

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
İYONİK KONTRAST MADDE KAYNAKLI BÖBREK
HASARINDA OKSİDATİF STRESİN FONKSİYONU VE OLASI
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE KAFEİK ASİT FENETİL
ESTERİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet ÖZDEN

**RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ahmet YEŞİLDAĞ**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
1453-TU-06 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA 2008

ÖNSÖZ

Kontrast maddeler günlük radyoloji pratiğinde sık kullanılan ajanlardır. Bu ajanların yararlarının yanında istenmeyen etkileride mevcuttur. Bu etkilerden bir tanesi de nefropatidir. Mekanizması henüz net olarak aydınlatılamayan kontrast madde nefropatisinin eşlik eden hastalıklar ile birlikte ortaya çıkma riski artar. Risk altındaki hastalara gerekli koruyucu yaklaşımları uygulamak böbrek yetmezliği insidansını azaltır.

S.D.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1453-TU-06 proje numarası ile destelenen bu çalışmada, kontrast maddeye bağlı nefropati etyolojisinde oksidatif stersin rolünü ve nefropatide antioksidan bir ajan olan kafeik asit fenetil esterinin olası koruyucu etkisini araştırdık.

Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, Anabilim Dalı Başkanı, sayın hocam Prof. Dr. Orhan OYAR'a,

Sabır ve nezaketiyle tüm asistanlık süremde bizlere örnek olan, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, tez aşamasında teşvik ve destekleriyle her zaman varlığını yanında hissettiğim, danışman hocam sayın Doç. Dr. Ahmet YEŞİLDAĞ'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, azim, özen ve titiz çalışmalar için devamlı teşvik gördüğüm Doç. Dr. Mert KÖROĞLU ve kısa sürede olsa beraber çalışma fırsatı yakaladığım Doç. Dr. Meltem ÇETİN hocalarıma,

Araştırmamız sırasında desteklerini hiçbir aşamada esirgemeyen Doç. Dr. H. Ramazan YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Efkan UZ ve Dr. Yetkin AĞAÇKIRAN'a,

Eğitim sürem bir kısmında birlikte çalışma şansı bulduğum Prof. Dr. Ufuk Kemal GÜLSOY, Yrd. Doç. Dr. Bahattin BAYKAL, Yrd. Doç. Dr. Harun YILDIZ hocalarıma, büyük bir zevkle aynı ortamı paylaştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Radyoloji AD'nın teknik ve yardımcı personellerine,

Uzmanlık yolculuğumda bana sonradan katılan, ancak en büyük motivasyon kaynağım olan sevgili eşim ve çocuklarımız Mehmethan ile Enes Berk'e sabır ve desteklerinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	I
İçindekiler	II
Kısaltmalar dizini	V
Şekiller dizini	VI
Tablolar dizini	VII
Resimler dizini	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kontrast Maddeler	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Kontrast Maddelerin Tarihsel Gelişimi	3
2.1.3. Kontrast Maddelerin Sınıflandırılmaları	4
2.1.4. Kontrast Maddelerin Kimyasal Formülasyonları	5
2.1.4.1. İyonik ve iyonik olmayan molekül.....	7
2.1.4.2. Monomerik ve Dimerik molekül.....	8
2.1.4.3. İyonik/iyonik olmayan, monomer/dimer olarak sınıflandırılma..	8
2.1.5. Kontrast Maddelerin Genel Özellikleri	10
2.1.5.1. Osmolalite	10
2.1.5.2. Molekül ağırlığı.....	12
2.1.5.3. İyot içeriği.....	13
2.1.5.4. Yapışkanlık (Viskozite).....	13
2.1.6. Kontrast Maddelerin Farmakodinamik Özellikleri	15
2.1.6.1. Dağılım	15
2.1.6.2. Atılım.....	15
2.1.7. Kontrast Maddelerin İstenmeyen Etkileri	16
2.1.7.1. Reaksiyon tipleri	17
2.1.7.2. Metformin ve kontrast madde etkileşimi	20
2.1.7.3. Kontrast maddeye bağlı allerjik reaksiyonlarda tedavi	21
2.2. Kontrast Maddeye Bağlı Nefrotoksisite	21
2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	21

2.2.2. Kontrast Maddeye Bağlı Nefrotoksisite Mekanizması	22
2.2.2.1. Renal hemodinamik değişiklikler.....	23
2.2.2.2. Oksidatif stres ve renal hasar	24
2.2.2.3. Renal hücrelere direk toksik etkiler.....	25
2.2.2.4. Osmolalitenin etkisi.....	26
2.2.3. Nefrotoksisite Risk Faktörleri.....	27
2.2.4. Kontrast Madde Nefrotoksisitesinde Tedavi ve Koruyucu	
Yaklaşımlar.....	31
2.2.4.1. Proflaktik amaçlı tedavi.....	31
2.2.4.1.1. Hidrasyon	32
2.2.4.1.2. Diüretikler.....	32
2.2.4.1.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	33
2.2.4.1.4. Dopamin / Fenoldopam.....	33
2.2.4.1.5. Teofilin / Aminofilin	34
2.2.4.1.6. N-Asetilsistein (NAC).....	34
2.2.4.1.7. Askorbik Asit.....	35
2.2.4.1.8. Nebivolol.....	36
2.2.4.1.9. Melatonin.....	36
2.2.4.1.10. Endotelin reseptör antogonisti	36
2.2.4.1.11. Hemodiyaliz.....	36
2.2.4.1.12 Diğer çalışmalar	37
2.2.5. Kontrast Madde Nefropatisinin Tedavisi	37
2.2.6. Kontrast Nefropatide Prognoz	38
2.3. Oksidatif Stres, Reaktif Oksijen Radikalleri.....	38
2.3.1. Antioksidanlar	41
2.3.1.1. Enzimatik antioksidanlar	42
2.3.1.1.1. Katalaz.....	42
2.3.1.1.2. Süperoksit Dismutaz	42
2.4. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)	43

3. MATERYAL METOD	45
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	55
ÖZET	63
SUMMARY	64
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AIS	: Arteriyoler İnjury Skoru
BUN	: Kan Üre Azotu
CAPE	: Kafeik Asit Fenetil Ester
CAT	: Katalaz
DOKM	: Düşük Osmolaliteli Kontrast Madde
GIS	: Glomerüler İnjury Skoru
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
KM	: Kontrast Madde
KMN	: Kontrast Madde Kaynaklı Nefropati
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
kD	: Kilodalton
LPO	: Lipid Peroksidasyonu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MPO	: Miyeloperoksidaz
MDA	: Malondialdehid
NAC	: N-asetilsistein
NAG	: N-asetil glukozaminidaz
NO	: Nitrik Oksid
i.p	: İntraperitoneal
i.v	: İntravenöz
US	: Ultrasonografi
SOD	: Süperoksit dismutaz
TCA	: Trikloro asetik asit
TBA	: Tribarbitürik asit
TIS	: Tubulointerstisyel İnjury Skoru
YOKM	: Yüksek Osmolaliteli Kontrast Madde

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kontrast maddelerin sınıflandırılması	5
Şekil 2. Benzen halkasının açık kimyasal formülü	6
Şekil 3. Benzen halkasının kimyasal olarak benzer formülleri	6
Şekil 4. Benzoik asid ve tri-iyodo benzoik asid	6
Şekil 5. Tri-iyodo benzoik asid	7
Şekil 6. İyonik molekülün anyon ve katyon şeklinde ayrımının şematik gösterimi	7
Şekil 7. İyonik olmayan molekülün şematik gösterimi	7
Şekil 8. Megluminin açık formülü	8
Şekil 9. Monomer ve dimer yapının şematik gösterimi	8
Şekil 10. İyonik monomer/dimer ve iyonik olmayan monomer/dimer yapı ..	9
Şekil 11. İyot konsantrasyonuna göre osmolalitedeki değişim	11
Şekil 12. İyot konsantrasyonuna göre viskozitedeki değişim	14
Şekil 13. Kontrast madde kaynaklı nefropati gelişiminde olası rol oynayan faktörler	22
Şekil 14. Nefrotoksik ajan kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan nefropatinin mekanizması	24
Şekil 15. Böbrek hücrelerine direk toksik etki ile oluşan nefropati mekanizması	26
Şekil 16. Oksidan/antioksidan dengedeki bozulmaya bağlı oksidatif stres oluşumu	39
Şekil 17. Gruplara göre glomerüler injuri skorlarının (0 → 3) dağılımı	51
Şekil 18. Gruplara göre arteriyoler injuri skorlarının (0 → 3) dağılımı	52
Şekil 19. Tubulointerstisyel hasar skorlarının (0 → 5) gruplara göre dağılımı	54
Şekil 20. Kontrast maddenin böbrekte yaptığı değişiklikler ve CAPE'nin etkileri	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Osmolalitelerine göre kontrast maddelerin sınıflaması ve piyasa isimleri	10
Tablo 2. Kontrast maddelere karşı istenmeyen genel etkiler; hafif, orta, şiddetli reaksiyonlar.....	18
Tablo 3. Kontrast maddelere karşı organ spesifik reaksiyonlar	19
Tablo 4. Kontrast maddeye bağlı nefropati için risk faktörleri	28
Tablo 5. Mehran ve arkadaşlarının perkütan koroner girişimden sonra ortaya çıkabilecek KM nefropatisi riskini skorlama yöntemi	29
Tablo 6. Kontrast maddeye bağlı böbrek hasarında CAPE'nin CAT ve SOD aktiviteleri ile MDA seviyesi üzerine etkileri (Aritmetik Ortalama \pm Standart Sapma)	49
Tablo 7. Kontrast maddenin böbrekte neden olduğu histopatolojik değişiklikler	50

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** CAPE grubundan grade I glomerüler hasarın mikroskopik görünümü (H.E., x200) 51
- Resim 2.** Kontrast madde grubundan arteriyoler hasara ait mikroskopik görünüm (H.E., x200) 52
- Resim 3.** Yalnızca kontrast madde verilen grupta böbrekte gözlenen tubulointerstisyel değişiklikler 53

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kontrast maddeler (KM) günlük radyoloji pratiğinde sıkça kullanılan, tanıya gitmede hiçte yadsınamayacak derecede katkısı olan ajanlardır. Bu farmasötikler keşfinden bugüne, zaman içinde aşamalar geçirmiştir. Uygulama sırasında ortaya çıkan yetersizliğe ve istenmeyen etkilere karşın bilim insanlarının gayretli çalışmaları ile günümüzdeki konumlarına ulaşmışlardır. Ancak yine de kat edilecek mesafeler olduğu da bir gerçektir. Günlük pratikte doğru hasta grubuna, yarar/maliyet oranı en uygun kontrast madde seçilmelidir. En az istenmeyen etki riski ile, en uygun incelemeyi, düşük maliyetle yapmak için, hastanın işlem öncesi değerlendirilmesi kaçınılmaz bir gerekliliktir.

Kontrast maddelerin uygulandıktan sonra tanı için oldukça fazla olan katkılarının yanı sıra, maalesef vücutta istenmeyen etkileri de gözlenebilmektedir. Bu etkilerin bir kısmı ilaç tedavisi gerektirmeyen minör reaksiyonlar iken, bir kısmı medikal destek olmaksızın engellenemez ve bertaraf edilemez. Kontrast maddelere karşı gelişen reaksiyonlar allerjik ve kemotoksik olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Allerjik reaksiyonlar dozdan bağımsız olarak ortaya çıkan, önceden kestirilemeyen durumlardır. Kemotoksik reaksiyonlar ise, kontrast maddenin veriliş yeri de dahil olmak üzere ulaştığı tüm dokularda oluşturduğu hasarı ifade eder. Kontrast maddenin osmolalitesi, konsantrasyonu, dozu, veriliş yolu ve hızı bu olayı etkiler.

Hali hazırda akut böbrek yetmezliğinin (ABY) en sık sebeplerinden bir tanesi kontrast madde kaynaklı nefropatidir (KMN). KMN'nin etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Bazı hastalıklar (diabet, böbrek fonksiyonlarında bozukluk gibi) risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Bu durum inceleme öncesinde hastanın klinik ve laboratuvar değerlendirmesinin çok iyi yapılması gerekliliğini doğurur. Katkı beklediğimiz bir uygulamanın, olası istenmeyen etkilerine karşı önceden bir takım önlemler almak riski azaltabilir. Tıbbi yardım ile de, ortaya çıkmış yan etkilerin veya kalıcı komplikasyonların önüne geçmek mümkün olabilir.

Günümüzde bilim insanlarının üzerinde yoğunlaştıkları konulardan biri de her türlü koruyucu ya da tedavi amacıyla kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerini mümkünse oluşmadan, şayet oluşmuşsa, en kısa sürede, kalıcı ve geri döndürülemez etkileri gözlenmeden ortadan kaldırmaktır. Bu amaçla ilaçların kimyasal yapıları kontrast maddelerde de olduğu gibi zaman içinde değişir. Ancak halen kullanmak zorunda olduğumuz ilaçların bir takım istenmeyen etkilerine karşı, koruyucu ajanlar üzerinde ki çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Kafeik asit fenetil ester (CAPE) son zamanlarda oldukça çok araştırmaya konu olmuş, bal arısı propolisinin aktif bir bileşenidir. Bu ajanın son derece düşük konsantrasyonlarda antioksidan özelliği kanıtlanmış ve apoptozu aktive eden protein ekspresyonlarını inhibe ettiği saptanmıştır. Kafeik asit fenetil esterin ayrıca antienflamatuvar, sitostatik, antiviral, antibakteriyel ve antifungal özellikleri de bulunmaktadır. Yapıca flavonoidlere benzer ve mikromolar konsantrasyon aralığında linoleik asit ve araşidonik asitin 5-lipooksijenaz tarafından oluşturulan oksijenasyonunu inhibe etmektedir. Yaklaşık olarak 10 µmol/L konsantrasyonda in vitro koşullarda nötrofiller veya ksantin/ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan reaktif oksijen ürünlerini tamamen bloke ettiği bildirilmiştir.

Kontrast madde sonrası ortaya çıkabilecek akut böbrek yetmezliği hastanede kalış süresini uzatır. Bir hastada kontrast madde kullanımı sonrasında böbrek fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkıyorsa bu grup hastalarda altta yatan neden risk faktörlerinin varlığıdır. Klinik uygulamalardan önce hastalarda risk faktörleri uzun uzadıya araştırılmalı ve buna uygun premedikasyon yapılmalıdır.

Risk grubunda olan hastalarda en uygun ve koruyucu premedikasyonu seçmek morbidite ve mortaliteyi azaltacağı gibi, hastanede kalış süresinin uzamasını da engelleyecektir.

Bu araştırmada kontrast madde kaynaklı nefropati etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünü, son zamanlarda popüleritesi artan antioksidan bir ajan olan kafeik asit fenetil esterin olası koruyucu etkisini deneysel olarak ortaya koymaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrast Maddeler

2.1.1 Tanım

Bir organ ya da yapının radyolojik olarak görünebilir olması için farklı yoğunlukta yapı veya doku ile komşuluk göstermesi, çevrelenmesi gerekir. Etraf yapılardan yeterli düzeyde ayrıştırılmayan dokuların görünür hale getirilebilmesi için verilen maddelere kontrast madde denir (1).

2.1.2 Kontrast Maddelerin Tarihsel Gelişimi

X ışınlarının 1895 yılında Wilhelm Conrad Röntgen (1854-1923) tarafından keşfi radyolojinin miladı olmuştur. Bu buluş Röntgen'e 1901 senesinde Nobel ödülü kazandırmıştır. 1896 yılında Walter Bradford Cannon ve Albert Moser adlı tıp öğrencileri tarafından köpek, kurbağa, horoz ve kedilerde yemek borusu motilitesi üzerine çalışmalar yapılmış ve birkaç ay sonra kazlarda bizmut subnitrat ile dolu kapsül demostre edilmiştir. Klasik anlamda kontrast madde çalışmaları ile alakalı ilk makaleler 1898'de Cannon tarafından çocuklarda yapılan mide ve takiben Moser'la birlikte yaptığı özefagus motilitesine yönelik incelemelere dair kaleme alınmıştır (2).

1923 yılında Rowntree ve Osborne sifiliz tedavisi için iyot tuzları kullandılar ve üriner traktı radyografik olarak demostre ettiler. 1925 yılında Binz ve R ath iyodine piridin bileşiminin böbrekler tarafından eliminasyonunu ve üriner traktın opasifikasyonunu gözlemlediler (3).

1922 yılında Sicard ve Forestier bir rastlantı sonucu myelografi olarak adlandırılacak metodu geliştirdiler. Siyatalji Őikayetlerinde kullanılan 'lipiodol' adlı

ilacı epidural aralığa vererek floroskopik olarak gözlemlediklerinde yeni bir tanı yöntemi doğuyordu (4).

Moses Swick, Lichwitz ve arkadaşları 1927-28 yılında 5-iyodo-2-piridon-N-asetik asiti geliştirdiler. Bu madde böbrekten kolayca süzülmekteydi ve böbreklerin güvenilir bir şekilde radyolojik olarak görüntülenmesini olanaklı hale getirmişti. Öncekiler ile kıyaslandığında daha az toksik etkiye sahipti (3).

Wallingford 1950 yılında sodyum asetризоat'ı geliştirdi. Bunun keşfi, ilk tri-iyodlu benzoik asit derivesi olması ve modern kontrast madde gelişimine kılavuzluk etmesi bakımından önemli bir aşamadır. 3. karbon atomundaki asetile amino grubu azalmış toksik etkinin sebebidir. Diatrizoat sodyumda buna ek olarak 5. karbon atomunda da asetile amino grubu yer almaktadır. Diatrizoat 1954 yılında piyasaya sodyum ve meglumin tuzları ihtiva eden iki ayrı şekilde sunulmuştur (3).

İsveçli radyolog Torsten Almén ve arkadaşları 1968-69 yılında ilk noniyonik kontrast madde metrizamid'i geliştirdiler (6). Metrizamid daha ziyade intratekal, kısıtlı olarak da ürografide kullanılıyordu. Bunu iyonik dimer (ioxaglate) ve noniyonik bileşimlerin (iohexol, iopamidol, iopromide) geliştirilmesi izledi (3).

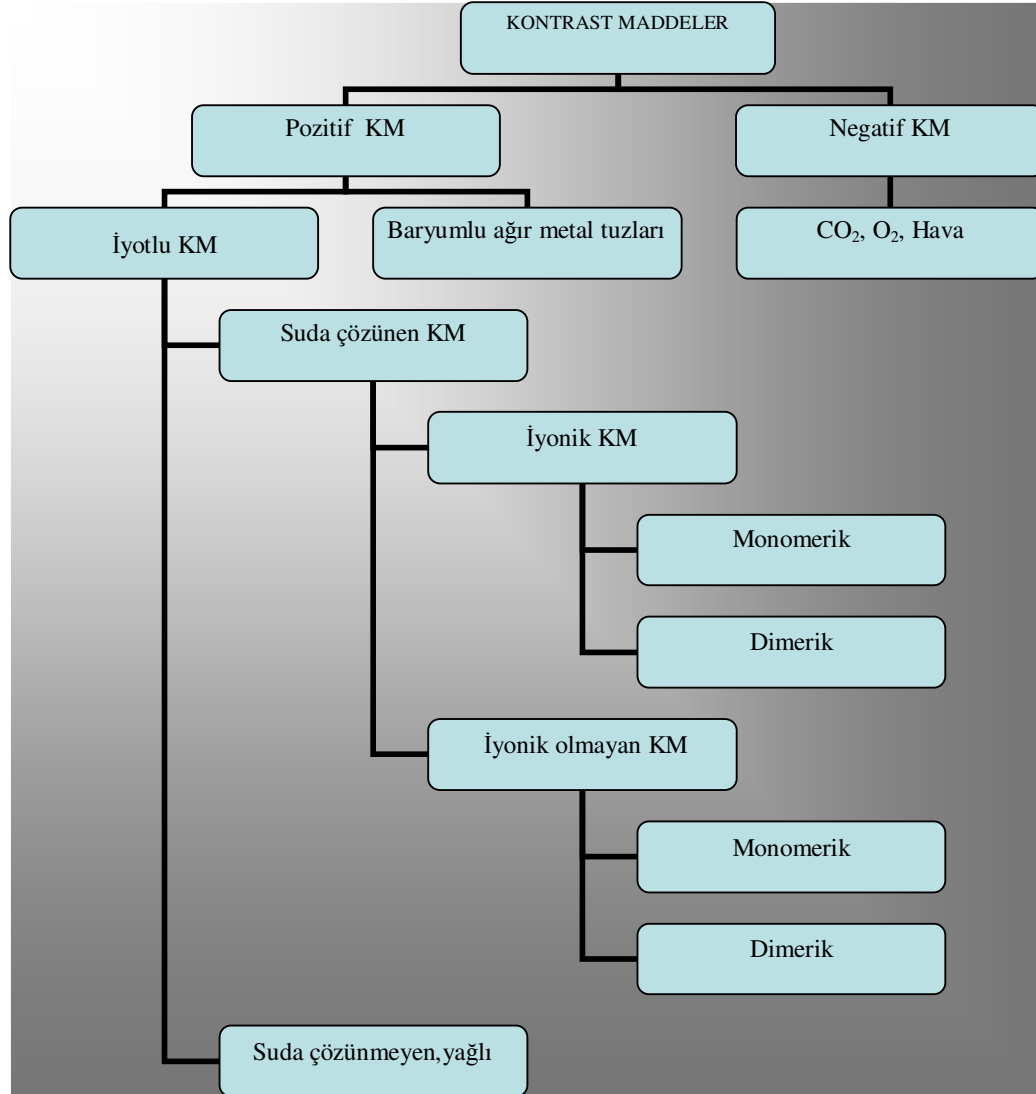
2.1.3. Kontrast Maddelerin Sınıflandırılmaları

Radyoloji pratiğinde kullanılan kontrast maddeleri pozitif ve negatif kontrast maddeler olmak üzere ikiye ayırabiliriz (7).

Negatif kontrast madde olarak hava, oksijen, karbondioksit gibi ajanlar kullanılabilir. Nispeten daha yaygın olarak kullanılan pozitif kontrast maddeleri ise alt gruplara ayırarak incelemek daha sağlıklı olacaktır; Ağır metal tuzları (baryumlu kontrast maddeler) ve iyotlu bileşikler (8, 9).

