

Contrast-Induced Nephropathy Following CT Scan and Its Associated Factors

Hadi Majidi¹,
Ali Ghaemian²,
Farnaz Godazandeh¹,
Fatemeh Espahbodi³,
Ruhollah Abdi¹,
Reza Ali Mohammadpur⁴

¹ Assistant Professor, Department of Radiology, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Mazandaran Heart Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Biostatistics, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 5, 2019 ; Accepted October 7, 2019)

Abstract

Background and purpose: Contrast-induced nephropathy (CIN) as a common complication of administration of contrast media (CM) is a major source of hospital morbidity and mortality. The aim of this study was to determine the incidence of CIN after contrast-enhanced CT scan and identifying the related risk factors.

Materials and methods: A cross-sectional study was carried out in 100 patients attending Sari Imam Khomeini Hospital who underwent contrast-enhanced CT scan in 2016. Predictors of CIN were evaluated in four general categories, including demographic variables, underlying diseases, concomitant medications, and laboratory findings. Data were analyzed in SPSS V20.

Results: In this study, increase in the concentration baseline serum creatinine of more than 25% or 0.5 mg/dl within 48 hours after the injection of contrast material was considered as an indicator of the incidence of CIN. Accordingly, the incidence rate was 7%. The incidence of CIN was significantly different in patients with and without hypertension ($P= 0.028$) and patients taking angiotensin II receptor blocking drugs (ARBs) ($P= 0.019$). Compared to creatinine, BUN and eGFR were both observed to be more accurate in predicting the incidence of CIN. BUN was found to have higher sensitivity and lower specificity while eGFR showed higher specificity and lower sensitivity.

Conclusion: In addition to hypertension and the use of ARBs as the major risk factors for the incidence of CIN, BUN was observed to be a better predictor for CIN than eGFR. Higher Efficacy of BUN could have been due to its larger size and therefore fewer laboratory errors.

Keywords: contrast induced nephropathy, serum creatinine, CT scan

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (179): 104-116 (Persian).

* Corresponding Author: Farnaz Godazandeh¹- Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
(E-mail: Farnaz_godazandeh@yahoo.com)

نفروتاکسیسیته ناشی از ماده حاجب ید دار تزریقی پس از انجام سی تی اسکن و عوامل موثر بر آن

هادی مجیدی¹
علی قائمیان²
فرناز گدازنده¹
فاطمه اسپهبدی³
روح الله عابدی¹
رضاعلی محمدپور⁴

چکیده

سابقه و هدف: نفروتاکسیسیته ناشی از ماده حاجب (CIN) ناشی از یک عارضه شایع بوده و به یک عامل مهم بیماری و مرگ و میر بیمارستانی تبدیل شده است. هدف این مطالعه، تعیین میزان بروز CIN پس از انجام سی تی اسکن با تزریق وریدی و شناسایی ریسک فاکتورهای موثر بر آن می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه توصیفی - مقطعی بر روی 100 بیمار مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی پس از انجام سی تی اسکن با تزریق ماده حاجب در سال 1395 انجام شد. فاکتورهای پیشگویی کننده ی بروز CIN به صورت متغیرهای دموگرافیک، سابقه بیماری زمینه ای، مصرف داروهای همزمان و یافته های آزمایشگاهی با نرم افزار SPSS.20 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: در مطالعه ی حاضر با در نظر گرفتن افزایش در غلظت کراتینین سرمی پایه بیش تر از 25 درصد یا 0/5 mg/dl در طی 48 ساعت پس از تزریق ماده حاجب به عنوان شاخصی از بروز CIN، میزان بروز 7 درصد تشخیص داده شد. نرخ بروز CIN در افراد با فشارخون بالا ($P=0/028$) و افرادی که داروهای ARBs مصرف می کردند ($P=0/019$) به طور معنی داری متفاوت بود. در این مطالعه BUN و GFR به موازات هم به عنوان مارکرها ی دقیق تری نسبت به کراتینین در پیش بینی بروز CIN بودند. با این تفاوت که BUN دارای حساسیت بالاتر و ویژگی پایین تر است در حالی که eGFR ویژگی بالاتر و حساسیت کم تری را نشان داد.

استنتاج: در کنار فشار خون بالا و مصرف ARBs به عنوان مهم ترین ریسک فاکتورهای ابتلا به CIN شناسایی شده در این مطالعه، شاهد عملکرد بهتر BUN نسبت به eGFR در پیش بینی بروز CIN بودیم. قدرت بالاتر BUN ممکن است متاثر از اندازه بزرگ تر مقادیر آن و در نتیجه اثر کم تر خطاهای آزمایشگاهی بر روی آن باشد.

واژه های کلیدی: نفروتاکسیسیته ناشی از ماده حاجب یددار، کراتینین سرم، CT اسکن

مقدمه

عوارضی است که در سالیان اخیر مورد توجه پزشکان و محققان قرار گرفته است. بروز این عارضه علاوه بر اثر

نفروپاتی ناشی از ماده ی حاجب CIN (Contrast-induced nephropathy) یکی از شایع ترین

E-mail: Farnaz_godazandeh@yahoo.com

مؤلف مسئول: فرناز گدازنده - ساری: بیمارستان امام خمینی (ره)

1. گروه رادیولوژی بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، مازندران، ایران

2. گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان فاطمه زهرا (س) ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، مازندران، ایران

3. گروه نفروژوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، مازندران، ایران

4. گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، مازندران، ایران

تاریخ دریافت: 1397/12/14 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1397/12/20 تاریخ تصویب: 1398/7/15

وجود دارد (14). از این رو بررسی اثر ماده حاجب بر بروز CIN در بیماران پس از انجام سی تی اسکن با تزریق وریدی و همچنین شناسایی دقیق ریسک فاکتورهایی که منجر به افزایش احتمال رخداد آن می شود نقشی مهم و اساسی در پیش گیری از آن ایفا می کند. با توجه به بررسی های انجام شده تا کنون مطالعه ای در ایران در این راستا صورت نگرفته است، بنابراین هدف از انجام این مطالعه بررسی میزان بروز CIN در بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی ساری پس از انجام CT با تزریق وریدی ماده حاجب در اندام های مختلف و همچنین بررسی پیشگویی کنندگی ریسک فاکتورهای مختلف منجر به بروز آن است. لازم به ذکر است که این متغیرها با بررسی دقیق از بسیاری مطالعات دیگر استخراج شده و به 4 دسته اصلی متغیرهای دموگرافیک، سابقه بیماری های همراه، مصرف داروهای همزمان و یافته های آزمایشگاهی (سطح کراتینین، BUN) تقسیم بندی می شوند.

