



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: 146
Број слика: 6 графикона; 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 (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 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 серумског креатинина може бити прихватљиво у недостатку наведеног реагенса. Одређивање уринарног КИМ-1 не препоручујемо у раној детекцији КН. 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- с. Нади Ковчић и с. Јелени Петровић, особљу Лабораторије за експерименталну и клиничку имунологију ВМА, као и мр Татјани Ђурашиновић и 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 му били подршка кад 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, 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	17
3.1 Стратификација ризика	17
3.2. Фактори ризика за настанак контрастне нефропатије	17
3.2.1 Преегзистенцијална хронична бубрежна инсуфицијенција.....	20
3.2.2 Дијабетес мелитус	20
3.2.3 Старија животна доб.....	20
3.2.4 Нефротоксични медикаменти.....	20
3.2.5 Остали фактори ризика.....	21
3.3 Контрастна средства.....	21
3.3.1 Историјат контрастних средстава.....	21
3.3.2 Тип и фармакокинетичка својства контрастних средстава.....	22
3.3.3 Волумен контрастног средства	24
3.3.4 Начин примене контрастног средства.....	25
3.3.5 Нејединизована контрастна средства.....	25
3.3.5.1 Гадолинијумски контрастни агенси.....	25
3.3.5.2 Угљен диоксид	25
4. ПРОФИЛАКСА КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ	26
4.1 Волумна експанзија	26
4.1.1. Изотони физиолошки раствор	26
4.1.2. Натријум бикарбонат	28
4.2. Антиоксиданси	29
4.2.1. N – Acetyl Cysteine	29

4.2.2. Витамин Ц (Аскорбинска киселина)	31
4.3. Статини	31
4.4. Вазодилататори	32
4.4.1. Допамин/Фенолдопам	32
4.4.2. Теофилин	32
4.4.3. Ангиотензин конвертујући ензим инхибитори (<i>ACE-i</i>)/ Ангиотензин 2 блокатори (<i>ARB</i>)	33
4.4.4. Калцијумски антагонисти/остали агенси	33
4.5. Обустављање нефротоксичних медикамената	34
4.6. Екстракорпорално уклањање контраста	34
4.6.1. Профилактичке хемодијализе	34
4.6.2. Хемофилтрација	34
4.6.3. Пацијенти на хемодијализи	35
5. ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ КОНТРАСТНЕ НЕФРОПАТИЈЕ	35
5.1. <i>KDIGO</i> препоруке	36
5.2. <i>ERBP</i> препоруке	37
6. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	38
6.1. Хипотезе истраживања	38
6.2. Циљеви истраживања	38
6.3. Врста студије и популација која се истражује	38
6.4. Испитаници	39
6.5. Дефинисање контрастне нефропатије	39
6.6. Материјал и методе	39
6.7. Варијабле које су мерене у студији	40
6.8. Статистичка обрада података	43
7. РЕЗУЛТАТИ	44
7.1. Демографске карактеристике пацијената	44
7.2. Карактеристике пацијената у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције	45
7.3. Карактеристике пацијената у односу на контрастну нефропатију	57
7.4. Повезаност између маркера раног оштећења бубрега постконтрастно	66
7.5. Предиктори појаве контрастне нефропатије	68
8. ДИСКУСИЈА	73
8.1. Клиничке и демографске карактеристике испитиваних пацијената	73
8.2. Карактеристике пацијената са контрастном нефропатијом	75
9. ЗАКЉУЧЦИ	91
10. ПРЕПОРУКЕ.....	92
11. ЛИТЕРАТУРА.....	93
12. БИОГРАФИЈА	130
13. БИБЛИОГРАФИЈА.....	131
14. ПРИЛОЗИ.....	139

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 а 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 студије које 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-a u 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 неолигурични, 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 иоталамата није 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 са налазе у литератури најчешће засноване на релативном (25–100%) или апсолутном (0,3–1,0 *mg/dl*) порасту истога 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 истога 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 КИ АБИ може бити значајно различито евидентирана, тако да су *Weisbord u 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, рангирали 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 рефлексја 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, квантифабилност, 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 многостимулирају њихову употребу те се поставља питање оправданости њихове рутинске примене, односно потребе за дефинисањем ризичних групација пацијената у којима би постојала реална индикација за њихову примену (72,73).

1.3.2. Цистатин Ц

Овај нискомолекуларни протеин молекуларне тежине 13-kDa најпре је изолован из цереброспиналне течности здравих пацијената (када је иницијално назван *y trace* због 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, Л и 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 ЛФ, односно може указати на редуковано преузимање од оштећених проксималних тубула (81). Концентрација серумског цистатина Ц (сЦисЦ) индивидуално зависи од ЛФ, те је њихова корелација евидентна чак и када се не детектују промене у с-креатинину (нпр. код ЛФ 60–90 ml/min/1.73m²) (82). С обзиром да се ЦисЦ и албумин реапсорбују мегалин-посредованом ендцитозом у проксималним тубулима, присуство албуминурије може компетитивно 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, реума фактора, 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 (*u*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 enhanced nephelometric immunoassay*), при чему обе имају интра- и интер- есеј варијабилност (88,89). Актуелно се за мерење *u*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 преегзистенцијалном ХБИ (ЈГФ<60 ml/min/1,73m²) 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 КИ АБИ 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 уЦисЦ 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 порасти 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 металопротеиназе 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 предоминантно 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 ексцесивне и усходне експресије на апикалној мембрани проксималних тубула уз 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 и сар.* 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 медикамената (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 КИ АБИ (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 слабо оксигенизована 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 хипоперфузију 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 реасорпцијом 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 редукација протока се преодминантно рефлектује у регији кортекса, јер се свега 10 % реналног крвног протока одвија у медуларном сегменту.

Резултати публикованих студија указују на снижење парцијалног 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. Реасорпција натријума у дисталним тубулима се повећава са осмотским оптерећењем и појачаним ослобађањем ендотелина а што доводи до повећаног утрошка 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 Е₂. 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 μm , а што је слично дијаметру еритроцита, при чему након примене КС *Iodixanol-a* долази до редукације 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-a* 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 дезмозома, 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 ањона и азотног оксида доводи до настанка још потентнијег оксиданса- пероксинитрит ањона (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 u cap.* који су евидентирали нижу стопу КИ АБИ код пацијената са дефицитом *mannose-binding lectin*-а, указали су и на значај лектинске активације комплемента у настанку ендотелне дисфункције током исхемијско-реперфузног 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 профилактских 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 КИ АБИ, 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 КИ АБИ. Евидентно је да не постоји консензус у питању субстратификације ризика код пацијената са ЈГФ $30-60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ 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 КИ, 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 КИ АБИ (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 u cap.* 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 КИ АБИ као пораст с-креатинина од 1 mg/dl ($88,4 \mu\text{mol/L}$) 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 u cap.* 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 КИ АБИ (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 ²	4 поена 2 поена за 40–60 mL/min/1,73m ² 4 поена за 20–40mL/min/1,73m ² 6 поена за < 20mL/min/1,73m ²

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 (New York Heart Association класа III/IV и/или историја плућног едема); Анемија (базални хематокрит <39% за мушкарце и <36% за жене).

