



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİNİN
ÖNLENMESİNDE TADALAFİLİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Kerem ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2012

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL KONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİNİN
ÖNLENMESİNDE TADALAFİLİN ETKİNLİĞİ

Dr. Kerem ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Köksal Ceyhan

TOKAT

2012

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji anabilim dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum tez hocam Dr. Köksal Ceyhan'a, değerli hocalarım Dr. Orhan Önalın, Dr. Fatih Koç, Dr. Ataç Çelik, Dr. Hasan Kadı ve Dr. Fatih Altunkaş'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım Dr. Metin Karayakalı başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tezim sırasında çalışmalarına destek olan Biyokimya bölümü öğretim görevlisi Dr. Erkan Söğüt, Patoloji bölümü öğretim görevlisi Dr.R. Doğan Köseoğlu ve Deneysel hayvanları laboratuvar sorumlusu Dr. Tamer Yener başta olmak üzere ilgili birimlerin tüm çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım ve tezim sırasında sabırla beni destekleyen eşime ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem ve babam başta olmak üzere tüm aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Kerem Özbek

ÖZET

Kontrast ilişkili nefropati akut böbrek yetersizliğinin en sık sebeplerinden biridir. Kontrasta bağlı direk toksik etki, reaktif oksijen ürünlerinin sebep olduğu iskemik zedelenme, artmış perivasküler hidrostatik basınç, yüksek viskozite, endotelin, nitrik oksit, adenzin gibi vazoaaktif maddelerin aktivitesinde oluşan değişiklikler patogeneizde önemli rol oynar. Tadalafil, nitrik oksiti yıkan fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek etki eder. Nitrik oksit vazodilatasyon yaparak renal ve medüller kan akımını artırır, mitokondriyal solunumu düzenler, serbest oksijen radikallerinin temizlenmesine aracılık eder. Bu nedenle nitrik oksit düzeylerini artıran ilaçların kontrasta bağlı nefropatini gelişimini azaltması beklenir. Çalışmamızda tadalafilin kontrasta bağlı nefropati gelişimini azaltacağı hipotezini test etmeyi amaçladık.

Çalışmaya her grupta 8 adet olmak üzere toplam 24 adet dişi wistar-albino sıçan alındı. 48 saat dehidratasyonu takiben ilk gruba kontrast madde (diatrozoate 6ml/kg), ikinci gruba kontrast madde ile birlikte tadalafil (10 ml/kg) verildi, son grup ise kontrol grubu olarak alındı. İşlemden 48 saat sonra kan ve doku örnekleri alındı.

Serum sistatin C, kreatinin ve BUN değerleri kontrast ile birlikte tadalafil verilen grupta kontrast verilen gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük izlendi. Serum ve doku MDA düzeyleri benzer şekilde kontrast ile birlikte tadalafil verilen grupta kontrast grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.

Bu çalışmanın sonunda Tadalafilin kontrasta bağlı nefropati gelişimini azalttığı akut böbrek hasarının erken belirteçlerinden biri olan Sistatin C ve klinik uygulamada sık kullanılan BUN ve kreatinin değerleri kullanılarak gösterildi. Tadalafilin, antioksidan etkisi serum ve doku MDA düzeylerindeki azalma ile gösterildi. Çalışmanın sonunda nefrotoksisiteye bağlı histopatolojik değişiklikler izlenmemesi, kontrast madde verildikten 48 saat sonra gibi erken bir sürede dokuların alınmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Kontrast ilişkili nefropati, Kontrast madde, Nitrik oksit, Tadalafil, Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, Sistatin C, Kreatinin

Destekleyen kurumlar: GOÜ-BAP 2011/66

ABSTRACT

Contrast induced nephropathy is one of the most common cause of acute renal failure. Direct toxic effect of contrast media, ischemic damage caused by reactive oxygen species, increased perivascular hydrostatic pressure, high viscosity, changes in the activity of vasoactive substances such as endothelin, nitric oxide, adenosine play important role in the pathogenesis. Tadalafil has an effect inhibiting the phosphodiesterase enzyme which destroys the nitric oxide. Nitric oxide making the renal vasodilation, increases renal medullary blood flow, regulates mitochondrial respiration, mediates the removal of free oxygen radicals. Drugs that increase levels of nitric oxide are expected to reduce the development of contrast nephropathy due to contrast media. In this study we aimed to test the hypothesis that tadalafil will reduce the development of contrast nephropathy due to contrast toxicity.

A total of twenty-four female Wistar-albino rats, eight for each group were included in the study. After forty-eight hours of dehydration contrast media (Diatrozoate 6ml/kg) was given to the first group, contrast media with tadalafil (10 ml/ kg) was given to a second group, third group served as a control group. Blood and tissue samples were taken 48 hours after this procedure.

Serum cystatin C, creatinine and BUN values were significantly lower in the contrast with tadalafil group, in respect to the group only contrast. Serum and tissue MDA levels were found significantly lower in the contrast with tadalafil group than in the only contrast group.

