



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA İYOTLU KONTRAST MADDEYE BAĞLI
OLUŞAN NEFROPATİNİN PROFİLAKSİNDE
N-ASETİLSİSTEİN'İN ETKİNLİĞİNİN RADYOLOJİK VE
HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Fatih İNCİ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2010



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA İYOTLU KONTRAST MADDEYE BAĞLI OLUŞAN
NEFROPATİNİN PROFİLAKSİSİNDE N-ASETİLSİSTEİN'İN
ETKİNLİĞİNİN RADYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Fatih İNCİ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Prof.Dr. Orhan SOLAK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2010

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1- 2 sayılı kararıyla kabul edilen "Tez Yazım Kılavuzu" na göre hazırlanmıştır

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye:Prof. Dr. Orhan SOLAK

Üye:Prof. Dr. Sema BULUT

Üye:Doç. Dr. Hulusi EĞİLMEZ

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr Mehmet ŞENCAN
Tıp Fakültesi Dekanı

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Orhan SOLAK'a, uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik becerilerimi kazanmamda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, beraber çalışmaktan zevk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Radyoloji bölümü personeline, başta annem ve babam olmak üzere eğitim hayatım boyunca yetişmemde emeği geçen herkese, sevgisi ve fedakarlığı ile daima yanımda olan eşim Rahime'ye teşekkür ederim.

Dr.Mehmet Fatih İNCİ

Sivas, 2010

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: T- 410)

ÖZET

Radyolojide sık olarak kullanılan kontrast maddelerin (KM), en önemli yan etkilerinden birisi de nefrotoksisitedir. Kontrast madde nefrotoksisitede (KMN) intrarenal vazokonstrüksiyon, tubulotoksik etkiler gibi birçok neden suçlansa da, altta yatan neden henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada antioksidan bir ajan olan NAC'ın KMN'ye karşı koruyucu etkisi radyolojik ve histopatolojik bulgular ışığında deneysel olarak araştırıldı.

Wistar albino erkek sıçanlar 10'arlı olarak kontrol grubu (Grup I), KM grubu (Grup II) ve NAC grubu (Grup III) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplara 6 saat ara ile 5 kez i.p. yoldan 0,5 cc salin verildi, Grup II ve Grup III'e i.v. yoldan tek doz 10 ml/kg KM, Grup III'e 6 saat ara ile 5 kez i.p. yoldan 10 ml/kg NAC verildi. Böbrek dokusundaki değişiklikler radyolojik ve histopatolojik olarak incelendi.

Histopatolojik incelemelerde KM grubundaki hasar skorlarının diğer gruplara göre yüksek olduğu gözlenirken, KM ile birlikte verilen NAC'ın glomerüller, arteriolar ve tubulointerstisyel hasarı anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi ($p<0,05$).

Radyolojik incelemede Grup I, Grup II ve Grup III deki sıçanlara KM enjeksiyonundan sonra 10. 20. 30. dk. , 24. ve 48. saatlerde böbrek seviyelerinden geçen dinamik BT görüntüleri alındı ve ortalama renal parankim dansite değeri (ORPDD) elde edildi. Grup II ve Grup III' e ait 10. , 20, ve 30. dakikalarda elde edilen değerler arasında anlamlı fark yokken ($p>0,05$), 24. ve 48. saatlerde ölçülen değerler arasındaki fark anlamlı idi ($p<0,05$).

Sonuç olarak histolojik ve radyolojik veriler ışığında, kontrast maddeye bağlı nefrotoksisitede NAC'ın koruyucu role sahip olduğunu gösterdik.

Anahtar sözcükler: Kontrast madde nefrotoksisitesi (KMN), N-asetilsitein (NAC), Bilgisayarlı Tomografi (BT).

SUMMARY

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 Computerized Tomography (CT) for early diagnosing of CIN and to investigate the possible protective effect of NAC, as an antioxidant agent, against CIN.

Rats were divided into three groups: Control group (Group I), CM group (Group II) and NAC group (Group III). 5 cc saline solution was administered intraperitoneally (i.p.) to all groups 5 times 6 hours apart. 10 ml/kg CM was administered intravenously to the Group II and Group III, 10 ml/kg NAC was administered intraperitoneally (i.p.) to the Group III 5 times 6 hours apart. The changes in kidney tissue were assessed radiologically and histopathologically.

In histopathological study, the glomerular, arteriolar and tubulointerstitial damage scores were higher in CM group than other groups. Administering NAC with CM diminished the damage scores in rat tissues.

In radiological study, dynamic abdominal CT scan was done to all groups 10, 20, 30 second, 24 and 48. hour after CM administering. In renal CT images, the average renal parenchymal density values were obtained. In comparison of 24. and 48. hour values of Group I and Group II, the differences between two group values were significant ($p < 0,05$).

In conclusion, these results showed that NAC has a protective effect against CIN on the basis of the radiological and pathological findings.

Key words: Contrast-induced nephrotoxicity (CIN), N-acetylcysteine (NAC), Computerized Tomography (CT)

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM	12
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA.....	27
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7.KAYNAKLAR	36

RESİMLER VE GRAFİKLER

Resim-2.1: Yerleştirilen femoral katater yoluyla iyonik KM'nin verilışı.

Resim-2.2 a,b: Böbreklerin sıçanlardan alınışı ve %10'luk formol solüsyonu içerisinde

patoloji laboratuvarına transfer edilışı.

Resim-4.1: Sağ altdaki glomerülde mesangial matriks artışı (HE,x400)

Resim-4.2: Sol üstte bulunan glomerülde segmental mesangial matriks ve hücresele artış (HE,x400)

Resim-4.3: Sağ üst köşede bulunan damar duvarında hyalinizasyon (HE,x400)

Resim-4.4: Tubullerde hidropik dejenerasyon ve interstisyel fibrozis, mononükleer İnflamasyon (HE,x400)

Resim-4.5: iv KM enjeksiyonundan 10 dk sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II, c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.

Resim-4.6: iv KM enjeksiyonundan 20 dk sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II, c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.

Resim-4.7: iv KM enjeksiyonundan 30 dk sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II, c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.

Resim- 4.8: iv KM enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II, c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.

Resim-4.9: iv KM enjeksiyonundan 48 saat sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II, c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.

Grafik-4.1: Gruplara ait GHS dağılımı

Grafik-4.2: Gruplara ait AHS dağılımı

Grafik-4.3: Gruplara ait THS dağılımı

Grafik-4.4: Gruplara ait ORPDD'lerinin zaman içerisinde değişimi

Grafik-4.5: Gruplara ait ORPDD'ler

Grafik-4.6: Her grup için farklı zamanlardaki ORPDD'ler

TABLolar

Tablo-4.1: Deney hayvanlarına ait histopatolojik çalışma veriler.

Tablo-4.2: Gruplara ait histopatolojik verilerin istatistiksel analizi

Tablo-4.3: Çalışmaya dahil edilen deney hayvanlarına ait farklı zamanlarda elde edilen ortalama renal parankimal dansite değerlerine ait veriler.

Tablo-4.4: Gruplara ait farklı zamanlarda elde edilen Ortalama Renal Parankim Dansite Değerlerinin (ORPDD) ve verilerin istatistiksel analizi.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast maddeler (KM); bir dokunun ya da organın dansitesini, manyetizasyonunu, eko özelliğini değiştiren ve böylece kontrast farkını artırarak veya azaltarak görüntü kalitesini artıran farmasötiklerdir (1). Bu farmasötikler, keşfinden bugüne zaman içinde aşamalar geçirmiştir. Uygulama sırasında ortaya çıkan yetersizliğe ve istenmeyen etkilere karşın araştırmacıların gayretli çalışmaları ile günümüzdeki önemli konularına ulaşmış-lardır. Ancak ideal bir KM için kat edilecek mesafeler olduğu da bir gerçektir(2). Uygula-mada doğru hasta grubuna, yarar/maliyet oranı en uygun KM seçilmelidir. En uygun incelemeyi, hastaya en az risk oluşturacak şekilde düşük maliyetle yapmak için, hastanın işlem öncesi değerlendirilmesi kaçınılmazdır. KM'nin uygulandıktan sonra tanı için katkılarının yanı sıra vücutta istenmeyen etkileri de gözlenebilmektedir. Bu etkilerin bir kısmı ilaç tedavisi gerektirmeyen minör reaksiyonlar iken, bir kısmı ise medikal destek olmak-sızın engellenemeyen major reaksiyonlardır(3). KM'ye karşı gelişen reaksiyonlar allerjik ve kemotoksik olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Allerjik reaksiyonlar dozdan bağımsız olarak ortaya çıkar. Kemotoksik reaksiyonlar ise doz ile ilişkili olup KM'nin veriliş yeri de dahil olmak üzere ulaştığı tüm dokularda oluşturduğu hasarı ifade eder(2). KM osmolaritesi, konsantrasyonu, dozu, veriliş yolu ve hızı bu olayı etkilemektedir(4). KM kullanımında oluşan önemli komplikasyonlardan biri de kontrast madde nefropatisidir(KMN).

KMN akut böbrek yetmezliğinin (ABY) sık karşılaşılan sebeplerinden biridir. KMN'nin etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış olup Diabetes Mellitus (DM) ve böbrek fonksiyon bozuklukları gibi bazı hastalıklar risk faktörleri arasında sayılmaktadır(5). 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(6).

Günümüzde araştırmacıların üzerinde yoğunlaştıkları konulardan biri de kullanılan ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmaktır. Ancak halen kullanmak zorunda olduğumuz ilaçların bazı istenmeyen etkilerine karşı, koruyucu ajanlar üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır (5).

KMN'ye karşı koruyucu işlemler üzerinde daha önce çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların içinde N-asetilsistein (NAC) kullanımının KMN'yi önlemekte ve tedavi etmekteki etkinliğinin gelecek vaat ettiği görülmektedir (3). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar NAC'ın bu konudaki etki mekanizmasını tam olarak aydınlatamamasalar da; antioksidan ve renal vazodilatatör etkisi üzerinde durulması gerektiği göstermektedir. Bu etkileriyle NAC hem renal hemodinamiyi düzelterek hem de direkt oksidatif doku hasarını önleyerek KMN proflaksisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (6).

Deneysel olarak yapılan bu çalışmada KM kullanımına bağlı gelişen nefropatinin proflaksisinde ve tedavisinde NAC ın etkinliğini araştırmak amacıyla farklı sıçan grupları oluşturuldu. KM ve NAC grubuna intravenöz (i.v.) KM enjeksiyonu yapıldı. NAC grubuna KM enjeksiyonundan önce ve sonra intraperitoneal NAC uygulandı. Sıçanların böbreğinde KM'ye bağlı meydana gelen değişiklikler çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile radyolojik olarak, glomerüler hasar, tubulointerstisyel hasar, arteriyoler hasar skorlarıyla histopatolojik olarak araştırılıp değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akut Böbrek Yetmezliği

ABY Glomerül Filtrasyon Hızında (GFH)'de ani azalma (saatler ve günler), azotlu artık maddelerin vücutta birikimi ve ekstrasellüler sıvı hacminin ve elektrolit ve asit-baz dengesinin bozulması ile karakterize bir sendromdur. Hastaneye yatan tüm hastaların yaklaşık %5'inde ve yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %30'unda ABY gelişmektedir. ABY 3 gruba ayrılmıştır (4).

1.Böbrek Parankim bütünlüğünde bozulma olmaksızın böbrek hipoperfüzyonuna neden olan hastalıklar (Prerenal ABY %55)

2. İdrar yolu obstrüksiyonuna neden olan hastalıklar (Postrenal ABY%5)

3.Böbrek parankimini etkileyen hastalıklar (Renal ABY %40)

2.1.1.Prerenal ABY: Renal hipoperfüzyon sonucu oluşan klinik tablodur. Böbrek parankiminin bütünlüğü korunmuştur ve perfüzyon normale döndüğünde renal fonksiyonlar tamamen düzelir. Ancak, hipoperfüzyon ağır ve uzun süreli olursa ATN'ye dönüşebilir. Renal perfüzyon bozukluğuna yol açan sebepler başlıca beş başlık altında toplanabilir: 1)hipovolemi, 2)düşük kalp debisi, 3)sistemik vazodilatasyon, 4)intrarenal vazonstriksiyon ve 5) otoregülasyon ve GFR'yi akut bozabilen ilaçlar (7).

2.1.2.Postrenal ABY: Bilateral üreteral obstrüksiyon, mesane boynundan eksternal üretral meatusa kadar olan obstrüksiyon; ya da soliter böbrek veya KBY'li hastalarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon durumlarında gelişebilir. En sık sebep, mesane boynu obstrüksiyonudur ki; prostatik hastalık (hipertrofi, neoplazi, prostatit), nörojenik mesane ve antikolinergik tedavi sonucu ortaya çıkabilir. Daha az sık sebepleri; alt üriner traktın taş, pıhtı, spazmlı üretrit ile tıkanmasıdır (8).

Tıkanmanın erken dönemlerinde (saatler-günler) glomerüler filtrasyon devam ettiğinden proksimal toplayıcı sistemde dilatasyon meydana gelir ve zamanla GFH azalır. Başlangıçta renal kan akımı artar. Ancak daha sonra renal vazokonstriksiyon gelişerek renal kan akımı azalır. Bu da GFH'nın daha da fazla azalmasına sebep olur (7).