Преузето из 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(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/1,73m² 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 КИ АБИ с обзиром да је стратификација ризика базирана преодминантно на базалној вредности с-креатинина. *Rihal u cap.* 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 $> 3 \text{ mg/dl}$ 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 $2,0 \text{ mg/dl}$ која је примила контрастни медијум је развила КН (145). У студији са 439 пацијената са с-креатинином $\geq 1,8 \text{ mg/dl}$, учесталост КИ АБИ је била 37% уз настанак Д-АБИ од 7,1% (146).

3.2.2. Дијабетес мелитус

Независни фактор ризика за настанак КИ АБИ 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 еквивалентним 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 Хенлејево петље повећава ризик од настанка КИ АБИ 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 истог 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 КИ АБИ. 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 КИ АБИ (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 новије студије не 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 ЈГФ) 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) - $900\text{-}2,000 \text{ mOsm/kg}$, нискоосмоларна контрастна средства (НОКС) – $600\text{-}800 \text{ mOsm/kg}$ и изоосмоларна контрастна средства (ИОКС) - 290 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 *diatrizoiat* (*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 *diatrizoiat* 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 администраирања 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 осмолаланношћу која је 2-3 пута већу у односу на физиолошку, као што су *Ioheksol* (*Omnipaque*®, *GE, Amersham, UK*), *Iopromid* (*Ultravist*®, *Bayer Healthcare, 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 са идентичном осмолаланношћу са крвним серумом- најпре *Iotrolan* (*Isovist*®, *Bayer Healthcare, 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 јонских КС

Осмолалност	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 (Hypaque)	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 контролираних студија (РКС) објављених пре 1992.г., закључено је да постоји значајна редукција 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 је највећи 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 инцидента КН је била значајно нижа након примене *Iodixanol-a* него код примене НОКС (171). Систематском анализом, *Solomon u cap.* су потврдили најнижи ризик од настанка КИ АБИ приликом примене овог КС (172). Након што је *CIN Consensus Working Panel* подржао став о највећем безбедоносном профилу *Iodixanol-a* 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-a* у односу на НОКС (*Iopamidol, Iohexol, Iopromid*) (174). Међутим, *Morcoc 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). 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 редукције главних реналних и КВ нежељених ефеката-тзв. *MARCE* (0.69% апсолутна, односно 9,32% релативна редукција 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 (30 ml) примењеног КС може изазвати нежељене ефекте на бубрежну функцију код високоризичних пацијената (181). *Cigarroa u cap.* на основу резултата своје студије сугеришу да примена КС приликом ПКИ у волумену већем од максимално прихватљиве безбедне количине процењене једначином – $5(ml) \times TT(kg) / c\text{-креатинин} (mg/dl)$ значајно предвиђа развој КИ АБИ која захтева дијализно лечење (182). Ови налази су ретроспективно потврђени у већој студији *Freeman u 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 u 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, а посебно 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 узрапредовалу 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. Инциденца 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 $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (199) .

3.3.5.2. Угљен диоксид

Угљен диоксид (CO_2) је не-нефротоксични контрастни агенс који може заменити једна КС у већини ангиографских процедура. Класичан став је да CO_2 не треба бити коришћен у артеријама изнад дијафрагме да би се превенирао 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, 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, праћена 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 ЈГФ $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (177). Бројне студије су показале ефикасност и преимућство примене изотоног ФР у циљу превенције КИ АБИ. *Mueller u sar.* 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 250 *ml* 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 КИ АБИ 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 интригантна је да је инциденца КИ АБИ 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 (150 ml/h) на редукцију појаве КИ АБИ, 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 КИ АБИ (219). Концепт форсиране диурезе у циљу снижења стопе КН код пацијената са ХБИ је довео до развоја тзв. *RenalGuard® 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 *REMEDIAL II (Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration II Trial)* студији која је обухватила 270 пацијената са знапредовалом 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 Contrast-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 редукцију 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 ≥ 30 ml/min/1,73m² (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, КТ ангиографија или тзв. *TIPS* процедура) у којој је компариран ефекат примене парентералног натријум бикарбоната (154 mEq/L у 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 КИ АБИ у групи са бикарбонатима (3,3 % vs. 3,7 %) (229).

Супротно, *Maioli*, као и *Brar ca 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 КИ АБИ 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. На експерименталним 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., *Teipel u cap.* објавили су прву студију са испитивањем примене *NAC* у превенцији КИ АБИ 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 $2 \times 600 \text{ mg}$ орално током 2 дана, са одпочињањем примене дан уочи процедуре. КИ АБИ (пораст 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 u cap.* 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 u cap.* 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 КИ АБИ, 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 u cap.* 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 u cap.* 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 u cap.* 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 КИ АБИ (286). Комбинована примена *NAC* са бикарбонатима се показала као корисна у превентиви КИ АБИ што је потврђено у 7 студија објављеним 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 u cap.* није показало преимућство комбиноване примене ова два профилактичка протокола (291).

Штавише, студија *Weisbord-a u cap.* 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 анаималним моделима (293,294). У складу са тим је спроведена велика двоструко слепа РКС која је обухватила 231 пацијента а 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 КИ АБИ приликом коронарографије и показала бенефит примене истога (295). Мета анализа 9 РКС указује на бенефит на редукују 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 бенефит 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%; $p \frac{1}{4} 0.003$) као и снижење стопе морталитета током 30 дана, потребу за дијализом, АИМ, цереброваскуларни инсулт, развој перзистентне ХБИ (3,6% vs. 7,9%, $p \frac{1}{4} 0,036$) као и позитиван тренд редукује морталитета због АИМ током 6 месеци (3,6% vs. 7,2%, $p \frac{1}{4} 0.07$) (303). Сличне бенефите 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 ($JGF \leq 60ml/min/1,73m^2$ или с-креатинин $>1.1 mg/dL$)

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 редукције 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 КИ АБИ, 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 ваодилаторног 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*) / Ангиотензин 2 блокатори (*ARB*)

ACE-i су доказани у превенцији и лечењу срчане слабости, хипертензије и дијабетесне нефропатије. Бенефит очувања ЛГФ је посредован делимично редуkcијом 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 ЛГФ 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 *мисопростолом*, 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, Л-аргинином, као и антагонистима ендотелина, при чему су поједине указале и на погоршање ЛГФ приликом њихове примене (343-350).