In conclusion, using with cystatin C one of the early markers of acute kidney injury and BUN, creatinine which are commonly used in clinical practice is demonstrated to tadalafil decrease the development of nephropathy due to contrast. Antioxidant effect of tadalafil was shown through the decrease serum and tissue MDA levels. Histopathologically no difference was observed and this result thought to be due to tissues having been taken in a short period of time such as 48 hours after contrast media.

Keywords: Contrast-induced nephropathy, Contrast media, Nitric oxide, Tadalafil Phosphodiesterase-5 inhibitors, Cystatin C, Creatinine

Supported by GOÜ-BAP 2011/66

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kontrast İlişkili Nefropati.....	3
2.1.1 Tanım ve İnsidans.....	3
2.1.2 Prognoz.....	4
2.2 Kontrast İlişkili Nefropati Patofizyolojisi.....	5
2.2.1 Giriş.....	5
2.2.2 Renal İskemi.....	5
2.2.3 Serbest Oksijen Radikalleri.....	6
2.2.4 Endotelin.....	7
2.2.5 Nitrik Oksit ve Prostaglandinler.....	8
2.3 Kontrast İlişkili Nefropati Gelişimi İçin Risk Faktörleri.....	9
2.3.1 Yaş.....	11
2.3.2 Renal Yetersizlik.....	11
2.3.3 Diyabetes mellitus.....	11
2.3.4 Kalp yetersizliği ve/veya Hemodinamik bozukluk.....	12
2.3.5 Böbrek Nakli.....	13
2.3.6 Kontrast madde miktarı.....	13
2.3.7 Nefrotoksik ilaç kullanımı.....	13
2.3.8 Anemi.....	14
2.3.9 Kontrast maddenin biyokimyasal özellikleri.....	15
2.4 Kontrast İlişkili Nefropatiyi Önlemeye Yönelik Tedaviler.....	18
2.4.1 Hidrasyon.....	18
2.4.2 N-Asetil Sistein.....	20
2.4.3 Bikarbonat.....	21

2.4.4 Teofilin	22
2.4.5 Diğer İlaçlar.....	22
2.4.6 Hemofiltrasyon.....	24
2.5 Tadalafil ve Etkileri.....	25
2.6 Sistatin C ve Akut Böbrek Hasarı	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Deney Hayvanları.....	33
3.2 Çalışma Planı.....	33
3.3 Örneklerin Toplanması.....	34
3.4 Biyokimyasal İncelemeler.....	34
3.5 Histopatolojik Değerlendirme	35
3.6 İstatiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR	36
4.1 Ağırlıklar	36
4.2 Biyokimyasal sonuçlar	37
4.3 Histopatolojik değerlendirme.....	42
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR

ABY	Akut böbrek yetersizliği
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ANP	Atriyal natriüretik peptit
ARB	Anjiotensin reseptör blokleri
Ca ⁺²	Kalsiyum
FAD	Flavin adenin dinükleotid
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FMN	Flavin mono nükleotid
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GMP	Guanozin monofosfat
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HE	Hematoksilen-Eozin
KİN	Kontrast ilişkili nefropati
KKB	Kalsiyum kanal reseptör blokerleri
MDA	Malondialdehit
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NAC	N-asetil sistein
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojenaz
NGAL	Neutrofil jelatinaz ilişkili Lipocalin
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
NSAİD	Non steroid antiinflamatuvar ilaç
NYHA	New York Heart Association
O ₂ -	Süperoksit

OH-	Hidroksil radikal
PD-5	Fosfodiesteraz -5
PKG	Perkütan koroner girişim
SOR	Serbest Oksijen Radikali
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü- α

TABLÖLAR

Tablo 1 Kontrast İlişkili Nefropati Gelişimi İçin Risk Faktörleri	10
Tablo 2 Mehran Risk skörlama Sistemi	11
Tablo 3 Kontrast maddeler ve özellikleri	18
Tablo 4 Fosfodiesteraz Enzim Formlarının Dokulara Göre Dağılımı	29
Tablo 5 Deney Hayvanlarının Ortalama Ağıröıkları.....	37
Tablo 6 Bütün grupların, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonlarına ait değerler	39