2.1.3.Renal ABY: Klinik ve patolojik olarak 4'e ayrılır; 1) büyük böbrek damarlarının hasarı, 2) böbreğin mikrosirkülasyon ve glomerüllerinin hastalığı, 3) iskemik ve nefrotoksik ABY, 4) tübülointerstisyel hastalıklar (9).

2.2.İskemik ve Nefrotoksik ABY'nin Etyolojisi ve Patogenezi

Yapısal olarak çeşitlilik gösteren birçok farmakolojik ajana maruz kalınması, akut intrinsik ABY'ye neden olabilir. Nefrotoksik ajanların çoğu ile ABY insidansı, yaşlılarda ve altta yatan KBY olan hastalarda, hipovolemisi olanlarda veya eş zamanlı olarak diğer toksinlere maruz kalınması halinde artmaktadır. KM kullanımı sonucu oluşan ABY'de, başlangıcında tetiklenen, temel ve en önemli olay intrarenal vazokonstriksiyondur. Bu pato-fizyolojiye uygun olarak KMN ile prerenal ABY benzer özellikler paylaşır(5). KMN klasik olarak kan üre azotu ve kreatininde akut (24–48 saat içinde) ama geri dönüşümlü bir (3.-5. günlerde pik, 1 hafta içinde düzelme) artış ile kendini gösterir. Sıklıkla altta yatan KBY, DM, konjestif kalp yetmezliği, hipo-volemi veya multipl miyeloma ile birlikte olan olgularda gelişmektedir. Bu sendromun gelişimi doza bağımlı gibi görünmekte olup insidansı, daha pahalı olan düşük osmolariteli ve non-iyonik KM kullanılması ile yalnızca bir miktar azalmaktadır. Endotelial hücrelerinden salınan güçlü bir vazokonstriktör peptid olan endotelin-1 intrarenal vazokonstriksiyon ve mezenşial hücre kontraksiyonunun önemli bir mediyatörüdür ve bu olguların patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir(7).

2.3.Kontrast Madde Nefropatisi

Son 10 yıl içinde KM kullanılarak yapılan tanı ve tedavi edici yöntemler, teknolojik gelişmelere bağlı olarak giderek artış göstermektedir(6). KM'lerin intravasküler kullanımı sonrasında gelişecek idiyosenkrazik olmayan reaksiyonlardan en önemlisi KMN'dir (7). KM kullanımı sonrası, herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksiniminin olup olmamasına bakılmaksızın serum kreatinin değerindeki artışa bağlı olarak gelişen nefropatiye KMN denir. Avrupa Ürogenital Radyoloji cemiyeti (ESUR) kılavuzuna göre tanımı ise; başka bir etyolojik sebep olmaksızın, KM verilmesinden sonraki 2 gün içinde serum kreatinin düzeyinde %25 veya 0,5mg/dl artış olmasıdır (8).

İyatrojenik ABY insidansı son yıllarda %5'ten %6,4'e yükselmiştir (9). Bu yükselişte KMN'nin de rolü vardır ve KMN hastanede edinilmiş ABY sonrası oluşan ölüm sıralamasında 3. sırada yer almaktadır. Levy ve ark.'nın (10) KM uygulanan 16248 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir analizde KM kullanımı sonrası renal yetersizlik gelişenlerde hastane içi mortalite oranının beş kat daha fazla olduğu (%7'e karşı %34) sap-

tanmıştır. KMN patofizyolojisi ve risk faktörleri daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır ama hala aydınlatılmamış tarafları vardır. Bu sorunun çözümüne yönelik olarak halen birçok klinik ve laboratuvar çalışması yapılmaktadır (7).

KMN için risk faktörü olmayan genel popülasyonda, KM kullanılan hastaların çoğu bu işlemde etkilenmez. Belirgin bir risk faktörü olmayan hastalarda, KMN insidansı yaklaşık olarak %3- 5 civarında iken dört risk faktörü (DM, ileri yaş, >2cc/kg'dan fazla KM kullanımı, KBY) birden olanlarda bu oran %100'e çıkabilmektedir (14,16). Hipotansiyon, sepsis ve ateroembolik hastalıklar gibi diğer eşlik eden hastalıkların varlığı da KMN gelişimini hızlandırmaktadır. KM uygulanımı sonrası ılımlı ve geçici bir GFH azalması hemen tüm hastalarda oluşabilmektedir. Eğer bir hastada KM sonrası klinik olarak belirgin bir ABY geliyorsa, bu genelde hastadaki çeşitli risk faktörlerinin varlığına bağlıdır(12).

Günümüzde hala KMN açısından hastalara risk analizi yapılması rutin olarak uygulanmamaktadır. KM verilen hastaların serum kreatinin değerinin işlem öncesi ve işlemde 48 saat sonra rutin olarak bakılmadığı bilinmektedir. KMN için riskli olan hastalar tanımlanır, önleyici işlemler standardize edilip, etkin bir hale getirilebilirse, hasta morbiditesinin azalmasıda önemli bir fırsat elde edilmiş olur (11).

2.4.İyotlu Kontrast Maddeler

İyotlu KM'ler; iyot atomları, iyonize karboksil grubu, sodyum meglumin ve hidrokoksil grupları içerir (19,20). İyot atomları opasifikasyonu sağlar. KM içindeki çözünmeyen partiküllerin potansiyel olarak nefrotoksik olduklarına inanılır(21). KM'lerin görüntü kalitesi ve osmotoksik etkileri iyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranına göre belirlenir. KM'ler osmolitelerine göre üçe ayrılır. İyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranı 1.5 olan KM'ler yüksek osmolar (Diatrizoate, Iothalmate, Metrizoate, Ioxithalmate), bu oran 3 ise isoosmolar (iodixanol), 6 ise düşük osmolar (iopamidol, Iohexol, Ioversol, Ioxilan) KM olarak tanımlanır (19). KM'ler, osmoliteleri yanı sıra iyonik ve non-iyonik olarak da sınıflandırılırlar. Non-iyonik ajanlar solüsyon içinde çözünmezler, bu yüzden solüsyon içinde çözünmeyen partiküllerin sayısını arttırmazlar. Teorik olarak, iyot atomu/çözünmeyen partikül oranı daha yüksek olan non iyonik KM'ler ile daha iyi görüntü kalitesi (opasifikasyon) sağlanır ve bu grup KM'lerin

nefrotoksik etkileri daha azdır. İyotlu KM'lerin hemodinamik, elektrofizyolojik ve böbrek fonksiyonları üzerine bazı olumsuz etkileri vardır.(20). İyotlu KM'ler, iyonik olup olmadıklarına göre, osmolite, yan etkileri ve maliyetlerine göre birbirlerinden farklı özelliklere sahiptir.

2.5.İyonik Kontrast Maddeler

Yüksek osmolar meglumin ve diatrizoik asit sodyum tuzu içerirler (20). Bu maddeler iyot içeren anyonları ve katyonları ayrı ayrı tutar, iyonik KM ler hipertonic olup osmolalitelere 1500 mOsm/kg H₂O dan daha yüksektir bu yüzden özellikle kardiyak yan etki riskleri diğerlerinden fazladır (20).

2.6.Non-İyonik ve Düşük Osmolar Kontrast Maddeler

Non-iyonik ajanlar solüsyon içerisinde iyonize olmazlar. Non-iyonik iyotlu KM'lerin osmolalitelere diğerlerinden daha düşük (<850 mOsm/kg H₂O) olduğundan daha az yan etki potansiyelleri vardır (19,20).

2.7.İyotlu Kontrast Maddelerin Yan Etkileri

KM ye bağlı yan etkilerin, özellikle hiperosmolaliteye bağlı olduğuna inanılır (20). Hafif-orta derecedeki alerjik reaksiyonlar ile yaklaşık %9 oranında karşılaşılırken, ciddi reaksiyonların meydana gelme olasılığı %1'den düşüktür (21,22). KM'ye karşı alerjik reaksiyonlar gelişen hastalarda bunun tekrarlama olasılığı yaklaşık %50 olup bu hastalar için profilaktik H1 ve H2 histamin reseptör blokerlerinin kullanılması önerilmektedir (21). Nadiren KM kullanımına bağlı olarak tromboembolik komplikasyonlar meydana gelebilir, bu komplikasyon oranı non-iyonik KM'ler kullanıldığında daha düşüktür (20- 23). Non-iyonik düşük osmolar KM'lerin hemodinamik ve elektrofizyolojik yan etkileri az olduğu için KMN gelişme riski yüksek olan hastalarda bunların kullanılması önerilmektedir (23).

2.8.Kontrast Madde Nefropatisinde İnsidans ve Risk Faktörleri:

Yapılan çalışmalarda böbrek yetersizliğinin tanımlanmasındaki ve hasta popülasyonundaki komorbid durumlardaki farklılıklar nedeniyle KMN insidansı %0 ile %23

arasında oldukça değişkenlik göstermektedir (17, 18, 24). Diyaliz gerektiren KMN gelişme olasılığı %1'den düşüktür (24). KMN insidansı risk faktörlerinin sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Risk faktörleri taşımayanlarda KMN insidansı %3–5 iken, dört risk faktörü olanlarda KMN insidansının %100'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (14,16). Benzer şekilde, risk faktörlerinin sayısı ile bazal serum kreatinin seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Örneğin, hiçbir risk faktörü taşımayan hastaların yaklaşık %70'nin serum kreatinin seviyeleri normal iken, üç risk faktörü taşıyan hastaların hemen hepsinin de serum kreatinin düzeylerinin normal olmadığı belirtilmiştir(25). Serum kreatinin konsantrasyonunun >1,4 mg/dl olması veya serum kreatinin değerinin 1,5–2 mg/dl olması önceden var olan böbrek yetersizliği, böbrek hasarı ile birlikte 3 aydan daha uzun süredir glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nin 60 ml/dk/1.73m² olması kronik böbrek yetersizliği olarak tanımlanmıştır(26,27). Bazal serum kreatinin seviyesi ile KMN gelişmesi arasında doğrudan bir ilişki vardır (28,29). Kreatinin kirlensi de KMN meydana gelmesinde önemli bir belirteçtir. Mc Cullough ve ark.(24), kreatinin kirlensi 50 ml/dk dan 10 ml/dk ya düşüktüçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda diyaliz gerektiren KMN gelişme riskinin arttığını bildirmişlerdir.

2.9.Kontrast Madde Nefropatisi İçin Tanımlanmış Risk Faktörleri

- Böbrek yetmezliği
- DM
- Kullanılan KM miktarı (>2cc/kg)
- Dehidratasyon
- Konjestif kalp yetersizliği
- İleri yaş
- Nefrotoksik ilaç kullanımı

Kullanılan iyotlu KM miktarının böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulmanın derecesine etki edip etmediği tartışma konusudur (30,31). Bununla birlikte, mümkün olan en düşük miktarda kullanılması KMN'ni önlemede kabul edilmiş en önemli temel önlemlerden biridir (27,32). McCullough ve ark. (24) 100 ml'den daha az radyopak madde kullanılan hastaların hiçbirinde diyaliz gerektiren nefropati gelişmediğini

bildirmişlerdir. Kullanılan KM dozu <2 ml/kg ise görece güvenlidir, ancak yine 20–30 ml gibi düşük dozlarda bile KMN gelişebilir (33). İleri yaş, dehidratasyon, konjestif kalp yetersizliği ve nefrotoksik ilaç kullanımı, KMN gelişmesinde suçlanan diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır (11,34).

2.10.Patofizyoloji

KM'lerin renal tübüler hücreler üzerine olan doğrudan toksik etkisi, tübüler obstrüksiyon ve renal meduller hipoksi KMN oluşmasında suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalardır (35).

İyotlu KM'ler böbrek kan akımında iki fazlı yanıtı neden olur. İlk olarak kısa süreli vazodilatasyon periyodunu takiben daha uzun süreli devam eden vazokonstrüksiyon fazı meydana gelir (23). KM verildikten sonra ikinci fazda meydana gelen ve uzun süre devam eden vazokonstrüksiyonun hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak belli değildir(24).

2.10.1.Reaktif oksijen ürünleri ve doğrudan nefrotoksisite: KM'lerin tübülüs- lere doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediyatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır. KM vücuda girdikten sonra vücutta reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (36). Oksijen miktarında kısmen azalma medyana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Kalsiyum ve adenosin reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına aracılık eder (37). KM vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenşial hücrelerinde hasar meydana gelir. Bu hasar reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli rolleri olan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. İyotlu KM maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artışa neden olan ksantin oksidaz aktivitesi de artar. KM verildikten sonra enzimüri tespit edilmesi ve hücre zedelenmesini gösteren histolojik değişikliklerin meydana gelmesi, kontrastın renal tübülüs hücreleri üzerine toksik etkilerinin olduğunun bir başka göstergesidir (38).

2.10.2.Tübüler obstrüksiyon: KM'ler iki farklı mekanizma ile tübüler obstrüksiyona neden olur. İlk olarak ürik asit atılımını artırır. Ürik asit presipitatları tübüler

obstrüksiyona, dolayısıyla tübüler hasara neden olabilir. İkincisi, böbrek tübülüslerin-de obstrüksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu artırır (39).