Baryumlu ajanlar inert olup, gastrointestinal kanalın görüntülenmesinde kullanılmaktadır. İyotlu bileşikler suda çözünen (triiodobenzoik asit) ve yağlı, suda çözünmeyen (di-iyodopiridin) olarak iki gruba ayrılabilir. Suda çözünenler ise kendi içinde iki alt gruba daha ayrılır: İyonik ve iyonik olmayan. Bu iki grupta kimyasal formülasyonuna göre mono ve dimerik olarak sınıflandırılabilirler (Tablo 1) (9). Bu gruplandırmaya ek olarak iyotlu kontrast maddeler osmolalitelere göre de

sınıflandırılabilirler: Yüksek, eşit (izoosmolar) ve düşük osmolaliteli (9). Ancak düşük osmolaliteliden kast edilen, osmolalitenin kana göre düşük olması değil, yüksek osmolalitedeki kontrast maddelere göre düşük osmolalitede olmasıdır.

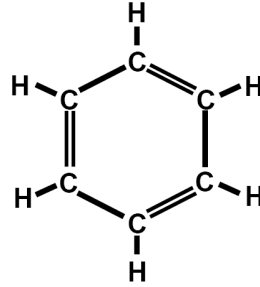


Şekil 1. Kontrast maddelerin sınıflandırılması

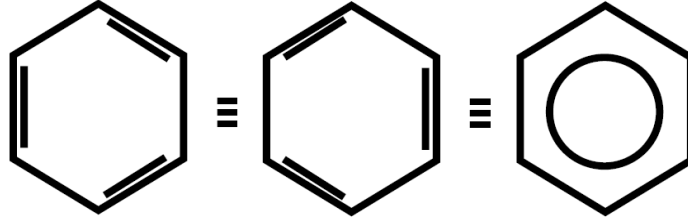
2.1.4. Kontrast Maddelerin Kimyasal Formülasyonları

Günümüzde suda eriyen kontrast maddelerde X ışını atenuasyonuna neden olan ve opasifikasyonu sağlayan iyot atomudur. Kontrast maddelerin temel yapısını benzen halkası oluşturur (Şekil 1,2) Kontrast maddelerde benzen halkasına 3 iyot

atomu bağlıdır. Kimyasal yapıyı tamamlayan diğer yan zincirler ve aminler iyot atomunun bağlanması için gereklidir. Bu yan zincirler molekülün suda eriyebilirliğini, akıcılığını, dağılımını, atılımını ve ortaya çıkan toksik etkilerin düzeyini belirler (3, 9, 10).

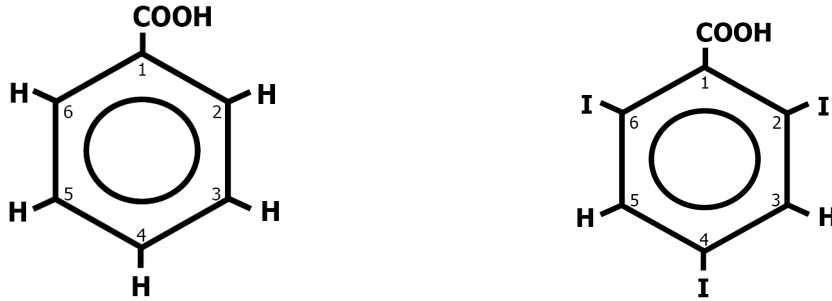


Şekil 2. Benzen halkasının açık kimyasal formülü



Şekil 3. Benzen halkasının kimyasal olarak benzer formülleri

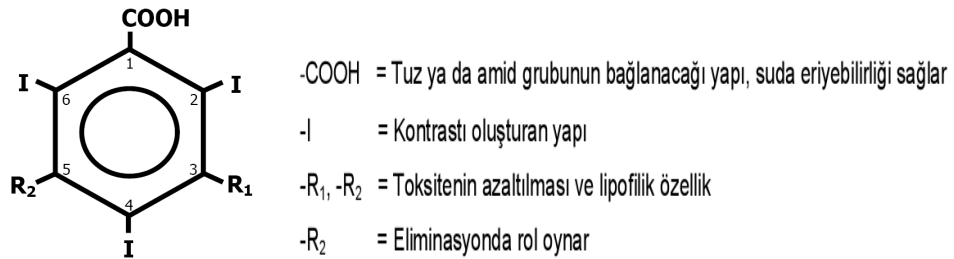
Benzen halkasının 1 nolu karbon atomuna bir karboksil grubunun bağlanması ile benzoik asit oluşur. Bu asit grubu kontrast madde yapısı için çok önemlidir çünkü buna tuz ya da amid bağlanır ki buda suda eriyebilirliği sağlar (Şekil 3) (3).



Şekil 4. Benzoik asit ve tri-iyodo benzoik asit

Benzoik asidin 2,4,6 nolu karbon atomlarına iyot bağlanması ile tri-iyodo benzoik asit ortaya çıkar. Bu yapının 3 ve 5. pozisyonlarındaki karbon atomlarına bağlanan yan zincirler toksitenin azalmasından ve lipofilik özellik kazanılmasından

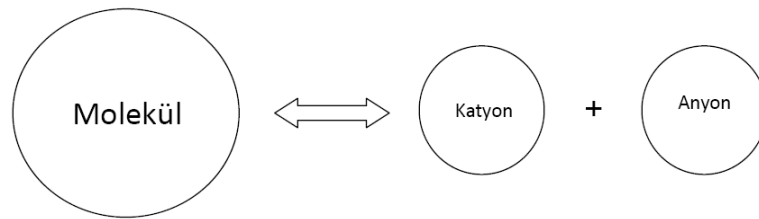
sorumludur. Buna ek olarak 5. pozisyondaki yan zincir, oluşan kimyasal (kontrast oluşturan) maddenin eliminasyonunda da rol alır (Şekil 4) (3).



Şekil 5. Tri-iyodo benzoik asid

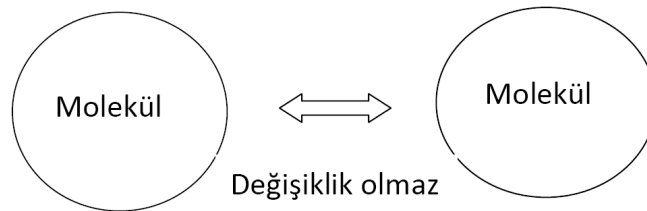
2.1.4.1. İyonik ve İyonik olmayan Molekül

İyonik molekül bir çözücü içerisinde pozitif yüklü anyon ve negatif yüklü katyon şeklinde iyonlara ayrılabilen yapıdır (Şekil 5) (9).



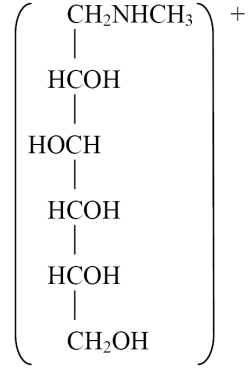
Şekil 6. İyonik molekülün anyon ve katyon şeklinde ayrımının şematik gösterimi

İyonik olmayan molekül ise çözücü içerisinde değişiklik göstermeksizin tek bir molekül olarak kalır (Şekil 6) (9).



Şekil 7. İyonik olmayan molekülün şematik gösterimi

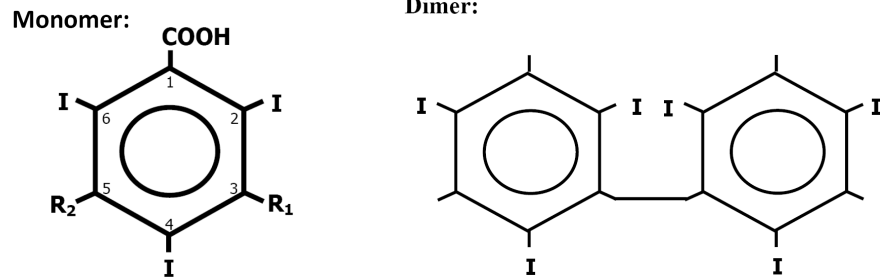
İyonik moleküllerde negatif yüklü anyon tri-iyodo benzoik asid, katyon ise Na⁺, Ca⁺⁺ veya metilglukamin(meglumin) (Şekil 7) gibi yapılardır (3).



Şekil 8. Megluminin açık formülü

2.1.4.2. Monomerik ve Dimerik Molekül

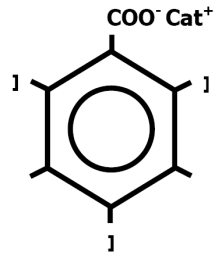
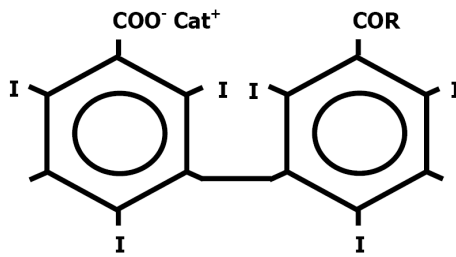
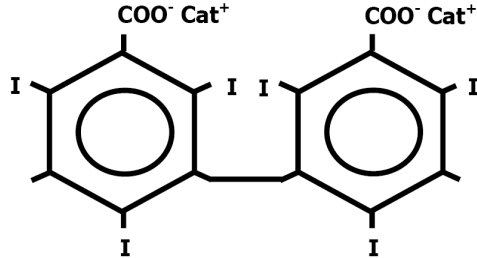
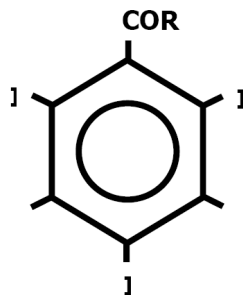
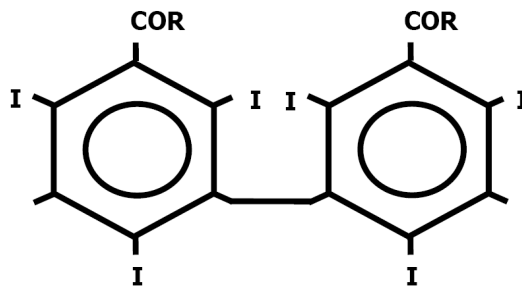
Molekül tek benzen halkasından oluşuyorsa monomerik, iki benzen halkası içeriyorsa dimerik yapıdan söz edilir. Dimerik yapı, iki benzen halkasının 3. ve 5. pozisyonundaki C atomları düzeyinden birleşmesi ile ortaya çıkar (3).



Şekil 9. Monomer ve dimer yapının şematik gösterimi

2.1.4.3. Kontrast Maddelerin İyonik/İyonik olmayan ve Monomer/Dimer Olarak Sınıflandırılması

Yukarıda tanımlamalarını yaptığımız kimyasal yapılara göre kontrast maddeleri tasnif edebiliriz. Tri-iyodo benzoik asid temel alınarak ondan türetilen kontrast maddeler iyonik/iyonik olmayan, monomer/dimer gibi alt gruplarda incelenebilir (3, 11).

İyonik monomer:İyonik dimer:Mono-iyonik dimerDi-iyonik dimerİyonik olmayanMonomerDimer

Şekil 10. İyonik monomer/dimer ve iyonik olmayan monomer/dimer yapı

2.1.5. Kontrast Maddelerin Genel Özellikleri

2.1.5.1. Osmolalite

Yarı geçirgen bir zardan sıvı alış-verişi osmolalitenin temel prensibidir (3, 11). Sıvıların osmolalitesini içerdikleri partikül sayısı belirler. Bunu şu şekilde açıklayabiliriz; yarı geçirgen bir zarla ayrılmış iki farklı osmolalitede sıvıdan, hiposmolar olanı, karşı tarafa sıvı verirken, hiperosmolar olan sıvı, karşı tarftan su çeker. Bu durum kontrast maddelere bağlı ortaya çıkan bazı istenmeyen etkilerin temelini oluşturmaktadır. 1500 mOsm/kg'ın üzerinde osmolalitesi olan KM'ler yüksek osmolar, 550-850 mOsm/kg olanlar düşük osmolar ve plazmaya daha yakın osmolalitede olanlar ise izosmolar olarak kabul edilmektedir (Tablo 2) (16).

Tablo 1. Osmolalitelere göre kontrast maddelerin sınıflaması ve piyasa isimleri

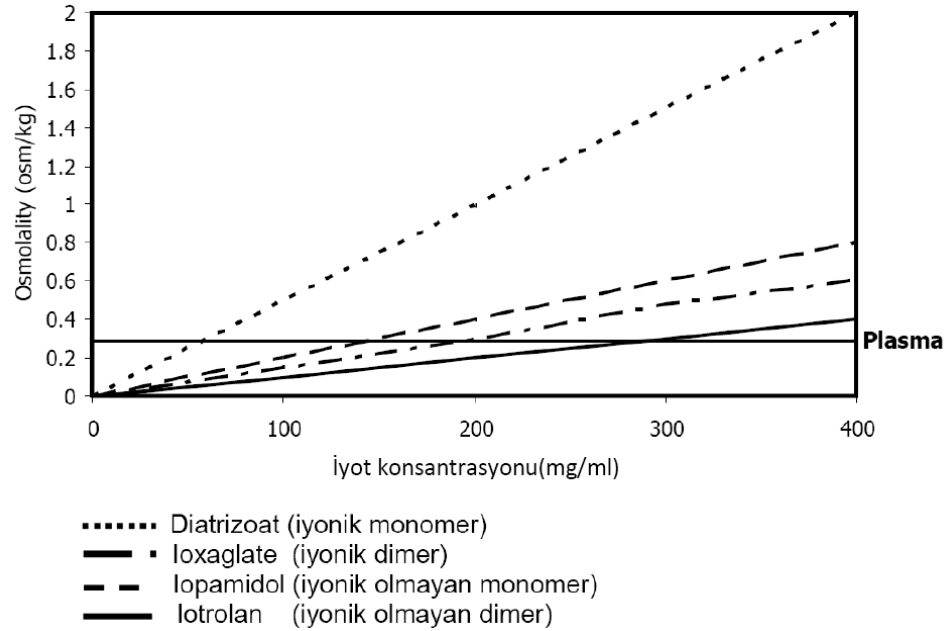
İyonik yapı	Osmolaliteye göre sınıflama	Kontrast madde	İyot/partikül oranı	İyot konsantrasyonu (mg/ml)	Osmolalite (mOsm/kg)	Viskozite (37°C de cPs)
İyonik	Yüksek osmolar monomer	Diatrizoate (Renografin®)	3/2 (oran 1.5)	370;300	1870;1500	2.34;5.2
		Ioxithalamate (Telebrix®)				
	Düşük osmolar dimer	Ioxaglate (Hexabrix®)- monoiyonik	6/2 (oran 3)	320	≈600	7.5
İyonik olmayan	Düşük osmolar monomer	Iohexol (Omnipaque®)	3/1 (oran 3)	140-350	322-844	1.5-10.4
		Iopamidol (Isovue)		250-370	524-796	3.0-9.4
		Iomeprol (Iomeron®)		150-400	301-726	1.4-12.6
		Ioversol (Optiray®)		240-350	502-792	3.0-9.0
		Iopromide (Ultravist®)		150-370	330-770	1.5-10.0
		Ioxilan (Oxilan®)		300-350	585-695	5.1-8.1
		Iopentol (Imagopaque®)		150-350	310-810	1.7-12.0
	Isoosmolar dimer	Iodixanol (Visipaque®)	6/1 (oran 6)	270-320	290	6.3-11.8
		Iotrolan (Isovist®)	6/0 (oran 6)	240-300	270-290	3.9-8.5

İyonik monomer kontrast maddelerin osmolalitesi; Bunlar sıvı ile çözüldüğünde ortama hem anyon (COO^-) hem katyon (Na^+ , Ca^{++} ya da Meglumin) bırakır. Yani ortamda iki adet partikül mevcuttur. Kimyasal yapı monomer, bir başka deyişle tek benzen halkası içerdiği için ortamda 3 iyot atomu vardır. İyot partikül oranı 3/2 dir. Osmolalitesi yüksektir (3).

İyonik dimer (mono/di-iyonik) kontrast maddelerin durumu; Osmolalite ortama bıraktığı iyon sayısına bağlı olacağı için monoiyonik dimer moleküllerde iyot partikül (COO^- ve Katyon⁺ [örn: Na^+]) oranı 6/2 dir. Bu da düşük osmolalite olarak tanımlanmaktadır. Eğer dimer yapı ortama iki adet iyon bırakan bir formülasyona sahip ise (di-iyonik dimer), bu sefer ortamda COO^- ve iki adet katyonik iyon bulunacaktır. İyot partikül oranı 6/3'tür ki bu osmolalitedeki bir yapıda düşük osmolar kabul edilmektedir (3, 5).

İyonik olmayan monomer kontrast maddelerde ise bir benzen halkasından dolayı 3 iyot atomu ve tek bir iyonlaşmayan yan zincir (amid grubu) içerir. İyot partikül oranı 3/1'dir. Bu yapının da osmolalitesi düşüktür (10).

İyonik olmayan dimer moleküllerde ise iki adet benzen halkasında toplam 6 adet iyot ve tek bir yan zincir vardır ki bu kontrast maddelerin iyot partikül oranı 6/1'dir. Bu yapıdaki kontrast maddeler kan ile hemen hemen benzer osmolalitededir.



Şekil 11. İyot konsantrasyonuna göre osmolalitedeki değişim (3).

Damardan enjekte edilen kontrast madde kana göre daha yüksek osmolalitede olduğu için dokulardan su çeker. Buna bağlı olarak ağrı hissi oluşur. Özellikle iyonik kontrast madde kullanımından sonra hiperosmolaliteye bağlı olarak ağrı dışında endotel hasarı, kan-beyin bariyerinde bozulma, tromboz, tromboflebit, kardiyak girişim sırasında bradiaritmi ortaya çıkabilir (3, 9, 10). İyonik kontrast maddelerdeki en önde gelen problem, iyot bağlanması için gerekli anyon ve radyoopasiteye belirgin katkısı olmayan katyonların neden olduğu yüksek osmolalitedir. Bu nedenle kontrast oluşumuna katkısı olmayan anyonların uzaklaştırılması ile düşük osmolaliteli kontrast maddeler elde edilmiştir (10). Sonuçta ideal bir kontrast madde formülasyonunda iyot miktarı fazla iken yüksek osmolaliteden sorumlu katyon olmamalı ya da az olmalıdır.

Bir kontrast maddeyi değerlendirmek için kriter moleküldeki iyot atomlarının sayısının, solüsyondaki partikül sayısına oranıdır. Tüm konvansiyonel iyonik kontrast maddelerde iyot/partikül oranı $3/2$ dir (10).

Kontrast maddelerin iyot/partikül oranını artırarak, osmolalite, toksite ve fiziksel özelliklerinden kaynaklanan sorunları azaltmak için birkaç yöntem ileri sürülmüştür. Bunlardan biri mevcut iyonik ajanların, iyonik olmayan formlarının elde edilmesi çalışmasıdır. Bu hipotez ile iyonik olan karboksil grubu yerine bir amid grubu geçirilerek iyot/partikül oranı $3/1$ 'e çıkartıldı ve metrizamid geliştirildi. Toz formda olan metrizamidin ardından ikinci kuşak solüsyon halinde iyonik olmayan kontrast maddeler İopamirol, İoheksol, İopromide piyasaya sürülmüştür.

İyot/partikül oranını artırmanın bir diğer alternatif yöntemi de moleküldeki iyot sayısını artırmaktır. İki benzen halkasında toplam 6 adet iyodun olduğu kontrast maddeler geliştirilmiştir. Buna örnek olarak $6/2$ iyot/partikül oranı olan Hexabrix verilebilir (10).

2.1.5.2. Molekül Ağırlığı

Bir molekülün içerdiği atomların ağırlıklarının toplamıdır. Molekül ağırlığından kaynaklanan fark özellikle iyonik preparatlarda daha belirgin olarak izlenir. Meglumin sodyuma göre daha büyük olması sonucu amidotrizoik asidin

meglumin ve sodyum tuzları arasında da belirgin bir molekül ağırlığından kaynaklanan fark dikkati çeker. Meglumin amidotrizoat, sodyum amidotrizoat'a oranla daha büyük bir molekül olup bazı organlara daha az oranda geçer. Bu durum meglumin amidotrizoatın daha az toksik olmasının sebebidir (6, 9, 10, 11).

2.1.5.3. İyot İçeriği

Bir kontrast madde molekülünün total ağırlığındaki % olarak iyot miktarını verir.

$$\text{İyot içeriği} = \frac{\text{Bağlı iyot atom ağırlığı}}{\text{Molekül ağırlığı}}$$

Bir kontrast madde eriyindeki iyot içeriği mg/ml olarak ifade edilir (11). Monomerik kontrast madde molekülünde 3 iyot atomu bulunurken, dimerik kontrast madde molekülünde 6 iyot atomu vardır.

2.1.5.4. Yapışkanlık (Viskozite)

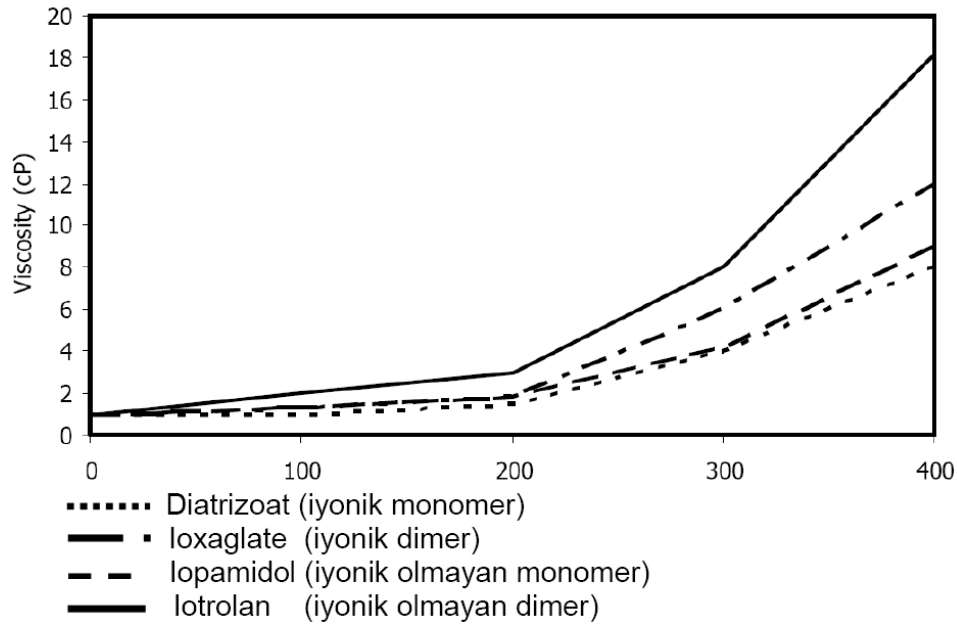
Sıvının akışkanlığının değerlendirme birimidir. Belli bir eriyiğin, sabit basınç ve ısı altında, uzunluğu bilinen bir tüpten geçmesi için gereken zaman ile ölçülür. Yapışkanlık ile akışkanlık arasında ters orantı vardır (12, 13).

