

تعیین ارزش پیش‌بینی کننده بیومارکر لیپوکالین وابسته به ژلاتیناز نوتروفیل در تشخیص زودرس کنتراست نفروپاتی پس از آنژیوگرافی / آنژیوپلاستی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۶/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۷/۰۹

چکیده

زمینه و هدف: لیپوکالین وابسته به ژلاتیناز نوتروفیل (Neutrophilic Gelatinase Associated Lipocaline (NGAL)) به عنوان بیومارکر تشخیص زودرس آسیب‌های حاد کلیه، جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده است. ولی این‌که در تمام آسیب‌ها به علل مختلف ارزش تشخیصی بالایی داشته باشد نیاز به مطالعات بیش‌تری وجود دارد. کنتراست نفروپاتی از جمله این موارد است که علی‌رغم مطالعات موجود، ارزش پیشگویی کننده NGAL در تشخیص زودرس نارسایی کلیه ناشی از مواد حاجب روشن نیست. هدف این مطالعه بررسی نقش این بیومارکر در تشخیص زود هنگام کنتراست نفروپاتی است. **روش بررسی:** در این مطالعه، ۱۲۲ بیمار کاندیدای آنژیوگرافی / آنژیوپلاستی در بهار و تابستان سال ۸۸ وارد مطالعه شدند. در نمونه‌های ادراری ساعات مختلف غلظت NGAL اندازه‌گیری و میزان آن در بیماران مبتلا و غیرمبتلا مقایسه شد. **یافته‌ها:** ۳۷ نفر (۳۰/۳٪) از بیماران کنتراست نفروپاتی داشتند. افزایش غلظت ادراری NGAL، ۱۲ ساعت پس از پروسیجر به ترتیب در مبتلایان و غیرمبتلایان $90/62 \pm 105/63$ و $27/6 \pm 45/8$ (P=۰/۰۰۰۱) و غلظت ادراری آن ۲۴ ساعت پس از پروسیجر $79/78 \pm 117/7$ و $30/92 \pm 52/84$ (P=۰/۰۰۲) بود. حساسیت و ویژگی NGAL ادرار ۱۲ ساعت پس از پروسیجر با Cut-off هشت نانوگرم در میلی‌لیتر و AUC ۰/۷۵، به ترتیب ۹۴٪ و ۲۵٪ و ارزش اخباری منفی آن ۹۱٪ بود. هم‌چنین حساسیت و ویژگی NGAL ادرار ۲۴ ساعت پس از پروسیجر در Cut-off ۵/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر با AUC ۰/۷۰، به ترتیب ۹۷٪ و ۲۴٪ و ارزش اخباری منفی آن ۹۵٪ بود. **نتیجه‌گیری:** NGAL ادرار بیومارکری حساس برای تشخیص زودرس نارسایی حاد کلیوی ناشی از ماده حاجب می‌باشد.

کلمات کلیدی: لیپوکالین وابسته به ژلاتیناز نوتروفیل، کنتراست نفروپاتی، آنژیوگرافی، آنژیوپلاستی

محمد رضا پهلوان صباغ^۱

سید محمد رضا خاتمی^{۲*}

مجتبی سالاری‌فر،^۳ احمد علی برومند^۲

صفیه داودی^۳

۱- گروه بیماری‌های داخلی

۲- مرکز تحقیقات نفروژنزی

بیمارستان امام‌خمینی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران، تهران، ایران.