Putzi и сар. су у мета-анализи 4 рандомизоване студије (698 пацијената) публикованој 2017.г. указали и на позитиван профилактички клинички ефекат примене фуросемида на редуkcију 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 елективних процедура, потребно је по могућству обуставити све нефротоксичне агенсе пре примене КС. Посебно неки лекови, 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 лекова 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 КИ АБИ (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 испитаника чак 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 волумен ова 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 другу у 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 3,0-4,0 *mg/dl*, ЈГФ 15-20 *ml/min/1.73 m²*) (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 фармакокономска 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 профилактичких 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 *НАС* (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 *НАС* са ФР је супериорнија у односу на изоловану примену ФР (сам или са плацебом) када се користе НОКС (умерен ниво доказа).
 - примена ниских доза *НАС* (≤ 1200 мг/дневно) са ФР је супериорна у односу на и.в. примену ФР (сам или са плацебом) (низак ниво доказа).
 - примена статина уз *НАС* и ФР (или бикарбонат) је супериорнија у односу на примену *НАС* 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 редукцију 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 ука-

зују 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 свде 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 КИ АБИ као и друге могуће узроке АБИ. (без нивоа препоруке)

4.2.1: Проценити ризик настанка КИ АБИ, 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 КИ АБИ. (без нивоа препоруке)

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

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

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

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

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

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

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

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

Преузето из *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. 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 КИ АБИ 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 *НАС* искључиво код пацијената код којих се спроводи и волумна експанзија (2Д). Не препоручујемо употребу оралног *НАС* 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 КИ АБИ
- *иКИМ 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 КИ АБИ
- Одредити ниво *КИМ-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 ЛГФ пре и након коронарне ангиографије
- Испитати утицај примене контрастног снимања на степен ЛГФ
- Испитати утицај контрастног снимања на параметре тубулске функције
- Испитати утицај контрастног снимања на маркере инфламације и волумног статуса
- Корелирати утицај примене различитих 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 академиј (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 (*Iohexsol*, *Iopromid*) контрастним агенсима (волумен контраста до 350 ml; ранг 100-350 ml) 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 (*CKD-EPI* формула):

1. група - пацијенти са ХБИ 1. стадијума: ЈГФ 90-100 ml/min/1,73m² и/или микроалбуминуријом, вредност *UACR* између 30 и 300 mg/g.
2. група - пацијенти са ХБИ 2. стадијума: ЈГФ 60-90 ml/min/1,73m² и/или макроалбуминуријом вредност *UACR* већа од 300 mg/g.
3. група - пацијенти са ХБИ 3. стадијума: ЈГФ 30-60 ml/min/1,73m² 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 μmol/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 *CKD-EPI* 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 ≥30ml/min/1.73m² и <100ml/min/1,73m²; 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 <30 ml/min/1,73m², 2) ЈГФ >100 ml/min/1,73m², 3) лоше регулисана артеријска хипертензија уз неопходност корекције терапије, 4) трудноћа, 5) малигна болест осим парапротеинемике, 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 1000 ml.
2. Изотони физиолошки раствор -0,9% *NaCl* а 500ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000 ml уз *N-Acetyl cysteine* 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 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.

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 *CKD-EPI* 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 *uKIM-1* и однос *uKIM-1*/уринарни креатинин) и цистатина Ц (концентрација уринарног ЦиЦ и однос уЦиЦ/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 хелијски 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 хексокиназе на 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 се-румског 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^2

Одређивање Цистатина Ц: узорци венске крви су сакупљани у вакутајнерима (БД) без адитива, центрифугирани на 3500 рпм, (≈ 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 (*BN II Dade Behring*). Мерни опсег износи од 0,05-10,47 *pg/ml*. Идентична метода одређивања је коришћена и за анализу у Циц. Метода је базирана на реакцији аглутинације полистиренских честица у узорку са зечјим антителима на хумани цистатин 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°Целс. *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° *Cels* 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* 30-300 *mg/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 *Dade Behring (Marburg, Germany)*, при чему је референтни опсег 0,00-0,200 *mg/L*.

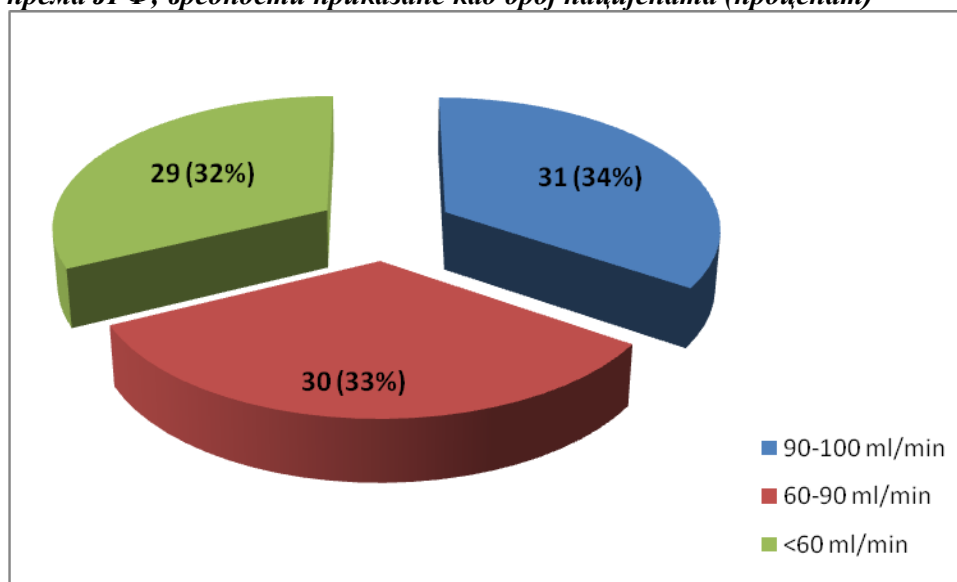
6.8. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Комплетна статистичка анализа података је урађена у статистичком компјутерском програму, *PASW Statistics*, 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/1,73m² (први степен бубрежне инсуфицијенције), друга група су били пацијенти са вредношћу ЈГФ између 60 и 90 ml/min/1,73m² (други степен бубрежне инсуфицијенције) док је трећа група пацијената имала ЈГФ између 30 и 60 ml/min/1,73m² (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 ± 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 анализираних 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	
BMI (kg/m^2)	26,59 ± 3,71	27,17 ± 3,39	26,54 ± 3,23	p = 0,740*
BMI (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**
Хиперлипотеинемичност: 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; BMI- 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-	5,06 (1,16-	p = 0,357*

		8,07)	11,61)	
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 и 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 72,9 pg/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)

BNP (pg/ml)	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 постконтрасно 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 постконтрастно, 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 пацијената са трећим степеном дошло до скока базалне вредности овог маркера која је била у референтним границама постконтрастно 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 постконтрастно 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 (интерквартални 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. 0,040 mg/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 0,3 mg/l, док је постконтрасно једино код треће групе за-

бележен 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. Пацијенати су базално имали вредност овог маркера већу од 17700 mg/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 (ng/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- 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 (интерквартални 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±79,75 ml, при чему је просечно највиша количина аплицирана у групи са 1. степеном ХБИ (153,23±87,49 ml) а најнижа у групи са 2. степеном ХБИ (131,62±71,29 ml) али није евидентирана значајна разлика између анализираних подгрупа (Табела 24). Максимално примењена количина КС од 350ml је аплицирана код укупно 3 пацијента (по један у сваком стадијуму ХБИ). Компарацијом примењених профилактичких 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 *Iopromid* смо објединили у једну групу), иако су НОКС примењена код изражено већег броја пацијената, тачније код њих 80 (88,89%), није евидентира статистички значјна 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 (Ioheksol) 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 1000 ml, 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 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.