ŞEKİLLER

Şekil 1 Renal mikrovasküler tonusun serbest oksijen radikalleri ile düzenlenmesi.....	8
Şekil 2 Kontrast ilişkili Nefropati Patogenezi.....	9
Şekil 3 Kontrast maddelerin organik yapısı	17
Şekil 4 Tadalafilin molekül yapısı	26
Şekil 5 Nitrik Oksit sentezi	27
Şekil 6 Sistatin C'nin moleküler yapısı.....	31
Şekil 7 Grupların serum sistatin C değerleri	38
Şekil 8 Grupların serum kreatinin değerleri	40
Şekil 9 Doku MDA düzeyleri.....	41
Şekil 10 Serum MDA düzeyleri	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kontrast madde kullanılarak yapılan görüntüleme ve girişimsel amaçlı işlemler giderek artmaktadır. Kontrast madde kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan akut böbrek yetersizliği tablosu kontrast ilişkili nefropati (KİN) olarak bilinmektedir. KİN hastanede yatan hastalar içinde akut böbrek hasarının en sık nedenlerinden birisidir (1). Hastaların yaklaşık yarısında KİN, kardiyak tanısız veya girişimsel işlemler sonrasında meydana gelmektedir (2). Genel olarak invaziv kardiyak işlemler sonrası %3-4 oranında KİN gelişmektedir (3, 4). Kontrast ilişkili nefropati gelişen bireylerde miyokard infarktüsü, inme, yeniden revaskülarizasyon ihtiyacı ve mortalite riskinde belirgin bir artış olmakta ve hastane yatış süreleri uzamaktadır (5). KİN, kontrast ajan maruziyetini takip eden 24-48 saat içerisinde meydana gelir. KİN gelişen hastalarda kreatinin seviyeleri tipik olarak 3-5. günlerde pik yapar ve işlemi takip eden 1-3 hafta içerisinde normal veya bazal düzeylere düşer. KİN için en sık kullanılan tanım kontrast madde maruziyeti sonrası kreatinin değerlerinin bazal değerlere göre %25-50 ve/veya mutlak kreatinin değerlerinde >0.5 mg/dl artış olması olarak tanımlanmaktadır (6). Kullanılan diğer bir tanımlamada ise KİN, serum kreatinin değerlerinin kontrast maruziyeti sonrası iki kat artması veya diyalize ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmıştır (7). Kontrast maddelerin renal tübül hücreleri üzerine olan doğrudan toksik etkisi ve renal medullar hipoksi KİN patogenezinin sorumlu tutulan mekanizmaların başında gelmektedir (8, 9). Deneysel çalışmalar, kontrasta bağlı renal tübüllerdeki doğrudan toksik hasarın ve reaktif oksijen ürünlerinin aracılılık ettiği iskemik zedelenmenin KİN patogenezinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (9). Artmış perivasküler hidrostatik basınç, yüksek viskozite, endotelin, nitrik oksit (NO), adenozin gibi vazoaktif maddelerin aktivitesinde meydana gelen değişiklikler oksijen ihtiyacının yüksek olduğu dış medullar bölgeye kan akımının azalmasına yol açar (8-10). Kontrast madde verilmesi sonrası akut safhada renal kan akımındaki geçici yükselmeyi kısa süre sonra kan akımında %10-25 oranında azalma takip eder (11). Deneysel KİN modellerinde kontrast madde verilmesi medullar kan akımını azaltmasına rağmen iskemiye neden olmamış, ancak endojen vazodilatatörler olan nitrik oksit ve prostoglandinler bloke edilmesi ile birlikte kontrast madde verilmesi medüller

iskemiye ve akut tübüler nekroza neden olmuştur (12-16). Nitrik oksit vazodilatasyon yaparak renal ve renal medüller bölge kan akımını artırır, mitokondriyal solunumu düzenler, serbest oksijen radikallerinin temizlenmesine aracılık eder, tubuler sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesine aracılık eder (17, 18). NO, nitrik oksit sentazın (NOS) etkisiyle L-argininden sentezlenir. NO sentezi için moleküler oksijen, NADPH, FAD, FMN, Tetrahydrobiopterin, Ca⁺², hem kompleksi ve tiyol gibi çeşitli faktörlere ihtiyaç vardır. L-argininden NO sentezini katalizleyen NOS'un endotelial NOS, nöronal NOS ve indkленebilir NOS olmak üzere üç izoformu tanımlanmıştır. NO guanilat siklaz enzimini aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini artırır. Nitrik oksit'in birçok etkisine cGMP aracılık eder. Hücrelerde cGMP düzeylerini belirleyen diğер bir faktör bu molekülü yıkan fosfodiesteraz enziminin aktivitesidir. Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri cGMP düzeylerini artırarak bu molekülün aracılık ettiği etkileri potansiyelize ederler. Tadalafil erektil disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almış, oral olarak kullanılan uzun etkili bir fosfodiesteraz-5 (PD-5) enzim inhibitörüdür (19). Fosfodiesteraz enziminin farklı dokularda aktif olan en az 11 adet formu bulunmaktadır (20, 21). Tadalafil aynı zamanda böbrek dokusu başta olmak üzere, iskelet kası, prostat, karaciğер, testis ve hipofiz bezinde daha aktif olarak bulunan fosfodiesteraz-11 enziminin, bilinen en güçlü inhibitörüdür (20).