۳- مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی و

خدمات بهداشتی درمانی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان

امام‌خمینی، گروه نفروژنزی، کادپستی ۱۴۱۹۷۳۳۱۴۱

تلفن: ۶۱۹۲۶۵۹-۰۲۱

E-mail: khatamis@sina.tums.ac.ir

مقدمه

می‌باشد.^۴ روش‌های مختلفی برای پیشگیری و کاهش بروز کنتراست نفروپاتی وجود دارند، با این‌حال با کمبود مارکری که به‌طور زودرس و با دقت کنتراست نفروپاتی را تشخیص دهد، مواجه هستیم. در هیچ‌یک از مقالات منتشر شده، بیومارکرهای کلیوی که قادر به تشخیص کنتراست نفروپاتی در زمان کم‌تر از ۷۲-۲۴ ساعت پس از پروسیجر باشند، گزارش نشده‌اند. در مطالعه Mishra اهمیت Neutrophilic Gelatinase Associated Lipocaline (NGAL) به عنوان مارکر جدید در تشخیص زودرس نارسایی حاد کلیه مشخص شده است.^۵ در چندین مطالعه نیز نقش NGAL به عنوان بیومارکر پیش‌بینی کننده نفروتوکسیسیته ناشی از دریافت کنتراست بررسی شده

با افزایش سالانه میلیون‌ها پروسیجر، آنژیوگرافی (Angiography) شریان کرونر شایع‌ترین مداخله قلبی در دنیا می‌باشد. با افزایش مداخلات تهاجمی تشخیصی در قلب، تعداد بیماران کنتراست نفروپاتی نیز افزایش یافته است و از مشکلات جدی در این بیماران می‌باشد^۱ که ۲۰٪-۱۰٪ این بیماران را تحت تاثیر قرار می‌دهد. کنتراست نفروپاتی با افزایش خطر همودیالیز، مرگ و میر و هزینه‌های هنگفت برای بیمار به همراه است.^{۲-۳} متأسفانه، اندازه‌گیری کراتینین سرم در تغییرات حاد عملکرد کلیه نشان‌گری غیرقابل اعتماد

جمع‌آوری شد. نمونه‌های ادرار سانتی‌فیوژ و سوپر ناتانت ادراری تا زمان آزمایش در محیط 4°C -۸۴ نگه‌داری شد. برای اندازه‌گیری NGAL از کیت‌های تجاری در دسترس استفاده شد. در این بیماران هموگلوبین قبل از شروع پروسیجر، NGAL ادرار قبل از شروع پروسیجر، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از پروسیجر، کراتینین و اوره سرم قبل از شروع پروسیجر، ۲۴ ساعت و پنج روز پس از پروسیجر با روش‌های استاندارد شده آزمایشگاهی اندازه‌گیری شدند. غلظت ادراری NGAL با Human NGAL Rapid ELISA Kit (KIT 037) ساخت شرکت Bioporto diagnostic، کشور دانمارک به روش sandwich ELISA Monoclonal اندازه‌گیری شد.

لازم به ذکر است که در این مطالعه کنتراست نفروپاتی به افزایش کراتینین سرم مساوی و یا بیش از ۲۵٪ در روز دوم یا پنجم پس از آنژیوگرافی / آنژیوپلاستی نسبت به مقادیر قبل از پروسیجر اطلاق گردید.^۸ سپس اطلاعات به‌دست آمده کدگذاری شده و وارد نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۶ شدند.

میانگین داده‌های کمی و فراوانی هر یک از اطلاعات کیفی محاسبه شد. مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه توسط آزمون Student's t-test و مقایسه متغیرهای کیفی توسط χ^2 انجام شد. هم‌چنین $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. حساسیت و ویژگی NGAL ادرار در تشخیص کنتراست نفروپاتی با استفاده از Receiver-Operating Characteristic Curves (ROC) و Area Under the Curve (AUC) محاسبه شد.

یافته‌ها

از ۱۲۲ بیماری که در این مطالعه وارد شدند ۷۱ نفر (۵۸/۲٪) مرد و ۵۱ نفر (۴۱/۸٪) زن بودند. متوسط سن افراد در این مطالعه ۵۹/۷۴ سال بود. ۳۷ نفر از ۱۲۲ نفر (۳۰/۳٪) دچار نفروپاتی ناشی از ماده حاجب شدند که از این میان ۱۷ نفر (۴۵/۹٪) مرد و ۲۰ نفر (۶۴/۱٪) زن بودند. از نظر ابتلا به بیماری تفاوتی بین مرد و زن وجود نداشت ($P=0/09$). هم‌چنین بین مبتلایان به نفروپاتی و آن‌ها که دچار این عارضه نشده بودند از نظر جنس تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/07$). متوسط سن افراد مبتلا به نفروپاتی $59/6 \pm 10/3$ سال و در غیرمبتلایان $59/8 \pm 11$ سال بود که از این نظر هم تفاوتی بین دو گروه