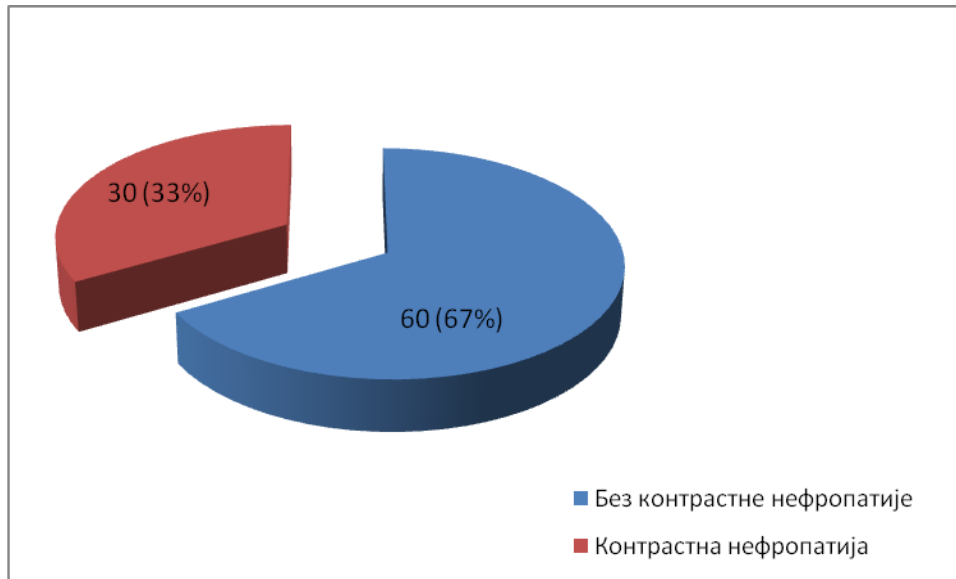
Табела бр. 25. Врста контрастног средства зависно од осмоларности у односу на базални степен бубрежне инсуфицијенције; вредности приказане као број пацијената (процент)

	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 (Ioheksol) 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)	р = 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 анализираних 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	p вредност
Не	40 (67)	20 (33)	p = 1,000*
Да	20 (67)	10 (33)	
Контрастна нефропатија / старост	Мушкарци	Жене	p вредност
Не	$66,03 \pm 8,36$	$67,95 \pm 7,99$	p = 0,067**
Да	$65,80 \pm 9,27$	$72,20 \pm 7,27$	
p 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 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	
ВМИ (kg/m^2)	26,86 \pm 3,73	26,59 \pm 2,76	p = 0,732*
ВМИ (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**
Хиперлиппротеинемиа: 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; ВМИ- 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 (интерквартални 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 mg/l, док је базално износио 1,31 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 mg/l повећао се код пацијената са КН (са 40 на 53%, односно 5 пацијената који су имали базално вредност *CRP* <5 mg/l постконтрастно су имали вредност *CRP* >5 mg/l), али није показана значајна разлика (McNemar test; p=0,453). У групи без КН 5 пацијента су прешла из групе са базалним *CRP* <5 mg/l у групу са постконтрастним *CRP* >5 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 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)

BNP (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 ± стандардна девијација

Hgb (g/l)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	138,35 ± 15,85	142,20 ± 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 ± 15,10	143,83 ± 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. Зна-

чајан порсат 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 $115 \mu\text{mol/l}$ (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 \pm стандардна девијација

Креатинин у серуму ($\mu\text{mol/l}$)	Контрастна нефропатија		p вредност
	Не	Да	
Базални	89,02 \pm 26,48	89,73 \pm 26,05	$p = 0,903^*$
Базални: $<115 / >115$	52 (87) / 8 (13)	24 (80) / 6 (20)	$p = 0,607^{**}$
Постконтрастни	87,72 \pm 24,76	99,37 \pm 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 анализиране 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 $0,95 \text{ mg/l}$ 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 $0,95 \text{ mg/l}$, 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 \pm 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

Цистатин Ц у урину постконтрастно 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. 0,030 mg/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 17700 mg/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)

<i>KIM-1</i> 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-1* - 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)

<i>KIM-1</i> /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

ЈГФ 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 ЈГФ постконтрастно у односу на базалне вредности, за разлику од групе која није развила КН.

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

ЈГФ (ml/min/1,73m ²)	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 /	18 (30) / 24 (40) / 18 (30)	8 (27) / 10 (33) / 12 (40)	p = 0,634**

други / трећи степен			
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 (интерквартални 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 = 0,25 9**

*- Mann-Whitney test; **- Chi-square test; **Тип контрастног средства:** 1- Omnipaq (Ioheksol) 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 1000 ml, 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 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 (Ioheksol) 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%).

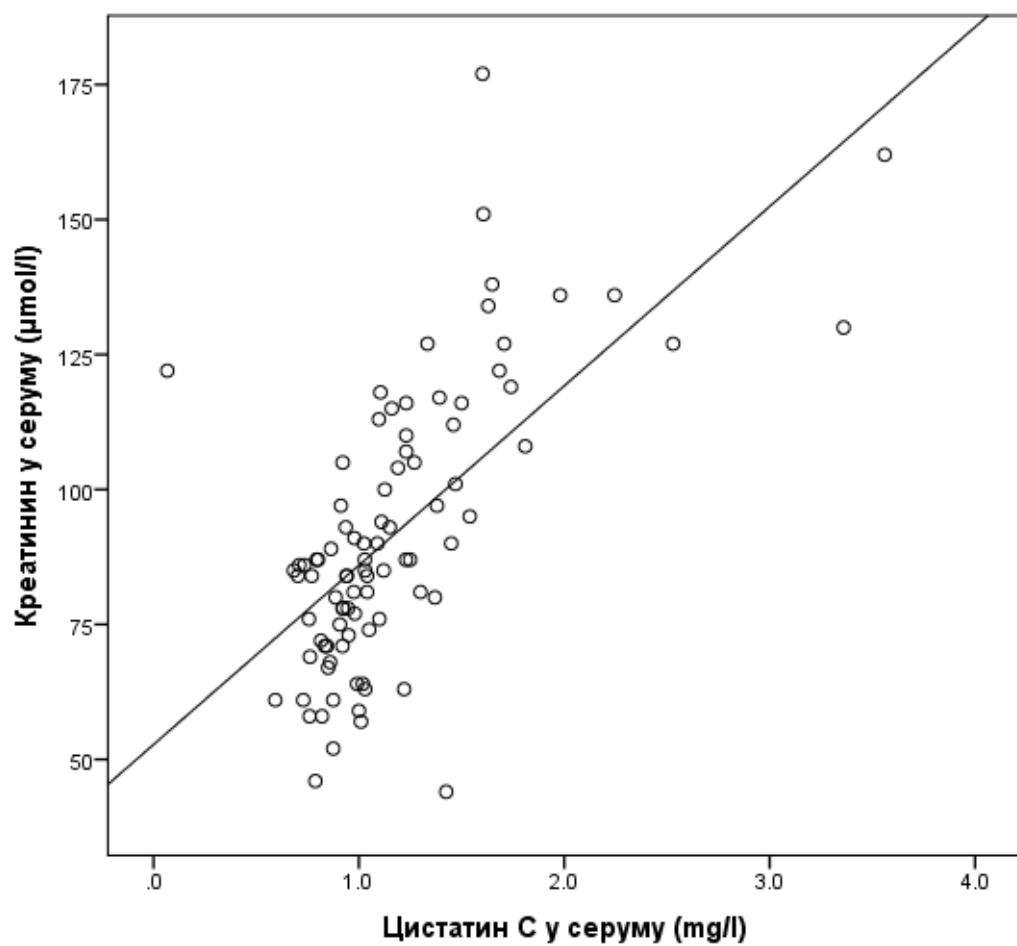
Међутим, компарацијом примењених протокола није евидентирана значајна разлика у односу на развој КН (Chi-square test; $p = 0,259$) (Табела 46).

