иако је у групи са КН процентуално најзаступљенији био *Ioheksol* код 70% пацијената (21 пацијент у наведеној подгрупи) исти је био најзаступљенији и у групи која није развила КН, тачније код 68% пацијената (40 пацијената у тој подгрупи). Наведене бројке поткрепљује чињеница да је исти појединачно био највише примењиван (код укупно 70 пацијената, односно 77,78%) а пре свега као последица тренутне расположивости КС у Институту за радиологију ВМА током спровођења ове студије.

**Табела бр. 46. Волумен и врста контрастног средства и тип профилактичког протокола у односу на контрастну нефропатију; вредности приказане као број пацијената (процент) или медијана (интерквартилни распон: 25-75. перцентил)**

	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Волумен контрастног средства(ml)	141,67±82,94 (100-350)	146, 67±74,20 (100-300)	p = 0,430*
Тип контрастног средства: 1 / 2 / 3	40 (68) / 11 (18) / 9 (14)	21 (70) / 8 (27) / 1 (3)	p = 0,263**
Тип протокола: 1 / 2 / 3	20 (33) / 17 (28) / 23 (38)	10 (33) / 13 (43) / 7 (23)	p = 0,259**

\*- Mann-Whitney test; \*\*- Chi-square test; **Тип контрастног средства:** 1- Omnipaq (Iohexsol) 350 mg/ml, 2- Ultravist (Iopromid) 370 mg/ml, 3- Visipaq (Iodixanol) 320 mg/ml; **Тип протокола:** 1- Изотони физиолошки раствор 0,9% NaCl 500ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000ml, 2- Изотони физиолошки раствор 0,9% NaCl 500ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000 ml уз N Acethyl cystein перорално (600 mg, два пута дневно током 2 дана- дан уочи и на сам дан снимања), 3- Изотони физиолошки раствор 0,9% NaCl 500ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000 ml уз парентерални раствор бикарбоната-концентрација 154 mmol/l, 3 ml/kg/h- 1 сат пре и 1 ml/kg/h током 6 сати након контрастног снимања

Накнадном анализом где смо компарирали НОКС са ИОКС, иако је само 1 пацијент (11,11%) из групе са ИОКС развио КН, није евидентирана статистички значајна разлика у ове две подгрупе (Chi-square test;p = 0,192) (Табела 47).

**Табела бр. 47. Врста контрастног средства зависно од осмоларности у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент)**

	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
НОКС/ИОКС	51(85%) / 9(15%)	29(97%) / 1(3%)	p = 0,192*

\*- Chi-Square test. **Тип контрастног средства у односу на осмоларност:**ИОКС- Omnipaq (Iohexsol) 350 mg/ml; Ultravist (Iopromid) 370 mg/ml. НОКС - Visipaq (Iodixanol) 320 mg/ml

Анализом група формираних на основу разоја КН није евидентирана статистичка значајна разлика у односу на тип примењеног протокола (Chi-square test; p = 0,259) (Табела 46). У групи која је развила КН, највише пацијената је профилактички примило протокол бр. 2- њих 13 (43%), 10 пацијената (33%) је третирано протоколом бр.1, док је најмањи број, њих 7 (23%)примило протокол бр. 3.У групи без КН, највише пацијената је третирано протоколом бр. 3, њих 23 (38%), протокол бр. 1 је примило 20 пацијената (33%) док је 17 пацијената (28%) третирано протоколом бр 2.

Ако појединачно посматрамо, у групи која није развила КН највише је примењиван протокол бр. 3 (38%) а најмање протокол бр 2 (28%), док је у групи која је развила КН показано супротно, односно највећи број ових пацијената је третиран протоколом бр. 2 (43%) док је најмањи број примио протокол бр. 3 (23%).

Међутим, компарацијом примењених протокола није евидентирана значајна разлика у односу на развој КН (Chi-square test; p = 0,259) (Табела 46).

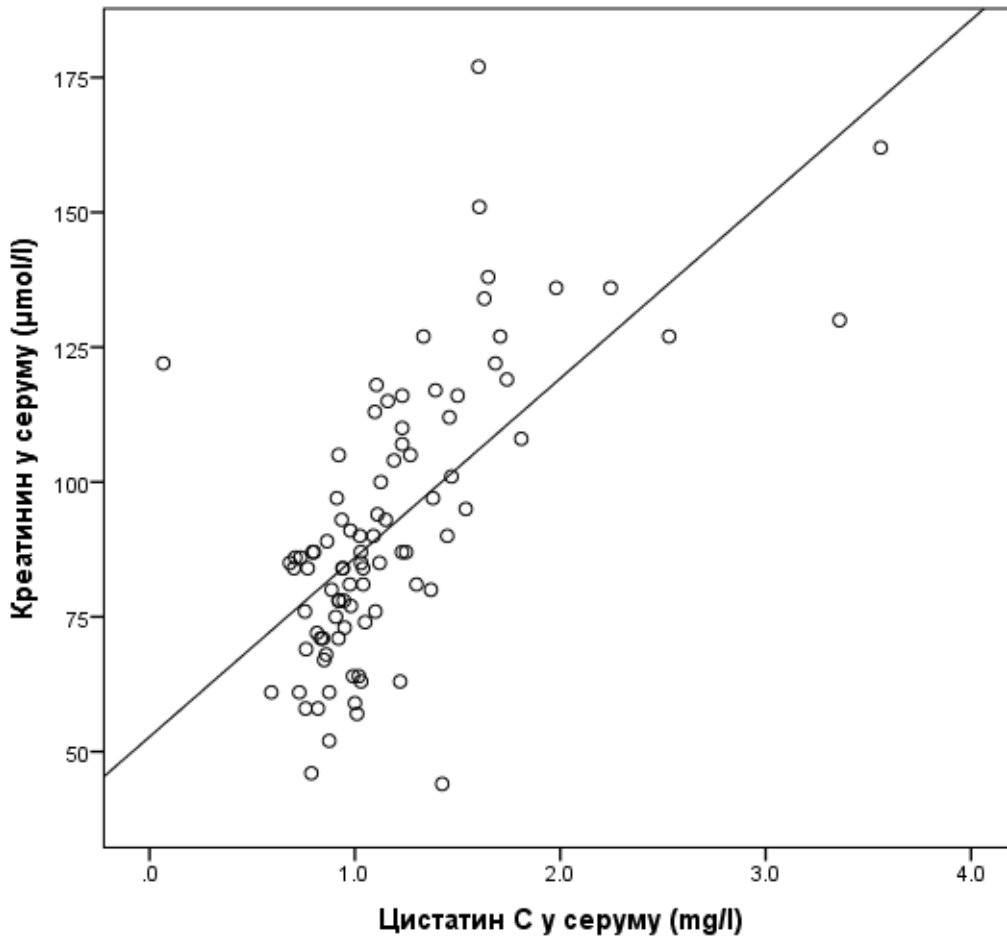


#### 7.4. Повезаност између маркера раног оштећења бубрега постконтрастно

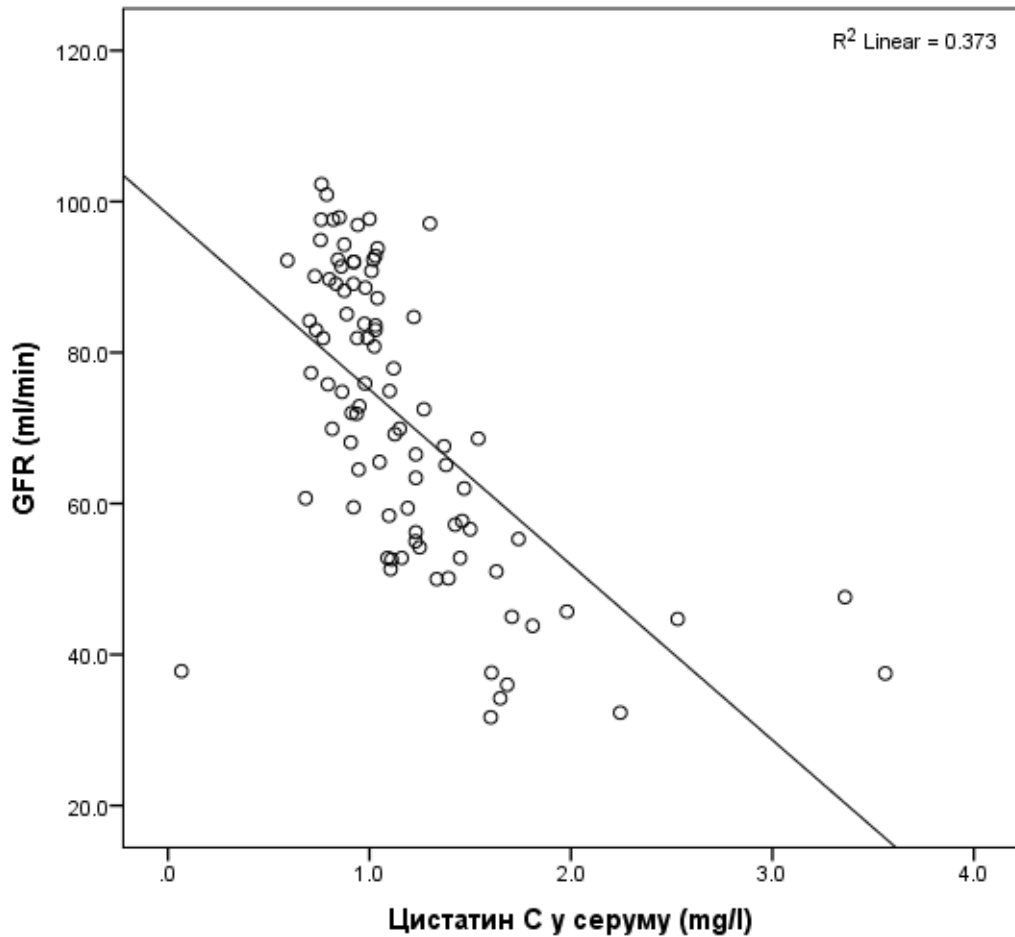
Цистатин Ц у серуму постконтрастно је у јакој позитивној корелацији са креатинином у серуму (**Графикон 4**), односно што је сЦиЦ постконтрастно виши, то је виши и с-креатинин (Pearson's  $r = 0,646$ ;  $p < 0,001$ ).

Такође, ЦиЦ у серуму је постконтрастно у јакој негативној корелацији са ЈГФ (**Графикон 5**), односно што је сЦиЦ виши, то је ЈГФ нижа (Pearson's  $r = -0,610$ ;  $p < 0,001$ ). Између осталих варијабли од интереса није нађена значајна повезаност.

**Графикон бр. 4. Корелација између цистатина Ц у серуму постконтрастно и креатинина у серуму постконтрастно**



**Графикон 5.** Корелација између цистатин С у серуму постконтрастно и GFR (стопа гломеруларне филтрације) постконтрастно



#### 7.5. Предиктори појаве контрастне нефропатије

Ризик од контрастне нефропатије је процењен униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом. У табелама 39 и 40 приказана је униваријантна логистичка регресија где су се као значајни предиктори појаве КН издвојиле следеће варијабле: дијабетес мелитус, креатинин у серуму након контрастног снимања, цистатин Ц у серуму након снимања, *CRP* након снимања и ЈГФ након снимања. Након тога је урађена мултипла логистичка регресија са ових 5 значајних варијабли и добијен модел којим се објашњава 19,2% варијабилности зависне варијабле (развој контрастне нефропатије) уз помоћ њих, а као једина значајна варијабла издвојио се дијабетес мелитус (Табела 49). Код 29 пацијената је био присутан дијабетес мелитус, а од њих контрастну нефропатију је развило 5 пацијената. С друге стране, код 61 пацијента нисмо имали дијабетес мелитус а њих 25 је развило контрастну нефропатију. Статистички тумачено, долазимо дорезултата да је група пацијената која није имала дијабетес мелитус 3,8 (1/0,266) пута имала већи ризик од развоја контрастне нефропатије.

На основу логистичке регресије са сигурношћу се не може издвојити ни један предиктор појаве контрастне нефропатије.

**Табела бр. 48. Униваријантна логистичка регресија: зависна варијабла је контрастна нефропатија а независне варијабле су узете пре контрастног снимања**

Независне варијабле	Зависна варијабла контрастна нефропатија	р вредност
	Ехр. (В) (95% интервал поверења)	
Пол	1,000 (0,395-2,534)	р = 1,000
Старост	1,018 (0,966-1,074)	р = 0,503
Индекс телесне масе	0,977 (0,858-1,113)	р = 0,728
Дијабетес мелитус	0,300 (0,101-0,893)	р = 0,030*
Хипертензија	0,434 (0,137-1,379)	р = 0,157
Кардиоваскуларни догађај	0,628 (0,246-1,604)	р = 0,331
Хиперлипотеинемија	1,522 (0,514-4,503)	р = 0,448
Пушење	0,804 (0,320-2,019)	р = 0,643
CRP базални	1,023 (0,949-1,102)	р = 0,561
BNP базални	1,001 (1,000-1,003)	р = 0,185
Хемоглобин базални	1,016 (0,987-1,045)	р = 0,280
Холестеролбазални	0,923 (0,622-1,369)	р = 0,689
Триглицеридибазални	0,922 (0,510-1,667)	р = 0,789
Албуминибазални	1,049 (0,907-1,213)	р = 0,522
Креатининбазални	1,001 (0,984-1,018)	р = 0,902
Цистатин С серумбазални	1,346 (0,508-3,563)	р = 0,550
UACR базални	0,002 (0,000-1363,733)	р = 0,370
Бета 2 микроглобулинбазални	0,786 (0,143-4,309)	р = 0,781
Цистатин Цуринбазални	0,000 (0,000-441,503)	р = 0,258
Креатининуринбазални	1,000 (1,000-1,000)	р = 0,639
Цистатин/креатинин урин базални	0,753 (0,255-2,228)	р = 0,609
КИМ-1 базални	0,995 (0,986-1,004)	р = 0,278
ЛГФ базални	0,994 (0,971-1,018)	р = 0,646
Волумен контрастног средства	1,001 (0,995-1,006)	р = 0,778
Тип контрастног средства	1,385 (0,483-3,970)	р = 0,314
Тип протокола	1,529 (0,536-4,361)	р = 0,267

\*- значајна разлика; CRP- Ц реактивни протеин; BNP- мождани натриуретски пептид; UACR- албумин/креатинин однос у урину; B2M- бета 2 микроглобулин; КИМ- протеин оштећења бубрега-1; GFR- стопа гломеруларне филтрације

**Табела бр. 49. Униваријантна логистичка регресија: зависна варијабла је контрастна нефропатија а независне варијабле су узете након контрастног снимања**

Независне варијабле	Зависна варијабла контрастна нефропатија	р вредност
	Ехр. (В) (95% интервал поверења)	
CRP постконтрастни	1,064 (1,001-1,131)	р = 0,048*
BNP постконтрастни	1,001 (1,000-1,002)	р = 0,198
Хемоглобинпостконтрастни	1,022 (0,992-1,053)	р = 0,151
Холестеролпостконтрастни	0,854 (0,565-1,289)	р = 0,452
Триглицеридипостконтрастни	0,845 (0,461-1,550)	р = 0,587
Албуминипостконтрастни	1,073 (0,924-1,246)	р = 0,356
Креатининпостконтрастни	1,018 (1,000-1,035)	р = 0,050*
Цистатин Ц серум постконтрастни	6,186 (1,739-21,998)	р = 0,005*
UACRпостконтрастни	0,178 (0,001-44,246)	р = 0,540
Бета 2 микроглобулин постконтрастни	1,000 (0,275-3,630)	р = 1,000
Цистатин Ц уринпостконтрастни	0,171 (0,001-41,586)	р = 0,529
Креатининуринпостконтрастни	1,000 (1,000-1,000)	р = 0,934
Цистатин/креатинин урин постконтрастни	0,932 (0,594-1,461)	р = 0,758
КИМ-1постконтрастни	0,945 (0,887-1,007)	р = 0,081
ЈГФпостконтрастни	0,977 (0,945-1,000)	р = 0,050*

\*- значајна разлика; CRP- Ц реактивни протеин; BNP- мождани натриуретски пептид; UACR- албумин/креатинин однос у урину; B2M- бета 2 микроглобулин; КИМ- протеин оштећења бубрега-1; ЈГФ- јачина гломеруларне филтрације

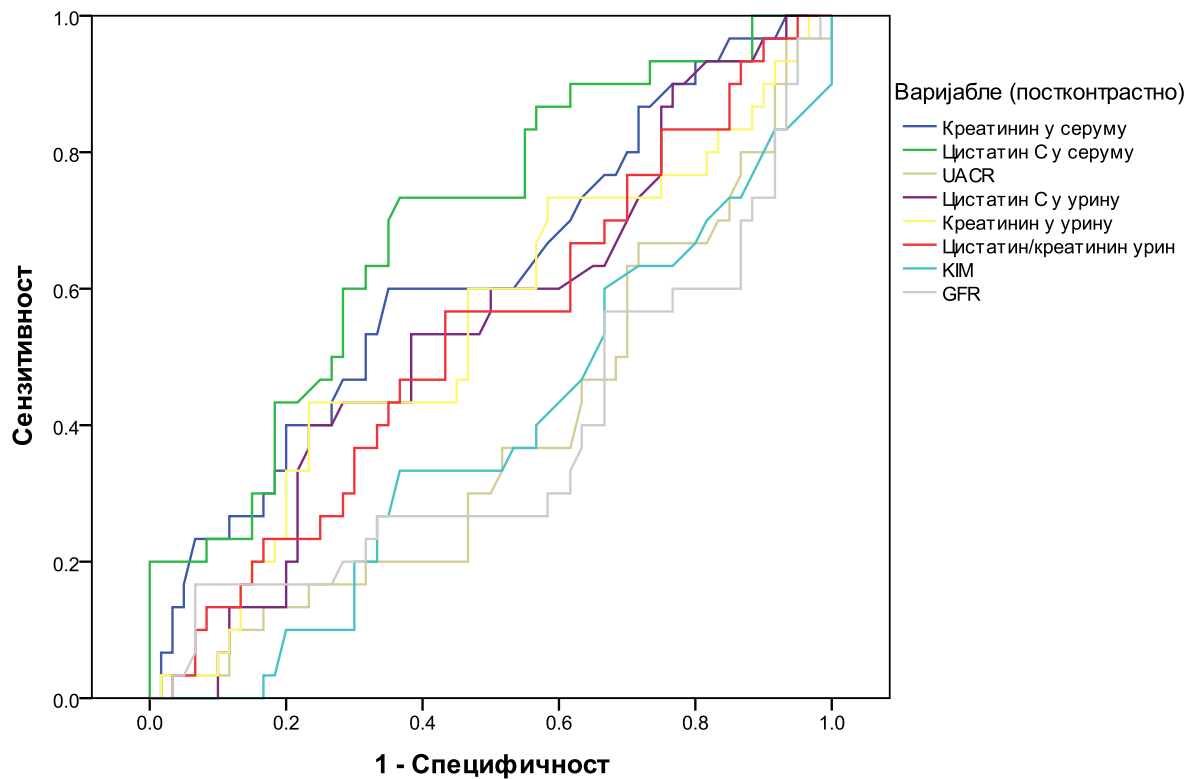
**Табела бр. 50. Мултиваријантна логистичка регресија: зависна варијабла је контрастна нефропатија а независне варијабле су оне које су се показале значајним током униваријантне логистичке регресије**

Независне варијабле	Зависна варијабла контрастна нефропатија	р вредност
	Ехр. (В) (95% интервал поверења)	
Дијабетес мелитус	0,266 (0,078-0,908)	р = 0,034*
CRP постконтрастни	1,050 (0,978-1,127)	р = 0,180
Креатининпостконтрастни	0,995 (0,960-1,030)	р = 0,769
Цистатин Цсерум постконтрастни	6,228 (0,799-48,569)	р = 0,081
ЈГФпостконтрастни	0,998 (0,948-1,050)	р = 0,930

\*- значајна разлика; CRP- Ц реактивни протеин; ЈГФ- јачина гломеруларне филтрације

На крају је процењен значај маркера раног бубрежног оштећења као потенцијалних предиктора контрастне нефропатије. На ROC криви приказани су сви маркери али се као значајан једино издвојио ЦиЦ у серуму (*Графикон 6*, Табела 51). Површина испод криве сЦиЦ је била 0,694, што је значајно различито од 0,5, тако да је одређена сензитивност овог маркера од 73% и специфичност од 63%. Креатинин у серуму иако није показао статистичку значајност у предикцији КН, имао је сензитивност од 60% и специфичност од 65% а што има клинички значај. Тако да би ова два маркера бубрежног оштећења, али пре свега сЦиЦ могли бити предложени као осетљиви маркери раног бубрежног оштећења након апликовања КС.

**Графикон бр. 6. ROC крива маркера раног бубрежног оштећења у предикцији контрастне нефропатије**



UACR- албумин/креатинин однос у урину; KIM- протеин оштећења бубрега-1; ЛГФ- јачина гломеруларне филтрације

**Табела бр. 51. Значај потенцијалних предиктора настанку контрастне нефропатије**

Варијабле (постконтрастно)	Површина испод криве	p вредност	95% интервал поверења	
			Доња граница	Горња граница
Креатинин	0,619	0,066	0,495	0,743
Цистатин Ц серум	0,694	0,003*	0,580	0,808
UACR	0,384	0,073	0,260	0,507
Цистатин Ц урин	0,545	0,488	0,420	0,670
Креатининурин	0,541	0,524	0,412	0,671
Цистатин Ц/креатинин Урин	0,533	0,614	0,406	0,659
КИМ-1	0,384	0,074	0,262	0,506
ЈГФ	0,375	0,054	0,245	0,505

\*- значајна разлика; UACR- албумин/креатинин однос у урину; КИМ- протеин оштећења бубрега-1; ЈГФ- јачина гломеруларне филтрације

**Табела бр. 52. Значај потенцијалних предиктора настанку контрастне нефропатије; сензитивност и специфичност су изражени као проценат**

Варијабле (постконтрастно)	Сензитивност	Специфичност	Гранична вредност
Креатинин	60	65	89,50 $\mu\text{mol/l}$
Цистатин Цсерум	73	63	1.035 mg/l
UACR	37	48	0,0149 mg/g
Цистатин Цурин	53	62	0,0505 mg/l
Креатининурин	60	53	8945 mg/l
Цистатин Ц/креатинин Урин	57	57	0,000004718 $\mu\text{g}/\text{mmol} \cdot 10^6$
КИМ-1	33	63	57,515 pg/ml
ЈГФ	27	67	84,45 ml/min/1,73m <sup>2</sup>

\*- значајна разлика; UACR- албумин/креатинин однос у урину; КИМ- протеин оштећења бубрега-1; ЈГФ- јачина гломеруларне филтрације

## 8. ДИСКУСИЈА

КИ АБИ је широко заступљен и клинички значајан проблем код пацијената који се подвргавају све већем броју дијагностичких процедура (превасходно инвазивних) које захтевају примену КС. Одговорна ја за око 12 % хоспитално насталих АБИ и удружена је са повећаним морбидитетом, потребом за дијализним лечењем, пролонгираном хоспитализацијом, повећањем трошкова лечења, развојем и прогресијом ХБИ као и повећањем стопе морталитета. Патофизиологија настанка КН је недовољно разјашњена и комплексна и сматра се да је последица три различита али потенцијално синергистичка ефекта: хемодинамског ефекта КС, директне тубулске токсичности КС те утицаја РКО и слободних радикала. Иако се у клиничкој пракси примењују различите дефиниције КИ АБИ, најшире прихваћена и коришћена јесте она која је заснована на релативном порасту серумског креатинина од 25-50% у односу на базалну вредност, односно апсолутни пораст-креатинина од 0,3-0,5mg/dl током 24-72 сата након примене контраста у одсуству другог евидентног узрочника бубрежне лезије. С обзиром на евидентне недостатке с-креатинина у дефинисању КИ АБИ, наметнула се оправдана потреба за применом раних биомаркера бубрежног оштећења укључујући ЦисЦ као *иКИМ -1*. Међутим, висока цена ових биомаркера пре свега, њихова слаба комерцијална доступност, као и неафирмативни резултати појединих клиничких студија у примени истих лимитирају њихову рутинску примену тако да је дијагноза КН углавном заснована на праћењу вредности с-креатинина, односно ЈГФ изведене на бази истога. Оно што представља основу превентиве КИ АБИ јесте пре свега детекција фактора ризика за настанак исте, од којих је најзначајнији - прегзистенцијална ХБИ. Сматра се да су под ризиком за развој КН сви пацијенти са ЈГФ <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, али превасходно они са ЈГФ <30ml/min/1.73m (377). Уколико није могуће применити алтернативну дијагностичку процедуру без примене КС код оваквих пацијената, неопходно је пре снимања спровести неки од профилактиких режима. Крајеугаони камен превенције представља волумна експанзија и.в. хидрацијом ФР или натријум бикарбонатом (са или без антиоксиданаса уз статине) и обустављање примене нефротоксичних лекова, односно примена ИОКС (или НОКС) у што могућем мањем волумену (378). Оно што је неопходно јесте минуциозно праћење параметара ЈГФ код ових пацијената што подразумева примену сензитивних раних биомаркера КН или пак пролонгирање хоспитализације ради праћења ЈГФ на бази с-креатинина а у циљу ране и благовремене детекције ове компликације. Наравно, увек треба индивидуално проценити беневит потенцијалних информација добијених контрастним снимањем у односу на ризик од развоја КИ АБИ пре него се одлучимо за исто.

### 8.1. Клиничке и демографске карактеристике испитиваних пацијената

У студији смо анализирали 90 пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом 1.-3. стадијума којима је рађена коронарна ангиографија. На основу степена ХБИ дефинисаног на основу ЈГФ одређене на бази с-креатинина *СКDEPI* једначином пре контрастне процедуре, поделили смо их у три групе: прва група су били пацијенти у првом стадијуму ХБИ (ЈГФ 90-100 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), другу групу су чинили пацијенти у другом стадијуму ХБИ (ЈГФ 60-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) док је трећа група пацијената имала ЈГФ 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (трећи стадијум ХБИ).

Дистрибуција пацијената у односу на степен бубрежне инсуфицијенције је била равномерна (по трећина пацијената од укупног броја укључених у студију у сваку од три подгрупе) (*Графикон 1*).

У односу на полну дистрибуцију, пацијенти мушког пола су чинили две трећине испитиване полулације- 60 пацијената (67% од укупно 90 пацијената), док је женских пацијената било 30, а што чини 33% испитиване полулације (Табела 4). Просечна старост пацијената у нашој студији је била  $67,09 \pm 8,48$  година, при чему је најмлађи пацијент имао 44 а најстарији 83 године. У просеку су жене биле старије око 3,5 године, што није било статистички значајно, а при чему ова значајност није нађена ни у једној подгрупи понаособ (Табеле 5 и 6). Међутим, у односу на степен ХБИ ако се упореде најпре само мушки, а затим и само женски пацијенти, између подгрупа степена бубрежне инсуфицијенције нађена је статистички значајна разлика (Табела 6). Што је био израженији степен бубрежне инсуфицијенције, пацијенти су били старији. Тако су мушки пацијенти у првом степену ХБИ били просечне старости 62 године, док су у трећем степену бубрежне инсуфицијенције били око 70 година старости. Такође, жене су у првом степену ХБИ имале око 63 године, док су у трећем имале око 74 године.

Што се тиче антропометријских карактеристика, индекс телесне масе се није значајно разликовао између испитиваних подгрупа и просечне вредности су биле у распону од 26,54 до  $27,17 \text{ kg/m}^2$ . Највећи број пацијената који су имали индекс телесне масе преко  $30 \text{ kg/m}^2$  је био у групи са 2. степеном ХБИ (23%) а што није била статистички значајна разлика у односу на друге две подгрупе (Табела 7).

У односу на присутне коморбидитете, није нађена статистички значајна разлика између компарираних подгрупа али су сви анализирани коморбидитети били најзаступљенији у групи са трећим степеном ХБИ, при чему је артеријска хипертензија била присутна код 93% пацијената у овој групи пацијената (Табела 4).

Базалне вредности *CRP* и *BNP* имале су највише вредности медијане у групи са трећим степеном бубрежне инсуфицијенције, али ове разлике нису биле статистички значајне (Табеле 8,9). Међутим, вредности хемоглобина су биле статистички значајно ниже у овој подгрупи пацијената у односу на остале две (Independent samples t test; први према трећи степен базално,  $p=0,022$ ; други према трећи степен базално  $p=0,022$ ) (Табела 10).

Најниже базалне вредности холестерола су имали пацијенти у трећој подгрупи при чему је значајна разлика показана само између првог и трећег степена (Independent samples t test; први према трећи степен базално  $p=0,001$ ) (Табела 11).

Ни у једној од испитиваних подгрупа није се значајно разликовала базална вредност нивоа триглицерида, као ни албумина у серуму (Табеле 12, 13).

Вредности с-креатинина и сЦиЦ су, као што се могло очекивати, статистички биле значајно више у 3. стадијуму ХБИ, а с обзиром да су подгрупе и формиране на бази вредности истих (Табеле 14 и 15).

Што се тиче лабораторијских варијабли праћених из урина, базалне вредности *UACR* и бета 2 микроглобулина су биле највише у групи са трећим степеном ХБИ при чему та разлика није била статистички значајна (Табеле 16 и 17). Базалне вредности цистатина Ц и креатинина у урину су очекивано биле највише у групи са трећим степеном ХБИ, али без статистичке значајности (Табеле 18, 19).

Вредност односа ЦиЦ и креатинина у урину је била највиша у групи са 1. стадијумом ХБИ али она није била статистички значајна (Табела 20). Базалне вредности *uKIM-1* су биле приближно исте у све три подгрупе, односно занемарљиво су биле највише у подгрупи са 3. степеном ХБИ (без статистичке значајности) (Табела 21).

У односу на волумен и тип датог контрастног средства није нађена значајна разлика између анализираних подгрупа. Треба напоменути да је ИОКС *Iodixanol* коришћено код укупно 9 пацијената (10%), од којих је највећи број, као што је и очекивано, био у групи са 3. степеном ХБИ- укупно 5 пацијената, док су у остале две групе по два пацијента третирана овим КС.



Слична констатација је добијена и у вези примењеног профилактоичког протокола где није нађена значајна разлика примене истих зависно од степена базалне бубрежне инсуфицијенције. Појединачно, у подгрупи са 1. степеном ХБИ највише је примењиван профилактоички протокол који је комбиновао примену ФР и натријум бикарбоната, у подгрупи са 2. степеном ХБИ то је био протокол са ФР и НАС, док је у групи са 3. стадијумом ХБИ највише примењиван хидратациони протокол са ФР, али ове разлике нису биле статистички значајне (Табела 24).

## 8.2. Карактеристике пацијената са контрастном нефропатијом

На основу предходно дефинисаних критеријума за дијагнозу КИ АБИ да је иста настала ако је забележен пораст с-креатинина за више од 25% односно сЦиЦ за више од 10% у односу на базалне вредности, КИ АБИ се развила код 33% наших испитаника (*Графикон 2*). Од 30 пацијената код којих смо исту дијагностиковали, код њих 23 дошло је до пораста сЦиЦ за више од 10% од базалне вредности, код два пацијента је забележен изоловани пораст с-креатинина за више од 25% од базалне вредности, док је код 5 пацијената дошло до пораста оба маркера истовремено. Односно, кумулативно посматрано, код 28 од 30 пацијената са КН је забележен пораст сЦиЦ, док је пораст с-креатинина забележен код 7 од 30 пацијената са КН (*Графикон 3*). У односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције, 11 пацијената (36,67%) са првим степеном ХБИ, 9 пацијената (30%) са другим степеном ХБИ и 10 пацијената (33,33%) са трећим степеном ХБИ су развили КН, али разлике у дистрибуцији нису биле статистички значајне.

Генерално прихваћени став је да тежи степен ХБИ носи са собом већи ризик од настанка КИАБИ. Тако су *Rihal u cap.* у студији која је обухватила преко 7500 пацијената којима је спровођена коронарна ангиографија показали да се степен ризика за развој КН повећава сходно порасту с-креатинина, односно са степеном ХБИ. У групи пацијената са вредношћу с-креатинина 2,0–2,9 mg/dl детектовали су учесталост КН од 22,4%, у групи са с-креатинином >3,0 mg/dl учесталост је била 30,6% , док је иста код пацијената са с-креатинином < 1,1 mg/dl износила само 2,4% (3). *Moore u cap.*, као и *Barrett ca cap.* су у две одвојенестудије показали да се стопа КН креће од 4–20% код пацијената са базалним вредностима с- креатинина 1,2–2.9 mg/dl (379,380). У студији *McCullough u cap.* учесталост КИ АБИ се кретала 8– 92%, уколико је с-креатинин прогредирао са 1,5 на 6,8 mg/dl. Штавише, вероватноћа развоја д-АБИ се повећава са 0,04 на 48% уколико се базална ЈГФ редукује са 50 на 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (22). *Gruberg u cap.* су у студији која је обухватила 439 пацијента са с-креатинином  $\geq 1,8$  mg/dl пронашли учесталост КН од 37% (146). Међутим, АМАСING студија из 2017.г., која је спроведна на 660 пацијената са 3. стадијумом ХБИ којима је спровођена дијагностика са применом КС, показала је да примена контрастне процедуре може бити безбедна и у овој групи пацијената, чак и ако се не спроводи профилакса КИ АБИ (139).

Као што смо већ навели, у нашој студији смо дијагностиковали КН код 30 од укупно 90 пацијената (33,33%). На основу развоја исте, након снимања смо све пацијенте поделили у две групе: прва група су били пацијенти који су имали, а друга група су били они који нису имали контрастну нефропатију.

Просечна старост пацијената у групи која није развила контрастну нефропатију је била  $66,67 \pm 8,22$  године, док је просечна старост оних који су је развили била  $67,93 \pm 9,06$  године. Између анализираних група није нађена статистички значајна разлика у старости (Independent Samples t Test;  $p = 0,507$ ). Генерално, већина студија указује на повећан ризик настанка КИ АБИ код популације пацијената старости преко 70 година који у око 11% развију ову компликацију (150).

Старосна доб преко 75 година удружена је пак са 1,5-5 пута повећаним ризиком настанка КН при чему свака додатна година повећава исти за 2% (18,3). Ако посматрамо пацијенте под ризиком настанка КН у складу са животном доби, у нашој студији је 34 пацијента (37,78%) било старије од 70 година а њих 15 (16,67%) од 75 година. Ако посматрамо групу са КН, 12 пацијената (40%) је било старије од 70 година, односно 7 пацијената (23,3%) је било старије од 75 година, а што није било у статистички значајној корелацији са развојем ове компликације (Табела 28; Chi-Square Tests;  $p=0,939$ ;  $p= 0.368$ ).

У односу на пол није нађена значајна разлика између две анализиране групе (Chi-square test,  $p = 1,000$ ). Мушки пол је био заступљенији у обе групе пацијената. Укупно је било 40 мушких пацијената који нису развили контрастну нефропатију, док је 20 њих развило (Табела 27). Двадесет пацијенткиња није развило а 10 је развило КН, односно по трећина пацијената оба пола је развила КН. Раније студије су указивале на повећани разик од развоја КН у мушкој популацији, тако да су *Rudnick u cap.* у студији која је обухватила 1196 пацијената показали да је припадност мушком полу независни предиктор настанка КН (381). Супротно наведеном, *Jakovo u cap.* су у анализи 8628 пацијената са ПКИ где су пронашли учесталост КН од 16,5%, закључили да припадност женском полу представља независни фактор ризика за настанак ове компликације (23,6% vs 17,4%;  $p < 0,0001$ ) (155). Студија *Kiski u cap.* која је обухватила 412 пацијената са ПКИ такође је детектовала значајно вишу стопу настанка КН у популацији женског пола ( $p=0.016$ ). Међутим, исти нису дефинисали као независан фактор ризика, односно уни- и мултиваријантним анализама су показали да је КН заправо повезана са коморбидитетним стањима која су била значајно чешћа у женској популацији (382). У нашој групи испитаника, у обе подгрупе у односу на КН, жене су биле старије од мушкараца, али разлике нису биле значајне (Табела 27). Иако код жена није нађена значајна разлика, пацијенткиње које су развиле КН биле су старије просечно преко 4 године у односу на групу без КН.