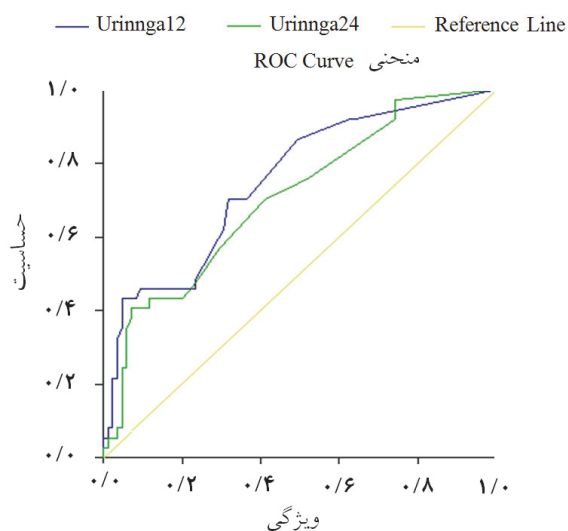
است.^۷ در این مطالعات برای پیش‌گویی کنتراست نفروپاتی ۲-۴ ساعت پس از دریافت کنتراست، NGAL از حساسیت و ویژگی بالایی برخوردار بوده است.^۷ NGAL یک پروتئین کوچک است که روی سطح نوتروفیل‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال مانند سلول‌های توبول‌های کلیه ظاهر می‌یابد. بیان NGAL در آسیب‌های ایسکمیک و توکسیک کلیوی در سطح توبول‌های کلیه افزایش می‌یابد.

NGAL در پلاسما و ادرار ترشح می‌شود و با توجه به این‌که در مدت دو ساعت پس از آسیب کلیوی غلظت آن در پلاسما و ادرار افزایش می‌یابد، به عنوان یک مارکر حساس جهت تشخیص زودرس آسیب کلیوی شناخته شده است.

مطالعه ما با هدف تعیین ارزش پیش‌بینی کننده این بیومارکر در تشخیص زودرس نفروپاتی ناشی از ماده حاجب و تعیین Cut-off تشخیصی در این بیماران انجام شده است.

روش بررسی

این مطالعه به روش بررسی شیوه (Process evaluations) انجام شد، از بین بیماران کاندید آنژیوگرافی / آنژیوپلاستی مراجعه کننده به مرکز قلب تهران در سال ۱۳۸۸، ۱۲۲ نفر به روش غیرتصادفی ساده انتخاب شدند. به بیماران ذکر شد که در یک طرح تحقیقاتی شرکت دارند، به این جهت از آنان رضایت‌نامه کتبی دریافت شد. بیماران با سن بیش از ۱۸ سال که دارای عملکرد طبیعی کلیه بودند، (مردان با کراتینین سرم کم‌تر از ۱/۵ و زنان با کراتینین کم‌تر از ۱/۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و کامل ادرار طبیعی) وارد مطالعه شدند. بیماران با سابقه بیماری زمینه‌ای کلیوی، ابتلا به عفونت ادراری، تومور مجاری ادراری، سابقه مصرف داروی نفروتوکسیک یا آنتی‌بیوتیک یا ماده حاجب یک هفته قبل از آنژیوگرافی / آنژیوپلاستی، نیاز به عمل جراحی قبل از روز پنجم، اختلال همودینامیک، نیاز به انتوباسیون یا داروهای اینوتروپ در زمان بستری و مصرف آنتی‌بیوتیک در طول مطالعه از طرح خارج شدند. از بیماران شرکت‌کننده در طرح در زمان‌های تعیین شده نمونه خون و ادرار جمع‌آوری شد. نمونه‌گیری ادرار به این صورت انجام شد که از کاتتر مثانه، نمونه ادرار زمان صفر به میزان پنج میلی‌لیتر گرفته می‌شد. سپس نمونه ادرار ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از آنژیوگرافی از داخل کیسه ادرار به میزان پنج میلی‌لیتر