7.4. Повезаност између маркера раног оштећења бубрега постконтрастно

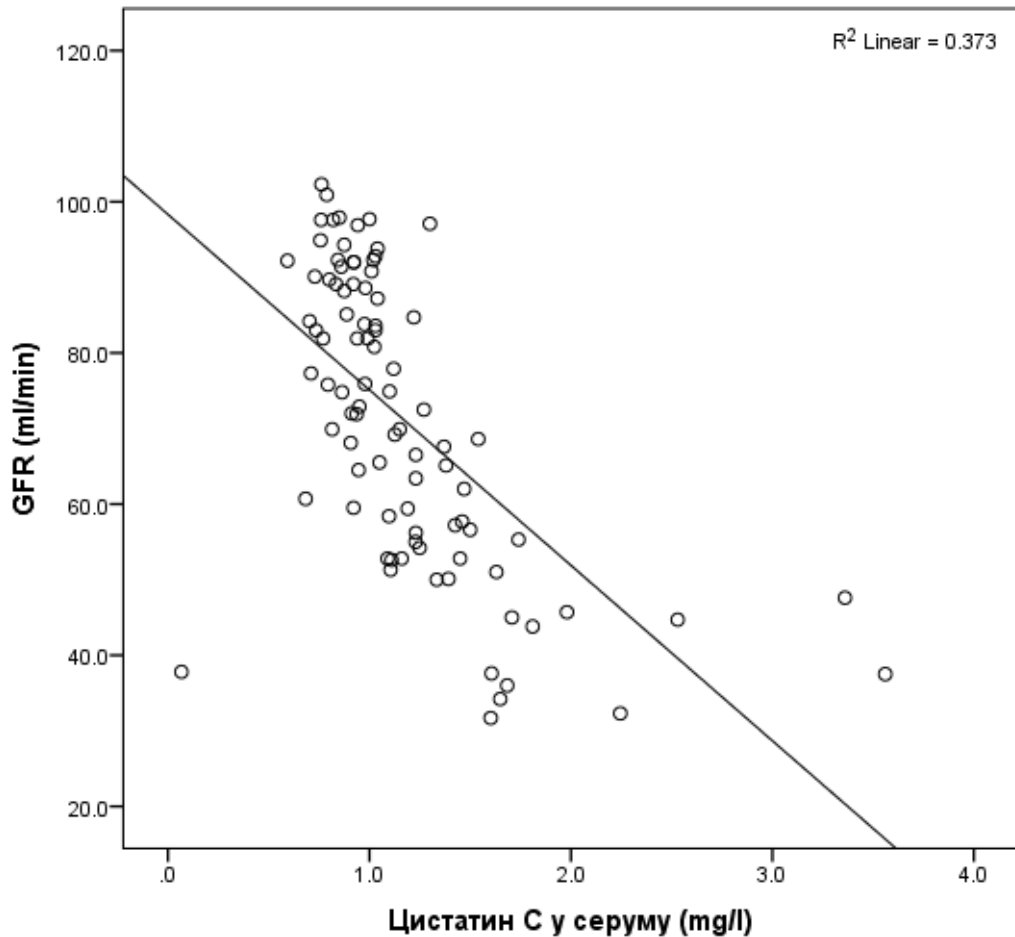
Цистатин Ц у серуму постконтрастно је у јакој позитивној корелацији са креатинином у серуму (**Графикон 4**), односно што је сЦиЦ постконтрастно виши, то је виши и с-креатинин (Pearson's $r = 0,646$; $p < 0,001$).

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) постконтратно



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 до резултата 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	p вредност
	Ехр. (В) (95% интервал поверења)	
Пол	1,000 (0,395-2,534)	p = 1,000
Старост	1,018 (0,966-1,074)	p = 0,503
Индекс телесне масе	0,977 (0,858-1,113)	p = 0,728
Дијабетес мелитус	0,300 (0,101-0,893)	p = 0,030*
Хипертензија	0,434 (0,137-1,379)	p = 0,157
Кардиоваскуларни догађај	0,628 (0,246-1,604)	p = 0,331
Хиперлиппротеинемија	1,522 (0,514-4,503)	p = 0,448
Пушење	0,804 (0,320-2,019)	p = 0,643
CRP базални	1,023 (0,949-1,102)	p = 0,561
BNP базални	1,001 (1,000-1,003)	p = 0,185
Хемоглобин базални	1,016 (0,987-1,045)	p = 0,280
Холестерол базални	0,923 (0,622-1,369)	p = 0,689
Триглицериди базални	0,922 (0,510-1,667)	p = 0,789
Албумини базални	1,049 (0,907-1,213)	p = 0,522
Креатинин базални	1,001 (0,984-1,018)	p = 0,902
Цистатин С серум базални	1,346 (0,508-3,563)	p = 0,550
UACR базални	0,002 (0,000-1363,733)	p = 0,370
Бета 2 микроглобулин базални	0,786 (0,143-4,309)	p = 0,781
Цистатин Ц урин базални	0,000 (0,000-441,503)	p = 0,258
Креатинин урин базални	1,000 (1,000-1,000)	p = 0,639
Цистатин/креатинин урин базални	0,753 (0,255-2,228)	p = 0,609
КИМ-1 базални	0,995 (0,986-1,004)	p = 0,278
ЛГФ базални	0,994 (0,971-1,018)	p = 0,646
Волумен контрастног средства	1,001 (0,995-1,006)	p = 0,778
Тип контрастног средства	1,385 (0,483-3,970)	p = 0,314
Тип протокола	1,529 (0,536-4,361)	p = 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)	p = 0,048*
BNP постконтрастни	1,001 (1,000-1,002)	p = 0,198
Хемоглобин постконтрастни	1,022 (0,992-1,053)	p = 0,151
Холестерол постконтрастни	0,854 (0,565-1,289)	p = 0,452
Триглицериди постконтрастни	0,845 (0,461-1,550)	p = 0,587
Албумини постконтрастни	1,073 (0,924-1,246)	p = 0,356
Креатинин постконтрастни	1,018 (1,000-1,035)	p = 0,050*
Цистатин Ц серум постконтрастни	6,186 (1,739-21,998)	p = 0,005*
UACR постконтрастни	0,178 (0,001-44,246)	p = 0,540
Бета 2 микроглобулин постконтрастни	1,000 (0,275-3,630)	p = 1,000
Цистатин Ц урин постконтрастни	0,171 (0,001-41,586)	p = 0,529
Креатинин урин постконтрастни	1,000 (1,000-1,000)	p = 0,934
Цистатин/креатинин урин постконтрастни	0,932 (0,594-1,461)	p = 0,758
КИМ-1 постконтрастни	0,945 (0,887-1,007)	p = 0,081
ЈГФ постконтрастни	0,977 (0,945-1,000)	p = 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