Анализама антропометријских параметара, није показана значајна разлика у индексу телесне масе између пацијената са контрастном нефропатијом и оних без ( $p = 0,368$  Chi-square test) (Табела 29). Највећи број пацијената (80%) који су имали индекс телесне масе преко  $30 \text{ kg/m}^2$  није развио контрастну нефропатију. Иако значајан број студија повезује гојазност са повећаним ризиком од настанка КН, нарочито са  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , *Jaipaul-u u cap.* су у својој студији показали супротно, при чему би једно од објашњења могло бити да гојазност индукује хиперфилтрацију која последично доводи до повећане реасорпције натријума и пролазне волумне експанзије која редукује ризик од КН (383,384).

У односу на анализиране коморбидитете није нађена статистички значајна разлика између компарираних подгрупа осим код дијабетес мелитуса где је показано да ово обољење не представља ризик за развој КН, јер је само 5 дијабетичара (17,24%) развило ову компликацију за разлику од остала 24 пацијента ( $p = 0,026$ ; Chi-square test ) (Табела 29). Наведени проценат пацијената који су развили КН је у складу са већином литературних података који указују на инциденцу исте од 5,7 до 29,4% у овој популацији пацијената (385). Оно што је чињеница је да већина студија недвосмислено указује да је дијабетес мелитус независни предиктор развоја КН (3,22,23,168,181,189). Дијабетесна нефропатија је идентификована као независни предиктивни фактор настанка КН (386,42,5). Пацијенти са дијабетесном нефропатијом и просечном вредношћу серумског креатинина од  $6,8 \text{ mg/dl}$  имају инциденцу КН од 92% након коронарне ангиографије (387). Међутим, значајан број студија указује да је ризик од настанка КН код пацијената који имају нормалну ЈГФ идентичан код оболелих од дијабетеса као код оних који немају ово обољење, односно ризик постоји уколико пацијенти са дијабетесом имају придружену ХБИ (23, 147, 190).

*Parfreyu cap.* су у својој студији показали да је учесталост КИ АБИ 1,5-3 пута већа код пацијената са ХБИ који имају придружен дијабетес мелитус, али су закључили и да је ризик од настанка КН практично минималан код дијабетичара са ХБИ ранга с-креатинина испод  $150\mu\text{mol/l}$  (147). У нашој студији, само су два пацијента имала вредности с-креатинина преко  $150\mu\text{mol/l}$ , при чему ниједан од њих није развио КИ АБИ, а што би могло бити једно од појашњења наших резултата.

Чињенице да је највећи број ових пацијената имао тип 2 дијабетес мелитуса, да је само њих пар имало дијабетесну нефропатију у основи ХБИ те да већина ових пацијената није била на инсулинском модалитету лечења односно да је анамнеза ДМ релативно кратка и да нису развили значајне васкуларне компликације ове болести, могле би додатно појаснити наше резултате. Наравно, примењена адекватна профилакса код ових пацијената је сигурно имала ефекта на овакав исход.

Такође, треба указати и да више студија нису дефинисале дијабетес мелитус као фактор ризика развоја КН. Тако су *Oweis u cap.* у студији публикованој 2018.г. која је обухватила 202 пацијента којима је спроведена *ПКИ* показали да дијабетес мелитус није предиктор ризика настанка КИ АБИ, а сличне резултате су известили и *Gu u cap.* у студији публикованој током 2019.г. која је обухватила 343 пацијента са коронарном ангиографијом (388,389). Слични закључци се могу наћи и у студијама ранијих датума (390,391,18).

Артеријску хипертензију је имала значајна већина испитаника у обе групе, тачније 53 пацијената (88%) у групи без КН и 23 пацијента (77%) у групи са КН, а што није била статистички значајна разлика (*Chi-square test*;  $p = 0,258$ ). Појашњење потенцијалног доприноса артеријске хипертензије на развој КН лежи у алтерацијама интратеналне експресије вазоактивних медијатора са преминацијом *RAAS* активности, односно инхибиције азотним оксидулом посредоване вазодилатације а што може адитивно деловати на ефекат КС. Такође, унапредовала и неконтролисана артеријска хипертензија доводи до редукције броја нефрона те самим тим и повећава предиспозицију за контрастом индуковано оштећење бубрежне функције.

Раније наведена студија *Iakovo u cap.* у анализи 8628 пацијената са *ПКИ* дефинисала је артеријску хипертензију као независан фактор ризика настанка КН ( $OR = 1,2; p = 0,0035$ ) (155). Идентичан закључак су извели *Bartholomew u cap.* на основу резултата кохортне студије код пацијената којима су спровођене *ПКИ* ( $OR = 2,0; p = 0,0001$ ) (30).

Анализирали смо и утицај осталих КВО (предходни АИМ, ангина пекторис, срчана инсуфицијенција, аритмија) на развој КН. Бројне студије наводе да редукована ејекциона фракција ( $EF$ )  $\leq 49\%$  и унапредовала конгестивна срчана инсуфицијенција (*NYHA* класа Зили 4) представљају независне факторе ризика настанка КИ АБИ (392,28).

*Dangasu cap.* су закључили да је  $EF$  испод 40% независан фактор ризика настанка КН (33). Унапредовала срчана слабост са редукованом пумпном функцијом леве коморе се карактерише деплецијом ефективног волумена узрокованог смањеним ударним волуменом те компензацијом *RAAS* активацијом и инхибицијом азотним оксидулом посредоване вазодилатације што може компромитовати оксигенацију медуле (9,18,21). *Rihalu cap.* као и *Bartholomewu cap.* су у две одвојене студије показали да застојна срчана слабост представља ризик за настанак КИ АБИ код пацијената код којих се спроводе *ПКИ*. (3,30). Наведена студија *Rihal-a u cap.* је показала и да АИМ развијен током 24 сата пре контрастног снимања представља фактор ризика настанка КН ( $OR = 1,85, p = 0,0006$ ) (3). У студији која је обухватила 208 пацијената са АИМ којима је урађена примарна *ПКИ*, *Marenzi u cap.* су показали да је у групи пацијената који су развили КН детектована значајно већа учесталост пацијената који су развили АИМ предњег зида ( $p = 0,0015$ ).

Међутим, учињеном мултиваријантном анализом, АИМ предњег зида није дефинисан као предиктор настанка КН (18). *Sadeghi и сар.* су у студији са 2082 пацијента са АИМ којим је рађена ПКИ а који су развили КИ АБИ, пронашли 7 пута већи морталитет током 1-годишњег периода праћења (3,2 vs. 23,3%) (393). У популацији наших пацијената нисмо добили статистички значајну разлику у компарираним групама испитаника. У групи са КН детектовали смо 44 пацијента (73%) а у групи без КН 19 пацијената (63%) са позитивном анамнезом КВО (Chi-square test;  $p = 0,464$ ).

Компарирајући хиперлипопротеинемију, сличан процентуални однос је био у обе групе- у оној са КН било је 50 пацијената (83%), а у групи без 23 пацијената (77%) који су имали позитивну анамнезу, а што није било статистички значајно ( $p = 0,446$ ; Chi-square test).

Позитивна анамнеза пушачког стажа (активан или бивши) као доказаног фактора ризика настанка КВО била је слично заступљена у обе групе, односно у групи која је развила КН било је 23 пушача (38%), а у групи без КН 10 пушача (33%), а што није било статистички значајно ( $p = 0,759$ ; Chi-square test). *Zhao и сар.* у студији са 637 пацијената којима су рађене ПКИ су верификовали стопу КН од 22,5% и закључили и да пушење представља независни фактор ризика за настанак исте, мада већина поубликованих студија није препознала исто као фактор ризика настанка КН (394).

*CRP* је широко коришћен маркер акутне инфламације. Он расте током 6 сати до почетка инфламаторног процеса, достиже врхунац током 48 сати и има стабилну концентрацију са брзим и предвидљивим падом након заустављања инфламације (395). Анализом базалних и постконтрастних вредности *CRP* у компарираним популацијама у нашој студији највише вредности медијане постконтрастно показане су у групи која је развила контрастну нефропатију (Табела 30). Иста је постконтрастно износила  $4,80 \text{ mg/l}$ , док је у истој групи базално износила  $1,31 \text{ mg/l}$ , а што је било статистички значајно ( $p = 0,002$ ). У групи која није развила КН, постконтрастно је такође дошло до повећања *CRP* али неколико пута мање у односу на групу са КН. У односу на предходно дефинисану граничну вредност од  $5 \text{ mg/l}$ , број пацијената са вредностима  $CRP > 5 \text{ mg/l}$  постконтрастно у односу на базалну вредност се повећао за 4 пацијената (са 40 на 53%), али није показана значајна разлика (McNemar test;  $p = 0,453$ ). Слично је било и у групи без КН где су 3 пацијента прешли из групе са базалним  $CRP < 5 \text{ mg/l}$  у групу са постконтрастним  $CRP > 5 \text{ mg/l}$  (McNemar test;  $p = 0,219$ ). Овакав резултат наше студије где је промена вредност *CRP* била статистичка значајна у односу на развој КН у складу је са закључком студије *Evola-e и сар.* који су код 591 пацијента којима је рађена коронарна ангиографија издвојили исти као предиктор развоја КН (396). Слични закључци су изведени и на основу резултата других студија (397,398,389).

*BNP* је члан фамилије натриуретских пептида који имају вазодилататорну улогу као и ренопротективни ефекат (побољшавају ЈББП, редукују репсорпцију натријума у проксималним тубулима и сабирним каналима, снижавају плазматски ниво појединих вазоконстриктора) (399,400). Секретује се у левој и десној комори као одговор на кардиомиоцитно истезање током хипоксије или миокардне исхемије (401).

*Jarai и сар.* у студији са 979 пацијената са *STEMI* су мултиваријантном анализом показали да повишене вредности *BNP* представљају предиктор развоја КН (402). Такође, показана је и позитивна корелација повишених вредности *BNP* са редукованом *EF* леве коморе током *STEMI* (403).

Штавише, повезаност ризика од настанка КИ АБИ са повишеним вредностима *BNP* може бити и независна у односу на степен снижене *EF* односно присуства срчане инсуфицијенције, а што је последица патофизиолошких механизма који настају током кардио-реналног синдрома тип 1 који је дефинисан као погоршање бубрежне функције током акутне срчане дисфункције.

С обзиром да током миокардног оштећења, а у склопу компензаторних хемодинамских механизма долази до активације имуног и симпатичког одговора са активацијом катехоламина, RAAS система те ендотелина исти недвосмислено утичу на развој КИ АБИ као и на пораст нивоа *BNP*(404-407). Треба напоменути и да су *Forfia u cap.* показали да су вредности *BNP* код пацијената са ЈГФ  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  четвороструко више за исти степен хемодинамског волумног оптерећења, плућног капиларног притиска, кардијалног индекса и ЕФ у односу на особе са вишим степеном ЈГФ. Штавише, око 63% болесника са различитим степеном ХБИ а без дијагнозе срчане инсуфицијенције је имало вредности *BNP* између 100-250 *pg/ml* (408). У популацији наших пацијената, није показана значајна разлика у концентрацијама *BNP* у групама са и без КН, базално и постконтрастно (Табела 31). показао је највише вредности медијане у групи са 3. степеном ХБИ у оба времена (Табела 9), али разлике нису биле статистички значајне. *BNP* мерен постконтрастно у свакој од ове три подгрупе није се статистички значајно разликовао у односу на базалне вредности. Број пацијената постконтрастно у односу на предходно дефинисану базалну вредност *BNP* преко 72,9 *pg/ml* није се значајно повећао ни код једног степена инсуфицијенције (McNemar test;  $p=1,000$ ).

Анемија је препозната као фактор ризика настанка КИ АБИ. Патофизиолошки механизам је мултифакторијалан, али у присуству испољене анемије контрастом индукована исхемија и хипоксија се значајно погоршавају у спољашњој медули, с обзиром да је базална оксигенација нижа те да су захтеви за оксигенацијом значајно виши код ових пацијената (409-411). *McCullough u cap.* су дефинисали базални Hct  $<39\%$  код мушкараца и  $<36\%$  код жена су факторе ризика за настанак КИ АБО (386). *Nikolsky u cap.* у студији са 6,773 пацијената подвргнутих ПКИ, закључили су да је низак базални хематокрит фактор ризика за развој КИ АБО при чему снижење базалног хематокрита од 3% доводи до пораста стопе КН од 11 и 23% код пацијената са и без ХБИ (33). *Dangas u cap.* су показали да је базални ниво хематокрита независни фактор ризика настанка КН код пацијената са ХБИ (OR = 0,95;  $p<0,00001$ ) (27). *Li u cap.* у студији са 1026 пацијената подвргнутим коронарној ангиографији су показали да је анемија фактор ризика настанак КИ АБО код пацијента са умереним степеном ХБИ (ЈГФ 30–59 *ml/min/1.73m}^2*) (411). Слични закључци су изведени и из резултата других студија (412-414).

У популацији наших пацијената, вредности хемоглобина мерене базално пре саме апликације контрастног средства и 24-48 сати након контрастног снимања показале су значајне разлике у зависности од степена ХБИ ( $p = 0,025$ ;  $p = 0,039$ ).

Ова разлика је уочена између вредности хемоглобина и базално и постконтрастно (Табела 10), тако што су значајно више вредности хемоглобина показане код првог и другог степена у односу на трећи степен инсуфицијенције (Independent samples t test; први према трећи степен базално, па постконтрастно  $p=0,022$ ,  $p=0,044$ ; други према трећи степен базално, па постконтрастно  $p=0,022$ ,  $p=0,030$ ).

Наведени резултати се могу појаснити чињеницом да је секундарни анемијски синдром један од симптома и компликација ХБИ, при чему се испољава код ЈГФ  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  последица је вишеструких патофизиолошких механизма од којих је најважнији смањена продукција еритропоетина, тако да се очекује процентуално виша заступљеност истога у популацијама са тежим степеном ХБИ (415). Међутим, постконтрастно није нађена значајна промена хемоглобина ни у једној подгрупи према степену бубрежне инсуфицијенције у односу на базалне вредности. Укупно 23 пацијента (25,56%) су препроцедурално имала вредности хемоглобина испод горњих дефинисаних референтних граничних вредности (хемоглобин  $<12 \text{ g/dl}$  за жене, односно  $<13 \text{ g/dl}$  за мушкарце), док је након примене КС тај број био 22 пацијента (24,44%). Само су два пацијента из групе са првим степеном ХБИ погоршали анемијски синдром, али то није било статистички значајно ( $p = 0,858$ ; Paired samples t test).



Такође, вредности хемоглобина мерене базално и након контрастног снимања нису показале значајне разлике у зависности од тога да ли се јавила или не КН. Овакав налаз би могао бити појашњен чињеницом да су просечне вредности хемоглобина у групама испитаника дефинисаним како препроцедурално у односу на степен ХБИ, тако и постпроцедурално у односу на развој КН биле у границама референтних, односно да није било испољеног значајног анемијског синдрома код наших пацијената.

Дислипидемија у ХБИ се карактерише дисрегулацијом синтезе и активности HDL холестерола, односно повећењем нивоа триглицерида (416). Доказано је са дислипидемија у комбинацији са оксидативним стресом и инфлацијом погоршава процес атеросклерозе, при чему је због адитивних патофизиолошких механизма овај процес интензивнији код пацијената са ХБИ где иста доводи и до гломерулосклерозе те прогресивних гломеруларних и тубулоинтерстицијских лезија (417,418). Резултати две експерименталне студије су показале да иста погоршава КИ АБО смањењем продукције азотног оксидула те последичним компромитовањем азотни оксидулом посредоване вазодилатације (419,420). Студија *Fu-a u cap.* је показала да ниске вредности HDL холестерола представљају фактор ризика настанка КН приликом ПКИ (421). Улога HDL-C у снижењу вредности укупног холестерола, као и његова антиоксидативни, анитиинфламаторни и антиапоптоични протективни ефекат на прогресију атеросклерозе су добро познати (422,423). Упркос резултатима више студија које указују на бенефит препроцедуралне примене статина у редуцији стопе КН, још увек није дефинисано да ли дислипидемија *per se* представља фактор ризика за настанак КИ АБО (424-427,303,304).

У нашој популацији испитаника, вредности холестерола мерене пре и након контрастне процедуре показале су значајне разлике у зависности од базалног степена бубрежне инсуфицијенције ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,003$ ).

Ова евидентирана разлика је уочена између вредности холестерола и базално и постконтрастно, тако што су више вредности холестерола показане код првог и другог степена у односу на трећи степен инсуфицијенције али је значајна разлика показана само између првог и трећег степена (Independent samples t test; први према трећи степен базално, па постконтрастно  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ). Најниже просечне вредности и базално и постконтрастно забележене су у групи са трећим стадијумом ХБИ (Табела 11).

Наведени резултати би се могли тумачити у светлу чињенице да холестерол није само фактор ризика настанка атеросклерозе и КВО, већ је и маркер нутритивног статуса, односно позитивно корелира са малнутрицијом (428). Такође, доказано је да се погоршање нутритивног статуса корелира са погоршањем степена ХБИ (429,430). Анализом пак вредности холестерола постконтрастно у односу на базалне вредности није нађена значајна промена ни у једној подгрупи према степену бубрежне инсуфицијенције.

Триглицериди мерени базално пре саме контрастне процедуре, као и након контрастног снимања нису показали значајне варијације (Табела 12) у зависности од степена ХБИ. Такође, ни у једној подгрупи према степену бубрежне инсуфицијенције постконтрастно у односу на базалне вредности није евидентирана значајна промена вредности триглицерида. У зависности од тога да ли се јавила или не КН, вредности испитиваних липида мерених базално и након контрастног снимања биле су незнатно више у групи које није развила КН (холестерол 4,54 vs 4,44; триглицериди 1,68 vs 1,63), али без статистичка значајност (Табела 33 и 34).

Доказано је да хипоалбуминемија погоршава ендотелну дисфункцију, промовише реналну вазоконстрикцију, односно снижава синтезу и ослобађање азотног оксидула и антиоксиданте ензимске активности (431). Познат је и протективни антиоксидантни ефекат албумина као последица везивања не-церулоплазмин везаног бакра, односно гвожђа коју имају значајну улогу у формирању РКО а што може бити компромитовано током инфламације каде је синтеза албумина снижена и инактивисана (432,433).

У две одвојене студије, *Murat u cap.*, односно *Song u cap.*, показали су позитивну корелацију хипоалбуминемије са повећаним ризиком од настанка КИ АБО, при чему је метанализом доказана и повезаност исте са значајно вишим морбидитетом и морталитетом у овој популацији пацијената (434,435). Сличан закључак је изведен и у студији *Banda-eu cap* (414). У популацији наших испитаника, пре- и пост-процедуралне вредности албумина нису показале значајне варијације (Табела 13) у зависности од степена ХБИ. Значајна промена албумина није нађена ни у једној подгрупи према степену ХБИ постконтрастно у односу на базалне вредности као ни у односу на развој КН (Табела 35). Сви пацијенти су и базално и постконтрастно су имали вредности албумина у оквиру референтних (32-50 g/l) тако да нису имали овај фактор ризика као коморбидитет.

Серумски креатинин, упркос дефинисаним недостацима је и даље најчешће коришћен маркер бубрежне функције, те самим тим и КИ АБИ које се најчешће дефинише као релативни пораст с-креатинина од 25% до 50% у односу на базалну вредност, односно апсолутни пораст с- креатинина од 0,3 до 0.5 mg/dl током 24 до 72 сата након примене контраста у одсуству другог евидентног узрочника бубрежне лезије (46-50).

Иако већина студија указује на преимућство примене других биомаркера у односу на с-креатинин у раној дијагностици КН, *Ribichini u cap.* су показали супериорност детектовања раног пораста вредности с-креатинина (>15% у односу на базалне вредности) током првих 12 сати од контрастне процедуре (96). Слично томе, у студијама *Xu u cap.* односно *Liu u cap.* серумски креатинин није показан као инфериоран у раној дијагностици КИ АБИ у односу на сЦиЦ (436,437). Сличан закључак су извели и *Roosu cap.* у метаанализи 24 студије (438). У нашој популацији испитаника анализом вредности с-креатинина мерених базално као и након контрастног снимања нису уочене значајне варијације (Табела 14) у односу на дефинисани степен бубрежне инсуфицијенције.

У односу на базалне вредности, постконтрастно није нађена значајна промена с-креатинина ни у једној подгрупи према степену бубрежне инсуфицијенције, али су се просечне вредности у свим групама незнатно повећале.

Међутим, дистрибуција пацијената се значајно разликовала како базално, тако и постконтрастно, при чему је највише пацијената са креатинином преко 115  $\mu\text{mol/l}$  било у трећој групи, а што је било и очекивано с обзиром да смо групе формирали на основу ЈГФ базиране на вредностима с-креатинина. Код једног пацијента у другом стадијуму, односно код 5 пацијената у 3. стадијуму ХБИ евидентиран је пораст базалних вредности с-креатинина које су биле у референтним границама на постконтрастне вредности преко 115  $\mu\text{mol/l}$ , али та разлика није била статистички значајна (McNemar test;  $p=0,219$ ).

У анализи подгрупа дефинисаних у односу на развој КН показане су значајне перипроцедуралне варијације вредности с-креатинина (Табела 36). Значајан пораст је нађену групи пацијената која је развила КН (89,73 vs 99,37  $\mu\text{mol/l}$ ; Paired samples t test  $p < 0,001$ ), при чему је просечна постпроцедурална вредност била значајно већа у односу на вредност истога у групи у која је развила КН (87,72 vs 99,37  $\mu\text{mol/l}$ ; Paired samples t test;  $p = 0,044$ ). Такође је показано да је код три пацијента са КН дошло до скока базалне вредности с-креатинина која је била у референтним границама постконтрастно на вредности преко 115  $\mu\text{mol/l}$ , али без статистичке значајности (McNemar test;  $p=0,250$ ).

Цистатин Ц је нискомолекуларни протеин молекулске тежине 13-kДа који припада фамилији ендогених инхибитора цистеинских протеиназа и налази се у свим ћелијама са једром. Његова продукција и ослобађање у плазму су релативно константни, не везује се за серумске протеине, слободно се филтрира у гломерулима (99%) и накнадно реапсорбује и деградира у проксималним тубулима помоћу ендоцитотичног рецептора мегалина (80).

За разлику од креатинина, не секретује се из тубула у урин те самим тим његово присуство и концентрација у урину рефлектују степен ЈГФ (81).

Серумска концентрација ЦиЦ индивидуално зависи од ЈГФ, те је њихова корелација евидентна и онда када се не детектују промене у с-креатинину (82). Захваљујући таквим карактеристикама, нашао је широку примену и у дијагностици КИ АБИ при чему већина студија указује на супериорност промене истога у односу на с-креатинин (439-441,90,91,93,438). *Wan u cap.* су у студији публикованој током 2013.г. показали вредност *AUROC* за сЦиЦ од 0.974, а што је потврђено резултатима студија спроведених од стране *LiuiYim u cap.* (442-444).

Супротно наведеном, *Gaygisiz u cap.*, као и *Martensson u cap.* са показали значајно нижу предиктивну вредност истога, т.ј. *AUROC* је износила 0.67 (445,446).

У складу са наведеним може се закључити да упркос евидентним бенефитима који нису увек конклузивни, рутинска примена сЦиЦ у дијагностици КИ АБИ није потпуно заживела. У нашој популацији испитаника, анализом вредности серумског цистатина Ц узоркованих базално пре контрастне процедуре, као и постконтрасно, највише вредности су верификоване у групи са трећим степеном ХБИ где је евидентирано и највише пацијената са вредношћу сЦиЦ преко горње границе референтног опсега, односно преко 0,95 mg/l (Табела 15). Слично с-креатинину, овакав налаз је био очекиван с обзиром да сЦиЦ одражава степен ЈГФ. Након контрастног снимања значајан скок сЦиЦ показан је једино у групи са првим степеном ХБИ (0,90 vs 0,96; Paired samples t test; p = 0,033), док у друге две групе исти није евидентиран. Такође је показано да је код по три пацијента са 1. и 2. степеном ХБИ, те код два пацијента са 3. степеном дошло до скока базалне вредности овог маркера која је била у референтним границама постконтрасно на вредности преко 0,95 mg/l, али та разлика није била статистички значајна (McNemar test; p=0,250; p=1,000; p=1,000).

Компарацијом између две анализиране подгрупе формираних у односу на развој КН, базалне вредности сЦиЦ нису се значајно разликовале (Табела 37). Постконтрасно, у обе групе је дошло је до значајних промена вредности сЦиЦ али је иста била значајно већа у групи са КН. Наиме, у групи која није развила КН је евидентирано је статистички значајно снижење вредности серумског цистатина Ц након контрастне процедуре (1,12 vs 1,04; Paired samples t test; p = 0,001). У групи која је развила КН, дошло је до пораста вредности сЦиЦ при чему је ова промена била израженија (1,18 vs 1,42; Paired samples t test; p < 0,001). Такође, постконтрастне вредности сЦиЦ су биле значајно веће у групи која је развила КН (1,42 vs 1,04; Paired samples t test; p = 0,001). Иако је процентуална дистрибуција пацијената са вредношћу сЦиЦ преко 0,95 mg/l базално била готово идентична (62 vs 60%), те да се постконтрасно евидентира значајно повећање број пацијената са овом вредношћу у групи која је развила КН, компарацијом истога у односу на групу која није развила КН ипак није добијена статистичка значајност (57 vs 77%; Chi-square test; p = 0,104). Такође је показано да је код два пацијента у групи без, као и код чак 6 пацијената у групи са развијеном КН дошло до скока базалне вредности овог маркера која је била у референтним границама постконтрасно на вредности преко 0,95 mg/l, али разлика није била статистички значајна (McNemar test; p=0,453; p=0,125).

Наведени резултати су показали јаку позитивну корелацију вредности сЦиЦ постконтрасно са појавом КН, односно што је ЦиЦ у серуму постконтрасно виши, то је јача веза да ће се развити КН (Spearman's rho = 0,317; p = 0,002).

*KDIGO* водич дефинише и градира степен ХБИ на основу ЈГФ и протеинурије (447). Физиолошки, само мала количина албумина се филтрира кроз гломеруле након чега се готово у потпуности реапсорбује помоћу апикалних рецептора у проксималним тубулима. Албуминурија, односно протеинурија осим што су маркери реналне лезије, имају и активну улогу у патофизиологији исте.



Албумини у концентрацији већој од физиолошке, у проксималним тубулима доводе до усходне регулације *NF-κB* који промовише експресију мултиплих инфламаторних медијатора као што су интерлеукин 18 и моноцитни хемоатрактантни протеин-1, односно повећава концентрацију РКО а што последично доводи до тубулоинтерстицијске инфламације (448-450). Додатно, албуминурија и протеинурија доводе и стреса ендоплазматског ретикулума односно до апоптозе у проксималним тубулима (451).

Наведени процеси последично доводе до снижења физиолошке адаптације и толеранције на нефротоксичне инсулте укључујући и контрастне медијуме. Протеинурија је препозната и као индикатор АБИ независно од ЈГФ (452- 454). Неколико студија је изнело закључак да је протеинурија независни предиктор настанка КИ АБИ (455-458). Албуминурија је дефинисана и као фактор ризика кардиоваскуларног морбидитета и морталитета код пацијената са дијабетес мелитусом и АИМ (459-463). Однос уринарних вредности протеина и креатинина, односно албумина и креатинина представља адекватну корелацију са степеном квантитативне 24 сатне протеинурије, односно албуминурије (464-468). Као таква, спот анализа *UACR* је препоручена за рану детекцију микроалбуминурије код пацијената са дијабетес мелитусом или артеријском хипертензијом (469,470). *UACR* је такође препознат као независни предиктор кардиоваскуларних компликација (471,472). *Ma и сар.* у студији публикованој током 2018.г. су показали да повишене вредности *UACR* представљају фактор ризика за настанак КН (473).

Анализом вредности *UACR* базално и постконтрасно у популацији наших пацијената, највиша вредност је показана у групи са трећим степеном ХБИ (Табела 16). Базално та разлика није била статистички значајна, међутим, постконтрастно се значајно разликовала (Kruskal Wallis test;  $p = 0,045$ ). Након контрастног снимања значајна промена *UACR* није показана ни у једној групи понаособ. Појединачно, највише пацијената са *UACR* преко  $0,2 \text{ mg/g}$  (горњи ниво референтног опсега) је било у трећој групи у оба временска пресека. Код по једног пацијента са 1. и 3. степеном ХБИ дошло је до скока базалне вредности овог маркера која је базално била у референтним границама, на вредности преко  $0,2 \text{ mg/g}$  постконтрасно, али та разлика није била статистички значајна (McNemar test;  $p=1,000$ ). Анализом базалних и постконтрасних вредности *UACR* у обе подгрупе дефинисан на основу развоја КН није показана значајна разлика.

Бета 2 микроглобулин је протеин молекулске тежине  $11.8 \text{ kDa}$  који заправо представља лаки ланац молекула главног хистокомпатибилног комплекса (*MHC*) 1, експримиран је на свим ћелијама које сардже једру, а након дисоцијације од тешког ланца ослобађа се у циркулацију као мономер (474). Након гломерулске филтрације се готово потпуно (99%) реапсорбује у проксималним тубулима и као такав представља маркер оштећења истих нарочито након излагања токсичним агенсима, током кардиохирургије и трансплантације бубрега и предходи порасту с-креатинина (475-478). У студији *Pahade и сар.* која је анализирала 68 пацијената са анамнезом мултиплог мијелома подвргнутих КТ процедури, показана је повезаност повишених вредности бета 2 микроглобулина са настанком КИ АБИ (479). У нашој популацији испитаника, вредности бета 2 микроглобулина у урину, базално и постконтрастно се нису значајно разликовале (Табела 17), али је највећи удео пацијената са вредностима вишим од  $0,2 \text{ μg/ml}$  био у групи са трећим степеном ХБИ. Након контрастног снимања код по једног пацијента са 1. и 2. степеном ХБИ, као и код три пацијента са 3. степеном, дошло је до пораста вредности бета 2 микроглобулина преко  $0,2 \text{ μg/ml}$  (горња граница референтног опсега) у односу на базалне вредности које су биле у референтном опсегу, али та разлика у дистрибуцији пацијената није била статистички значајна (McNemar test;  $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ;  $p=0,250$ ). У односу на развој КН, вредности бета 2 микроглобулина базално и постконтрасно се нису значајно разликовале (Табела 39) у две подгрупе.

Након контрастног снимања код два пацијента у групи без, те код три пацијента са дијагностикованом КН дошло је до скока бета 2 микроглобулина преко  $0,2 \mu\text{g/ml}$  у односу на базалне вредности које су биле у референтном опсегу, али та разлика није била статистички значајна (McNemar test;  $p=0,250$ ;  $p=0,500$ ).

Уринарни цистатин Ц је од раније препознат као маркер тубулског оштећења и АБИ. (480-482). Такође се сматра добрим раним предиктором развоја дијабетесне нефропатије код дијабетес мелитуса тип 2 (483). *Togashi u cap.* су показали снажну предиктивну вредност *u*ЦисЦ у детекцији нефротоксичне АБИ (94). *Nejat u cap.* су дефинисали *u*ЦиЦ као маркер настанка АБИ и сепсе, односно као предиктор морталитета у јединицама интензивне неге (ЖИН) (484). *Коупер u cap.* су компарирајући уринарне биомаркере раног бубрежног оштећења показали да *u*ЦиЦ има најбољу рану предикцију ( $AUC = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ) у детектовању 1. стадијума АБИ код пацијената у ЖИН (485,486). Супротно наведеном, неколико студија је указало на инфериорност примене *u*ЦиЦ у дијагностици АБИ у односу на друге ране биомаркере (487-489). *Zhan u cap.* су након анализе 19 студија (укључујући и 6 предходно наведених) од којих су 13 биле мета-анализе, закључили да *u*ЦисЦ има умерену јачину предикције с обзиром на вредност *AUROC* од 0,64 уз сензитивност 0,52 и специфичност 0,70 (93).

Цистатин Ц у урину базално пре саме апликације контрастног средства, као и постконтрасно, био је највиши у групи са 3. степеном ХБИ (Табела 18). Након контрастног снимања значајан скок *u*ЦисЦ је показан једино у групи са 1. степеном ХБИ (медијана:  $0,028 \text{ vs. } 0,040 \text{ mg/l}$ ;  $p = 0,006$ ), док у друге две групе исти није верификован. Сви пацијенти базално су имали вредност овог маркера мању од  $0,3 \text{ mg/l}$  (горња граница референтног опсега), али је постконтрасно у групи саса. Степенем ХБИ код два пацијента дошло до повећања *u*ЦисЦ преко  $0,3 \text{ mg/l}$  при чему разлика није била статистички значајна (McNemar test;  $p=0,500$ ). У групи која је развила КН, *u*ЦисЦ постконтрасно је био виши, али разлика није била статистички значајна (медијана:  $0,038 \text{ vs. } 0,051$ ; Mann-Whitney test;  $p = 0,082$ ). Након контрастног снимања значајан скок *u*ЦисЦ показан је у групи која је развила КН (медијана:  $0,051 \text{ vs. } 0,030 \text{ mg/l}$ ; Wilcoxon Signed Ranks test;  $p < 0,001$ ) (Табела 34).

Креатинин у урину базално био је највиши у групи са 3. степеном ХБИ (Табела 19), док је постконтрасно био највиши у групи са првим степеном. Након контрастног снимања значајан скок креатинина у урину показан је у групама са 1. и 2. степеном ХБИ ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,037$ ), док је у трећој групи супротно овоме дошло до пада. Пацијенти су базално ретко имали вредност овог маркера вишу од  $17700 \text{ mg/l}$ , док је постконтрасно дошло до скока код три пацијента из прве и друге групе и код четири пацијента из треће групе на вредности изнад  $17700 \text{ mg/l}$  али разлика није била статистички значајна (McNemar test;  $p=0,250$ ;  $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ).

Креатинин у урину базално и постконтрасно није се значајно разликовао између анализираних група у односу на развој КН (Табела 41). Пацијенти су базално ретко имали вредност овог маркера већу од  $17700 \text{ mg/l}$ , док је постконтрасно дошло до скока код по два пацијента у обе групе, те разлика није била статистички значајна (McNemar test;  $p=0,754$ ;  $p=0,687$ ).

Уринарни ЦисЦ/креатинин однос може бити добар параметар тубулске лезије и дисфункције, што су показали и *Uchida u cap.* у својој студији, при чему је ова валидност била нижа у групи пацијената са преегзистенцијалном ХБИ (95).

*Kim u cap.* су показали да *u*ЦиЦ/креатинин однос позитивно корелира са падом ЈГФ у популацији дијабетичара са ЈГФ  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  али не и код пацијента ове субпопулације који имају нормоалбуминурију, те као такав није препознат као рани маркер прогресије дијабетесне нефропатије за разлику од *u*ЦиЦ (490).

*Soto u cap.* су у својој студији, у којој су показали да је *s*ЦиЦ добар предиктивни маркер АБИ, закључили да *u*ЦиЦ/креатинин однос пак није поуздан маркер развоја исте (488).

У нашој групи испитаника, у табели 20 је приказан *u*ЦиЦ/креатинин однос урину који је показао значајан скок након контрастног снимања у групи пацијената са 3. степеном бубрежне инсуфицијенције (0,438 vs 0,582; Wilcoxon Signed Ranks test;  $p = 0,023$ ) док у остале две није нађена статистички значајна разлика.

Такође, након контрастне процедуре *u*ЦиЦ/креатинин однос је показао значајан скок у групи пацијената код којих се развила КН (0,427 vs 0,504; Wilcoxon Signed Ranks test;  $p = 0,035$ ), док у групи без КН није показана статистички значајна промена (0,437 vs 0,434; Wilcoxon Signed Ranks test;  $p = 0,254$ ) (Табела 42). Постконтрастно, иако није показана значајна разлика, вредности овог односа су биле клинички значајно веће у групи која је развила КН (медијане 0,504 vs 0,434).

Бројне студије указују на преимућство примене *KIM-1* као раног маркера тубулског оштећења, а као такав се препоручио и у дијагностици КН (491-494).

Учињеним испитивањима код наших пацијената *KIM-1* као маркер оштећења бубрега није показао значајне промене нити у односу на степен бубрежне инсуфицијенције базално и постконтрастно (Табела 21), као ни у односу на развој КН (Табела 43).

Компарацијом базалних и постконтрастних вредности ЈГФ није евидентирана значајна разлика ни у једној групи (Табела 23), али је забележен пад вредности код пет пацијента која су базално имали први стадујум бубрежне инсуфицијенције а након контрастног снимања исту су погоршали тако да је на основу степена ЈГФ њих 4 прешло у други а један пацијент чак у трећи степен; такође, два пацијента која су иницијално имала други степен бубрежне инсуфицијенције након контрастног снимања су прешли у трећи степен. Учињеном компарацијом ЈГФ у односу на развој КН, група са КН је постконтрастно имала значајно нижу ЈГФ у односу на групу која је није развила (77,6 vs 65,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; Mann-Whitney test;  $p = 0,054$ ). У групи са КН показан је и статистички значајан пад ЈГФ постконтрастно у односу на базалне вредности (71,3 vs 63,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; Wilcoxon Signed Ranks test;  $p < 0,001$ ), док таква разлика није показана у групи без КН (Табела 45).