مواد و روش ها

بررسی حاضر یک مطالعه توصیفی - مقطعی بوده و جامعه آماری آن را بیمارانی تشکیل می دادند که در مدت شش ماه از مطالعه از تاریخ مهر تا اسفند 1395 در بیمارستان امام خمینی ساری بستری شده بودند و آزمون تشخیصی سی تی اسکن با تزریق ماده حاجب برای آنها انجام شد. با توجه به نوع مطالعه از فرمول $n = (z)^2 p(1-p)/d^2$ برای تعیین حجم نمونه استفاده شد که با در نظر گرفتن بروز 7 درصد مطابق گزارش Traub و همکاران (9) و خطای 5 درصد حدود 100 بیمار محاسبه شد. افراد در صورت تمایل خود و با پر کردن فرم رضایت شخصی وارد مطالعه شدند و پیش از شروع مطالعه توضیحات کاملی در خصوص تمامی مراحل انجام کار به ایشان داده شد. CT درخواستی جهت بررسی شکم و لگن، ریه، مغز، آنژیوگرافی عروق مغزی و محیطی و ماده حاجب مورد استفاده برای این بیماران

مخرب بر کلیه و نارسایی عملکرد آن، سبب افزایش طول مدت اقامت بیماران در بیمارستان و در نتیجه بالا رفتن هزینه های مراقبتی و درمانی می شود (1،2). با استفاده روزافزون از مواد حاجب یددار در تصویربرداری های تشخیصی و روش های مداخله ای مانند آنژیوگرافی، نفروپاتی ناشی از ماده ای حاجب به یک عامل مهم بیماری و مرگ و میر بیمارستانی در بیماران در معرض خطر تبدیل شده است. این بیماری سومین علت شایع نارسایی کلیوی اکتسابی از بیمارستان¹ (HARF) را تشکیل می دهد و پس از عمل های جراحی بزرگ و کاهش پرفیوژن کلیوی قرار می گیرد (3،4). در بسیاری از مطالعات تغییرات سطح سرمی کراتینین (Cr) پیش و پس از آزمون به عنوان شاخص اصلی در بروز CIN در نظر گرفته شده است؛ به گونه ای که اگر میزان افزایش کراتینین در فرد 24 تا 48 ساعت پس از آزمون بیش تر از 25 درصد و یا $0/5\text{mg/dl}$ از میزان پایه (پیش از آزمون) باشد آن را به عنوان نفروپاتی ناشی از ماده حاجب در نظر می گیرند (5،6). در اغلب موارد (80 درصد) CIN به عنوان یک پدیده گذرا در بیماران در نظر گرفته می شود زیرا سطح کراتینین پس از حدود 1 تا 3 هفته به حالت نرمال در می آید (7). با این وجود این عارضه به عنوان شاخص مهمی در مطالعات کارآزمایی بالینی به حساب می آید چرا که پیشگویی کنندگی آن در بروز بسیاری از عوارض جانبی کوتاه مدت و بلندمدت به اثبات رسیده است (3).

مطالعات بسیاری در سالیان اخیر بر روی میزان بروز CIN پس از انجام CT Scan با تزریق وریدی و ریسک فاکتورهای موثر بر آن انجام گرفته است که میزان بروز آن را بین 5 تا 13 درصد گزارش کرده اند (8،9). از جمله ریسک فاکتورهای CIN می توان به دوز بالای ید، دیابت، افزایش سن، نارسایی مزمن کلیه، آنمی، و نارسایی قلبی اشاره کرد (10-13). برخی مطالعات همچنین نشان داده اند که حتی در بیماران بدون اختلال عملکرد کلیوی و یا بیماری مزمن کلیه² (CKD) ریسک ابتلا به این عارضه

1. hospital-acquired acute renal failure

2. Chronic Kidney Disease

(Visipaque) Iodixanol-320mg/100ml بود. بین یک تا پنج روز پیش از انجام CT از تمامی بیماران آزمایش خون گرفته شده و فاکتورهای Cr، BUN اندازه گیری و GFR محاسبه شد که بر اساس استانداردهای بیمارستان درخواست انجام CT برای بیماران با توجه به سطح Cr ($Cr < 1.4 \text{ mg/dl}$) مجاز شناخته شد. محاسبه eGFR بر اساس فرمول کاکرافت-گالت (Cockcroft-Gault) صورت گرفت (15) تعریف محدوده eGFR آن‌ها نیز به صورت زیر تعریف شد:

- eGFR بالای $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ نرمال بوده و مشکلی در دریافت ماده کنتراست ندارند.
 - $30 < \text{eGFR} < 60$ تحت شرایط زیر اجازه دریافت کنتراست را دارند: دریافت 1 cc/kg سرم نرمال سالین 0/9 درصد، از 6 ساعت قبل از آزمون تا 4 ساعت پس از آن و همچنین دریافت (BD 600mg NAC) از 2 روز پیش از آزمون تا 2 روز پس از آن بود.
 - بیماران با eGFR زیر $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ به عنوان بیماران با نارسایی کلیوی و ریسک بالا شناخته شده و وارد مطالعه نشدند.

معیارهای ورود به این مطالعه شامل داشتن کراتینین سرمی کمتر از $1/4 \text{ mg/dl}$ ، داشتن eGFR بیشتر از $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ بود، همچنین در صورت ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای، به حداقل یکی از بیماری‌های دیابت، هایپرتنشن، بیماری مزمن کبدی و یا بیماری نارسایی قلبی مبتلا باشد، در صورت مصرف دارو به طور همزمان، حداقل یکی از داروهای NSAIDs، ACEI، ARBs را مصرف نمایند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بیمارانی که در طی انجام پروسه قادر به تهویه مکانیکی به طور آگاهانه نبودند، بیمارانی که داروهای تزریقی اینوتروپ یا وازوپرسور دریافت می‌کردند. بیماران بستری در بیمارستان که در طی انجام پروسه فشار سیستولیک