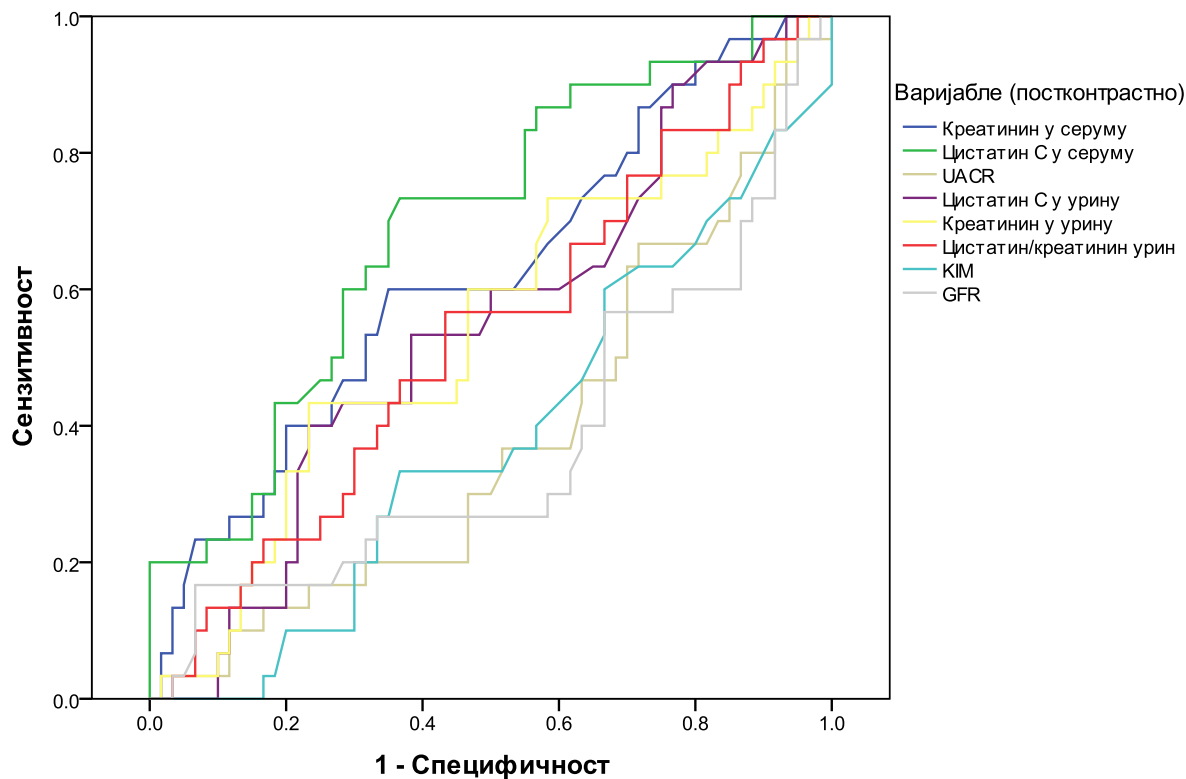
Табела бр. 50. Мултиваријантна логистичка регресија: зависна варијабла је контрастна нефропатија а независне варијабле су оне које су се показале значајним током униваријантне логистичке регресије

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

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



UACR- албумин/креатинин однос у урину; КИМ- протеин оштећења бубрега-1; ЈГФ- 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
Креатинин урин	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 Ц серум	73	63	1.035 mg/l
UACR	37	48	0,0149 mg/g
Цистатин Ц урин	53	62	0,0505 mg/l
Креатинин урин	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 ²

*- 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 с-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 и *uKIM -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/1.73m², али превасходно они са ЈГФ <30 ml/min/1.73m² (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 бенефит 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 *СКД EPI* једначином пре контрастне процедуре, поделили смо их у три групе: прва група су били пацијенти у првом стадијуму ХБИ (ЈГФ 90-100 ml/min/1,73m²), другу групу су чинили пацијенти у другом стадијуму ХБИ (ЈГФ 60-90 ml/min/1,73m²) док је трећа група пацијената имала ЈГФ 30-60 ml/min/1,73m² (трећи стадијум ХБИ).

Дистрибуција пацијената у односу на степен бубрежне инсуфицијенције је била равномерана (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 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 *иКИМ- 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 КИ АБИ. 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 одвојене студије 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 ЛФ редукује са 50 на 10 *ml/min/1,73m²* (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, *AMACING* 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 анализираних 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 и сар.* у студији која је обухватила 1196 пацијената показали да је припадност мушком полу независни предиктор настанка КН (381). Супротно наведеном, *Iakovo и сар.* 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 и сар.* 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 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-и и сар.* су у својој студији показали супротно, при чему би једно од објашњења могло бити да гојазност индукује хиперфилтрацију која последично доводи до повећане реапсорпције натријума и пролазне волумне експанзије која редукује ризик од КН (383,384).

У односу на анализираних 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 дијабетес мелитусом имају придружену ХБИ (23, 147, 190). *Parfrey u 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 3 или 4) представљају независне факторе ризика настанка КИ АБИ (392,28).