2.10.3.Renal meduller hipoksi: İntrarenal vazokonstrüksiyon ve KM solidleri renal medüller hipoksi oluşmasında önemlidir. Miyokardiyal depresyon nedeniyle renal perfüzyon azalması ve immün mekanizmalar ile lümen içi obstrüksiyona neden olan hipersensitivite reaksiyonları da KMN oluşmasında suçlanan diğer mekanizmalardır (17, 35). KM verildikten sonra adenozin, kalsiyum ve endotelin gibi intrarenal vazokonstrüksiyona neden olan faktörlerin, KMN patogenezinde önemli rolleri vardır (40- 45). Bununla birlikte, nitrik oksit ve prostaglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerde azalmaya neden olan komorbit durumların varlığı da KMN meydana gelmesine katkıda bulunur (46–49).

2.11.Klinik Özellikler

Klinik gidiş ve ayırıcı tanı: KMN, intravasküler KM kullanımı takiben gelişen ve böbrek yetersizliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin dışlandığı ABY'dir. KMN nedeniyle meydana gelen ABY vakalarının çoğu nonoligürik olup, büyük olasılıkla iyileşirler ve diyaliz gereksinimleri de olmaz. Ancak, vakaların yaklaşık %30'unda farklı düzeylerde böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Yüksek riskli hastalarda KM verildikten sonraki ilk 24 saat içinde oligüri gelişebilir ve kreatinin seviyeleri 5 mg/dl'yi aşabilir, hatta diyaliz gereksinimi bile olabilir (11).

Hastaların büyük çoğunluğunda serum kreatinin düzeyi, KM verildikten sonraki ilk 24–48 saat içinde yükselmeye başlamakta, 3–5 gün içinde tepe değerine ulaşmakta, 1–3 hafta içinde normale gelmektedir (50). İdrar analizinde renal tübüler epitel hücreler, düşük dereceli proteinüri görülebilir. KMN meydana geldiğinde klinik gidiş de genellikle hastalardaki risk faktörlerine bağlıdır. McCullough ve ark. (24) koroner anjiyoplasti sonrası diyaliz gerektiren ABY gelişmesinde kreatinin klirensi, DM ve kullanılan KM miktarının bağımsız belirteçler olduğunu göstermişlerdir. Ancak yine de, özellikle de risk faktörü olmayan hastalarda, anjiyografi sonrası meydana gelen ABY'nin ayırıcı tanısında tromboemboli, aort disseksiyonu, postrenal obstrüksiyona neden olan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (11).

2.12. Patolojik Görünüm

KM'lerin böbrek üzerine etkileri patolojik olarak proksimal epitelial hücrelerde vakualizasyon, interstisyel inflamasyon, hücresel nekroz ve artmış enzimüri şeklindedir (47). KMN oluşumunda renal iskeminin göreceli etkisini ve doğrudan hücre hasarını ayırmak oldukça zordur. KM verilmesi renal medulladaki genel ve bölgesel hipoksiyi artırır; bölgesel hipoksi de endotelin salınımını artırarak vazokonstruksiyona neden olur ve bu etkilere karşı prostoglandinler, adenosin, atrial natriüretik faktör ve nitrik oksit gibi vasodilatör maddeler salgılanmaktadır (45). Kompansatuar vasodilatasyonu engelleyen ilaçlar veya endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu DM gibi hastalıklar medüller hipoksinin artmasına neden olmakta ve KMN gelişimini kolaylaştırmaktadır (39).

2.13. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ve BT Dansitometre

ÇKBT'nin en önemli özelliği çok sayıda dedektörden oluşan 2 boyutlu matriks yapısında olmasıdır. Değişik üretici firmaların farklı kalınlıkta detektör elemanlarını içeren (1mm kalınlığında 64 detektör, 1mm kalınlığında 128 detektör) detektör tasarım sistemleri vardır. Bu detektör sıralarının farklı kombinasyonları seçilmek sureti ile hızlı bir şekilde, değişik kalınlıklarda, yüksek çözünürlüklü incelemeler yapılmaktadır (51).

BT cihazı ile elde edilen görüntüler, aslında renkle kodlanmış harita elemanlarından meydana gelen birçok noktacıktan oluşmaktadır. İşte görüntünün en küçük elemanı olan bu noktacıklara piksel, resimdeki piksel sayısını belirten, noktacıkların ve çizgilerin birleşiminden oluşan örgüye de matriks (256X256 - 512X512 gibi) adını veriyoruz (49-52). BT'de her bir vokselde hesaplanan X-ışını zayıflatma değerini standart bir değer ile belirtmek amacıyla "Hounsfield skalası" olarak adlandırılan bir referans sistemi kullanılmaktadır(51). Hounsfield skalasında x-ışını atenuasyon değerleri -1000 ve +1000 arasında 2000 birim içerisinde sınıflandırılmıştır. Bu skalaya göre taşıdığı yoğunluk esas alınarak suyun atenuasyon değeri sıfır, kemik gibi çok yoğun oluşumlar için bu değer 1000, hava için -1000 olarak kabul edilmiştir. Yağ dışındaki yumuşak dokular 20-100 HU arasında atenuasyon değerine sahipken, yağ dokusu -60 ile -200 HU, böbrek parankim dokusu 25-50 HU arasında değerler alır (53,54).

2.14.Kontrast Madde Nefropatisinin Proflaksisinde NAC

NAC, L-cystein ve redükte glutatyonun asetillenmiş öncülüdür. Hücre içi sülfhidrid birikimine sebep olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynamaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı olan bileşik, glutatyon prekürsörüdür. Glutatyon stoklarını yeniden doldurmakta, süperoksit-dismutaz aktivitesini arttırmakta, hidroksil radikallerini azaltmakta ve otokatalitik lipid peroksidasyonunu engellemektedir (55,56). Glutatyon serbest oksijen radikallerinin destrüktif etkilerini azaltmaktadır. Başlangıçta ideal bir mukolitik olarak kullanılan bu ajan üzerinde in vivo yapılan çalışmalarda NAC'ın T-lenfosit koloni üretimi ile lenfoproliferasyon regülasyonunu sağladığı, kemotaksis ve oksijen ara ürünlerini azaltarak makrofajlar ve nötrofillerin davranışlarına olumlu etkileri olduğunu bildirir sonuçlar elde edilmiştir. Bu özelliklerini hem içerdiği sülfidril gruplarının oksijen radikalleri ile tepkimeye girme yeteneğine, hem de dolaylı olarak antioksidan sistemleri indükleyici etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Antioksidan ve immünmodülatör özellikleri göz önünde bulundurularak klinik uygulamalarda oksidatif stres, akut respiratuvar distress sendromu, bazı kardiyovasküler hastalık durumlarında ve KM nefropatisinin proflaksisinde kullanılmaktadır. Bu özelliklerine ek olarak antiinflamatuvar özellikleri de vardır ve sitokinlerin salınımını baskılayarak, adhezyon moleküllerinin serbestlenmesini ve nükleer faktör kapa B'yi inhibe etmektedir (57,58). Son çalışmalar vazodilatatör etkileri de olduğunu ortaya koymaktadır. Bu etkilerini nitrik oksit ile birleşerek daha stabil ve guanilat siklazı daha potent olarak aktive eden bir molekül olan S-nitrosithiol oluşturarak yapar (59,60).

NAC hem antioksidan özelliği nedeniyle hemde renal vazodilatatör etkileri nedeniyle KMN gelişimini anlamlı olarak azalttığını destekler gözlemler vardır (61). KM uygulanması sırasında açığa çıkan serbest reaktif oksijen radikalleri doğrudan tübüler toksite ve böbrek medüllasında iskemik etki oluşturur ve buna bağlı olarak ortaya çıkan mediatörler renal vasküler yatakta vazokonstrüksiyona neden olarak KMN patogenezinde rol oynar. Deneysel çalışmalarda NAC'ın KMN'yi önleyebileceği gösterilmiştir(54,59). Tepel ve ark.(62) larının yapmış olduğu prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada koruyucu olarak NAC'ın böbrek fonksiyonlarında azalmayı önlediği gösterilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Düzeni

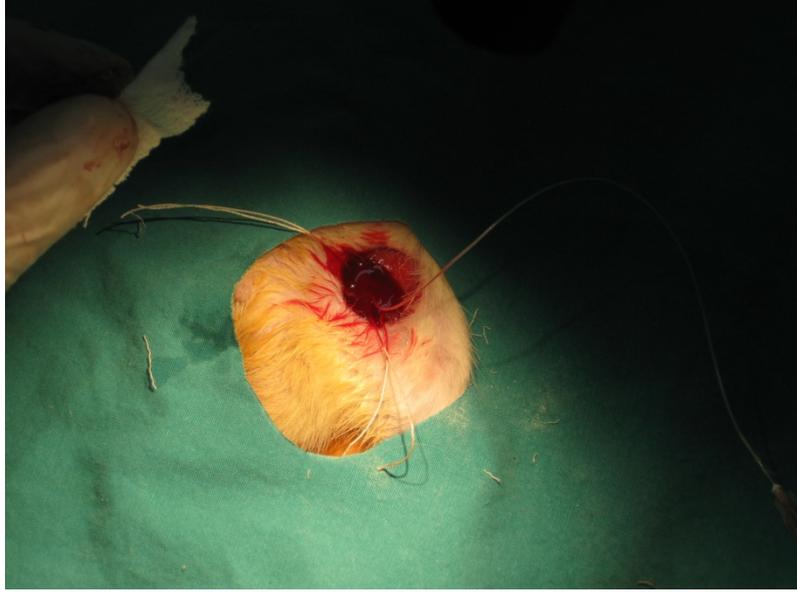
Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (03/09/2009 tarih ve 172 sayılı belge, ek- 1) alındıktan sonra 30 erkek Wistar albino sıçan (ortalama 243 ± 14 gr) çalışmaya dahil edildi. Sıçanlar Grup I (Kontrol), Grup II (Kontrast madde verilecek grup), Grup III (KM+NAC verilecek 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. Sıçanlara verilecek olan farmasotiklerden KM (iomeprol, Iomeron 300, Santa Farma, İtalya) 10 ml/kg'dan i.v tek doz; NAC (Pure NAC, Toprak ilaç) 10 mg/kg i.p ve salin 0. 5 ml i.p olarak 6 şar saat ara ile 5 kez verildi.

1 haftalık adaptasyon sürecinden sonra tüm gruplara 24 saat su kısıtlaması yapıldı. Grup I, Grup II ve Grup III deki sıçanlara su kısıtlamasının 12. saatinden itibaren 6'şar saat ara ile 5 defa intraperitoneal (i.p) olarak 0. 5 ml distile su verildi. Grup III'e ise su kısıtlamasının 12. saatinden itibaren 6 şar saat ara ile 5 kez 10 mg/kg i.p NAC verildi.

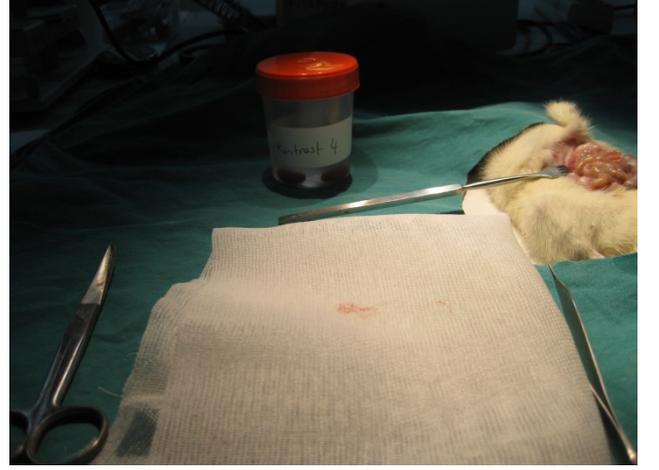
Su kısıtlamasının başlangıcından 24 saat sonra Grup II ve Grup III deki sıçanlara femoral venden damar yolu açılarak 10 ml/kg KM distile su ile %50 dilue edilerek bu yolla verildi (Resim- 2.1).

Süreç içerisinde Grup I'e ait bir denek ve Grup III'e ait iki denek öldü. Çalışmaya geri kalan 37 denekle devam edildi ve değerlendirmeler bu denekler üzerinden yapıldı.

KM verilmesinden 48 saat sonra (deney başlangıcından 72 saat sonra) hayvanlara Ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) 50 mg/kg intramuskuler (i.m) yolla anestezi sağlanarak, laparotomi yapıldı, her iki böbrek alındı ve sıçanlar dekapite edildi (Resim- 2.2a,b).



Resim-2.1: Yerleştirilen femoral katater yoluyla non-iyonik KM'nin verilışı



Resim-2.2 a,b: Böbreklerin sıçanlardan alınışı ve %10'luk formol solüsyonu içerisinde patoloji laboratuvarına transfer edilişı.

3.2.Radyolojik İnceleme

Çekimler ÇKBT (Philips Brilliance 16 slice CT, Holland) cihazı ile sıçanlara KM nin iv enjeksiyonundan 10 dk, 30 dk, 24 saat ve 48 saat sonra olacak şekilde dört kez yapıldı. Bütün incelemeler, 1 mm kesit kalınlığı ve 1 mm masa hareketi, 55 mA, 120 kV, gantri rotasyon süresi 0.5 sn parametreleri kullanılarak gerçekleştirildi. Sıçanlar supin pozisyonunda yatar halde topogram görüntüsü alındıktan sonra, diyafragmadan itibaren tüm abdominal organları içerisine alacak şekilde her rat için 20-25 adet aksiyel kesit alındı. Elde edilen kesitler abdomen penceresinde değerlendirildi. Her sıçanın her iki böbrek korteks parankiminin alt, orta ve üst pollerinden olmak üzere toplam altı farklı bölgeden dansite ölçümü yapıldı ve elde edilen değerlerin ortalaması Ortalama Renal Parankimal Dansite Değeri (ORPDD) olarak kabul edildi.