Такође, у групи која је развила КН, три пацијента која су иницијално припадала подгрупи са 1. степеном ХБИ су погоршали исти, тако да је један од њих постконтрастно сврстан у групу са 2. степеном, а преостала двојица у групу са 3. степеном ХБИ.

Студија *Aspelin-a u cap.* из 2003.г. која је показала преимућство примене *Iodixanol-a* у односу на *Iohexol* у смислу редукције стопе КН приликом коронарографских процедура код пацијената са дијабетес мелитусом и умереним степеном ХБИ довела је до великог ентузијазма у примени истога (167). Тако је и анализа 16 рандомизованих студија (2,727 пацијената) са и.а. применом КС, показала је била значајно нижу инциденцу КН након примене *Iodixanol-a* него код примене НОКС (171). Исти закључак је изведен и на основу студија *Solomon u cap.* односно Корејанске рандомизоване студије (172, 173). Међутим, у даљем току је објављено више студија које су ово преимућство окарактерисали као неконклузивно (495-498). *Morcos u cap.* су током 2008.г. након анализе резултата до тада објављених студија пронашли само три студије и једну мета-анализу које су показале мању токсичност ИОКС у односу на НОКС (175). Поједине студије су известиле подједнаку, па чак и вишу стопу КН приликом примене у односу на НОКС (499-501). Ипак, *American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the management of acute coronary syndromes patients with CKD* препоручује примену ИОКС као класу 1 нивоа доказа А (178). Такође, *KDIGO* препоручује примену ИОКС код пацијента за утврђеним ризиком од настанка КН (179).

У нашој студији смо (а зависно од тренутне доступности) примењивали два типа КС - НОКС од којих су коришћени *Omnipaq (Iohexsol) 350 mg/ml*, односно *Ultravist(Iopromid) 370 mg/ml* и ИОКС - *Visipaq (Iodixanol) 320mg/ml*. ИОКС су примењена код укупно 80 пацијената, од чега *Iohexsol* код 61 пацијента (67,78%) а *Iopromid* код 19 пацијената (21,11%).*Iodixanol* је примењен код 10 пацијената (11,11%), од чега је 5 (50%) било у популацији са 3. степеном ХБИ.

Компарацијом примењених КС по групама није евидентирана статистичка значајна разлика (Chi-square test;  $p = 0,337$ ). Међутим ако поредимо примену НОКС у односу на ИОКС, последња су генерално мање примењена (88,9 vs 11,1%) при чему су логично, највише аплицирана у групи са 3. степеном ХБИ (50%), али није евидентирана статистичка значајна разлика (Табела 25; Chi-square test;  $p = 0,402$ ). Слично је и са примењеним типом КС где није нађена значајна разлика према подгрупама зависно од степена ХБИ (Chi-square test;  $p = 0,337$ ). Накнадном анализом где смо компарирали ИОКС (*Iodixanol*) са НОКС (два нискоосмоларна КС *Iohexsol*/*Iopromid* смо објединили у једну групу), иако су НОКС примењена код изражено већег броја пацијената, тачније код њих 80 (88,89%), није евидентирана статистички значајна разлика по подгрупама (Chi-square test;  $p = 0,402$ ) (Табела 25).

Компарацијом подгрупа формираних након примене КС, није нађена значајна разлика у односу на примењени тип датог контрастног средства (Табела 46). (Chi-square test;  $p = 0,263$ ). Такође, компарацијом НОКС са ИОКС, иако је последње примењено само код једног пацијента (10%) у групи која је развила КН (3,33% од укупно примењених КС у овој подгрупи) ипак нисмо добили статистичку значајну разлику (Табела 47;  $p = 0,192$ ; Chi-square test).

Што се тиче утицаја волумена КС на развој КН, генерално је прихваћен став да је ризик од развоја исте корелира са примењеним волуменом КС. Показано је да је администрација сваких 100 ml КС удружена са повећањем ризика од настанка КН од 12%(3,22,182). *Laskey u cap.* су известили да примена КС у количини мањој од 3,7- исказана односом примењене дозе КС (изражене у ml) и израчунатог клиренса креатинина (ml/min), узрокује нижу стопу појаве КИ АБИ (183).

У две студије спроведене од стране *Cigarroa u cap.*, односно *Freeman –a u cap.* показано је да примена волумена КС у дози већој од 5 ml/kg ТТ подељена са с-креатинином (mg/dl) приликом ПКИ значајно предвиђа развој КИ АБИ која захтева дијализно лечење, односно да се ризик од настанка исте увећава чак 12 пута (181, 182). Две студије које су обухватиле 1140, односно 8782 пацијента су изнеле закључке да примењени волумен КС изражен кроз однос  $V/CrCl > 2,62$  односно  $V/CrCl > 3$  (код пацијената  $> 25 kg/m^2$ ) представља фактор ризика за развој КН (502,503). *Wang u cap.* су у својој студији са пацијентима са дијабетес мелитусом дефинисали граничну вредност од 3,1 као фактор ризика (504). Генерално, примена КС у волумену  $> 350 ml$  или  $> 4 ml/kg$  повезана је са повишеним ризиком од настанка ове компликације (183,184,77).

У популацији наших испитаника, у односу на волумен датог КС није евидентирана значајна разлика између анализираних подгрупа (Табела 19). Просечни примењени волумен КС је био  $143,33 \pm 79,75 ml$ , а највиша количина је просечно примењена у групи са првим степеном ХБИ ( $153,23 \pm 87,49 ml$ ; Kruskal Wallis test;  $p = 0,648$ ). Компарацијом подгрупа формираних након примене КС, није нађена значајна разлика између анализираних група у односу на волумен датог контрастног средства (Табела 46) мада је незнатно већа количина примењена у групи са КН ( $146,67 vs 141,67 ml$ ; Mann-Whitney test;  $p = 0,430$ ). У циљу превентиве КИ АБИ, осим препоручене примене ИОКС или НОКС у што мањем могућем потребном волумену, од фармаколошких интервенција једино се волумна експанзија показала као дефинитивно ефикасан терапијски приступ.

Иако потпуни механизам није најјаснији, сматра се да интравенска администрација флуида изазива повећање интраваскуларног волумена са порастом ЈББП а самим тим и диурезе што доводи до редукције временског контакта КС са реналним тубуларним ћелијама и снижења могућности контрастне лезије истих. Осим тога, волумна експанзија дилуира КС, али и супримира *RAAS* осовину и ослобађање *ADH* што доводи до индукције реналне вазодилатације која додатно појачава реналну перфузију (135,190,204).

Дефинитивно највише примењивано фармаколошко средство у превенцији КИ АБИ јесте изотони ФР чији су ефикасност и преимућство у односу на хипотони ФР, хидрацију 5% глукозом, те пероралну хидрацију показани у бројним клиничким студијама (205-208).

Оно што додатно препоручује примену истога у рутинској примени јесте чињеница да је широко доступан, јефтин, те да је његова примена безбедна и пропраћена са минимално нежељених ефеката. Постоји различити режими препоручене примене ФР али дефинитивно је неопходно индивидуализовати профилактички приступ а зависно од околности процедуре (хитна *vs* елективна) те присутног коморбидитета (пре свега кардиоваскуларног) самог пацијента. Студије скоријег датума су фокусиране на доказивање потенцијалног бенефита примене контролисаних форсиране диурезе код пацијената са ХБИ уз примену изотоног ФР са диуретицима (220,221). Треба поменути и студију *Nijssen-a u cap.* публиковану 2017.г. која је обухватила 660 пацијената у 3. стадијуму ХБИ која није показала бенефит примене профилактичке терапије ФР на редукцију КН приликом примене КС у овој популацији пацијената (139).

Што се тиче примене бикарбоната који се такође широко користе у превентиви КН, протективни ефекат истих је последица смањења ацидификације, како урина, тако и реналне медуле, те снижења интратубулског вискозитета с обзиром на мању тубулску рапсорпцију натријума у односу на изотони ФР, а што последично редукује оштећење тубула слободним радикалима (135,190). Бројне студије су компарирале ефекат примене изотоног ФР и 1.4% натријум бикарбоната, са различитим резултатима у смислу преимућства једног или другог фармаколошког средства, при чему је највећи број оних које указују на сличан профилактички бенефит (224-235, 286). Такође, постоје и студије које су указују на преимућство комбиноване примене бикарбоната и ФР у односу на изоловану примену једног од ова два протокола (235-237).

Највише контроверзни изазива примена *NAC*. На експерименталним анималним моделима је доказано да смањује ренално оштећење антиоксидативним и вазодилатативним ефектима преко уклањања слободних кисеоничних радикала и поспешивања ефеката азотног оксида као прекурсор глутатиона, а с обзиром да је дериват цистеина. (238-240). Међутим бројне клиничке студије су показале дијаметрално различите резултате у смислу ефикасности профилактичке примене овог средства (242,243,245,268-279). Такође, указано је и на постојање дозно зависног ефекта примене *NAC* (244). Више студија је компарирало изоловане примену *NAC* у односу на његову комбиновану примену са натријум бикарбонатом или ФР при чему су резултати били контроверзни (221,226,230,287-291). Штавише, студија *Weisbord-a u cap.* из 2018.г. која је обухватила 5177 пацијената са ризиком од настанка КИ-АБИ између осталог није показала преимућство примене *NAC* у односу на плацебо (292).

Упркос недовољним доказима о његовој ефикасности, *NAC* је у широкој употреби у профилакси КИ-АБИ укључујући и 2Д ниво препорука од стране *KDIGO* (179).

У нашем испитивању смо користили три различита профилактичка протокола: протокол бр. 1- изотони ФР 0,9% NaCl 500 ml примењиван најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања у укупној количини од 1000 ml, протокол бр. 2- комбинација изотоног ФР 0,9% NaCl 500 ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања у укупној количини од 1000 ml са NAC перорално (600 mg, два пута дневно током 2 дана- дан уочи и на сам дан снимања) и протокол бр. 3- комбинација изотоног ФР 0,9% NaCl 500 ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања у укупној количини од 1000 ml са парентералним раствором бикарбоната- концентрација 154 mmol/l, 3 ml/kg/h- 1 сат пре и 1 ml/kg/h током 6 сати након контрастног снимања.

Компарацијом дистрибуције протокола у подгрупама према степену базалне бубрежне инсуфицијенције није нађена значајна разлика ( $p = 0,642$ ; Chi-square test).

Протокол бр. 1 је подједнако био заступљен у групама са 1. и 3. степеном ХБИ- код по 11 пацијената (36,67%) док је најмање коришћен у групи са 2. степеном, тачније код 8 пацијената (26,66%). Протокол бр. 2 је највише примењиван у подгрупи са 2. степеном ХБИ, код 13 пацијената (43,33%), што је био и појединачно највећи проценат примене неког од сва 3 протокола у генералној дистрибуцији по подгрупама. У групи са 1. степеном ХБИ исти је примењен код 8 пацијената (26,67%) а у групи са 3. степеном код 9 пацијената (30%).

Протокол бр. 3 је највише примењиван у подгрупи са 1. степеном ХБИ, код 12 пацијената (40%), док је у групама са 1. и 3. степеном ХБИ исти примењен код по 9 пацијената (30%).

Посматрано у односу на степен ХБИ, највећи број пацијената у 1. степену је третиран профилактичким протоколом бр. 3, њих 12 (39%), нешто мањи број, тачније њих 11 (35%) је третирано протоколом бр. 1 док је 8 пацијената (26%) примило протокол бр. 2.

У подгрупи са 2. степеном ХБИ, протоколом бр. 1 је третирано 8 пацијената (27%), њих 13 (43%) протоколом бр. 2, док је њих 9 (30%) примило протокол бр. 3. У групи са најтежим, 3. степеном ХБИ, највише пацијената је примило протокол бр.1- њих 12 (40%), док су протоколи бр. 2 и 3 били подједнако примењени код по 9 пацијената (30%).

Наведене разлике нису биле статистички значајне (Chi-square test;  $p = 0,642$ ) ( Табела 24).

Анализом група формираних у односу на развој КН није евидентирана статистичка значајна разлика у односу на тип примењеног протокола (Chi-square test;  $p = 0,259$ ) (Табела 46). У групи која није развила КИ АБИ, највише пацијената је третирано протоколом бр. 3, њих 23 (38%), протокол бр. 1 је примило 20 пацијената (33%) док је најмање пацијената, њих 17 (28%), третирано протоколом бр 2.

У групи која је развила КИ АБИ, највише пацијената је третирано протоколом бр. 2- њих 13 (43%), 10 пацијената (33%) је примило протокол бр.1, док је најмањи број третиран протоколом бр. 3, тачније њих 7 (23%).

Ако појединачно посматрамо, у групи која није развила КН највише је примењиван протокол бр. 3 (38%) а најмање протокол бр 2 (28%), док је у групи која је развила КН показано супротно, односно највећи број ових пацијената је третиран протоколом бр 2 (43%) док је најмањи број примио протокол бр 3 (23%).

Овакви резултати наше студије сугеришу да је протокол бр. 3 супериорнији у односу на остала два, односно да је најмање ефикасан протокол бр. 2, али без статистички значајне разлике (Chi-square test;  $p = 0,259$ ) ( Табела 46).

Анализом предходно наведених резултата, урађене су униваријантна и мултиваријантна логистичка регресија ради процене ризика од развоја контрастне нефропатије у популацији испитиваних пацијената.

Униваријантна логистичка регресија је приказана у табелама 48 и 49, где су се као значајни предиктори појаве контрастне нефропатије издвојиле следеће варијабле: историја дијабетес мелитуса, креатинин у серуму након контрастног снимања, цистатин Ц у серуму након контрастног снимања и CRP након контрастног снимања.

Након тога је урађена мултипла логистичка регресија са овим значајним варијаблама којом смо добили модел којим се објашњава 19,2% варијабилности зависне варијабле (развој КИ АБИ) уз помоћ њих, а као једина значајна варијабла издвојио се дијабетес мелитус који је у популацији наших пацијената негативно корелирао са развојем КИ АБИ, односно показано је да присуство дијабетеса не представља фактор ризика за настанак КИ АБИ (Табела 50). Гачније, на основу учињене логистичке регресије са сигурношћу се не може издвојити ни један предиктор појаве контрастне нефропатије.

На основу учињене процене значаја маркера раног бубрежног оштећења, на ROC криви на којој су приказани корелирани маркери, као значајан предиктор се једино издвојио сЦиЦ (Графикон 6, Табела 51).

На основу добијеног резултата површине испод криве ЦиЦ серуму (0,694), добијена је сензитивност од 73% и специфичност од 63% а што дефинише исти као осетљив маркер раног бубрежног оштећења приликом контрастне процедуре. Иако се с-креатинин није показао као статистички значајан предиктор КН, резултати његове сензитивности од 60% односно специфичности од 65% сугеришу клинички значај, тако да се примена истога може предложити уз сЦиЦ у дијагностици КИ АБИ. Предпостављамо да би ови резултати били афирмативнији да смо контролну вредност с-креатинина радили и након 48 сата од контрастне процедуре.

Ште се тиче препорука за будућу примену профилактичке терапије код наших пацијената са ХБИ који ће бити подвргнути коронарној ангиографији, на основу резултата наше студије у којима се, иако нисмо добили статистички значајну разлику, протокол са изотоним ФР и бикарбонатима дефинитивно издвојио као најефикаснији, примена истога се може препоручити, уз додатну препоруку да се уколико не постоји тренутна доступност бикарбоната као профилактичка метода користи волумна експанзија са ФР, док примену ЛАСне препоручујемо с обзиром на најлошије резултате.

На крају би навели и неке лимитирајуће факторе ове студије: иста је спроведена у једном центру и на релативно малом броју пацијената; није корелиран скор ризика за настанак КН као и примена статина (мада је чињеница да их је огромна већина испитаника користила), односно блокатора RAAS у односу на развој КН. Такође, вредност с-креатинина није контролисана након 48 сата, што би могло појаснити значајно нижу стопу детекције КИ АБИ овим маркером у односу на сЦиЦ.

## 9. ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата учињених испитивања у нашој студији, можемо изнети следеће закључке:

1. Упркос примењеним профилактичким мерама примена контрастног средства приликом коронарне ангиографије доводи до КИ АБИ код приближно једне трећине пацијената са 1.-3. стадијумом ХБИ
2. Одређивање сЦиЦ представља сензитиван и специфичан тест за рану дијагностику КИ АБИ
3. Одређивање с-креатинина представља мање сензитиван и специфичан тест, али се може препоручити у раној дијагностици КИ АБИ
4. *иКИМ-1* се није показао као сензитиван маркер развоја КИ АБИ приликом коронарне ангиографије у популацији пацијената са ХБИ те га не препоручујемо за рану дијагностику ове компликације код оваквих испитаника
5. *CRP* као фактор инфламације позитивно корелира са развојем КИ АБИ
6. *BNP* и липидни статус не корелирају са развојем КИ АБИ
7. Дијабетес мелитус не представља значајан предиктор настанка КИ АБИ приликом коронарне ангиографије у популацији пацијената са ЛГФ  $>30 \text{ ml/min/1,73m}^2$
8. Учесталост КИ АБИ није зависно повезана са старосном доби, полом и присутним коморбидитетом
9. Нема значајне разлике у учесталости КИ АБИ зависно од степена ХБИ код пацијената са ЛГФ  $>30 \text{ ml/min/1,73m}^2$
10. Нема разлике у учесталости КИ АБИ приликом примене НОКС у односу на ИОКС
11. Не постоји значајна разлика у профилакси КИ АБИ зависно од примењеног протокола



## 10. ПРЕПОРУКЕ

На основу резултата наше студије, износимо следеће препоруке за дијагностику и профилаксу КИ АБИ :

1. Ангиографске процедуре се могу спроводити код пацијената са  $JGF >30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  уз обавезно поштовање профилактичких процедура
2. Пацијенти са дијабетес мелитусом и  $JGF >30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  не захтевају посебну припрему приликом ангиографских процедура у односу на пацијенте без овог обољења
3. Контрастна снимања у популацији пацијената са  $JGF >30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  радити по могућству са *ИОКС*, односно са *НОКС*
4. При ангиографским процедурама применити минимално потребан волумен КС (по могућству до  $100 \text{ ml}$ ) при чему треба избегавати апликацију  $>350 \text{ mlКС}$  или  $>4 \text{ ml/kg TT}$
5. Избегавати понављање контрастне процедуре током 10 дана од примене КС, а посебно током прва 72 сата
6. Као профилактички протокол у популацији пацијената са  $JGF >30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  предлажемо примену физиолошког раствора са бикарбонатима
7. У циљу ране детекције КИ АБИ користити серумски Цистатин Ц, нарочито уколико се планира отпуст пацијента 24 сата након контрастне процедуре
8. Уколико се као маркер ране детекције КИ АБИ користи с-креатинин, потребно је исти проверити и 48 сати након контрастне процедуре, односно предлаже се задржавање таквих пацијената на хоспиталном лечењу у наведеном периоду
9. Код пацијената са ризиком од настанка КИ АБИ, предлаже се и праћење вредности *CRP* пре и након ангиографске процедуре
10. Не предлажемо примену уринарног *KIM-1* у дијагностици, односно *N-Acetyl Cysteine*-ау профилакси КИ АБИ у популацији пацијената са ХБИ
11. У случају потребе за хитном ангиографском процедуром, пре саме интервенције по могућству узети узорак серума за анализу базалних вредности с-креатинина који је потребно преконтролисати током наредних 48 сати
12. Пацијенте који су развили КИ АБИ, нарочито дијализа-зависну форму АБИ, неопходно је минуциозно нефролошки контролисати, нарочито у периоду током првих годину дана од ангиографске процедуре

## 11. ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta R., Bang T. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Interventional Radiology Practice. *Semin Intervent Radiol.* 2010;27(4):348–59.
2. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheterization and Cardiovascular Intervention.* 2006;67(3):335–43.
3. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105:2259–64.
4. Chong E, Shen L, Poh KK, et al. Risk scoring system for prediction of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention. *Singapore Med J.* 2012;53:164–169.
5. Gami AS, Garovic VD: Contrast nephropathy after coronary angiography. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:211–9.
6. 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;150:1237–42.
7. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, et al. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand.* 1954;150:297–302.
8. Killmann SA, Gjorup S, Thaysen JH. Fatal acute renal failure following intravenous pyelography in a patient with multiple myeloma. *Acta Med Scand.* 1957;158:43–6.
9. Liangos O. Drugs and AKI. *Minerva Urol Nefrol.* 2012;64(1):51–62.
10. Yong K, Dogra G, Boudville N, et al. Acute kidney injury: controversies revisited. *Int J Nephrol.* 2011;2011:762634.
11. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl.* 2006;69 Suppl 100:S3–S7.
12. Christiansen C. X-ray contrast media - an overview. *Toxicology.* 2005;209:185–7.
13. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2011 Update: a Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(4): e18–e209.
14. Masoudi FA, Ponirakis A, de Lemos JA, et al. Trends in U.S. Cardiovascular Care: 2016 Report from 4 ACC National Cardiovascular Data Registries. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:1427–50.
15. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930–6.
16. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1544–9.
17. Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH. Contrast media controversies in 2015: imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:1174–81.

18. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1780-5.
19. McDonald JS, Leake CB, McDonald RJ, et al. Acute kidney injury after intravenous versus intra-arterial contrast material administration in a paired cohort. *Invest Radiol.* 2016;51:804-9.
20. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE et al. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2014;271:65-73.
21. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology.* 2014;273:714-25.
22. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103:368-75. .
23. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995;47:254-61.
24. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:18-22.
25. Tsai TT, Patel UD, Chang TI et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR CathPCI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):1-9.
26. Gruberg L, Mehran R, Dangas G. et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2001;52(4):409-16.
27. Nikolsky E, Mehran R, Turcot DB, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94:300-5.
28. Gruberg L, Mintz S., 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000;5(36):1542-8.
29. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *Journal of the American Medical Association,* 1996;275(19):1489-94.
30. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S., et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *The American Journal of Cardiology.* 2004;93(12):1515-9.
31. Lindsay J, Canos DA, Apple S, et al. Causes of acute renal dysfunction after percutaneous coronary intervention and comparison of late mortality rates with postprocedure rise of creatine kinase-MB versus rise of serum creatinine. *Am J Cardiol* 2004;94:786-9.
32. Rudnick M., Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;3(1):263-72..
33. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E., et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary

- interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(1):13–19.
34. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1113-9.
  35. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B., et al. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ*. 2007;10:119-34.
  36. Aubry P, Brillet G, Catella L, et al. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):167.
  37. Newhouse JH, RoyChoudhury A. Quantitating contrast medium-induced nephropathy: controlling the controls. *Radiology*. 2013;267:4-8.
  38. Bruce RJ., Djamali A., Shinki K., et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *The American Journal of Roentgenology*. 2009; 192(3):711-8.
  39. Newhouse JH., Kho D, Rao QA, et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *The American Journal of Roentgenology*, 2008;191(2):376–82.
  40. MohammedNM, Mahfouz A, Achkar K, et al. Contrast-induced Nephropathy. *Heart Views*. 2013;14(3):106-16
  41. Rudnick M R, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(1):75–80.
  42. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am Roentgenol*. 2004;183: 1673-89.
  43. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. *Am J Kidney Dis*. 1994;24:713-27.
  44. GrubbA. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol*. 1992;38(1):20–27.
  45. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J., et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;267:119-28.
  46. Valette X, Parienti JJ, Plaud B, et al. Incidence, morbidity, and mortality of contrast induced acute kidney injury in a surgical intensive care unit: a prospective cohort study. *Journal of Critical Care*. 2012; 27(3)322.e1-e5.
  47. Weisbord SD, Mor MK., Resnick AL, et al. Incidence and outcomes of contrast induced AKI following computed tomography. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008; 3(5):1274-

- 81.
48. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology*. 2013;267:106-118.
  49. Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A, et al. Acute kidney injury network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome. *Journal of Critical Care*. 2011; 26(6):593–9.
  50. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2013;268(3):719-28.
  51. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology*. 2013;267(94):105.
  52. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1463–71.
  53. The European society of urogenital radiology. Contrast Media Safety Guidelines 10.0. 2019. Available from: <http://www.esur-cm.org/index.php/>(accessed Sept 21, 2018).
  54. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):31
  55. Bonventre JV, Basile D, Liu KD, et al. AKI: a path forward. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1606-8.
  56. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:204-12.
  57. Goldfarb S, McCullough P A, McDermott J, et al. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2):170-9.
  58. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med*. 2010;123:755-63.
  59. Weisbord SD, Hartwig KC, Sonel AF, et al. The incidence of clinically significant contrast-induced nephropathy following non-emergent coronary angiography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008;71(7):879–885.
  60. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
  61. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9): 604-12.
  62. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.

63. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury – true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *CritCare*. 2013;17(3):108.
64. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1301-11.
65. Andreucci M, Faga T, Michael A. The renal problems in X-ray based imaging techniques using iodinated radiographic contrast agents. *OpenAccess J Sci Technol*. 2015;3:1-16.
66. Simsek A, Tugcu V, Tasci AI. New biomarkers for the quick detection of acute kidney injury. *ISRN Nephrol*. 2013;394582.
67. Akdeniz D, Celik HT, Kazanci F, et al. Is Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy? *J Investig Med*. 2015;63(8):930-4.
68. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):254-73.
69. Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*. 2008;108(3):c176-c181.
70. Wang M, Zhang L, Yue R, et al. Significance of Cystatin C for Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Med Sci Monit*. 2016;22: 2956-2961.
71. Schunk S., Zarbock A., Meersch M., et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *The Lancet*. 394(10197):488-96.
71. Xu Q, Wang NN, Duan SB, et al. Serum cystatin c is not superior to serum creatinine for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients who underwent angiography. *J Clin Lab Anal*. 2016; doi: 10.1002/jcla.22096.
72. Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney Int*. 2010;77(11):1020-30.
73. Ostermann M, Forni LG. Measuring biomarkers of acute kidney injury during renal replacement therapy: wisdom or folly? *Crit Care*. 2014;18(3):155.
74. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;120:631-6.
75. Grubb A, Löfberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79(9):3024-7.
76. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, et al. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem*. 1986;261:11282-9.

77. Brzin J, Popovic T, Turk V, et al. Human cystatin, a new inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:103-9.
78. Trinkaus M, Vranic A, Dolenc VV, et al. Cathepsins B and L and their inhibitors stefin B and cystatin C as markers for malignant progression of benign meningiomas. *Int J Biol Markers*.2005;20(1):50-9.
79. Haves-Zbuof D, Paperna T, Gour-Lavie A, et al. Cathepsins and their endogenous inhibitors cystatins: expression and modulation in multiple sclerosis. *J Cell Mol Med*. 2011;15(11):2421-9.
80. Kaseda R, Iino N, Hosojima M, et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun*.2007;357(4):1130-4.
81. Coll, E., Botey, A., Alvarez, L., et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;36(1):29–34.
82. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International*. 2004;66(3):1115-22.
83. Amsellem S, Gburek J, Hamard G, et al. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*.2010;21(11):1859-67.
84. Nejat M, Hill JV, Pickering JW, Edelstein CL, Devarajan P, Endre ZH. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(suppl 3):iii96–iii103.
85. Keller CR, Odden MC, Fried LF, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int*. 2007;71:239-44.
86. Conti M, Moutereau S, Zater M. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(3):288-91.
87. Udupa V, Prakash V. Gentamicin induced acute renal damage and its evaluation using urinary biomarkers in rats. *Toxicol Rep*. 2019;6:91-9.
88. Kyle Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 1994;40:1921-6.
89. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995;47:312-8.
90. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*.2002;40:221-6.
91. Roos JF, Doust J, Tett SE, et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children: a metaanalysis. *Clin Biochem*. 2007;40:383-91.

92. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117-22.
93. Zhang Z, Lu B, Sheng X, et al. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):356-65.
94. Togashi Y, Sakaguchi Y, Miyamoto M, et al. Urinary cystatin C as a biomarker for acute kidney injury and its immunohistochemical localization in kidney in the CDDP-treated rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2012;64:797–805.
95. Lisowska-Myjak.B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010;29: 357-365.
96. Ribichini F, Gambaro G, Graziani MS et al. Comparison of Serum Creatinine and Cystatin C for Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy after Coronary Angiography and Interventions. *Clinical Chemistry*. 2012;58(2):458-64.
97. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 1998;273:4135–42.
98. Jost G, Pietsch H, Sommer J, et al. Retention of iodine and expression of biomarkers for renal damage in the kidney after application of iodinated contrast media in rats. *Invest Radiol* 2009; 44: 114-23.
99. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2015;41:372-82.
100. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized-trial. *JAMA*. 2008;300:1038-46.
101. Solomon R, Gordon P, Manoukian SV; BOSS Trial Investigators. Randomized trial of bicarbonate or saline study for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1519-24.
102. Melnikov V, Molitoris B. Improvements in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008;19(4):537-44
103. Waanders F, van Timmeren M, Stegeman C, et al. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol*. 2010;220:7–16
104. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 1008–1016.
105. Ruangyuttikarn W., Panyamoon A, Nambunmee K, et al. Use of the kidney injury molecule-1 as a biomarker for early detection of renal tubular dysfunction in a population chronically exposed to cadmium in the environment. *Springer Plus*. 2013;2:533.



106. Mijušković M. Dijagnostički značaj proteina oštećenja bubrega-1 (KIM-1) i akvaporina 1 (AQP-1) kod bolesnika koji boluju od karcinoma svetlih ćelija bubrega [Doktorska disertacija]. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2015.
107. Halawa A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction: a challenge we face. The role of novel biomarkers. *Ann Transplant.* 2011;16(1):90-98.
108. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2329-37.
109. Ting YT, Coates PT, Walker RJ, et al. Urinary tubular biomarkers as potential early predictors of renal allograft rejection. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(1):11-6.
110. Lim AI, Tang SC, Lai KN, et al. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol.* 2013;228:917-24.
111. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res.* 2012;159:277-89.
112. Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011;10:260-71.
113. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol.* 2010;28:455-62.
114. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease. *N Engl J Med.* 1995;332:647-55.
115. Pallone TL, Turner MR, Edwards A, et al. Countercurrent exchange in the renal medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284:1153-75.
116. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:288-96.
117. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity; Which pathway? *Radiology.* 2005; 235:752-5.
118. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. *Invest Radiol.* 1999;34:685-91.
119. Katzberg RW, Morris TW, Schulman G., et al. Reactions to intravenous contrast media, part II: acute renal response in euvolemic and dehydrated dogs. *Radiology.* 1983;147:331-4.
120. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity; Which pathway? *Radiology.* 2005; 235:752-5.
121. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal hemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 (Suppl 1):i6-i11.
122. Sendeski M, Patzak A, Pallone T, et al. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology.* 2009;251:697-704.

123. Liu ZZ, Viegas VU, Perlewitz A, et al. Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: A possible explanation for reduced glomerular filtration rate. *Radiology*. 2012;265:762-71.
124. Haller C, Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro. *Invest Radiol*. 2004;39:149-54.
125. Andreucci M, Lucisano G, Faga T, et al. Differential activation of signaling pathways involved in cell death, survival and inflammation by radiocontrast media in human renal proximal tubular cells. *Toxicol Sci*. 2011;119(2):408-16.
126. Tervahartiala P, Kivisaari L, Kivisaari R, et al. Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media. *Nephron* 1997;76:96-102.
127. Koneth I, Weishaupt D, Bachli EB. Persistent nephrogram after administration of an isoosmolar contrast medium. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1654-5.
128. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Med Genomics*. 2009;2:2.
129. Hizoh I, Strater J, Schick CS, et al. Radiocontrast induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(4):911-8.
130. Hassinger AB, Backer CL, Lane JC, et al. Predictive power of serum cystatin C to detect acute kidney injury and pediatric-modified RIFLE class in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:435-40.
131. Pisani A, Sabbatini M, Riccio E, et al. Effect of a recombinant manganese superoxide dismutase on prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(3):424-31.
132. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol*. 2010;45:188-95.
133. Osthoff M, Trendelenburg M. Impact of mannose-binding lectin deficiency on radiocontrast-induced renal dysfunction. *Biomed Res Int*. 2013;2013:962695.
134. Goldfarb S, McCullough P A, McDermott J, et al. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2):170-9.
135. Ellis J H, Cohan R H. Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview. *Radiol Clin North Am*. 2009;47(5):801-11.
136. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, et al. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 1998;4:65-9.
137. Lameire N, Adam A, Becker CR, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006;98(6):21-6.

138. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(6):1463-71.
139. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, noninferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 1312-22.
140. Silver SA, Shah PM, Chertow GM, et al. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *BMJ*. 2015;351:h4395.
141. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004;93:1515-19.
142. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393-9.
143. Gurm H, Seth M, Kooiman J et al. The CIN Calculator *JACC*. 2013;22(61):2242–8.
144. Segal A J, Ellis J H, et al. *ACR, Manual on Contrast Media: Version 6*. 2008. Available from: [http://clinical-mri.com/wp-content/uploads/textbooks/media\\_updates/contrast\\_manual\\_ACR\\_for\\_web.pdf](http://clinical-mri.com/wp-content/uploads/textbooks/media_updates/contrast_manual_ACR_for_web.pdf) (accessed Sept 21, 2018).
145. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Canadian Medical Association Journal*. 2005; 172:1461-71.
146. 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 pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1542-8.
147. 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;320:143-9
148. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103:368-75.
149. Hassen GW, Hwang A, Liu LL, et al. Follow up for emergency department patients after intravenous contrast and risk of nephropathy. *West J Emerg Med*. 2014;15(3):276-81.
150. 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;150:1237-42.
151. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, et al. Canadian Association of Radiologists Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J*. 2007;58(2):79-87.

152. Liu Y, Tan N, Zhou Y-L, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *J Nephrol* 2011;25:332-40.
153. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519-21.
154. Preda L, Agazzi A, Raimondi S, et al. Effect on renal function of an iso-osmolar contrast agent in patients with monoclonal gammopathies. *European Radiology* 2011;21:63-9.
155. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2003;15:18-22.
156. Maeder M, Klein M, Fehr T, et al. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1763-71.
157. Wallingford VH. The development of organic iodine compounds as x-ray contrast media. *J Am Pharm Assoc (Baltim)*. 1953;42:721-8.
158. Speck U. Contrast media: overview, use and pharmaceutical aspects, 4th edn. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1999.
159. Fischer HM. Historical aspects of contrast media. In: Felix R, editor. Contrast media from the past to the future. Symposium Berlin 1987. Stuttgart New York: Georg Thieme; 1987.
160. Almen T. Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water soluble contrast agents of low osmolality. *Theor Biol*. 1969;24:216-26.
161. Pollack HM. History of iodinated contrast media. In: Thomson HS, Muller RN, Mattrey RF, editors. Trends in contrast media. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1998.
162. American College of Radiology (2013) ACR Manual on Contrast Media Version 9.2013. Available from: <http://aegysgroup.com/wp-content/uploads/2014/03/170675431-2013-Contrast-Media-ACR-v-9.pdf> (accessed Sept 21, 2018).
163. Lenhard DC, Frisk AL, Lengsfeld P, et al. The effect of iodinated contrast agent properties on renal kinetics and oxygenation. *Invest Radiol*. 2013;48:175-82.
164. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low- osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
165. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
166. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006;98:42-58.
167. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491-9.
168. Barrett BJ, Parfrey PS, McDonald JR et al. Nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast material for intravenous use in patients perceived to be at high risk: randomized trial. *Radiology*. 1992;183:105-10.
169. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: metaanalysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009; 250: 68-86.

170. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999;72:701-3.
171. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, et al. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692–9.
172. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005;68:2256-63.
173. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:924-30.
174. Clauss W, Dinger J, Meissner C. Renal tolerance of iotrolan 280-a meta analysis of 14 double-blind studies. *Eur Radiol* 1995;5:79–84.
175. Morcos SK. Contrast-induced nephropathy: are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? *Clin Radiol*. 2009;64(5):468-72.
176. McCullough P, David G, Todoran T, et al. Iso-osmolar contrast media and adverse renal and cardiac events after percutaneous cardiovascular intervention *J. Comp. Eff. Res.* 2018;4:331-41.
177. Goldfarb S, McCullough P A, McDermott J, et al. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2):170-9.
178. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction— executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:652-726.
179. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury WorkGroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:69–88.
180. ACR committee on drugs and contrast media. ACR manual on contrast media -contrast-induced nephropathy in adults- version 10.3 2017. Available from: [www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](http://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf): (accessed Sept 21, 2018).
181. Cigarroa R G, Lange R A, Williams R H, Hillis L D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med*. 1989;86:649-52.
182. Freeman R V, O'Donnell M, Share D, et al. Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):1068-73.