کمتر از 90 mmHg داشتند، بیمارانی که سی‌تی اسکن برای آن‌ها جهت تشخیص آمبولی حاد ریه یا آنوریسم باره شده آئورت انجام گرفت، بیمارانی که CT با تزریق کنتراست را 48 ساعت پیش از ورود به مطالعه انجام دادند. بیمارانی که طی 24 ساعت گذشته MI کردند. بیمارانی با بالن پمپ در Intra-Aortic، بیماران با سطح هماتوکریت پایین (خانم‌ها کمتر از 37 درصد و آقایان کمتر از 42 درصد) (16) و بیمارانی که پیوند کلیه انجام داده بودند. فاکتورهای پیشگویی کننده‌ی متعددی در بروز CIN از مطالعات مختلف استخراج شد و در غالب پرسشنامه‌ای تهیه و برای هر بیمار تکمیل شد. این فاکتورها در 4 دسته کلی از جمله متغیرهای دموگرافیک (سن، جنس، وزن)، سابقه بیماری (دیابت، بیماری نارسایی قلبی، بیماری مزمن کبدی، هایپرتنشن)، مصرف داروهای همزمان (ARBs، ACEI، NSAIDs) و یافته‌های آزمایشگاهی (سطح Cr، BUN و eGFR) پیش و پس از آزمون قرار گرفتند. اندازه‌گیری پس از آزمون Cr در بازه‌های زمانی 24 و 48 ساعت پس از دریافت ماده حاجب انجام شد و افزایش مقدار آن به بیش از 25 درصد (نسبی) یا $0/5 \text{ mg/dL}$ (مطلق) به عنوان شاخصی از بروز CIN در نظر گرفته شد (17). سپس اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS.20 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. پس از محاسبه میزان بروز جهت آنالیز متغیرهای کمی قبل و بعد از paired t-test و مقایسه گروه‌ها از t-test و متغیرهای کیفی از آزمون chi-square استفاده شد. در تعیین قدرت پیش‌گویی کنندگی متغیرها از حساسیت و ویژگی و سطح زیر منحنی ROC استفاده شد. مقدار P-بیش از 0/05 به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از صد بیمار شرکت کننده در این مطالعه 56 بیمار (56 درصد) شرکت کنندگان مرد و 44 بیمار (44 درصد)

1. N-acetyl Cysteine

(80 درصد) مرد و 1 بیمار (20 درصد) زن بودند در حالی که در افراد غیر مبتلا 52 نفر (54/74 درصد) مرد و 43 (42/26 درصد) نفر زن بودند. بر اساس آزمون دقیق فیشر این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبوده است. $(P=0/381)$. هر 5 بیمار مذکور تحت سی تی اسکن شکم و لگن قرار گرفته بودند. در مطالعه حاضر هیچ اختلاف معنی داری بین دو گروه دچار افزایش گذرای کراتینین سرمی و گروه دارای سطح کراتینین نرمال در ابتلا به بیماری های زمینه ای و نوع داروی مصرفی (جدول شماره 1) مشاهده نشد. مقایسه میانگین پارامترهای آزمایشگاهی بین این دو گروه نیز در جدول شماره 2 ذکر شده است.

جدول شماره 1: نرخ بروز افزایش گذرای کراتینین سرمی در روز اول بعد از تزریق ماده ی حاجب در افراد با بیماری های زمینه ای مختلف و مصرف کننده داروهای نفرو توكسیك به طور همزمان

بیماری همراه	افراد با افزایش گذرای کراتینین تعداد (درصد)	افراد بدون افزایش گذرای کراتینین تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)	سطح معنی داری
فشارخون بالا	2 (10)	18 (90)	20 (100)	0/261
دیابت	0	18 (100)	18 (100)	0/582
نارسایی قلبی	1 (5/26)	18 (94/74)	19 (100)	1/000
بیماری کبدی مزمن	0	10 (100)	10 (100)	1/000
بیماری مزمن کلیوی	3 (6/29)	45 (93/75)	48 (100)	0/669
داروی مصرفی				
NASID	1 (6/67)	14 (93/33)	15 (100)	0/564
ACEI	2 (18/18)	9 (81/81)	11 (100)	0/092
ARBs	2 (11/11)	16 (88/88)	18 (100)	0/219

جدول شماره 2: مقایسه میانگین پارامترهای آزمایشگاهی بین دو گروه با و بدون افزایش گذرای کراتینین سرمی در روز اول بعد از تزریق ماده ی حاجب

شاخص اندازه گیری شده	مبتلا به نفروپاتی	بدون نفروپاتی	گروه	سطح معنی داری
سن	55/80±23/09	45/61±23/51		0/347
کراتینین قبل از تزریق	0/96±0/28	0/89±0/19		0/484
کراتینین روز اول	1/28±0/41	0/89±0/23		0/001
کراتینین روز دوم	1/1±0/38	0/86±0/23		0/038
BUN قبل از تزریق	64/00±26/76	39/83±15/72		0/002
BUN روز اول	75/8±26/71	37/53±17/66		0/000
BUN روز دوم	55/80±35/01	37/20±17/82		0/034
GFR قبل از تزریق	84/96±32/39	93/32±29/03		0/534
GFR روز اول	66/38±31/62	93/66±30/63		0/055
GFR روز دوم	78/24±35/10	95/63±31/47		0/234

زن بودند. میانگین سن کل افراد شرکت کننده در مطالعه $46/12 \pm 23/48$ سال بود و به تفکیک جنس $44/62 \pm 23/73$ سال در مردان و $48/02 \pm 23/30$ سال در خانم ها بود. سه بیمار (3 درصد) در بخش اورولوژی، 11 بیمار (11 درصد) در بخش ارتوپدی، 20 بیمار (20 درصد) در بخش داخلی، 36 بیمار (36 درصد) در بخش جراحی عمومی، 14 بیمار (14 درصد) در بخش جراحی اعصاب، 2 بیمار (2 درصد) در بخش جراحی عروق، 3 بیمار (3 درصد) در بخش زنان، 5 بیمار (5 درصد) در بخش آنکولوژی و تنها یک بیمار (1 درصد) در بخش مراقبت های ویژه بستری بودند. از 100 بیمار مورد بررسی در طی 24 ساعت اول پس از تزریق ماده حاجب، 5 بیمار دچار افزایش گذرای کراتینین سرمی (25 درصد نسبت به حالت پایه) شدند که در روز دوم به حالت نرمال بازگشت. اما در روز دوم 7 بیمار (7 درصد در طی 48 ساعت) دچار نفروپاتی شدند.