نمودار- ۱: منحنی ROC غلظت ادراری NGAL ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از پروسیجر

وجود نداشت ($P=0/904$). به لحاظ شاخص توده بدنی نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه یافت نشد. (به ترتیب $28/70$ و $28/93$ kg/m^2) در بیماران مبتلا و غیرمبتلا به نفروپاتی و ($P=0/82$) از نظر مشخصات دموگرافیک و بیماری‌های همراه مانند دیابت، فشارخون یا هیپرلیپیدمی و نیز از نظر نوع ماده حاجب مصرف شده هم تفاوتی در دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱). مقادیر آزمایشگاهی پارامترهای اندازه‌گیری شده در دو گروه در جدول ۲ و منحنی ROC برای تعیین حساسیت و ویژگی غلظت ادراری NGAL برای تشخیص کنتراست نفروپاتی ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از پروسیجر در نمودار ۱ آمده است. سطح زیرمنحنی ROC غلظت ادراری NGAL ۱۲ ساعت پس از پروسیجر $0/75$ ($CI/95=0/657-0/845$, $P=0/0001$) و ناحیه زیرمنحنی ROC برای غلظت ادراری NGAL ۲۴ ساعت پس از

جدول- ۱: مقایسه اطلاعات دموگرافیک و پایه بین دو گروه با کنتراست نفروپاتی و بدون کنتراست نفروپاتی

مشخصات	با کنتراست نفروپاتی	بدون کنتراست نفروپاتی	P
جنس*	مرد		0/07
	زن		
سن (سال)**	$59/6 \pm 10/3$	$59/8 \pm 11/0$	0/904
BMI (kg/m^2) **	$28/93 \pm 2/35$	$28/95 \pm 2/45$	0/82
دیابت*	۱۷	۲۳	0/60
پرفشاری خون*	۱۲	۴۲	0/82
هیپرلیپیدمی*	۱۸	۲۲	0/64
نوع ماده حاجب	۱۹	۳۴	0/29
	Omnipaque		
	Visipaque	۴۶	
	risipaque	۲	

BMI= Body Mass Index (kg/m^2)

*آزمون آماری: t-test. ** بر اساس آزمون آماری χ^2 مقادیر معنی‌دار بر اساس $P < 0/05$.

جدول- ۲: مقایسه اطلاعات آزمایشگاهی بین دو گروه با کنتراست نفروپاتی و بدون کنتراست نفروپاتی

مشخصات	با کنتراست نفروپاتی	بدون کنتراست نفروپاتی	P*
کراتینین قبل از پروسیجر (mg/dl)	$0/79 \pm 0/22$	$0/99 \pm 0/21$	0/0001
غلظت ادراری NGAL قبل از پروسیجر (ng/ml)	$11/23 \pm 10/23$	$15/48 \pm 19/6$	0/217
غلظت ادراری NGAL ۱۲ ساعت پس از پروسیجر (ng/ml)	$90/62 \pm 105/63$	$27/6 \pm 45/8$	0/0001
غلظت ادراری NGAL ۲۴ ساعت پس از پروسیجر (ng/ml)	$79/78 \pm 117/7$	$30/92 \pm 52/84$	0/002
کراتینین ۲۴ ساعت پس از پروسیجر (mg/dl)	$0/87 \pm 0/21$	$0/93 \pm 0/19$	0/138
کراتینین پنج روز پس از پروسیجر (mg/dl)	$1/17 \pm 0/28$	$0/96 \pm 0/25$	0/0001

*آزمون آماری: t-test. مقادیر معنی‌دار بر اساس $P < 0/05$.