3.3. Histo-patolojik Değerlendirme

Histopatolojik incelemeler Cumhuriyet Üniversitesi Patoloji AD'de aynı uzman patolog tarafından Grup I, Grup II ve Grup III'e ait spesmenler olmak üzere üç farklı zamanda yapıldı. Böbrek dokusu % 10'luk formalinde fikse edildi. Parafin bloklara gömülen böbrek dokularından 4 µm'lik kesitler alınarak, Hematoksilen&Eozin, Periodic asidschiff (PAS) ve Masson's trichrome ile boyandı. Histopatolojik incelemede; Glomerüller, arteriyoller ve tubulointerstisyel hasar değerlendirilerek, skorlandı.

Skorlama aşağıdaki kriterler esas alınarak yapıldı:

Glomerüller hasar skoru (GHS)

Grade 0: Hasar yok.

Grade 1: Glomerülün 1/3'den daha azında hasar.

Grade 2: Glomerülün 2/3'de hasar.

Grade 3: Glomerüllerün 2/3'den daha fazlasında hasar.

Arteriyoller hasar skoru (AHS)

Grade 0: Hasar yok.

Grade 1: Arteriyol duvarında %50'ye kadar çepeçevre hyalinozis.

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

Grade 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.

Grade 1: Tubulointerstisyel hasar % 10'dan az hasar.

Grade 2 :% 10 – 25

Grade 3 : % 26 – 50

Grade 4 : % 51 – 75

Grade 5: Tubulointerstisyel hasar % 75'den fazla.

3.4.İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 14. 0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) programına girildi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama±standart sapma, ortanca değer, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi (p) 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen denek hayvanlarına ait histopatolojik çalışma verileri (Tablo-4.1) ve verilerin istatistiksel analizi (Tablo-4.2) aşağıda gösterilmiştir.

Grup No:	Denek No:	HİSTOPATOLOJİK BULGULAR													
		Patolojik Hasar Skorları													
		GHS (Grade)				AHS (Grade)				THS (Grade)					
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
GRUP I	1. Denek	X				X					X				
	2. Denek	X				X				X					
	3. Denek	X				X				X					
	4. Denek	X				X				X					
	5. Denek	X				X				X					
	6. Denek	X				X				X					
	7. Denek	X				X					X				
	8. Denek	X				X				X					
	9. Denek	X				X				X					
	Toplam	9	0	0	0	9	0	0	0	7	2	0	0	0	0
GRUP II	1. Denek		X					X						X	
	2. Denek		X				X								X
	3. Denek		X				X							X	
	4. Denek	X					X					X			
	5. Denek		X			X								X	
	6. Denek		X				X							X	
	7. Denek			X			X							X	
	8. Denek		X					X						X	
	9. Denek		X				X						X		
	10. Denek			X				X						X	
Toplam	1	7	2	0	1	6	3	0	0	0	0	2	7	1	
GRUP III	1. Denek	X					X						X		
	2. Denek		X			X							X		
	3. Denek	X					X				X				
	4. Denek	X				X							X		
	5. Denek	X				X							X		
	6. Denek		X				X						X		
	7. Denek		X			X							X		
	8. Denek	X					X				X				
	Toplam	5	3	0	0	4	4	0	0	0	0	2	6	0	0

Tablo-4.1: Deney hayvanlarına ait histopatolojik çalışma verileri

GRUPLAR	GLOMERÜLER HASAR SKORU $\bar{x} \pm S$	TUBULOİNERSTİSYEL HASAR SKORU $\bar{x} \pm S$	ARTERİOLER HASAR SKORU $\bar{x} \pm S$	P
GRUP I	0,00±0,00	0,22±0,44	0,00±0,00	p>0,05
GRUP II	1,10±0,56	3,90±0,56	1,20±0,53	p<0,05
GRUP III	0,37±0,51	2,75±0,46	0,50±0,53	p<0,05

Tablo-4.2: Gruplara ait histopatolojik verilerin istatistiksel analizi

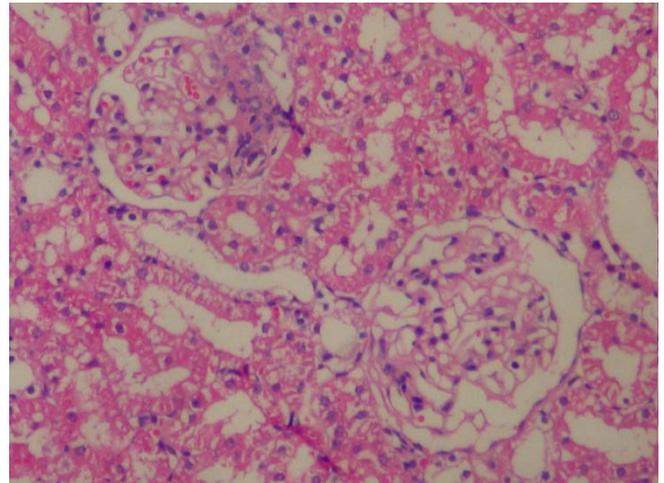
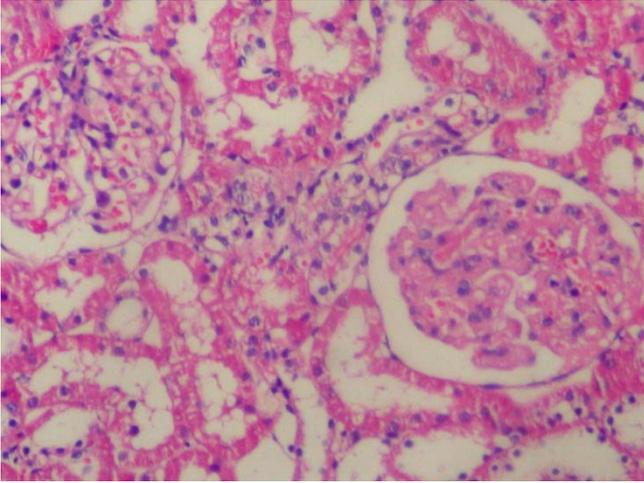
Gruplara ait GHS, THS, AHS değerleri kendi içerisinde karşılaştırıldığında; Grup I e ait değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Grup II ve Grup III e ait değerler kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05).

Gruplara ait GHS, THS, AHS değerlerinin ortalaması birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

Gruplara ait GHS ve AHS değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında Grup I ile Grup II arasında ve Grup II ile Grup III arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05), Grup I ile Grup III arasındaki fark ise istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p>0,05).

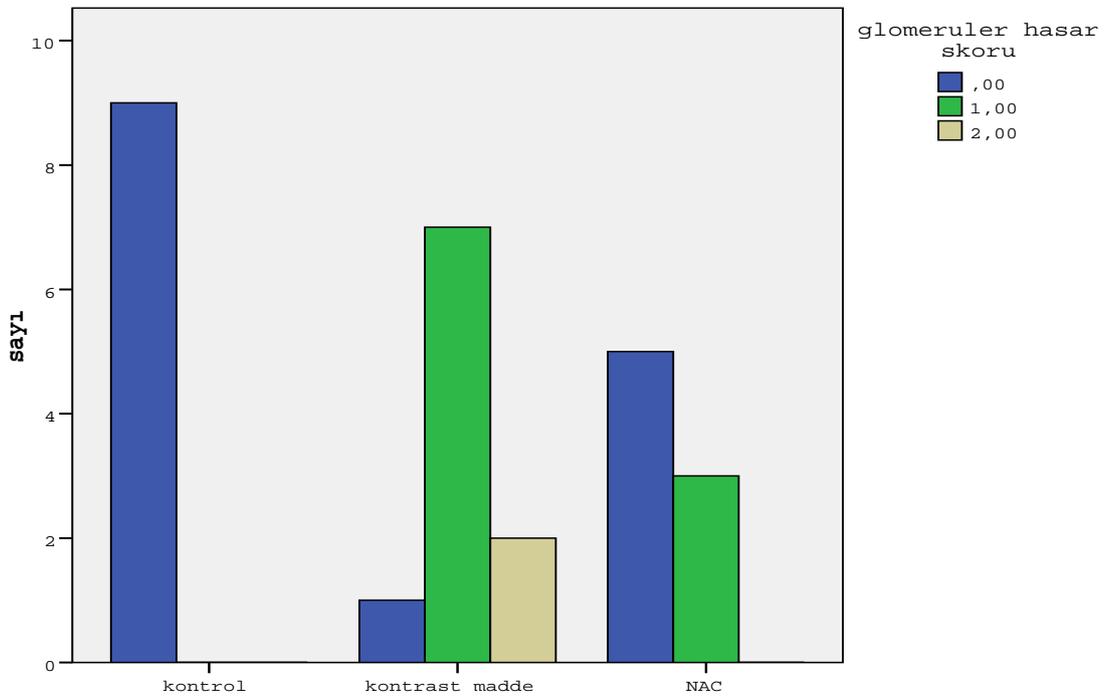
Gruplara ait THS değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında Grup I ile Grup II ve Grup III arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken (p<0,05) Grup II ile Grup III arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Histopatolojik olarak glomerüllerdeki hasar, grade- 0 (hasar yok)'dan glomerülün 2/3'ünden fazlasındaki hasarı gösteren grade- 3 düzeyine kadar olan aralıkta değerlendirildi (Resim- 4. 1, 4. 2).



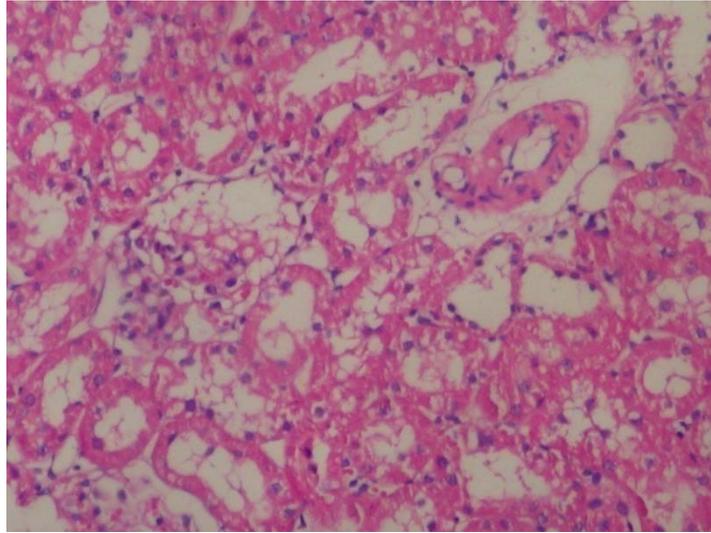
Resim- 4.1: Sağ alttaki glomerülde mesangial matriks artışı (HE,x400)

Resim- 4.2: Sol üstte bulunan glomerülde segmental mesangial matriks ve hücresel artış (HE,x400)

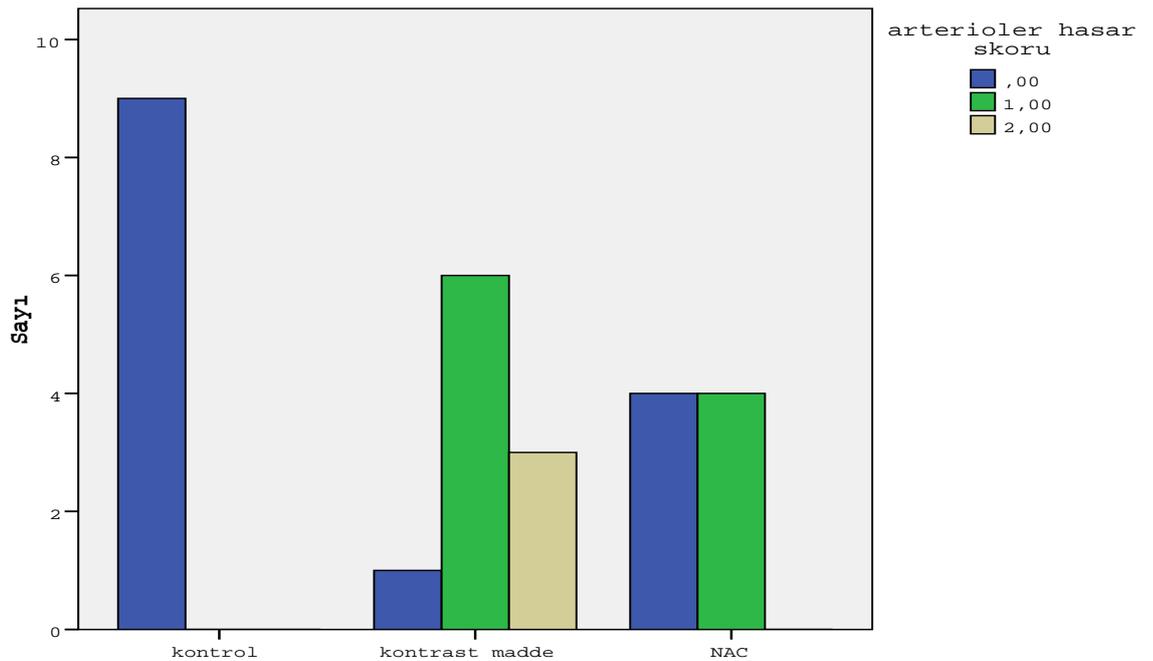


Grafik-4.1: Gruplara ait GHS dağılımı

Arteriyollerin değerlendirildiği histopatolojik çalışmada glomerüllerde elde edilen sonuçlara yakın veriler ortaya ıktı. İncelemede arteriyollerde gözlenen hyelinoz ve damar lümeninde daralma gibi histopatolojik değişiklikler sadece KM verilen grupta daha yüksek seviyede idi (Resim- 4.3).