در این بررسی، 18 بیمار $eGFR < 60$ داشتند و تحت شرایط دریافت دوز نیم نرمال سالین 0/9 درصد، از 6 ساعت قبل از آزمون تا 4 ساعت پس از آن و همچنین دریافت (NAC 600mg BD)⁽⁴⁾ از 2 روز پیش از آزمون تا 2 روز پس از آن اجازه دریافت کنتراست را پیدا کردند. از 5 بیماری که در روز اول پس از آزمون دچار افزایش گذرای کراتینین سرمی شدند دو بیمار و از 7 بیماری که در روز دوم پس از آزمون دچار نفروپاتی شدند 3 بیمار پروتکل مذکور را دریافت کردند ($p=0/076$). نتایج آنالیز داده های جمع آوری شده فوق به شرح زیر می باشد.

مقایسه یافته های دموگرافیک و آزمایشگاهی بین افراد با افزایش گذرای کراتینین در روز اول پس از تجویز از 5 بیماری که در روز اول پس از تزریق ماده حاجب دچار افزایش گذرای کراتینین شدند 4 بیمار

1. N-acetyl Cysteine

جدول شماره 3: نرخ بروز افزایش گذرای کراتینین سرمی در روز دوم بعد از تزریق ماده‌ی حاجب در افراد با بیماری‌های زمینه‌ای مختلف و مصرف کننده داروهای نفروتوکسیک به طور همزمان

سطح معنی داری	کل تعداد (درصد)	افراد بدون افزایش گذرای کراتینین تعداد (درصد)	افراد با افزایش گذرای کراتینین تعداد (درصد)	بیماری همراه
0/028	(100)20	(80)16	(20)4	فشارخون بالا
1/000	(100)18	(94/45)17	(5/55)1	دیابت
0/615	(100)19	(89/5)17	(10/5)2	نارسایی قلبی
0/707	(100)48	(91/67)44	(8/33)4	بیماری مزمن کلیوی
0/533	(100)10	(90)9	(10)10	بیماری کبدی مزمن
				داروی مصرفی
0/956	(100)15	(93/33)14	(6/67)1	NASID
0/019	(100)18	(77/78)14	(22/22)4	ARBs
0/170	(100)11	(81/81)9	(18/18)2	ACEI

جدول شماره 4: مقایسه میانگین پارامترهای آزمایشگاهی بین دو گروه با و بدون نفروپاتی در روز دوم بعد از تزریق ماده‌ی حاجب

سطح معنی داری	گروه		شاخص اندازه گیری شده
	بدون نفروپاتی	مبتلا به نفروپاتی	
	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
0/251	45/37 $\pm$ 23/71	56/00 $\pm$ 18/89	سن
0/834	0/89 $\pm$ 0/19	0/91 $\pm$ 0/30	کراتینین قبل از تزریق
0/010	0/89 $\pm$ 0/23	1/15 $\pm$ 0/45	کراتینین روز اول
0/000	0/85 $\pm$ 0/2	1/21 $\pm$ 0/41	کراتینین روز دوم
0/054	40/13 $\pm$ 16/02	53/00 $\pm$ 26/45	BUN قبل از تزریق
0/053	38/39 $\pm$ 17/68	53/42 $\pm$ 38/45	BUN روز اول
0/015	36/86 $\pm$ 17/04	55/00 $\pm$ 35/44	BUN روز دوم
0/351	93/65 $\pm$ 29/05	82/97 $\pm$ 29/82	GFR قبل از تزریق
0/043	94/02 $\pm$ 30/43	69/45 $\pm$ 33/31	GFR روز اول
0/013	96/90 $\pm$ 30/97	66/25 $\pm$ 29/26	GFR روز دوم

در این بررسی برای پیش بینی حساسیت و ویژگی هر کدام از مارکرها کراتینین، BUN و eGFR قبل از دریافت ماده حاجب، در پیش بینی ابتلا به نفروپاتی بعد از تزریق ماده‌ی حاجب از نمودار راک استفاده شد (نمودار شماره 1). سطح زیر نمودار برای کراتینین پایه 0/507، برای BUN 0/651 و eGFR برابر با 0/607 نیز محاسبه شد. از سوی دیگر در جدول Coordinate نیز چندین نقطه برش⁵ داده شده که برای هر کدام مقدار حساسیت (میزان مثبت‌های واقعی) و مقدار ویژگی (مقدار مثبت‌های کاذب) آورده شده است. برای تعیین بهترین نقطه برش باید مقداری در نظر گرفته شود که بالاترین حساسیت و پایین‌ترین مقدار را برای ویژگی داشته باشد که در جدول شماره 5 به آن اشاره شده است. براساس

مقایسه یافته‌های دموگرافی و آزمایشگاهی افراد با و بدون بروز نفروپاتی ناشی از ماده‌ی حاجب در طی 48 ساعت پس از تجویز

در روز دوم پس از تزریق ماده‌ی حاجب، با احتساب افزایش 25 درصد در سطح کراتینین سرمی نسبت به سطح پایه در طی 48 ساعت، 7 بیمار مبتلا به نفروپاتی ناشی از ماده‌ی حاجب شناخته شدند و شاهد بروز 7 درصد نفروپاتی ناشی از ماده حاجب در این جمعیت مورد بررسی بودیم. مقایسه یافته‌های دموگرافیک و بالینی در دو گروه به شرح زیر می‌باشد. از 7 بیماری که در روز اول پس از تزریق دچار نفروپاتی ماده‌ی حاجب شدند 3 بیمار (42/9 درصد) مرد و 4 بیمار (57/1 درصد) زن بودند در حالی که در افراد غیر مبتلا 53 نفر (57 درصد) مرد و 40 نفر (43 درصد) زن بودند. بر اساس آزمون دقیق فیشر این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبوده ($P=0/696$) و بروز نفروپاتی ناشی از ماده حاجب متأثر از جنس بیمار دریافت کننده نبوده است. هر هفت بیمار مبتلا به نفروپاتی ناشی از ماده‌ی حاجب تحت سی تی اسکن شکم و لگن قرار گرفته بودند. در مطالعه حاضر هنگامی که دو گروه، از جهت شیوع هر یک از بیماری‌های همراه مورد مقایسه قرار گرفتند تنها شیوع فشار خون بالا به طور معنی‌داری در گروه بروز دهنده نفروپاتی ناشی از ماده‌ی حاجب بالاتر بود (جدول شماره 3).