KİN patogenezinde NO/cGMP aksı üzerinden gerçekleşen etkilerin koruyucu bir rolü varsa, Nitrik oksit düzeylerini artıran ilaçların KİN gelişim riskini düşürmesi beklenir. Biz de bu çalışmada "oral Tadalafil KİN riskini azaltır" hipotezini test etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kontrast İlişkili Nefropati

2.1.1 Tanım ve İnsidans

Günümüzde kontrast madde kullanılarak yapılan görüntüleme ve girişimsel amaçlı işlemler giderek artmaktadır. Bu işlemler sonrasında iyatrojenik olarak kontrast madde kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan akut böbrek hasarı kontrast ilişkili nefropati (KİN) olarak bilinmektedir. KİN hastanede yatan hastalar içinde akut böbrek hasarının en sık nedenlerinden biridir. Hipotansiyon ve cerrahi nedenli nefropatiden sonra, en sık hastane kaynaklı böbrek yetmezliği nedenidir ve olguların %11' inden sorumludur (1, 22, 23). KİN, kontrast ajan maruziyetini takip eden 24-48 saat içerisinde meydana gelir. Bu hastalarda kreatinin seviyeleri tipik olarak 3-5. günlerde en yüksek seviyeye çıkar ve takip eden 1-3 hafta içerisinde normal düzeye veya bazal düzeylere düşer (24). Günümüzde en sık kullanılan KİN tanımı kontrast maruziyeti sonrası kreatinin değerlerinin bazal değerlere göre %25-50 ve/veya mutlak kreatinin değerlerinde >0.5 mg/dl artış olması olarak tanımlanmaktadır (6). Diğer bir tanımlamada ise KİN, serum kreatinin değerlerinin kontrast maruziyeti sonrası iki kat artması veya işlem sonrası diyaliz ihtiyacı duyulması olarak tanımlanmıştır (7). Yapılan çalışmalarda nefropati tanımlanmasındaki ve hasta popülasyonundaki farklılıklar nedeniyle KİN insidansı %0 ile %23 gibi oldukça değişkenlik göstermektedir (3, 6, 7, 25). Hemodializ ihtiyacı gerektiren KİN gelişme olasılığı ise %1'den düşüktür (25). Bu insidans, kardiyovasküler patolojisi olan hasta alt gruplarında bakıldığında daha yüksek olmaktadır (26). Mayo klinik verilerine göre perkütan koroner girişim (PKG) yapılanlarda KİN insidansı %3.3 olarak bulunmuş iken, McCullough ve arkadaşları tarafından yapılan 1826 PKG yapılan hastayı içeren başka bir çalışmada ise insidans %14.5 olarak saptanmıştır (3, 25). Sırasıyla her iki çalışmada da hemodiyaliz ihtiyacı %0.7 ve %0.3 olarak saptanmıştır. Günümüzde geçerli olan KİN tanımı temel alındığında, KİN tüm popülasyondaki insidansı %1.2-1.6 olarak bildirilmiştir (27, 28). Beklenen yaşam süresinin uzaması, risk faktörlerinin görülme sıklığında artış olması, kontrast ilişkili görüntüleme ve

girişimsel uygulamaların artışına bağlı olarak KİN görülme sıklığının gelecekte artış göstermesi beklenmektedir.

2.1.2 Prognoz

Kontrast ilişkili nefropati hastanede yatan hastalar içerisinde akut böbrek yetersizliğinin (ABY) en sık sebeplerinden biridir. KİN gelişimi artmış ölüm, hastanede yatış süresinde uzama ve maliyet artışı ile ilişkilidir. Hastanede yatan hastalar içinde kontrasta bağlı girişimler sonrasında %12-14 oranında akut böbrek yetersizliği görülür (25, 29). Levy ve arkadaşları geriye dönük bir arşiv çalışmasında kreatinin değerlerindeki küçük artışların bile glomerüler filtrasyon hızını (GFR) anlamlı şekilde azalttığını ve bu azalmanın artmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (30). Daha önce böbrek yetersizliği olanlarda veya KİN sonrası diyaliz ihtiyacı gereken hastalarda prognoz daha kötüdür (31). Kontrast sonrası ABY gelişen ve ABY sonrası diyaliz yapılması gereken hastalarda yaklaşık olarak %36 oranında hastane içi mortalite görülmüştür (25).

2.2 Kontrast İlişkili Nefropati Patofizyolojisi

2.2.1 Giriş

İnsanlarda KİN fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve birçok farklı mekanizmanın birlikte etkili olduğu düşünülmektedir (32). Yapılan çalışmalarda kontrast maddelerin renal tübüler hücreler üzerine olan doğrudan toksik etkisi ve sistemik geçici hipoksemi, artmış kan viskozitesi, oksijen hemoglobin ayrılma eğrisinin sola kayması sonucunda ortaya çıkan intra renal hipoksi ve renal medüller hasar KİN oluşmasında suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalardır (9). Deneysel çalışmalar patogenezin, renal tübüllerde toksik hasarlanma ve reaktif oksijen ürünlerinin aracılık ettiği iskemik zedelenmenin bir kombinasyonu olduğunu desteklemektedir (33, 34). Artmış perivasküler hidrostatik basınç, yüksek viskozite ya da endotelin, nitrik oksit, adozin gibi vazoaaktif maddelerdeki değişiklikler oksijen ihtiyacının yüksek olduğu medüller bölgeye kan akımının azalmasına yol açabilir (8, 9).