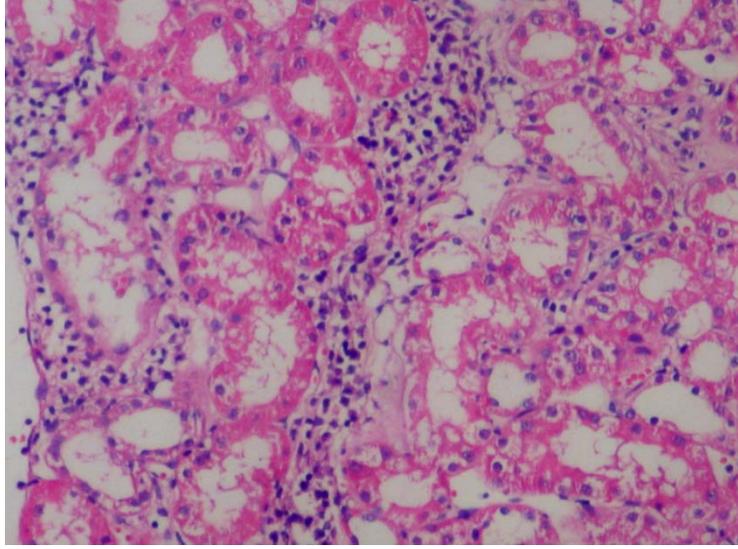


Resim- 4.3: Sağ üst köşede bulunan damar duvarında hyalinizasyon (HE,x400)

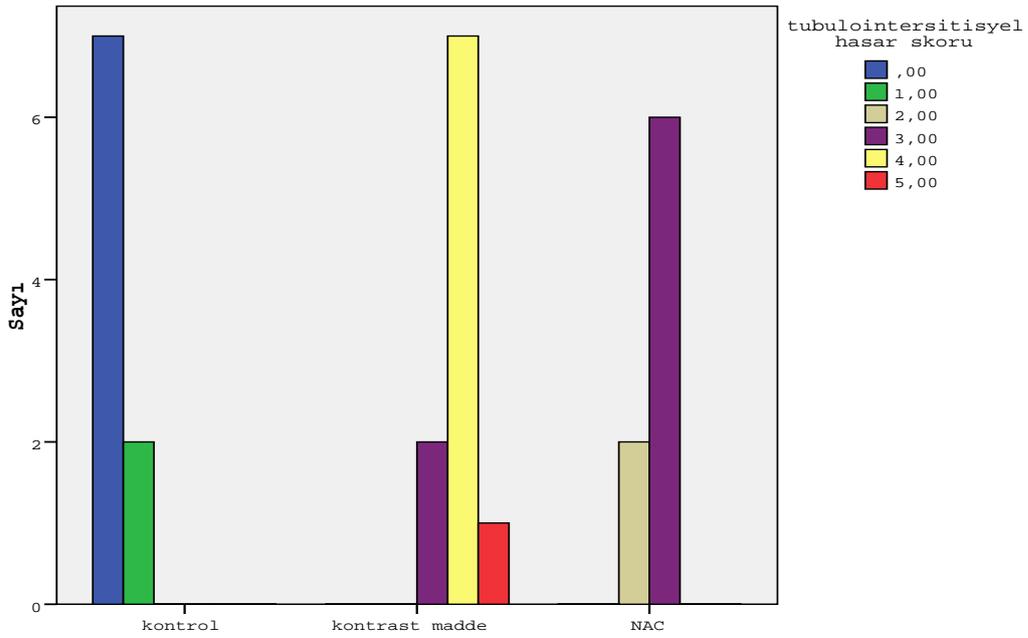


Grafik-4.2: Gruplara ait AHS dağılımı

İnterstisyel inflamasyon, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, bazal membran kalınlaşması, dilatasyon, deskuamasyon, hidropik dejenerasyon, tübüler nekrozis gibi tubulointerstisyel hasar KM verilen sıçanların böbreğinde belirgin olarak artmıştı (Resim-4.4).



Resim-4.4: Tubullerde hidropik dejenerasyon ve interstisyel fibrozis, mononükleer İnflamasyon (HE,x400)



Grafik-4.3: Gruplara ait THS dağılımı

Çalışmaya dahil edilen denek hayvanlarına ait radyolojik çalışma verileri (Tablo-4.3) ve verilerin istatistiksel analizi (Tablo-4.4) aşağıda gösterilmiştir.

Grup No:	Denek No:	RADYOLOJİK BULGULAR				
		Ortalama Renal Parankim Dansitesi (HU)*				
		10.dk	20.dk	30.dk	24.saat	48.saat
GRUP I	1. Denek	28	30	29	31	28
	2. Denek	27	29	26	28	29
	3. Denek	30	27	28	27	30
	4. Denek	26	32	31	30	30
	5. Denek	32	30	35	29	28
	6. Denek	28	26	27	26	29
	7. Denek	30	29	28	29	30
	8. Denek	27	28	32	30	29
	9. Denek	31	29	27	28	28
GRUP II	1. Denek	357	308	209	87	56
	2. Denek	348	289	211	84	57
	3. Denek	351	295	229	89	61
	4. Denek	344	301	210	88	59
	5. Denek	355	294	217	93	57
	6. Denek	356	287	221	82	54
	7. Denek	355	295	220	81	60
	8. Denek	350	289	213	85	63
	9. Denek	360	291	211	91	57
	10. Denek	345	302	214	90	61
GRUP III	1. Denek	349	303	212	70	40
	2. Denek	350	297	207	72	41
	3. Denek	353	284	199	74	45
	4. Denek	356	292	220	76	47
	5. Denek	342	301	204	75	48
	6. Denek	347	309	209	73	46
	7. Denek	349	285	213	76	45
	8. Denek	359	287	217	74	42

Tablo--4.3: Çalışmaya dahil edilen deney hayvanlarına ait farklı zamanlarda elde edilen ortalama renal parankimal dansite değerlerine ait veriler.

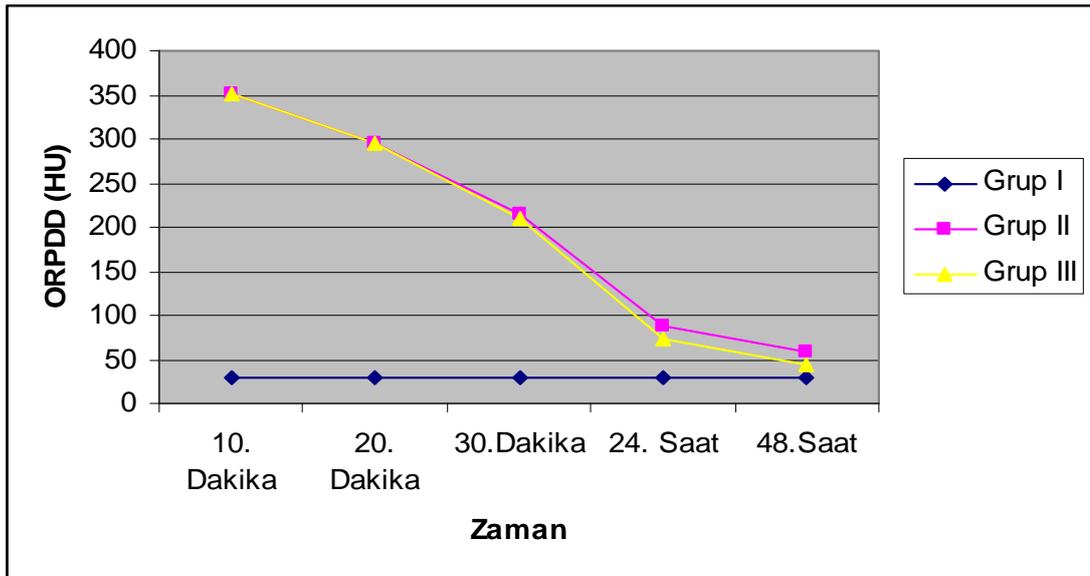
*Hounsfield unit

	GRUP I $\bar{x} \pm S$	GRUP II $\bar{x} \pm S$	GRUP III $\bar{x} \pm S$	SONUÇ
10. Dakika	28,77 \pm 2,04	352,10 \pm 5,34	350,62 \pm 5,31	p<0,05
20. Dakika	28,88 \pm 1,76	295,10 \pm 6,72	294,75 \pm 9,20	p<0,05
30.Dakika	29,22 \pm 2,90	215,50 \pm 6,29	210,12 \pm 6,85	p<0,05
24. Saat	28,66 \pm 1,58	87,00 \pm 3,94	73,75 \pm 2,05	p<0,05
48.Saat	29,00 \pm 0,86	58,50 \pm 2,75	44,25 \pm 2,91	p<0,05

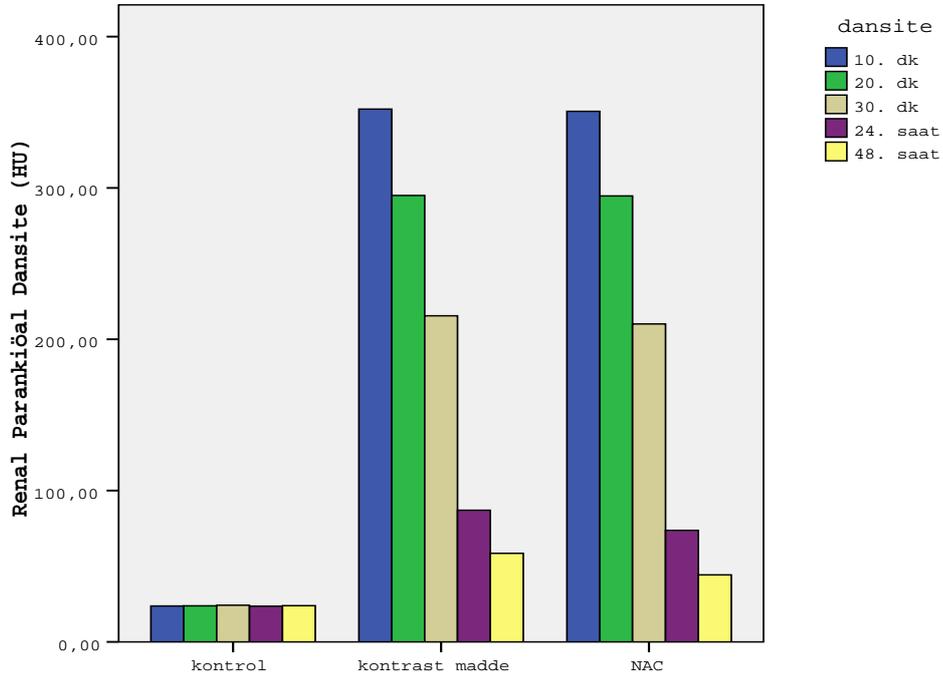
Tablo-4.4: Gruplara ait farklı zamanlarda elde edilen ORPDD'ler ve verilerin istatistiksel analizi.

10., 20. ve 30. dakikalarda gruplara ait renal ORPDD'ler karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemlidir (p<0,05). Gruplara ait ORPDD ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında Grup I ile Grup II, Grup I ile Grup III arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunurken (p<0,05) Grup II ile Grup III arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

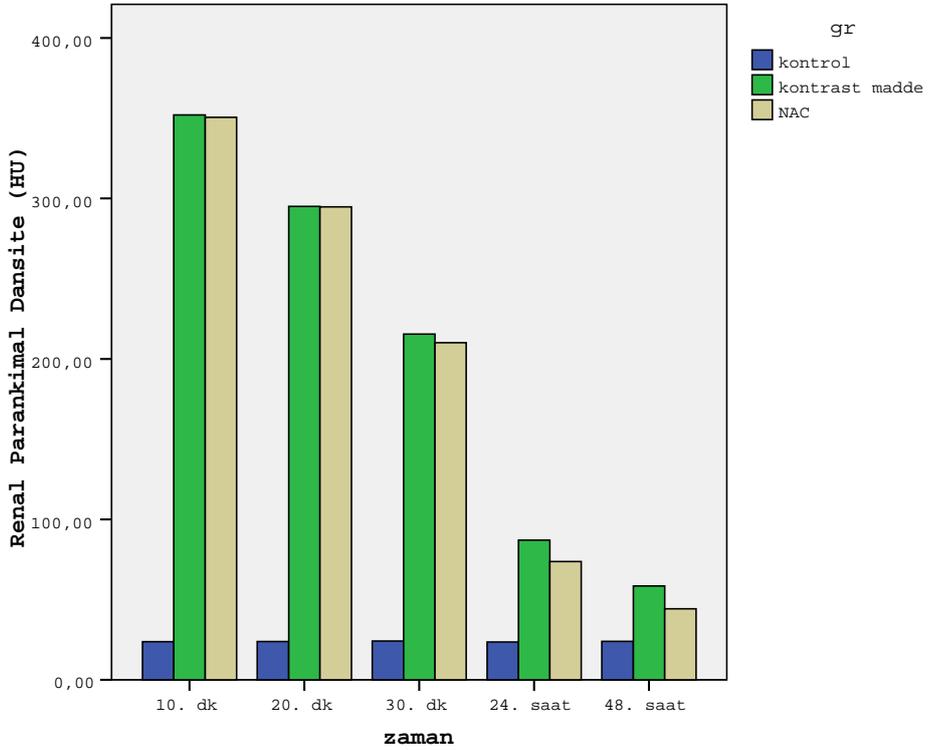
24. ve 48. saatlerde gruplara ait ORPDD'ler karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05). Gruplara ORPDD'ler ait ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında Grup I ile Grup II, Grup I ile Grup III ve Grup II ile Grup III arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).