هر 2 بیماری که همزمان با بروز نفروپاتی ناشی از ماده حاجب دچار نارسایی قلبی نیز بودند از نارسایی سیستمیک رنج می‌بردند. در حالی که از 17 بیمار غیر مبتلا به نفروپاتی 8 بیمار مبتلا به نارسایی سیستمیک و 9 بیمار مبتلا به نارسایی دیاستولیک بودند. بر اساس آزمون دقیق فیشر این اختلاف در نوع نارسایی قلبی بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/474$). مقایسه میانگین پارامترهای آزمایشگاهی بین این دو گروه در جدول شماره 4 ذکر شده است.

1. Cut off

جدول شماره 5: تعیین قدرت پیش گویی کنندگی، حساسیت و ویژگی مارکرهای کراتینین، BUN و GFR پایه برای ابتلا به CIN در روز دوم پس از تزریق

پارامتر اولیه	کراتینین پایه	BUN پایه	GFR پایه
ناحیه زیر منحنی ROC	0/507	0/651	0/607
بهترین نقطه برش	0/95	39/5	74/5
حساسیت	42/9%	71/4%	57/1%
ویژگی	65/6%	54/8%	75/3%

تعیین پیشگویی کنندگی ریسک فاکتورها در بروز CIN در این بررسی، به منظور تعیین پیشگویی کنندگی ریسک فاکتورهای دموگرافیک سن و جنس، ریسک فاکتورهای سابقه بیماری همراه و ریسک فاکتورهای مصرف داروهای همزمان در بروز CIN از آنالیزهای دو متغیره Linear univariate analysis بین بیماران با و بدون CIN استفاده شد و یک همبستگی مثبت و رابطه مستقیم بین سابقه ابتلا به فشارخون بالا و همچنین مصرف داروی ARBs در بروز CIN مشاهده شد (جدول شماره 6).

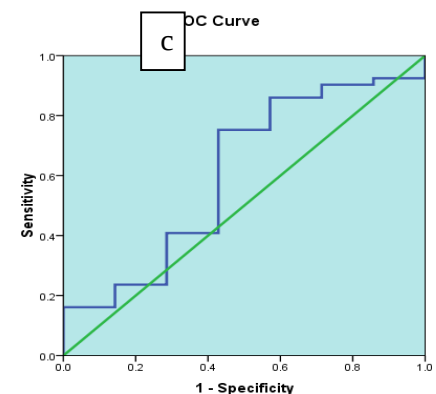
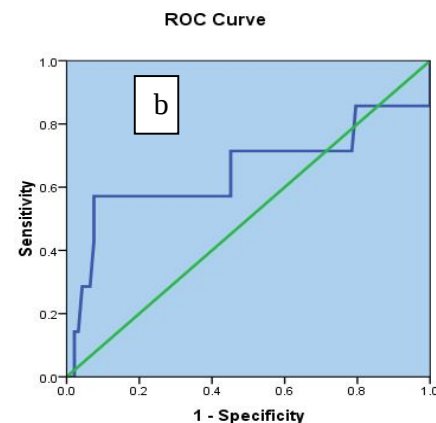
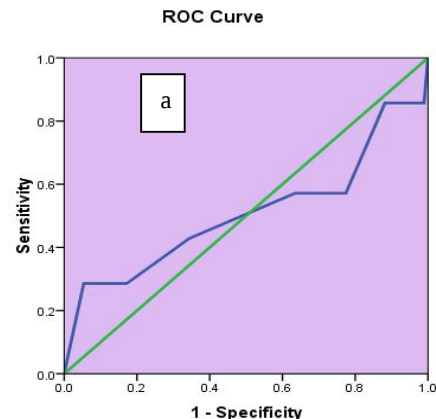
جدول شماره 6: تعیین پیشگویی کنندگی ریسک فاکتورهای دموگرافیک سن و جنس، ریسک فاکتورهای سابقه بیماری همراه و ریسک فاکتورهای مصرف داروهای همزمان در بروز CIN

متغیرهای پیش بینی کننده	r-value	سطح معنی داری
جنس	-0/073	0/473
سن	-0/116	0/251
بیماری های همراه	0/255	0/011
دیابت	-0/027	0/793
سابقه فشارخون بالا	0/067	0/508
نارسایی احتقانی قلبی	-0/050	0/620
بیماری مزمن کلیوی	0/039	0/699
بیماری مزمن کبدی	-0/005	0/957
مصرف داروهای همزمان	0/280	0/005
NSAID		
ARBs		
ACEI	0/154	0/126

بحث

در مطالعه حاضر بروز نفروپاتی، با در نظر گرفتن نفروپاتی ناشی از ماده‌ی حاجب به صورت افزایش 25 درصدی یا بیش تر کراتینین سرم نسبت به مقادیر پایه آن در مدت 48 ساعت پس از مصرف مواد حاجب، 7 درصد گزارش شد. بروز نفروپاتی در افراد با و بدون فشار خون بالا و بیمارانی که داروهای ARBs مصرف می کردند به طور معنی داری متفاوت بود. BUN و GFR

نتایج موجود در این جدول، BUN بالاترین حساسیت (71/4 درصد) و پایین ترین ویژگی (54/8 درصد) را در میان سایر مارکرها داشته و بیش ترین سطح زیر نمودار (0/651) را نیز به خود اختصاص داده است.



نمودار شماره 1: نمودار ROC برای مقایسه قدرت پیش گویی کنندگی مارکر a: کراتینین، b: BUN و c: eGFR پایه برای ابتلا به نفروپاتی ناشی از ماده حاجب در روز دوم بعد از تزریق وریدی ماده حاجب

به موازات هم به عنوان مارکرهای دقیق تری نسبت به کراتینین در پیش بینی بروز CIN مشاهده شدند. با این تفاوت که BUN دارای حساسیت بالاتر و ویژگی پایین تر است در حالی که GFR ویژگی بالاتر و حساسیت کم تری را نشان داد. مطالعات بسیاری در سالیان اخیر بر روی میزان بروز CIN پس از انجام سی تی اسکن با تزریق وریدی و ریسک فاکتورهای موثر بر آن انجام گرفته است. بروز این بیماری بسیار متغیر بوده و طیفی بین 3-7 درصد دارد و فراوانی آن نیز به شدت تحت تاثیر تعدادی از عوامل خطر می باشد (18).

در مطالعه ای که در سال 2013 توسط Traub و همکاران در ایالات متحده انجام شد، بروز CIN مشابه مطالعه حاضر، 7 درصد گزارش شده بود (9).