Viskozite birimi 'mili Pascal. saniye' (mPa.s) veya 'centi poise' (cP)'dir.

Kanın 37 °C'de viskozitesi 4-4.5 cP'dir.

Viskozite üzerine etki eden faktörler:

- ✓ Isı: Eriyiğin ısı arttıkça viskozite azalır, akışkanlık artar.
- ✓ Yoğunlaşma: Yoğunlaşma arttıkça viskozite artar, buna karşın akışkanlık azalır (11).
- ✓ Elektrik yüklü partikül sayısı: Elektrik yüklü partikül sayısı arttıkça viskozite artar ki buna bağlı olarak akışkanlık azalır (11, 14).
- ✓ Eriyikteki molekül büyüklüğü: Molekül büyüklüğü arttıkça viskozite artar akışkanlık azalır (Şekil 11) (3, 14).



Şekil 12. İyot konsantrasyonuna göre viskozitedeki değişim

Viskozitenin yüksek olması kontrast maddelerin özellikle manuel yolla venöz enjeksiyonunu güçleştirir. Bu durum klinik uygulamalarda, gecikme zamanı standart olan çekimlerde kontrast oluşma süresini geciktirir. Buda vasküler ve parankimal yapıların opasifikasyonun yetersiz olması şeklinde karşımıza çıkabilir. Bunu aşmak için otomatik enjektör kullanımı kısmen bu durumu düzeltebilir (11, 14). Viskozitesi yüksek KM'lerin yoğunlaşmasının azaltılması ile kullanım kolaylığı oluşturulabilir, ancak iyot yoğunlaşmasının azalmasına bağlı olarak bu kezde opasifikasyonda azalma oluşacaktır (11). KM'lere bağlı nefrotoksik etkilerin oluşmasında viskozitenin de rolü vardır. KM enjeksiyonunu takiben tubuler sıvı ve rezistansta artış meydana gelir, bunun devamında medüller kan akımında azalma ortaya çıkar ve sonuçta glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır (15). İzoosmolar iyonik olmayan dimer KM'ler eritrosit agregasyonunda artış, böbrek mikrosirkülasyonunda kesilme-durma meydana getirir. Yüksek viskozitedeki KM'ler ile böbrek tubullerinden geçiş zamanı kısalır, tubuler basınç artar, bunun sonunda GFR azalır. İzoosmolar bir KM olan iyodixanolün viskozitesi yüksektir, yüksek osmolar bir ajan iopamidolün vizkozitesi düşüktür, ancak iki kontrast maddenin de KMN oluşturma riskleri benzerdir (16).

2.1.6. Kontrast Maddelerin Farmakodinamik Özellikleri

2.1.6.1. Dağılım

İlaçlar vücuda plazma yoluyla dağılırlar. Birçok ilaç plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. En bilinen plazma proteini albumindir. Ancak kontrast maddeler hidrofilik moleküller olup, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar. İlacın dağılımı kan akımına, organların spesifik kanlanma paternlerine göre değişkenlik gösterebilir. İntravasküler kullanılan kontrast maddelerin yağda eriyebilirliği düşüktür. Genelde ekstraselüler sıvılarda dağılırlar ve hücre membranını geçemezler. Dolayısıyla intraselüler alanda oldukça düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Yine ilaçlar sağlam kan-beyin bariyerinide geçemezler (3,17).

2.1.6.2. Atılım

Kontrast maddeler, yapılarındaki benzen halkasının 5. pozisyonundaki yan zincirinin özelliğine göre elimine olur. Genel atılım böbrek ve karaciğer yoluyla olur.

Belirgin bir böbrek bozukluğu olmayan olgularda, kontrast maddenin damardan verilmesinden itibaren yaklaşık 2 saat sonra yarı ömrüne ulaşır. 4 saat sonra normal şartlarda kontrast maddenin %75'i idrar ile itrah edilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda eliminasyon uzayabilir (14).

Kontrast maddeler plazma proteinlerine bağlanmadığı ve nispeten küçük moleküller olduğu için glomerüler bazal membrandan süzülürler. Renal tubüllerde oluşan osmotik basınç değişiklikleri sonunda diürez oluştururlar (3, 14).

Eğer kontrast maddenin 5. pozisyonunda yan zincir yoksa, buraya plazma proteinleri bağlanacak ve itrah yolu karaciğer olacaktır. Bu özellikten yararlanılmak suretiyle safra yollarının görüntülenmesinde kullanılan kontrast maddeler geliştirilmiştir (11).

2.1.7. Kontrast Maddelerin İstenmeyen Etkileri

Kontrast maddenin kullanıma girmesinden bu yana, istenmeyen etkilerinin görülme sıklığı yıllar içinde azalmıştır. Yan etkiler %5-8 arasında değişmektedir. Bu etkilerden büyük kısmı tedavi gerektirmez ve minör reaksiyonlar olarak adlandırılır. %1-2 oranında değişen sıklıkta ilaç tedavisi gerektiren ancak yaşamı tehdit etmeyen yan etkiler gözlenebilir. %0.05-0.1 sıklıkta yaşamı tehdit edici ciddi etkiler gözlenebilir. Amerikan Radyoloji Kolejinin yayınladığı 2008 yılı kontrast madde kullanım kılavuzunda yüksek osmolaliteli KM'lere bağlı düşük, orta dereceli ve tedavi gerektirmeyen istenmeyen etki insidansı %5-12 olarak rapor edilmiştir (17). KM'ye bağlı ölüm sıklığı 75000'de bir olarak bildirilmiştir (9). Ciddi reaksiyonlar ise yüksek osmolaliteli kontrast maddelerde (YOKM) 1000 vakada 1-2, düşük osmolaliteli kontrast maddelerde (DOKM) 10,000 vakada 1-2 olarak bildirilmiştir (17).

Kontrast maddelere karşı oluşabilecek reaksiyonlar allerjik (anafilaktoid) ve kemotoksik olarak ikiye ayrılır (9, 18).

Kemotoksik reaksiyonlar kontrast maddenin dağıldığı damar ve dokular içerisinde geliştirdiği spesifik etkilere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu etkiler kontrast maddenin verilmiş yeri ve hızı, dozu, osmolalitesi, konsantrasyonuyla birebir alakalıdır. Kemotoksik etkiler iv enjeksiyonlarda, intraarteryel enjeksiyonlara göre, bolus infüzyonda drip infüzyona göre daha azdır. Kemotoksik reaksiyonlara örnek olarak verilmiş yerinde ısı artışı, ağrı, renal hasar, dolaşım bozukluğu, eritrosit, endotel hasarı, kardiyak depresyon verilebilir (9).

Allerjik reaksiyonlar aniden ortaya çıkan, dozdan bağımsız ve konsantrasyon ile ilişkisi olmayan, önceden tahmin edilemeyen etkilerdir. Bulantı, sıcaklık basması gibi hafif etkilerden, ölümcül olabilecek şiddetli bronkospazm, larinks ödemi ve kardiyak kollapsa kadar gidebilecek etkiler gözlenebilir.

İstenmeyen etkilerin oluş mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Çok sayıda olası mekanizmadan söz edilmektedir. Kontrast madde molekülleri küçük moleküller olup, 8500 kD molekül ağırlığında antijenik yapıdadırlar (19). Örneğin vazoaktif aminler ve mediatörlerin aktivasyonu, deaktivasyonu ya da inhibisyonu

istenmeyen etki oluşumuna katkı sağlayabilir. Histamin salınımı ürtiker gelişimine neden olabilir, ancak bunun salınım mekanizması da net olarak bilinmemektedir.

Bazı vakalarda istenmeyen etkilerin nedeni tespit edilebilir. Örneğin kardiyovasküler etkilerden hipotansiyon ve taşikardi kontrast maddenin hipertonsitesine bağlıdır. Negatif inotropi ve kronotropi artmış osmolalite ve yüksek iyot konsantrasyonlu kontrast maddenin doğrudan koroner damar enjeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilir (17).

Kontrast maddeye karşı gelişen ilk reaksiyon sonradan oluşabilecek reaksiyonların en önemli habercisidir. Tekrarlayan reaksiyonlar %25 sıklıkta gözlenir. Eğer ortaya çıkan ilk reaksiyon gerçek bir allerji ise sonradan bir reaksiyon ortaya çıkma ihtimali %100'dür (19).

Kardiyovasküler etkiler kalp hastalığı olanlarda daha sık olarak karşımıza çıkar (17). Vazovagal reaksiyon, bradikardi ve hipotansiyon ile karakterizedir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genelde orta derecede ve kendini sınırlandırma eğiliminde olan reaksiyon, bazen tedavi gerektiren kardiyovasküler kollapsa ya da anjinaya kadar giden durumlara neden olabilir (17).

KM kullanımına bağlı allerji öyküsü varsa bu durum tekrarlayan allerjik reaksiyonlar açısından önemli bir belirtidir. Ancak bu mutlak bir belirteç değildir. Tekrarlayan allerji insidansı %8-30 arasında değişmektedir. Bazı durumlar da istenmeyen etkiler açısından anlamlı olabilir. Geçmişte aktif allerji öyküsü olanlarda ürtiker sık karşılaşılan bir durumdur. Aktif astması olanlarda bronkospazm yaygın bir reaksiyondur (17).

2.1.7.1.Reaksiyon Tipleri

Reaksiyonların çoğu hafif derecelidir, ancak bazen hayatı tehdit eden reaksiyonlar da olabilir. Bu yüzden risk faktörlerini bilmek, ortaya çıkabilecek durumu sezinlemek ve buna karşı uyanık olmak gerekir (17). Reaksiyonları şu şekilde sınıflandırabiliriz; Hafif, orta dereceli, şiddetli ve organ spesifik. İlk üç reaksiyon genel reaksiyonlar olarak adlandırılır (Tablo 3) (3, 17).

Tablo 2. Kontrast maddelere karşı istenmeyen genel etkiler; hafif, orta, şiddetli reaksiyonlar

Hafif	Bulantı, kusma
	Öksürük
	Sıcak basması
	Başağrısı
	Baş dönmesi
	Uşüme-Titreme
	Anksiyete
	Tat değişikliği
	Kaşıntı
	Solukluk-Kızarıklık
	Döküntü-Urtiker
	Terleme
	Nazal konjesyon
Orta dereceli	Taşikardi /bradikardi
	Hipertansiyon
	Generalize / diffüz eritem
	Dispne
	Bronkospazm
	Larengial ödem
	Hafif hipotansiyon
	Hırıltılı solunum
Şiddetli	Ciddi larengial ödem
	Kardiyopulmoner arrest
	Konvülzyon
	Derin hipotansiyon
	Aritmiler
	Bilinç bulanıklığı / kaybı

Radyolojik görüntülemelerde kullanılan iyotlu KM'lere bağlı ortaya çıkan istenmeyen anaflaktoid reaksiyonların IgE'den bağımsız, mast hücrelerinden doğrudan vazoaktif aminlerin salınımı sonucu meydana geldiğini söyleyen yayınlar da vardır (20).

Organ spesifik etkiler KM'nin dağıldığı dokularda oluşturduğu lokal reaksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan durumlardır (Tablo 4) (17, 20).

Tablo 3. Kontrast maddelere karşı organ spesifik reaksiyonlar

Organ spesifik	
Adrenal bez	Hipertansiyon (Feokromasitoma'lı hastalar)
Beyin	Baş ağrısı
	Konvülsiyon
	Baş dönmesi
	İnme
	Görmede değişiklik
Gastrointestinal sistem	Bulantı
	Kusma
	İshal
Kalp	Hipotansiyon
	Disritmi
	Akut kalp yetmezliği
Böbrek	Oligüri
	Hipertansiyon
	KM kaynaklı nefropati
Pankreas	Ödem / Pankreatit
Solunum sistemi	Laringial ödem / Bronkospazm
	Pulmoner ödem
Tükrük bezleri	Ödem / Parotit
Deri ve Yumuşak doku	Ağrı
	Şişlik
	Eritem
	Ürtiker
	Kaşıntı
	Ekstravazasyon olursa kompartman sendromu
Tiroid	Tirotoksikozu şiddetlendirme
Damar sistemi	Hemoraji
	Trombofilebit

2.1.7.2. Metformin ve Kontrast Madde Etkileşimi

Metformin ABD’de 1994 yılında kullanıma girmiş oral antidiabetik bir ajandır. Tek başına (örn: Glukophage) ya da diğer anti-diabetik ilaçlar ile kombine (örn: Glucovanse) olarak kullanılabilir. Duyarlı hastalarda laktik asidoz oluşturma potansiyeli vardır ki bu durumda mortalite riski %50’dir (19, 21).

Metformin böbrekten elimine olur, %90’ı ilk 24 saatte atılır. Metformin laktik asit seviyelerini artırır. Metformin atılımını azaltan, buna karşın laktik asit seviyesini artıran birçok neden vardır, en ciddiisi böbrek yetmezliğidir. Kontrast madde tek başına metformin kullanan hastalarda laktik asidoz için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaz. Özellikle böbrek yetmezliği ya da kreatinin yükselmesine neden olan, örneğin kas tümörü gibi durumlarında KM’ye bağlı laktik asidoz riski artar.

Dünya da 1968-1971 yılları arasında bildirilmiş 110 vakadan 7’sinde, laktik asidoz gelişiminden önce KM uygulanımı öyküsü varmış. Bu nedenle insüline bağımlı olmayan tip II diabetes mellituslu hastalarda KM uygulanma gereksinimi varsa, tetkikten 48 saat önce metformin kesilmeli ve yeniden başlamak için serum kreatinin seviyelerinde bir değişiklik yoksa, 48 saat beklenmelidir (3, 10, 19, 22)

2.1.7.3. Kontrast Maddeye Bağlı Allerjik Reaksiyonlarda Tedavi

Acil tıbbi müdahalenin temel kuralı olan ve İngilizce kelimelerin baş harflerinden oluşan, ABCD (Airway, Breathing, Circulatory, Drug therapies) diye sembolize edilen müdale KM’lere bağlı reaksiyonlarda da geçerlidir (22).

- A * Hava yolunun açılması ve oksijenizasyonun sağlanması
 - * Santral ya da periferik damar yolunun açılması
- B * Solunumun devam ettirilmesi, gerekiyor ise kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) başlanması
- C * Dolaşım sağlanmaya çalışılmalı, izotonik (ringerli ya da normal salin) verilmeli
- D * İlaç tedavileri

2.2. Kontrast Maddeye Bağlı Nefrotoksisite

Nefrotoksisite iv kontrast madde enjeksiyonu sonrası ortaya çıkabilecek majör komplikasyonlardan biridir. Enjeksiyondan sonraki 3 gün içinde, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ile kendini gösterir. KM kaynaklı nefrotoksisitede serum kreatinin düzeyi alt sınırın en az %25'i nispetinde bir artış gösterir. Bazı yazarlar klinik olarak anlamlı ABY tablosu için %50'lik bir artışın olması gerektiğinden bahsederler. Başka bir sebep olmaksızın serum kreatinin konsantrasyonunun 44 µmol/L (0.5 mg/dL) üzerinde artış göstermesi de KMN için tanı kriteridir (23, 24).

Son zamanlarda KMN'ye bağlı olarak ortaya çıkabilecek ABY tablosunu daha erken dönemde tanımaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Serum sistatin C düzeyleri GFR'deki küçük azalmalara bile kreatininden daha duyarlıdır. Ancak yaş, cinsiyet, sigara, obezite, tiroid disfonksiyonları, mikroinflamasyon, kas tümörleri, siroz gibi birçok farklı durumdan etkilenmesi nedeniyle kendi başına kontrast maddeye bağlı bir erken ABY tablosunun belirteci olamayacağı bildirilmiştir (23).

Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği 1999'dan beri KMN için, kontrast maddenin iv uygulanımından sonraki 3 gün içinde serum kreatinin değerinde %25 nispetinde ya da 44µmol/L'lik bir artışı tanı kriteri olarak kabul etmiştir (25).

ABD'de renal fonksiyonlardaki ani bozulmanın ilk sebeplerinden birisi KM kaynaklı nefropatidir (25, 26, 27). Literatürde genel olarak kabul gören ilk kontraendikasyon 1950'lerde bildirilen daha önceden var olan böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk olarak göze çarpmaktadır (27). Alwall ve arkadaşları 1955'te ürografi sonrası akut böbrek yetmezliği geliştiğini bildirdi. Bundan sonra kontrast madde kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan böbrek fonksiyon bozukluklarını bildiren makaleler arka arkaya yayınlanmaya başlandı (6).

2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

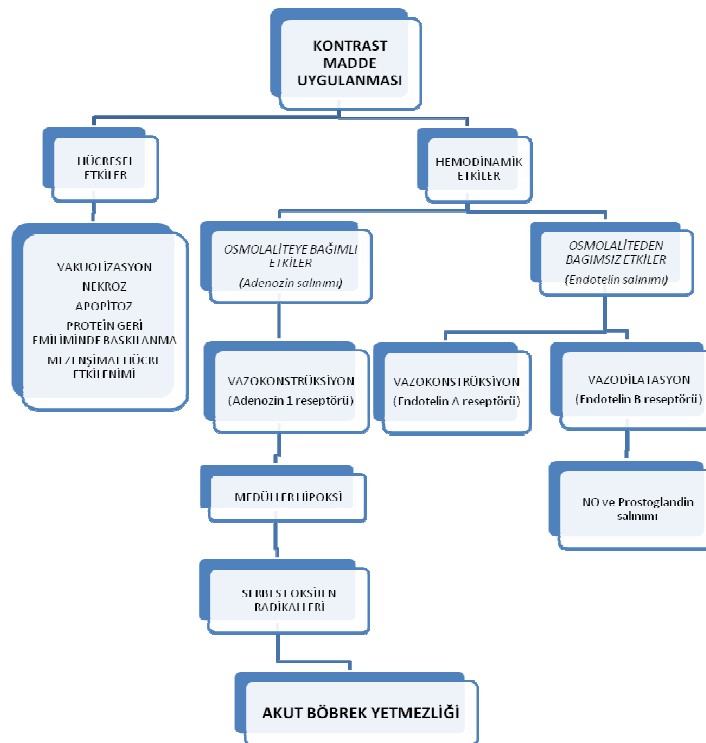
Belirgin bir risk faktörü olmayan hastalarda kontrast madde nefropati gelişme sıklığı değişik yayınlarda %3-5, %14.5, %5-17, %0-22 olarak bildirilmektedir (26,

27, 28). Risk faktörlerindeki artışla birlikte bu oranın %100'e ulaştığı söylenmektedir (28). Tüm ABY gelişen vakaların içinde kontrast madde kaynaklı olanların oranı %13 olarak bildirilmiştir (29). Genel popülasyonda KMN insidansı %2 olarak kabul edilmektedir (25). KMN, hastanede kazanılmış böbrek yetmezliğinin en sık 3. sebebidir. İki ayrı çalışmada insidans sırasıyla %11 ve %12 olarak bulunmuştur (25).

KM kaynaklı böbrek yetmezliği hastanede kalış süresini ve mortalite oranını artırmaktadır. Serum kreatinin düzeyindeki artış 0.5-0.9 (mg/dL) arasında olduğunda mortalite şanssızlığı %3.8 iken, bu oran kreatinin artışı 3 (mg/dL)'nin üzerinde olduğunda %64'e çıkmaktadır (30).

2.2.2. Kontrast Maddeye Bağlı Nefrotoksisite Mekanizması

Henüz kontrast madde kaynaklı nefropatinin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak in vitro ve deneysel çalışmalarla bir takım mekanizmalar tanımlanmaya çalışılmaktadır (Şekil 12) (31).



Şekil 13. Kontrast madde kaynaklı nefropati gelişiminde olası rol oynayan faktörler

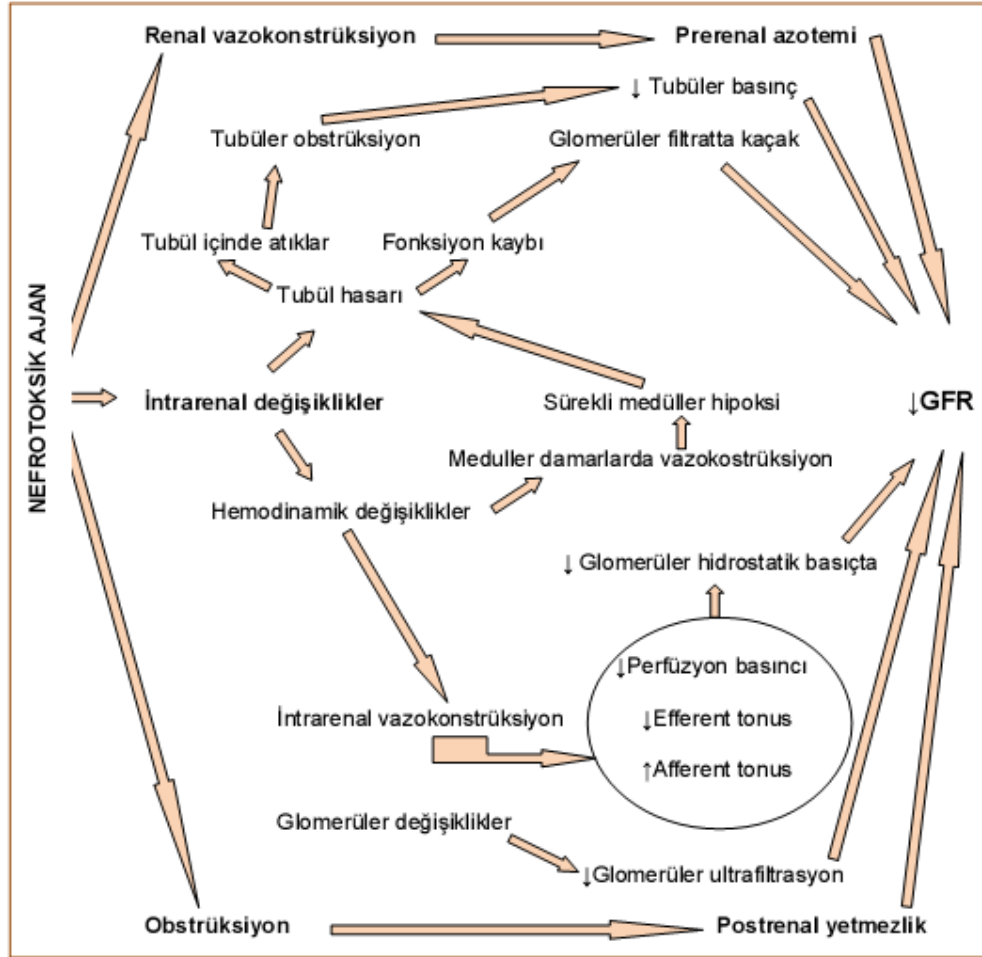
Kontrast madde nefropatisi etyopatogenezinde üzerinde durulan durumlar, renal kan akımında ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler, böbrek hücrelerine doğrudan toksik etkiler, yine son zamanların üzerinde sık durulan konusu oksidatif stres ve kullanılan kontrast maddenin osmolalitesidir.