Dangas u cap. су закључили да је *EF* испод 40% независан фактор ризика настанка КН (33). Узнапредовала срчана слабост са редукованом пумпном функцијом леве коморе се карактерише деплецијом ефективног волумена узрокованог смањеним ударним волуменом те компензатроном *RAAS* активацијом и инхибицијом азотним оксидулом посредоване вазодилатације што може компромитовати оксигенацију медуле (9,18,21). *Rihal u cap.* као и *Bartholomew u 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 u cap.* 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 хиперлипотеинемију, сличан процентуални однос је био у обе групе- 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 u cap.* 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 *mg/l*, док је у истој групи базално износила 1,31 *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 мањег у односу на групу са КН. У односу на предходно дефинисану граничну вредност од 5 *mg/l*, број пацијената са вредностима *CRP* >5 *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 *mg/l* у групу са постконтрастним *CRP* >5 *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 u cap.* 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 вазодилаторну 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 u cap. у студији са 979 пацијената са *STEMI* су мултиваријантним 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 $100\text{-}250 \text{ pg/ml}$ (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 $72,9 \text{ pg/ml}$ 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 Нст $<39\%$ 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 $30\text{-}59 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (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 ml/min/1,73m² а 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 g/dl за жене, односно <13 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* и *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 беневит препроцедуралне примене статина у редукцији 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-e u 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 *Roos u 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 нађен у 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-kDa 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 ЦисЦ 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 и сар.* су у студији публикованој током 2013.г. показали вредност *AUROC* за сЦиЦ од 0.974, а што је потврђено резултатима студија спроведених од стране *Liu* и *Yim и сар.* (442-444). Супротно наведеном, *Gaygisiz и сар.*, као и *Martensson и сар.* 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 постконтрастно, 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 $0,95 \text{ mg/l}$ (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 пацијената са 3. степеном дошло до скока базалне вредности овог маркера која је била у референтним границама постконтрастно на вредности преко $0,95 \text{ mg/l}$, 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). Постконтрастно, 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 постконтрастно 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 постконтрастно 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 постконтрастно са појавом КН, односно што је ЦиЦ у серуму постконтрастно 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, постконтрасно 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 молекуларске тежине 11.8 kDa који заправо представља лаки ланац молекула главног хистокомпатибилног комплекса (*MHC*) 1, експримиран је на свим ћелијама које сардже једро, 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 u cap.* која је анализирали 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 постконтрасно се нису значајно разликовале (Табела 17), али је највећи удео пацијената са вредностима вишим од $0,2 \mu\text{g/ml}$ 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 $0,2 \mu\text{g/ml}$ (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*ЦиЦ 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 (ЈИН) (484). *Kouner 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 ЈИН (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*ЦиЦ 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 постконтрастно, био је највиши у групи са 3. степеном ХБИ (Табела 18). Након контрастног снимања значајан скок u ЦиЦ је показан једино у групи са 1. степеном ХБИ (медијана: 0,028 vs. 0,040 mg/l; $p = 0,006$), док у друге две групе исти није верификован. Сви пацијенати базално су имали вредност овог маркера мању од 0,3 mg/l (горња граница референтног опсега), али је постконтрастно у групи саса. Степенем ХБИ код два пацијента дошло до повећања u ЦиЦ преко 0,3 mg/l при чему разлика није била статистички значајна (McNemar test; $p=0,500$). У групи која је развила КН, u ЦиЦ постконтрастно је био виши, али разлика није била статистички значајна (медијана: 0,038 vs 0,051; Mann-Whitney test; $p = 0,082$). Након контрастног снимања значајан скок u ЦиЦ показан је у групи која је развила КН (медијана: 0,051 vs. 0,030 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 постконтрастно 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 mg/l, 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 mg/l али разлика није била статистички значајна (McNemar test; $p=0,250$; $p=1,000$; $p=1,000$).

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 17700 mg/l, док је постконтрастно 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 ЦиЦ/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/1,73m²; 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/1,73m²; 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 истог (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 (Iohexol)* 350 mg/ml, односно *Ultravist (Iopromid)* 370 mg/ml и ИОКС - *Visipaq (Iodixanol)* 320 mg/ml. ИОКС су примењена код укупно 80 пацијената, од чега *Iohexol* 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 *Ioheksol* и *Iopromid* смо објединили у једну групу), иако су НОКС примењена код изражено већег броја пацијената, тачније код њих 80 (88,89%), није евидентирана статистички значјна разлика по подгрупама (Chi-square test; $p = 0,402$) (Табела 25).

Компарацијом подгрупа формираних након примене КС, није нађена значјна 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 значјну 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 и сар.* 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 и сар.*, односно *Freeman –а и сар.* показано је да примена волумена КС у дози већој од 5 ml/kg ТТ подељена са с-креатинином (mg/dl) приликом ПКИ значјно 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 $> 25 \text{ kg/m}^2$) представља фактор ризика за развој КН (502,503). *Wang и сар.* су у својој студији са пацијентима са дијабетес мелитусом дефинисали граничну вредност од 3,1 као фактор ризика (504). Генерално, примена КС у волумену $> 350 \text{ ml}$ или $> 4 \text{ ml/kg}$ повезана је са повишени ризиком од настанка ове компликације (183,184,77).

У популацији наших испитаника, у односу на волумен датог КС није евидентирана значјна разлика између анализираних подгрупа (Табела 19). Просечни примењени волумен КС је био $143,33 \pm 79,75 \text{ ml}$, а највиша количина је просечно примењена у групи са првим степеном ХБИ ($153,23 \pm 87,49 \text{ ml}$; Kruskal Wallis test; $p = 0,648$). Компарацијом подгрупа формираних након примене КС, није нађена значјна разлика између анализираних група у односу на волумен датог контрастног средства (Табела 46) мада је незнатно већа количина примењена у групи са КН ($146,67 \text{ vs } 141,67 \text{ ml}$; 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 редукације 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 контролисане форсиране диурезе код пацијената са ХБИ уз примену изотоног ФР са диуретичима (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 редукацију 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 контроверзи изазива примена *НАС*. 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 *НАС* (244). Више студија је компарирало изоловане примену *НАС* 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 *НАС* у односу на плацебо (292). Упркос недовољним доказима о његовој ефикасности, *НАС* 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 *НАС* 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 паци-

јената (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). Тачније, 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 *НАС* не 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. *uКИМ-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 ml) при чему треба избегавати апликацију $>350 \text{ ml}$ КС 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*-а у 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, Loyd-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;39:930-8.
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 Cath-PCI 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. *AmJ 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. Mohammed NM, 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, Bulugahapitiya 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. Grubb A. 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. Lakhali 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. *Crit Care.* 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, Perlewitx 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 radio-contrast-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, Dukkupati 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 (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 contrastagent 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 a 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 tot 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 Work Group. 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: (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 induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:444-9.
185. Mehran R, 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 late adverse 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: updated ESUR 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 the American 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: a meta-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. Ando G, Cortese B, Russo F et al; MATRIX Investigators. 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, 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.
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 (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 (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. *Colomb 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 metaanalysis. *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, van Giet M, 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, Manganeli 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, Shojania 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, Markowitz 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, Fischereeder 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-acethyl-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 ascorbid 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, Airoidi 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, Shurmur 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-glutathione 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. (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. Part 2: 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 JS et 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 R 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. *S Afr 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. 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 it's 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 metaanalysis. *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, Aydođdu M, Badođlu M, et al. Can admission serum cystatin C level be an early marker 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. Piskinpasa 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. Noninvasive 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 слабашћу 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, Srejović 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, Ćulafić 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 bi-klonale 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, Dujić 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, Pervulov 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, Hrváčević 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. **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 14th European Peritoneal Dialysis Meeting, Ljubljana, Slovenia, 02-05 May 2019; P-123.
2. **Pilcevic D**, Maksic D, Terzic B, Antic S, Petrovic M, Petrovic M, Mijuskovic M, Rabrenovic V, Radojevic M, Ignjatovic L. Dedicate approach to patients-fundamental for the successful improvement of peritoneal dialysis program. Abstract book of 14th European Peritoneal Dialysis Meeting, Ljubljana, Slovenia, 02-05 May 2019; P-20.
3. **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 24th Congress of Balkan military medical committee; Tirana, Albania, 2019, 30 April - 3 May; 169.
4. **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 14th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Budva, Montenegro, 2018 September 20-23; D 02.
5. **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. Proceed-

ings of the 5th ICCM Pan European Congress on Military Medicine; Warsaw, Poland, 2018 September 17-20; OP.