در مطالعه دیگری که توسط Alice M. Mitchell و همکاران در سال 2010 با هدف بررسی بروز نفروپاتی ناشی از ماده ی حاجب در شرایط سرپایی انجام شده بود، بروز CIN، 11 درصد گزارش شد. در این مطالعه به صورت یک افزایش کراتینین سرمی پس از آزمون در طی 2 تا 7 روز بعد از تجویز ماده ی حاجب تعریف شد. این برهه زمانی طولانی تر تعریف شده برای تعیین میزان بروز CIN و همچنین جامعه بزرگ تر مورد بررسی از بیماران نسبت به مطالعه حاضر به نوعی می تواند بروز بالاتر CIN در این مطالعه را سبب شده باشد (14).

در دو مطالعه دیگر که توسط Hipp و همکاران (8) و Tremblay و همکاران (19)، با هدف تعیین بروز نفروپاتی ناشی از ماده ی حاجب در بیماران ترومایی انجام شده بود، نرخ بروز نفروپاتی به ترتیب 5/1 درصد و 3 درصد گزارش شد. در هر دو مطالعه، مشابه مطالعه حاضر، نفروپاتی ناشی از ماده ی حاجب به صورت افزایش 25 درصدی یا بیش تر کراتینین سرمی، یا افزایش مطلق کراتینین سرمی بیش تر از 0/5 میلی گرم در دسی لیتر نسبت به مقادیر پایه در مدت 48 ساعت پس از مصرف مواد حاجب تعریف شده بود. در مطالعه حاضر

به منظور جلوگیری از بروز نفروپاتی در بیماران پر خطر، بیمارانی که $GFR < 60$ داشتند تنها تحت شرایط دریافت 1cc/kg سرم نرمال سالین 0/9 درصد (به منظور داشتن هیدراتاسیون کافی)، از 6 ساعت قبل از آزمون تا 4 ساعت پس از آن و همچنین دریافت (BD 600mg NAC)⁶ (به عنوان عامل پیشگیری کننده از نفروپاتی) از 2 روز پیش از آزمون تا 2 روز پس از آن اجازه دریافت ماده ی حاجب داشتند. ان استیل سیستین یا NAC معمولاً به عنوان یک داروی تخریب کننده ی رادیکال های آزاد، آنتی اکسیدان و احتمالاً وازودیلاتور بر جلوگیری از نفروپاتی مواد حاجب در بیماران پرخطر استفاده می شود. سه بیمار از 18 بیمار دریافت کننده NAC (3/16 درصد) و 4 بیمار از 85 بیمار بدون دریافت کننده ی NAC (7/4 درصد) نفروپاتی ناشی از ماده ی حاجب را بروز دادند که علی رغم تمایل بالا به معنی داری این اختلاف از لحاظ آماری ثابت نشد ($P=0/076$).

در مطالعه ای که توسط شهنازبان و همکاران با عنوان بررسی اثر N-استیل سیستین در جلوگیری از نفروپاتی مواد حاجب در بیماران پرخطر انجام شد پنجاه بیمار که 600 میلی گرم NAC خوراکی، دو بار در روز، روز قبل و بعد از آنژیوگرافی کرومر، به همراه یک لیتر نرمال سالین دریافت کرده بودند با 50 بیمار که فقط نرمال سالین گرفته بودند، با هم مقایسه شدند. نفروپاتی ناشی از مواد حاجب به صورت افزایش کراتینین بیش از 0/5 میلی گرم در دسی لیتر نسبت به مقادیر اولیه تعریف شد. کراتینین سرم، قبل و 48 ساعت پس از آنژیوگرافی اندازه گیری شد. نفروپاتی ناشی از مواد حاجب در 5 بیمار گروه کنترل ایجاد شد، اما هیچ مورد نفروپاتی در گروه NAC وجود نداشت. اختلاف بین دو گروه معنی دار بود ($P<0/05$).

در ادامه مطالعه، دو گروه بیماران با افزایش کراتینین در طی 48 ساعت و بیماران بدون درگیری CIN از جهت فاکتورهای پیشگویی کننده ی سن، جنس،

1. N-acetyl Cysteine

وجود بیماری‌های همراه (فشارخون بالا، دیابت، سابقه نارسایی قلبی احتقانی، نارسایی کلیوی مزمن و بیماری کبدی مزمن)، مصرف داروهای همزمان (NASID، ACEI و ARBs) و نوع روش سی تی اسکن مورد مقایسه قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن، جنس، نوع روش سی تی اسکن اختلاف معنی داری نداشتند. هنگامی که ارتباط تمامی فاکتورها با بروز CIN به وسیله آنالیزهای تک متغیره مورد ارزیابی قرار گرفت. هر دو ریسک فاکتور فشارخون بالا و مصرف ARBs ارتباط مثبت معنی داری را با بروز CIN در این جمعیت نشان دادند (20). یکی از نکات قابل توجه این بود که در کنار شیوع بالاتر نفروپاتی در افراد فشارخون بالا، بروز CIN در مصرف کننده آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین به عنوان یک داروی ضد فشار خون نیز بالا بود. فشارخون بالا در بسیاری از مطالعات از جمله مطالعه Traub و همکاران، به عنوان ریسک فاکتور ابتلا معرفی شده است و اغلب از طریق انقباض عروق کلیه و کاهش حجم موثر، عامل آسیب کلیوی محسوب می شود (9). این در حالی بود که در مطالعه‌ای که توسط Cordeiro و همکاران انجام شد به افت فشار خون به عنوان یک فاکتور پیش بینی کننده اشاره شد. در مطالعه آن ها، که به منظور بررسی میزان شیوع و عوامل مرتبط با نفروپاتی ناشی از ماده‌ی حاجب در جمعیتی از بیماران ترومایی انجام شد، در آنالیزهای تک متغیره CIN با سن، نمره شدت آسیب⁷ (ISS)، نمره پیش بینی بالینی⁸ (CPS)، مدت اقامت در ICU و مدت اقامت در بیمارستان، فشارخون سیستولیک، حجم مایع داده شده در 24 ساعت دوم، ارتباط معنی داری را نشان داد. هنگامی که در آنالیزهای چند متغیره مورد ارزیابی قرار گرفتند تنها CPS، حجم مایع داده شده و ریدی در طی 24 ساعت دوم و فشارخون سیستولیک همچنان پیش بینی کننده بروز CIN در این بیماران باقی مانده بودند. آن‌ها نتیجه گرفتند که گروه‌های خاصی از بیماران از جمله افراد با نمره CPS بالاتر، افت فشارخون