2.2.2.1. Renal Hemodinamik Değişiklikler

Kontrast madde uygulandıktan 20 dk. sonra geçici bir böbrek kan akımı artışı olur, bunu takiben uzun süreli (20 dk.dan saatlere varan süre zarfında) kan akımında azalma ortaya çıkar. Renal medulla iskemik hasara daha duyarlıdır. KM'ler meduller hipoksiye renal korteks ile şant akımı oluşturarak neden olurlar. KM kaynaklı nefropati gelişiminde birçok mediyatör rol oynamaktadır. KM uygulamasının ardından bazı ürünler ortaya çıkar, vazopressin, anjiotensin II, dopamine-1, endotelin ve adenozin gibi vazokonstrüktörlerin aktivitesindeki artışa karşın nitrik oksid ve prostoglandinlerin seviyesindeki azalma sonucu renal hemodinamik değişiklikler gözlenir (24, 27).

Yüksek osmolaliteli kontrast maddeler, düşük osmolaliteli kontrast maddelere göre, kültüre edilmiş endotel hücrelerinde endotelin düzeyini belirgin artırmaktadırlar. Bu damar endotel hücreleri ile kontrast madde arasında doğrudan bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda endotelin'in kontrast madde kaynaklı böbrek hasarını daha da artırdığı gösterilmiştir (29, 32). Klinik ve deneysel çalışmalar teofilin gibi adenozin reseptör antagonisti ajanların, kontrast madde kullanımı sonrası ortaya çıkan böbrek kan akımındaki azalma ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü engellediği, buna karşın adenozin uptake inhibitörü olan dipirimadolün kontrast madde kaynaklı vazokonstrüksiyonu artırdığı gösterilmiştir (32). Renal kan akımındaki azalışa neden olabilecek diğer faktörler de KM'nin yüksek viskozitesi, KM'ye bağlı artmış eritrosit agregasyonu (sonuçta oksijenizasyonda bir azalma ortaya çıkar) olabilir. Hayvan deneyleri göstermiştir ki; dehidrate sıçanlarda, normal sıvı alımı olan sıçanlara göre KM enjeksiyonundan sonra, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı (GFR) azalmıştır (24, 27). Osmolaliteye bağlı olarak vazodilatasyon, sistemik sirkülasyonda volümsel artış,

periferik kan akımında artış ve sistemik rezistansta azalma ve sonuçta hipotansiyon ortaya çıkar. Kardiyak outputta azalma gözlenirken bu durum böbrek kan akımını da olumsuz yönde etkiler (Şekil 13) (5, 37).



Şekil 14. Nefrotoksik ajan kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan nefropatinin mekanizması

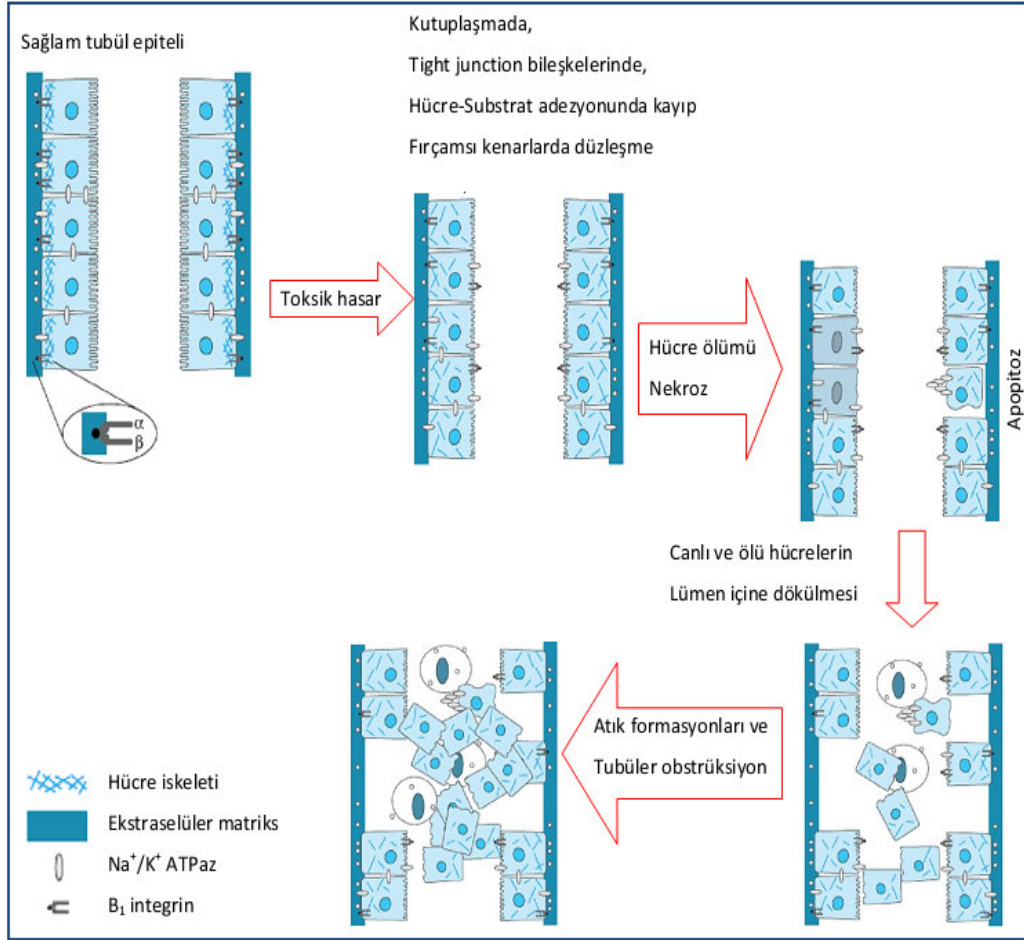
2.2.2.2. Oksidatif Stres ve Renal Hasar

Bakris ve arkadaşlarının çalışmasında kontrast maddeye bağlı nefropatide serbest oksijen radikallerinin de rolü olduğu belirtilmiştir (32). Yüksek konsantrasyonlarda serbest radikaller ve ürünleri, hücresel elemanlara oksidatif stres oluşturarak zarar verirler. Bunu lipid peroksidasyonu, DNA ve protein hasarı

oluşturarak yaparlar. KM'ler glomerüllerde ve böbrek tubul hücrelerinde, efferent ve afferent arteriyollerde rezinstans artışına ($R_A > R_E$) neden olur. Tubullerde hasar ve sonuçta GFR'de azalma meydana gelir. Ancak paradoksal olarak oksidasyon ürünlerinin tubuler nekrozun düzelme safhasında da rol aldığı düşünülmektedir (33). Lipid peroksidasyonunun bir sonucu olan malondialdehid (MDA) düzeyleri de KM uygulamasının ardından yükselmektedir. Deneysel olarak hayvan modellerinde KM'lerin serbest oksijen radikalleri aracılığı ile renal kortekste süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (34, 35). KM veriliminden sonra osmotik yük ve viskozite artar, renal medullada hipoksi oluşur, post-iskemik süreçte serbest oksijen radikallerinin üretimi artar. Ayrıca hiperosmolar kontrast maddelerde serbest oksijen radikallerinin üretilmesini tetikleyebilir (26). Sıçan mezenkimal hücreleri, kontrast maddelerin toksik etkilerine fibroblastlardan daha duyarlıdır. Yüksek osmolaliteli kontrast maddeler, iyonik ya da iyonik olmayan düşük osmolaliteli kontrast maddelere göre daha toksiktir. Oluşan sitotoksite ile hücresel peroksid seviyelerindeki artışın ilişkisi olabilir. Diatrizoat, D- α -tokoferol düzeyinde bir azalmaya neden olabilir. Bu durum serbest oksijen radikallerinin fizyopatolojide rol oynadığını gösterir (36).

2.2.2.3. Renal Hücelere Doğrudan Toksik Etkiler

Patolojik değişiklikler KM'lerin renal tubuler epitelyal hücreler üzerine doğrudan toksik etkilerinin olduğunu göstermektedir. Hücresel travma sonrası apoptoz da işin içine girer (Şekil 14). KM'lerin sıçan böbreğinde antioksidan enzim miktarlarını da azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Köpek ve sıçan modellerinde yapılan çalışmalar serbest oksijen radikallerinin doğrudan sitotoksik etkilerine de bağlı nefropati ortaya çıkabileceğini göstermektedir (24, 37). Zhang ve arkadaşları insan umbrikal ven endotel hücrelerinde, KM'nin proliferasyona ve apoptozise neden olduğunu göstermiştir. Buradaki etkinlik Diatrizoat > İoxaglate > İopromide olarak sıralanmıştır. Bu ajanların osmolalitelere de bu şekilde sıralanmaktadır ancak bu durum sadece osmolalite ile açıklanabilecek bir etki değildir. Mannitolde, diatrizoat ile benzer osmolalitede olmasına rağmen hücresel toksik etkileri farklıdır (36).



Şekil 15. Böbrek hücrelerine doğrudan toksik etki ile oluşan nefropati mekanizması (37)

2.2.2.4. Osmolalitenin Etkisi

DeneySEL çalışmalar yüksek osmolar KM'lerin, renal hemodinamik değişikliklere ve doğrudan hücreSEL toksik etkilere neden olduğunu göstermektedir. Mannitol ve salin gibi yüksek osmolarlı solüsyonlarda renal vazokonstriksiyon oluşturabilirler, bunun sonucu olarak böbrek kan akımı ve GFR'de azalma gözlenir. Ancak buradaki azalma KM kaynaklı azalmaya göre daha küçüktür. Hiperosmolalitenin neden olduğu bu nonspesifik etki ya tubuloglomerüler feedback mekanizmasının aktive olması ile ortaya çıkan osmolar diürece bağlı ya da tubuler hidrostatik basınç artışına ikincil intrarenal mikrosirkülasyonda baskılanma ve GFR'de azalmaya bağlı olabilir. Buna ilaveten in vitro çalışmalarda gösterilmiştir ki

kontrast madde osmolalitesindeki yükselme ile birlikte, apopitozun bir belirteci olan DNA fragmantasyonunda aşamalı olarak artış dikkati çekmektedir. Hipoksiye bağlı doğrudan sitotoksik etkiler de osmolalitedeki artış ile korelasyon gösterir. İzoosmolar KM'lerin renal etkileri, hipo/hiperosmolar ajanlarla karşılaştırıldığında çok farklı değildir. Bunun sebebi izoosmolar ajanların artmış viskozitesi olabilir. İzoosmolar ajanlarda da çok fazla proksimal tubuler hücre vakuolizasyonu, eritrosit agregasyonu, böbrek mikrosirkülasyonu ve kan akımında kesilme rapor edilmiştir (24). Rudnick ve arkadaşlarının yaptıkları 192'sinde daha önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan, 1196 hastayı kapsayan metaanalizde, iyonik ve iyonik olmayan KM'ler karşılaştırılmış. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda DOKM kullanmanın bir yararı olmadığı gözlenmiştir. Eğer serum kreatinin düzeyi 1.6 mg/dl (141µmol/L) ve üzerinde ise, yüksek osmolar KM kullanmak ile kontrast madde kaynaklı nefropati ortaya çıkma riskinin (düşük osmolar kontrast madde kullanmaya göre) 3.3 kat daha fazla bulunmuştur (38).

2.2.3. Nefrotoksisite İçin Risk Faktörleri

En önemli risk faktörleri bozulmuş renal fonksiyon (serum kreatinin>132 µmol/L) ve diabetir (24, 25). Diabetik hastalarda doğrudan böbrek etkilenimi neticesinde serum kreatinin düzeylerinde anlamlı bozulmalar ortaya çıkar. Kontrast maddeye bağlı nefropati ortaya çıkma şanssızlığının diabetli hastalarda %5-30 oranında arttığını bildiren yayınlar mevcuttur. Diabet ve böbrek hastalığından sonra yine büyük bir risk faktörü de konjestif kalp yetmezliğidir. Çünkü böbrek kan akımı üzerine azalmış kardiyak out-putun önemli etkileri vardır (24). Kullanılan KM tipinin de nefropatide rol oynadığı bilinmektedir, yüksek osmolaliteli kontrast maddelerde KMN riski daha fazladır (39). Dehidratasyon da KMN'ye olan yatkınlığı artırmaktadır (39). Dehidratasyonun hayvan modellerinde GFR ve böbrek kan akımında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (27). Aşağıda tablo 5'de risk faktörleri sıralanmıştır (24, 40).

Tablo 4. Kontrast maddeye bağlı nefropati için risk faktörleri

	Risk faktörü
Hastaya bağlı risk faktörleri	Serum kreatinin değerleri (Serum kreatinin seviyesi 1.2 ve üstü, Azalmış kreatin klerensi)
	Diabetes mellitus
	Kalp yetmezliği
	İleri yaşı
	Konjestif kalp yetmezliği (New York kalp cemiyeti skorlamasına göre ve III ve üstü, %50'nin altında ejeksiyon fraksiyonu)
	Hipertansiyon
	Miyokard enfarktüsü
	Intra aortik balon kullanımı
	Dehidratasyon, diüretik kullanımı
	Nefrotoksik ilaç kullanımı (NSAI,aminoglikozit, vankomisin, amfoterisin-B gibi)
	Tekrarlayan KM kullanımları
	Proteinüri
	Plasmositoma ve/veya paraproteinüri
Diğer faktörler	KM'nin intraarteriyel kullanımı
	Yüksek dozda KM kullanımı (2 mL/kg'dan yüksek dozda kullanımında ya da her 100 ml KM miktarı için artmış risk)

Kontrast madde uygulananın ardından nefropati gelişim olasılığını tahmin etmek için, birbirinden modifiye edilmiş risk skorlama yöntemleri oluşturulmuştur. Mehran ve arkadaşlarının perkütan koroner girişimden sonra ortaya çıkabilecek kontrast maddeye bağlı nefropati riskini skorlama yöntemi tablo 6'da gösterilmiştir (24, 40, 41). Bartholomew ve arkadaşları 2004 yılında biraz daha farklı bir skorlama sistemi yapmışlardır. Bu skorlamaya göre, toplam skor 1 ve altında ise kontrast maddeye bağlı nefrotoksisite gelişim riski yoktur, toplam skor 9 puan ve üzerinde ise risk %26 olarak öngörülmüştür (42).

Tablo 5. Mehran ve arkadaşlarının perkütan koroner girişimden sonra ortaya çıkabilecek KM nefropatisi riskini skorlama yöntemi

RISK FAKTÖRÜ		SKOR
Hipotansiyon		5
Intra Aortik Balon Pompa Kullanılması		5
Konjestif Kalp Yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti Sınıf III veya IV), Geçmişte Pulmoner Ödem hikayesi veya Her İkisnin Birlikteliği		5
Serum Kreatinin > 133µmol/L ya da >1.5 mg/dl veya GFR < 60 ml/dk/1.73 m ² Vücut Yüzey Alanı		4
Yaş >75		4
Anemi ya da Hemotokrit Değerinin Erkeklerde %39 Kadınlar da %36'nın altında olması		3
Diabetes Mellitus		3
Her bir 100 ml KM volümüne		1
Risk Katogorisi	Total Skor	Diyaliz Riski (%)
Düşük	5 ve Altı (Risk %7.5)	0.04
Orta	6-10	0.12
Yüksek	11-15	1.09
Çok Yüksek	15 ve Üstü (Risk %57.3)	12.6

Böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kreatinin düzeyindeki artış KMN gelişim riski ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, KMN insidansının bazal kreatinin değerindeki artışla birlikte %2.4'den %30.6'ya çıktığı tespit edilmiştir. Ayrıca diabetik hastalarda KMN riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (43).

Kullanılan kontrast maddenin kimyasal yapısı da nefropati gelişiminde rol oynamaktadır. YOKM'lerde KMN oluşma riski daha fazladır. Kontrast maddenin dozu, osmolalitesi ve iyot miktarı da nefropati gelişimi üzerinde etkilidir (16).

Böbrek hücre kültüründe kontrast maddelerin sitotoksik etkilerini araştıran bir çalışmada, eşit iyot konsantrasyonlarında monomerik ya da dimerik iyonik olmayan kontrast maddeler arasında doğrudan sitotoksik etkiler açısından fark olmadığı bulunmuştur. İyonik kontrast maddelerde ise diğerlerine göre artmış renal tubuler sitotoksite gözlenmektedir. Hiperosmolaritenin, diğer sitotoksite oluşturan nedenlerle

birlikte hücre hasarını artırıcı özelliği vurgulanmıştır. Dimerik kontrast maddelerin monomerlere göre daha sitotoksik etki potansiyeli olduğu söylenmektedir (44).

Solomon tarafından yapılan bir metaanalizde 1365 hasta incelenmiş, izoosmolar (iyodiksanol, 290 mOsm/kg) ile, düşük osmolar (iyoheksol, 844 mOsm/kg) KM'ler karşılaştırıldığında KMN riski izoosmolar KM'de belirgin az bulunmuştur (16). Başka bir çalışmada rastgele seçilmiş 129 diabet hastasında noniyonik dimerik izoosmolar bir kontrast madde olan iyodiksanol, noniyonik monomerik düşük ozmolar iyoheksol ile karşılaştırılmıştır. İzoosmolar KM verilen hastalarda KMN sıklığı %3, DOKM verilenlerde ise %26 olarak bulunmuştur. Sonuçta düşük ozmolar kontrast madde ile daha fazla ozmolar diürezin olduğu ve bunun renal medullada iskemiye, kan hacmi kaybına neden olarak KMN gelişme insidansında artışa neden olabileceği öne sürülmüştür (45).

Kontrast maddenin iyonik olup/olmaması da KMN açısından bir risk etmenidir. Binyüzdoksanaltı hastayla yapılan bir çalışmada, iyonik olmayan kontrast maddede KMN sıklığı %3, iyonik kontrast maddede ise %7 olarak tespit edilmiştir (46).

Hasta yaşı da risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Cochran ve arkadaşlarının yaptığı 266 olguluk (171 hasta 55 yaş üstünde) çalışmada, KMN etyolojisinde rol oynadığı düşünülen birçok faktör değerlendirilmiştir. KMN tespit edilen 45 hastadan 22'sinin 55 yaş üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta yaş ilerledikçe azalan renal fizyolojik fonksiyonlarla birlikte yaş faktörünün KMN için bir risk oluşturduğu gözlenmiştir (47).

Uygulanan kontrast madde miktarı ile KMN sıklığı arasında korelasyon vardır. Koroner anjiyografi yapılacak ardışık hastalardan oluşan grupta verilen her 100 ml KM miktarının, nefrotoksisite gelişme riskini %12 artırdığı bildirilmiştir. Hastaya verilebilecek maksimum dozdan ($5 \text{ ml} \times \text{ağırlık} / [\text{serum kreatinin düzeyi}(\mu\text{mol/dl}) / 88.4]$) kontrast madde verilmesi, hemodiyalize ihtiyaç duyulma riskini 12 kat artırmaktadır (24).

Kontrast madde kaynaklı böbrek yetmezliği büyük çoğunlukla non oligüriktir (30, 38). Ancak literatürde bunun aksine KMN'ye bağlı anürik böbrek yetmezliği de bildirilmiştir (48). McCullough ve arkadaşlarının çalışmasında KM kullanımına bağlı olarak hiçbir hastada diyaliz gereksinimi doğmamıştır (29).

Nefropati açısından yüksek riskli hastalarda iyotlu kontrast maddelere alternatif olarak gadolinyumlu ajanların başarı ile kullandığını bildiren yayınlar vardır. Kaufman ve arkadaşları periferik vasküler girişim yapacakları iki hastalarına gadopentat dimeglumin kullanmışlar ve takipte nefropati gelişmediğini gözlemlemişlerdir. Renal yetmezlikli, diabetik, daha önceden iyotlu kontrast madde allerjisi gözlenmiş hasta gruplarında da gadolinyum dimeglumin kullanılmış, yan etki bildirilmemiştir. Buna karşın Spinoza ve arkadaşlarının gadodiamid kullanarak yaptıkları, renal arter stenoza tanısı alan, 24'ü renal yetmezlikli 25 hastalık çalışmada, iki hastada kreatinin seviyesinde yükselme ortaya çıkmıştır. Sonuçta gadolinyumlu bileşikler mevcut bilgilerimiz ışığında, nefropati açısından risk altındaki hasta gruplarında iyotlu kontrast maddelere alternatif olabilirler (14).

2.2.4. Kontrast Madde Nefrotoksitesinde Tedavi ve Koruyucu Yaklaşımlar

Kontrast madde kullanmadan önce şu üç durum göz önünde bulundurulmalı;

- ✓ İşlem kontrast madde kullanmadan ya da alternatif yöntemler (US, MRG) kullanılarak yapılabilir mi?
- ✓ Kontrast madde kullanımı kaçınılmaz ise nasıl bir kontrast madde kullanılmalı?
- ✓ Hastaya ait risk faktörleri gözden geçirilmeli, risk mevcut ise uygun premedikasyon planlanmalı.

2.2.4.1. Proflaktik Amaçlı Tedavi

Hangi hasta grubunda proflaktik olarak tedavi başlanacağı, kontrast madde verilecek hastanın olası riski tespit edilerek ortaya konur. Özellikle işlem öncesi orta veya yüksek risk grubunda olarak tanımlanan hastalarda uygulanabilecek başlıca tedavi seçenekleri şunlardır;

2.2.4.1.1. Hidrasyon:

KMN profilaksisinde etkili olduğu konusunda birçok otorün birleştiği tek tedavi yöntemi hidrasyondur (24, 30, 39). Yüksek riskli hastalarda hidrasyonun da tam bir koruyucu etkisi yoktur. Birçok çalışmada değişik hidrasyon protokolleri denenmiş uygun koruyucu prosedür ortaya konulmaya çalışılmış, ancak bu konuda bir konsensüs oluşmamıştır (34).