Bachorzewska-Gajewska در ۳۵ بیمار بالغ که آنژیوپلاستی کرونر شده بودند، افزایش معنی‌دار NGAL سرم دو و چهار ساعت و NGAL ادرار چهار و ۱۲ ساعت پس از این اقدام درمانی را نشان دادند. در این مطالعه بین سطح سرمی و ادراری NGAL با کراتی‌نین سرم ارتباط خوبی را یافت شد.^۶

Zappitelli در ۱۴۰ کودک بدحال گزارش کرد که NGAL ادرار با Cut-off های مختلف پیش‌گویی‌کننده مفیدی برای نارسایی حاد کلیه می‌باشد.^{۱۴} Nickolas با مطالعه‌ای در ۶۳۵ بزرگسال در بخش اورژانس با Cut-off ۱۳۰ میکروگرم بر گرم کراتی‌نین گزارش کرد NGAL ادرار با AUC ۰/۹۴۸ از حساسیت ۹۰٪ و ویژگی ۹۹٪ برخوردار است، هم‌چنین گزارش کرد اندازه‌گیری NGAL ادرار به تنهایی در بخش اورژانس از حساسیت و ویژگی بسیار بالایی در تشخیص نارسایی حاد کلیه برخوردار است.^{۱۵}

Bennett در ۱۹۸ کودک با عمل قلبی - ریوی (CPB) با Cut-off ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر NGAL ادرار نشان دادند دو ساعت پس از عمل NGAL ادرار با AUC ۰/۹۵ از حساسیت ۸۲٪ و ویژگی ۹۰٪ در پیش‌بینی نارسایی حاد کلیه برخوردار بود.^{۱۶}

Xin در ۳۳ بزرگسال تحت جراحی قلب با Cut-off ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌مول کراتی‌نین نشان داد NGAL ادرار دو ساعت پس از جراحی حساسیت ۸۱٪ و ویژگی ۷۸٪ در پیش‌بینی نارسایی حاد کلیه داشت.^{۱۷}

در مطالعاتی نیز گزارش کردند، NGAL ادرار، بیماران با نارسایی حاد کلیه را از سایر بیماری‌هایی که با افزایش کراتی‌نین همراه است، متمایز می‌کند. در مجموع NGAL را بیومارکر قابل اعتمادی در تشخیص زودرس نارسایی حاد کلیه دانسته‌اند.^{۱۷، ۱۸} مزیت NGAL ادرار بر NGAL سرم در این است که احتمالاً NGAL ادرار آسیب موضعی کلیه را نشان می‌دهد و روشی غیرتهاجمی در کاهش نیاز به خون‌گیری‌های مکرر می‌باشد. هم‌چنین ادرار دارای پروتئین‌های مداخله‌گر با NGAL نمی‌باشد.^{۱۶}

در مطالعه ما، غلظت ادراری NGAL ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از پروسیجر در گروه کنتراست نفروپاتی نسبت به قبل از پروسیجر افزایش معنی‌داری را نشان داد. در حالی‌که مقایسه NGAL ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از پروسیجر در بیماران بدون کنتراست نفروپاتی افزایش معنی‌داری را نشان نداد. NGAL ادرار ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از

پروسیجر ۰/۷۰ (CI/۹۵=۰/۶۰۶-۰/۸۰۶، P=۰/۰۰۰۱) بود. حساسیت و ویژگی NGAL ادرار ۱۲ ساعت پس از پروسیجر در Cut-off هشت نانوگرم بر میلی‌لیتر و AUC ۰/۷۵، به ترتیب ۹۴٪ و ۲۵٪ و ارزش اخباری منفی آن ۹۱٪ بود. هم‌چنین حساسیت و ویژگی NGAL ادرار ۲۴ ساعت پس از پروسیجر در Cut-off ۵/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر با AUC ۰/۷۰، به ترتیب ۹۷٪ و ۲۴٪ و ارزش اخباری منفی ۹۵٪ بود.