یا کاهش دریافت مایعات وریدی ممکن است در معرض خطر بالاتری از بروز CIN باشند (21). اینکه در این مطالعه افت فشارخون (بر خلاف مطالعه حاضر که فشارخون بالا را به عنوان ریسک فاکتور معرفی کرده ایم) به عنوان فاکتور پیش بینی کننده بروز CIN معرفی شده است ممکن است متاثر از اثر سیستمیک ماده‌ی حاجب به کارگرفته شده در این مطالعه باشد. مهمترین اثرات سیستمیک این مواد به طور عمده افزایش اسمولالایته، افزایش حجم پلاسما، کاهش همتوکریت، کاهش مقاومت عروق محیطی، افزایش جریان خون و کاهش فشارخون سیستمیک است که یک کاهش گذرا در GFR به وجود می آورد. بنابراین یک احتمال جالب توجه دیگر می تواند وجود اثر نفروتوکسیسیته این دارو بر روی کلیه و بروز CIN از طریق کاهش فشارخون مشابه با اثر سیستمیک ماده حاجب باشد. این داروها آنتاگونیست گیرنده AT1 هستند و با مهار فعال شدن گیرنده آنژیوتانسین به طور مستقیم باعث گشاد شدن رگ‌ها، کاهش تولید وازوپرسین و کاهش تولید و ترشح آلدسترون می شوند که برآیند این موارد کاهش فشارخون است. Cochran و همکاران یک مدل سیستم نقطه‌ای (شمارش ریسک فاکتورها) را برای پیش بینی احتمال توسعه‌ی نارسایی کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب (تعریف شده به صورت یک خطر در سطح کراتینین سرمی بیش تر از 0/3 mg/dl یا 20 درصد افزایش از حالت پایه در طی 5 روز) در مطالعه کوهورت خود از 266 بیمار تحت آنژیوگرافی کلیوی ارائه دادند. آنان 10 ریسک فاکتور را که با افزایش قابل توجه خطر بروز نفروپاتی ماده حاجب همراه است شناسایی کردند که عبارت بودند از سن، جنس، سطوح کراتینین سرمی غیر طبیعی در حالت پایه، پروتئینوری، مقدار و نوع ماده حاجب، قرار گرفتن تحت دو بررسی از ماده‌ی حاجب ظرف 72 ساعت، فشارخون بالا، بیماری عروقی و بیماری کلیوی از قبل موجود (22).

1. injury severity score
2. clinical prediction score

یکی دیگر از اهداف این مطالعه تعیین پیشگویی کنندگی سطح کراتینین سرمی، BUN و eGFR پیش از آزمون به عنوان شاخصی بالقوه در بروز CIN بود. در مطالعه حاضر هنگامی که از نمودار راک برای پیش‌بینی حساسیت و ویژگی هر کدام از این مارکرها جهت پیش‌بینی ابتلا به نروپاتی بعد از تزریق ماده حاجب استفاده شد، BUN با توجه به سطح زیر نمودار بزرگ‌تر تست دقیق‌تری به دست آمد و به موازات آن eGFR بوده است. اما کراتینین سرمی به مراتب دقت بسیار کم‌تری نسبت به BUN و eGFR نشان داد.

Davidson و همکاران در مجموعه‌ای از 1144 بیمار تحت کاتتریزاسیون قلبی، یک ریسک پایین نروپاتی ناشی از ماده‌ای حاجب (تعریف شده به صورت یک افزایش کراتینین بیش‌تر مساوی 0/5 mg/dl) را در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی یافتند اما خطر بالا در افراد با آژوتمی از پیش موجود (سطح کراتینین سرمی بیش‌تر از 1/2 mg/dl) وجود داشت. این خطر به‌طور نمایی با افزایش غلظت کراتینین افزایش می‌یابد (به عنوان مثال بروز در افراد با سطوح کراتینین 177 $\mu\text{mol/l}$ یا 2mg/dl) (23).

Moor و همکاران یک ارتباط بسیار معنی‌داری را بین افزایش سطح کراتینین سرمی و فراوانی نروپاتی (از دو درصد در افراد با کراتینین پایه کم‌تر از 1/5 mg/dl تا 20 درصد در افراد با سطوح بیش‌تر از 2/5 mg/dl متفاوت است) یافتند (24). سطح کراتینین سرمی یکی از رایج‌ترین معیارهایی است که اجازه انجام سی‌تی با تزریق ماده حاجب به بیماران را می‌دهد (اگر $\text{SCR} < 1.4 \text{ mg/dL}$ باشد انجام آزمون بلامانع می‌باشد). اندازه‌گیری غلظت کراتینین سرمی به میزان قابل توجهی تحت تاثیر سن و جنس، حجم عضله، و رژیم غذایی بیمار قرار می‌گیرد، بنابراین دارای محدودیت‌هایی می‌باشد (25). از این رو نارسایی عملکرد کلیه در مواردی که حتی سطح کراتینین نرمال نشان داده می‌شود می‌تواند وجود داشته باشد. مطالعات جدیدتر محاسبه

آستانه eGFR⁹ را به عنوان شاخص دقیق‌تری نسبت به کراتینین سرمی به عنوان نشانه‌ای از وجود نارسایی شدید کلیوی و افزایش ریسک بروز CIN معرفی کردند. بر این اساس مطالعه‌ای که توسط Herts و همکاران در سال 2008 بر روی بیش از 5000 بیمار به منظور مقایسه این دو متغیر صورت گرفت، نشان‌گر آن بود که محاسبه سطح eGFR نسبت به کراتینین سرمی می‌تواند به میزان بالاتری (در حدود 2/5 برابر) بروز CIN در بیماران را پیشگویی کند (26).

مطالعه‌ای که توسط Davenport و همکاران بر روی بیش از 42 هزار بیمار با عملکرد کلیوی پایدار در طی 10 سال انجام شد به روشنی نشان داد که eGFR پایین (<30) در تمامی بیماران معیار مهمی بر نرخ بالای CIN پس از انجام سی‌تی با تزریق وریدی کنتراست می‌باشد. بر این اساس eGFR پایین‌تر از 30 mL/min/1.73 m² نشان‌گر اثرات نروتوکسیک بسیار بالایی بوده که این روند در eGFR بین 30-44 بهبود پیدا کرده است و در بیماران با eGFR بین 45-60 و حتی بالاتر نشانه بارزی از افزایش خطر CIN مشاهده نشد (27).