- 183.Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. NHLBI Dynamic Registry Investigators Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):584-90.
- 184.Maioli M, Toso A, Gallopin M, et al.Preprocedural score for risk of contrast inducednephropathy in elective coronaryangiography and intervention.*J CardiovascMed (Hagerstown)*2010;11:444-9.
- 185.MehranR, Dangas G, Weisbord S. Contrast-Associated Acute Kidney Injury.,*N Engl J Med* 2019;380:2146-55.
- 186.Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol.*2004;183(6):1673-89.
- 187.McCullough P. Contrast-Induced Acute Kidney Injury.*J Am Coll Cardiol* 2008;51:1419–28.
- 188.Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of lateadverse events in patients with normal baseline serum creatinine.*Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:338-43.
- 189.Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20.
- 190.Stacul F, van der Molen A, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updatedESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *European Radiology.* 2011;21:2527-41.
- 191.Solomon R, Dauerman HL.Contrast-induced acute kidney injury.*Circulation.* 2010; 122(23):2451-5.
- 192.Solomon R.Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? *Clinical Journal of theAmerican Society of Nephrology.* 2008;5(3):1242-3.
- 193.Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology.*2010;256(1):21-8.
- 194.Gomes AS, Baker JD, Martin-Paredero V. Acute renal dysfunction after major arteriography. *The American Journal of Roentgenology.*1985;145(6):1249-53.
- 195.Dong M, Jiao Z, Liu T,et al. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: ameta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Nephrology.* 2012;25:290–301.
- 196.Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R. Contrast medium induced acute kidney injury: comparison of intravenous and intraarterial administration of iodinated contrast medium. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.*2011; 22(8):1159-65.
- 197.Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *Journal of the American College of Cardiology.*1998;32(7):1861-5.
- 198.AndoG, CorteseB, RussoFetal; MATRIXInvestigators. Acute Kidney Injury After Radial or Femoral Access for Invasive Acute Coronary Syndrome Management: AKI-MATRIX. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2592-603.

199. Forghani R. Adverse effects of gadolinium-based contrast agents: changes in practice patterns. *Top Magn Reson Imaging*. 2016;25(4):163-9.
200. Ali F, Asif Mangi M, Rehman H. Use of carbon dioxide as an intravascular contrast agent: A review of current literature. *World J Cardiol*. 2017; 9(9):715-22.
201. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, and al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *The American Journal of Roentgenology*. 2008;191(2):376-82.
202. Martin-Moreno PL, Varo N, Martínez-Ansó E, et al. Comparison of Intravenous and Oral Hydration in the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Low-Risk Patients: A Randomized Trial. *Nephron*. 2015; 131(1):51-8.
203. Akyuz S, Karaca M, Kemaloglu Oz T, et al. Efficacy of oral hydration in the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or intervention. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(1-2):95-100.
204. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: The wheel has turned 360 degrees. *Acta Radiol*. 2008;49:646-57.
205. Trivedi HS, Moore H, Nasr S. et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*. 2003;93:29-34.
206. 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;162:329-36.
207. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;1;4(5): 456-62.
208. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, et al. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol*. 2003;15(12):699-702.
209. Schweiger M J, Chambers C E, Davidson C J, et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(1):135–140.
210. American College of Radiology (ACR) Committee on Drugs and Contrast Media. Manual on contrast media, version 10.2.2016. Available from: [www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](http://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf) (accessed Sept 21, 2018).
211. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Kardiol Pol* 2014;72: 1253-379.
212. Gupta RK, Bang TJ. Prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) in interventional radiology practice. *Semin Intervent Radiol* 2010; 27:348-59.

213. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease. *N Engl J Med.* 1995;332(10):647-55.
214. Bader BD, Berger ED, Heede MB, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol.* 2004;62:1-7.
215. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, et al. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest.* 1998;114:1570-4
216. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331:1416-20.
217. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11.
218. Weinstein J-M, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron.* 1992;62:413-5 .
219. Dussol B, Morange S, Loundoun A, et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(8):2120-6.
220. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(1):90-7.
221. Briguori C, Visconti G, Ricciardelli B, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial II (REMEDIAL II): RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury: rationale and design. *EuroIntervention.* 2011;6(9):1117-22.
222. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383:1814-23.
223. Qian G, Fu Z, Guo J, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by central venous pressure-guided fluid administration in chronic kidney disease and congestive heart failure patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9:89-224.
224. Merten G J, Burgess W P, Gray L V, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(19):2328-34
225. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J.* 2007;154(3):539-44.



226. Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007;115:1211-7.
227. Masuda M, Yamada T, Mine T, et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol*. 2007;100:781-6.
228. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, et al. The renoprotective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1283-8.
229. Kooiman J, Sijpkens YW, Brulez HC, et al. Randomized study of short prehydration with sodium bicarbonate versus standard pre- and posthydration with sodium chloride to prevent contrast induced acute kidney injury: The Salina trial. (2013) Accessible at: [http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/126/21\\_MeetingAbstracts/A12835?sid=0f0efc3a-9dde-4b03-b193-6bf73e392d40](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/126/21_MeetingAbstracts/A12835?sid=0f0efc3a-9dde-4b03-b193-6bf73e392d40) (accessed Sept 21, 2018)
230. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:599-604.
231. Brar SJ, Shen AYJ, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. A randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1038-46.
232. Vasheghani-Farahani A, Sadigh G, Kassaian SE, et al. Sodium bicarbonate in preventing contrast nephropathy in patients at risk for volume overload: a randomized controlled trial. *J Nephrol*. 2010;23(2):216-23.
233. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):10-8.
234. Zapata-Chica CA, Bello Marquez D, Serna-Higueta LM, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Columb Med (Cali)*. 2015;46:90-103.
235. Zhang B, Liang L, Chen W, et al. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5(3): e006989.
236. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):406-16.

237. Tamura A, Goto Y, Miyamoto K, et al. Efficacy of single-bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrast-induced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure. *Am J Cardiol.* 2009;104(7):921-5.
238. Arstall MA, Yang J, Stafford I, et al. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction: safety and biochemical effects. *Circulation.* 1995;92:2855-62.
239. Brunet J, Boily MJ, Cordeau S, et al. Effects of N-acetylcysteine in the rat heart reperfused after low-flow ischemia: evidence for a direct scavenging of hydroxyl radicals and a nitric oxide-dependent increase in coronary flow. *Free Radic Biol Med.* 1995;19:627-38.
240. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug. *N Engl J Med.* 2000;343:210-2
241. Tepel M, der Giet M van, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343(3):180-4.
242. Amini M, Salarifar M, Amirbaigloo A, et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Trials.* 2009;10:45.
243. Gonzales D A, Norsworthy K J, Kern S J, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med.* 2007;5:32.
244. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006;354(26):2773-82.
245. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):281-7.
246. Azmus AD, Gottschall C, Manica A. et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol.* 2005;17:80-4.
247. Baker CS, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2114-8.
248. Briguori C, Manganello F, Scarpato P. et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:298-303.
249. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol.* 2002;89:356-8.
250. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1803-7.
251. Durham JD, Caputo C, Dokko J. et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002;62:2202-7

252. Efrati S, Dishy V, Averbukh M. et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int.* 2003;64:2182-7
253. Fung JW, Szeto CC, Chan WW. et al. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:801-8.
254. Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S. et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography: a randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur Heart J.* 2004;25:212-8.
255. Gomes VO, Poli de Figueredo CE, Caramori P. et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart.* 2005;91:774-8.
256. Gulel O, Keles T, Eraslan H, et al. Prophylactic acetylcysteine usage for prevention of contrast nephropathy after coronary angiography. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46:464-7.
257. Kay J, Chow WH, Chan TM. et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:553-8.
258. Kotlyar E, Keogh AM, Thavapalachandran S., et al. Prehydration alone is sufficient to prevent contrast-induced nephropathy after day-only angiography procedures—a randomised controlled trial. *Heart Lung Circ.* 2005;14:245-51.
259. MacNeill BD, Harding SA, Bazari H. et al. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;60:458-61.
260. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P. et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J.* 2004;148:690-5.
261. Ochoa A, Pellizzon G, Addala S. et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Interv Cardiol.* 2004;17:159-65.
262. Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J.* 2003;6(146):1089-94.
263. Rashid ST, Salman M, Myint F. et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular patients undergoing angiography: a randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine. *J Vasc Surg.* 2004;40:1136-41.
264. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1383-8.
265. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343:180-4.

266. Webb JG, Pate GE, Humphries KH. et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J.* 2004;148:422-9.
267. Briguori C, Colombo A, Violante A. et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J.* 2004;25:206-11.
268. Pannu N, Manns B, Lee H, et al. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65:1366-74.
269. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2004;2:38.
270. Liu R, Nair D, Ix J, et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2005;20:193-200.
271. Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64:471-9.
272. Nallamothu BK, Shojanian KG, Saint S. et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? a meta-analysis. *Am J Med.* 2004;117:938-47.
273. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet.* 2003;362:598-603
274. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol.* 2003;92:1454-8.
275. Alonso A, Lau J, Jaber BL, et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:1-9
276. Misra D, Leibowitz K, Gowda RM, et al. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2004;27:607-10.
277. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:761-9
278. Guru V, Fremes SE. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin Nephrol.* 2004;62:77-83
279. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J.* 2006;151:140-5.
280. Kang X, Hu DY, Li CB, et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency or diabetes: a systematic view and meta-analysis. *Ren Fail* 2015;37:297-303.

281. Xu R, Tao A, Bai Y, et al. Effectiveness of N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2016;5(9):e003968.
282. Loomba RS, Shah PH, Aggarwal S, et al. Role of N-acetylcysteine to prevent contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *Am J Ther*. 2016;23:e172-e183.
283. Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B, et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):407-10.
284. Poletti P A, Saudan P, Platon A, et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(3): 687-92.
285. Baker C S, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2114-8.
286. Weisbord SD, Gallagher M, Kaufman J, et al. Prevention of contrast-induced AKI: a review of published trials and the design of the Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography (PRESERVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1618-31.
287. Heguilen RM, Liste AA, Payaslian M, et al. N-acetyl-cysteine reduces the occurrence of contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction: a single-center randomized controlled trial. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(3):396-404.
288. Ratcliffe JA, Thiagarajah P, Chen J, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial of sodium bicarbonate and N-acetylcysteine. *International Journal of Angiology*. 2009;18(4):193-7.
289. Heng AE, Cellarier E, Aublet-Cuvelier B, et al. Is treatment with N-acetylcysteine to prevent contrast-induced nephropathy when using bicarbonate hydration out of date? *Clin Nephrol*. 2008; 70(6): 475-84.
290. Staniloae CS, Doucet S, Sharma SK, et al. N-acetylcysteine added to volume expansion with sodium bicarbonate does not further prevent contrast-induced nephropathy: Results from the cardiac angiography in renally impaired patients study. *Journal of Interventional Cardiology*. 2009;22(3):261-5.
291. Zhao SJ, Zhong ZS, Qi GX, et al. The efficacy of N-acetylcysteine plus sodium bicarbonate in the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;221:251-9.
292. Weisbord S.D., Gallagher M., Jneid H et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018.15;378(7):603-614.

293. Durak I, Ozbek H, Karaayvaz, et al. Cisplatin induces acute renal failure by impairing antioxidant system in guinea pigs: effects of antioxidant supplementation on the cisplatin nephrotoxicity. *Drug Chem Toxicol.* 2002;25:1.
294. Lloberas N, Torras J, Herrero-Fresneda I, et al. Postischemic renal oxidative stress induces inflammatory response through PAF and oxidized phospholipids. Prevention by antioxidant treatment. *FASEB J.* 2002;16:908-10.
295. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.* 2004;110:2837-2842.
296. Sadat U, Usman A, Gillard J H, et al. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. 2013;62(23):2167-75.
297. Navarese E P, Gurbel P A, Andreotti F, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12(2):e0168726.
298. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, Reynen K, Kuhlisch E, Strasser RH. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol.* 2007;68: 279-86.
299. Khanal S, Attallah N, Smith DE et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med.* 2005;18:843-9.
300. McCullough PA, Rocher LR. Statin therapy in renal disease: harmful or protective. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9:18-24.
301. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest.* 2002;110:285-8.
302. Li Y, Liu Y, Fu L, et al. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7:e34450.
303. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:71-9.
304. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:62-70.
305. Jo SH, Koo BK, Park JS, et al. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial – a randomized controlled study. *Am Heart J.* 2008;155(3):499.e1–e8.

306. Toso A, Maioli M, Leoncini M, et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol* 2010;105:288-92.
307. Gare M, Haviv YS, Ben Yehuda A, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1682-8.
308. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, et al. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg*. 1998;64:432-6.
309. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1994;45:259-65
310. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol*. 1999;83:260-3.
311. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57:279-83
312. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:2284-91.
313. 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.
314. Stone GW, Tumlin JA, Madyoon H, et al. Design and rationale of CONTRAST—a prospective, randomized, placebo-controlled trial of fenoldopam mesylate for the prevention of radiocontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2001;2(suppl 1):S31-S36.
315. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. N-acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:762-5.
316. Ng TM, Shurmer SW, Silver M, Nissen LR, et al. Comparison of N-acetylcysteine and fenoldopam for preventing contrast-induced nephropathy (CAFCIN). *Int J Cardiol*. 2006;109:322-8.
317. Asif A, Epstein DL, Epstein M. Dopamine-1 receptor agonist: renal effects and its potential role in the management of radiocontrast-induced nephropathy. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:1342-51.
318. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int*. 1994;45:1425-31.
319. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1146-9.
320. Gandhi MR, Brown P, Romanowski CA, et al. The use of theophylline, an adenosine antagonist in the prevention of contrast media induced nephrotoxicity. *Br J Radiol*. 1992;65:838.

321. Huber W, Ilgmann K, Page M, et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology*. 2002;223:772-9.
322. Huber W, Schipek C, Ilgmann K, et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol*. 2003; 91:1157-62.
323. Kapoor A, Kumar S, Gulati S, et al. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1936-41.
324. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology*. 1995;195:17-22.
325. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol*. 1998;11:151-6.
326. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:1087-93.
327. Oguzhan N, Cilan H, Sipahioglu M, et al. The lack of benefit of a combination of an angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker on contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2013;35(4):434-9.
328. Li XM, Cong HL, Li TT, et al. Impact of benazepril on contrast-induced acute kidney injury for patients with mild to moderate renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(14):2101-6.
329. Bainey KR, Rahim S, Etherington K. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial. *Am Heart J*. 2015;170(1):110-6.
330. Fried LF, Duckworth W, Zhang JH; VA NEPHRON-D Investigators. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:361-8.
331. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
332. Arici M, Usalan C, Altun B. et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-gluthione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int Urol Nephrol*. 2003;35:255-6.
333. Ciarraro M, Mancini W, Artero M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:444-8.



334. Khoury Z, Schlicht JR, Como, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy*. 1995;15:59-65.
335. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4:1030-6.
336. Koch J-A, Plum J, Grabensee B, Mödder U, PGE1 Study Group. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:43-49.
337. Demir M, Kutlucan A, Akin H, et al. Comparison of different agents on radiographic contrast agent induced nephropathy. *European Journal of General Medicine*. 2008;5(4):222-7.
338. Gunebakmaz O, Kaya MG, Koc F, et al. Does nebivolol prevent contrast-induced nephropathy in humans? *Clin Cardiol*. 2012;35(4):250-4.
339. Li G, Yin L, Liu T, et al. Role of probucol in preventing contrast-induced acute kidney injury after coronary interventional procedure. *Am J Cardiol*. 2009;103(4):512-4.
340. Yin L, Li G, Liu T, et al. Probucol for the prevention of cystatin C-based contrast-induced acute kidney injury following primary or urgent angioplasty: a randomized, controlled trial. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):426-9.
341. Firouzi A, Eshraghi A, Shakerian F, et al. Efficacy of pentoxifylline in prevention of contrast-induced nephropathy in angioplasty patients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(4):1145-9.
342. Ludwig U, Riedel MK, Backes M, et al. MESNA (sodium 2 mercaptoethanesulfonate) for prevention of contrast medium-induced nephrotoxicity -controlled trial. *Clin Nephrol*. 2011;75(4):302-8.
343. Kimmel M, Butscheid M, Brenner S, et al. Improved estimation of glomerular filtration rate by serum cystatin C in preventing contrast induced nephropathy by N-acetylcysteine or zinc Preliminary results. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(4):1241-5.
344. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J*. 1999;51:521-6.
345. Koch JA, Plum J, Grabensee B, et al. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:43-9.
346. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:674-680.
347. Liss P, Eklof H, Hellbert O, et al. Renal effects of CO2 and iodinated contrast media in patients undergoing renovascular intervention: a prospective, randomized study. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16: 57-65.

348. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, et al. Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. *Am J Nephrol.* 2003;23:91-95.
349. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:1451-8.
350. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM. et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000;57:1675-80.
351. Putzu A, Boscolo Berto M, Belletti A, et al. Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury by Furosemide With Matched Hydration in Patients Undergoing Interventional Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(4):355-63.
352. Pakfetrat M, Nikoo MH, Malekmakan L, et al. A comparison of sodium bicarbonate infusion versus normal saline infusion and its combination with oral acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized, double-blind trial. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):629-34.
353. Goldfarb S, McCullough P A, McDermott J, et al. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(2):170-9.
354. Ueda J, Furukawa T, Higashino K, et al. Elimination of iomeprol by hemodialysis. *Eur J Radiol.* 1996;23:197-200.
355. Furukawa T, Ueda J, Takahashi S, et al. Elimination of low-osmolality contrast media by hemodialysis. *Acta Radiol.* 1996;37:966-71.
356. Waaler A, Svaland M, Fauchald P, et al. Elimination of iohexol, a low osmolar nonionic contrast medium, by hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1990;56:81-5.
357. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced-nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 2003;60:176-82.
358. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:358-62.
359. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, et al. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol.* 2000;34:323-6.
360. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C. et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med.* 2001;111:692-8.
361. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrastagent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med.* 2003;349:1333-40.
362. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119:155-62.

363. Klarenbach SW, Pannu N, Tonelli MA, et al. Cost-effectiveness of hemofiltration to prevent contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Crit Care Med*. 2006;34:1044-51.
364. Su X, Xie X, Liu L, et al. Comparative effectiveness of 12 treatment strategies for preventing contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(1):69-77.
365. John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Contrast-Induced Nephropathy (CIN): Current State of the Evidence on Contrast Media and Prevention of CIN Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinician. 2016. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/contrast-induced-nephropathy](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/contrast-induced-nephropathy). (accessed Sept 21, 2018).
366. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, et al. Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):417-24.
367. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):406–16.
368. National Institute for Health and Care Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management. 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg169>; (accessed Sept 21, 2018).
369. European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast media, version 9.0. September 2014. Available from: <http://www.esur.org/guidelines/>; (accessed Sept 21, 2018).
370. Committee on Drugs and Contrast Media, American College of Radiology (ACR). Manual on contrast media, version 10.3. 2018. Available from: <http://www.acr.org/quality-safety/resources/contrast-manual>. (accessed Sept 21, 2018).
371. Canadian Association of Radiologists. Consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. 2012. Available from: <https://car.ca/wp-content/uploads/Prevention-of-Contrast-Induced-Nephropathy-2011.pdf>; 2011. (accessed Sept 21, 2018).
372. ASCI CCT & CMR Guideline Working Group. ASCI 2010 contrast media guideline for cardiac imaging: a report of the Asian Society of Cardiovascular Imaging cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging guideline working group. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:203-12.
373. The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. RANZCR iodinated contrast guidelines. 2018. Available from: <https://www.ranzcr.com/fellows/clinicalradiology/professional-documents/>. (accessed Sept 21, 2018).
374. Nederlandse Vereniging voor Radiologie. Guideline safe use of contrast media. Available from: <https://www.radiologen.nl/kwaliteit/richtlijnen-veilig-gebruik-vancontrastmiddelen>. (accessed Sept 21, 2018).

375. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28:2856-69.
376. Ad-hoc working group of ERBP. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263-72.
377. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:711-8.
378. Solomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney International*. 2006;69:51-3.
379. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality vs low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology*. 1992;182:649-55.
380. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int*. 1992;41:1274-9.
381. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1,196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*. 1995;47:254-61.
382. Kiski, D., Stepper, W., Breithardt, G. et al. Impact of Female Gender on Frequency of Contrast Medium-Induced Nephropathy: Post Hoc Analysis of Dialysis Versus Diuresis Trial. *Journal of Women's Health*. 2010;19(7):1363-8.
383. Jaipaul, Manalo, R., Sadjadi, SA., et al. Obesity is not associated with contrast nephropathy. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010;6:213-7.
384. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3946-52.
385. Mehran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk *Kidney International* 2006; 69:11-5.
386. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005; 21: 261-80.
387. Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS Jr, et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Ann Intern Med*. 1977; 86:56-9.
388. Oweis AO, Alshelleh SA, Daoud AK, Smadi MM, Alzoubi KH. Inflammatory milieu in contrast-induced nephropathy: a prospective single-center study. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:211–215.

389. Gu G, Yuan X, Zhou Y, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein combined with procalcitonin predicts high risk of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:152.
390. Li WH, Li DY, Han F, et al. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(4):1065-70.
391. Xu Q, Wang NN, Duan SB et al. Serum cystatin c is not superior to serum creatinine for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients who underwent angiography. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2016; 31(5):e22096.
392. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, et al: Predicting renal failure after balloon angioplasty in high-risk patients. *J Endovasc Ther* 2001;8:609-14
393. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, et al: Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:2769-75.
394. Zhao YY, Liu DW, Wang J Set al. Risk factors of contrast-induced nephropathy in patients after coronary artery intervention. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012;92(22):1547-9.
395. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2006;145: 35-42.
396. Evola S, Lunetta M, Macaione F, et al. Risk factors for contrast induced nephropathy: a study among Italian patients. *Indian Heart J.* 2012;64(5):484–491.
397. Liu Y, Tan N, Zhou YL et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *J Nephrol.* 2012;25(3):332-40.
398. He YT, Tan N, Liu YH, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein and contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2013;41(5):394-8.
399. Boerrigter G., Burnett J. C., Jr. Recent advances in natriuretic peptides in congestive heart failure. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2004;13(6):643-52.
400. Munagala V. K., Burnett J. C., Jr., Redfield M. M. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Current Problems in Cardiology.* 2004;29(12):707-69.
401. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1014-21.
402. Jarai R, Dangas G, Huber K, et al. B-type Natriuretic Peptide and Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Acute ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction A Substudy from the HORIZONS-AMI Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:813-20.

403. Jarai R, Huber K, Bogaerts K et al.; ASSENT IV-PCI investigators. Plasma N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide concentrations in relation to time to treatment and Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow: a substudy of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT IV-PCI) trial. *Am Heart J.* 2010;159:131-40.
404. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703-11.
405. Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527-39.
406. Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. CIN Consensus Working Panel. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):14-20.
407. Staub D, Zeller T, Trenk D et al. Use of B-type natriuretic peptide to predict blood pressure improvement after percutaneous revascularisation for renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40:599-607.
408. Forfia RW, Watkins SP, Rame JE et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1667-71.
409. Shacham Y, Gal-Oz A, Leshem-Rubinow E, et al. Association of admission hemoglobin levels and acute kidney injury among myocardial infarction patients treated with primary percutaneous intervention. *Can J Cardiol* 2015;31(1):50-5.
410. Murakami R, Kumita S, Hayashi H, et al. Anemia and the risk of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol* 2013;82(10):e521-e524.
411. Li WH, Li DY, Han F et al. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(4):1065-70.
412. Chong E, Poh K, Liang S, Tan HC. Risk factors and clinical outcomes for contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in patients with normal serum creatinine. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39(5):374-80.
413. McKechnie RS, Smith D, Montoye C, et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:271-7.
414. Banda J, Duarte R, Dickens C et al. Risk factors and outcomes of contrast-induced nephropathy in hospitalised South Africans. *SAfr Med J* 2016;106(7):699-703
415. Astor BC, Munter P, Levin A. Association of kidney function with anemia. *Arch Intern Med.* 2002; 162(12):1401-8.
416. Vaziri ND, Navab M, Fogelman AM. HDL metabolism and activity in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(5):287-96

417. Gyebi L., Soltani Z., Reisin E. Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(2):177-81.
418. Ruan XZ., Varghese Z., Moorhead J. F. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(12):713-21.
419. Andrade L, Campos SB, Seguro AC: Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of arginine. *Kidney Int.* 1998;53:1736-42.
420. Yang DW, Jia RH, Yang DP, et al: Dietary hypercholesterolemia aggravates contrast media-induced nephropathy. *Chin Med J.* 2004;117:542-6.
421. Fu N. K. Yang SC, Chen YL, et al. Risk factors and scoring system in the prediction of contrast induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Zhonghua yi xue za zhi.* 2012;92:551-4.
422. Eren E, Yilmaz N, Aydin O. High Density Lipoprotein and its Dysfunction. *The open biochemistry journal.* 2012;6:78-93.
423. Cannon C. P. High-density lipoprotein cholesterol and residual cardiometabolic risk in metabolic syndrome. *Clinical cornerstone.* 2007;8(6):14-23.
424. Park HS, Kim CJ, Hwang BH, et al. HDL Cholesterol Level Is Associated with Contrast Induced Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing PCI. *Sci Rep.* 2016;6:35774.
425. Roberts A. Prevention: Rosuvastatin can prevent contrast-induced AKI. *Nature reviews. Cardiology.* 2013;10:679.
426. Patti G, Ricottini E, Nusca A, et al.. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty–contrast-induced nephropathy] trial. *Am. J. Cardiol.* 2011;108(1):1–7.
427. Ball T, McCullough PA. Statins for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Nephron Clinical practice.* 2014;127(1-4):165-71.
428. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, et al. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(8):829.
429. Oluseyi A, Enajite O. Malnutrition in pre-dialysis chronic kidney disease patients in a teaching hospital in Southern Nigeria. *Afr Health Sci.* 2016;16(1):234-41.
430. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000;57(4):1688-703.
431. Vuong TD, Braam B, Willekes-Koolschijn N, et al: Hypoalbuminaemia enhances the renal vasoconstrictor effect of lysophosphatidylcholine. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1485-92.
432. Halliwell B. Albumin: An important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988;37(4):569-571.

433. Taverna M, Marie AL, Mira JP, et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care* 2013;3(4):1-7.
434. Murat SN, Kurtul A, Yarlioglu M. Impact of serum albumin levels on contrast induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2015;66:1-8.
435. Song JS, Kim SI, Kim W, et al. Incidence and risk factors of contrast-induced nephropathy after bronchial arteriography or bronchial artery embolization. *Tuberc Respir Dis* 2013;74:163-8.
436. Xu Q, Wang NN, Duan SB et al. Serum cystatin c is not superior to serum creatinine for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients who underwent angiography. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016; 31(5):458-64.
437. Liu Y, Chen KH, Chen SQ, et al. Predictive value of post-procedural early (within 24 h) increase in cystatin C for contrast-induced acute kidney injury and mortality following coronary angiography or intervention. *Oncotarget*. 2017;8(65):109762-71.
438. Roos JF, Doust J, Tett SE, et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children: a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007;40:383-91.
439. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:221-6.
440. Duan SB, Liu GL, Yu ZQ et al. Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients. *Clin Nephrol*. 2013;80(5):349-54.
441. Wang M, Zhang L, Yue R et al. Significance of Cystatin C for Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Med Sci Monit*. 2016;22:2956-61.
442. Wan ZH, Wang JJ, You SL, et al. Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2013;19:9432-8.
443. Liu YJ, Sun HD, Chen J. et al. Klotho: a novel and early biomarker of acute kidney injury after cardiac valve replacement surgery in adults. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:7351-8.
444. Yim H, Kym D, Seo DK, et al. Serum cystatin C and microalbuminuria in burn patients with acute kidney injury. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:594-600.
445. Gaygısız Ü, Aydoğdu M, Badoğlu M, et al. Can admission serum cystatin C level be an early marker of subclinical acute kidney injury in critical care patients? *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76:143-50.
446. Mårtensson J, Jonsson N, Glassford NJ, et al. Plasma endostatin may improve acute kidney injury risk prediction in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):6.
447. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3:1-150.



448. Wang Y, Rangan GK, Tay YC, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by albumin is mediated by nuclear factor kappaB in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1204-13.
449. Tang S, Leung JC, Abe K, et al. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo. *J Clin Invest*. 2003;111:515-27.
450. Liu D, Xu M, Ding LH, et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome by mitochondrial reactive oxygen species: a novel mechanism of albumin-induced tubulointerstitial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2014;57:7-19.
451. Ohse T, Inagi R, Tanaka T, et al. Albumin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006;70:1447-55.
452. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010;376:2096-103.
453. Grams ME, Astor BC, Bash LD, et al. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1757-64.
454. Han SS, Ahn SY, Ryu J, et al. Proteinuria and hematuria are associated with acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol* 2014;15:93.
455. He F, Zhang J, Lu ZQ, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury after intracoronary stent implantation. *World J Emerg Med* 2012;3:197-201.
456. Piskinpaşa S, Altun B, Akoglu H, et al. An uninvestigated risk factor for contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease: proteinuria. *Ren Fail* 2013;35:62-5.
457. Yang JQ, Ran P, Chen JY, et al. Development of contrast-induced acute kidney injury after elective contrast media exposure in patients with type 2 diabetes mellitus: effect of albuminuria. *PLoS ONE* 2014;9:e106454.
458. Tao Y, Dong W, Li Z, et al. Proteinuria as an independent risk factor for contrast-induced acute kidney injury and mortality in patients with stroke undergoing cerebral angiography. *J NeuroIntervent Surg*. 2017;9:445-8.
459. Dell'Omo G, Penno G, Giorgi D, et al. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:1-8.
460. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2002;7:35-43.
461. Wang XL, Lu JM, Pan CY, et al. A comparison of urinary albumin excretion rate and microalbuminuria in various glucose tolerance subjects. *Diabet Med*. 2005;22:332-5.
462. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1982;1:1430-2.

463. Mok Y, Ballew S, Sang Y et al. Albuminuria as a Predictor of Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e010546.
464. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D, et al. RT PREVEND Study Group. Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol*. 2008;168:897-905.
465. McTaggart MP, Price CP, Pinnock RG, et al. The diagnostic accuracy of a urine albumin-creatinine ratio point-of-care test for detection of albuminuria in primary care. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:787-94.
466. Graziani MS, Gambaro G, Mantovani L, et al. Diagnostic accuracy of a reagent strip for assessing urinary albumin excretion in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1490-4.
467. Le Floch JP, Marre M, Rodier M, Passa P. Interest of Clinitek Microalbumin in screening for microalbuminuria: results of a multicentre study in 302 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2001;27:36-9.
468. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int*. 2005; 67: 2089-2100.
469. Guy M, Newall R, Borzomato J, et al. Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000+ for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2009;399:54-58
470. Omoruyi FO, Mustafa GM, Okorodudu AO, et al. Evaluation of the performance of urine albumin, creatinine and albumin-creatinine ratio assay on two POCT analyzers relative to a central laboratory method. *Clin Chim Acta*. 2012;413:625-9.
471. Zhao H, Jiang YF, Zhou XC, et al. An effective indicator in predicting cardiovascular events: urine albumin to creatinine ratio. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21;2017: 3290-5.
472. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629-36.
473. Ma C, Tang C, Qin Y, Yan G, Ma G (2018) Relationship between Preoperative Urinary Microalbumin to Creatinine Ratio Level and Contrast-induced Nephropathy after Elective Coronary Angiography/ Percutaneous Coronary Intervention. *Angiol* 6: 214. doi: 10.4172/2329-9495.1000214
474. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH, Bonventre JV. Non invasive renal diagnostic studies. *Clin. Lab. Med*. 1988;8:507-26.
475. Bernier GM. beta 2-Microglobulin: structure, function and significance. *Vox Sang*. 1980;38(6):323-7.
476. Chapelsky MC, Nix DE, Cavanaugh JC, et al. Renal tubular enzyme effects of clarithromycin in comparison with gentamicin and placebo in volunteers. *Drug. Saf*. 1992;7:304-9.
477. Dehne MG, Boldt J, Heise D, et al. Tamm-Horsfall protein, alpha-1- and beta-2-microglobulin as kidney function markers in heart surgery. *Anaesthesist*. 1995;44:545-51.

- 478.Schaub S, Wilkins JA, Antonovici M, et al. Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. *Am. J. Transplant.* 2005; 5:729–38.
- 479.Pahade JK, LeBedis CA, Raptopoulos VD, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(5): 1094-101.
- 480.Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:288-91
- 481.Herget-Rosenthal S, vanWijk J A, Bröcker-Preuss M, et al. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem* 2007;40:946-51.
- 482.Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):120.
- 483.Kim SS, Song HS, Kim IJ, et al. Urinary Cystatin C and Tubular Proteinuria Predict Progression of Diabetic Nephropathy *Diabetes Care.* 2013;36:656-61.
- 484.Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(3):85.
- 485.Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2154-65.
- 486.Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008;74(8):1059-1069.)
- 487.Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers.* 2009;14(6):423-31.
- 488.Soto K, Coelho S, Rodrigues B, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1745-54.
- 489.Heise D, Rentsch K, Braeuer A, et al. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and alpha(1)-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(1):38-43.
- 490.Kim SS, Song HS, Kim IJ, et al. Urinary Cystatin C and Tubular Proteinuria Predict Progression of Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care.* 2013;36:656–61.
- 491.Prozialeck WC, Edwards JR, Lamar PC, et al. Expression of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in relation to necrosis and apoptosis during the early stages of Cd-induced proximal tubule injury. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238:306-14.

492. Vijayasimha M, Padma VV, Mujumdar SD, et al. Kidney injury molecule-1: A urinary biomarker for contrast-induced acute kidney injury. *Med J D Y Patil Univ* 2014;7:321-5.
493. Akdeniz D, Celik HT, Kazanci F, et al. Is Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy? *J Investig Med*. 2015;63(8):930-4.
494. Li W, Yu Y, He H, Chen J, et al. Urinary kidney injury molecule-1 as an early indicator to predict contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed Rep* 2015;3:509-12.
495. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2007;50(7):e1-e157.
496. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast-medium-induced nephropathy: is there a new consensus? a review of published guidelines. *Eur Radiol* 2006;16:1835-40.
497. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;115:3189-96.
498. Sandler CM. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction—is iodixanol the answer? *N Engl J Med* 2003;348:551-3.
499. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol*. 2006;41:815-21.
500. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: metaanalysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009; 250: 68-86.
501. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol* 2008;43:170-8.
502. Kuno T, Numasawa Y, Tan N, et al. Contrast Medium Volume to Creatinine Clearance Ratio: A Predictor of Contrast-Induced Nephropathy in the First 72 Hours Following Percutaneous Coronary Intervention Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2012;79:70-5.
503. Sawano M, Katsuki T, Kodaira M, et al. Effects of body habitus on contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *PLoS ONE* 2018;13(9):e0203352.
504. Wang XC, Fu XH, Wang YB, et al. Prediction of contrast-induced nephropathy in diabetics undergoing elective percutaneous coronary intervention: role of the ratio of contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(6):892-6.

## БИОГРАФИЈА

Др Дејан Пилчевић рођен је 24.10.1971. године у Ужицу, где је завршио основну и средњу медицинску школу. Медицински факултет Универзитета у Београду уписао је 1990. год. и дипломирао 1997. год. са просечном оценом током студија 9,44.

Специјализацију из интерне медицине у ВМА уписао је 2000. год. и 2005. год. положио специјалистички испит са одличним успехом.

Од 05.10.2006.г. стално је запослен као лекар специјалиста у Кл. за нефрологију ВМА. Децембра 2012. год. положио је субспецијалистички испит из нефрологије у ВМА са одличном оценом.

У периоду 2012/2013. – 2016/2017 г. био асистент на предмету Интерна медицина (подобласт нефрологија) на Медицинском факултету ВМА Универзитета одбране.

У периоду 01.12.2012.г- 31.12. 2017.г. налазио се на функцији Начелника одељења за перитонеумску дијализу Клинике за нефрологију ВМА.