Grafik4.4: Gruplara ait ORPDD' lerinin zaman içerisinde değişimi



Grafik-4.5: Gruplara ait ORPDD'ler



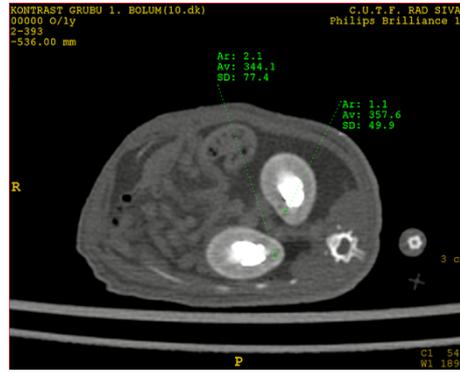
Grafik-4.6: Her grup için farklı zamanlardaki ORPDD'ler

Aşağıda deney hayvanlarına ait iv KM enjeksiyonundan 10, 20 ve 30 dk. Sonra elde edilen böbrek düzeyinden geçen aksiyal düzlemde dinamik BT görüntüleri verilmektedir (Resim- 4.5 a-c; 4.6a-c; 4.7a-c). Kesitlerde kontrol grubuna ait deneklerde dinamik çekimlerde benzer sonuçlar saptanmaktadır. Grup II ve Grup III'e ait deneklerde ORPDD dinamik çekimlerde zamanla azalmakla birlikte eş zamanda alınan kesitlerde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemektedir ($p>0,05$).

Resim- 4. 5: iv KM enjeksiyonundan 10 dk sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II, c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.



Resim-4.5a



b



c

Resim- 4.6: iv KM enjeksiyonundan 20 dk sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II, c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.



Resim-4.6a



b



c

Resim-4.7: iv KM enjeksiyonundan 30 dk sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II, c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.



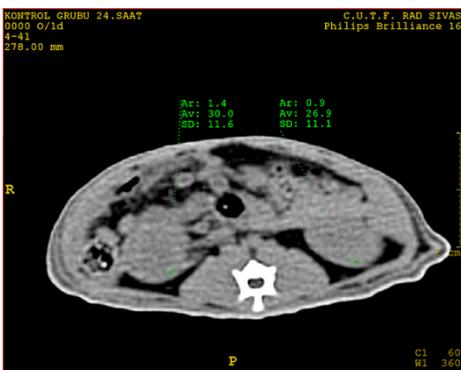
Resim-4.7a

b

c

Deney hayvanlarına ait iv KM enjeksiyonundan 24 ve 48 saat sonra elde edilen kesitlerde (Resim- 4.8a-c; 4.9a-c) kontrol grubundaki ratlarda önceki çekimlerde elde edilenlere yakın değerler saptanmıştır. Grup II ve Grup III’de ise ORPDD değeri zamanla azalmakla birlikte 24. ve 48. saatte yapılan çalışmalarda Grup III deki azalmanın Grup II dekine göre daha fazla olduğu ve eş zamanlı çekimlerde iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$)

Resim- 4.8: iv KM enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II, c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.



Resim-4.8a

b

c

Resim-4.9: iv KM enjeksiyonundan 48 saat sonra elde edilen a)Grup I, b)Grup II , c)Grup III deki deneklere ait böbrek seviyelerinden geçen aksiyal BT radyogramlar.



Resim-4.9a



b



c

5.TARTIŞMA

Radyolojik incelemelerde kullanılan KM'ye bağlı olarak en önemli renal komplikasyon KMN'dir. Ülkemizde herhangi bir kayıt bulunmamasına karşın, ABD'de cerrahi ve hipotansiyondan sonra ABY'nin 3. en sık sebebi olarak gösterilmektedir. Ayrıca hastanede yatış süresini uzatır ve uzun dönemde mortalite oranlarında artışa yol açar. 16248 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada KMN gelişen hastalarda mortalite oranları gelişmeyen hastalardan 5 kat daha yüksek bulunmuştur(3-5).

KMN'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogeneizde etkili en önemli mekanizmalar tübülotoksik etkiler, renal hemodinamik etkiler ve renal vazokonstrüktif etkilerdir (63,64).

Yapılan invitro çalışmalar ve hayvan deneyleri göstermiştir ki; KM uygulanmasından sonra kısa süreli intrarenal vazodilatasyon fazı izlenir. Bu fazı takiben, uzun süren patolojik vazokonstriksiyon fazı izlenir. Bu dönemde renal intravasküler direnç artar, renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır (23,24).

İyotlu KM'ler tümüyle glomerüler filtrasyona uğrar ve tübüllere geçerler. Renal tübülüsler içerisinde bulunan suyun %99'unun geri emilmesi sonucu tübülüslerdeki KM konsantrasyonu belirgin olarak artar ve ozmotik diürez oluşur. Ozmotik diürez kanlanması zaten az olan medüller bölgede metabolizmanın ve oksijen ihtiyacının artmasına yol açarak medüller iskemiye katkıda bulunur. Ayrıca hem yüksek ozmolar hem de düşük ozmolar KM'ler ratlarda medüller damarlarda eritrosit aglütinasyonunu indükleyerek renal medüller hipoksiye katkıda bulunurlar (57).

Rat deneyleri; KM'lerin henle kulpunun çıkan kısmında (burası metabolik olarak oldukça aktiftir) nekroz oluşumunu indüklediğini de göstermiştir (58). KM'lerin kullanımı sonucunda renal dokunun yüksek ozmolar yüke maruz kalması ile oluşan ve proksimal tübüler hücrelerde nekrozla seyreden ozmotik nefrozda bir başka patofizyolojik süreç olarak karşımıza çıkmaktadır (59).

KM kullanımı sonrasında ortaya çıkan hemodinamik değişiklikleri göstermek için insanlar üzerinde birçok çalışma yapılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Weisberg ve ark. (65) yaptıkları bir çalışmada; KM kullanımı sonrasında termodülasyon kateter ile renal venöz kan akımı ölçümlerinde anlamlı değişiklikler saptamamışlardır. Farklı araş-

tırmacılar çalışmalarında paraamino-hippurat klirensi ölçümleriyle farklı bulgular elde etmişlerdir (66,67). Ancak Neumayer ve ark.(68) çalışmalarında hastaların %75'inin eş zamanlı olarak kalsiyum antagonistleri kullanmasının KMN için koruyucu etki gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca bazı hastalarda KM kullanımını öncesi değerler ile karşılaştırıldığında renal kan akımında azalma olduğu görülmektedir.

Son zamanlarda, KMN ile bağlantısı olduğu düşünülen oksidatif dengedeki bozulmanın ve renal vazokonstrüksiyonun böbrek hasarındaki yeri ile alakalı birçok çalışma yapılmaktadır. Bununla birlikte antioksidan ve vazodilatatör ajanların koruyucu etkilerini araştıran çok sayıda makale literatüre girmiştir. Bu ajanlardan en iyi bilineni NAC olup, araştırmacıların çoğunluğu eğer hidrasyon dışında bir koruyucu yaklaşım uygulanacaksa, bunun NAC olabileceğini belirtmektedirler (59). NAC dışında melatonin, askorbik asit gibi antioksidan ajanların da deneysel ve klinik çalışmalarda KMN' ye karşı etkinliği araştırılmaktadır (69).

Birçok çalışmada NAC'ın antioksidan ve renal vasküler dilatasyon etkisi üzerinde durulmuştur. Ancak bu teoriler henüz tam olarak ispatlanamamıştır. Bununla birlikte NAC ile ilgili olarak KMN'nin proflaksisi ve tedavisi konusunda çalışmalar devam etmektedir (57).

NAC'ın hayvan deneylerinde böbrekte iskemi ve nefrotoksinlerin yaptığı hasarları hafiflettiği gösterilmiştir. Muhtemel mekanizmalar arasında antioksidasyon (ya direkt bir serbest oksijen radikali indirgeyicisi olarak ya da indirekt olarak glutatyon üretimi aracılığı ile) ve serbest oksijen radikallerinin üretimi aracılığı ile apoptotik hücre ölümünün önlenmesi ve vazodilatasyon yer almaktadır (11,60).

Kuvvetli bir antioksidan olan NAC'ın KM'nin kullanılması gereken kronik renal yetmezlikli hastalarda akut renal disfonksiyonu önleyebileceğini bildirmişlerdir. Çeşitli serbest oksijen radikallerini temizleme ve KM'ye bağlı renal vazokonstrüksiyonu önleme kabiliyeti NAC'ın bilinen özelliklerindedir. NAC'ın profilaktik etkisi üzerine birçok çalışma çelişkili sonuçlarla yayımlanmıştır (62,66,67).

Tepel ve ark. (70) yaptığı başka bir çalışmada; 83 KBY tanısı almış hastaya non-iyonik KM verilmiş hastalara kontrastlı BT çekilmiş. Ve NAC verilen grupta % 2 oranında; NAC verilmeyen grupta ise % 21 oranında ($p<0,05$) KMN geliştiği görülmüştür. Ve

NAC'ın yüksek riskli hastalarda KM nefropati sıklığını belirgin olarak azalttığını belirtmişlerdir.

Briguori ve ark.(11) yaptığı çalışmanın sonucu KM dozunun 140 ml den daha az olması durumunda NAC'ın KMN'ye karşı koruyucu etki yapabildiği şeklinde olmuştur.

110 hasta üzerinde yapılmış bir diğer çalışmada bazal serum kreatinin değerleri >1.2 mg/dl olan ve koroner anjiyografi yapılan hastalara hidrasyonla beraber NAC verilmiştir. Ve profilaktik NAC uygulanmasının kreatinin değeri > 2 mg/dl olan hasta grubunda en fazla korumayı sağladığı ifade edilmiştir (71).

Kronik böbrek yetmezliğinde 8 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında hidrasyona ek olarak girişimden 1 gün önce ve girişim gününde 400–600 mg NAC'ın 2x1 dozunda verilmesinin; tek başına hidrasyon profilaksisine göre KMN gelişim sıklığını % 56 oranında azalttığı gösterilmiştir (72).

KBY olan hastalarda KM uygulanmasından önce bir gruba 2 defa 1200 mg dozunda NAC verilirken; diğer gruba ise 2 defa 600 mg dozunda NAC verilmiştir. Sonuçta 2 defa 1200 mg dozunda NAC verilen grupta KMN gelişim riskinin daha fazla azaldığı gösterilmiştir (73).

Bir diğer çalışmada ise NAC 500 cc izotonik içinde 150 mg/kg dozunda ve KM uygulanmasından 30 dakika önce başlanarak verilmesi ve işlemden sonraki 4 saat boyunca ise 50 mg/kg dozda verilmeye devam edilmesi ile yine KMN sıklığında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (74).

Boccolandro ve ark. (75) yaptığı çalışmada; KBY tanısı olan 73 hastaya işlem öncesi hidrasyon ile birlikte 1200 mgr; işlem sonrasında 1200 mgr / gün dozda birgün oral NAC vermişlerdir. Yine KBY tanısı olan 106 kişilik hastaya ise sadece hidrasyon yapmışlardır. NAC ve hidrasyonun beraber uygulandığı hasta grubunda % 12 oranında; sadece hidrasyon uygulanan grupta ise % 13 oranında KMN geliştiğini saptamışlardır. Bu sonucu ise NAC'ın hidrasyona göre KMN'yi önlemede üstün olmadığı şeklinde yorumlamışlardır.

Birçok diğer çalışmada ise NAC'ın profilaktik bir değeri olduğu gösterilememiştir (59,60,61). Durham ve ark.(76) KBY olan ve tanısız kardiyak kateterizasyona, perkütan koroner girişime ya da her ikisine birden giren 79 hastayı araştırmışlardır. Hastalar oral NAC ya da plasebo almak üzere randomize edilmişlerdir. Bütün hastalara

kateterizasyondan 12 saat önce ve sonra % 0.45 salin ile hidrasyon yapılmıştır. İki grup arasında KMN insidansı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (NAC alan grupta % 26.3 ve kontrol grubunda % 22).

Solomon ve ark.(77) kardiyak anjiyografiye giren KBY olan hastaları randomize etmişlerdir, hastalar ya sadece salin, ya salin ve NAC ya da salin ve furosemid almışlardır. Nefropati gelişme oranları sadece salin alan hastalarda % 28, salin ve mannitol alan hastalarda % 11 ve salin ve furosemid alan hastalarda % 40 bulunmuştur.

Trivedi ve ark.(78) ise kardiyak anjiyografiye giren hastaları prospektif olarak randomize etmiştir, hastalar kateterizasyondan 12 saat önce ve sonrasında ya sadece i.v salin almışlar ya da sadece oral NAC almışlardır. KMN gelişme oranı sadece i.v salin alan grupta % 13.6 iken sadece oral NAC alan hastalarda % 3.7 bulunmuştur.