در مطالعه‌ای که توسط Kim و همکاران در سال 2010 با هدف بروز نتایج نروپاتی ناشی از ماده‌ای حاجب بعد از CT اسکن تقویت شده با ماده‌ای حاجب در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی تحت درمان با سالین و NAC انجام شد، در مجموع CIN در 13 نفر (2/5 درصد) از بیماران رخ داد. بروز CIN در بیماران با یک eGFR 45-59، 30-45 و 30 < به ترتیب صفر درصد، 2/9 درصد و 12/1 درصد بود. در این مطالعه مشابه مطالعه حاضر در بیماران با کاهش شدید عملکرد کلیه و دیابت، خطر CIN و به دنبال آن خطر درمان‌های کلیوی جایگزین افزایش یافت و همچنین آن‌ها نشان دادند که بروز CIN در بیماران تحت درمان با سالین و NAC نسبتاً کاهش یافت (5). با این وجود eGFR خود

1. estimated Glomerular Filtration Rate

همچنین پیگیری بیماران در مدت زمان پیگیری طولانی تر (7-5 روز) نیز می تواند بسیار مفید باشد. این مطالعه بیان گر عملکرد بهتر BUN نسبت به eGFR برای پیش بینی بروز CIN بود و هر دوی این فاکتورها بهتر از سطح کراتینین سرمی عمل کردند. این امر ممکن است متاثر از اندازه ی بزرگ تر مقادیر BUN و در نتیجه اثر کم تر خطاهای آزمایشگاهی بر روی آن باشد. بنابراین لزوم توجه به مارکر BUN در ارزیابی های اولیه از بروز CIN در بیماران تحت سی تی اسکن با تزریق ماده حاجب وریدی می تواند بسیار حائز اهمیت باشد.

سپاسگزاری

از همکاری تکنولوژیست های بخش سی تی اسکن بیمارستان امام خمینی ساری که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند کمال تشکر را داریم. همچنین نویسندگان این مقاله قدردانی خود را از حمایت های مالی و معنوی واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی ساری و دانشگاه علوم پزشکی مازندران اعلام می دارند.

References

1. Solomon R, Barrett B. Follow-up of patients with contrast-induced nephropathy. *Kidney International*. 2006; 69: S46-S50.
2. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(7): 1162-1169.
3. Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6): i2-i10.
4. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(6): 1673-1689.
5. Kim SM, Cha Rh, Lee JP, Kim DK, Oh KH, Joo KW, et al. Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(6): 1018-1025.
6. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT—a pooled analysis of two randomized trials. *Eur Radiol* 2009; 19(4): 891-897
7. McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 5): S3-9.
8. Hipp A, Desai S, Lopez C, Sinert R. The incidence of contrast-induced nephropathy in trauma patients. *Eur J Emerg Med* 2008;

- 15(3): 134-139.
9. Traub SJ, Kellum JA, Tang A, Cataldo L. Risk factors for radiocontrast nephropathy after emergency department. Contrast- enhanced computerized tomography. Acad Emerg Med 2013; 20(1): 40-45.
 10. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, 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(11): 815-821.
 11. Chen YL, Fu NK, Xu J, Yang SC, Li S, Liu YY, et al. A simple preprocedural score for risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv 2014; 83(1): E8-E16.
 12. Elicker BM, Cypel YS, Weinreb JC. IV contrast administration for CT: a survey of practices for the screening and prevention of contrast nephropathy. AJR Am J Roentgenol 2006; 186(6): 1651-1658.
 13. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. Kidney Int Suppl 2006; 100: S3-S7.
 14. Mitchell A, Kline J. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. J Thromb Haemost 2007; 5(1): 50-54.
 15. Assareh A, Yazdankhah S, Ahmadzadeh A, et al. Defining the at risk patients for contrast induced nephropathy after coronary angiography; 24-h urine creatinine versus Cockcroft-Gault equation or serum creatinine level. J Res Med Sci 2012; 17(9): 859-864.
 16. Christ G, Graf S, Huber-Beckmann R, Zorn G, Lang I, Kneussi M, et al. Impairment of the plasmin activation system in primary pulmonary hypertension: evidence for gender differences. Thromb Haemost 2001; 86(2): 557-562.
 17. ACR Manual on Contrast Media v10.1. 11th ed. American College of Radiology. 2018.
 18. Yeganehkhah MR, Vafaeimanesh J, Akbari H, Amiri Z, Naraghipoor Arani Z, Pazoki S, et al. Preventive Effects of Sodium Bicarbonate on Contrast-induced Nephropathy in High-risk Patients Undergoing Coronary Angiography. Qom Univ Med Sci J 2015; 9(9): 9-1 (Persian).
 19. Tremblay LN, Tien H, Hamilton P, Brennenman FD, Rizoli SB, Sharkey PW, et al. Risk and benefit of intravenous contrast in trauma patients with an elevated serum creatinine. J Trauma 2005; 59(5): 1162-1167.
 20. Seyedian M, Shabazyan H, Mobini H, Kheradmand A, Ostadyan F. Role of N-acetylcysteine in prevention of radiocontrast-induced nephropathy in high risk patients. Jundishapur Scientific Med J 2007; 6(4): 469-475 (Persian).
 21. Antonia H, Shoma D, Carmen L, Rich S. The Incidence of Contrast Induced Nephropathy in Trauma Patients. European Journal of Emergency Medicine 2008; 15(3): 134-139.
 22. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. AJR Am J Roentgenol 1983; 141(5): 1027-1033.
 23. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. Ann Intern Med 1989; 110(2): 119-124.
 24. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, et al. Nephrotoxicity

- of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992; 182(3): 649-655.
25. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Morcos SK, Thomsen HS, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR contrast media safety committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21(12): 2527-2541.
 26. Herts BR, Schneider E, Poggio ED, Obuchowski NA, Baker ME. Identifying outpatients with renal insufficiency before contrast-enhanced CT by using estimated glomerular filtration rates versus serum creatinine levels. *Radiology* 2008; 248(1): 106-113.
 27. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 2013; 268(3): 719-728.
 28. Kim KS, Kim K, Hwang SS, Jo YH, Lee CC, Kim TY et al. Risk stratification nomogram for nephropathy after abdominal contrast-enhanced computed tomography. *Am J Emerg Med* 2011; 29(4): 412-417.
 29. Evola S, Lunetta M, Macaione F, Giuseppe Fonte, Gaspare Milana, Egle Corrado, et al. Risk factors for contrast induced nephropathy: A study among Italian patients. *Indian Heart J* 2012; 64: 484-491.