بحث

در مطالعه حاضر ۳/۳۰٪ بیماران مبتلا به کنتراست نفروپاتی تشخیص داده شدند. این نسبت در دیگر مطالعات از ۵۰٪-۰٪ گزارش شده است.^۹ احتمالاً تفاوت‌های موجود در بروز کنتراست نفروپاتی گزارش شده در مطالعه حاضر و دیگر مطالعات، ناشی از وجود یا عدم وجود ریسک فاکتورها، تعاریف متفاوت از کنتراست نفروپاتی، میزان و نوع ماده حاجب، تفاوت در روش انجام مطالعات، انجام دقیق پروسیجر و این‌که آیا بیماران با عللی دیگر به جز کنتراست نفروپاتی مبتلا به نارسایی حاد کلیه بوده و از مطالعه خارج شده‌اند یا نه؟ می‌باشد. کراتی‌نین سرم یک مارکر غیرحساس است که با تاخیر، آسیب حاد کلیوی را نشان می‌دهد.^{۱۰}

بنابراین تشخیص زودرس آسیب حاد کلیوی نیاز به مارکرهای تشخیصی دیگری دارد. اهمیت این امر منجر به انجام تحقیقات پیش‌رونده‌ای در این زمینه برای شناسایی بیومارکرهای جدید در تشخیص آسیب حاد کلیوی شده است. NGAL در این امر محتمل‌ترین مولکول در بین سایر مولکول‌ها می‌باشد.^{۱۱} Mishra اولین کسی بود که این مارکر را به عنوان بیومارکر موثر در تشخیص زودرس آسیب حاد کلیوی معرفی کردند.^{۱۲} تاکنون مطالعات بالینی مختلفی در این زمینه انجام شده است.

Mishra در ۷۱ کودک تحت جراحی قلب نشان داد که NGAL ادرار با Cut-off بیش از ۵۰ μg/l دو ساعت پس از عمل دارای حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۸٪ با AUC ۰/۹۹۸ در تشخیص نارسایی حاد کلیه بود.^۵ Wagener در ۸۱ بیمار بزرگسال تحت جراحی قلب نشان داد که NGAL ادرار با Cut-off ۲۱۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر ۱۸ ساعت پس از عمل دارای حساسیت ۷۳٪ و ویژگی ۷۸٪ با AUC ۰/۸ برای تشخیص نارسایی حاد کلیه بود.^{۱۳}

نفروپاتی در موارد بالینی استفاده از NGAL ادرار را به عنوان مارکری حساس، روشی غیرتهاجمی و مقرون به صرفه برای بیمار در نظر داشته باشند. هم‌چنین به کاردیولوژیست‌ها پیشنهاد می‌گردد برای تشخیص زودرس کنتراست نفروپاتی ۱۲ ساعت پس از اقدامات تهاجمی تشخیصی یا درمانی با ماده حاجب از NGAL ادرار با Cut-off هشت نانوگرم بر میلی‌لیتر با حساسیت ۹۴٪ و ۲۴ ساعت پس از این اقدامات از NGAL ادرار با Cut-off ۵/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر با حساسیت ۹۷٪ استفاده نمایند. تفاوت در مشاهده افزایش NGAL ادرار و تفسیر متفاوت نتایج آزمایش توسط تکنسین‌های آزمایشگاه، تعاریف متعدد از نارسایی حاد کلیوی پس از پروسیجرهای قلبی و تفاوت در روش اندازه‌گیری آن از دلایل عمده تفاوت حساسیت به‌دست آمده در مطالعه حاضر و دیگر مطالعات می‌باشد. برای توصیه قطعی کلینیکی و روایی، حساسیت و ویژگی NGAL ادرار، پیشنهاد می‌گردد این مطالعه در چند مرکز و با تعداد نمونه‌های بیش‌تری از وضعیت‌های مختلف بالینی انجام شود.

پروسیجر با کراتی‌نین پنج روز بعد نیز ارتباط مثبت معنی‌داری را نشان داد که این یافته طرح با برخی مطالعات هم‌خوانی داشت.^{۱۳،۱۹،۲۰} در مطالعه حاضر، کراتی‌نین پنج روز پس از پروسیجر در گروه کنتراست نفروپاتی افزایش معنی‌داری را نشان داد. احتمالاً افزایش کراتی‌نین سرم پزشک را از وجود نارسایی حاد کلیوی آگاه می‌کند اما قادر به تمایز موارد مستعد ابتلا به نارسایی حاد کلیوی در ابتدای تماس با ماده حاجب نمی‌باشد.