Parenteral yolla sıvı verilmesi, oral sıvı alımına göre daha etkili bir yöntemdir (49). Ayrıca oral sıvı alımı her zaman mümkün olmayabilir. Zira hastaların bir kısmı acil şartlarda (oral alım için yetersiz zaman, sıvı kısıtlanmasına gidilen durumlar), bir kısmı da sedasyon gerektiren durumlarda (artmış aspirasyon riski) incelemeye alınırlar. Böyle durumlarda da iv hidrasyon daha ön plana çıkar (19). İntravenöz sıvı replasmanı hastanın klinik durumuna göre değişmekle birlikte %0.9 NaCl 1 ml/kg/saat hızında, tetkik ya da işlemden 12 saat önce başlanıp, KM uygulamasını takip eden 12 saat sonrasına kadar gidecek şekilde yapılabilir (15,19).

Parenteral sıvı olarak izotonik sıvıların daha etkili bir koruma sağladığına dair yayınlar mevcuttur (50).

Sonuç olarak KMN açısından yüksek risk grubundaki hastalarda hidrasyon bilinen en etkili koruyucu yöntemdir (51).

Salin (%0.9 NaCl) ile birlikte NaHCO₃'ün KMN'den korunmada faydalı olduğu tespit edilmiştir. Salin ile birlikte bikarbonat ve asetil sistein gibi antioksidan özellikleri bilinen ajanların birlikte kullanımının da KMN gelişim riskine karşı etkili ve güvenilir bir koruyuculuk sağladığı gözlenmiştir (48).

%0.9 NaCl solüsyonuyla hidrasyon şu anda altın standart olarak kabul edilse de, uygulanacak sıvının tipi, dozu, zamanı henüz net olarak tanımlanamamıştır.

2.2.4.1.2. Diüretikler

Solomon ve arkadaşları, bazal serum kreatininleri ortalama 2.1 mg/dL olan 78 hastaya, furosemid, mannitol ve girişimden 12 saat önce ve sonra yarı-izotonik uyguladıklarında KMN sıklığının bu prosedürde arttığını saptamışlardır. Furosemid

verilen 25 hastadan 10'unda (%40), mannitol verilen 25 hastadan 7'sinde (%28) ve 25 plasebo hastasından 3'ünde (%11) KMN tespit edilmiştir (52).

PRINCE çalışmasında böbrek yetmezliği olan hastalarda bir grup hastaya KM uygulanması öncesinde, dopamin+furosemid+hidrasyon, bir kısmına ise sadece hidrasyon uygulanmış, kontrast madde uygulamasından 48 saat sonra kreatinin artışında gruplar arasında fark görülmemiştir (33, 38).

Sonuç olarak, KMN profilaksisinde diüretikler istenilen düzeyde fayda sağlamamıştır.

2.2.4.1.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri verapamil ve diltiazem, KM uygulanmasından sonra ortaya çıkan vazokonstrüksiyonu azaltırlar.

Russu ve arkadaşları YOKM ile pyelografi yapılacak nondiyabetik hastalarda 10 mg sublingual nifedipini işlem öncesi vermişler. Nifedipinin böbrek kan akımı ve GFR'de ilk 2 saatte akut olarak artışa neden olduğu gözlenmiştir. Buna karşın sadece YOKM alan grupta GFR'de azalma olur iken, yalnızca DOKM alan grupta ise GFR'de anlamlı düzeyde bir değişiklik saptanmamıştır (38).

Vazokonstrüksör mekanizma ile böbrek hasarı oluşturan siklosporine bağlı nefropati profilaksisinde afferent arteriyol tonusu, natriüretik ürünler, hücre içi kalsiyumu azaltarak etki eden kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır (33).

Ancak felodipin, nitrendipin, amilodipin gibi farklı kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan çalışmalarda maalesef ümit edilen sonuçlar alınamamıştır (24).

2.2.4.1.4. Dopamin / Fenoldopam

Fenoldopam dopamin 1 reseptör agonisti olup, periferik, mezenterik ve renal arterlerin kan akımını artırır. Bunun sonucunda renal korteks ve medulla kan akımı da artmaktadır (30, 49). İlginç bir durum olarak fenoldopam medulladaki kan akımını daha çok artırır (30). Sonuçta böbrek kan akımındaki artışa bağlı olarak GFR artar.

Böbrek dozunda dopaminin vazodilatatör ve böbrek kan akımını artırıcı etkisi bilinmektedir. KMN'ye karşı koruyucu etkisine yönelik sonuçlar değişkendir (30). Dopaminin bazı çalışmalarda böbrek hasarına karşı koruyucu etkisi gösterilememiştir (38) Böbrek dozunda dopaminin taşikardi, aritmi, myokardiyal ve intestinal iskemi gibi istenmeyen etkileri söz konusudur. Bu nedenle düşük doz dopamin KMN'de önerilen bir koruyucu ajan değildir (33).

Fenoldopamin, yapılan hayvan deneylerinde ve randomize olmayan çalışmalarda KMN'ye karşı koruyucu etkileri bildirilmiştir (24).

2.2.4.1.5. Teofilin / Aminofilin

Nonselektif bir adenozin reseptör antagonisti olan bu ilaçların, adenozinin aracılık ettiği vazokonstrüksiyonu engelleyerek, KMN riskini potansiyel olarak azaltması beklenmektedir (25).

Huber ve arkadaşları asetilsitein, teofilin ve ikisini birlikte verdikleri yoğun bakım ünitesinde takip edilen 91 hastalık çalışmalarında, 100 ml ve üzerinde kontrast madde volümü kullanılan hasta gruplarında, teofilinin asetilsisteine üstünlüğü olduğu sonucuna varmışlardır (40).

Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde KM uygulanmasından 48 saat sonra plasebo grubuna göre serum kreatinin düzeyinde anlamlı oranda azalma (0.17 mg/dl ya da 15 µmol/L) gözleendiği dikkati çekmektedir (41).

Ancak teofilinin KMN gelişimini önlemede rutin profilaktik olarak kullanımının önerilmesi için henüz yeterli veri yoktur (49).

2.2.4.1.6. N-Asetilsistein (NAC)

Mukolitik bir ajan olan L-sisteinin asetile formu olan N-asetilsistein antioksidan özelliği nedeniyle KMN gelişimini anlamlı olarak azaltmaktadır (33, 53). NAC'ın, oksidatif stresin spesifik bir belirteci olan 15-izoprostan F_{2t}'nin üriner seviyesinde belirgin azalma meydana getirdiği gösterilmiştir (24). Etkisini nitrik

oksid düzeylerini artırarak, vazodilatasyon oluşturmak suretiyle göstermektedir (14).

İşlem öncesi ve işlem sonrası günlerde NAC'ı (400 mg, oral yoldan) günde 2 kez alan hastalarda KMN insidansı anlamlı oranda düşük bulunmuştur (30, 54). Özellikle yüksek miktarlarda kontrast madde kullanılan hasta gruplarında çift doz NAC profilaksisinin yararlı olduğu görülmüştür (14, 54, 55).

KBY'li hasta gruplarında da NAC'in korunma sağladığı gösterilmiştir (53).

NAC plazmada en yüksek seviyesine oral alımdan yaklaşık 1 saat sonra ulaşmaktadır. Yarı ömrü 2-3 saattir. Bu nedenle yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşması ve optimal antioksidan etki için KM uygulamasından 1 saat önce alımı önerilmektedir (14).

İdeal NAC dozu oral yoldan günde 2 kez, 600 mg olmak üzere işlemden bir gün önce ve işlemden bir gün sonra olarak kabul görmektedir (34). Oral alımın kısıtlı ya da hiç mümkün olmadığı hallerde iv yoldan işlemden 30 dk. önce 150 mg/kg, 500 ml salin içinde ve KM uygulanmasını takip eden 4 saat içinde 50 mg/kg, yine 500 ml salin içinde verilebilir (54).

Literatürde KMN'ye karşı N-asetilsistein'in koruyuculuğu konusunda şüphe uyandıran negatif sonuçlar da göze çarpmaktadır (33).

Pannu ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde 2918 hastayı içine alan 22 çalışma incelenmiştir. Sonuçta çok farklı protokoller ve farklı araştırmacılar tarafından planlanan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak NAC koruyuculuğunu gösteren kesin bir protokol çıkarmak mümkün olamamıştır.(49).

2.2.4.1.7. Askorbik Asit

Spargias ve arkadaşları risk grubundaki hastalarda, askorbik asit alımının KMN insidansını azalttığını göstermişlerdir (56).

Yakın zamanda yapılmış deneysel bir çalışmada iyonik yüksek osmolar kontrast madde ve sispilatine bağlı ortaya çıkabilecek böbrek hasarına karşı askorbik asitin böbreği koruyucu ve oksidatif stresi önleyici etkisi gösterilmiştir (57).

2.2.4.1.8. Nebivolol

β_1 reseptör antagonisti olan nebivololün vazodilatör ve antioksidan özelliği bilinmektedir. Toprak ve arkadaşlarının yaptıkları yakın tarihli bir deneysel çalışmada nebivololün KMN'ye karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Nebivololün KM kaynaklı proteinüri ve tubuler nekrozisi düzelttiği gösterilmiştir (58).

2.2.4.1.9. Melatonin

Melatonin pineal bezin ana salınım ürünüdür. Serbest radikalleri temizleyici, antioksidan ve oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi bilinmektedir. Sıçanlarda 10 mg/kg dozunda iyonik olmayan düşük osmolar KM verilerek oluşturulan nefropati modeline karşı 10 mg/kg intraperitoneal (i.p.) melatonin verilmiştir. Sonuçta melatoninin KMN'ye karşı önleyici ve koruyucu etkisi gösterilmiştir (59).

2.2.4.1.10. Endotelin Reseptör Antagonisti

Endotelinin (ET) bilinen üç sub grubu vardır. ET_1 böbrekte GFR'de ve kan akımında azalmaya neden olur. Kontrast madde kültüre edilmiş endotel hücrelerinde ET_1 ve ET_2 nin salınımına yol açar. 150 ml ve üzerinde KM miktarı sirkülasyondaki endotelin miktarını artırır. Diabetik hastalarda bazal endotelin düzeyi yüksektir.

Henüz spesifik bir ET_A antagonistinin denenmemiş olması bu konuda biraz daha çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir (33).

2.2.4.1.11. Hemodiyaliz

Hemodiyalizin, kontrast maddeyi dolaşımdan uzaklaştırarak KMN'den korunmada etkili olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır (49).

Hemofiltrasyonun KMN gelişim sıklığını ve bir yıl içindeki mortalite oranını azalttığı bildirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda hemofiltrasyonun etkili bir profilaktik yöntem olduğunu söylenmektedir (39).

Bazı çalışmalarda ise hemodiyaliz profilaksisinden herhangi bir faydanın sağlanmadığı sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar bu durumu, böbrek hasarının kontrast maruziyeti sonrası 20 dakika gibi kısa bir sürede gelişmesine, diyalizin 20 dakika içinde uygulanamamasına ve diyaliz yapılan gruba verilen kontrast dozunun daha yüksek olmasına bağlamışlardır (60).

Diğer bahsedilen birçok yöntemde olduğu gibi burada da birbiri ile örtüşmeyen sonuçlar nedeniyle hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyonun etkilerini ortaya koyacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

2.2.4.1.12 Diğer Çalışmalar

Bilim insanları tarafından atrial natriüretik peptid, prostoglandin E₁ (PGE₁), ACE inhibitörleri, L-arginin, ibresartan gibi ajanlarla böbrek nefrotoksisitesinden koruyucu bir ürün bulmak için deneysel ve klinik çalışmalar yoğun bir şekilde devam ettirilmektedir. Ancak beklenen düzeyde bir sonuç henüz alınamamıştır (33, 49, 61).

Teknolojik gelişmelerle birlikte, yapılan tetkiklerde kontrast madde kullanma gereksinimi de bir artış göstermektedir. Risk grubundaki hastaların mümkünse alternatif görüntüleme yöntemlerine (US, MRG, ekokardiyografi gibi) yönlendirilmesi, eğer kontrast madde kullanılarak bir inceleme yapılacaksa, işlem öncesi ve sonrasında yeterli hidrasyon yapılması, iyonik olmayan, izozmolar ve en düşük volümde kontrast madde kullanılması, profiltik amaçlı NAC gibi antioksidan verilmesi, ajanların KMN gelişim riskini büyük ölçüde azaltacaktır.

2.2.5. Kontrast Madde Nefropatisinin Tedavisi:

İşlem sonrası takipte KMN tanısı konan hastalarda temel tedavi, yeterli volüm desteği ve hidrasyondur (6-12 saat boyunca 100-150 cc/saat izotonik solüsyon).

Saatlik idrar miktarının <40-60 cc olduğu durumlarda infüzyon hızı artırılmalıdır. Uygun miktarda sıvı verildiği halde idrar çıkışı yeterli değil ise furosemide 20-80 mg iv verilebilir. İdrar miktarını artırmak için dopamin böbrek dozundan (2-5 mcg/kg/dak) verilebilir. Hidrasyon ve farmakolojik tedaviye cevap vermeyen hastalarda diyaliz gerekmektedir.

2.2.6. Kontrast Nefropatide Prognoz

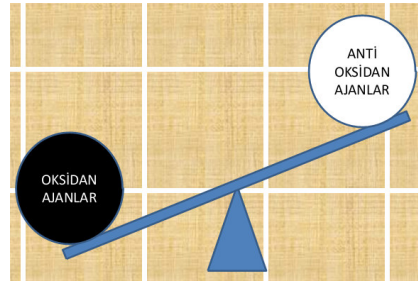
McCullough ve arkadaşlarının perkütan girişime giden 1826 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmanın sonucunda, diyaliz gerektiren KMN sıklığı <%1, hastane mortalitesi %35.7, iki yıllık sağkalım ise %18.8 olarak saptanmıştır (62). Yeni yapılan retrospektif bir çalışmada ise, KMN gelişen hastalarda hastane içi mortalite %22 bulunmuştur (Bu oran KMN gelişmeyenlerde sadece %1.4'tür). Kontrast madde nefropatisi gelişen ve hastaneden sağ olarak çıkan hastaların 1. ve 5. yılda mortalite oranları sırasıyla %12.1 ve %44.6'dır. Bu oranlar doğrudan olarak kontrast madde kullanımına bağlı prognozu yansıtmasa da, bu hasta gruplarında akut renal yetersizliğin gelişiminde KM'nin önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Kontrast maddeye bağlı nefropati gelişiminin önlenmesi prognozun iyileştirilmesinde önemli bir faktör olacaktır (43).

2.3 Oksidatif Stres, Reaktif Oksijen Radikalleri

Atomlar, nötron ve protondan oluşan bir çekirdekle, bu çekirdeğin çevresinde dönen elektronlardan oluşurlar. Atom çekirdeğinin çevresinde, elektronların bulunduğu boşluğa orbital denir. Her bir orbitalde spinleri birbirine zıt ($\uparrow\downarrow$) iki elektron bulunur. Bu elektronlara eşleşmiş veya ortaklanmış elektronlar denir. Atom veya moleküller, yörüngelerindeki elektronlar eşleşmiş ve ters pozisyonda yer aldıklarında kararlı bir yapı gösterirler. Bu kararlı yapı eşleşmemiş elektron bulunduklarında bozulur (63).

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır (64). Çoğu olayda serbest radikal üretimi, pato-mekanizmanın bir parçasıdır ve pek çok ksenobiyotiğin toksisitesi, serbest radikal üretimi ile ilgilidir (65, 66).

Oksidatif stres, hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonu ile sonuçlanan serbest radikal üretimi ve vücudun antioksidan mekanizmalar ile kendini savunması arasındaki orantısızlık olarak tanımlanabilir (Şekil 15) (67). Bu dengedeki bozulma çok çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasında, kanser oluşumunda, diabette, iskemi/reperfüzyon travmalarında, inflamatuvar hastalıklarda, nöro-dejeneratif hastalıklarda ve yaşlanmanın etyopatogenezinde rol almaktadır (64).



Şekil 16. Oksidan/antioksidan dengedeki bozulmaya bağlı oksidatif stres oluşumu

Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklara bağlı olarak oluşurlar. Ekzojen kaynaklı etmenler arasında parakuat, alloksan gibi kimyasalların etkisi altında kalma, karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler, nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucular gibi alışkanlık yapıcı maddeler sayılabilir. Bu nedenle serbest radikaller toksikolojik açıdan da önemlidir (68). Oksidatif stres, toksikolojide olası bir mekanizma olarak son 20 yıldır araştırmaların odağı haline gelmiştir (69).

Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksid ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir (64, 69). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijenin dış yörüngesine, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron eklenmesiyle, bu molekül güçlü bir toksine yani bir serbest oksijen radikaline dönüşür (64). Bu bileşikler de son yörüngelerinde

ortaklanmamış elektron içerdikleri için kolayca diğer moleküllerle reaksiyona girerek onları tahrip edebilen bileşikler oluştururlar ve organizmada çok etkili bir hasar meydana getirirler (64). Oluşan bu toksik ürünler çeşitli mekanizmalar ile bertaraf edilmeye çalışılır. Bu yöntemler koruyucu, tamir edici, fiziksel ve antioksidan defans mekanizmalarıdır (64). Antioksidan mekanizmalar enzimatik ve enzimatik olmayan yollardan oluşur (71). İlk ve temel antioksidan savunma, enzimatik olarak yapılmaktadır. En önemli intrasellüler enzimlerin; süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalaz olduğu bilinmektedir (70). Sonraki savunma hattı ise ekstrasellüler nonenzimatik antioksidanlar tarafından oluşturulur. Bunlar; vitamin E, vitamin C, β -karoten, transferrin, seruloplazmin, albumin, haptoglobin gibi bileşiklerdir (64, 70).

Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz aracılığıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. Süperoksit grubundan daha az toksik bir yapıya sahip H_2O_2 , dokularda bulunan katalaz, peroksidaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz hale getirilir (64, 69, 70).

Süperoksit gruplarının hızlı bir şekilde oluşturduğu singlet oksijen, hücre zarlarının fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli lipid peroksidasyon ürünlerini oluşturur. Lipid peroksitler, indirgenmiş glutatyona (GSH) bağımlı selenyumlu bir enzim olan GS-peroksidaz tarafından lipid alkollere çevrilerek inaktive edilir. Ancak gerek süperoksit gruplarıyla fazla miktarda lipid peroksitlerin şekillendirilmesi, gerek selenyum eksikliği ve gerekse ortamdaki glutatyonun tükenmesine neden olabilen dietilmaleat, dioksin gibi maddelerin bulunması, lipid hidroperoksitlerinden serbest lipid grupların oluşmasına yol açar. Serbest lipid grupları da, doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olur. Lipid hidroperoksitlerin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak aktif olan aldehidler ya hücre düzeyinde metabolize olurlar ya da başlangıçtaki etki alanlarında diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarak sekonder bozuklukların da göstergesi olabilirler (70). Serbest oksijen türleri, metabolik disfonksiyon ve kalsiyumun intrasellüler hemostazisinde bozulma gibi çoğul mekanizmalarla doku hasarı meydana getirirler (68).

Serbest radikallerin etkisiyle ortaya çıkan bozuklukların başında çeşitli zarlardaki lipid peroksidasyonu (LPO) gelmektedir. LPO, serbest radikaller tarafından başlatılan ve zarların yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır (66).

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA) dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehid meydana gelir. Oluşan malondialdehid, hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. Malondialdehid bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (64, 66, 69).

2.3.1. Antioksidanlar

Oksijen radikallerinin etkisiyle ortaya çıkabilecek oksidatif hasarları önlemek amacıyla canlı sistem tarafından gerçekleştirilen pek çok korunma mekanizması vardır.

Antioksidanlar, hem doğrudan, hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonlarının istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir. Vitamin C, E, A, beta-karoten, metallothionein, poliaminler, melatonin, NADPH, adenosin, koenzim Q-10, urat, ubiquinol, polifenoller, flavonoidler, fitoöstrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, s-adenozil-L-metionin, resveratrol, nitroksidler, GSH, glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksid dismutaz, tioredoksin redüktaz, nitrik oksid sintaz, hem oksijenaz-L ve eozinofil peroksidaz bu gruba girer (70, 71). Yine anestezi dozlarında kullanılan propofolun hücre membranlarında lipid peroksidasyonunu sınırlandırabildiği gösterilmiştir (72).

2.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.3.1.1.1. Katalaz (CAT)

Bu enzim, her biri 60 kD olan toplam dört subünite içeren tetramerik bir yapıya sahiptir. Bu ünitelerden her biri ferriprotoporfirin içerir (71).

Katalaz enzimi tüm canlılarda, aerobik bakterilerde bulunur. Hücrede peroksizomlarda yerleşir. Hidrojenperoksidi su ve moleküler oksijene çevirir. O kadar etkili bir enzimdir ki bir dakika gibi kısa bir sürede 6 milyon hidrojen peroksidi su ve oksijene dönüştürebilir (69).

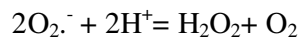
Bu enzimin aktivitesi, ortamdaki hidrojenperoksit konsantrasyonunun çok fazla arttığı durumlarda belirgin olarak artmaktadır. Ortamdaki H₂O₂ konsantrasyonunun düşük olduğu hallerde ise hidrojenperoksiti substrat olarak kullanan diğer enzimler (glutatyon peroksidaz gibi) devreye girerek hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırırlar (73).

Katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri, benzer etkisi olmasına rağmen, hücre içindeki yerleşim yerleri ve etki yerleri bakımından farklılık göstermektedirler. Katalaz enzimi peroksizomlarda daha etkili iken, glutatyon peroksidaz enzimi başlıca sitozol ve mitokondride daha etkilidir.

2.3.1.1.2. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz, çok etkili bir hücre içi enzimatik antioksidandır. Bu enzim süperoksit radikallerinin daha az toksik etkili hidrojen peroksite dönüşmesini katalize etmektedir.

Reaksiyon şöyle formülüle edilebilir:



Ayrıca SOD'un diğer bir fonksiyonu da dehidrataz enzimler (dihidroksi asit dehidrataz, akonitaz, 6-fosfoglukonat dehidrataz ve fumaraz A ve B) üzerinden süperoksit radikallerinin inaktivasyonunu sağlamaktadır (71).

Çok sayıda izoformu olan enzimin insanda üç alt formu bulunur: Sitozolik Cu, Zn-SOD, mitokondriyal Mn-SOD ve hücre dışı SOD (69,71).