У два наврата, у периоду јул 2015.-јануар 2016.г. као и јануар 2017.- август 2017.г. био је ангажован у Мировној мисији Уједињених нација "MINUSCA" у Централноафричкој републици, као Главни интерниста Војске Србије и начелник стационара Војне болнице "Srbcon 2".

Школске 2009/2010. г. уписао је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету експериментална и клиничка интерна медицина, модул нефрологија и 02.03.2011.г. положио усмени докторски испит са оценом 10 (десет). Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу- бр. IV -03-829/56 од 08.09.2017.г., одобрена је теза докторске дисертације под називом "Упоредна анализа ефикасности три различита терапијска протокола за превенцију развоја контрастне нефропатија након контрастних процедура".

Ангажован је у НИ пројекту „Значај одређивања циркулишућег биомаркера Микро РНА – 133, у евалуацији оштећења миокарда- хипертрофије леве коморе, код болесника са терминалном бубрежном слабошћу који се лече перитонеумском дијализом”, МФВМА /11 /17-19

Члан је нефролошке секције СЛД, Удружења нефролога Србије и Европског удружења за нефрологију, дијализу и трансплантацију.

## БИБЛИОГРАФИЈА

### Рад у међународном часопису (M23):

1. **Pilčević D**, Rančić N, Jović Z, Rabrenović V, Antić S, Petrović M, Petrović D, Maksić. Diagnostic importance of cystatin C and creatinine for contrast-induced acute kidney injury. *Vojnosanit Pregl*. 2019; doi: 10.2298/VSP190418075P.
2. Antić S, Draginić N, **Pilčević D**, Živković V, Srejić I, Jeremić N, Petrović D, Jakovljević V. The influence of vitamin e coated dialysis membrane on oxidative stress during the single session of on-line hemodiafiltration. *Vojnosanit Pregl* 2019; doi : 10.2298/VSP190730097A.
3. Rabrenović V, Nikolić B, Rabrenović M, Petrović M, Milojević A, Škuletić V, Živojinović D, Dulović D, Stojisavljević M, Mirosavljević S, Ristić S, Pantović M, Petrović M, Obrenčević K, **Pilčević D**, Rančić N. Acute kidney failure and extramedullary lung infiltration as initial presentation of multiple myeloma - case report . *Vojnosanit Pregl* 2019; doi : 10.2298/VSP190119056R.
4. Rabrenović V, Čulafić S, Rabrenović M, Dragović T, Trešnjić S, Mašić S, Matunović R, Antić S, Petrović M, **Pilčević D**, Rakonjac A. Intracranial aneurysm as extrarenal manifestation of polycystic kidney disease – A case report. *Vojnosanit Pregl* 2018;75(5):525-30.
5. Dragović I, Turajlić N, **Pilčević D**, Petrović B, Radojević D. A Boolean Consistent Fuzzy Inference System for Diagnosing Diseases and its Application for Determining Peritonitis Likelihood. *Comput Math Methods Med* 2015;2015:147947. doi: 10.1155/2015/147947.
6. Rabrenović V, Mijušković Z, Marjanović S, Rabrenović M, Jovanović D, Antić S, Ignjatović Lj, Petrović M, **Pilčević D**. Kidney failure as an unusual initial presentation biklonale gammopathy IGD multiple myeloma associated with light chain deposition disease. *Vojnosanit Pregl* 2015;72(2):196-9.
7. Terzić B, Maksić Đ, Škuletić V, **Pilčević D**, Mijušković M, Čukić Z, Obrenčević K, Petrović M, Tadić-Pilčević J, Petrović M. Myeloma multiplex with pulmonary dissemination. *Vojnosanit Pregl* 2014;71(6):596-9.
8. Mijušković M, Vavić N, Rusović S, Ignjatović Lj, Obrenčević K, Radojević M, Kovačević Z, Čukić Z, Petrović M, **Pilčević D**, Pilčević Tadić J, Terzić B. Percutaneous transluminal renal angioplasty application effect on renal function in patients with renal artery stenosis – a case report on 4 patients. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(4):411-6. **M23**
9. Ignjatović Lj, Jovanović D, Kronja G, Dujčić A, Marić M, Ignjatović D, Hrvačević R, Kovačević Z, Petrović M, Elaković D, Marenović T, Lukić Z, Trkuljić M, Stanković B, Maksić Đ, Butorajac J, Čolić M, Drašković-Pavlović B, Kapulica-Kuljić N, Drašković N, Mišović S, Stijelja B, Milović N, Toševski P, Filipović N, Romić P, Jevtić M, Drašković M, Vavić N, Paunić Z, Radojević M, Bjelanović Z, Tomić A, Aleksić P, Košević B, Mocić D, Bančević V, Magić Z, Vojvodić D, Balint B, Ostojić G, Tukić Lj, Murgić J, Peruvulov S, Rusović S, Sjeničić G, Bućan V, Milavić-Vujković M, Jandrić D, Raičević R, Mijušković M, Obrenčević K, **Pilčević D**, Petrović M, Tadić J. Karan Ž, Bokun R, Dobrić S, Vukomanović B. Living unrelated donor kidney transplantation-a fourteen-year experience. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(12):998-1002.

**Рад у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком (M24):**

1. Dimitrijevic J, Todorovic V, Aleksic A, Jovanovic D, **Pilčević D**, Vignjevic S, Mičić S, Kovačević Z, Hrvачević R, Maksic D, Brajuskovic G, Savic V, Bogdanovic R. Alport s syndrome and benign familial haematuria: light and electron microscopic studies of the kidney. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(suppl4):275-81.

**Рад у водећем часопису националног значаја (M51):**

1. **Pilcevic D**. Successful treatment of CAPD peritonitis caused by *Moraxella catarrhalis*. *Ser J Exp Clin Res* 2018;19(2):89-91.

**Рад у часопису националног значаја (M52):**

1. Petrović M, Petrović S, Obrenčević K, Vavić N, Jovanović D, Maksić Đ, Rančić N, Dragović T, Obradović S, **Pilčević D**, Tadić J, Vukomanović-Đurđević B, Ignjatović LJ, Mijušković M, Čukić Z. Haemorrhagic fever with renal syndrome and diabetes mellitus—case report. *MD-Medical Data* 2016;8(1):47-50.

**Рад у научном часопису (M53):**

1. **Pilcevic D**, Maksic D, Mitrovic M, Tukic Lj, Jovanovic D. Hemofilija minoris kod pacijenta na CAPD – prikaz slučaja. *Apollinem Medicum et aesculapium* 2015;2(13):12-5.

**Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):**

1. **Pilčević D**, Kojic M, Milic V. Diagnostic and treatment of the severe forms of acute renal failure during malaria under limited conditions. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(53):960.
2. **Pilcevic D**, Maksic D, Terzic B, Antic S, Petrovic M, Rabrenovic V, Petrovic M, Mijuskovic M, Tadic J, Radojevic M. Changing the PD profile of peritonitis in our patients— is the time for the different therapeutic approach? Abstract book of 14<sup>th</sup> European Peritoneal Dialysis Meeting, Ljubljana, Slovenia, 02-05 May 2019; P-123.
3. **Pilcevic D**, Maksic D, Terzic B, Antic S, Petrovic M, Petrovic M, Mijuskovic M, Rabrenovic V, Radojevic M, Ignjatovic L. Dedicated approach to patients—fundamental for the successful improvement of peritoneal dialysis program. Abstract book of 14<sup>th</sup> European Peritoneal Dialysis Meeting, Ljubljana, Slovenia, 02-05 May 2019; P-20.
4. **Pilcevic D**, Milic V, Djenic V, Kojic M, Selakovic D, Krstic B, Dimovic Z. Diagnostic and treatment of the severe forms of acute renal failure during malaria under limited conditions – real challenge for doctors. Proceedings of the 24<sup>th</sup> Congress of Balkan military medical committee; Tirana, Albania, 2019, 30 April - 3 May; 169.
5. **Pilčević D**, Maksic D, Antic S, Terzic B, Mijuskovic M, Petrovic M, Rabrenovic V. Hypokalemia as a marker of poor outcome in peritoneal dialysis – related peritonitis. Proceedings of the 14<sup>th</sup> Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Budva, Montenegro, 2018 September 20-23; D 02.
6. **Pilcevic D**, Djenic V, Milic V, Selakovic D, Dimovic Z. Treatment of the most severe forms of malaria in UN personnel in Central African Republic— our experience. Proceedings of the 5<sup>th</sup> ICCM Pan European Congress on Military Medicine; Warsaw, Poland, 2018 September 17-20; OP.

7. **Pilcevic D**, Milic V, Djenic V, Kojic M, Selakovic D, Krstic B, Dimovic Z. Epidemiological and clinical features of plasmodium falciparum malaria- complicated forms in UN personnel in Bangui, Central African Republic. Proceedings of the 23<sup>th</sup> Congress of Balkan military medical committee; Antalya, Turkey, 2018 May 11-14; OP.
8. **Pilcevic D**, Maksic D, Antic S, Terzic B, Mijuskovic M, Petrovic M, Rabrenovic V. Interactive approach as a key factor in successful implementation of peritoneal dialysis program. Proceedings of the 4<sup>th</sup> Congress of Mediterranean Kidney Society; Mostar, Bosnia and Herzegovina, 2018 April 20-22.D3.
9. **Pilčević D**, Maksic D, Terzic B, Antic S, Rabrenovic V, Mijuskovic M, Petrovic M, Ignjatovic Lj. Optimization of program of peritoneal dialysis in our hospital. Abstract book of 13<sup>th</sup> European Peritoneal Dialysis Meeting, Dublin, Ireland, 04-07 October 2017; 87: MPS-154.
10. **Pilčević D**, Maksic D, Terzic B, Antic S, Rabrenovic V, Mijuskovic M, Petrovic M. Hyponatremia as a marker of poor outcome in peritoneal dialysis – related peritonitis. Abstract book of 13<sup>th</sup> European Peritoneal Dialysis Meeting, Dublin, Ireland, 2017 October 04-07; 116; MPS-202.
11. **Pilcevic D**. Microbiological Profile of CAPD Peritonitis: 10 Years of Experience – Our Way to Empirical Therapy. Abstract book of 33<sup>rd</sup> World congress of internal medicine WCIM, Bali, Indonesia, 2016 August 22-25; 305.OP 048.
12. **Pilčević D**, Maksic Dj, Pilčević D, Mijuskovic M, Petrovic M, Ignjatovic Lj, Rabrenovic V, Terzic B, Jovanovic D. Cancer antigen 125 and protein level during CAPD peritonitis. Nephrol Dial Transplant 2015;30(3):545.
13. **Pilcevic D**, Maksic D, Jovanovic D. Encapsulating peritoneal sclerosis in patients on PD-our center experience. Proceedings of the 20<sup>th</sup> Congress of Balkan military medical committee; Thessaloniki, Greece, 2015 June 8-11; OP 018.
14. **Pilcevic D**, Maksic D, Jovanovic D, Tadic-Pilcevic J, Mijuskovic M, Petrovic M, Obrencevic K, Antic S, Rabrenovic V, Ignjatovic Lj. Moraxella species related CAPD peritonitis. Proceedings of the 15<sup>th</sup> Congress of International society for Peritoneal dialysis; Madrid, Spain, 2014 September 7-10; P-174.
15. **Pilcevic D**, Maksic D, Tadic-Pilcevic J, Ignjatovic Lj, Mijuskovic M, Petrovic M, Obrencevic K, Cukic Z, Jovanovic D, Paunic Z, Kovacevic Z. Dialysate leakage in the anterior abdominal wall as a late complication in patient undergoing CAPD treatment program-a case report. Abstract book of 11<sup>th</sup> European Peritoneal Dialysis Meeting, Maastricht, The Netherlands, 2013 October 11-14; 46; P83.
16. **Pilcevic D**, Kovacevic Z, Maksic Dj, Paunic Z, Tadic-Pilcevic J, Mijuskovic M, Petrovic M, Obrencevic K, Rabrenovic V, Ignjatovic Lj, Terzic B, Jovanovic D. Microbiological profile of CAPD peritonitis in our centre - our way to empirical therapy. Nephrol Dial Transplant 2013;28:438.
17. **Pilcevic D**, Tadic-Pilcevic J, Kovacevic Z, Maksic D, Paunic Z, Mitrovic M, Mijuskovic M, Petrovic M. Peritoneal dialysis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa – a case report. Proceedings of the 48<sup>th</sup> European Dialysis and Transplantation Association. Prague, Czech Republic, 2011 June 23-26; Sa 359.
18. **Pilcevic D**, Tadic-Pilcevic J, Paunic Z, Mitrovic M, Kovacevic Z, Maksic D. Surgical experience and complications catheter implantation for peritoneal dialysis at our center. Abstract book of 10<sup>th</sup> European Peritoneal Dialysis Meeting, Birmingham, UK, 2011 October 21-24; 37; P-48.
19. **Pilcevic D**, Tadic-Pilcevic J, Paunic Z, Petrovic M, Mitrovic M, Subota V, Tukic Lj, Kovacevic Z, Maksic D. Hemophilia minoris in a patient on CAPD- a case report. Abstract book of 10<sup>th</sup> European Peritoneal Dialysis Meeting, Birmingham, UK, 2011 October 21-24; 65; P-104.



20. **Pilcevic D**, Tadic-Pilcevic J, Paunic Z, Kovacevic Z, Maksic D. Long term peritoneal dialysis- a case report. Abstract book of 10<sup>th</sup> European Peritoneal Dialysis Meeting, Birmingham, UK, 2011 October 21-24; 66; P-106.
21. **Pilčević D**, Tadić-Pilčević J, Paunić Z, Tomanović M, Kovačević Z, Maksić Đ. Microbiologic profile of CAPD peritonitis- a single center experience. Peritoneal Dialysis International - Journal of the international society for peritoneal dialysis 2010;30(2):S63.
22. **Pilčević D**, Tadić-Pilčević J, Paunić Z, Mitrović M, Tufegdžić I, Kovačević Z, Maksić Đ. Encapsulating peritoneal sclerosis in patient on PD- a case report. Peritoneal Dialysis international -Journal of the international society for peritoneal dialysis 2010;30(2):S24.
23. **Pilčević D**, Paunić Z, Tufegdžić I, Kovačević Z. Encapsulating peritoneal sclerosis in patients on PD- a single center experience. Peritoneal Dialysis international. Journal of the international society for peritoneal dialysis 2008;28(4):S83.
24. Vavić N, **Pilčević D**, Ignjatović Lj, Radojević M, Kovačević Z. Rezultati transplantacije bubrega kod pacijenata sa insulin zavisnim djabetes melitusom. Proceedings of the 18<sup>th</sup> Danube symposium of nephrology conjoined with 1<sup>st</sup> Congress of the nephrology association of Serbia and Montenegro; Novi Sad, Serbia and Montenegro, 2006 Sept 26-30; 183.
25. Kovačević Z, Rabrenović V, Jovanović D, **Pilčević D**. Asymptomatic isolated hematuria in military population. Book of abstracts World congress of Nephrology. Rio de Janeiro, Brasil, 2007 April 21-25: 361; MPO 1029. Maksic D, Vasilijic S, Colic M, **Pilcevic D**, Bokonjic D. Systemic and intraperitoneal proinflammatory cytokines profiles in patients on CAPD. Book of abstracts Bantao 10<sup>th</sup> congress 2011; 5;OP 10.
26. Ignjatovic Lj, Balint B, Hrvacevic R, Kovacevic Z, Jovanovic D, Draskovic B, Vavic N, Paunic Z, Rabrenovic V, Obrencevic K, Mijuskovic M, **Pilčević D**, Bjelanović Z, Milović N. One year experience in applying original method for removal of anti-donor blood group antibodies in kidney transplantation across blood group barrier. Proceedings of the 8<sup>th</sup> Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs. Belgrade, Serbia, 2007 September 16-19;TX-0-03.
27. Obrencevic K, Radojevic M, Tadic-Pilcevic J, Kovacevic Z, **Pilcevic D**, Rabrenovic V, Mijuskovic M, Cukic Z. Cytomegalovirus infection, our experiences and analysis in renal transplatation. Abstract book of 10<sup>th</sup> Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Greece, Chalkidiki, 2011 October 13-15;106; PP 165.
28. Cukic Z, Vavic N, Mijuskovic M, Rabrenovic V, Kovacevic Z, **Pilcevic D**, Pilcevic Tadic J, Savic D, Petrovic M. Acute intermittent porphyria - diagnostic problem in nephrological practice, with a case report. Abstract book of 10<sup>th</sup> Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Greece, Chalkidiki, 2011 October 13-15; 109;PP 173.
29. Cukic Z, Kovacevic Z, Mijuskovic M, Jovanovic D, Terzic B, Savic D, Pilcevic Tadic J, **Pilcevic D**, Ignjatovic Lj, Rabrenovic V. Arterial hypotension is most common acute complication during hemodialysis. Abstract book of 10<sup>th</sup> Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Greece, Chalkidiki, 2011 October 13-15;110; PP 175.
30. Rabrenovic V, Kovacevic Z, Ignjatovic Lj, Jovanovic D, Vavic N, Radojevic M, Petrovic M, Mijuskovic M, **Pilcevic D**, Pilcevic Tadic J. Complications in patients with transplanted kidney who were previously treated by peritoneal dialysis: our 15 years experience (1996-2011). Abstract book of 10<sup>th</sup> Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Greece, Chalkidiki, 2011 October 13-15; 112;PP 179.

31. Petrovic M, Rabrenovic V, Kovacevic Z, Jovanovic D, Antic S, Vavic N, Ignjatovic L, Radojevic M, Tomic A, Savic D, Milovic N, Stamenkovic D, Terzic B, Mijuskovic M, **Pilcevic D**. Preemptive kidney transplantation from donor complete organ inversion –case report. BANTAO Journal 2013;11(Suppl 1):57-58. PP58.
32. Antic S, Rabrenovic V, Kovacevic Z, Jovanovic D, Petrovic M, Antic A, Ignjatovic Lj, **Pilcevic D**, Tadic-Pilcevic J, Savic D, Cukic Z. The lumbar pain as an initial symptom of the Gaucher disease – the presentation of this rare metabolic disease. BANTAO Journal 2013;11(Suppl 1): 68. PP83.
33. Rabrenovic V, Kovacevic Z, Jovanovic D, Antic S, Petrovic M, Mijuskovic Z, Marjanovic S, Ignjatovic Lj, **Pilcevic D**, Tadic-Pilcevic J, Savic D, Cukic Z. Kidney failure as an unusual initial presentation biklonale gammopathy (IGD multiple myeloma associated with light chain deposition disease)- a case report. BANTAO Journal 2013;11(Suppl 1):72. PP 91.
34. Rabrenovic V, Kovacevic Z, Jovanovic D, Rabrenovic M, Antic S, Petrovic M, Ignjatovic Lj, **Pilcevic D**, Terzic B, Cukic Z, Tadic-Pilcevic J, Petrovic M, Mijuskovic M, Pejovic J. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin at patients with lupus nephritis type IV - comparison with other parameters of disease activity. Nephrol Dial Transplant 2015;30(suppl 3):iii121.
35. Obrencevic K, Jovanovic D, Petrovic M, Ignjatovic Lj, Tadic J, Mijuskovic M, Maksic Dj, Vavic N, **Pilcevic D**. Successful treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with combined immunosuppressive therapy. Nephrol Dial Transplant 2014;29:113.
36. Petrovic M, Obrencevic K, Tadic J, **Pilcevic D**, Jovanovic D, Maksic Dj, Ignjatovic Lj, Mijuskovic M. Hemorrhagic fever with renal syndrome - our experience. Nephrol Dial Transplant 2015;30(suppl 3):iii464-5.
37. Petrovic M, Lepić T, Žunić G, Petrović D, Jovanović D, Bokonjić D, Grdinić A, Terzić B, Rabrenović V, Antić S, Mijušković M, **Pilčević D**, Pejović J. Analysis of risk factors for the development of atherosclerosis in the chronic kidney disease. BANTAO J 2015;13(suppl 1):23.

**Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64):**

1. **Pilčević D**. Kontrastom indukovana nefropatija kao uzročnik akutne bubrežne slabosti-profilaksa i lečenje. Zbornik radova 27. Kongresa Udruženja nefroloških sestara Srbije, Kladovo, 11-14.oktobar 2018; 14-15.
2. **Pilčević D**. Multipli mijelom kao uzročnik akutne bubrežne slabosti. Zbornik radova 26. Kongresa Udruženja nefroloških sestara Srbije, Sokobanja, 21-24. septembar 2017; 15-16.
3. **Pilčević D**. Komplikacije lečenja bolesnika APD-om. Knjiga abstrakata III Akademije peritoneumske dijalize, Borsko Jezero, 27-29. maj 2016; 16-17.
4. **Pilčević D**. Značaj automatizovane peritoneumske dijalize u lečenju pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Zbornik radova 25. Kongresa Udruženja nefroloških sestara Srbije, Donji Milanovac, 29.09-02.10. 2016; 47.
5. **Pilčević D**, Maksić Đ, Antić S, Terzić B, Mijušković M, Petrović M, Rabrenović V, Ignjatović Lj, Jovanović D. Korelacija koncentracija CA 125 antigena i proteina iz PD efluenta sa ishodom CAPD peritonitisa. Knjiga sažetaka 4. Kongres nefrologa Srbije 2016; 16. Usmena izlaganja.
6. **Pilčević D**. Hematološke komplikacije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi. Knjiga abstrakata II Akademije peritoneumske dijalize, Srebrno Jezero, 09-10.maj 2014; 6.

7. **Pilčević D**, Maksić Đ, Jovanović D, Kovačević Z, Paunić Z, Tadić-Pilčević J, Ignjatović Lj, Rabrenović V, Mijušković M, Petrović M, Petrović M, Obrenčević K, Terzić B, Antić S. Sopstveno iskustvo—put do centar—specifične empirijske terapije PD peritonitisa. Knjiga sažetaka 3. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 23-26. oktobar 2014; 39. Usmena izlaganja.
8. **Pilčević D**, Maksić Đ, Tadić-Pilčević Antić S, Jovanović D, Petrović M, Mijušković M, Rabrenović V, Obrenčević K, Ignjatović Lj. Moraxella species- retka forma CAPD peritonitisa. Knjiga sažetaka 3. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 23-26. oktobar 2014; PD 10.
9. **Pilčević D**. Značaj APD u rešavanju problema vezanih za transportne karakteristike peritoneumske membrane. Knjiga sažetaka 7. Škole peritoneumske dijalize UNS, Divčibare, 06-08. jun 2013; 35-9.
10. **Pilčević D**. Mikrobiološki profil CAPD peritonitisa kod pacijenata na hroničnom programu lečenja peritoneumskom dijalizom u našem centru. Zbornik radova 21. Kongresa Udruženja nefroloških sestara Srbije, Divčibare, 26.-30. Septembar 2012.g.
11. **Pilčević D**. Aktuelne preporuke u dijagnostici i terapiji CAPD peritonitisa. Zbornik radova 22. Kongresa Udruženja nefroloških sestara Srbije, Beograd, 04-06. oktobar 2013.
12. **Pilčević D**, Maksić Đ, Paunić Z, Petrović M, Terzić B, Pilčević Tadić J, Obrenčević K, Mijušković M, Petrović M, Čukić Z, Kovačević Z. Curenje dijalizata u prednji trbušni zid kao kasna komplikacija kod bolesnice na CAPD programu lečenja – prikaz slučaja. Knjiga sažetaka 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012;91. S 30.
13. **Pilčević D**, Maksić Đ, Paunić Z, Terzić B, Petrović M, Pilčević Tadić J, Mijušković M, Petrović M, Čukić Z, Kovačević Z. Mikrobiološki profil CAPD peritonitisa kod pacijenata na hroničnom programu lečenja peritoneumskom dijalizom u našem centru – petogodišnja analiza. Knjiga sažetaka 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; 94. S 36.
14. **Pilčević D**, Tadić-Pilčević J, Paunić Z, Kovačević Z, Vavić N, Maksić Đ, Đenić N. Akutni infarkt miokarda kao manifestacija reaktivacije vaskulitisa kod bolesnika na hroničnom programu hemodijalize – prikaz slučaja. Knjiga sažetaka 1. kongresa nefrologa Srbije, 07-10. oktobar 2010, Beograd, Srbija,
15. **Pilčević D**, Tadić J, Jovanović D, Paunić Z. Primarna bilijarna ciroza sa hipotireozom - prikaz slučaja. Zbornik radova IX kongresa internista Srbije, Zlatibor, 07-11. jun 2008, P 57.
16. **Pilčević D**, Tadić J, Paunić Z, Jovanović D. Marš hemoglobinurija- prikaz slučaja. Zbornik radova IX kongresa internista Srbije, Zlatibor, 07-11. jun 2008; P 215.
17. Antic S, Rabrenovic V, Kovacevic Z, Bokonjic D, Petrovic M, Vasiljevic V, Ignjatovic Lj, **Pilčević D**, Jovanovic D. Karakteristike nefrotskog sindroma kod starijih bolesnika- naša iskustva. Knjiga sažetaka 4. Kongres nefrologa Srbije 2016;66. GN 06.
18. Petrovic M, Ignjatovic Lj, Obrencevic K, Jovanovic D, Maksić Đ, **Pilčević D**, Vavic N, Rabrenovic V, Tadic J, Cukic Z, Mijuskovic M, Terzic B, Antic S, Vasiljevic V, Vukomanovic-Djurdjevic B. Rapidno progresivni glomerulonefritisi, petogodisnje iskustvo našeg centra. Knjiga sažetaka 4. Kongresa nefrologa Srbije 2016; 67. GN 07.
19. Mijušković M, Terzic B, Jovanovic D, Vavić N, Tadic J, **Pilčević D**, Ignjatovic Lj, Maksić Đ, Rabrenovic V, Petrovic M, Petrovic M, Obrencevic K, Radojević M, Vasiljevic V. Hipertenzivna nefroskleroza udružena sa trombotičnom mikroangiopatijom. Knjiga sažetaka 4. Kongresa nefrologa Srbije 2016; 58. ABS 11.
20. Ignjatovic Lj, Vavić N, Rabrenovic V, Mijušković M, Obrencevic K, Petrovic M, Terzic B, Tadic J, Petrovic M, Antić S, **Pilčević D**, Drašković-Pavlović B, Bokonjić D, Radojević M, Jovanovic D, Maksić Đ, Tomić A, Alekić P. Influence of startegz for monitoring Cyclosporine A concentration (C0,C2,mini AUC 0-4 or mg-/kg BW) on renal graft function. Knjiga sažetaka 4. Kongresa nefrologa Srbije 2016; 45. Tx 01.

21. Milošević D, **Pilčević D**, Bogdanović J. Tunel infekcija Tenckhoff katetera komplikovana peritonitisom. Knjiga sažetaka 4. Kongresa nefrologa Srbije 2016; 64.PD 07Tadić-Pilčević J, Mijušković M, Petrović M, **Pilčević D**, Obrenčević K, Ignjatović Lj, Jovanović D. Hemolitičko-uremijski sindrom, praćenje u periodu 2001-2014: naša iskustva. Knjiga sažetaka 3. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 23-26. oktobar 2014;19.
22. Ignjatović Lj, Pervulov M, Rabrenović V, Mijušković M, Obrenčević K, Drašković-Pavlović B, Petrović M, **Pilčević D**, Paunić Z, Hrvačević R, Vavić N, Radojević M, Kovačević Z, Jovanović D, Kronja G, Milović N. Hronična bubrežna bolest i trudnoća u periodu 2000-2014, sopstvena iskustva. Knjiga sažetaka 3. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 23-26. oktobar 2014;28.
23. Terzić B, Maksić Đ, Mijušković M, Veljančić Lj, Čukić Z, **Pilčević D**, Petrović M, Tadić-Pilčević J, Radojević M, Ignjatović Lj, Jovanović D. Anemijski sindrom i njegovo lečenje kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Knjiga sažetaka 3. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 23-26. oktobar 2014; HBS 6.
24. Terzić B, Mijušković M, Maksić Đ, **Pilčević D**, Radojević M, Ignjatović Lj, Jovanović D. Multipli mijelom sa pulmonalnom diseminacijom. Knjiga sažetaka 3. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 23-26. oktobar 2014; P 05.
25. Mijušković M, Radojević M, Vavić N, Obrenčević K, Ignjatović Lj, Maksić Đ, Terzić B, **Pilčević D**, Tadić J, Petrović M, Čukić Z, Rančić N, Jovanović D. Faktori rizika za nastanak posttransplantacionog dijabetesa- iskustva našeg centra. Knjiga sažetaka 3. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 23-26. oktobar 2014; TB 14.
26. Tadić-Pilčević J, Mijušković M, Čukić Z, **Pilčević D**, Obrenčević K, Petrović M, Ignjatović Lj, Terzić B, Kovačević Z. Hemodijaliza u osoba starije životne dobi – naša iskustva. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; 51. P 15.
27. Tadić-Pilčević J, Mijušković M, Čukić Z, **Pilčević D**, Obrenčević K, Petrović M, Ignjatović Lj, Terzić B, Kovačević Z. Paratireoidektomija u bolesnice sa mekotkivnim kalcifikacijama – prikaz slučaja. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; 78.S 3.
28. Obrenčević K, Jovanović D, Kovačević Z, Petrović M, Terzić B, Ignjatović Lj, **Pilčević D**, Pilčević-Tadić J, Radojević M, Vavić N, Maksić Đ, Mijušković M, Čukić Z. Savremena terapija idiopatske retroperitonealne fibroze. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; 44.P 1.
29. Mijušković M, Čukić Z, Pilčević Tadić J, Obrenčević K, **Pilčević D**, Petrović M, Ignjatović Lj, Terzić B, Radojević M, Kovačević Z. Primena paratireoidektomije u lečenju sekundarnog hiperparatireoidizma-naša iskustva. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; 61.P 35.
30. Petrović M, Jovanović D, Ignjatović Lj, Kovačević Z, Obrenčević K, **Pilčević D**, Mijušković M. Rabdomioliza kao uzrok akutne bubrežne insuficijencije – naše iskustvo. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; 44.P 2.
31. Kovačević Z, Veljančić Lj, Radojević M, Paunić Z, Vavić N, Maksić Đ, Obrenčević K, Terzić B, Pilčević Tadić J, **Pilčević D**, Mijušković M, Petrović M, Čukić Z, Rabrenović V, Jovanović D, Ignjatović Lj. Od adekvatne ka optimalnoj dijalizi – prepreke i putokazi. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; 58. P 30.
32. Veljančić Lj, Radojević M, Paunić Z, Vavić N, Zonjić M, Virić V, Čukić Z, Terzić B, Obrenčević K, Maksić Đ, Kovačević Z, Tadić J, Petrović M, Ignjatović Lj, Jovanović D, Rabrenović V, **Pilčević D**, Savić D. Rizici i indikacije za primenu antagonista vitamina K u bolesnika na hroničnoj hemodijalizi - iskustva centra za hemodijalizu VMA. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, 11-14. oktobar 2012: 71. P 55.

33. Maksić Đ, **Pilčević D**, Terzić B, Ignjatović Lj, Kovačević Z. Prevencija peritonitisa na hroničnoj peritoneumskoj dijalizi. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; S 34.
34. Rabrenović V, Kovačević Z, Ignjatović L, Vavić N, Jovanović D, Antić S, Petrović M, **Pilčević D**. Naša iskustva u transplantaciji bubrega kod bolesnika prethodno lečenih peritoneumskom dijalizom u periodu od 15 godina (1996-2011). Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, 11-14. oktobar 2012;108.S 64.
35. Terzić B, Maksić Đ, **Pilčević D**, Petrović M, Obrenčević K, Čukić Z. Lečenje anemijskog sindroma kod bolesnika na hroničnoj peritoneumskoj dijalizi. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; S 29.
36. Rabrenović V, Kovačević Z, Ignjatović Lj, Antić S, Petrović M, Mijušković Z, Marjanović S, **Pilčević D**. Bubrežna insuficijencija kao inicijalna simptomatologija biklonalne gamapatije- IgD mijelomai Bence Jonsove paraproteinemije – prikaz slučaja. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; P 04.
37. Mijušković M, Vavić N, Rusović S, Ignjatović Lj, Obrenčević K, Radojević M, Kovačević Z, **Pilčević D**, Pilčević-Tadić J, Petrović M. Efekat primene perkutane transluminalne renalne angioplastike na bubrežnu funkciju-prikaz 4 bolesnika. Knjiga sažetaka 1. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 7-10. oktobar 2010; 37.
38. Petrović M, **Pilčević D**, Tadić-Pilčević J, Paunić Z, Maksić Đ, Kovačević Z. Specifičnosti lečenja anemijskog sindroma kod pacijenata na peritoneumskoj dijalizi- naša iskustva.Knjiga sažetaka 1. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 7.-10. oktobar 2010.
39. Obrenčević K, Jovanović D, Kovačević Z, Ignjatović Lj, Mijušković M, **Pilčević D**, Terzić B, Radojević M, Tadić J, Petrović M. Idiopatska retroperitonealna fibroza-dijagnoza, terapija, ishod. Knjiga sažetaka 1.Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 7-10. oktobar 2010; 31.
40. Tadić-Pilčević J, **Pilčević D**, Čukić Z, Mijušković M, Kovačević Z, Jovanović D. Kalcifilaksa-prikaz slučaja. Knjiga sažetaka 1. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 7-10. oktobar 2010; 82.

## Поглавље у књизи М 41

1. **Pilčević D**, Kovačević Z, Rabrenović V, Antić S. Druge primarne glomerulske bolesti (fibrilarni glomerulonefritis, nefropatija tankih bazalnih membrana, lipoproteinska glomerulopatija, IgM nefropatija, C1q nefropatija). U: Terapija primarnih glomerulonefritisa.UrednikMaksić Đ.,2019. (Beograd: Unagraf).

# ПРИЛОГ

## КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

**Редни број - РБ:**

**Идентификациони број - ИБР:**

**Тип документације - ТД:** Монографска публикација

**Тип записа - ТЗ:** Текстуални штампани материјал

**Врста рада - ВР:** Докторска дисертација

**Аутор - АУ:** Дејан Пилчевић

**Ментор/коментор - МН:** др сци.мед. Ђоко Максић, редовни професор

**Наслов рада - НР:** Упоредна анализа ефикасности три различита терапијска протокола за превенцију развоја контрастне нефропатије након ангиографских процедура

**Језик публикације - ЈП:** Српски /Ћирилица

**Језик извода - ЈИ:** Српски/Енглески

**Земља публикавања - ЗП:** Србија

**Уже географско подручје - УГП:** Централна Србија, Шумадија

**Година - ГО:** 2020.

**Издавач - ИЗ:** Ауторски репринт

**Место и адреса - МС:** 34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69

**Физички опис рада - ФО:** 146 стране, 11 поглавља, 52 табеле, бграфикона, 504 цитиране библиографске јединице

**Научна област - УДК:** Медицина

**Научна дисциплина - ДИ:** Експериментална и клиничка интерна медицина

**Предметна одредница/ кључне речи - ПО:** контрастна нефропатија, хронична бубрежна инсуфицијенција, коронарна ангиографија, профилакса

**Чува се - ЧУ:** у библиотеци Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу

**Важна напомена - МН:**

**Извод - ИД:**

**Увод:** Контрастна нефропатија (КН) је честа компликација примене контрастних снимања која се развија код 6-35% пацијената којима се спроводи ова дијагностичка процедура. Постојеће струковне препоруке за дијагнозу и профилаксу су недовољно дефинисане, често се радикално мењају, те постоје бројне недоумице и контроверзе око њихове примене. **Циљ рада:** упоредити ефекат различитих раних дијагностичких и профилактичких протокола приликом коронарографских процедура код пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (ХБИ) након чега би дефинисали сопствене који би се у даљем току стандардно примењивали у нашој установи.

**Метод:** проспективна, опсервациона студија типа серије случајева која је укључила 90 пацијената са ХБИ 1-3. стадијума којима је урађена селективна коронарна ангиографија са нејонским изоосмоларним (ИОКС) или нискоосмоларним контрастним средством (ИОКС) у Институту за радиологију ВМА. Свим пацијентима су пре контрастног снимања, као и 24 сата након истога узимани узорци јутарњег урина и серума који су анализирани и на креатинин, цистатин Ц и КИМ-1. Пацијенти су иницијално били подељени у три групе од по 30 испитаника према степену ХБИ при чему су третирани (методом случајног избора) са једним од три различита профилактичка протокола- парентерална хидрација изотоним физиолошким раствором (ФР), парентерална хидрација изотоним ФР уз пероралну примену N-Acetyl cystein-a (НАС), односно парентерална хидрација изотоним ФР комбинованим са хипотоним натријум бикарбонатом. Након контрастне процедуре, пацијенти су формирали две нове групе зависно од развоја контрастне нефропатије.