6. **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 23th Congress of Balkan military medical committee; Antalya, Turkey, 2018 May 11-14; OP.
7. **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 4th Congress of Mediterranean Kidney Society; Mostar, Bosnia and Herzegovina, 2018 April 20-22.D3.
8. **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 13th European Peritoneal Dialysis Meeting, Dublin, Ireland, 04-07 October 2017; 87: MPS-154.
9. **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 13th European Peritoneal Dialysis Meeting, Dublin, Ireland, 2017 October 04-07; 116; MPS-202.
10. **Pilcevic D**. Microbiological Profile of CAPD Peritonitis: 10 Years of Experience – Our Way to Empirical Therapy. Abstract book of 33rd World congress of internal medicine WCIM, Bali, Indonesia, 2016 August 22-25; 305.OP 048.
11. **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(Suppl 3):iii545.
12. **Pilcevic D**, Maksic D, Jovanovic D. Encapsulating peritoneal sclerosis in patients on PD-our center experience. Proceedings of the 20th Congress of Balkan military medical committee; Thessaloniki, Greece, 2015 June 8-11; OP 018.
13. **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 15th Congress of International society for Peritoneal dialysis; Madrid, Spain; 2014 September 7-10; P-174.
14. **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 11th European Peritoneal Dialysis Meeting, Maastricht, The Netherlands, 2013 October 11-14; 46; P83.
15. **Pilcevic D**, Maksic D, Tadic-Pilcevic J, Ignjatovic Lj, Petrovic M, Mijuskovic M, Paunic Z, Jovanovic D, Kovacevic Z. Microbiological Profile of CAPD Peritonitis: 10 Years of Experience – Our Way to Empirical Therapy. Abstract book of 11th European Peritoneal Dialysis Meeting, Maastricht, The Netherlands, 2013 October 11-14; 73; P137.
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 Đ, Paunic Z, Mitrovic M, Mijuskovic M, Petrovic M. Peritoneal dialysis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis

- bullosa – a case report. Proceedings of the 48th 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 10th 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 10th 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 10th 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 18th Danube symposium of nephrology conjoined with 1st 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 10th 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 8th 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, Cucic Z. Cytomegalovirus infection, our experiences and analysis in renal transplantation. Abstract book of 10th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Greece, Chalkidiki, 2011 October 13-15;106; PP 165.
 28. Cucic 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 10th 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 10th 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 TadicJ. Complications in patients with transplanted kidney who were previously treated by peritoneal dialysis: our 15 years experience (1996-2011). Abstract book of 10th 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**, 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 ef-

- luenta sa ishodom CAPD peritonitisa. Knjiga sažetaka 4. Kongres nefrologa Srbije 2016; 16. Usmena izlaganja.
2. **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.
 3. **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.
 4. **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.
 5. **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 pacijenta 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.
 6. **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,
 7. **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.
 8. **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.
 9. Antić S, Rabrenović V, Kovačević Z, Bokonjić D, Petrović M, Vasiljević V, Ignjatović Lj, **Pilčević D**, Jovanović D. Karakteristike nefrotskog sindroma kod starijih bolesnika – naša iskustva. Knjiga sažetaka 4. Kongres nefrologa Srbije 2016; 66. GN 06.
 10. Petrović M, Ignjatović Lj, Obrenčević K, Jovanović D, Maksić Đ, **Pilčević D**, Vavić N, Rabrenović V, Tadić J, Čukić Z, Mijušković M, Terzić B, Antić S, Vasiljević V, Vukomanović-Djurđević B. Rapidno progresivni glomerulonefritisi, petogodišnje iskustvo našeg centra. Knjiga sažetaka 4. Kongresa nefrologa Srbije 2016; 67. GN 07.
 11. Milošević D, **Pilčević D**, Bogdanović J. Tunel infekcija Tenckhoff katetera komplikovana peritonitisom. Knjiga sažetaka 4. Kongresa nefrologa Srbije 2016; 64. PD 07.
 12. Mijušković M, Terzić B, Jovanović D, Vavić N, Tadić J, **Pilčević D**, Ignjatović Lj, Maksić Đ, Rabrenović V, Petrović M, Petrović M, Obrenčević K, Radojević M, Vasiljević V. Hipertenzivna nefroskleroza udružena sa trombotičnom mikroangiopatijom. Knjiga sažetaka 4. Kongresa nefrologa Srbije 2016; 58. ABS 11.
 13. Ignjatović Lj, Vavić N, Rabrenović V, Mijušković M, Obrenčević K, Petrović M, Terzić B, Tadić J, Petrović M, Antić S, **Pilčević D**, Drašković-Pavlović B, Bokonjić D, Radojević M, Jovanović 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.

14. Tadić-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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Rabrenović V, Kovačević Z, Ignjatović Lj, Antić S, Petrović M, Mijušković Z, Marjanović S, **Pilčević D**. Bubrežna insuficijencija kao inicijalna simptomatologija biklonalne gamopatije- IgD mijelomai Bence Jonsove paraproteinemije – prikaz slučaja. Knjiga sažetaka 2. Kongresa nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012; P 04.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. **Pilčević D**. Hematološke komplikacije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi. Knjiga abstrakata II Akademije peritoneumske dijalize, Srebrno Jezero, 09-10.maj 2014; 6.
35. **Pilčević D**. Komplikacije lečenja bolesnika APD-om. Knjiga abstrakata III Akademije peritoneumske dijalize, Borsko Jezero, 27-29.maj 2016; 16-17.
36. **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.
37. **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.
38. **Pilčević D**. Aktuelne preporuke u dijagnostici i terapiji CAPD peritonitisa. Zbornik radova 22. Kongresa Udruženja nefroloških sestara Srbije, Beograd, 04-06. oktobar 2013.
39. **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.
40. **Pilčević D**. Multipli mijelom kao uzročnik akutne bubrežne slabosti. Zbornik radova 26. Kongresa Udruženja nefroloških sestara Srbije, Sokobanja, 21-24. septembar 2017; 15-16.

41. **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.

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. Urednik Maksić 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 публиковања - 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, 6 графикана, 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 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 серумског креатинина може бити прихватљиво у недостатку наведеног реагенса. Одређивање уринарног КИМ-1 не препоручујемо у раној детекцији КН. 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
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 scienses, 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 ангиографскиг 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 педијатријски развој
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 дозвољавам¹

¹ 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 прерада²

у Крагујевцу, 11.02.2020 године,



потпис аутора

² 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/>

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, Miroslavljević 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. *Vojnosanitetski preglad* (2019); Online First May, 2019.
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 bi-klonale 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.