Cu, Zn-SOD 32 kD ağırlığındadır ve iki insidental alt üniteden oluşur. Süperoksid anyonunu su ve oksijene çevirir. Enzim aktivitesi için optimal pH 5-9.5'dur.

Mitokondriyal Mn-SOD 96 kD ağırlığında homotetramer yapıdadır. Her bir alt ünitesi manganez içermektedir. Bu enzim Mn'ın 3 değerlilikten 2'ye ve 2'den 3 değerli forma dönüştüğü iki aşamalı bir siklus içinde süperoksid radikalinin dönüşümünü sağlar (69,71).

2.4. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)

Kafeik asit fenetil ester bal arısı propolisinin flavonid içeren bir komponentidir. Propolis çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. İlk bilgiler eski Mısırda insanların cesetlerini korumak ve mumyalamak amacıyla propolisten faydalandıklarını göstermektedir (74). Yine Aristo ve Hipokrat tarafından halk sağlığına yönelik kullanımına dair bilgiler mevcuttur. 19. Yüzyılda Arap, Yunan ve Romen hekimlerce sağlık alanında kullanılmıştır. Modern tıpta kullanımına dair ilk olarak 1960 ve 1970'lerde Danimarkalı Dr. Aagard LUND ve Fransız Dr. Remy CHAUVIN'in araştırmaları göze çarpmaktadır (74).

Günümüzde CAPE'yi modern tıbbın hizmetine sunabilmek için yoğun olarak deneysel çalışmalar yapılmakta ve ilerleyen dönemde bu geleneksel olarak birçok toplumda kullanılan maddenin, farmasötik olarak kullanılmaya başlanması beklenmektedir.

CAPE'nin kimyasal yapısı net olarak henüz bilinmemektedir. Koyu yeşil ya da kahverengi bir madde olup, kavak tomurcukları, balmumu, vanilya ve balda bulunmaktadır. Tadı acımsıdır. Bu tanımlanan özellikleri dünya üzerinde bulunduğu coğrafyaya göre değişiklik gösterebilmektedir. Propolisin biyokimyasal yapısına yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda B-amilaz, polifenolik komponentleri, flovonoid ve fenolik asit ve esterlerini içerdiği gösterilmiştir. Yine farklı bir çalışmada vitamin (B1, B2, B6, C and E) ve mineral (Mg, Ca, I, K, Na, Cu,

Zn, Mn ve Fe) yönünden de oldukça zengin olduğuna dair veriler elde edilmiştir (75).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki CAPE'nin antiviral, antibakteriyel, antifungal, antiinflamasyonel, antikanser, antioksidan ve immünmodilatör etkileri mevcuttur (76, 83, 84).

Oluşturulan deneysel nefropati modellerinde, CAPE'nin koruyucu etkilerine yönelik ümit verici sonuçlar bildirilmektedir (77-81).

Yukarıda bahsedilenlerden başka deneysel olarak oluşturulan ensefalit (86), pankreatit (87), iskemi-reperfüzyon modeli ile oluşturulan testis hasarı (88), sıcak travmasında (89), karbon tetraklorür toksitesinde (90) CAPE'nin koruyucu etkisini araştıran ve olumlu sonuçlar bildiren yayınlar mevcuttur.

CAPE linoleik ve araşidonik asidin 5- lipooksijenaz tarafından meydana getirilen oksijenizasyonunu engeller. Yaklaşık olarak 10 µmol/L konsantrasyonda in vitro koşullarda nötrofiller veya ksantin/ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan reaktif oksijen ürünlerini tamamen bloke ettiği bildirilmiştir (77, 86).

2. MATERİYAL METOD

2.3. Çalışma Dizaynı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra: Yaklaşık olarak benzer yaşlarda (8 hafta±1 hafta), Wistar albino, 30 erkek sıçan (ortalama ağırlıkları 240±11 g) çalışmaya dahil edildi. Sıçanlar *grup I* (Kontrol), *grup II* (Kontrast madde), *grup III* (Kontrast madde+CAPE verilecek grup) olmak üzere 10'arlı 3 eşit gruba ayrıldı. Deney öncesi bir hafta boyunca sıçanların ortama adaptasyonu için 24°-26°C oda ısısında, %55-60 nemli ortamda ve 12 saat gün ışığı/12 saat karanlık siklusunda serbest beslenme ve yaşam koşulları sağlandı. Sıçanların ağırlıklarına göre verilecek olan KM (meeglumin diatrizoat, Urografin® %76, Schering AG, Almanya), kimyasal (CAPE) ve sıvı (salin) hacimleri hesaplandı.

Adaptasyon sürecinden sonra 24 saatlik serbest su ve beslenme periyodunu takiben bazal idrar ve kan numuneleri alındı. Kan örnekleri kuyruk lateral veninde, ılık suya bandırılmış pamukla bir miktar vazodilatasyon oluşturularak alındı. Daha sonra;

Kontrol grubuna (Grup I) hesaplanan kimyasal hacmi kadar salin,

Kontrast madde grubuna (Grup II) 10ml/kg salin,

Kontrast madde+CAPE grubuna (Grup III) 10µmol/kg/gün dozunda CAPE i.p. yoldan verildi.

Bu işlemlerin ardından 24 saatlik susuzluk periyodu uygulandıktan sonra:

Kontrol grubuna (Grup I) hesaplanan kimyasal hacmi kadar salin solüsyonu,

Kontrast madde grubuna (Grup II) 10mg/kg kontrast madde,

Kontrast madde+CAPE grubuna (Grup III) 10mg/kg kontrast maddenin ardından, 10µmol/kg dozunda CAPE i.p. olarak verildi.

Bu işlemlerden sonra 24 saat beklendi. Deney sırasında kontrast madde grubundan ölen iki sıçan dışında, geriye kalan sıçanlardan kan ve idrar numuneleri alındı. Ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) (50 mg/kg, im)

ile anestezi sağlanarak, laparotomi yapıldı, her iki böbrek alındı ve sıçanlar dekabite edildi. Sağ böbrek histopatolojik çalışma için %10'luk formaldehit solüsyonunda, sol böbrek ise biyokimyasal çalışmalar yapılmak üzere hiçbir işleme tabi tutulmadan alüminyum folyolara sarılarak -20°C'de saklandı.

3.2. Biyokimyasal Çalışmalar

Sıçanlardan bazal ve deney sonrası elde olunan kan örneklerinden Na⁺, kreatinin ve BUN değerleri ile idrarda Na⁺, kreatinin seviyeleri SDÜ Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Sakrifikasyon sonrası idrar N-asetil glukozaminidaz (NAG) seviyeleri manuel yolla spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Böbrek dokusundan 1 gram alınarak, 50 mM/L fosfat tamponunda, 1:10 ağırlık/hacim oranı oluşturularak, homojenizatör marifetiyle (IKA Ultra-Turrax T 25 Basic, Germany) homojenize edildi. Elde olunan homojenat 5000/dk devirde, 30 dakika santrifüj edildi, oluşan süpernatant pipet yardımıyla plastik tüplere alındı. Süpernatantlar -20°C'de biyokimyasal analizler yapılmak üzere saklandı.

3.2.1. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi

Böbrek MDA seviyeleri Draper ve Hadley'in metodu ile çalışıldı. Tiobarbitürik asitin (TBA) spektrofotometrik ölçümüne dayanan bu metod ile 0.5 mL homojenata 2.5 mL, 100g/L trikloroasetik asit (TCA) solüsyonu ilave edildi. Her bir tüp santrifüj edildikten sonra 15 dakika kaynayan suda bekletildi. Ardından musluk suyu ile soğutma işlemine tabi tutuldu. Tüpler 1000 devir/dk santrifüj edildikten sonra 2 mL süpernatant alındı. Bunun üzerine 6.7 g/L lik TBA'dan 1 mL ilave edilerek tekrar kaynayan suda 15 dakika bekletildi. Takiben musluk suyu ile soğutma işlemi yapıldı 532 nm'de spektrofotometre (Shimadzu UV-1601, Japan) ile absorbansı ölçüldü. MDA-TBA kompleksi absorbans katsayısı ($1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) kullanılarak MDA konsantrasyonu hesaplandı. Her gram protein başına nmol olarak ifade edildi (nmol g⁻¹ protein).

3.2.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Total SOD aktivitesi Sun ve arkadaşlarının tanımladığı yöntemle ölçüldü. Bu metod ile nitroblue tetrazoliumun (NBT) Ksantin/Ksantin oksidaz sistemini indirgemesi esas alındı. Aktivite 1.0 mL etanol/kloroform (5/3) karışımının aynı miktarda süpernatant örneğine ilavesi ve bunun santrifüj edilmesinden sonra ölçüldü. Aktivite gram başına ünite olarak ifade edildi.

3.2.3. Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Katalaz düzeyi Aebi tarafından tanımlandığı şekilde, hidrojen peroksit düzeyindeki değişiklik (azalma) sabit bir düzeye (s^{-1},k) gelinceye kadar dakikalık spektrofotometrik absorbans ölçümü ile belirlendi. Enzim aktivitesi gram başına değişim sabiti (k) olarak belirtildi.

Bu üç enzimin değerlendirmesi için böbrekten protein ölçümü Lowry metodu ile yapıldı.

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Böbrek dokusu % 10'luk formalinde fikse edildi. Parafin bloklara gömülen böbrek dokularından 4 μ m'lik kesitler alınarak, Hematoksilen&Eozin, Periodic asid-schiff (PAS) ve Masson's trichrome ile boyandı. Histopatolojik incelemede; Glomerüller, arteriyoler ve tubulointerstisyel hasar değerlendirilerek, skorlandı (92, 93). Skorumlama aşağıdaki kriterler esas alınarak yapıldı:

Glomerüller hasar skoru (GHS)

Grade **0** : Hasar yok,

1 : Glomerülün 1/3'den daha azında hasar

2 : Glomerülün 2/3'de hasar

3 : Glomerüllerün 2/3'den daha fazlasında hasar

Arteriyoler hasar skoru (AHS)

Grade **0**: Hasar yok

1: Arteriyol duvarında %50'ye kadar çepeçevre hyalinozis

2: Arteriyol duvarında %50-100 arasında çepeçevre hyalinozis, ancak luminal daralma yok

3: Arteriyol duvarında kompakt hyalinozis ile birlikte luminal daralma

Tubulointerstisyel hasar skoru (THS)

- ✓ İnterstisyel inflamasyon
- ✓ İnterstisyel fibrozis
- ✓ Tubuler atrofi
- ✓ Bazal membran kalınlaşması
- ✓ Dilatasyon
- ✓ Deskuamasyon
- ✓ Hidropik dejenerasyon
- ✓ Tubuler nekrozis'i içeren değişiklikler aşağıdaki gibi derecelendirildi.

Grade **0** : Hasar yok

1 : Tubulointerstisyel hasar % 10'dan az hasar

2 : % 10 – 25

3 : % 26 – 50

4 : % 51 – 75

5 : Tubulointerstisyel hasar % 75'den fazla

3.4. İstatiksel Analizler

Elde edilen sonuçlardan Windows® uyumlu SPSS® 9.0 paket programı kullanılarak, tanımlayıcı istatistik verileri elde edildi. Grupların normal dağılıma uyup/uymadığı one-sample Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal Wallis, ortaya çıkan farkın hangi gruptan kaynaklandığı ise Mann Withney U testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kan ve İdrar Bulguları

Sıçanlardan elde edilen kan numunelerinde Na^+ , kreatinin ve kan üre azotu (BUN) değerleri çalışıldı. Bazal değerler ile deney sonrası değerler arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Na^+ , kreatinin ve sadece deney sonrası numunelerden manuel olarak spektrofotometrik N-asetil glukoz aminidaz (NAG) çalışıldı. İdrar analizlerinde de bazal değerler ile deney sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu sonuç sıçanların bir bölümünde biyokimyasal analiz yapılabilecek düzeyde numune elde edilememesine bağlı olabilir.

4.2. Böbrek Dokusunda MDA Seviyesi ve SOD, CAT Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Sıçan böbrek dokusunda biyokimyasal analizler sonucunda elde edilen MDA düzeyleri ve SOD, CAT enzim aktiviteleri tablo7 gösterilmiştir.

Tablo 6. Kontrast maddeye bağlı böbrek hasarında CAPE'nin CAT ve SOD aktiviteleri ile MDA seviyesi üzerine etkileri (Aritmetik Ortalama \pm Standart Sapma)

Gruplar	CAT (k/g protein)	SOD (U/mg protein)	MDA (nmol/g protein)
I- Kontrol (n=10)	0.86 \pm 0.08	0.092 \pm 0.014	33.00 \pm 2.84
II-Kontrast madde(n=8)	1.18 \pm 0.18	0.129 \pm 0.014	39.89 \pm 2.91
III- KM+CAPE (n=10)	0.99 \pm 0.06	0.084 \pm 0.009	33.25 \pm 4.74
P değeri			
I-II	0.0001	0.0001	0.001
I-III	0.008	AD	AD
II-III	0.001	0.0001	0.001

AD: Anlamlı Değil

Sıçan böbrek dokusunda, MDA düzeyi kontrast madde grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p= 0.001$). Kontrol grubu ile CAPE grubu MDA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. KM+CAPE verilen sıçanların böbrek dokusundan ölçülen MDA düzeylerinin, sadece kontrast madde verilen gruba göre anlamlı oranda azalma gösterdiği tespit edildi ($p= 0.001$).

Antioksidan enzimlerden SOD enzim aktivitesinde kontrast madde grubunda kontrol grubuna göre belirgin yükselme tespit edildi ($p= 0.0001$). Kontrast madde ile birlikte CAPE verilen grupta, sadece kontrast madde verilen gruba göre SOD enzim aktivitesinde anlamlı oranda azalma gözlemlendi ($p= 0.0001$). SOD aktivitesinde kontrol grubu ile CAPE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu.

Katalaz (CAT) düzeylerinde ise kontrol grubu ile KM verilen grup arasında belirgin bir fark göze çarpıyordu, enzim aktivitesi kontrast madde grubunda artmış olarak bulundu ($p=0.0001$). KM ile birlikte CAPE verilen grupta CAT aktivitesinde sadece KM verilen sıçanlara göre azalma tespit edildi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi ($p= 0.001$). CAPE grubunda CAT enzim aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p= 0.008$).

4.3. Sıçan Böbrek Dokusunda Histopatolojik Bulgular

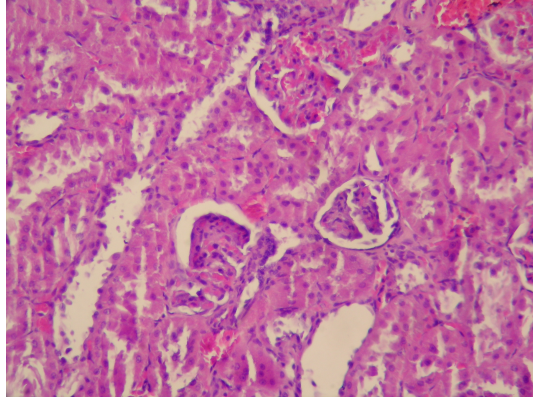
Kontrast maddenin böbrekte yaptığı değişiklikler ve CAPE'nin etkilerinin istatistiksel verileri tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Kontrast maddenin böbrekte neden olduğu histopatolojik değişiklikler

	GHS	AHS	THS
I- Kontrol (n=10)	0.0000±0.0000	0.0000±0.0000	0.0000±0.0000
II- KM (n=8)	2.2500±0.7071	1.8750±0.8345	3.7500±0.8864
III- KM+ CAPE (n=10)	1.5000±0.8498	1.0000±0.8165	1.6000±1.2649
P değeri			
I-II	0.00	0.00	0.00
I-III	0.00	0.00	0.00
II-III	AD ($p=0.065$)	AD ($p=0.055$)	$p=0.003$

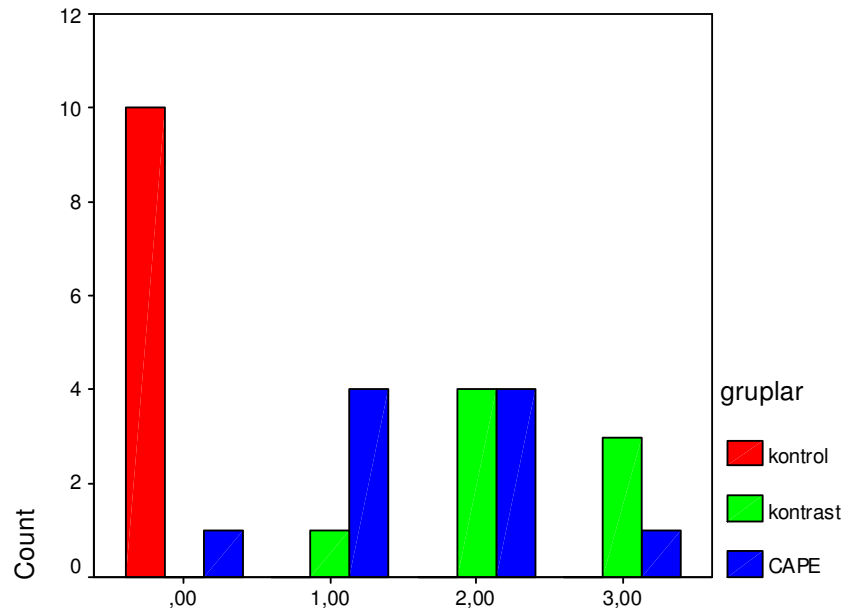
AD: Anlamlı Değil

Histopatolojik olarak glomerüllerdeki hasar, sıfır (hasar yok)'dan glomerülün 2/3'ünden fazlasındaki hasarı gösteren grade 3 düzeyine kadar olan aralıkta değerlendirildi (Resim 1).



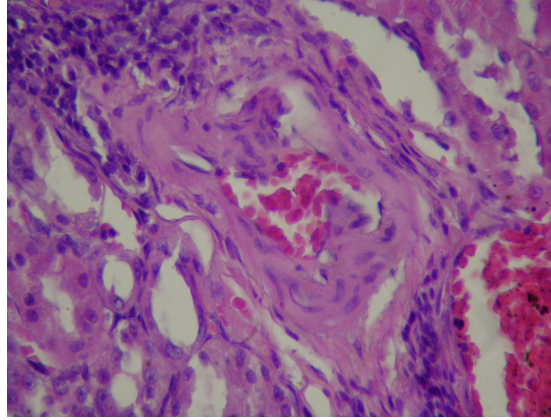
Resim 1. CAPE grubundan grade I glomerüler hasarın mikroskopik görünümü (H.E., x200)

Kontrast madde verilen grupta, KM+CAPE verilen gruba göre glomerüler hasar skorları (GHS) yükseldi. Ancak bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0.065$) (Şekil 16).

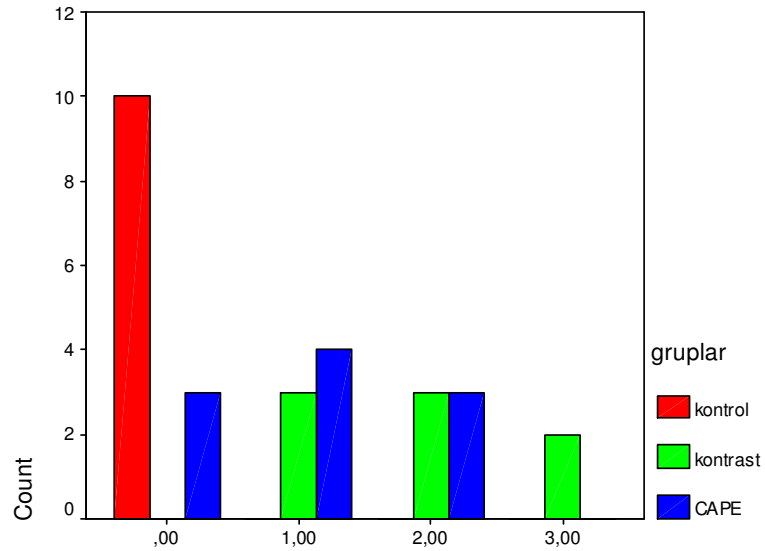


Şekil 17. Gruplara göre glomerüler hasar skorlarının (0 → 3) dağılımı

Arteriyollerin değerlendirildiği histopatolojik çalışmada (AHS) glomerüllerde elde edilen sonuca yakın veriler ortaya çıktı (Şekil 18). Sonuçta; KM+CAPE grubunda kontrast madde grubuna göre, arteriyollerde gözlenen hyelinoz ve damar lümeninde daralma gibi histopatolojik değişiklikler (Resim 2) daha düşük seviyede idi. Ancak bu fark da anlamlı düzeyde değildi ($p=0.055$).