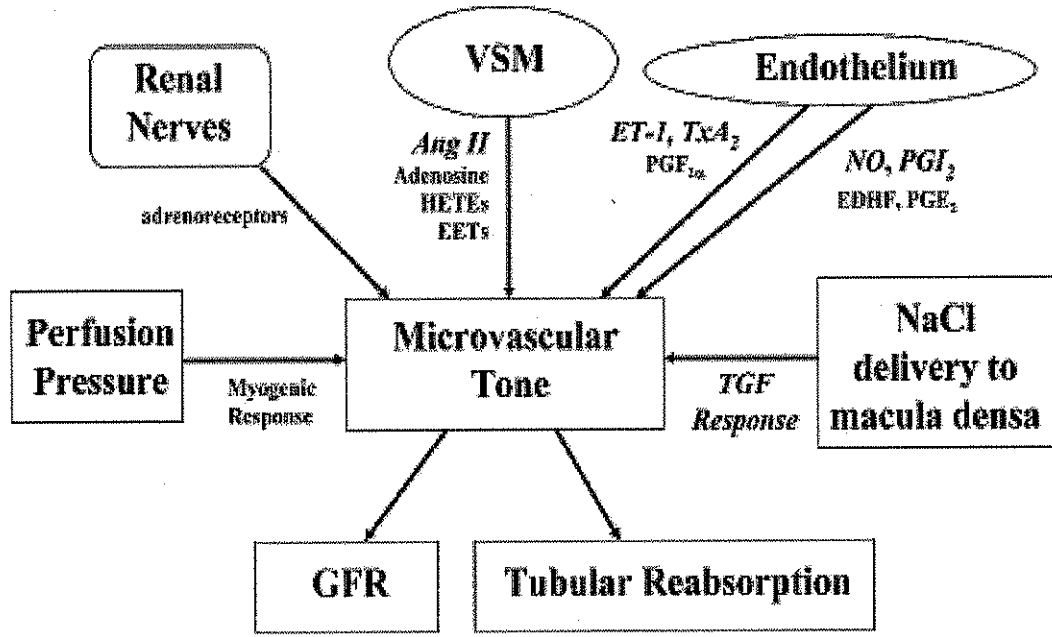
2.2.2 Renal İskemi

Kontrast maddeler renal kan akımında iki fazlı yanıtı neden olurlar. İlk olarak kısa süreli vazodilatasyon fazını takiben, ardından daha uzun süreli devam eden vazokonstrüksiyon fazı meydana gelir. Kontrast madde verildikten sonra ikinci fazda meydana gelen ve uzun süre devam eden vazokonstrüksiyonun hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak belli değildir. Bu vazokonstrüksiyona bağlı olarak oluşan renal iskemi, KİN patogenezinde önemli rol oynar (9, 35). KİN ile ilgili yapılmış deneysel çalışmalarda, böbrek dokusunda, öncelikli olarak medullanın dış bölgesinde ve henlenin çıkan kalın kulpunda nekroz, tübüler kollaps ve silendir oluşumu gibi iskemik patolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir (36). Kortekste 50 mmHg olan oksijen basıncı ile karşılaştırıldığında medullada bu basınç 10-20 mmHg'dır (37). Medullada oksijen basıncının düşük olması, vasa rekta ile henlenin çıkan kolunda sodyumun aktif transportu sırasında oksijenin kullanımına bağlıdır (38). Kontrast maddeler hem medulla da hem de kortekste oksijen basıncını düşürürler (16). Ancak

renal meduller bölge oksijenizasyonu zayıf olduğu için kortekse göre kontrast maddeler tarafından oluşturulan hipoksik hasara daha duyarlıdır. Bu etki aynı zamanda, endotelin gibi vazokonstrüktif maddelerin salınmasına bağlı olabileceği gibi hiperozmolar ajanların diürezine yanıt olarak artmış aktif transporta bağlı olarak meydana gelmiş olabilir (37). Ayrıca, NO ve prostoglandin gibi vazodilatör ajanların azalması da kontrast ilişkili medullar hipoksik hasarı önemli derecede şiddetlendirmektedir (38).

2.2.3 Serbest Oksijen Radikalleri

Kontrast maddelerin tübülülere doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli araçlardan birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır (39, 40). Böbrek dokusunda en çok bulunan reaktif oksijen ürünleri süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalidir (OH^-). Süperoksit ve hidroksil radikali hidrojen peroksitten daha aktiftir (41). Süperoksit hızlıca NO'ı temizler ve böylece renal mikrovasküler alanda NO aktivitesi azalır. NO oksijen tüketimini azalttığı için, NO'nun azalması oksijen tüketiminin artmasına yol açar. Böylece endotelial ve epitelyal yapılar için gerekli olan parsiyel O_2 basıncı azalır. Serbest oksijen radikalleri aynı zamanda hücre dışı sinyal molekülleri olduğu için, KİN gelişmesinde önemli olduğu düşünülen çeşitli ajanların (anjiotensin II, tromboksan A2, endotelin-1, adenozin, NO ve norepinefrin gibi) vazokonstrüktör etkilerinde rol oynayabilir. Bazı deneysel modellerde, allopurinol ile serbest oksijen radikali üretiminin azaltılması veya süper oksit dismutaz ile serbest oksijen radikali miktarlarının azaltılması kontrast maddenin GFR'yi azaltıcı etkisini hafifletmiştir (42). Bu bilgi temel alınarak yapılan bazı klinik çalışmalarda, serbest oksijen radikalleri azaltılarak kontrast maddenin nefrotoksik etkisi hafifletilmeye çalışılmıştır (39-43).