از آنجایی که بیماری کلیوی شایع بوده و به‌طور خاموش تا مراحل پیشرفته پیش می‌رود، غربالگری بیماری کلیوی ضروری است و در صورت عدم غربالگری و مداخله، بیمار از آسیب بدون علائم بالینی کلیوی تا مرگ رنج می‌برد از طرفی نیز کراتی‌نین مارکری غیرحساس می‌باشد، لذا با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر به‌نظر می‌رسد NGAL ادرار پیش‌بینی‌کننده زودرس کنتراست نفروپاتی می‌باشد. لذا به نفرولوژیست‌ها و متخصصین بیماری‌های داخلی پیشنهاد می‌گردد برای سهولت، تشخیص سریع و آسان کنتراست

References

- Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metro M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1780-5.
- McCullough PA, Stacul F, Becker CR, Adam A, Lameire N, Tumlin JA, et al. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7(4):177-97.
- Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(6):i2-10.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004;30(1):33-7.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365(9466):1231-8.
- Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006;26(3):287-92.
- Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2089-95.
- Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997;204(2):297-312.
- Gami AS, Garovic VD. Contrast nephropathy after coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2004;79(2):211-9.
- Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007;156:203-12.
- Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008;31(3):199-200.
- Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2534-43.
- Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):425-33.
- Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11(4):R84.
- Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148(11):810-9.
- Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):665-73.
- Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail* 2008;30(9):904-13.
- Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M, et al. Could neutrophil-gelatinase-

- associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res* 2007;30(6):408-15.
19. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, Jiaqi Q. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008;108(3):c176-81.
20. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;11(6):R127.

The predictive value of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in early diagnosis of contrast-induced nephropathy upon angioplasty/ angiography

Received: September 11, 2011 Accepted: October 01, 2011

Abstract

Mohammad Reza Pahlavan-Sabbagh M.D.¹
Seyyed Mohammad Reza Khatami M.D.^{2*}
Mojtaba Salari-Far M.D.³
Ahmad Ali Boroumand M.D.³
Saffieh Davoudi B.Sc.³

1- Department of Internal Medicine
Imam Khomeini Hospital, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Department of Nephrology
Research Center, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Tehran Heart Center, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

Background: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) is a new biomarker which can predict acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. Usefulness of NGAL in the early diagnosis of all types of AKI is under question. We hypothesized NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy (CIN).

Methods: In this process evaluation study, we enrolled 122 patients (Mean age 59.7±10.8 years) undergoing elective angiography/angioplasty with contrast media during April to September 2009. Serial urine samples were analyzed in a double-blind fashion by NGAL enzyme-linked immunosorbent assay. CIN was defined as a 25% increase in baseline serum creatinine.

Results: The prevalence of CIN was 30.3%. Significant elevations in urinary NGAL concentrations were noted within 12-h and 24-h after the procedure in patients with CIN. NGAL concentrations after 12 hours was 90.62±105.63 vs. 27.6±45.8 ng/ml in patients with and without CIN, respectively P=0.0001, and 79.78±117.7 vs. 30.92±52.84 ng/ml, 24 hours afterwards P=0.002. Some patients had AKI after five days of exposure rather than the second day (P=0.0001). We found using a cut-off point of 8 ng/ml with a sensitivity, specificity, negative predictive value and area under the ROC curve 94%, 25%, 91% and 0.75 respectively are good for the prediction of CIN in 12-h urinary NGAL and a cut-off point of 5.5 ng/ml with respective values of 97%, 24%, 95% and 0.70 for 24-h urinary NGAL.

Conclusion: Urine NGAL may represent a sensitive early biomarker of acute AKI after angiography/angioplasty. We recommend the routine measurement of NGAL in high risk patients receiving contrast agents.

Keywords: Angiography, angioplasty, contrast-induced nephropathy, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

* Corresponding author: Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 61192659
E-mail: khatamis@sina.tums.ac.ir