Fakat PREPARED (Preparation for Angiography in Renal Dysfunction) çalışması ise koroner anjiyografi yapılan hastalardan KBY olanlarda, kateterizasyondan önce poliklinik koşullarında hidrasyon yapılması ve beraberinde kısa dönem oral NAC uygulanmasının işlemden bir gece önce yapılan i.v. hidrasyona denk olduğunu göstermiştir(79).

Mueller ve ark.(80) koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda NAC (n=685) ve izotonik (%0.9) salin (n=698) kullanımını karşılaştırmışlardır. Her iki gruba da 2000 mL i.v sıvı verilmiştir. KM indüklediği nefropati insidansı NAC alan grupta (% 0. 7) izotonik alan gruba (% 2) göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,05).

NAC'ın i.v bolus ve takiben 48 saatlik oral tedavisi ve 12 saatlik salin hidrasyon tedavisi, işlem sonrası sadece 12 saatlik salin hidrasyonu protokolüyle karşılaştırıldığında KM'ye bağlı nefropati oranlarını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca KM'ye bağlı nefropatinin önlenmesinde yüksek doz NAC'ın standart doza göre daha yararlı olduğu iddia edilmektedir. Bu da doz bağımlı etkiyi göstermektedir (61).

Bahsedilen birçok deneysel ve klinik çalışma KMN nin önlenmesinde, özellikle de yüksek riskli olan azotemisi mevcut hastalarda, KM verilmeden önce ve sonrasında NAC kullanımının KMN'yi önlemede izotonik kullanımından daha etkin olduğunu göstermektedir (61, 77, 80).

NAC'ın profilaktik etkinliği üzerine çok sayıda metaanaliz çalışması yapılmıştır (81-85). İki yeni çalışma, daha fazla miktarda KM kullanıldığında daha fazla NAC dozunun gerekebileceği hipotezini desteklemektedir (11,86). KM ye bağlı renal disfonk-

siyonun önlenmesi için hızlı protokol (RAPPID) çalışmasında, elektif koroner girişim yapılan hafif-orta KBY olan hastalara KM (KM miktarı >200ml) verilmeden önce 150 mg/kg dozunda i.v NAC ve takip eden 4 saatlik periyotta 50 mg/kg dozunda NAC verildi. 70kg ağırlığında bir hastada 14g'lık kümülatif NAC dozuna tekabül eder ki bu da Tepel ve ark.(70) çalışmasında kullanılandan (2,4 g) önemli derecede yüksektir. RAPPID çalışması göstermiştir ki NAC verilen hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında KMN insidansı önemli derecede düşüktür (% 5'e % 21, p<0,05) (4).

KBY olan hastaları içeren başka bir çalışmada (87) KM verilmesinden önce ve sonrasında oral olarak günde iki defa verilen standart (600 mg) veya yüksek doz (1200 mg) NAC'ın sonuçları karşılaştırılmaktadır. KM'ye bağlı nefropati oranları yüksek doz alan hastalarda daha azdı (% 4'e % 11). Fazla miktarda KM (>140 ml) alan hastalarda yüksek doz NAC'ın yararı daha fazlaydı. Bu çalışmada, KM'ye bağlı nefropati insidansı, kümülatif 6000 mg doz alanlarda kümülatif 3000 mg doz ile tedavi edilenlere göre önemli derecede düşüktür.

KMN oranları hem bazal değerlerde renal fonksiyon bozulması hem de daha deprese sol ventrikül fonksiyonu varlığıyla bağımsız olarak ilişkilidir. Renal ve kardiyak bozulmanın bu tip hastalarda KM'ye bağlı nefropati riskini büyük ölçüde artırabileceğini gösterir. Renal fonksiyonda gözlenen akut kötüleşmenin KM toksisitesi ve akut iskemik yaralanmanın birleşik etkisi sonucu olabilir. NAC'ın koruyucu ve doza bağımlı etkisi normal ve bazal değere göre renal fonksiyonu bozulmuşlarda hem de ventriküler fonksiyonu hafif ve şiddetli şekilde azalmışlarda incelendi. Bu, NAC'ın sadece direkt KM'ye bağlı nefrotoksisiteyi önlemekten başka daha geniş böbrek koruyucu etki gösterdiğini işaret etmektedir (88).

KM kullanılarak yapılmış prospektif bir çalışmada KBY olan 83 hasta (ortalama serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl) ,ya NAC (600 mg p.o. günde iki defa, işlemden önceki gün ve işlem günü) ve intravenöz salin (%0.45 izotonik 1 ml/kg/saat hızla işlemden 12 saat önce başlayarak ve işlemden 12 saat sonrasına kadar) ya da plasebo ve salin kullanmak üzere randomize edilmişlerdir. Non-iyonik düşük ozmolaliteli KM verilmesinden 48 saat sonra NAC grubunda serum kreatinin değerinde ≥ 0.5 mg/dl artış görülme sıklığı çok daha az olarak saptanmıştır (% 21 e karşı %2) (87). Fakat bazı çalışmalar bu gözlemlerin aksini ispatlamışlardır (89,90).

NAC'ın etkisinin doz bağılı olduğunu gösteren birtakım kanıtlar da mevcuttur (57,59). Briguori ve ark.(32) bazal kreatinin değeri ≥ 1.5 mg/dl olan ve koroner girişim için başvurmuş, non-iyonik düşük ozmolaliteli KM uygulanmasından önce ve sonrasında, standart dozda (600 mg oral günde iki defa) veya çift doz (1200 mg/dl günde iki defa) almak üzere randomize edilmiş 223 hastalık bir prospektif çalışma yapmışlardır. Standart doz alan grupta 109 hastada 12 sinde ve çift doz alan grupta 114 hastada 4 tanesinde KMN gelişmiştir ($p>0,05$).

Marenzi G ve ark.(88) yaptıkları çalışmada NAC'ın BT çekilen hastalarda KM'ye bağılı nefropati şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Etkisinin doza bağımlı olduğu ve hastane sonuçlarını da önemli derecede iyileştirdiği görülmüştür.

NAC ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için ve oral verilmesi çeşitli sorunlara sahip olduğu için, Baker ve ark.(86) NAC'ın i.v. kullanımını araştırmışlardır. NAC i.v olarak 150 mg/kg dozunda 500 mL normal salin içerisinde 30 dakikada verilecek şekilde hemen KM uygulanması öncesinde ve sonrasında verilmiştir. KMN, NAC alan grupta % 5 sadece salin alan grupta ise % 21 ortaya çıkmıştır ($p<0,05$).

Nallamothe ve ark.(85) 2195 hastayı kapsayan 20 çalışmanın metaanalizini yapmışlardır ve NAC alan hastalarda KMN relatif riskini 0.73 olarak hesaplamışlardır ($p<0,05$).

Pannu ve ark.(83) 1776 hastayı içeren 15 çalışmadan başka bir metaanaliz çalışması yapmışlar ve relatif riski 0.65 hesaplamışlardır. Her iki araştırmacı grubu da bireysel çalışmaların tasarımı ve sonuçları hakkında belirgin heterojenite gösterdiğine dikkat çekmişlerdir ve kesin bilgi veren çalışmalar ihtiyacı olduğunu işaret etmişlerdir. Çalışmalarda farklılık gösteren birkaç değişken bazal renal yetersizlik düzeyi, DM hasta yüzdesi, kullanılan KM'nin tipi ve miktarı, NAC uygulanmasının miktarı ve zamanlaması ve hidrasyon miktarıdır (91).

NAC güvenilir, kullanımı kolay ve ucuz olsa da, KM'ye bağılı nefropatinin önlenmesindeki değeri halen tartışmalıdır (92).

Yeniçeri ve ark.(69) Ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, KM hasarına karşı antioksidan ve renal vazodilatör bir ajan olan NAC'ın böbrekte koruyucu etkisinin araştırmışlardır. NAC verilenlerde renal interstisyumda sınırlı sayıda lenfosit bulunmakla birlikte glomerüller infiltrasyon, vasküler patoloji, tübüler hasar (ödem, vakuolizasyon,

nekroz), tubuloreksis, rejeneratif atipi gibi değişikliklerin daha az gözlendiği tespit etmişlerdir.

Benzer şekilde bizim yaptığımız çalışmada da sadece KM verilen grupta glomerüller, arteriyoler ve tubulo-interstisyel hasarlar oluştuğunu tespit ettik. KM ile birlikte verilen NAC'ın sıçanlarda bu hasarları glomerüller ve arteriyoler seviyelerde anlamlı düzeyde engellediğini saptadık ($p < 0.05$). Tubulointerstisyel alanda gözlenen hasar KM ile birlikte NAC verilen sıçanlarda sadece KM verilenlere kıyasla daha düşük seviyelerde idi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Bilindiği üzere KM'nin böbreklerde oluşturduğu hasar serbest radikaller ve renal vasküler yataktaki vazokonstriktif etki aracılığı ile meydana gelmektedir. Bu noktada renal vasküler yatak ile ilgili iki önemli sonuç ortaya çıkmaktadır. Birincisi direkt vazokonstriktif etki, ikincisi ise serbest radikaller aracılığı çalışmanın histopatolojik kısmında da belirtilen arteriyolar sistemdeki toksik etkileridir.

Renal vasküler yatak üzerine negatif etki gösteren bu iki durum KM'nin ıtırhında gecikmeye yol açıp böbrek dokusunun KM'ye daha uzun süre maruz kalmasına neden olarak renal parankimde meydana gelen patolojik sürece katkıda bulunmaktadır. Bu durum KM'nin böbrek dokusunda oluşturduğu patofizyolojik değişiklikler ile kendisini böbrek parankiminde daha uzun süre tuttuğu bir kısır döngü olarak tanımlanabilir (11)

KM'nin iv uygulandıktan sonra KM böbreklere ulaşmakta böbreklerde nefrogram ve ıtırh fazlarını geçirerek üriner yolla atılmaktadır. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi KM renal parankimi ne kadar çabuk terk ederse böbrek dokusu KM ye o kadar az maruz kalmış olup KMN gelişme riski azalacaktır. Dolayısıyla böbrek parankim normal dansitesine ne kadar çabuk ulaşırorsa KMN riski o kadar az, ne kadar geç ulaşırorsa KMN riski o kadar fazla olacaktır(31).

Bu noktada KMN'nin varlığını ve süreç içinde gelişme olasılığını ve NAC'ın KMN'yi önlemedeki etkinliğini test edebilecek herhangi bir radyolojik tetkik varlığı tartışılmaktadır. Bilindiği üzere BT teknolojisindeki gelişmelerle doku düzeyinde istenilen bölgenin yoğunluğu HU cinsinden yüksek bir duyarlılık ile ölçülebilmektedir. İv KM enjeksiyonundan sonra farklı zamanlardaki renal parankim dansite değerleri, BT aracılığı ile elde edilen kesitlerde ölçülerek renal parankim dansite değeri eğrisi elde edilebilir. Bu yöntem ile KM enjeksiyonundan sonra süreç içerisinde KMN gelişme olasılığı, KMN

kliniğinin ortaya çıkıp çıkmayacağı ve çalışmamızın ana hedefi olan NAC'ın böbrek dokusundaki etki mekanizmaları üzerinden KM ıtrahını hızlandırarak KMN riskini azaltıp azaltmadığının değerlendirilebileceğine inanmaktayız. Bu çalışmanın radyolojik kısmında iv KM enjeksiyonundan sonra 10. dk., 20. dk., 30. dk, 24 ve 48. saatlerde Grup I, Grup II ve Grup III deki sıçanların böbrek seviyelerinden geçen BT görüntüleri alınmış ve her sıçanın iki böbreğinden ortalama renal parankim dansite değerleri ölçülmüştür.

Bu konuda literatürde herhangi bir yayına rastlanmamış olup çalışmamızda gruplar arasında 10., 20. ve 30. dk. larda renal parankimden ölçülen ORPDD'leri arasında belirgin farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bunun sebebinin ilk 30 dakika içerisinde böbrekte henüz renal fonksiyonda belirgin bozulmaya neden olacak düzeyde nefropati gelişmediğinden NAC'ın etkinliğinin henüz ortaya çıkmamış olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz (37). Bununla birlikte 24. ve 48. saatlerde grupların ölçülen renal parankim dansite değerleri karşılaştırıldığında değerlerin Grup III de Grup II ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır($p<0.05$). Bunun klinik anlamı KM enjeksiyonundan sonra böbreklerde KMN oluşturmaya yönelik patofizyolojik mekanizmaların başlamasıyla birlikte NAC daha belirgin olarak etki göstermeye başlamaktadır. Böylece doku düzeyinde baskın olan KMN oluşumu yönündeki teraziye dengeleyerek KM'nin toksik etkilerini azaltıp böbrekten ıtrahını hızlandırarak KMN riskini azaltmaktadır (32).

Elde edilen histopatolojik ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde; Grup II'deki deneklere ait GSH, ASH ve TSH değerlerinin ortalaması Grup III'dekilerden yüksektir, benzer şekilde Grup II'deki deneklere ait 24. ve 48. saatlerdeki ORPDD'lerde Grup III'dekilerden yüksek bulunmuştur. Böylelikle KM kullanımı sonrası ilk 48 saatte parankim dansitesinin yüksek seyretmesinin nefropati gelişme riski açısından bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz .