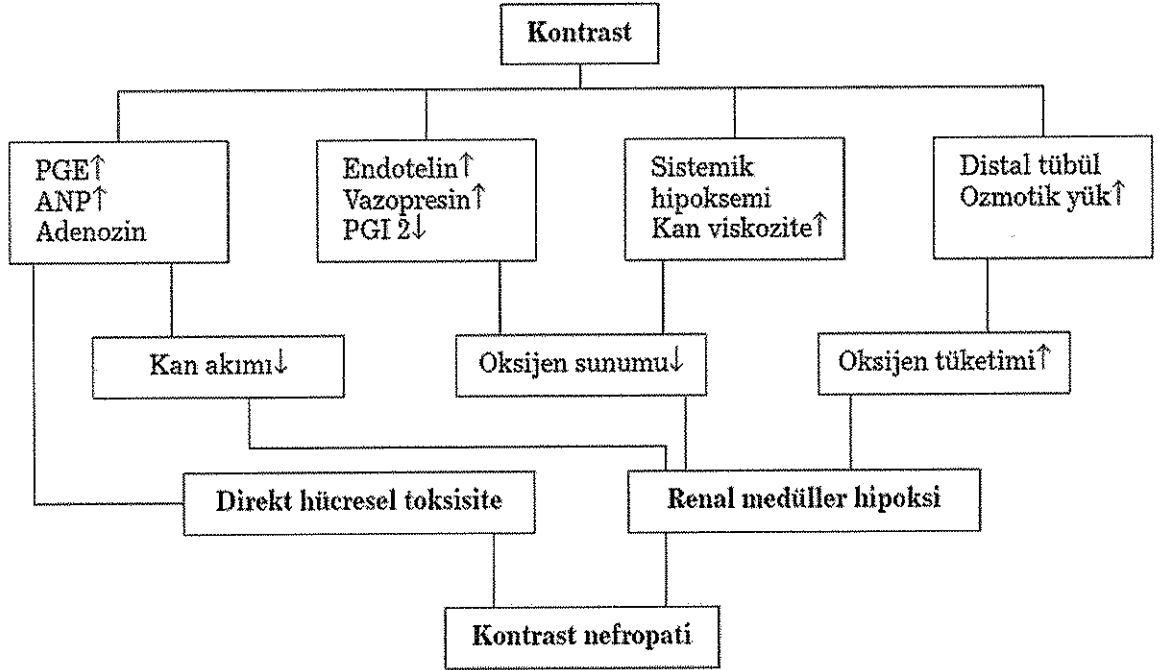
Şekil 1: Renal mikrovasküler tonusun serbest oksijen radikalleri ile düzenlenmesi

2.2.4 Endotelin

Endotelinin güçlü bir vazokonstrüktör madde olduğu bilinmektedir. Kontrast madde ile ilgili yapılan çalışmalarda endotelin aracılıklı vazokonstrüksiyonun KİN patogenezinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (44). Endotelinin etkisi endotelin-reseptör alt tiplerinin aktivasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Endotelin-A reseptörü esas olarak vazokonstrüktör etki yaparken, endotelin-B reseptörü vazodilatatör etki göstermektedir. Endotelin-A selektif blokerlerinin kullanıldığı bir sıçan çalışmasında, kontrast maddenin yol açtığı, renal medullar hipoksik etkinin düzeldiği bildirilmektedir (45). Endotelin-A ve Endotelin-B kombine blokeri ile insanlarda yapılan çalışmalarda, KİN insidansının plasebo grubuna göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür (46).

2.2.5 Nitrik Oksit ve Prostaglandinler

Normal koşullarda böbrek dokusunda vazodilatör ve vazokonstriktör güçler denge halindedir. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben intrarenal NO sentaz ve NO seviyeleri değişir, vazodilatör prostoglandinler azalır, vazokonstriktör plazma endotelin seviyesi artar. Bazı deneysel modellerde KİN oluşturmak için prostoglandin ve NO sentezi inhibe edilmekte ve takiben kontrast madde verilerek istenen model oluşturulmaktadır (47). KİN için önemli risk faktörleri arasında sayılan diyabetes mellitus ve konjestif kalp yetersizliğinde vücutta NO metabolizması bozulmuştur (40, 48).