**Резултати:** контрастна нефропатија се развила код 30 пацијената (33.33%). Компарирајући дијагностичке маркере, код 28 од 30 пацијената са КН је забележен пораст сЦиЦ, док је пораст с-креатинина забележен код 7 од 30 пацијената са КН. Старија животна доб, припадност мушком полу, виши стадијум ХБИ, присуство шећерне болести, те примена ИОКС нису се издвојили као додатни фактори ризика за развој ове компликације. Профилактички протокол са комбинацијом ФР и хипотоног натријум бикарбоната показао се као најефикаснији у профилакси КН, али без статистичке значајности, док је онај са НАС био најмање ефикасан. **Закључак:** одређивање серумског ЦиЦ се препоручује као сензитиван и специфичан тест у раној дијагностици КН док одређивање серумског креатинина може бити прихватљиво у недостатку наведеног реагенса. Одређивање уринарног КИМ-1 не препоручујемо у раној детекцији КН. Код високоризичних пацијената за развој КН у недостатку ИОКС, могу се безбедно применити ИОКС. Иако није показана статистичка значајна разлика, у циљу профилаксе КН у овој популацији пацијената се препоручује примена комбинованог протокола ФР и хипотоног натријум бикарбоната, док се примена НАС не препоручује. **Кључне речи:** контрастна нефропатија, хронична бубрежна инсуфицијенција, коронарна ангиографија, профилакса

**Датум прихватања теме од стране ННВ - ДП:** 29.11.2017.

**Датум одбране - ДО:**

**Чланови комисије - КО:**

др сци. мед. Дејан Петровић, редовни професор, председник комисије;

др сци. мед. Радиша Војиновић, доцент, члан;

др сци. мед. Бранка Митић, доцент, члан

## KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

**Accession number - ANO:**

**Identification number - INO:**

**Documentation type - DT:** Monographic publication

**Type of record - TR:** Textual printed material

**Contents code - CC:** PhD Thesis

**Author - AU:** Dejan Pilčević, M.D.

**Menthor/co-mentor-MN:** Professor Djoko Maksić, M.D.Ph.D

**Title - TI:** Comparative analysis of the efficacy of three different therapeutic protocols for prevention of the development of contrast induced nephropathy during angiographic procedures

**Language of text - LT:** Serbian

**Language of abstract:** Serbian/English

**Country of publication - CP:** Serbia

**Locality of publication - LP:** Central Serbia, Shumadia Municipality

**Publication year - PY:** 2020.

**Publisher - PU:** Author`s reprint

**Publication place - PP:** 34000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69

**Physical description - PD:** 146 pages, 11 chapters, 52 tables, 6 graphs, 504 citations

**Scientific field - SF:** Medicine

**Scientific discipline - SD:** Experimental and clinical internal medicine

**Subject/key words - SKW:** contrast-induced acute kidney injury; chronic renal failure; coronary angiography; prophylaxis

**UDC:**

**Holding data:** Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Serbia

**Note - N:**

**Abstract: AB**

**Introduction:** Contrast induced nephropathy (CIN) is a common complication of contrast imaging which develops in 6-35% of patients undergoing this diagnostic procedure. Current recommendations for diagnosis and prophylaxis are often insufficiently defined and confusing with many controversies which surrounding their implementation. **Objective:** to compare the effect of different early diagnostic and prophylactic protocols during coronary angiography in patients with chronic renal failure (CRF) and then define own recommendations which would be applied in our institution. **Method:** a prospective, observational case series type study which involved 90 patients with CRF 1-3. grade undergoing selective coronary angiography with non-ionic iso-osmolar (IOCM) or low-osmolar contrast media (LOCM) at the Institute of Radiology of the MMA. All patients were sampled morning urine and serum prior to contrast imaging and 24 hours afterwards, which were analyzed for KIM-1, cystatin C (CyC) and creatinine.



Patients initially formed three groups of 30 patients depending on the grade of CRF and prophylactically have been treated (by random selection) with one of three different protocols - saline, saline with oral administration of N - acetyl cysteine and saline with hypotonic bicarbonates. Following the contrast procedure, patients formed two new groups depending on the development of CIN.

**Results:** CIN was diagnosed in total of 30 subjects (33.33%). Comparing the diagnostic markers, an increase in serum CyC was observed in 28 of 30 patients with CIN, while an increase in serum creatinine was observed in 7 of 30 patients with CIN. Older age, male gender, advanced grade of CRF, diabetes and application of LOCM were not singled out as additional risk factors for the development of this complication in our cohort. A prophylactic protocol based on the combination of saline and hypotonic sodium bicarbonate proved to be most effective in CIN prophylaxis, but without statistical significance, while that based on NAC was the least effective.

**Conclusion:** The determination of serum CyC is recommended as a sensitive and specific test in the early diagnosis of CIN, whereas the determination of serum creatinine may be acceptable in the absence of said reagent. Urinary KIM-1 is not recommended for early CIN detection. LOCM can be safely administered in high risk population patients for development of CIN in the absence of IOCM. Although no statistically significant difference was shown, the use of protocol based on combination of saline with hypotonic sodium bicarbonate is recommended for CIN prophylaxis in this patient population, while use of NAC is not recommended. **Keywords:** contrast induced nephropathy, chronic renal failure, coronary angiography, prophylaxis

**Accepted by the Scientific Board on - ASB:** 29.11.2017.

**Defended on - DE:**

**Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) - DB:**

Prof. dr Dejan Petrović- President; Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Kragujevac;

Ass. Prof. dr Radiša Vojinović- member; Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Kragujevac;

Ass. Prof. dr Branka Mitić- member; Faculty of Medicine, University of Niš, Niš

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Дејан Пилчевич, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Упоредна анализа ефикасности три различита терапијска протокола за превенцију развоја контрастне нефропатије након ангиографских процедура

која је одбрањена на Медицинском факултету

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведеће докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

у Крагујевцу, 11.02.2020 године,

  
\_\_\_\_\_

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Дејан Пилчевич,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Упоредна анализа ефикасности три различита  
Терапеутска протокола за превенцију развоја  
контрастне нефропатије као и ангиографски процедура  
која је одбрањена на Медицинском факултету

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

у Крагујевцу, 11.02.2020 године,



\_\_\_\_\_

потпис аутора

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: [http://creativecommons.org/rs/](http://creativecommons.org.rs/)

## Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације

1. **Pilčević D**, Rančić N, Jović Z, Rabrenović V, Antić S, Petrović M, Petrović D, Maksić. Diagnostic importance of cystatin C and creatinine for contrast-induced acute kidney injury. *Vojnosanit Pregl.* 2019; doi: 10.2298/VSP190418075P.
2. Rabrenović V, Nikolić B, Rabrenović M, Petrović M, Milojević A, Škuletić V, Živojnović D, Dulović D, Stojisavljević M, Mirosavljević S, Ristić S, Pantović M, Petrović M, Obrenčević K, **Pilčević D**, Rančić N. Acute kidney failure and extramedullary lung infiltration as initial presentation of multiple myeloma- case report. *Vojnosanit Pregl.* 2019; doi: 10.2298/VSP190119056R.
3. Rabrenović V, Mijušković Z, Marjanović S, Rabrenović M, Jovanović D, Antić S, Ignjatović Lj, Petrović M, **Pilčević D**. Kidney failure as an unusual initial presentation biklonale gammopathy IGD multiple myeloma associated with light chain deposition disease. *Vojnosanit Pregl* 2015;72(2):196-9.
4. Terzić B, Maksić Đ, Škuletić V, **Pilčević D**, Mijušković M, Čukić Z, Obrenčević K, Petrović M, Tadić-Pilčević J, Petrović M. Myeloma multiplex with pulmonary dissemination. *Vojnosanit Pregl* 2014;71(6):596-9.



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA  
Crnotravska 17, 11 000 **Beograd, Srbija**  
Tel/faks: +381 11 2669689  
[vsp@vma.mod.gov.rs](mailto:vsp@vma.mod.gov.rs)

## ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article **DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF CYSTATIN C AND CREATININE FOR CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY**

**ZNAČAJ CISTATINA C I KREATININA U DIJAGNOSTICI KONTRASTOM-INDUKOVANOG AKUTNOG BUBREŽNOG OŠTEĆENJA**

**Authors Dejan Pilčević\*, Nemanja Rančić\*\*, Zoran Jović\*\*\*, Violeta Rabrenović\*, Svetlana Antić\*, Marijana Petrović\*, Dejan Petrović\*\*\*\*, Đoko Maksić\*, Vojnosanitetski pregled (2019); Online First June, 2019.**

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP190418075P>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

**DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF CYSTATIN C AND CREATININE FOR  
CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY  
ZNAČAJ CISTATINA C I KREATININA U DIJAGNOSTICI KONTRASTOM-  
INDUKOVANOG AKUTNOG BUBREŽNOG OŠTEĆENJA**

**Dejan Pilčević<sup>\*</sup>, Nemanja Rančić<sup>†,||</sup>, Zoran Jović<sup>‡,||</sup>, Violeta Rabrenović<sup>\*,||</sup>, Svetlana  
Antić<sup>\*</sup>, Marijana Petrović<sup>\*,||</sup>, Dejan Petrović<sup>§,¶</sup>, Đoko Maksić<sup>\*,||</sup>**

Military Medical Academy, <sup>\*</sup> Clinic for Nephrology, <sup>†</sup> Centre for Clinical Pharmacology,  
Military Medical Academy, <sup>‡</sup> Clinic for Emergency medicine and Cardiology, Belgrade,  
Serbia; <sup>||</sup> University of Defence, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy,  
Belgrade, Serbia; <sup>§</sup> Clinic for Urology, Nephrology and Dialysis, Clinical Centre Kragujevac;  
<sup>¶</sup> Department of Internal medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac,  
Kragujevac, Serbia

**Corresponding author:**

Dejan Pilčević, Clinic for nephrology, Military medical academy, Crnotravska 17, Belgrade  
Phone: +381646131772, E Mail: dejan.pilcevic@gmail.com

## Abstract

**Background/Aims:** The aim of this study was to compare changes in serum creatinine (sCr) and Cystatin C (sCyC) 24 h after coronary angiography as an early indicator of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI). **Materials and Methods:** We enrolled 45 patients with chronic renal failure (CRF) grade I-III who were scheduled to undergo coronary angiography. Serum creatinine and CyC were measured before and 24 h post coronary angiography. Contrast induced acute kidney injury was calculated as a 25% and 10% increase of sCr and sCyC from baseline within 24 h from contrast media exposure. **Results:** Mean serum creatinine and sCyC concentrations were  $86.4 \pm 22.6$   $\mu\text{mol/L}$  and  $1.18 \pm 0.52$   $\text{mg/dL}$ , respectively before the procedure and  $90.6 \pm 24.1$   $\mu\text{mol/L}$  and  $1.24 \pm 0.65$   $\text{mg/dL}$ , respectively 24 h after contrast media exposure. sCr based AKI occurred in 4 patients (8.89%) and sCyC based AKI detected in 19 patients (42.22%) after the contrast procedure ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** Serum CyC measured 24 h after contrast media exposure is a more sensitive indicator of CI-AKI relative to creatinine.

**Keywords:** creatinine; cystatin C; contrast-induced acute kidney injury; coronary angiography

## Apstrakt

**Ciljevi:** uporediti promene u nivou serumskog kreatinina (sKr) i cistatina C (sCiC) 24 satanakon učinjene koronarne angiografije kao ranih indikatora kontrastom-indukovanog akutnog bubrežnog oštećenja (KI-ABO). **Materijal i metode:** uključili smo 45 pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI) 1-3. stadijuma kojima je planirana koronarna angiografija. Serumski kreatinin i sCiC su mereni na sam dan pre procedure kao i 24 sata posle koronarne angiografije. Kontrastom indukovano akutno bubrežno oštećenje definisano je kao povećanje od 25% nivoa sKr, odnosno povećanje od 10% nivoa sCiC u odnosu na bazalni nivo u roku od 24 sata nakon izlaganja kontrastnom sredstvu, a u odsustvu drugih alternativnih uzroka. **Rezultati:** srednje vrednosti serumskih koncentracija kreatinina i CiC iznosile su  $86,4 \pm 22,6$   $\mu\text{mol/l}$  i  $1,18 \pm 0,52$   $\text{mg/dl}$  pre kontrastne procedure, odnosno  $90,6 \pm 24,1$   $\mu\text{mol/l}$  i  $1,24 \pm 0,65$   $\text{mg/dl}$  24 sata nakon izlaganja kontrastnim sredstvima.



KI-ABO nastalo nakon primene kontrastnog sredstva evidentirano je kod 4 pacijenta (8,89%) na bazi sKr, odnosno kod 19 pacijenata (42,22%) na bazi sCiC ( $p < 0,001$ ). **Zaključak:** sCiC je osetljiviji indikator KI-ABO u odnosu na kreatinin 24 sata nakon izlaganja kontrastnim sredstvima.

**Ključne reči:** kreatinin; cistatin C; kontrastom idukovano akutno bubrežno oštećenje; koronarna angiografija

## Introduction

Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is a common complication after percutaneous coronary intervention (PCI) which is associated with prolonged hospital stay, increased medical costs and risk of adverse clinical outcomes. This complication has become the third cause of hospital-acquired acute kidney injury (11.3%). Since effective treatment measures for prevention of CI-AKI have not been completely established, early diagnostic in previously identified high risk –patients for development of this complication is necessary. CI-AKI is usually defined as an absolute increase  $\geq 0.3$  mg/dL, or a relative increase  $>25\%$  of serum creatinine (sCr) from baseline level within 24-48 h after contrast exposure in the absence of an alternative cause. However, sCr concentration is affected by sex, age, muscle mass and diet, moreover increase could be delayed also what can discredit same as a certain indicator of acute renal failure. Cystatin C (CyC), cationic low molecular weight cysteine protease who is produced by all nucleated cells at a constant rate, but not metabolized in the serum, is freely filtered by the glomeruli. Compared with sCr, cystatin C is less affected by previously mentioned factors, its half-life is 3 times shorter and maximum levels reaches within 24 h after contrast exposure, what recommended same as marker of early changes in glomerular filtration rate (GFR). However, there are some studies which reported a low predictive value for CI-AKI compared with sCr. According the fact that majority of our patients are discharged from hospital 24 hours after coronary angiography, in present study we compare changes in sCr and s CyC in that period to establish reliable early diagnostic tool to predict CI-AKI.

## **Materials and Methods**

### *Design and Participants*

During 2018, 45 consecutive patients over 18 years of age with chronic renal failure (CRF) stage I-III who were scheduled to undergo coronary angiography in the Military medical academy (MMA) in Belgrade, Serbia, were prospectively recruited. The exclusion criteria were pregnancy, lactation, malignancy, GFR >100ml/min, GFR<30ml/min, age <18 years, recent exposure to CM (within 3 months before procedure) and use of more than 300 ml contrast medium (CM).

As CM, we used for all patients non-ionic, low-osmolality iodinated CM – or iohexol (Omnipaque, 350 mg I/ml) or iopromid (Ultravist®, 370 mg I/mL). In the purpose of prophylaxis CI-AKI, all patients received a continuous intravenous infusion of 1000 ml isotonic saline at least 1-6 h after the procedure (with or without N-Acethyl Cysteine (NAC) - 2x600mg per os-the day before and on the day of procedure). The study protocol was approved by the Research Ethics Board of MMA. Informed consent was obtained from all participants.

### Data Collection, Biomarker Measurement and Follow-Up

Demographic and clinical data were recorded for each participant. All biochemical indicators - sCr, sCyC, hemoglobin (Hgb), albumins, lipids, C reactive protein (CRP), brain natriuretic peptide (BNP), urinary beta 2 microglobulin (beta 2 MCG), urinary albumin/creatinine ratio (alb/cr) were collected in the morning prior to the procedure and 24 h after the coronary angiography and measured in the central biochemistry laboratory of MMA. SCyC was quantified with particle-enhanced nephelometric immunoassay (PENIA) method (BN II Dade Behring, Germany).

CKD EPI formula was used to calculate the eGFR. For the purpose of this study, serum creatinine-based AKI was defined as a relative increase >25% from baseline level within 24 h after contrast exposure and CyC based AKI was defined as an increase in the serum CyC concentration greater than 10% within 24 h of contrast media exposure in the absence of an alternative cause.

### *Statistical Analyses*

The continuous variables were presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (with interquartile range /IQR/- 25th and 75th percentiles) and categorical variables as percentages. For continuous variables, comparisons between groups were made using the Independent Samples t test for normally distributed data and Mann-Whitney test for non-normally distributed data. Categorical data were compared using the Chi-square test.  $p < 0.05$  was considered significant throughout the analyses. All analyses were performed using SPSS 19.0 software.

### **Results**

The demographic and biochemical characteristics of our patients are shown in Table 1. Majority of them were male gender (66.67%), mean age was  $66.9 \pm 8.2$  years, mean BMI was  $26.87 \pm 3.94$  kg/m<sup>2</sup>. Thirty four patients (75.6%) had high blood pressure, 16 patients (35.6%) were diabetics, same number of patients was detected in population of former or active smokers and 4 patients (8.9%) had asymptomatic heart failure. Baseline levels of sCr and sCyC were  $86.4 \pm 22.6$   $\mu$ mol/L and  $1.18 \pm 0.52$  mg/dL. Mean eGFR calculated by CKD EPI formula was  $75.04 \pm 16.62$  mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>. Mean values of CRP, BNP, Hgb, albumins, lipids, alb/cr ratio in urine were in normal range. Seven patients (15.56%) had abnormal baseline value of urinary B2 MCG. Twenty five patients (55.6%) were treated with prophylactic regime with isotonic saline alone and another 20 patients (44.4%) with additional N-Acethyl Cysteine (NAC) -2x600mg, per os.

After contrast media exposure, in our study, mean serum creatinine and CyC concentrations were  $90.6 \pm 24.1$   $\mu$ mol/L and  $1.24 \pm 0.65$  mg/dL. CyC based CI-AKI occurred in 19 patients (42.22%) and sCr based CI-AKI evidenced in 4 patients (8.89%) (Chi-square test;  $p < 0.001$ ). After this finding, we have decided to form 2 groups based on CI-AKI development. In the group with CI-AKI, CyC significantly increased 24 h after coronary angiography ( $p < 0.03$ ) and eGFR values were found to be significantly decreased ( $p < 0.012$ ) [Table 2]. We have also found significance in percentage of changing sCr and sCyC ( $p < 0.001$ ). Among the demographic parameters, only age and diabetes mellitus were found to be associated with CI-AKI development ( $p < 0.015$ ;  $p < 0.04$ ).

However, the medication therapy, CM volume and other demographic characteristics and biochemical parameters were similar between the two groups (Table 2).

The result of our study shows that Cystatin C can significantly improve the early prediction of CI-AKI.

## Discussion

Although sCr is not a reliable biomarker of glomerular filtration rate (according with well-known variations related to sex, age, muscle mass and nutrition), CI-AKI has been traditionally diagnosed on the basis of the dynamic changes in the same after contrast exposure. CyC, cysteine protease who is freely filtered by the glomeruli (without previously metabolization in the serum) has shorter half-life, more rapid rise and the earlier achievement of a new steady state compared with sCr what recommends same as an alternative to the sCr for the evaluation of GFR. The reliability of sCyC as a biomarker in detecting acute changes in kidney function has been proven in several previous studies, including CI-AKI patients. But as another available biomarkers, it is not ideal – level of sCyC could be impacted with atherosclerosis and cardiac structural abnormalities processes. Also, the very serious problem demonstrated in previously reported studies was lack of a consensus for cut-off value for cystatin C elevation. *Yin et al.* in study including a total of 204 patients undergoing primary angioplasty found that cystatin C relative increase  $\geq 10\%$  within 72 h had a good predictive value for CI-AKI. *Briguori et al.*, in one of the most apostrophized study related to CyC which included patients with chronic kidney disease who were followed for one consecutive year, concluded that  $\geq 10\%$  CyC increase at 24 h after contrast media exposure was the best increment cut off value for the early diagnostic of CI-AKI. *Zhang et al.* confirmed this claim is their study. Opposite them, *Liu et al.* in another study which encompassed 311 patients with CRF, did not found superiority of CyC for detection of CI-AKI. Moreover, *Ribichini et al.* in a study which included 166 patients at risk for development of CI-AKI founded that variations of the baseline serum creatinine are more dependable for detecting CI-AKI at an earlier stage than similar variations in CyC.

In our study 15 of CI-AKI cases were detected by a single marker (sCyC only) and 19 with both markers. CI-AKI with sCr was detected in 4 cases, but we did not found any case where this marker was superior to sCyC. The overall incidence of CI-AKI in our analysis (42.22%) was higher than in most previous reports, but the fact that it was conducted in patients with pre-existent CRF gr. I-III provides a reasonable explanation for this and corresponds to previous results in similar patient populations.

Furthermore, some patients who underwent coronary angiography with stent implantation received significantly high dose of CM than is usually (more than 100 ml) during these procedures. On the other hand, the incidence of sCr based CI-AKI (8,89%) was less than in another studies what we can explain with fact that we have measured sCr 24 hours after contrast media exposure. We believe this percentage is underestimated due to short period of follow up.

According to these results, we concluded that an increase of 10% sCyC can be reliable for early diagnosis of CI-AKI. On the other hand, we consider that 25% of the increase in sCr is too much strict criterion for this early period and perhaps we should define a new cut off for this marker at that time interval. This claim is further supported by the fact that we found statistically significant in the percentage of creatinine and eGFR change.

In conclusion, patients with a high risk for development of Contrast-induced acute kidney injury (especially with chronic renal failure) should be monitored with serum Cystatin C for 24 hours after exposure contrast or more than 48 hours if we use serum creatinine. On the other hand, when considering the economic cost-effectiveness of the use of serum Cystatin C apart from the difference in the price of these two markers, the costs of prolonged hospitalization due to acute kidney injury treatment should be considered also. What is certain is that the untimely diagnosis of Contrast-induced acute kidney injury represents the worst possible scenario for our patients, both financially and in terms of the quality of their treatment, and the same must be avoided. Therefore, the use of Contrast-induced acute kidney injury markers should be considered rationally, but with an individual approach (especially in patients with high risk for developing Contrast-induced acute kidney injury).

### **Limitations**

This study had several limitations. Firstly, this was a single-center study with small number of patients, so the results of our data should be confirmed by a further larger multicenter studies. Second, majority of patients were discharged at 24h after coronary angiography which may have led to an underestimation of the true incidence of CI-AKI. Third, our study is not designed to evaluate long term outcome. Also, other prevention measures, such as statin, diuretic or ACE-i use, were not standardized in our study which may have influenced the development of this complication.... Our incoming study will include larger number of patients with use of another early biomarkers and prophylactic regimes what can additionally confirm and improve results of this study.

## References

1. *Aubry P, Brillet G, Catella L, Schmidt A, Bénard S.* Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrol.* 2016;17:167.
2. *Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME et al.* Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:1–9.
3. *Nash K, Hafeez A, Hou S.* Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
4. *Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK et al.* Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011;21:2527–41.
5. *Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS.* Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:12–20.
6. *Kellum JA, Lameire, Aspelin P et al, for the KDIGO Work Group.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes .KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012 Mar. 2(1):1-138.
7. *Solomon R, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE et al.* The CARE (Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients) Study: A randomized, double-blind trial of contrast-induced nephropathy in high risk patients. *Circulation* 2007;115:3189-96.
8. *Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ et al.* Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491-9.

9. *Morcos SK, Thomsen HS.* European Society of Urogenital Radiology: European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging* 2003;28:187–90.
10. *McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O’Neill WW.* Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103:368-75.
11. *Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al.* Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
12. *Bellomo R, Kellum JA, Ronco C.* Defining acute renal failure: Physiological principles. *Intensive Care Med* 2004;30:33-7.
13. *American Society of Nephrology American Society of Nephrology Renal Research Report.* *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1886–903.
14. *Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P.* Acute Dialysis Quality Initiative workgroup Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:R204–12.
15. *Wasung ME, Chawla LS, Madero M.* Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015;438:350–7.
16. *Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V et al.* Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40:1921-6.
17. *Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E.* Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem.* 2015;68:57–69.
18. *Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R et al.* Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;121:2117–22.
19. *Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis H et al.* Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 2004;61:98-102.

20. Ribichini F, Gambaro G, Graziani MS, Pighi M, Pesarini G, Pasoli P et al. Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clin Chem*. 2012;58:458–64.
21. Xu Q, Wang N, Duan S, Liu N, Lei R, Cheng W, Zhou SK. Serum cystatin c is not superior to serum creatinine for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients who underwent angiography. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(5):1-6.
22. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
23. Kim GS, Ko YG, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D et al. Elevated serum cystatin C level is an independent predictor of contrast-induced nephropathy and adverse outcomes in patients with peripheral artery disease undergoing endovascular therapy. *J Vasc Surg*. 2015;61:1223-30.
24. Dalton RN. Serum creatinine and glomerular filtration rate: Perception and reality. *Clin Chem* 2010;56:687-9.
25. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR – history, indication and future research. *Clin Biochem* 2005;38:1-8.
26. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-91.
27. Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis H et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 2004;61:98-102.
28. Bellomo R. Decade in review—acute kidney injury: acute kidney injury—a decade of progress. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:636–7.
29. Kim BJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee KB, Kim H, Lee MH. Effect of N-acetylcysteine on cystatin C-based renal function after elective coronary angiography (ENABLE Study): a prospective, randomized trial. *Int J Cardiol*. 2010;138:239–45.



30. Feng Y, Zhang Y, Li G, Wang L. Relationship of cystatin-C change and the prevalence of death or dialysis need after acute kidney injury: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2014;19:679–84.
31. Yin L, Li G, Liu T, Yuan R, Zheng X, Xu G, Xu Y et al. Probucol for the prevention of cystatin C-based contrast-induced acute kidney injury following primary or urgent angioplasty: a randomized, controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;167:426–9.
32. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R et al. CystatinC and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;121:2117-22.
33. Zhang WF, Zhang T, Ding D et al. Use of Both Serum Cystatin C and Creatinine as Diagnostic Criteria for Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Its Clinical Implications. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1):1-7.
34. Liu XL, Wang ZJ, Yang Q, Yu M, Shen H, Nie B et al. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:1051-6.
35. Ribichini F, Gambaro G, Graziani MS, Pighi M, Peasrini G, Pasoli P et al. Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clin Chem* 2012;58:458-64.
36. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105:2259-64.
37. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995;47:254-61.
38. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:18-22.
39. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. *Ann Intern Med.* 1989;110:119-24.

40. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res.* 1992;53:317-20.
41. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1542-8.
42. Gami AS, Garovic VD. Contrast nephropathy after coronary angiography. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(2):211-9.
43. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2011;33:344– 51.
44. Gupta R, Moza A, Cooper CJ. Intravenous hydration and contrast-induced acute kidney injury: too much of a good thing? *J Am Heart Assoc.* 2016;5:1-4.

**Table 1.**

**Characteristics of patients before contrast applications**

<b>Variables</b>	<b>Value</b>
<b>Sociodemographic characteristics</b>	
Age, years; mean $\pm$ SD	66.89 $\pm$ 8.22
Male; n (%)	30 (66.7)
Female; n (%)	15 (33.3)
BMI, kg/m <sup>2</sup> ; mean $\pm$ SD	26.87 $\pm$ 3.94
<b>Comorbidities</b>	
Current or prior smoking; n (%)	16 (35.6)
Hypertension; n (%)	34 (75.6)
Prior MI or stroke; n (%)	6 (13.3)
Diabetes mellitus; n (%)	16 (35.6)
NYHA Grade III–IV; n (%)	4 (8.9)
<b>Renal function</b>	

Baseline eGFR, mL/min per 1.73 m; mean $\pm$ SD	75.04 $\pm$ 16.62
eGFR, 90 to 99.9, n (%)	15 (33.3)
eGFR, 60 to 89.9, n (%)	15 (33.3)
eGFR, 30 to 59.9, n (%)	15 (33.3)
sCr, mcmmol/l, baseline; mean $\pm$ SD	86.44 $\pm$ 22.64
sCyC, mg/L, baseline; median (IQR)	1.06 (0.87-1.25)
<b>Biochemical characteristics</b>	
CRP, mg/l, baseline; median (IQR)	2.95 (0.72-7.25)
BNP, pg/ml, baseline; median (IQR)	78.10 (31.40-134.56)
Hgb, g/l, baseline; mean $\pm$ SD	138.51 $\pm$ 11.27
Alb, g/l, baseline; mean $\pm$ SD	43.49 $\pm$ 3.22
Chol, mmol/l, baseline; mean $\pm$ SD	4.64 $\pm$ 1.25
Tg, mmol/l, baseline; median (IQR)	1.56 (1.14-2.64)
Alb/Cr urine; median (IQR)	0.016 (0.011-0.035)
B 2 MCG,mg/l, >0,200; n(%)	7 (15.56)
<b>Contract protocol</b>	
Volume of CM, mL; median (IQR)	100 (100-100)
Prophylaxis without NAC; n (%)	25 (55.6)
Prophylaxis with NAC; n (%)	20 (44.4)

Independent Samples t test; . Chi-square test; . Mann-Whitney test; Continuous values are expressed as mean $\pm$ SD or median (with 25. and 75. percentiles); categorical values were expressed as total number and proportion of the global population (in parentheses). Abbreviations: CI-AKI, contrast-induced acute kidney injury; CM, contrast media; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MI, myocardial infarction; NYHA, New York Heart Associations; BMI , body mass index; sCr, serum creatinine; sCyC, serum cystatin C; Chol, cholesterol; Tg, triglycerides; CRP, C reactive protein; BNP, brain natriuretic peptide; Hgb, hemoglobin; Alb, albumin; Alb/Cr, albumin/creatinine ratio; B2 MCG, beta 2 microglobuline, NAC, N-Acethyl Cysteine.

**Table 2.****Characteristics of patients after contrast applications according to Contrast- induced nephropathy**

<b>Variables</b>	<b>No CI-AKI (n =26)</b>	<b>CI-AKI (n=19)</b>	<b>P Value</b>
Age, years; mean $\pm$ SD	64.38 $\pm$ 8.08	70.32 $\pm$ 7.29	<b>0.015.</b>
Gender: Male/Female; n (%)	19 (73.1)/7 (26.9)	11 (57.9)/8 (42.1)	0.455.
BMI, kg/m <sup>2</sup> ; mean $\pm$ SD	27.38 $\pm$ 4.48	26.18 $\pm$ 3.04	0.320.
Current or prior smoking; n (%)	9 (56.3)	7 (43.8)	1.000.
Hypertension; n (%)	7 (26.9)	4 (21.1)	0.919.
Prior MI or stroke; n (%)	4 (15.4)	2 (10.5)	0.976.
Diabetes mellitus; n (%)	13 (50.0)	16 (84.2)	<b>0.040.</b>
NYHA Grade III–IV; n (%)	2 (7.0)	2 (10.5)	0.741.
eGFR, 90 to 99,9 n (%)	10 (38.5)	5 (26.3)	0.529.
eGFR, 60 to 89,9 n (%)	9 (34.6)	6 (31.6)	
eGFR, 30 to 59,9, n (%)	7 (26.9)	8 (42.1)	
sCr, mcmol/l, baseline; mean $\pm$ SD	87.12 $\pm$ 20.28	85.53 $\pm$ 26.07	0.819.
sCr, mcmol/l, 24 hours post CM exposure; mean $\pm$ SD	86.69 $\pm$ 20.42	96.00 $\pm$ 27.97	0.203.
sCyC, mg/L, baseline; median (IQR)	1.10 (0.89-1.24)	0.97 (0.82-1.49)	0.654.
sCyC, mg/L, 24 hours post CM exposure; median (IQR)	1.02 (0.86-1.24)	1.23 (0.95-1.81)	<b>0.030.</b>
Baseline eGFR, mL/min per 1.73 m; mean $\pm$ SD	78.25 $\pm$ 15.90	70.65 $\pm$ 17.00	0.131.
eGFR 24 hours post CM exposure; mean $\pm$ SD	77.82 $\pm$ 14.54	65.09 $\pm$ 17.95	<b>0.012.</b>
CRP, mg/l; median (IQR)	2.99 (0.86-7.30)	2.95 (0.65-7.69)	0.597.
CRP, mg/l; 24 hours post CM; median (IQR)	3.42 (1.26-11.17)	5.58 (2.21-12.09)	0.312.

BNP, pg/ml; median (IQR)	70.93(25.17-122-90)	92.31 (49.53-142.83)	0.290.
BNP, pg/ml; 24 hours post CM; median (IQR)	52.72(32.37-116.36)	86.40 (51.64-160.81)	0.198.
Hgb, g/l; mean $\pm$ SD	140.62 $\pm$ 11.32	135.63 $\pm$ 10.83	0.145.
Hgb, g/l; 24 hours post CM ; mean $\pm$ SD	138.19 $\pm$ 11.94	138.63 $\pm$ 14.66	0.912.
Alb, g/l; mean $\pm$ SD	43.65 $\pm$ 3.11	43.26 $\pm$ 3.43	0.692.
Alb, g/l; 24 hours post CM; mean $\pm$ SD	43.35 $\pm$ 3.27	44.05 $\pm$ 3.20	0.475.
Chol, mmol/l; mean $\pm$ SD	4.82 $\pm$ 1.33	4.40 $\pm$ 1.11	0.268.
Chol, mmol/l; 24 hours post CM; mean $\pm$ SD	4.83 $\pm$ 1.41	4.35 $\pm$ 1.06	0.223.
Percentage of changing s-CRE; median (IQR)	-0.43 (-6.19-7.16)	10.67 (4.61-21.31)	<0.001.
Percentage of changing s-CyC; median (IQR)	-3.22 (-10.86-5.45)	18.56 (14.15-29.24)	<0.001.
Tg, mmol/l; median (IQR)	1.75 (1.18-2.86)	1.50 (1.08-2.11)	0.265.
Tg, mmol/l; 24 hours post CM; median (IQR)	1.73 (1.19-2.42)	1.36 (1.05-1.84)	0.103.
B2 MCG, mg/l; >0.200; n (%)	2 (7.7)	2 (10.5)	1.000.
B2 MCG, mg/l; >0.200, 24 hours post CM; n (%)	4 (15.4)	3 (15.8)	1.000.
ALB/KRE urine; median (IQR)	0.018 (0.011-0.044)	0.014 (0.010-0.029)	0.638.
ALB/KRE urine 24 hours post CM exposure; median (IQR)	0.021 (0.009-0.045)	0.012 (0.010-0.042)	0.296.
<b>Contract protocol</b>			
Volume of CM, mL	100 (100-105)	100 (100-100)	0.681.
Prophylaxis without NAC; n (%)	17 (65.4)	8 (42.1)	0.212.
Prophylaxis with NAC; n (%)	9 (34.6)	11 (57.9)	

1- Independent Samples t test; 2- Chi-square test; 3- Mann-Whitney test; Continuous values are expressed as mean $\pm$ SD or median (with 25th and 75th percentiles); categorical values were

expressed as total number and proportion of the global population (in parentheses). Abbreviations: CI-AKI, contrast-induced acute kidney injury; CM, contrast media; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MI, myocardial infarction; NYHA, New York Heart Associations; BMI, body mass index; sCr, serum creatinine; sCyC, serum cystatin C; Chol, cholesterol; Tg, triglycerides; CRP, C reactive protein; BNP, brain natriuretic peptide; Hgb, hemoglobin; Alb, albumin; Alb/Cr, albumin/creatinine ratio; B2 MCG, beta 2 microglobuline, NAC, N-Acethyl Cysteine.

Received on April 18, 2019.

Accepted June 19, 2019.

Online First June, 2019.

.

.