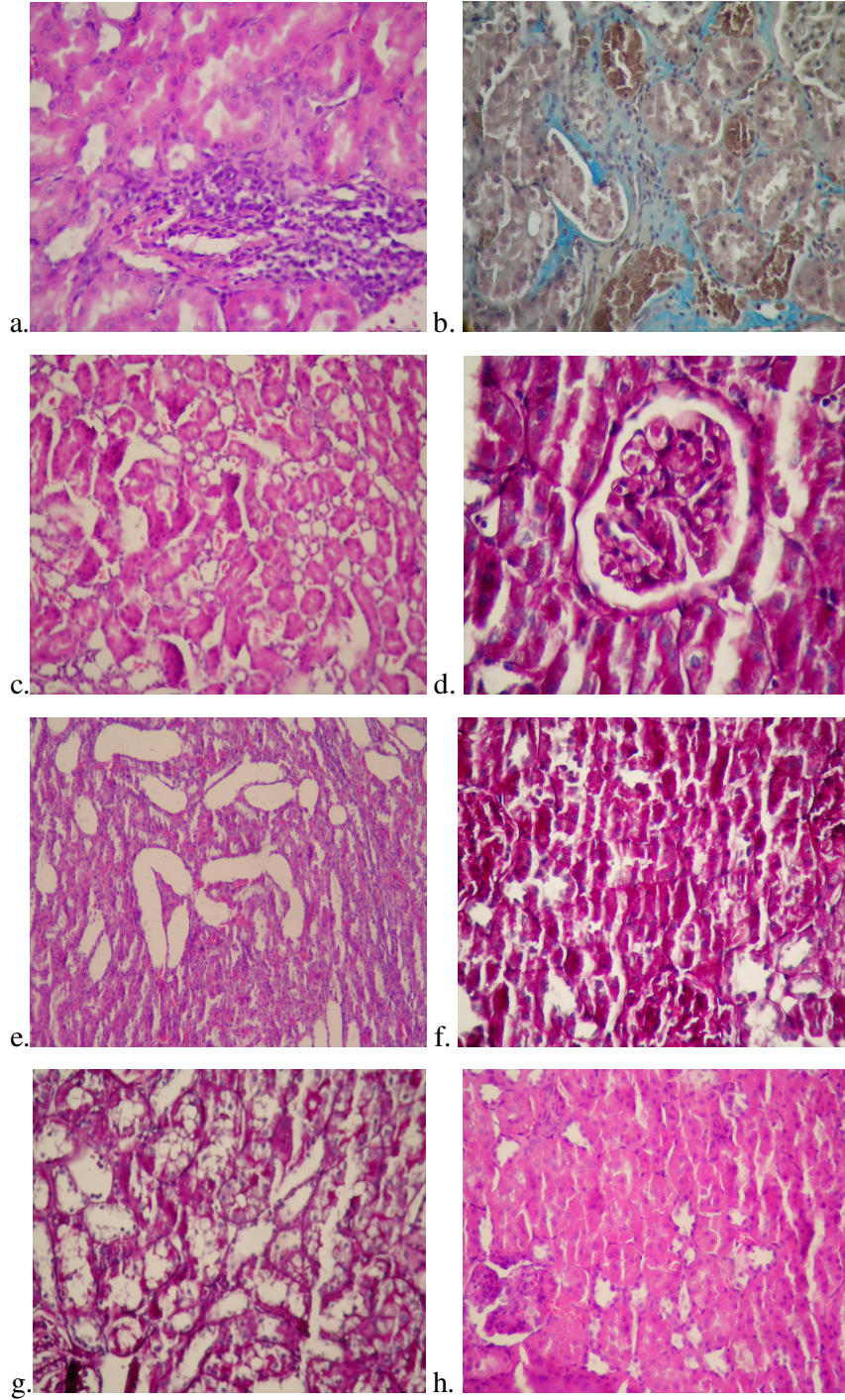


Resim 2. Kontrast madde grubundan grade II arteriyoller hasara ait mikroskopik görünüm (H.E., x200)



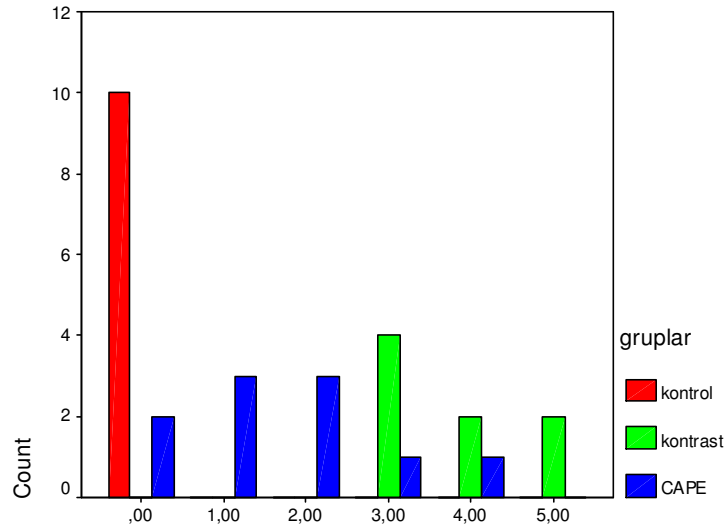
Şekil 18. Gruplara göre arteriyoller hasar skorlarının (0 → 3) dağılımı

İnterstiyel inflamasyon, interstiyel fibrozis, tubuler atrofi, bazal membran kalınlaşması, dilatasyon, deskuamasyon, hidropik dejenerasyon, tubuler nekrozis gibi tubulointerstiyel hasar (THS) kontrast madde verilen sıçanların böbreğinde belirgin olarak artmıştı (Resim 3).



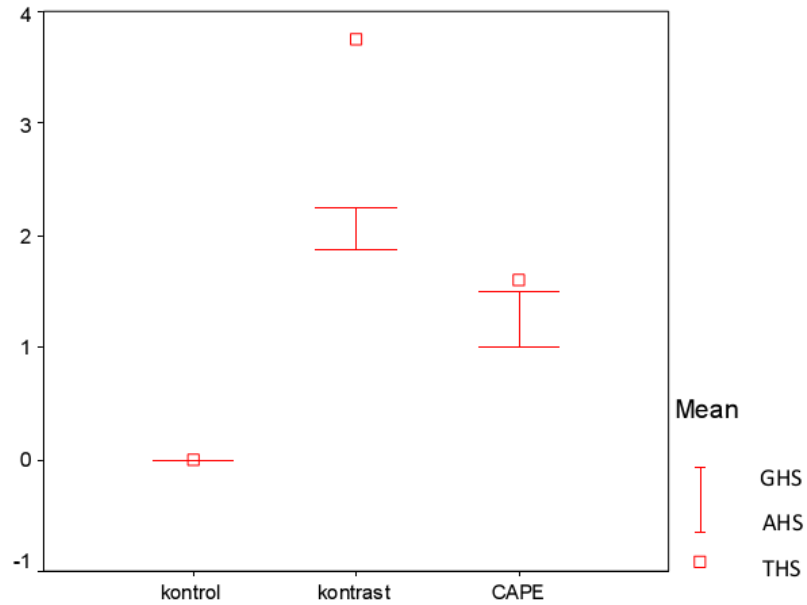
Resim 3. Yalnızca kontrast madde verilen grupta böbrekte gözlenen tubulointerstisyel değişiklikler **a.** İnterstisyel inflamasyon (H.E., x200), **b.** İnterstisyel fibrozis (Masson-Trichrome, x200), **c.** Tubuler atrofi (H.E., x100), **d.** Bazal membran kalınlaşması (PAS, x400), **e.** Dilatasyon (H.E., x100), **f.** Deskuamasyon (PAS, x200), **g.** Hidropik dejenerasyon (PAS, x200), **h.** Tubuler nekroz (H.E., x200)

Tubulointerstisyel hasar kontrast madde ile birlikte CAPE verilen sıçanlarda anlamlı düzeyde azalmış olarak bulundu (Şekil 19). Kontrast maddeye CAPE eklenmesinin tubulointerstisyel hasara karşı koruyucu etki gösterdiği bulundu ($p=0.003$).



Şekil 19. Tubulointerstisyel hasar skorlarının (0 → 5) gruplara göre dağılımı

KM'ye bağlı glomerüller, arteriyoller ve tubulointerstisyel değişiklikler istatistiksel olarak şekil 20'de özetlenmiştir.



Şekil 20. Kontrast maddenin böbrekte yaptığı değişiklikler ve CAPE'nin etkileri

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kontrast maddeler, görüntüleme yöntemlerinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Bugün için belli başlı birkaç endikasyon dışında bilgisayarlı tomografi incelemelerinde, intravenöz pyelografide, anjiyografide oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Günümüzde kontrast maddelerin intravasküler kullanımını sınırlandıran en önemli istenmeyen etkileri böbrek fonksiyonları üzerine olan olumsuz tesirleridir. Genel popülasyonda KMN insidansı %2 olarak kabul edilmektedir (25). KMN halen hastane kaynaklı böbrek yetmezliğinin en önemli sebeplerinden biri olup, hastanede kalış süresini ve mortalite oranını artırmaktadır.

KMN'nin böbrek fonksiyon bozuklukları, diabetes mellitus (DM) gibi daha önceden var olan durumlarla birlikte ortaya çıkma şanssızlığı artış göstermektedir. Buna karşın böyle hasta gruplarında olası risk ortaya konulup, en uygun koruyucu yaklaşım uygulanmaya çalışılmaktadır.

KMN'nin ortaya çıkışında bir takım predispozan faktörler artık kabul görmüş olmasına karşın, nefropatinin mekanizması halen net olarak ortaya çıkarılamamıştır.

Yapılan birçok çalışmada en temel mekanizma kontrast madde verilmesini takiben böbrekte vazokonstriktör mekanizmanın devreye girmesi ve buna bağlı olarak renal medüller iskemi oluşması olarak kabul görmektedir. Bu hipotezden yola çıkarak KMN'den böbreği korumak için etyolojide rol aldığı düşünülen mediyatörlere karşı kalsiyum kanal blokerleri, dopamin-1 reseptör agonistleri, adenozin reseptör antagonistleri, β_1 reseptör antagonistleri, endotelin reseptör antagonistleri, ibresartan gibi ajanlarla nefropatiye neden olan döngü kırılmaya çalışılmaktadır.

Bundan başka kontrast maddelerin osmolalite, viskozitesine bağlı olarak doğrudan sitotoksik etkisi sonucu oluşan histopatolojik değişiklikler tespit edilmiştir.

Son zamanlarda, birçok klinik durum ile bağlantısı olduğu düşünülen/ispat edilen oksidatif dengedeki bozulmanın, böbrek hasarındaki yeri ile alakalı çalışmalar yapılmaktadır. Bununla birlikte antioksidan ajanların koruyucu etkilerini araştıran

çok sayıda makale literatüre girmiştir. Bunlardan en iyi bilineni N-asetil sistein olup, araştırmacıların çoğunluğu eğer hidrasyon dışında bir koruyucu yaklaşım uygulanacaksa, bunun NAC olabileceğini belirtmektedirler. NAC dışında melatonin, askorbik asit gibi antioksidan ajanların da deneysel ve klinik çalışmalarda KMN'ye karşı etkinliği araştırılmaktadır.

Çalışmamızda kontrast madde kaynaklı böbrek hasarında oksidatif stresin olası rolünü ve KMN'ye karşı, antioksidan özelliği bilinen CAPE'nin olası önleyici ve koruyucu rolünü deneysel olarak göstermeye çalıştık. Nefropati oluşturmak için 24 saat susuz bıraktığımız sıçanlara, 10 mg/kg'dan tek doz kontrast maddeyi i.p. olarak verdikten sonra, ortaya çıkan böbrek değişikliklerini ve yine buna karşı CAPE'nin olası önleyici, koruyucu rolünü biyokimyasal ve histopatolojik olarak inceledik (94).

Araştırmamızda, yalnızca kontrast madde verdiğimiz sıçanların böbrek dokusunda; MDA düzeylerinin, hem kontrol, hem de kontrast madde ile birlikte CAPE verilen gruba göre belirgin bir artış gösterdiğini bulduk. MDA düzeylerindeki artış kontrast maddelerin nefrotoksik etkilerini açıklamada, oksidatif stresin de rol aldığının bir göstergesi olabilir.

MDA lipid peroksidasyonunun son ürünü olup, oksidatif stresi gösteren bir biyokimyasal belirteçdir. Böbrek üzerine istenmeyen etkileri olduğu bilinen birçok ajanın nefrotoksik etkisi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi göstermek için MDA düzeylerini araştıran literatürler mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada, vankomisin verilerek oluşturulmaya çalışılan böbrek hasarında, yalnızca vankomisin verilen grupta MDA düzeyleri yüksek bulunurken, koruyucu ajan verilen grupta MDA düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (95).

Yine böbrek toksitesi bilinen sisplatin ile yapılan başka bir çalışmada, biyokimyasal olarak MDA düzeylerinin sisplatin grubunda kontrol grubuna göre belirgin yükseldiği gözlenmiştir (78).

Oksidatif stres aracılığıyla nefrotoksik etkileri gösterilen doksorubisin ile yapılan çalışmada, doksorubisin grubunda, MDA seviyesinin kontrol grubu ve koruyucu, antioksidan ajan verilen grup ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (79).

Rutinde sık kullanılan bir antibiyotik olan gentamisin ile oluşturulan deneysel nefrotoksisite modelinde, gentamisin verilen sıçanların böbrek dokusunda MDA düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Buna karşın gentamisin ile birlikte antioksidan ajan verilen grupta MDA seviyelerinin kontrol grubu ile benzer düzeylere döndüğü tespit edilmiştir (80).

Bunun dışında amikasin ve karbon tetraklorür(CCl₄) gibi ajanlarla oluşturulan deneysel modellerde, oksidatif stresin bir belirteci olarak MDA düzeyleri, kıyaslandığı gruplara göre anlamlı oranda yükselme göstermektedir (81,90).

Tanı ya da tedavi amacıyla kullanılan bir takım ajanların sıçan böbrek dokusunda MDA düzeylerini yükseltmesi oksidan bir etki mekanizmasının varlığının göstergesi olabilir. Bizim çalışmamızın sonuçlarında literatür ile uyumlu idi.

Vücutta oluşan reaktif oksijen ürünleri, belli bir denge dahilinde oluşmaktadır. Bu denge vücudun savunma sisteminin bir parçasıdır. Hücrede mitokondriyal respirasyonda, hücrenin sinyal mekanizmasında ve bakterileri fagosite etmek gibi fonksiyonlarda, reaktif oksijen türleri yaşam için gereklidir. Hücrelerin çoğu koruyucu mekanizma olarak da serbest radikalleri ortaya çıkarabilir. Karaciğer detoksifikasyon için serbest radikalleri kullanırken, nötrofiller patojenleri yok etmek için serbest radikaller üretebilir. Oksidatif dengedeki bozulmaya bağlı olarak reaktif oksijen ürünlerinin istenmeyen etkileri ortaya çıkar ki buna yönelik eksojen (vücut dışı) ve endojen (enzimatik) mekanizmalar devreye girer (63, 96).

Endojen mekanizmada, oluşan reaktif oksijen ürünlerini, vücut için tehdit oluşturmayan kimyasal yapılara dönüştüren enzimler rol oynar. Bunlardan en çok bilinenleri SOD, CAT, GSH-Px gibi enzimlerdir. Araştırmamızda SOD ve CAT enzim düzeylerini ölçtük.

SOD, vücut için toksik olan süperoksit radikallerini hidrojenperokside katalize eder. Oksidatif stres düzeylerini inceleyen çalışmalarda SOD aktivitesi ile alakalı olarak değişken sonuçlar bildirilmiştir. Tüm memelilerde bulunan katalaz enzimi ise hidrojen peroksidi doğrudan suya dönüştürür. Ortamdaki hidrojen peroksit miktarı ile CAT aktivitesi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Hücre içi düşük hidrojenperoksit konsantrasyonunda diğer mekanizmalar (glutatyonperoksidaz sistemi) devreye girerken, yüksek hidrojenperoksit düzeylerine

bağlı olarak artan katalaz düzeyleri ile, oluşan serbest radikal suya dönüştürülür (63,96,97).

Çalışmamızda kontrast madde verilen sıçanlarda SOD ve CAT enzim aktivitesinde bir artış tespit ettik. Kontrast madde ile birlikte CAPE verilen sıçanlarda antioksidan enzimlerden SOD ve CAT aktivitesinin düşüş gösterdiğini bulduk.

Doksorubisine bağlı deneysel nefrotoksisite modelinde böbrek dokusunda yalnızca doksorubisin verilen sıçanlarda artmış SOD, azalmış CAT aktivitesi izlenmektedir (79).

İskemi-reperfüzyon (i/r) modelinde CAPE ve α -tokoferol (vitamin E)'ün koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, iskemi-reperfüzyon yapılan ve takiben CAPE verilen böbrek dokusunda artmış SOD aktivitesi izlenmiştir. Benzer şekilde i/r yapılması ile birlikte vitamin E verilen sıçanlarda da SOD aktivitesinde artış tespit edilmiştir (83).

Sisplatinin neden olduğu böbrek toksitesine karşı, CAPE'nin etkinliğini araştıran bir çalışmada, yalnızca sisplatin ve sisplatin ile birlikte CAPE verilen grupta SOD enzim aktivitesinde kontrol grubuna göre azalma izlenmiştir. Ancak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. CAT enzim aktivitesinde ise kontrol grubuna göre sisplatin verilen grupta belirgin ($p<0.0001$), sisplatin ile birlikte CAPE verilen sıçanlarda anlamlı oranda düşüş ($p<0.014$) izlenmiştir (78).

Araştırmamızda kontrast madde grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında SOD enzim aktivitesinde belirgin bir artış izlenmiştir. Buna karşın kontrast madde ile birlikte CAPE verilen grupta SOD enzim aktivitesi kontrast madde grubuna göre daha düşük seviyede bulundu. Buradan şöyle bir sonuç çıkarılabilir; yalnızca kontrast madde verilen sıçanlarda, artan oksidatif stresi yenmek için SOD enzim aktivitesinde artış olmuştur. Bu grupta MDA seviyesini de diğer gruplara göre artmış olarak tespit etmiştik. Öyleyse kontrast madde grubunda SOD aktivitesi artmış; ancak lipid peroksidasyonu neticesinde oluşan MDA düzeylerinde (kontrol ve CAPE grubu ile kıyaslandığında) anlamlı oranda bir düzelmeye neden olmamıştır. Kontrast madde ile birlikte CAPE verilen grup, SOD aktivitesi açısından kontrol grubuyla kıyaslandığında arada fark yoktu. Bunun nedeni; CAPE'nin koruyucu etkisine bağlı

olarak oksidan ürünlerde belirgin bir azalma olması ve yeterli substrat bulamayan enzim aktivitesinde down-regülasyonun ortaya çıkması olabilir.

Çalışmamızda CAT enzim aktivitesi kontrast madde grubunda, kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu ($p < 0.0001$). KM ile birlikte CAPE verilen grupta CAT düzeyi kontrol grubuna göre yüksek ($p < 0.008$), ancak yalnızca KM verilen gruba göre daha düşüktü ($p < 0.001$). Sonuçta antioksidan bir enzim olan CAT, artmış oksidatif strese karşı aktivite artışı ile cevap vermeye çalışmaktadır. Organizmanın dışarıdan CAPE ile desteklenmesi oksidatif stresi azaltmakta ve dolayısıyla kontrast maddenin neden olduğu oksidan ürünlere (substrat) karşı artan enzim aktivitesi, CAPE verilmesi ile belli bir düzeyde kalmaktadır.

Reaktif oksijen ürünleri lehine dönen oksidatif dengeyi yeniden sağlamak için, enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar devreye sokulabilir. Biz bu amaçla araştırmamızda antioksidan özelliği bilinen CAPE kullandık.

Kemoterapotik bir ajan olan folat antagonisti metotreksat verilen sıçanlarda oksidatif stres ve CAPE'nin koruyucu etkisini araştıran deneysel bir çalışma dizayn edilmiş, sonuçta metotreksata bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres ve böbrek hasarında, yedi gün boyunca $10 \mu\text{mol/kg}$ dozunda, intraperitoneal yoldan, günde tek doz verilen CAPE'nin umut verici koruyucu etkisinden söz edilmektedir (77).

Yine benzer şekilde, nefrotoksisite oluşumu tedaviyi sınırlandırıcı etkisi olan bir kemoterapotik; sisplatinin neden olduğu böbrek hasarında, CAPE'nin koruyucu etkisine yönelik deneysel bir çalışma mevcuttur. Burada tek doz sisplatin uygulamasının ardından serum üre azotu ve kreatinin seviyelerindeki artışın yanı sıra böbrek dokusunda da nitrik oksit (NO) düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. CAPE $10 \mu\text{mol/kg/gün}$ dozunda sisplatin enjeksiyonundan 24 saat önce başlamış ve sakrifikasyona kadar (toplam 6 gün) verilmiş. Sonuçta CAPE'nin sisplatin kaynaklı nefrotoksisitede rol oynayan nitrik oksid inhibisyonuna neden olduğu bildirilmiştir (78).

Antikanser, antrasiklin grubu bir ilaç olan doksorubisinin en önemli istenmeyen etkilerinden biri de böbrek toksisitesidir. Bir çalışmada doksorubisin verilen sıçanlarda oksidatif hasarı gösteren MDA, NO ve protein karbonil düzeylerinde artış, buna zıt olarak antioksidan enzimler olan CAT, GSH-Px ve MPO seviyelerinde azalma tespit edilmiş. GSH-Px düzeyleri doksorubisin ile birlikte

CAPE verilen grupta diğer gruplara göre belirgin yüksek bulunmuştur. Doksorubisine bağlı olarak böbrek dokusunda ortaya çıkan glomeruler vakuolizasyon, tubuler deskuamasyon, Bowman kapsülündeki yapışıkların, CAPE verilen sıçanlarda daha az izlendiği bildirilmiştir (79).

Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılan, aminoglikozit grubu antibiyotiklerden gentamisin ve amikasin de böbrek hasarına yol açabilir. Bu ilaçların kullanımını sınırlandıran, en önemli istenmeyen etkisi akut böbrek yetmezliğine neden olmalarıdır. Bu çalışmada MDA düzeylerinde ve histolojik olarak böbrek dokusundaki değişikliklerde CAPE verilen grupta olumlu yönde düzelmeler gözlemlendiği bildirilmiştir. Yalnızca gentamisin verilen grupta oksidatif stresin bir göstergesi olan lipid peroksidasyon ürünü MDA düzeylerinde anlamlı oranda yükselme gözlenmiştir. Buna karşın gentamisin ile birlikte 10 µmol/kg/gün dozunda, ip yoldan toplam 10 gün CAPE verilen grupta MDA düzeyinde azalma izlenmiştir (80).

Literatürde amikozit grubu antibiyotiklerin neden olduğu nefrotoksisitede CAPE'nin daha düşük dozlarda da etkisinin olduğunu destekleyen yayınlar bildirilmiştir. Amikasin kullanılarak oluşturulan deneysel nefrotoksisitede, 10 µmol/kg/gün dozunda toplam iki gün verilen CAPE'nin oksidatif hasara ve böbrek doku değişikliklerine karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (81).

Ocak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada metisiline rezistans stafilokokus aureus enfeksiyonlarında, sıkça kullanılan bir ajan olan vankomisininden neden olduğu böbrek hasarında CAPE, vitamin C, vitamin E, NAC'ın koruyucu etkileri karşılaştırılmıştır. Sıçanlara yedi gün boyunca vankomisin (200 mg/kg) verilmiştir. Vankomisinle birlikte CAPE (10 µmol/kg/gün), vitamin C, E ve NAC vankomisinden bir gün önce vermeye başlamış ve toplam 8 gün uygulanmıştır. Sonuçta vankomisin ile birlikte CAPE, vitamin C, E ve NAC verilen gruplarda vankomisininden neden olduğu nefrotoksik etkiler azalmış, vitamin E verilen sıçanlarda biyokimyasal ve patolojik bulgularda çok etkili olumlu değişiklikler bulunduğunu bildirmişlerdir (82).