NAC'ın KMN'ye karşı profilaktik uygulanması ile ilgili olarak daha önce yapılan çalışmaların genel olarak ortaya koydukları sonuç; NAC'ın KMN'e karşı koruyucu etkiler yaptığı yönündedir.

Bizim yaptığımız bu çalışma da önceki birçok çalışmaya benzer şekilde NAC'ın KMN' ye karşı koruyucu etkisi olduğunu desteklemektedir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. KMN KM kullanımının sıkça gözlenen bir komplikasyonudur ve önlenmesi için farklı yöntemler önerilmektedir.
2. i.v KM uygulanması sıçan böbreğinde glomerüler, arteriolar ve tubulointerstisyel seviyelerde hasar meydana getirmektedir.
3. KMN oluşumunda temel mekanizmalar oksidatif stres artışı ve intrarenal vazokonstrüksiyondur.
4. NAC oluşan bu oksidatif stresi ve intrarenal vazokonstrüksiyonu engelleyerek histolojik hasarı engelleyici rol oynamaktadır.
5. Bu sonuç radyolojik ve renal histopatolojik bulgular ile desteklenmiştir.
6. BT'nin KMN'yi erkenden tesbit etme, tedaviye başlama ve takibinde kullanılabileceği önerisinde bulunabilir. Ancak bunun için daha geniş insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.
7. Yaptığımız bu deneysel çalışma neticisinde, elde edilen verilerin klinik çalışmalar ile de desteklenmesi gereklidir.
8. Deneysel olarak ulaştığımız olumlu sonuçlara, klinik olarak da ulaşılabilirse KMN'ye karşı NAC alternatif bir koruyucu ajan olarak klinik kullanıma kazandırılabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Elvira V. Lang, Contrast Media: Basics, Reactions and Management—An Interactive Program. *Am. J. Roentgenol.*,180: 92, Jan 2003.
2. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol.*76(908):513- 8,2003.
3. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast- induced nephropathy. *Medical Clinics of North America*;68(2):351- 71,1984.
4. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail*, 639- 46,1996.
5. Mehran R, Aymong E, Dangas G et al. A risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;41-47.
6. Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*; 188: 171- 8,1993.
7. MCCullough PA, Wolyn R, Rocher LL. et. al. Acute renal failure alter coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 103:368-75,1997.
8. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radio*1 9: 1602 – 13, 1999.
9. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vase Endovasc Surg* 25: 296-304,2003.
10. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 275:1489- 941, 996.
11. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 45: 493- 503,2003.
12. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency alter cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med*; 150: 1237- 42, 1995.
13. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KL et al. Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *J Am Coli Cardiol* 1999; 33: 403- 11.

14. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11:177- 82, 2000.
15. Kramer BK, Kammerl M, Schweda F, Schreiber M. A primer in ast induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2830 -4, 1999.
16. Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA* 289: 606 -8, 2003
17. Porter GA. Contrast- associated nephropaty. *Am J Cardiol*; 64(9): 22E - 2E, 1989.
18. Rihal CS, Textor Sc, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acut renal failure after percutaneous intervention. *Circulation*;105(19): 2259- 64, 2002.
19. Kataberg RW. Urography into the 21 st century: new contrast m edia, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology*; 204(2): 297- 312, 1997.
20. Hill JA, Lampert CR, Pepine CJ, Radiographic contrast agants. In: Pepine CJ, HillJA, Lambert CR. *Diagnostis and Therapeutic Cardiac catherization*. (2 Ed) Balmitore, Williams and Wilkins;192- 205, 1994.
21. Salem DN, Findlay SR, Isner JM, et al. Comparqsjon of Histamine release effect of ionik and nonionik radiografik contrast madia. *Am J Med*; 80 (3): 382- 4,1986.
22. Schwap S, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: A ramdomized study of the nephrotoxicity of ionic versus nonionic contrast following cardiak catherization. *N Engl J Med*; 320(3):149 -53,1998.
23. Davidson CJ, Mark DB Pieper KS, et al. Thrombotik and cardiovasculer complications related to nonionik contrast media during cardiac catherization: analysis of 8517 patients. *Am J Cardiol*; 65(22): 1481- 4,1990.
24. MCCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure alter coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*; 103:368- 75,1997.
25. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, et al. Are screening serum creatinine levels necessary pirior to outpatient CT examination? *Radiology*; 216(2): 481- 4,2000.
26. AS Levey, J Coresh, E Balk, AT Kausz. Kidney Disease Outcomes Quality Initiavate. K DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*; 39(2): S17- 31,2002.
27. Moore RD. Steinberg EP Powe NR, et al. Nephrotoxicity of high- osmolarity vs low – osmolarity contrast media: randomizid clinical trial. *Radiology*; 182(3):649- 55,1992.

28. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int*; 41(5):1274- 9,1992.
29. Runnick MR, Halpern EF, Goldfarb S, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int*;47(1): 25- 61,1995.
30. Barrett BJ, Carlisle EJ, Meta analysis of the relative nephrotoxicity of high and low - osmolarity iodinated contrast media. *Radiology*; 188(1): 171 -8,1993.
31. Mason RA, Arbeit LA, Giron F, Renal dysfunction after arteriography. *JAMA*; 253(7):1001- 4,1985.
32. Briguori C, Manganelli f, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol*;40(2): 298- 303,2002.
33. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent CIN in patients with renal disease. *Am J Med*; 86(6): 6490- 2,1989.
34. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ, Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinic risk model. *Am J Roentgenol*;141(5):1027- 33,1983.
35. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol*; 34(11): 685 -91,1999.
36. Baliga R, Ueda N, Walker Pd, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis*; 29(3):465- 77,1997.
37. Safirstein R, Andrade L, Viera JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents - a new use for an old drug. *N Engl J Med*; 343(3): 210- 212,2000.
38. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. *Semin Nephrol* 1997; 17(1): 15-26.
39. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effects of radiocontrast agents: study in man of four used preparations. *Ann Intern Med*;74(6): 845- 52,1971.
40. Deray G, Martinez F, Cacoub P, et al. A role of adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast media induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol*; 10(4):316-2,1990.
41. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, et al. Radiocontrast induced endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol*;3(1):58- 65,1992.
42. Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A- 1 and A- 2 receptor agonist on intrarenal blood flow. *Am J Physiol*; 256(6): F802- 6,1993.
43. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med*; 110(4): 406- 11,1987.

44. Bakris GI, Burnett JC Jr. A role of calcium in radiocontrast induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int*; 27(2): 465- 8,1985.
45. Smith MW, Ambudkar IS, Phelps PC, et al. MgCL₂ – induced changes in cytosolic Ca²⁺ of cultured rabbit renal tubular cells. *Biochim Biophys Acta*; 931(2): 130- 40,1987.
46. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, et al. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidney. *J Clin Invest*; 88(2): 390- 5,1991.
47. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest*; (3): 1069-75,1994.
48. Jabs K, Zeidel ML, Silva P. PGE₂ inhibits Na⁺-K⁺ ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol*; 257(3): F 424- 30,1989.
49. Lear S, Silvia P, Kelly VE, Epstein FH. PG inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol*; 258(5): F1372- 8,1990.
50. Berns AS. CIN. *Kidney Int*; 36(4):730- 40,1989.
51. Katada K. Half-second, half millimeter real time multislice helical CT: CT diagnosis using Aquillon. *Medical Review* 68: 1- 8.
52. Grenier PA, Aubry C, Fetita C, et al. New frontiers in CT imaging of airway disease. *Eur Radiol*;12:1022- 1044,2002.
53. Saito Y. Multislice CT scanner. *Medical Review*;66: 1- 8, 1999.
54. Hu H, Heis BD, Foley WD, et al. Four multidetector-row helical CT: image quality and volume coverage speed. *Radiology*;215: 55- 62, 2000.
55. Yogesh T. Effect of N-acetylcysteine on myocardial infarct size following ischemia and reperfusion in dogs. *Indian J Physiol Pharmacol.* 42: 50- 6, 1998.
56. Vecchiorelli A, Dotterini M, Pietrella D. COPD in patient N-acetylcysteine with macrophage activation. *Chest.*;105:806- 11, 1994.
57. Tsuji F, Miyake Y, Aono H, et al. Effects of bucillamine and N-acetylcysteine on cytokine production and collagen-induced arthritis. *Clin Exp Immunol.* Jan;115(1):26- 31,1999.
58. Verhasselt V, Vanden Berghe W, Vanderheyde N. N-acetylcysteine inhibits primary human T cell responses at the dendritic cell level: association with NF-κB inhibition. *J Immunol.*;162(5): 2569- 74,1999.

59. Jones AL, Haynes W, MacGilchrist AJ, Webb DJ, Hayes PC. N-acetylcysteine (NAC) is a potent peripheral vasodilator. *Gut*;35(5): 10-10, 1994.
60. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, et al. Effects of Nacetylcysteine on regional blood flow during endotoxic shock. *Eur Surg Res*; 27(5): 292- 300,1995.
61. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol.*;17(2):80- 4,2005.
62. Tepel M, Zidev W. Acetylcysteine for radiocontrast nephropathy. *Curr opin Crit Care*; 7(6):390- 2,2001.
63. Alexander R, Margulis, Ronald L Eisenberg. *Gastrointestinal Radiology from the Time of Walter B. Cannon the 21st Century. Radiology.*;178:297-302,1991.
64. Roberts JP, Roberts JD, Skinner C et al. Extracellular fluid deficit following operation and its correction with Ringer's lactate. *Ann Surg.*; 202: 1-8,1985.
65. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans. *Ren Fail.*;15:61-68,1993.
66. Zerefos, N. Kyriazis, J. Digenis, G. Transient Renal Ischemia Following Urography with Meglumine-Diatrizoat (abst.) *Kidney Int.*;31, 378,1987.
67. Russo, D. Testa, A. Della Volpe, L. Sansone, G. Randomized Prospective Study on Renal Effects of Two Different Contrast Media in Humans: Protective Role of a Calcium Channel Blocker. *Nephron.*;55, 254–257,1990.
68. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.*;4:1030-1036,1989.
69. Yeniçeri Y. et al. Effects of N-acetylcysteine on radiocontrast nephropathy in rats. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*; 40: 63-69,2006.
70. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.*;343:180-184,2000.
71. Bettman M.A. Contrast Medium-induced nephropathy: Critical review of the exiting clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant.*; 20: 12-17,2005.
72. Thomsen H.S, Morcos S.K: Radiographic Contrast Media. *BJU International.*; 86: 1-10,2000.

73. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev*;3:114-27,1998.
74. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, et al. Improvement in renal function with N-acetylcysteine. *Lancet*;353:294-5,1999.
75. Bocolandro H, Bruce L. Ionic and Nonionic Iodinated Contrast Media: Evolution and Strategies for Use. *AJR.*; 155:225-233,1990.
76. Durham JD, Caputo C, Dokko Jet al. A randomized controlled trial of N - acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.*;62:2202-2207,2002.
77. 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.*; 68; 2256-2263,2005.
78. Trivedi M, Lancelot E, Pines E, Corot C. Prophylaxis of Iodinated Contrast Media-Induced Nephropaty. *Investigative Radiology.*: 39 (3); 155-169,2004.
79. Taylor AI, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest*; 114:1570-1574,1998.
80. Mueller C, Buerkle G. Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch Intern Med*; 162:329-336,2002.
81. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Lancet*;362: 598-603,2003.
82. Alonso A, Lau J, Jaber BL et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis*; 43: 1-9,2004.
83. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N - acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int*; 65: 1366-1374,2004.
84. Isenberg DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol*; 92: 1454-1458,2003.
85. Nallamotheu B, Shojania KG, Saint S et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med*; 117: 938-947,2004.

86. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol*; 41: 2114-2118, 2003.
87. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J*;25: 206-211, 2004.
88. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*;354:27773-27782,2006.
89. Persson P.B, Patzak A. Renal Haemodynamic alterations in contrast medium induced nephropathy and the benefit of hydration. *Nephrol Dial Transplant.*; 20: 12-15,2005.
90. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Cathet Cardiovasc Interv*;57: 279-283,2002.
91. Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv*;58: 336-341,2003.
92. Hall KA, Wong RW, Hunter GC et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res*; 53: 317-320,1992.
93. Raij L, Azar S, Keane W. Mesangial immune injury. Hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int.*: 26;137-140,1984.
94. 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.*; 1013-1019,1999.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Mehmet Fatih İNCİ 11 Mayıs 1981 tarihinde Gaziantep Nizip ilçesinde doğmuş olup, Nizip Cumhuriyet İlköğretim okulu, Nizip H.Ç. Anadolu Lisesi ve Gaziantep V.D. Fen Lisesinde ilk ve orta öğretimini tamamladı. 1999'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde başlamış olduğu tıp eğitimini 2005'te bitirmiş olup aynı yıl Cumhuriyet Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Radyoloji eğitimine başlayıp 2010 yılında tamamlamıştır. Asistanlık süresi içerisinde 4 ay süre ile Londra St. Thomas Hospital ve Cambridge University Medical School'da Girişimsel Radyoloji alanında çalışmalarda bulundu. Türk Radyoloji Derneği, Türk Tıbbi Ultrasonografi Derneği ve Avrupa Girişimsel Radyoloji derneği üyesidir. Evlidir, iyi düzeyde İngilizce bilmektedir.