PAPER ACCEPTED

**VOJNOSANITETSKI PREGLED**  
**VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA**  
Crnotravska 17, 11 000 **Beograd, Srbija**  
Tel/faks: +381 11 2669689  
[vsp@vma.mod.gov.rs](mailto:vsp@vma.mod.gov.rs)

## ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article **ACUTE KIDNEY FAILURE AND EXTRAMEDULLARY LUNG INFILTRATION AS INITIAL PRESENTATION OF MULTIPLE MYELOMA - CASE REPORT**

**AKUTNA BUBREŽNA SLABOST I EKSTRAMEDULARNA INFILTRACIJA PLUĆA KAO INICIJALNE PREZENTACIJE MULTIPLOG MIJELOMA - PRIKAZ SLUČAJA**

**Authors Violeta Rabrenović \*†‡, Bojan Nikolić†, Milorad Rabrenović ‡, Milica Petrović\*, Ana Milojević ‖, Vesna Škuletić¶†‡, Dragan Tivojinović¶, Dragan Dulović†, Marko Stojisavljević §, Svetlana Miroslavljević \*\*, Saša Ristić¶, Miloje Pantović\*, Marijana Petrović\*†‡, Katarina Obrenčević\*, Dejan Pilčević\*, Nemanja Rančić†. Vojnosanitetski pregled (2019); Online First May, 2019.**

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP190119056R>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

**ACUTE KIDNEY FAILURE AND EXTRAMEDULLARY LUNG INFILTRATION  
AS INITIAL PRESENTATION OF MULTIPLE MYELOMA - CASE REPORT**

**AKUTNA BUBREŽNA SLABOST I EKSTRAMEDULARNA INFILTRACIJA  
PLUĆA KAO INICIJALNE PREZENTACIJE MULTIPLOG MIJELOMA - PRIKAZ  
SLUČAJA**

Violeta Rabrenović \*††, Bojan Nikolić†, Milorad Rabrenović ‡, Milica Petrović\*, Ana Milojević ., Vesna Škuletić.††, Dragan Tivojinović., Dragan Dulović†, Marko Stojisavljević ., Svetlana Miroslavljević \*\*, Saša Ristić., Miloje Pantović\*, Marijana Petrović\*††, Katarina Obrenčević\*, Dejan Pilčević\*, Nemanja Rančić†.

**\* Clinic of Nephrology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia**

**† Institute of Radiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia**

**‡ Center of Hyperbaric Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia**

**. Institute of Medical Biochemistry, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia**

**. Clinic of pulmonology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia**

**. Institute of pathology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia,**

**\*\*Clinic of hematology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia**

**†† University of Defence, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy,  
Belgrade, Serbia;**

**Corresponding author:**

Violeta Rabrenović; Clinic for Nephrology, Military Medical Academy,

Crnotravska 17, Belgrade, Serbia; E-mail: violettarab@gmail.com





## **Abstract**

**Introduction.** Kidney failure in multiple myeloma is sometimes an initial symptomatology and a very serious complication with an unfavorable effect on the course and prognosis of the disease. Multiple myeloma is a disease characterized by proliferation of plasmocytes in the bone marrow, and in rare cases it can be extramedullary in various organs and systems. Pulmonary plasmacytoma localization is a rare extramedullary localization, especially when it represents one of the initial manifestations of multiple myeloma. **Case report.** We present a patient with a progression of acute kidney failure where hemodialysis treatment started. On the chest radiography, a homogeneous shadow was observed along the left chest wall, and MSCT pointed to the tumor formation in the pulmonary parenchyma in the projection of the left upper pulmonary lobe with signs of pleural infiltration, intercostal muscles and V rib destruction. Laboratory examination indicated presence of Bence - Jones proteinuria in the urine sample in addition to anemia syndrome and azotemia with hyperuricemia. After bronchoscopy and needle biopsy, diffuse infiltration of mature plasma cells was demonstrated in the cytological and pathohistological findings of the lungs. The pathohistological finding of bone marrow biopsy indicated multiple myeloma - Lambda type with infiltration of plasma cells - about 70%. Hematologist determined a diagnosis of multiple myeloma BJ lambda III BCS, with extramedullary lung infiltration and acute kidney failure. Further treatment was continued according to the hematological protocol while performing intermittent hemodialysis. **Conclusion.** Sometimes, extremely rarely, and in completely asymptomatic patients with massive pulmonary infiltration observed initially, differential diagnosis may also represent an extramedullary presentation of a multiple myeloma, which should be considered.

### **Key words:**

**acute kidney failure, extramedullary plasmacytoma, pulmonary infiltration, multiple myeloma.**

## Apstrakt

**Uvod.** Bubrežna slabost u multiplom mijelomu ponekad predstavlja inicijalnu simptomatologiju i veoma ozbiljnu komplikaciju sa nepovoljnim uticajem na tok bolesti. Multipli mijelom je bolest koju karakteriše proliferacija plazmocita u koštanoj srži, a u retkim slučajevima mogu biti zastupljeni i ekstramedularno u različitim organima i sistemima. Plućna lokalizacija plazmocitoma je retka ekstramedularna lokalizacija, a pogotovo kada predstavlja i jednu od inicijalnih manifestacija multiplog mijeloma. **Prikazslučaja.** Prikazali smo bolesnika sa akutnom bubrežnom insuficijencijom, progresivnog toka, kod koga je započeto lečenje hemodijalizama. Na radiografiji grudnog koša zapažena je homogena senka uz levi lateralni zid grudnog koša, a MSCT je ukazao na tumorsku formaciju u plućnom parenhimu u projekciji levog gornjeg plućnog retnja sa znacima infiltracije pleure, interokostalnih mišića i destrukcijom V rebra. Laboratorijskim ispitivanjem osim anemijskog sindroma i azotemije sa hiperurikemijom u nalazu urina dokazana je Bence – Jones proteinurija. Nakon bronhoskopije i iglene biopsije, u citološkom i patohistološkom nalazu pluća dokazana je difuzna infiltracija zrelih plazma ćelija. Patohistološki nalaz biopsije koštane srži ukazao je na multipli mijelom - Lambda tipa sa infiltracijom plazma ćelijama - oko 70%. Od strane hematologa postavljena je dijagnoza multiplog mijeloma BJ lambda III BCS, sa ekstramedularnim zahvatom pluća i akutnom bubrežnom insuficijencijom. Dalje lečenje je nastavljeno po hematološkom protokolu uz obavljanje intermitentnih hemodijaliza. **Zaključak.** Ponekad, izuzetno retko i kod potpuno asimptomatskih bolesnika masivne plućne infiltracije zapažene inicijalno, diferencijalno dijagnostički mogu predstavljati i ekstramedularnu prezentaciju multiplog mijeloma o čemu treba razmišljati.

### **Ključne reci:**

**akutna bubrežna insuficijencija, ekstramedularni plazmocitom, plućna infiltracija, multipli mijelom.**

## **Introduction**

Multiple myeloma (MM) is a plasma proliferative disease that is more common in the older population (above age of 60), with an incidence of about 5 cases per 100,000, and represent about 1% of all malignancies, while it is the second most common hematological disease (10% of cases) (1-5).

The occurrence of acute kidney failure in MM, sometimes also represents the initial symptomatology of this disease and further complicates this very serious disease. It is believed that precisely because of this presentation, 50% of cases with MM are initially nephrology patients (6). That is why many authors suggest mandatory MM-related evaluation in acute kidney failure patients (7-9).

The extramedullary (EM) plasmacytoma is malignant plasma cell proliferation that is not localized in the bone marrow. It is described in 7-17% of patients at the moment of diagnosis of MM, and in 6-20% of cases during the course of treatment of the disease, however, the data of recent studies state the occurrence in about 34% of cases where it represents a very poor prognostic parameter (10-15).

The most common EM localization (about 85% of cases) are in soft tissues around the skeletal system, with remaining cases (15%) EM localization occur in lymph nodes, liver, kidney, respiratory tract, spleen, skin, CNS and others (13,14). EM localization in lungs is described in less than 5% of cases (16). Very rarely, as in the case of our patient, simultaneous infiltration of the lungs and acute kidney failure is observed as the initial manifestation of MM.

## **Case report**

A 47-year-old male was admitted to the nephrology clinic for the development of acute kidney failure, which was followed by arterial hypertension and anemic syndrome. The first complaints were reported one month before admission to the clinic, in the form of fatigue, faster tiredness, and loss of appetite. At that time, elevated creatinine (683  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) was observed in laboratory analyzes, and in urine erythrocyte and proteinuria of 0.92g / 24h. The patient was sent to our institution for further assessment. At time of admission, arterial hypertension (150 / 85mmHg) was noted, along with paleness of skin and mucous

membrane, while other results were within normal range. The patient indicated that he was long-term smoker who ceased smoking one month earlier. Laboratory analysis include: accelerated erythrocyte sedimentation rate (ESR 132mm/h), anemia syndrome (Hb 97 g / L), azotemia (creatinine 876-1005  $\mu\text{mol} / \text{L}$ , urea 42,1  $\text{mmol} / \text{L}$ ), hyperuricemia (670  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ), total protein 72 g/L, albumin 50g/L, and in urine sample, hematuria with proteinuria of 0.656g / 24h. Echotomographically, both kidneys were 12.8cm in size with a more echoing parenchyma and with pronounced pyramids, without hydronephrosis and without calculus (**Fig. 1**). Given the progressive course of kidney failure, a kidney biopsy was performed. In the mean time, oliguria with hypervolemia developed due to which a central venous catheter was placed in right v.jugularis, and hemodialysis was started. Radiography of the chest revealed a homogeneous shadow of the polycyclic appearance on the left side along the lateral wall of the thorax and MSCT was indicated (**Fig. 2**). An infiltrative tumor formation was observed in the pulmonary parenchyma in the projection of the apical segment on the chest MSCT with dimension 8cm x 7cm x 9cm with signs of infiltration of pleura, intercostal muscles and destruction of V rib. (**Fig.3**).

Only then did the patient recall that from a year ago he occasionally felt mildly manifest unspecified disturbances on the left side of the chest, which he did not mention because he thought they were irrelevant. Discrete M-spike in the gamma fraction was found in the serum protein electrophoresis: 61.1% albumin, alpha 1 5.5%, alpha 2 13.6%, beta 1 5.3%, beta 2 4.8% gamma 9.7 %. Nephelometric finding indicated extremely high concentration of Lambda F 5820.0 mg / L (reference value is 8.3-27.0 mg / L) which represents paraprotein seen as discrete M-spike in gamma region on serum electrophoresis. Levels of Kappa F 29.3 mg / L, IgL lambda light chain 1.62 g / L, and IgL kappa light chains 1.43 g / L, k / l ratio 0.88 (refs. 1.35-2.65), immunoglobulins IgG 7.2 g / L, IgA 0.68 g / l, IgM 0.18 g / l and serum  $\beta$ 2-microglobulin 29.7 mg / L (ref value 0.70-1.80mg / L) were also determined.

With a diuresis of 700ml and proteinuria of 0.656g / 24h. protein electrophoresis in urine was performed: albumin 12.9%, alpha1 5.9%, alpha 2 18.4%, beta 50.7%, gamma 12.1%. - M spike in the beta fraction. Nephelometric finding indicated: Kappa F 29.3mg / L, Lambda F 5820.0mg / L (ref value is 8.3-27.0mg / L), IgL lambda light chain 1.62g / L, and IgL kappa light chains 1.43g / L, k / l 0.88 (refs. 1.35-2.65). b2M 29.7 (ref value 0.70-1.80mg / L).

The presence of monoclonal light chain Lambda type (bound and free) and monoclonal free light chain lambda type was identified by immunofixation. The finding pointed to Bence - Jones proteinuria (**Fig.4**).

The pathohistological finding of the kidney biopsy indicated obstructive tubulopathy, in the lumen of the tubule crystalloid contents with the surrounding inflammatory reaction, characteristic of the "myeloma kidney" were present (**Fig. 5**). In order to clarify the etiology of pulmonary changes, a video bronchoscopy with a needle biopsy of changes in the lungs was performed. The cytological smear of the needle biopsy already pointed to monomorphic cell populations, eccentrically arranged nuclei in the medium abundant, basophilic cytoplasm - an extramedullary plasmacytoma (**Fig. 6**).

The pathological findings of lung biopsy revealed a diffuse infiltration of mature plasma cells. Immunohistochemical analysis in proliferating cells produced a diffuse membrane reaction for CD 138 and a focal membrane reaction for CD 56, while the cytoplasmic reaction for lambda-light chains was apparent in a number of cells from the cytoplasmic reaction to kappa light chains (**Fig.7**). After consultation with a hematologist, a myelogram was performed, and infiltration of the plasma cells (25%) was observed in the cytological smear of the bone marrow aspiration (**Fig. 8**). After that, a bone marrow biopsy was performed that pointed to Multiple myeloma - Lambda type (high infiltration of about 70%). Plasma cell immunophenotyped CD 138 + / MUM-1 + / Lambda + / Kapa + / CD20- (**Fig.9**). Flat bone radiography : on the bones of the skull, axial skeleton, and pelvis, no signs typical of the multiple myeloma were noticed. The diagnosis of multiple myeloma BJ lambda III BCS, with extramedullary lung infiltrations and acute kidney failure was determined. Further treatment was continued according to the protocol by a hematologist while performing intermittent hemodialysis.

## **Discussion**

Kidney lesion in MM is a very serious condition with a significant impact on the survival of patients. Sometimes the occurrence of acute kidney failure is initial manifestation of multiple myeloma, with kidney damage most often the consequence so called cast nephropathy - "myeloma kidney", which represents tubular damage caused by precipitation of light chain immunoglobulins, followed by deposits of light chains, amyloidosis, hypercalcaemia, drugs, etc. (17, 18).

At the moment of diagnostic MM, the existence of acute kidney failure is described in 20-40% of cases, and in severe cases it is accompanied by oliguria, so dialysis is necessary, as was the case with our patient (19).

In patients with MM and kidney failure, Dimopoulos and associates describe median survival of 29-32 months mainly due to new therapeutic modalities (20).

Extramedullary localization of MM is more common among male (about 3-4 times more frequent than in female), with only 1/3 of patients being younger than 50, as was the case with our patient (21-24). In a study involving 1027 patients with MM, Kyle and al. described the extramedullary occurrence of MM before diagnosis in 4 patients (0.4%) and the median of the time interval was 18 months (22). According to anamnestic data, our patient experienced some unspecified difficulties on the left side of the chest a year earlier. Varretoni et al. describe the occurrence of EM plasmacytomas in 13% of patients, with 7% having a pronounced EM plasmacytoma localization at the time of MM diagnosis, whereas in 6% of patients there was a subsequent manifestation of EM plasmacytoma localization (12). Varga and associates describe that about 34% of patients treated for MM also express EM localization (15) during treatment. Data from other authors describe EM plasmacytoma in 20% of cases of plasma proliferative neoplasia, and the observation that the frequency of growth is increasing is explained by the fact that the diagnostics are more sensitive, as well as the new treatment protocols that affect the survival of these patients (10,11, 12,23).

Five-year survival in patients with MM and EM plasmacytoma is described in 31 % of cases, and in MM without EM plasmacytoma in 59% of patients (25). In MM light chains the incidence of extramedullary localization is described initially in 2,1% of patients, and during the monitoring and treatment in 33,3% of cases according to Zhang and associates (26). EM plasmacytoma is sometimes described in patients who have previously been in remission, while in the course of disease relapse multiple organ involvement is observed- pancreas, kidney, adrenal glands, liver, lung skin, spleen, lymph nodes (27). The study of Oshima and associates encompassed a period of twenty years and analyzed autopsy findings in 53 patients with multiple myeloma, and in 2/3 (63.5%), extraosseous localization was most represented

in the spleen, kidney, liver (about 30%), while pulmonary infiltration was observed in 15.4% (28). Extramedullary localization in the respiratory tract is described in approximately 80% of patients, most often localized in the upper respiratory tract and nasopharyngeal (65-80%), while lung involvement is described much less often in 3-5% of cases (16, 20,29,30).

Edelstein et al., in describing the case of patients with pulmonary plasmacytoma (endobronchial localization), published in 2004, state that only 22 proven cases of pulmonary infiltration have been described with immunohistochemical and other confirmatory assays (31). Prasad and associates in 2011, in showing a case of a patient with pulmonary plasmacytoma who had been experiencing difficulties in the form of shortness of breath, chest pain, cough and loss of appetite, compare case studies of different authors with a review of pulmonary plasmacytoma, which is a rare occurrence (they describe 35 cases) (32).

Extramedullary pulmonary plasmacytoma in our patient also represent the initial manifestation of multiple myeloma, which was clinically almost asymptomatic, and mild nonspecific complaints on the left chest, which occasionally occurred, did not attract attention, and at the moment of diagnosis, pulmonary changes were 9cm in size, with pleural infiltration, intercostal muscles and destruction of V rib. Only the occurrence of general signs of weakness and fatigue with laboratory confirmation of patient's uremia brought the patient to a medical institution, where lung infiltration was observed during the examination of the etiology of kidney failure, and then multiple myeloma diagnosis was determined. EM pulmonary localization can clinically range from completely asymptomatic form, to symptomatology in the form of cough, shortness of breath, and elevated temperature (33,34).

Ravinet and associates describe the case of a patient with a diagnosed MM who has experienced chronic respiratory insufficiency and emphysema, which had progressed to acute dyspnea and interstitial lung disease that was refractory to applied therapy. Postmortem autopsy analysis in the lungs verified nodal plasma cell infiltrates (35). Radiological investigations of pulmonary localization of plasmacytomas can present as infiltration in the form of solitary mass of the nodular form, as in our patient, or as diffuse lung infiltration which can sometimes be both sides (27,36,37).



## Conclusion

The case of our patient confirms the opinion that the diagnosis of acute kidney failure should always be completed with screening for multiple myeloma. Extraosseous localization with pulmonary infiltration represents very rare presentation of multiple myeloma indicating the aggressive course of this disease especially in the view of association with renal impairment and consequent treatment limitations.

## References:

1. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi133-7.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724-34.
3. Willenbacher, W, Seeber A, Steiner N, Willenbacher E, Gatalica Z, Swensen J, et al. Towards Molecular Profiling in Multiple Myeloma: A Literature Review and Early Indications of Its Efficacy for Informing Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19(7): 2087.
4. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016; 43(6):676-81.
6. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, Kountouri M, Basnayake K et al: Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol* 2008; 9: 11.
7. Gastelum ZN, Biggs DM, Scott A. Multiple Myeloma Presenting as Acute Renal Failure in the Absence of Other Characteristic Features. *Cureus* 2017;9(9):e1703. doi:10.7759/cureus. 1703.

8. Talbot B, Wright D, Basnayake K . The importance of screening for serum free light chains in suspected cases of multiple myeloma and their impact on the kidney. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2014206688. doi: 10.1136/bcr-2014-206688
9. Campbell JP, Yadav P, Griffin AE, Shemar M, Pinney JH, et al. Multiple myeloma can be accurately diagnosed in acute kidney injury patients using a rapid serum free light chain test. *BMC Nephrol* 2017;18(1):247.
10. Oriol A . Multiple myeloma with extramedullary disease. *Adv Ther* 2011; 28 ( 7 ) :1-6.
11. Chen HF, Wu, TQ, Li ZY, Shen HS, Tang JQ, Fu WJ et al. Extramedullary plasmacytoma in the presence of multiple myeloma: clinical correlates and prognostic relevance. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 329–34.
12. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010; 21 (2):325-30.
13. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol* 2009;144(1):86-94.
14. Aguado B, Iñigo B, Sastre JL, Oriol A. Extramedullary plasmacytomas in the context of multiple myeloma. *Adv Ther* 2011;28 (7) :7-13.
15. Varga C, Xie W, Laubach J, Ghobrial IM, O'Donnell EK, Weinstock M, et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *Br J Haematol* 2015; 169(6):843-50.
16. Thumallapally N, Meshref A, Mousa M, Terjanian T. Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. *BMCCancer* 2017; 17:13.
17. Rabrenović V, Mijušković Z, Marjanović S, Rabrenović M, Jovanović D, Antić S, et al. Kidney failure as an unusual initial presentation of biclonal gammopathy (IgD multiple

myeloma associated with light chain disease)-a case report. *Vojnosanit Pregl* 2015 ;72(2):196-9.

18. Favà A, Fulladosa X, Montero N, Draibe J, Torras J, Gomà M, Cruzado JM. renal Treatment of multiple myeloma with involvement: the nephrologist's view. *Clin Kidney J* 2018;11(6):777-785.

19. Laforet M, Jourde-Chiche N, Haddad F, Sallee M, Stoppa AM, Brunet P et al. Evolution in the treatment of multiple myeloma and impact on dialysis independence: data from a French cohort from 1999 to 2014. *Blood Cancer J* 2016;6:e409. doi: 10.1038/bcj.2016.17.

20. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, Vassou A, Kyrtsionis MC, Repousis P, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol* 2014; 25(1) : 195-200. doi: 10.1093/annonc/mdt483.

21. Nie S, Peng DC, Gong HH, Ye CL, Nie X, Li HJ. Primary pulmonary plasmacytoma: a case report introduction. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 205.

22. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.

23. Zuo Z, Tang Y, Bi CF, Zhang WY, Zhao S, Wang XQ, et al. Extramedullary (extramedullary) plasmacytomas: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 32 Chinese cases. *Diagnostic Pathology* 2011; 6:123.

24. Rabrenović V, Kovačević Z, Jovanović D, Rabrenović M, Milović N, Cerović S. Extramedullary plasmacytoma in the urinary bladder -unusual localization. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(11): 975–8.

25. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over represented in high risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 2012; 97 : pp 1761-7.

26. Zhang JJ, Sun WJ, Huang ZX, Chen SL, Zhong YP, Hu Y, et al. Light chain multiple-myeloma, clinic features, responses to therapy and survival in a long-term study. *World JSurg Oncol*. 2014; 12: 234. doi:10.1186/1477-7819-12-234
27. Köse M, Buraniqi E, Akpınar TS, Kayacan SM, Tükek T. Relapse of Multiple Myeloma Presenting as Extramedullary Plasmacytomas in Multiple Organs. *Case Reports in Hematology* 2015; 2015,452305. doi.org/10.1155/2015/452305.
28. Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol* 2001;67(1):1-5.
29. Wei S, Li X, Song Z, Zhao H, Qiu X, Gong L, Chen J, Zhou Q . Primary endobronchial plasmacytoma involving local lymph nodes and presenting with rare immunoglobulin G lambda monoclonal gammopathy. *Can Respir J* 2012;19(3) : e28-30.
30. Agrawal SR, Chaudhary P, Rajput A, Jain AP. Pulmonary plasmacytoma with endobronchial extension: A rare presentation of solitary extramedullary plasmacytoma: A case report and brief review of literature. *J Cancer Res Ther* 2015; 11(4):1026.
31. Edelstein E, Gal AA, Mann KP, Miller JI Jr, Mansour KA. Primary solitary endobronchial plasmacytoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(4):1448-9.
32. Prasad R, Verma SK, Sodhi R. Multiple myeloma with lung plasmacytoma. *Lung India* 2011; 28:136-8.
33. Joseph G, Pandit M, Korfhage L. Primary pulmonary plasmacytoma. *Cancer* 1993; 71 (3) :721-4.
34. Fernández-Bussy S, Labarca G, Folch E, Majid A. Extramedullary endobronchial plasmacytoma. *BMJ Case Rep* 2013; 2013. pii: bcr2012007354
35. Ravinet A., Perbet S., Guieze R, Lemal R, Guenn R, Gayraud G, et al. Lung postmortem autopsy revealing extramedullary involvement in multiple myeloma causing acute respiratory distress syndrome. *Case Rep. Hematol* 2014; 2014:1–3.

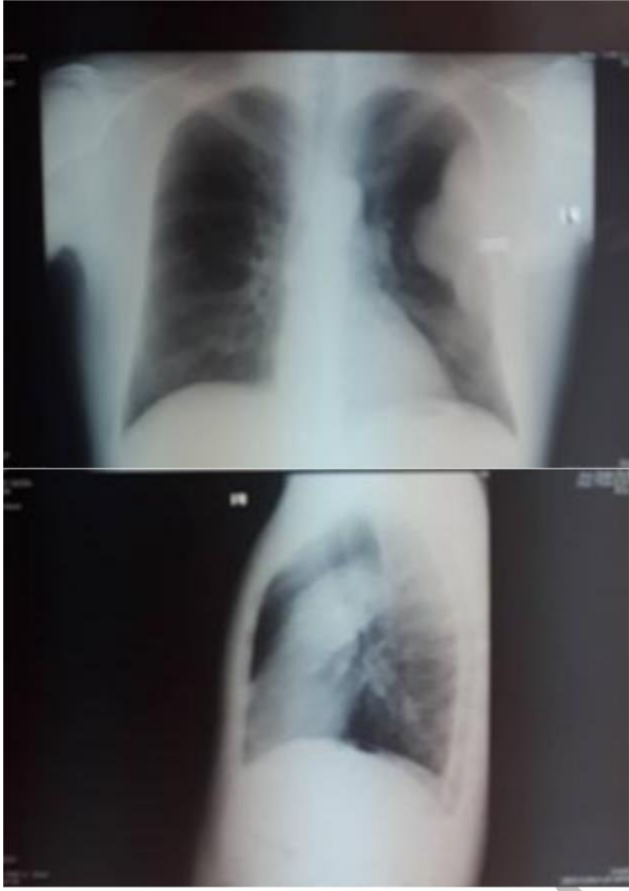
36. Lazarevic V, Cemerikic-Martinovic V, Suvajdzic N, Subotic D, Colovic M. Diffuse primary plasmacytoma of the lung. *Haematologia (Budap)* 2001;31(2):161-5.

37. Kim SH, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, Shin DH, Kim IS, Park SS. Primary pulmonary plasmacytoma presenting as multiple lung nodules. *Korean J Intern Med* 2012;27(1):111-3.

## DODATAK



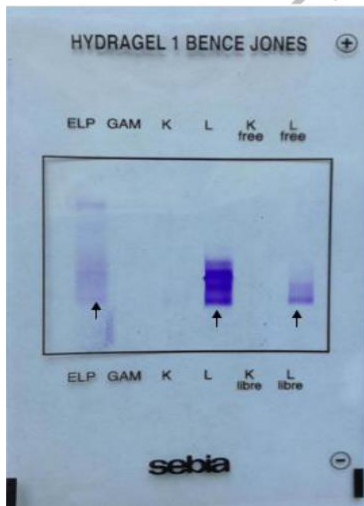
**Figure 1.** Kidney ultrasound: points to enlarged kidneys, echogenic parenchyma and pronounced pyramids.



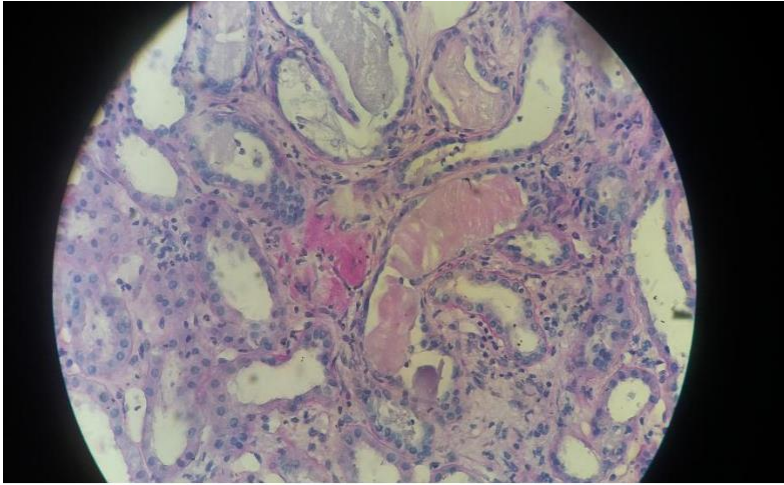
**Figure 2.** A radiographic record of the thorax on which is seen on the left side in the middle lung field a homogeneous shadow along the chest wall.



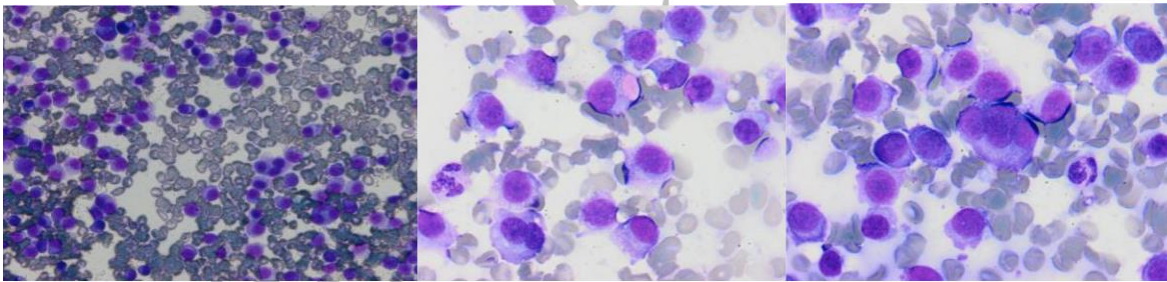
**Figure 3** - MSCT chest with infiltrative tumor formation in the pulmonary parenchyma in projection of the apical segment of the upper lung lobes dimension 8cm x 7 cm x 9cm with signs of infiltration of pleura, intercostal muscles and destruction of V rib on the left.



**Figure 4.** Bence-Jones immunofixation of the patient's urine - the presence of a monoclonal tape derived from the monoclonal free light chain  $\lambda$  type is observed in regions of ELP urine, L-lambda (free and bonded light chains) and L free (free light chains).

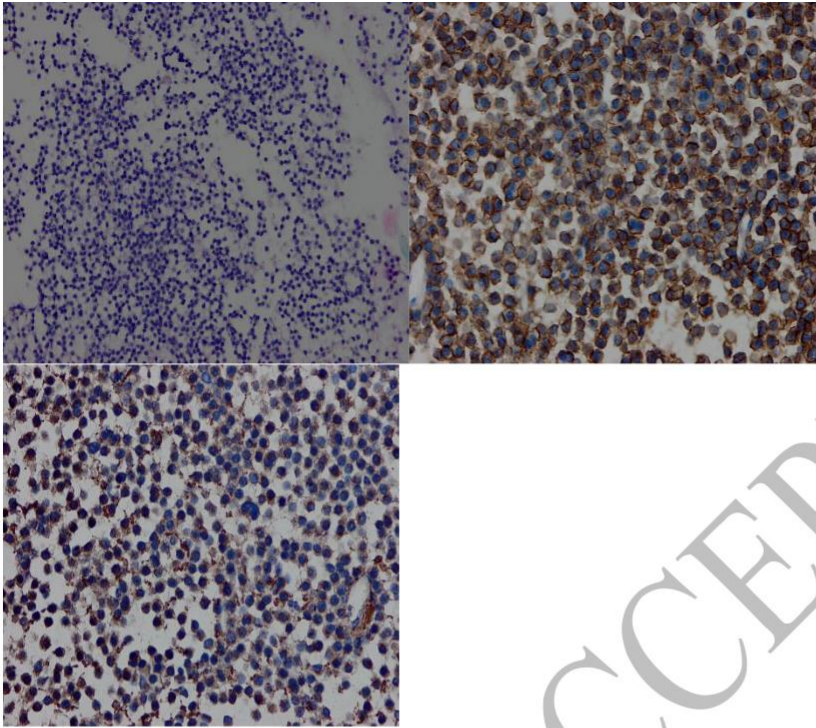


**Figure 5.** Pathohistological findings of the kidney biopsy: obstructive tubulopathy, in the lumen of the tubule crystalloid contents with the surrounding inflammatory reaction, characteristic of the "myeloma" kidney



**Figure 6.** Cytological smears of needle lung biopsies . Monomorphic population of cells, eccentrically arranged nuclei in medium abundant, basophilic cytoplasm. In the cytoplasm of certain cells the focus of the eosinophilic substance corresponding to the deposited immunoglobulins is observed. Multinuclear forms are also present (MGG, x 200, x 1000, x 1000).



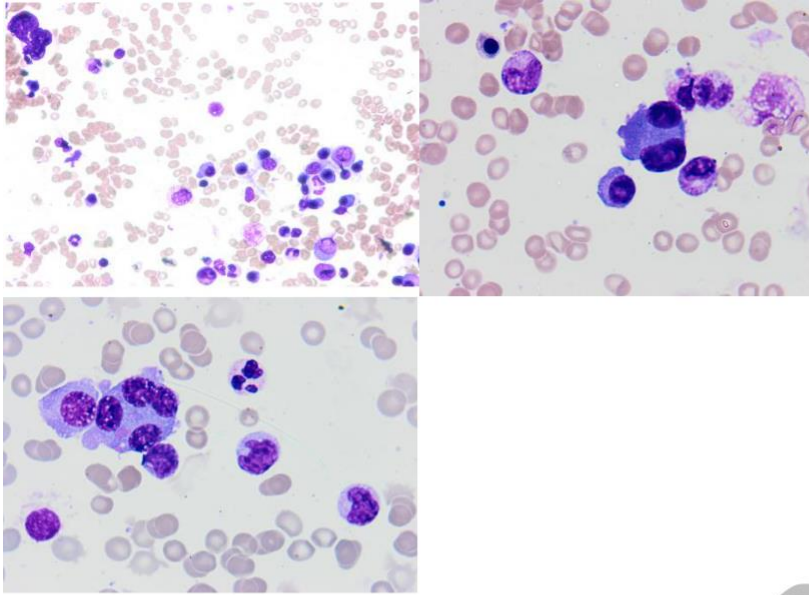


a)

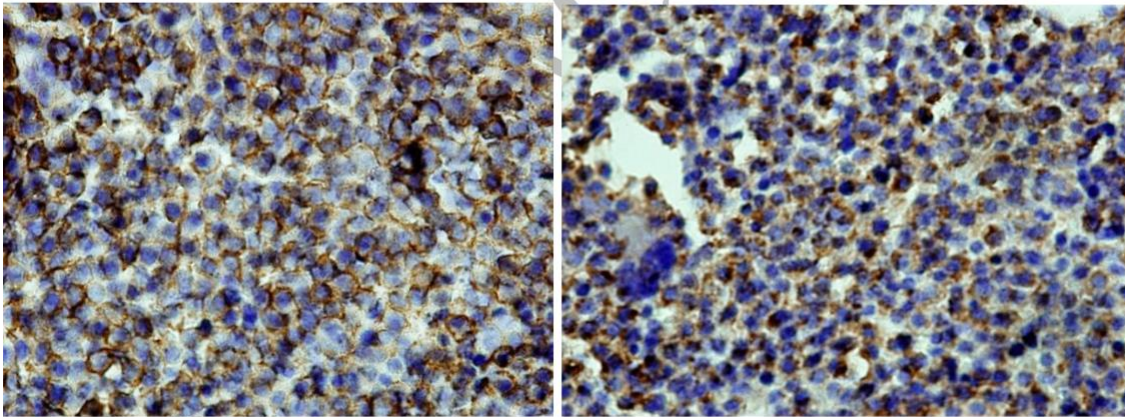
b)

c)

**Figure 7.** Pathohistological findings of pulmonary biopsy: a) Proliferation of monomorphic plasmocytoid cells (HE, x 200). b,c ) Immunohistochemical analysis in proliferating cells resulted in a diffuse membrane reaction CD138 and cytoplasmic reaction for lambda-light chains (CD138, lambda, x 400).



**Figure 8.** Cytological smear of bone marrow aspiration (MGG, X10, x100, x100). In slightly hypocellular bone marrow 25% of plasma cells were found, including binucleate and multinucleate forms (MGG, x 100, x 1000, x 1000).



**Figure 9.** Pathohistological findings of bone marrow biopsy. Immunohistochemical analysis in proliferating cells resulted in a diffuse membrane reaction CD138 and cytoplasmic reaction for lambda-light chains (CD138, lambda, x 400).

Received on January 19, 2019.

Revised on March 19, 2019.

Accepted May 14, 2019.

Online First May, 2019.

PAPER ACCEPTED



## Myeloma multiplex with pulmonary dissemination

### Multipli mijelom sa pulmonalnom diseminacijom

Brankica Terzić\*, Djoko Maksić†, Vesna Škuletić‡, Dejan Pilčević\*, Mirjana Mijušković\*, Zoran Čukić\*, Katarina Obrenčević\*, Marijana Petrović\*, Jelena Tadić-Pilčević\*, Milica Petrović\*

\*Clinic of Nephrology, †Insitute of Pathology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; ‡Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia

#### Abstract

**Introduction.** Multiple myeloma is a hemathological malignancy characterized by the clonal proliferation of plasma cells in the bone the marrow. Extramedullary dissemination of multiple myeloma is uncommon. In several cases only, the multiple myeloma malignant plasma cells had disseminated to the lung parenchyma. **Case report.** We presented a case of multiple myeloma with lung plasmacytoma, in a 79-year-old patient, hospitalized for febrility and infiltrative mass in the right lung. Two months before the patient was admitted, because of developing terminal renal failure, he-modialysis treatment had started three times a week. Since then, the patient was oliguric, but because of febrility and hemoptysis that appeared, at first he was treated with dual antibiotic therapy which resulted in temporary improvement of his general condition, but pleural effusion remained. After thoracocentesis, followed by myelogram, the multiple myeloma diagnosis was established. **Conclusion.** In patients of middle and older age, with general weakness, exhaustion, loss of weight, renal failure which progresses to the end stage rapidly, if symptoms of respiratory tract occur, consider this uncommon disease – extramedullary dissemination of multiple myeloma.

#### Key words:

multiple myeloma; neoplasm metastasis; lung; plasma cells.