Şekil 2: Kontrast ilişkili nefropati patogenezi

2.3 Kontrast İlişkili Nefropati Gelişimi İçin Risk Faktörleri

KİN gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır ve KİN insidansı risk faktörlerinin sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (27). Risk faktörü taşımayanlarda KİN insidansı %3-5 iken, dört risk faktörü olanlarda KİN insidansının %100'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (25). Benzer şekilde risk faktörlerinin sayısı ile bazal serum kreatinin değerleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir (49). Örneğin hiçbir risk faktörü taşımayan hastaların yaklaşık %70'inin bazal serum kreatinin seviyeleri normal iken, üç risk faktörü taşıyan hastaların hemen hepsinde bazal serum kreatinin düzeylerinin normal olmadığı belirtilmiştir (49). KİN gelişimi için belirlenen risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (25, 26, 50). Bu risk faktörlerinden en önemlisi diyabetes mellitustur. Diğer risk faktörleri arasında periferik arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü, prediyabet, bozulmuş glukoz toleransı, hiperürisemi, hipertrigliseridemi, işlem döneminde ACE inhibitörü veya ARB kullanımı sayılabilir. Ayrıca nefrotoksik ilaç kullanımı da (antibiyotikler, furosemide, metformin, NSAİD ilaçlar) önemli risk faktörleri arasında sayılabilir.

Tablo 1 Kontrast İlişkili Nefropati Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Yaş	Volüm azlığı
Bilinen renal yetersizlik	Kontrast madde miktarı
Diyabetes mellitus	Nefrotoksik ilaç kullanımı
Kalp yetersizliği	Düşük serum albumin düzeyi
Hemodinamik düzensizlik	Anemi
Böbrek nakli	
Nefrotik sendrom	

KİN gelişim riskini tayin etmek için bazı risk skorları tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi Mehran ve arkadaşlarının tanımlanmış olduğu perkütan koroner girişim sonrası KİN risk skorlamasıdır (51). Mehran skorlama sistemi Tablo 2’de gösterilmiştir. Mehran skorlama sistemine göre 16 puandan daha fazla olan hastaların %57.3’ünde KİN gelişmektedir. Mehran skorlama sistemi dışında Bartholomew ve arkadaşları tarafından 8 parametreyi içeren başka bir skorlama sistemi daha tanımlanmıştır. Bu parametreler kreatin klirensi (GFR <60 ml/dk), intraaortik balon kullanımı, acil koroner işlemler, diyabetes mellitus, kalp yetersizliği, hipertansiyon, periferik vasküler hastalık ve kullanılan kontrast miktarını içermektedir (52).

Tablo 2 Mehran Risk skorlama Sistemi

<i>Risk faktörü</i>	<i>Skor</i>			
Hipotansiyon	5			
İntraaortik balon pompa uygulanması	5			
Konjestif kalp yetmezliği	5			
İleri yaş (>75y)	4			
Anemi	3			
Diyabetes mellitus	3			
Kontrast madde volümü	1 (Her 100 ml için)			
Serum kreatinin > 1.5 mg/dl veya	4			
GFH <60 ml/dk/1.73m ²	40-60 → 2			
	20-40 → 4			
	<20 → 6			

<u>Risk skoru</u>	<u>KN riski (%)</u>	<u>Diyaliz riski (%)</u>
≤5	7.5	0.04
6-10	14	0.12
11-15	26.1	1.09
≥16	57.3	12.6

2.3.1 Yaş

Yaşlı hastalar KİN gelişimi için risk altındadırlar. 70 yaşın üzerindeki hastalarda yaklaşık %11 oranında KİN görülmektedir (53). Bazı çalışmaların multivaryans analizlerinde yaşın KİN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yaş ile birlikte eşlik eden risk faktörlerinin artışı, glomerüler filtrasyonun azalması, tübüler absorpsiyon ve konsantrasyon yeteneğinin bozulması KİN gelişiminde suçlanan önemli faktörlerdir (54, 55).

2.3.2 Renal Yetersizlik

Daha önceden bilinen böbrek yetersizliği öyküsü olması, özellikle GFR <60 ml/dk altında olması KİN gelişimi için bilinen en önemli risk faktörüdür ve kronik böbrek yetersizliği ciddiyeti ile KİN gelişme riski doğru orantılıdır (22, 24, 44, 51, 56). Normal glomerüler filtrasyon hızına sahip kişilerde kontrast maddenin yarı ömrü yaklaşık olarak 40-120 dakikadır, fakat ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda bu süre 16-84 saate kadar uzar. Hafif derece renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (GFR 60-90 ml/dak/1.73 m²) %4-11 oranında, evre 4 kronik böbrek yetmezliği olanlarda (GFR<30 ml/dak/1.73 m²) %9-38 oranında, evre 5 kronik böbrek yetmezliği olanlarda ise (GFR<15 ml/dak/1.73 m²) %50-70 oranında kontrast sonrasında KİN gelişme riski bildirilmektedir (27, 57). Eğer kronik böbrek hastalığının sebebi diyabet ise KİN gelişme riski daha yüksektir (25).