J.H. Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CAPE'nin immünmodilatör etkisi araştırılmıştır. Bunun için sıçanlarda dalak ve timusun büyüklük ve ağırlığındaki değişime, lenfosit blastogenezine, lenfosit subpopülasyonlarına ve

sitokin düzeyleri incelenmiştir. Sıçanlara oral yoldan 5, 10, 20 mg/kg CAPE toplam 14 gün verilmiş. Sonuçta CAPE verilen gruplar, kontrol grubundaki sıçanlar ile karşılaştırıldığında timus ağırlıklarında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bununla birlikte timus ve dalak selülaritesinde de CAPE verilen gruplarda anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. IgM düzeylerinde 10 ve 20 mg/kg CAPE verilen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir. IL-2 ve IL-4 düzeylerinde 20 mg/kg CAPE verilen sıçanlarda, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı artış bulunmuştur. Sonuçta oral CAPE uygulamasının immunmodilatör sistem üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (84).

Streptozosin vererek diabet oluşturulan sıçanlarda, CAPE verilmeyen grupta oksidatif stresin bir beliteci olan MDA düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuş ($p < 0.0001$). Buna karşın CAPE verilen grupta MDA seviyesi kontrol grubuna göre düşük olarak izlenmiştir. CAPE'nin lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkisi gözlenmiştir (85).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, fareler total doz 9 Gy olacak şekilde radyasyona maruz bırakılmıştır. Buna karşın 100 mg/kg dozunda CAPE, irradyasyondan 3 gün önce ve farklı bir gruba radyasyondan 3 gün sonra i.p. yoldan verilmiş. Radyasyon uygulanmasından önce CAPE verilen grupta yaşam süresi kontrol grubuna göre anlamlı oranda artmış olarak bulunmuştur (91).

Çalışmamızda biyokimyasal analizlerin yanı sıra böbrek dokusundaki histopatolojik değişiklikleri ve buna karşı antioksidan bir ajan olan CAPE'nin koruyucu rolünü araştırdık. KM'nin böbrek dokusunda glomerüller, arteriyoller ve tubulointerstisyel yapılarda hasar meydana getirdiğini bu hasarın CAPE verilmesi ile engellenebileceğini tespit ettik.

Kontrast madde hasarına karşı, antioksidan bir ajan olan NAC'ın böbrekte koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, NAC verilenlerde interstisyumda sınırlı sayıda lenfosit dışında, glomerüller infiltrasyon, vasküler patoloji, tubuler hasar (ödem, vakuolizasyon, nekroz), tubuloreksis, rejeneratif atipi gibi değişiklikler gözlenmemiştir (94).

Sisplatinin neden olduğu nefrotoksisite modelinde CAPE'nin etkisinin araştırıldığı çalışmada, yalnızca sisplatin verilen grupta proksimal tubullerde nekroz, yaygın epitelyal vakuolizasyon, tubuler şişme-dilatasyon sisplatin ile beraber CAPE

verilen gruba göre kayda değer şekilde yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında glomerüllerde belirgin anormallik saptanmamıştır. Sonuçta histopatolojik çalışmalarda sisplatin verilen sıçanlarda belirgin histolojik değişiklikler gözlenirken, CAPE verilen grupta bu değişikliklerin anlamlı oranda engellendiği dikkati çekmiştir (78).

Benzer şekilde doksorubisin, amikasin, gentamisin gibi ilaçlarla yapılan araştırmalarda da histopatolojik hasarlar tespit edilmiş, buna karşı önleyici, koruyucu olarak CAPE verilen sıçanlarda bu hasarların daha az olduğu gözlenmiştir (79, 80, 81).

Biz de araştırmamızda kontrast madde verilen grupta glomerüller, arteriyoller ve tubulointerstisyel hasarlar oluştuğunu tespit ettik. KM ile birlikte verilen CAPE'nin sıçanlarda bu hasarları, tubulointerstisyel alanda anlamlı düzeyde olmak üzere engellediğini bulduk. Glomerüller ve arteriyoller düzeyinde de gözlenen hasar KM ile birlikte CAPE verilen sıçanların böbrek dokusunda azalmıştı ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Sonuç olarak, kontrast madde uygulanması sıçan böbrek dokusunda oksidatif hasar meydana getirmektedir. CAPE, oluşan bu oksidatif stresi ve histolojik hasarı engelleyici rol oynamaktadır. Yaptığımız bu deneysel çalışma neticisinde, elde edilen verilerin klinik çalışmalar ile de desteklenmesi gereklidir. Bizim deneysel olarak ulaştığımız olumlu sonuçlara, klinik olarak da ulaşılabilirse KMN'ye karşı CAPE alternatif bir koruyucu ajan olarak klinik kullanıma kazandırılabilir.

ÖZET

Radyolojide sık olarak kullanılan kontrast maddelerin (KM), istenmeyen en önemli etkilerinden birisi de nefrotoksisitedir. Kontrast madde kaynaklı nefrotoksisitede (KMN) iskemi, oksidatif stres, osmolaliteye bağlı sitotoksik etkiler gibi mekanizmalar suçlansa da, altta yatan neden henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

KMN etyopatogenezinde oksidatif stresin ve antioksidan enzimatik mekanizmaların rolü, histopatolojik değişiklikler, oluşan nefrotoksisitede antioksidan özelliği bilinen bir ajan olan kafeik asit fenetil ester (CAPE)'in olası koruyucu etkisi, deneysel olarak ortaya konmaya çalışıldı.

Wistar albino erkek sıçanlar 10'arlı 3 gruba ayrıldı; kontrol grubuna (I) i.p. yoldan salın, KM grubuna (II) i.p. yoldan tek doz 10 ml/kg KM ve CAPE grubuna (III) tek doz 10 ml/kg/gün KM, 10µmol/kg/gün dozunda ip yoldan iki gün süreyle CAPE verildi.

Antioksidan enzimlerden SOD ve CAT aktivitesi ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyi ölçüldü, böbrek dokusundaki histopatolojik değişiklikler incelendi.

Araştırmamızda; yalnızca KM verdiğimiz sıçanların böbrek dokusunda MDA düzeyleri yüksek iken, KM+CAPE verilen grupta MDA seviyesi düşük bulundu. SOD aktivitesinde KM grubunda, kontrol grubuna göre belirgin artış izlendi. KM+CAPE verilen grupta SOD aktivitesinin, KM grubuna göre düşük olduğu tespit edildi. CAT enzim aktivitesi KM ile birlikte CAPE verilen grupta kontrol grubuna göre yüksek, KM grubuna göre düşük olarak izlendi. Histopatolojik incelemelerde KM grubundaki hasar skorlarının diğer gruplara göre yüksek olduğu gözlenirken, KM ile birlikte verilen CAPE'nin tubulointerstisyel hasarı anlamlı düzeyde engellediği tespit edildi.

Sonuç olarak, biyokimyasal ve histolojik veriler ışığında, kontrast maddeye bağlı nefrotoksisitede oksidatif stresin rol oynadığını ve CAPE'nin ortaya çıkan nefrotoksisitede koruyucu role sahip olduğunu gösterdik.

Anahtar sözcükler: Kontrast madde nefrotoksisitesi (KMN), malondialdehit (MDA), katalaz (CAT), süperoksiddismutaz (SOD), kafeik asit fenetil ester (CAPE)

SUMMARY

Function of Oxidative Stress on Ionic Contrast Media-Induced Nephrotoxicity and Possible Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Oxidative Stress, Experimental Research in Rats

One of the undesired side effects of radiologic contrast media (CM) is nephrotoxicity. Although the underlying mechanisms of contrast-induced nephrotoxicity (CIN) is unclear, some mechanisms are suspected such as ischemic injury, oxidative stress or direct cytotoxicity.

The aims of this experimental study were to research the role of antioxidant mechanisms and oxidative stress in CIN and to investigate the possible protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE), an antioxidant agent, against CIN.

Rats were divided into three groups: Control, CM and CM+CAPE. Saline solution was injected intraperitoneally (i.p.) to the control group rats. CM was administered i.p. with 10 mlkg^{-1} for single dose to the CM group and CAPE was administered with a dose of $10 \text{ } \mu\text{molkg}^{-1}$ for two days and CM was injected single dose i.p. to the CM+CAPE group.

The activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and levels of malondialdehyde (MDA) and histopathologic alterations were studied in the renal tissue of the rats.

The level of MDA increased significantly in the CM group compared with the CM+CAPE group. The SOD activity was significantly increased in CM group compared with the control group. SOD activity was found to be lower in the group which had CM+CAPE than CM group. In CM+CAPE group CAT enzyme activity was higher than the control group but lower than the CM group. The damage scores in CM group was found to be higher than the other groups, histopathologically. CAPE, which was given with CM, caused a marked reduction in the extent of tubulointerstitial damage.

In conclusion, these results showed that oxidative stress plays an important role in CIN and CAPE has a protective effect against CIN on the basis of the biochemical and pathological findings.

Keywords: Contrast media-induced nephrotoxicity (CIN), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), caffeic acid phenethyl ester (CAPE)

KAYNAKLAR

1. Kontrast Maddeler; Temel Radyoloji Tekniđi, Ragıp ÖZKAN, Tamer KAYA. 3. Baskı, Güneş&Nobel,Bursa,1997;263-271.
2. Alexander R, Margulis, Ronald L Eisenberg.Gastrointestinal Radiology from theTime of Walter B. Cannon the 21st Century. *Radiology*. 1991;178:297-302
3. Contrast Media Chemistry, Pharmacology and Pharmaceutical Aspects. John Stephen Forte, September 2006
4. Samuel M. Wolpert. In Re: Di Chiro G, Schellinger D. Computed Tomography of Spinal Cord after Lumbar Intrathecal Introduction of Metrizamide (Computer assisted Myelography). *AJNR*. 2001; 22:219-221
5. Bruce L. McClennan. Ionic and Nonionic Iodinated Contrast Media: Evolution and Strategies for Use. *AJR*. 1990; 155:225-233
6. Bettman M.A. Contrast Medium-induced nephropathy: Critical review of the exiting clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 12-17
7. Chopra P. and Smith H. Use of Radiopaque Contrast Agents for the Interventional Pain Physician. *Pain Physician*. 2004;. 7(4): 459-463
8. Oyar O. Kontrast Maddeler. *Sendrom*. 2002; Ağustos: 119-125
9. Radyolojide Kullanılan Kontrast Maddeler: Tıbbi Görüntüleme Fiziđi.Köroğlu M., Oyar O., Gülsoy U.K., Isparta. 2003: 377-394
10. Temel Tanı yöntemleri: Klinik Radyoloji. Ercan Tuncel, 2. Baskı, Güneş&Nobel, Bursa, 2002; 10-111
11. www.schering.com (En son erişim tarihi: 20 Kasım 2008)
12. Persson P.B, Patzak A. Renal Haemodynamic alterations in contrast medium-induced nephropaty and the benefit of hydration. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 12-15
13. Roberts JP, Roberts JD, Skinner C et all. Extracelluler fluid deficit following operation and its correction with Ringer's lactate. *Ann Surg*. 1985; 202: 1-8
14. Thomsen H.S, Morcos S.K: Radiographic Contrast Media. *BJU International*. 2000; 86: 1-10
15. Niendorf H.P, Lengsfeld P, and Bräutigam M. Contrast-induced Nephropathy in Coronary Intervention,Touch briefings. *US Cardiovascular Disease*. 2007; 66-68.
16. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney International*. 2005; 68; 2256-2263
17. Manuel on contrast media version 6, 2008 (www.acr.org) (En son erişim tarihi: 20 Kasım 2008)
18. Oyar O, Savaş R, Elmas N. İnvasküler kontrast maddelere karşı akut reaksiyonlar. *İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi*. 1993: XXXI (2); 268-273

19. Bettmann M.A. Frequently Asked Questions:Iodinated contrast Agents. *RG*. 2004; 24; 3-9
20. Gürses C, Güler A. İntravenöz iyotlu kontrast madde reaksiyonları ile IgE düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11: 74-76
21. Namasivayam S, K. Kalra M, E. Torres W, Small WC. Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: a primer for radiologists. *Emerg Radio*. 2006; 12; 210-215
22. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology*. 2006; 239: 392-397.
23. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM et all. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR*. 2007; 189; 687-692
24. Goldenberg I, Matetezy S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005;172(11); 1461-1471
25. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: The wheel has turned 360 degrees. *ACTA Radiologica*. 2008; 6; 646-655
26. Ardekani MS, Movahed MR, Movafagh S, Ghahramani N. Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2005; 6; 82-85
27. Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current Concets in Contrast Media-Induced Nephropathy. *AJR*. 1998;171; 933-939
28. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M. Radyokontrast nefropatisi risk profilinin gözden geçirilmesi ve risk değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2004; 4; 331-335
29. Acar G, Akçay S, Aslan SM, Köroğlu M, Oyar O. Kontrast madde nefropatisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak. Derg*. 2005; 12(3); 62-68
30. Cox DC, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: What is the best strategy? A review of the literature. *J Clin pharmacol*. 2004; 44: 327-337
31. McCollough PA. Radiocontrast-Induced Acute Kidney Injury. *Nephron Physiol*. 2008; 109; 61-72
32. Deveci Ü, Yılmaz M. Kontrast maddeye bağlı nefrotoksisite ve tedavi yaklaşımları. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi*. 2000; 1; 14-17
33. Idée JM, Lancelot E, Pines E, Corot C. Prophylaxis of Iodinated Contrast Media-Induced Nephropaty. *Investigative Radiology*. 2004; 39 (3); 155-169
34. Schröder R. Contrast Material-Induced Renal Failure: An Overview. *Journal of interventional Cardiology*. 2005; 18(6); 417-423
35. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volüme depliteion. *Kidney Int*. 1992; 41(4); 1008-15
36. Haller C, Istvan H. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agent on renal cells in vitro. *Investigative Radiology*. 2003; 39(3); 149-154

37. Acute Renal Failure: Pathophysiology of Nephrotoxic Acute Renal Failure. Atlas of Diseases of the Kidney, Rick G. Schnellmann and Katrina J. Kelly. Chapter 15,1-14. (www.kidneyatlas.org) (En son erişim tarihi: 20 Kasım 2008)
38. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11; 177-182
39. Marenzi G and Bartorelli AL. Recent advances in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Curr Opin Crit Care.* 2004; 10; 505-509
40. Huber W, Eckel F, Hennig M et al. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: Acetylcysteine, Theophylline, or Both? A randomized study. *Radiology.* 2006;239(3); 793-804
41. Barrett B and Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl Med.* 2006; 354; 379-386
42. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast-medium-induced nephropathy: is there a new consensus? A review of published guidelines. *Eur Radiol.* 2006;16; 1835-1840
43. 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
44. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckman M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic Effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology.* 2005; 235; 843-849
45. Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic Effect in High-Risk Patients Undergoing Angiography (for the NEPHRIC study investigators). *N Engl J Med.* 2003; 348 (6); 491-498
46. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial The Iohexol Cooperative Study (Abstract). *Kidney Int.* 1995;47:254-261.
47. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: Clinical risk model. *AJR.* 1983; 141; 1027-1033
48. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, Kaski JC et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-Acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention (The RENO study). *Journal of the American College of Cardiology.* 2007; 49 (12); 1283-1288
49. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA.* 2006; 295 (23); 2765-2777
50. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch Intern Med.* 2002; 162; 329-336
51. Eisenberg RL, Bank OW, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR.* 1981; 136; 859-861
52. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994; 331;1416-1420

53. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *The New England Journal of Medicine*.2000: 343; 180-184
54. Baker CSR, 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; 2114-2118
55. Briguori C, Colombo A, Violante A et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast gent associated nephrotoxicity. *European Heart Journal*. 2004: 25; 206-211
56. 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: 2; 2837-2842
57. Cetin M, Devrim E, Serin K et al. Ionic High-Osmolar Contrast Medium Causes Oxidant Stress in Kidney Tissue: Partial Protective Role of Ascorbic Acid. *Renal Failure*. 2008: 30;567–572
58. Toprak Ö, Cirit M, Tanrısev M et al. Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2007: 0; 1-7
59. Gazi S, Altun A and Erdoğan O. Contrast-induced nephropathy: preventive and protective effects of melatonin. *J. Pineal Res*. 2006: 41; 53-57
60. Serbest ST, Hülya T. Kontrast madde nefrotoksisitesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*.2006:15 (Ek 1); 51-55
61. Xiong X, Jia R, Yang D, Ding G. Irbesartan attenuates contrast media-induced NRK-52E cells apoptosis. *Pharmacological Research*. 2006: 54: 253-260
62. Mc Cullough PA, Walyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality (Abstract). *Am J Med*. 1997: 103; 368-75
63. Imlay J.A. Patways of oxidative damage. *Annu. Rev. Microbiol*. 2003: 57; 395-418,
64. Valko M, Leibfritz D, Mancol J, Cronin M.T.D, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry&Cell Biology*. 2007: 39; 44-84
65. Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emami B, Fooladian F, Zafari K. Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stres in rat submandibular saliva. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* . 2003: 135; 331-336
66. Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Açıköz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2004: 202; 227-235
67. Gordon CA, Himmelfarb J. Antioxidant therapy in uremia: Evidence-Based medicine? *Seminars in Dialysis*. 2004: 17(5); 327-332
68. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg*. 2004: 15(1-2); 91-96

69. Valko M, Rhodes CJ, Mancol J, Izakovic M., Mazur M., Free radicals,metals and antioxidants in oxidative stres-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006: 160;1-40
70. Diplock A.T, Charleux J.-L, Crozier-Willi G, Kok F. J, Rice-Evans C, Roberfroid M, Stahl W. and Vina-Ribes J. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *British Journal of Nutrition*. 1998: 80(Suppl 1); 77-112
71. Mates JM. Effect of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*. 2000: 153; 83-104
72. Bao YP, Williamson G, Tew D, Plumb GW, Lambert N, Jones JG, Menon DK. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. *British J. Anaesth*. 1998: 81; 584-589
73. Agar NS, Sadrzadeh SM, Hallaway PE, Eaton JW. Erythrocyte catalase. A somatic oxidant defense? *J Clin Invest* . 1986: 77; 319-321
74. www.ccpollen.com/pgprop2.shtml (En son erişim tarihi: 20 Kasım 2008)
75. Propolis An Overview, Dr. Ahmed G. Hegazi (www.apinetla.com.ar), (En son erişim tarihi: 20 Kasım 2008)
76. Velazquez C, Navarro M, Acosta A, Angulo A, Dominguez Z, Robles R, Robles-Zepeda R, Lugo E, Goycoolea F.M, Velazquez E.F, Astiazaran H. and Hernandez J. Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis *Journal of Applied Microbiology*. 2007: 103; 1747–1756
77. Uz E, Öktem F, Yılmaz HR, Uzar E and Özgüner F. The activities of purine-catabolizing enzymes and the level of nitricoxide in rat kidneys subjected to methotrexate: Protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2005: 277;165–170
78. Özen S, Akyol Ö, Iraz M et all. Role of Caffeic Acid Phenethyl Ester, an Active Component of Propolis, against Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Rats. *J. Appl. Toxicol*.2004: 24; 27–35
79. Yagmurca M, Erdoğan H, Iraz M et all. Caffeic Acid Phenethyl Ester as a protective agent against doxorubicin nephrotoxicity in rats. *Clinica Chimica Acta* . 2004: 348; 27-34.
80. Vardi N, Parlakpınar H, Ozturk F, Acet A. Gentamicin-induced nephrotoxicity and protective effect of caffeic acid phenethyl ester in rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2005: 19; 173–177
81. Parlakpınar H , Ozer MK, Ucar M et all. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on amikacin-induced nephrotoxicity in rats. *Cell Biochem Funct*. 2006: 24; 363–367
82. Ocak S , Gorur S, Hakverdi S, Celik S and Erdogan S. Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester, Vitamin C, Vitamin E and N-Acetylcysteine on Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*.2007: 100; 328–333
83. Gurel A, Armutcu F, Sahin S et all. Protective role of α -tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury via nitric oxide and myeloperoxidase in rat kidneys. *Clinica Chimica Acta*. 2004: 339; 33-41

84. Park HJ, Lee KJ, Kim SH et al. Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in balb/c mice. *International Immunopharmacology*. 2004; 4; 429-234
85. Yilmaz HR, Uz E, Yucel N, Altuntas I and Ozcelik N. Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J Biochem Molecular Toxicology*. 2004; 18(4); 234-239
86. Ilhan A, Akyol O, Gurel A et al. Protective effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester against experimental allergic encephalomyelitis-induced oxidative stress in rats. *Free Radical Biology & Medicine*. 2004; 37(3); 386-394
87. Turkyilmaz S, Alhan E, ercin C et al. Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on pancreatitis in rats. *Journal of Surgical Research*. 2007: XX(X); 1-6
88. Atik E, Görür S and Kiper AN. The Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on histopathological change in testicular ischemia-reperfusion injury. *Pharmacological Research*. 2006; 54; 293-297
89. Hoşnuter M, Gürel A, Babuççu O et al. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns*. 2004; 30; 121-125
90. Ogeturk M, Kus I, Colakoglu N et al. Caffeic Acid Phenethyl Ester protects kidneys against carbon tetrachloride toxicity in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 97; 273-280
91. Oršolić N, Benković V, Horvat-Knežević A et al. Assessment by Survival Analysis of the Radioprotective Properties of Propolis and Its Polyphenolic Compounds. *Biol. Pharm. Bull.* 2007; 30(5); 946—951
92. Raij L, Azar S, Keane W. Mesangial immune injury. Hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int.* 1984; 26;137-140
93. Lombardi D.M, Gordon K.L, Polinsky P, Suga S, Schwartz S.M, Johnson R.J. Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to angiotensin II. *Hypertension*. 1999; 33; 1013-1019
94. Yenicerioglu Y, Yılmaz O, Sarıoğlu S, Ozmen M, Akan P, Celik A, Camsari T. Effect of N-acetylcysteine on radiocontrast nephropathy in rats. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2006; 40; 63-69
95. Öktem F, Arslan M.K, Ozguner F, Candir Ö, Yılmaz H.R, Ciris M, Uz E. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stres in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: Protection by erdosteine. *Toxicology*. 2005; 215; 227-233
96. Apel K, Hirt H. Reactive oxygen species: Metabolism, Oxidative stres, and Signal transduction. *Anunu. Rev. Plant Biol.* 2004; 55; 373-99
97. Metotreksat Uygulanan Ratların Siyatik Sinir ve Medülla Spinalisinde Oksidan / Antioksidanların Durumu: Kafeik Asit Fenetil Ester'in Antioksidan koruyucu Etkisi. Uzar E. Uzmanlık Tezi, 2006