#### Apstrakt

**Uvod.** Multipli mijelom je hematološko maligno oboljenje koje se odlikuje klonalnom proliferacijom plazma ćelija u koštanoj srži. Ekstramedularna diseminacija multiplog mijeloma izuzetno je retka. U samo nekoliko slučajeva opisana je diseminacija multiplog mijeloma u pluća. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo bolesnika sa multiplim mijelomom plućne lokalizacije, starog 79 godina, koji je hospitalizovan zbog febrilnosti i infiltrativne promene u desnom pluću. Dva meseca pre prijema, zbog razvoja terminalne bubrežne slabosti, započeto je lečenje hemodijalizom, tri puta nedeljno. Od tog perioda bolesnik je bio oligurican, a zbog pojave febrilnosti i hemoptizija lečen je najpre dvojnog antibiotikom terapijom, na čiju primenu je došlo do prolaznog poboljšanja opšteg stanja, ali bez povlačenja pleuranog izliva. Nakon učinjene torakocenteze, a potom i mijelograma, postavljena je dijagnoza multiplog mijeloma. **Zaključak.** Kod bolesnika srednjeg i starijeg životnog doba uz opštu slabost, malaksalost, gubitak telesne mase, bubrežnu insuficijenciju koja brzo progredira do terminalne, ukoliko se pojave simptomi u respiratornom traktu, diferencijalno dijagnostički treba razmišljati i o ekstramedularnoj, plućnoj diseminaciji multiplog mijeloma.

#### Ključne reči:

multipli mijelom; neoplazme, diseminacija; pluća; plazma ćelije.

#### Introduction

Multiple myeloma (MM) is a plasmoproliferative disease that is most often characterized with uncontrolled monoclonal proliferation of plasma cells in the bone marrow. As a consequence of tumor activity and its products, there are osteolytic lesions, osteopenia with pathologic fractures, followed with hypercalcemia, renal failure and hyperviscous syndrome<sup>1,2</sup>. It appears in adults, more often male, the aver-

age age around 65 years and constitutes approximately 1% of all malignant diseases and slightly more than 10% of all hematologic malignancies<sup>3-5</sup>. The annual incidence in America is approximately 415 in 100,000 people and the similar trend is recorded in Europe, too<sup>5-7</sup>.

Extramedullary plasmacytoma (EMP) represents approximately 3% of plasma cell neoplasms. EMP are uncommon and typically manifested like solitary plasmacytoma, and about 80% is in the upper respiratory tract, and less than



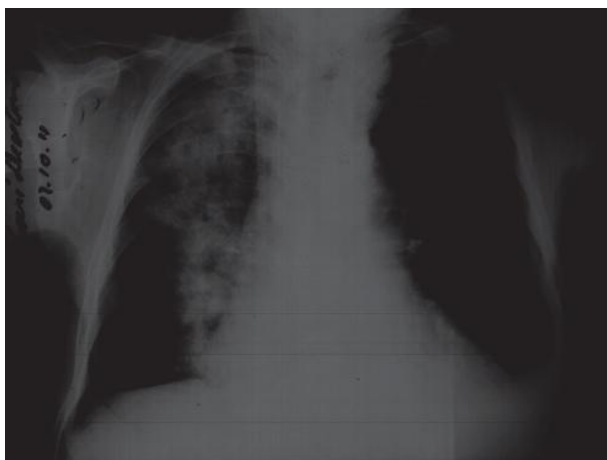
5% of all extramedullary plasmocytomas is localized in-trapulmonary<sup>8</sup>. Having in mind rates of occurrences of the abovesaid diseases, MM with pulmonary localization is considered as very uncommon.

Renal failure appears in this disease in approximately 50% of patients and is manifested as chronic, but rarely as acute renal failure. Whereas, it is a well-known fact that myeloma spreading to kidneys is an adverse prognostic sign<sup>9, 10</sup>.

Chejfec et al.<sup>11</sup> defined even in 1983 the term “myeloma lung” with diffuse infiltrative plasma cells in pleural punctate or tissue samples obtained with needle biopsy and in rarely described cases, with MM spreading to lungs. The diagnosis is often established with biopsy, intraoperatively or by autopsy<sup>11, 12</sup>.

### Case report

A 79-year old male patient was admitted to our department as a dialysis patient with temporary vascular access (CVC-right jugular vein), pronounced anemic syndrome, febrility and infiltrative mass in the right lung. Regular hemodialysis, three times a week lasting 4 hours, had started 2 months before he was hospitalized in our hospital, but additional difficulties had occurred 4 weeks before he was admitted with body temperature of up to 40°C. He was hospitalized in a regional hospital on suspicion of pleuropneumonia, and dual antibiotic therapy was introduced. This therapy led to lowering body temperature, but the increased levels of acute infection phase reactants remained with sedimentation rate 84 mm/h and C-reactive protein 103 mg/L. According to objective findings, the patient was markedly pale, with visible mucosa and with weakened respiratory murmur in the right lung, with a mass of inspirium crackles and inaudible breathing on the basis, left lung. The radiography of the lungs showed the infiltrative mass in the right lung with the presence of pleural effusion in both, more in the left (Figure 1), while the bronchoscopic findings were normal. The ultra-sound of abdomen was almost normal, except the left kidney which was with a larger number of cysts, and the largest one was around 45 mm.



**Fig. 1** Infiltrative mass in the right lung, and the presence of pleural effusion in the left one.

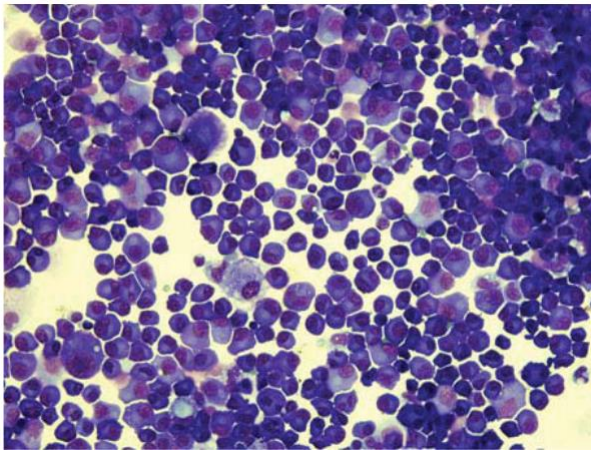
Computed tomography (CT) of the chest confirmed the existing pleural effusion in both lungs and in the right, the zones that would most likely correspond to pneumonitis. Additionally, at the level of the thoracic vertebral body Th9-Th10, there was a hyperdense, solid mass with the diameter of 32 u 19.5 mm, while the other was with the diameter of up to 18 mm at the level of transversal L4 (Figure 2). Osteolytic changes were not observed.



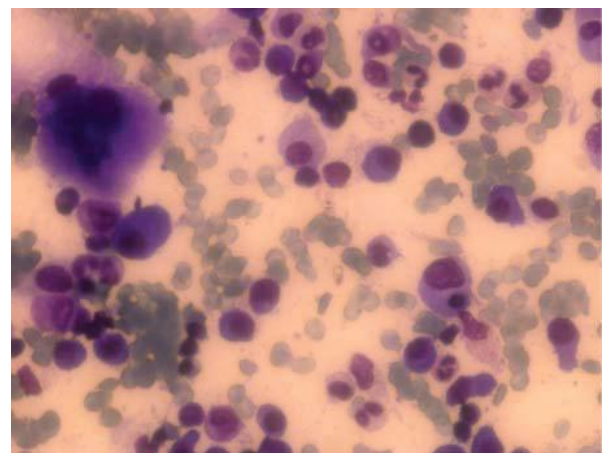
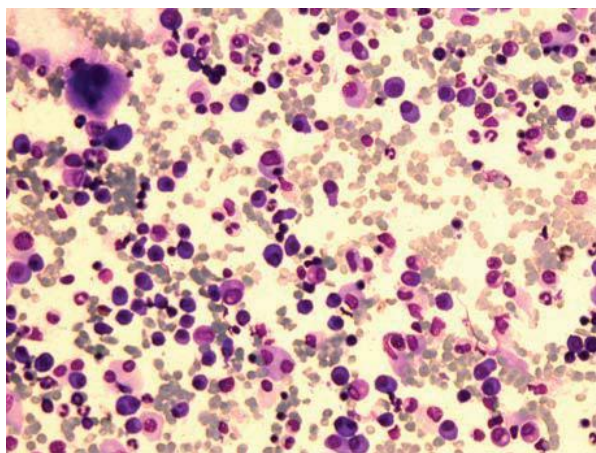
**Fig. 2** Magnetic resonance imaging – a paravertebral tumor mass.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the thoracic and lumbar spine confirmed the existence of paravertebral tumor mass on both sides, without any sign of bone destruction.

Laboratory analyses showed anemic syndrome which required substitution (red blood cells  $2.87 \pm 3.33 \times 10^{12}$ , hemoglobin 83 $\pm$ 101 g/L, hematocrit 0.26 $\pm$ 0.29), while the differential blood test found monocytosis (16 $\pm$ 17.3% Mo) with white blood cells  $14.9 \pm 9.31 \times 10^9$ . The values of urea and serum creatinine were such that the patient was on regular hemodialysis program three times a week (creatinine around 700  $\mu$ mol/L and urea 20 mmol/L; creatinine clearance rate was of around 6 mL/min). The patient was anuric. The values of alkaline phosphatase ranged from 317 $\pm$ 838 $\pm$ 407 IU/L, lactate dehydrogenase 914 $\pm$ 843 IU/L and once serum hypercalcemia was recorded to be up to 2.71 mg/dL, while the values of total proteins were from 75 $\pm$ 87 g/L with normal and slightly lower albumins (35 $\pm$ 31 g/L). The completed serum protein electrophoresis indicated M-peak in gamma globulins (36.2%), albumins 44.1%,  $\beta$ 1 globulins 4.9%,  $\beta$ 2 globulins 7.8%,  $\alpha$ 1 globulins 2.4%,  $\alpha$ 2 globulins 4.6%. Immunoglobulin (Ig)  $\lambda$  light chains were 11.8%, and  $\kappa$  light chains 2.49%. The ratio  $\lambda/\kappa$  was 0.21. Because of the aforementioned pleural effusion, thoracentesis was done, but the cytological findings of pleural punctate corroborated plasmacytic infiltration (Figure 3), while in myelogram done subsequently, all the 3 lineages of hematopoiesis were suppressed with 65% by plasma cell infiltration (Figure).



**Fig. 3** Centrifuged deposit of pleural fluid showed plenty of plasmacytoid cells, including binucleated and multinucleated ones admixed with a few reactive mesothelial cells and macrophages (MGG, u200).



**Fig. 4** – Bone marrow examination revealed hypercellular marrow with depression of erythropoiesis and leukopoiesis and adequate megakaryopoiesis, and a large number of plasma cells, above 65% of nucleated cell population, including binucleate and multinucleate forms (MGG: left u 200; right u 400).

Therefore the final diagnosis was multiple myeloma with myelomatous involvement of pleura.

Flat bones radiography, except degenerative changes to pelvis, found no other pathologic changes.

On the account of technical reasons, it was not possible to begin chemotherapy in accordance with the protocol for plasmaproliferative disease so the patient was referred to the competent regional hospital for further treatment. Three days after the patient was transferred, his general condition worsened in terms of his state of consciousness, which was up to the level of somnolence, so that the prescribed therapy was not administered. On the seventh day after his transfer, respiratory arrest appeared which resulted in lethal outcome.

### Discussion

In multiple myeloma, the bone marrow is infiltrated with abnormal plasma cells leading to multifocal destructive bone lesions. Clinical presentation of MM is seen in the appearance of general weakness, exhaustion, loss of weight, pain in lumbar spine area, various degrees of renal failure,

anemic syndrome, and if also spread to the respiratory system, there are symptoms in the upper part of the respiratory tract, too<sup>1-9</sup>.

Myeloma cells found at extramedullary site may be because of EMP or due to extramedullary dissemination of multiple myeloma. EMP is an uncommon variant of MM, and it manifests as solitary plasmocytoma. Solitary plasmocytomas occur most commonly in the nasal cavities, paranasal sinuses, nasopharynx lymph nodes, lung, intestinal tract, without bonemarrow involvement. This type of plasmocytoma is responsive to local irradiation and has very good prognosis.

Intrapulmonary plasmocytoma is uncommon representing less than 5% of all EMP<sup>8</sup>. In the MM with pulmonary localization there is plasma cells infiltration of the bone marrow and myeloma plasma cells in the lung mass<sup>9</sup>. Several cases of extramedullary plasmocytoma with the involvement of lung parenchyma were only described.

In the presented patient, renal failure was the first manifestation of MM, and later pulmonary symptomatology occurred. Because of the infiltrative mass in the lung parenchyma, pulmonary examination was initiated. Computer tomography of the chest showed pleural effusion, but also the tumorous mass paravertebrally bilaterally, while the conducted MRI of the thoracolumbar spine showed no significant changes on bone structures<sup>13-15</sup>. In the course of further examination in order to do diagnostic puncture of pleural effusion, thoracocentesis was done, while cytological findings of pleural punctate showed numerous plasma cells. Concurrently, laboratory analysis of serum protein electrophoresis showed M-peak in the gamma region<sup>12, 14, 16</sup>. The MM diagnosis was confirmed with biopsy of the bone marrow and the results of more than 65% of plasma cells in myelogram.

Renal failure developed at the very beginning of the disease, while the need for continuous hemodialysis procedures as a sign of irreversible renal failure also corroborated the gravity of the disease and shorter median survival of these patients (on the average 4 months from the first symptoms of the disease).



Dissemination of EMP in the lung is exceptionally rare, and shows up in about 3% of a total number of patients diagnosed with MM<sup>11-13</sup>. Malignant pleural effusion combined with pleural infiltration represents one of the late complications of the disease<sup>17</sup>. The appearance of pleural effusion is an adverse prognostic indicator as well as the resistance to the applied therapy, but also there are great chances for the relapse of the disease despite conducting the radio-and/or polychemotherapy. In some cases, regardless of the therapy, it is also necessary to perform pleurodesis so as to improve the general condition of the patient.

The literature lists the facts that very often, after the appearance of pleural effusion, even with the applied chemotherapy, there is a fatal outcome in the period of less than 4 months.

The presented patient had had the first symptoms of the respiratory tract 3 months before the diagnosis of MM with pulmonary localization was established. In that time, there

was a sudden worsening of respiratory symptomatology and progression of pleural effusion so that chemotherapy could not be applied, but the condition resulted in lethal outcome.

### Conclusion

Extramedullary dissemination of multiple myeloma in the lung is very uncommon and the prognosis of patients with it is very poor, oppositely to patients with primary pulmonary plasmocytoma to long survival rates. Multiple myeloma is a disease of aged population, with its severe clinical prognosis, heterogeneous symptoms, and the diagnosis is difficult.

Because of that, in patients of middle and older age, with general weakness, exhaustion, loss of weight, anemia, and renal failure, if symptoms of respiratory tract occur, consider this uncommon disease – multiple myeloma with lung involvement.

### REFERENCES

1. *Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB.* Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007; 100(10): 635-40.
2. *Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezger O,* et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23(9): 1545-56.
3. *Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A,* et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(1): 21-33.
4. *Phekoo KJ, Scheys SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D,* et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol* 2004; 127(3): 299-304.
5. *Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ.* Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-49.
6. *Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O,* Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: Stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the Clinic *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3): 225-30.
7. *Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H,* et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
8. *Alexion C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B,* et al. Extramedullary plasmacytoma: tumour-occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999; 85(11): 2305-14.
9. *Haubitz M, Peest D.* Myeloma-new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(3): 582-90.
10. *Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J,* et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(2): 785-9.
11. *Chejfec G, Natavelli J, Gould VE.* "Myeloma lung"-a previously unreported complication of multiple myeloma. *Hum Pathol* 1983; 14(6): 558-61.
12. *Marisanljevic D, Markovic O, Cemerik-Martinovic V, Ponomarev D.* Plasmacytoma of the lung: an indolent disease resistant to conventional myeloma treatment: report of a case. *Med Oncol* 2005; 22(2): 207-10.
13. *Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R,* et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23(2): 215-24.
14. *Wong PW, Stefanec T, Brown K, White DA.* Role of fine-needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2002; 121(2): 527-32.
15. *Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD Jr,* et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9): 1121-8.
16. *Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D.* Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004; 125(4): 1546-55.
17. *Maachi M, Fellahi S, Diop ME, Francois T, Capeau J, Bastard JP.* Pleural effusion as a first sign of Ig D lambda multiple myeloma. *Ann Med Interne (Paris)* 2003; 154(1): 70-2. (French)

Received on April 12, 2012.

Revised on July 26, 2012.

Accepted on November 20, 2012.



## Kidney failure as an unusual initial presentation of biclonal gammopathy (IgD multiple myeloma associated with light chain disease) – A case report

Biklonalna gamapatija (IgD mijelom i bolest lakih lanaca) inicijalno ispoljena bubrežnom insuficijencijom

Violeta Rabrenović\*<sup>†</sup>, Zoran Mijušković<sup>†‡</sup>, Slobodan Marjanović<sup>†§</sup>, Milorad Rabrenović<sup>||</sup>, Dragan Jovanović\*<sup>†</sup>, Svetlana Antić\*, Ljiljana Ignjatović\*, Milica Petrović\*, Dejan Pilčević\*<sup>†</sup>

\*Clinic of Nephrology, <sup>†</sup>Institute of Medical Biochemistry, <sup>§</sup>Clinic of Hematology, <sup>||</sup>Center of Hyperbaric Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; <sup>‡</sup>Medical Faculty of the Military Medical Academy, University of Defense, Belgrade, Serbia

### Abstract

**Introduction.** Immunoglobulin D (IgD) myeloma is a rare disease, about 2% of all myelomas, even rarer when accompanied with another multiple myeloma in biclonal gammopathy. We presented a case of biclonal gammopathy – associated manifestation of IgD myeloma and light chain disease in a patient who initially had renal failure. **Case report.** 37-year-old male approximately one month before hospitalization began to feel malaise and fatigue along with decreased urination. Laboratory analysis revealed azotemia. A dialysis catheter was placed and hemodialysis started. The patient was then admitted to our hospital for further tests and during admission, objective examination revealed pronounced pale-ness with hepatosplenomegaly and hypertension (170/95 mmHg). Laboratory analysis showed erythrocyte sedimentation rate 122 mm/h, expressed anemic syndrome (Hb 71 g/L) and renal failure dialysis rank: creatinine 1,408  $\mu$ mol/L, urea 31.7 mmol/L. There was two M components in serum protein electrophoresis: IgD lambda and free light chain lambda. Proteinuria was nephrotic rank (5.4 g/24 h), whose electrophoresis revealed 2 M components – massive in  $\alpha$  2

fraction of 71%; 7% in the discrete  $\alpha$  1 fraction, beta 2M /serum 110 mg / L, in urine 1.8 mg/L – extremely high; IgL kappa / lambda index 1 : 13 (reference value ratio 2 : 1). The findings pointed to double myeloma disease: IgD myeloma and Bence Jones lambda myeloma. Bone biopsy confirmed IgD myeloma lambda 100% infiltration medulla predominantly plasmablasts. The treatment continued with hemodialysis 3 times *per* week with chemotherapy protocol bortezomib, doxorubicin, dexamethasone. After 4 cycles of chemotherapy, there was a decrease of IgD,  $\lambda$  – light chains, reduction in proteinuria (1.03 g/24 h), so hemodialysis was reduced to once per week. Six months after treatment initiation the patient underwent autologous bone marrow transplantation. In a 2-year follow-up period double myeloma disease showed complete remission. **Conclusion.** The presented rare form of double myeloma disease with initial renal insufficiency underscores the importance of careful observation and teamwork that can alter the course of this serious disease.

**Key words:** kidney failure, acute; multiple myeloma; diagnosis, differential; biopsy; histological techniques.

### Apstrakt

**Uvod.** Imunoglobulin D (IgD) mijelom veoma je retko obo-ljenje jer čini oko 2% multiplih mijeloma, a još ređe se opisuje njegova udružena pojava sa drugim mijelomom u okviru bi-klonalne gamapatije. Prikazan je bolesnik sa IgD mijelomom i bolešću lakih lanaca koje su se inicijalno manifestovale bubrežnom insuficijencijom. **Prikaz bolesnika.** Kod muškarca, starog 37 godina, mesec dana pre hospitalizacije javili su se malaksalost, zamaranje i smanjeno mokrenje. U laboratorijskim analizama zapažena je azotemija, pa je plasiran dijalizni kateter i započeto je sa hemodijalizama. Nakon toga hospitalizovan je radi daljeg ispitivanja.

Pri prijemu u objektivnom pregledu zapaženo je izraženo bledilo uz hepatosplenomegaliju i arterijsku hipertenziju (170/95 mmHg). U laboratorijskim analizama sedimentacija je bila ubrzana – 122 mm/h, bio je izražen anemijski sindrom (Hb 71 g/L), i bubrežna insuficijencija dijaliznog ranga: kreatinin 1 408  $\mu$ mol/L, ureja 31,7 mmol/L. U elektroforezi proteina u serumu zapažene su dve M komponente – IgD lambda i slobodni laki lanci lambda tipa. Registrovana je proteinurija nefrotskog ranga (5,4 g/24 h), a elektroforezom proteina u urinu zapažene su 2 M komponente – masivna u  $\beta$ 2 frakciji (71%); diskretna (7%) u  $\alpha$ 1 frakciji; beta 2M u serumu 110 mg/L, a u urinu 1,8 mg/L –

**Correspondence to:** Violeta Rabrenović, Clinic of Nephrology, Military Medical Academy, Crnotravska 17, 11 000 Belgrade, Serbia.  
E-mail: [violettarab@gmail.com](mailto:violettarab@gmail.com)



izuzetno povišeni; IgL kapa/lambda indeks 1:13 (normalna vrednost odnosa 2:1). Nalaz je ukazivao na dvostruku mijelomsku bolest: IgD mijelom i Bence Jones lambda mijelom. Učinjenom biopsijom kosti dokazan je IgD mijelom lambda – 100% infiltracija medule, pretežno plazmoblastima. Nastavljeno je lečenje hemodijalizama tri puta nedeljno uz hemiote-rapiju po protokolu: bortezomib, doksorubicin, deksametazon. Nakon četiri ciklusa hemioterapije došlo je do smanjenja koncentracije IgD, lakih lanaca te smanjenja proteinurije (1,03 g/24 h). Broj hemodijaliza je takođe smanjen na jednu nedeljno. Nakon šest meseci od započinjanja lečenja učinjena je

autologna transplantacija matičnih ćelija koštane srži. U periodu praćenja od dve godine kod prikazanog bolesnika osnovna bolest bila je u remisiji. **Zaključak.** Prikazana retka dvo-struka mijelomska bolest koja se ispoljila inicijalno bubrež-nom insuficijencijom, ističe značaj pažljivog ispitivanja i tim-skog rada kojim se može izmeniti tok ovog ozbiljnog oboljenja.

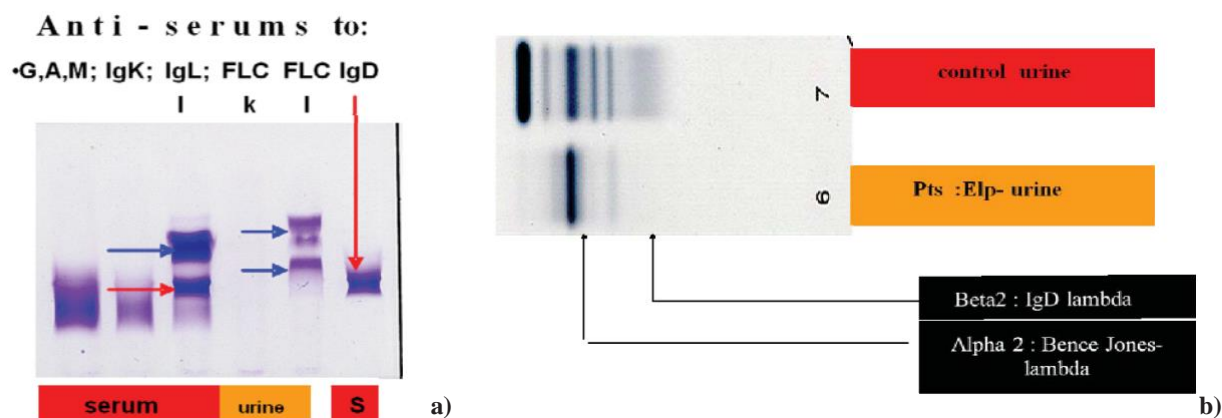
#### Ključne reci:

**bubreg, akutna insuficijencija; multipli mijelom; dijagnoza, diferencijalna; biopsija; histološke tehnike.**

## Introduction

Multiple myeloma is a plasma-proliferative disease characterized by uncontrolled proliferation of a pathologic plasma cell clone, and its incidence is about 10% of all malignancies<sup>1</sup>. Tissue damage in multiple myeloma are complex, but essentially is the immunobiological activity of monoclonal immunoglobulin (Ig). Every abnormal clone of plasma cells normally secretes one monoclonal immunoglobulin, which indicates the type of myeloma (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE-kappa and lambda). Joint appearance of two malignant clones, named biclonal gammopathy, is as rare as about 1%<sup>2</sup>. One of the rarest multiple myelomas is IgD myeloma (2%), so its appearance in biclonal gammopathy is also extremely rare. IgD myeloma is often accompanied by complications such as the occurrence of renal failure, thus the treatment and survival of these patients is very uncertain<sup>3</sup>. We reported a patient with

azotemia, so a dialysis catheter was placed and hemodialysis started. The patient was then hospitalized for further tests and during admission objective examination, pronounced paleness with hepatosplenomegaly, and hypertension (170/95 mmHg) were noted. Laboratory analysis showed erythrocyte sedimentation rate 122 mm/h, expressed anemic syndrome (Hb 71g/L) and renal failure dialysis rank: creatinine 1,408 3mol /L, urea 31.7 mmol /L were presented. There was two M components in serum protein electrophoresis: IgD lambda and free light chain lambda. Proteinuria was nephrotic rank (5.4 g/24 h), whose electrophoresis revealed 2M components – massive in  $\beta$  2 fraction of 71%, and 7% in the discrete Y fraction, serum beta 2M 110 mg/L, in urine 1.8 mg/L – extremely high; IgL kappa / lambda index 1:13 (reference value ratio 2 : 1). The findings pointed to double myeloma disease: IgD myeloma and Bence Jones lambda myeloma (Figures 1a and b).



**Fig. 1 – Immunofixation (IF) of the serum and urine.**

1. IF in the serum shows homogenous fraction to immunoglobulin (IgD) and IgL lambda antibodies (red arrows). IF of the urine confirmed a fraction which belongs to IgD and a fraction of free light chain (FLC) lambda – possible dimmers or tetramers molecules (blue arrows); b) Urine protein electrophoresis confirmed the existence of 2 homogeneous fractions: IgD and FLC lambda. G,A,M – antibody to class Ig.; IgK – antibody on light chain Ig kappa type; IgL – antibody on light chain Ig lambda type; FLC-k – Free kapa; FLC-l – free lambda; S – serum.

IgD myeloma associated with light chain disease with the initial manifestation as renal failure.

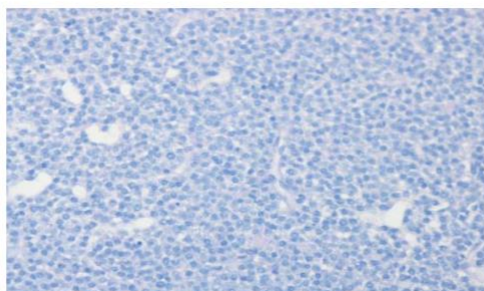
## Case report

Approximately one month before hospitalization, a 37-year-old male began to feel malaise and fatigue along with decreased urination. Laboratory analysis revealed

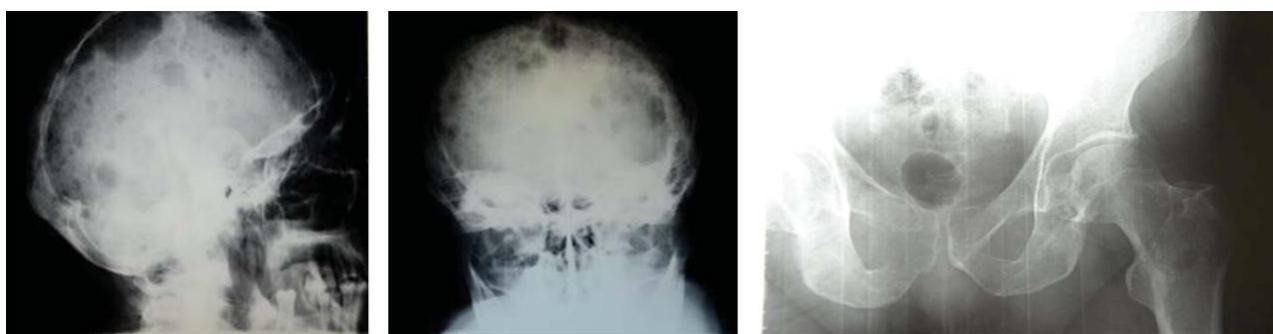
Bone biopsy proved myeloma IgD–lambda, 100% infiltration of the medulla mainly with plasmablasts, CD20-/CD3-/Kappa-/IgG-/IgA-/IgM-/CD138+ (Figure 2).

X-ray indicated osteolytic changes in craniograph and the pelvis (Figure 3).

The treatment continued with hemodialysis 3 times per week with the chemotherapy protocol: bortezomib, doxorubicin, dexamethasone. After 4 cycles of chemotherapy, a re-



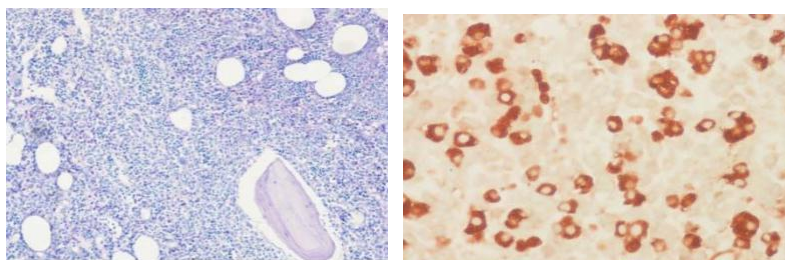
**Fig. 2 – Bone biopsy proved myeloma IgD-lambda: 100% infiltration of the medulla mainly with plasmablasts, CD20-/CD3-/Kappa-/IgG-/IgA-/IgM-/CD138+ [periodic acid schift (PAS), u 20].**



**Fig. 3 – X-ray indicated osteolytic changes in craniography and the pelvis.**

duction was noted in IgD from 52,888 mg/L, to 3,201 mg/L (ref. value 3–140 mg/L) free light chains from 23,900 mg/L to 4,740 mg/L (ref. value 5,7–26,3 mg/L) and reduction of proteinuria (1.03 g/24 h). Hemodialysis was reduced to once *per* week.

Repeated bone biopsy 5 months after the treatment, showed infiltration of mature plasma cell immunophenotype lambda light chains 40%. Immunophenotype plasma cells: CD138 + / CD20- / CD3- / kappa- / lambda + / cyclin D1 + (Figure 4).



**Fig. 4 – Repeated bone biopsy 5 months after the treatment showed infiltration of mature plasma cell immunophenotype lambda light chains 40%. Immunophenotype plasma cells : CD138 + / CD20- / CD3- / Kappa- / Lambda + / Cyclin D1 + [periodic acid schift (PAS), u 40].**

Six months after initiation of the treatment the patient underwent autologous bone marrow transplantation. In a 2-year follow-up period double myeloma disease showed complete remission.

#### Discussion

Biclonal gammopathy in which the occurrence of IgD myeloma is associated with other myeloma such as in this case of light chain disease is very rare, occurring in about 4%

of biclonal gammopathies<sup>3</sup>. However, the very appearance of IgD myeloma is rare which is confirmed by many authors<sup>1–3</sup>. Among them is an interesting study by Kyle et al.<sup>4</sup> who examined 1,027 patients with multiple myeloma and found IgD myeloma with the incidence of 1%<sup>4</sup>. IgD myeloma has an extremely unfavorable course and serious complications, with median survival of about 12 months<sup>3, 5, 6</sup>.

In the presented patient there was a combined occurrence of IgD myeloma and Light Chain disease, where the

initial manifestation was oliguria with a consequent azotemia of dialysis rank and anemic syndrome. Describing a group of 16 patients with IgD myeloma, Lin et al.<sup>5</sup> observed that renal failure occurs in about 75% of cases. Among other complications, the most common are related to the gastrointestinal tract (38%), bone pain (56%), and loss of body weight (25%).

Renal failure in multiple myeloma can be acute or chronic which is much more frequent. Changes in tubules are dominant while glomeruli and interstium are affected to a

lesser extent<sup>7</sup>. Renal impairment in multiple myeloma occurs due to different mechanisms – tubule damage caused by immunobiological activity of malignant clones and deposition of immunoglobulin light chains with obstruction of tubules and the consequent development of tubulointerstitial nephritis. The development of renal lesion is effected by hyperviscosity, infection, hypercalcemia, hyperuricemia, medication and many other factors.

Therefore, patients with multiple myeloma and renal failure have many reasons for unfavorable course of treatment and shorter survival<sup>8,9</sup>. The cases such as the one described by Tharp et al.<sup>10</sup> of a patient with IgD myeloma survival longer than 9 years are rare. They concluded that the survival of IgD kappa myeloma is somewhat better compared to the lambda type.

In patients with acute renal failure (which is more often the case with Light Chain disease as in the presented patient) the favorable results are achieved by removing the light chains either by therapeutic plasma exchange or hemodiafiltration along with chemotherapy application protocol<sup>11</sup>.

According to Hutchison et al.<sup>12</sup> the high cut-off hemodialysis is the method of reducing the influence of the concentration of light chains and contributes to recovery of renal function. In recent years, modern protocols and new drugs (thalidomide, bortezomib) significantly improve survival, both through use in treatment as well as induction agents in bone marrow stem cell transplantation<sup>13,14</sup>.

## REFERENCES

1. *Rajkumar VS*. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88(3): 226-35.
2. *Mabto M, Balakerishnan P, Koner BC, Lali P, Mishra TK, Saxena A*. Rare case of bclonal gammopathy. *Int J Case Rep Images* 2011; 2 : 11-4.
3. *Sinclair D*. IgD myeloma: clinical, biological and laboratory features. *Clin Lab* 2002; 48(11): 617-22.
4. *Kyle RA, Morie A, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al*. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(1): 21-33.
5. *Lin TL, Shib LY, Dunn P, Wang PN, Wu JH, Kao MC*. Immunoglobulin D multiple myeloma. *Chang Gung Med J* 2000; 23(8): 451-7.
6. *Chang H, Chou W, Lee S, Huang J, Hung Y*. Myelomatous pleural effusion in a patient with plasmablastic myeloma: a case report. *Diagn Cytopathol* 2009; 37(3): 205-7.
7. *Batuman V*. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012; 19(5): 282-6.
8. *Duvic C, Sarret D, de Revel T, Hérody M, Didelot F, Labaye J, et al*. IgD myeloma manifesting as acute renal insufficiency. *Rev Med Interne* 2000; 21(9): 799-803.
9. *Leung N, Rajkumar SV*. Renal manifestations of plasma cell disorders. *Am J Kid Dis* 2007; 50(1): 155-65.
10. *Tharp AM, Woodruff RD, Shibabi ZK*. IgD-kappa myeloma: an unusual case. *Ann Clin Lab Sci* 2003; 33(1): 97-100.
11. *Hasegawa M, Kondo F, Yamamoto K, Murakami K, Tomita M, Nabeshima K, et al*. Evaluation of blood purification and bortezomib plus dexamethasone therapy for the treatment of acute renal failure due to myeloma cast nephropathy. *Ther Apher Dial* 2010; 14(5): 451-6.
12. *Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, et al*. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10): 3823-8.
13. *Pisani F, Petrucci MT, Giannarelli D, Bongarzoni V, Montanaro M, de Stefano V, et al*. IgD multiple myeloma: a descriptive report of 17 cases: survival and response to therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 17.
14. *Maisnar V, Hájek R, Šjúdla V, Gregora E, Büchler T, Tichý M, et al*. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation changes prognosis of IgD multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 41(1): 51-4.
15. *Kim MK, Sub C, Lee DH, Min CK, Kim SJ, Kim K, et al*. Immunoglobulin D multiple myeloma: response to therapy, survival, and prognostic factors in 75 patients. *Ann Oncol* 2011; 22(2): 411-6.

Received on February 10, 2014.

Revised on February 25, 2014.

Accepted on February 26, 2014.

*Rabrenović V, et al. Vojnosanit Pregl* 2015; 72(2): 196–199.