2.3.3 Diyabetes mellitus

Diyabetes mellitus birçok çalışmada KİN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (3, 25, 53). Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda KİN gelişme insidansı %5.7 ile %29.4 arasında değişmektedir (27, 58). Diyabetes mellitus toplumda yaygın olarak görülmektedir. Bu hastaların toplumda oldukça

fazla olması ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık sıklığı nedeni ile bu hastalar daha sık oranda ve daha çok sayıda koroner anjiyografi ve girişimsel işleme maruz kalırlar. Bu nedenle diyabetik hastalarda KİN önemli bir problemdir. Böbrek fonksiyonları korunmuş diyabetik hastalarda bile KİN genel popülasyona göre daha sık görülmektedir (58-61). Diğer risk faktörlerin bulunması, proteinüri veya böbrek yetersizliği durumu varlığında KİN gelişim riski belirgin olarak artmıştır. Berns ve arkadaşları, bazal serum kreatini 2.0-4.0 mg/dl olan diyabetik hastalarda %27 oranında, bazal serum kreatini >4.0 mg/dl olanlarda %81 oranında KİN görüldüğünü bildirmişlerdir (24). Henüz diyabet tanısı almamış prediyabetik hastalarda bile KİN gelişim riski genel popülasyona göre yüksektir. Toprak ve arkadaşları, Cockcroft-Gault formülüne göre kreatin klirensleri 15 ve 60 ml/dak/1.73 m² arasında olan 421 hastayı içeren bir çalışmada, hastaları diyabetik, prediyabetik ve normal açlık kan şekereğine sahip olmak üzere üç gruba ayırmışlardır. Bu çalışmada KİN, koroner anjiyografiden 48 saat sonrasında kreatinin değerinde bazal seviyeye göre \geq %25 artış olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda diyabetik hastalarda %20, prediyabetiklerde %11.4 normal açlık kan şekereğine sahip olan hastalarda ise %5.5 oranında KİN geliştiği görülmüştür (62).

2.3.4 Kalp yetersizliği ve/veya Hemodinamik bozukluk

Hemodinamik düzensizlik nedeniyle bağlı renal kan akımının bozulduğu durumlarda KİN gelişme riskinde artış olması beklenen bir durumdur. Özellikle akut anterior miyokard infarküsü sonrası gelişen şok tablosu, koroner anjiyografi veya PKG sırasında hipotansiyon gelişmesi, işlem sırasında veya sonrasında dönemde intraaortik balon kullanımına ihtiyaç duyulması hemodinamik bozukluğun önemli göstergelerindedir ve artmış KİN riski ile ilişkilidir (51, 63). Birçok çalışma kalp yetersizliğinin ve bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının KİN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (3, 51, 53, 59). Sol ventrikül sistolik fonksiyonları azalmış hastalarda KİN riskini artıran sebeplerden biride dekompanse kalp yetersizliği riski nedeni ile profilaksi amacı ile verilecek hidrasyonun hızı ve miktarının azaltılması gerektiğidir. Bu hastaların kalp yetersizliği nedeni ile diüretik

kullanmasında KİN gelişim riskini artırmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu bilinmeyen ve acil girişim gereken hastalarda New York Heart Association (NYHA) nefes darlığı sınıflaması kullanılarak hidrasyon miktarı belirlenebilir. NYHA sınıf III ve IV nefes darlığı olan hastalarda da hidrasyonun miktarı yarı yarıya azaltılmalıdır (53).

2.3.5 Böbrek Nakli

Böbrek nakli yapılan hastalarda immunsupresif olarak nefrotoksik bir ilaç olan siklosporin kullanılması, bu hastalarda yüksek oranda diyabetin bulunması ve varolan mevcut böbrek yetersizliği nedeniyle bu hastalarda KİN riski belirgin olarak artmıştır. Ahuja ve arkadaşları, geriye dönük olarak kontrasta maruz kalan 144 böbrek nakli yapılmış hastayı inceledikleri zaman, tüm grupta %21.2 oranında işlem öncesi hidrasyon yapılmayanlarda ise %42.8 gibi yüksek bir oranda KİN geliştiğini görmüşlerdir (64).

2.3.6 Kontrast madde miktarı

Kullanılan kontrast madde miktarı KİN ile çok yakından ilişkilidir ve kontrast madde miktarı değiştirebilir en önemli risk faktörüdür. Son dönemde yapılan çalışmalarda işlem sırasında <50 ml altında kontrast madde kullanımının KİN riskini artırmadığı gösterilmiştir. Kullanılan kontrast madde miktarındaki her 100 ml artışın ise KİN gelişim riskini %30 oranında artırdığı gösterilmiştir (65, 66).

2.3.7 Nefrotoksik ilaç kullanımı

Tahmin edilebileceği gibi kontrast madde ile birlikte nefrotoksik ilaçların kullanımı KİN gelişim riskini artırır. Diüretik, aminoglikozid, NSAİİ, amfoterisin B ve benzeri nefrotoksik ilaçları kullananlarda hastalarda KİN gelişim riskinin arttığı bilinmektedir (67). Yüksek riskli hastalarda işlem öncesi bu nefrotoksik ilaçların

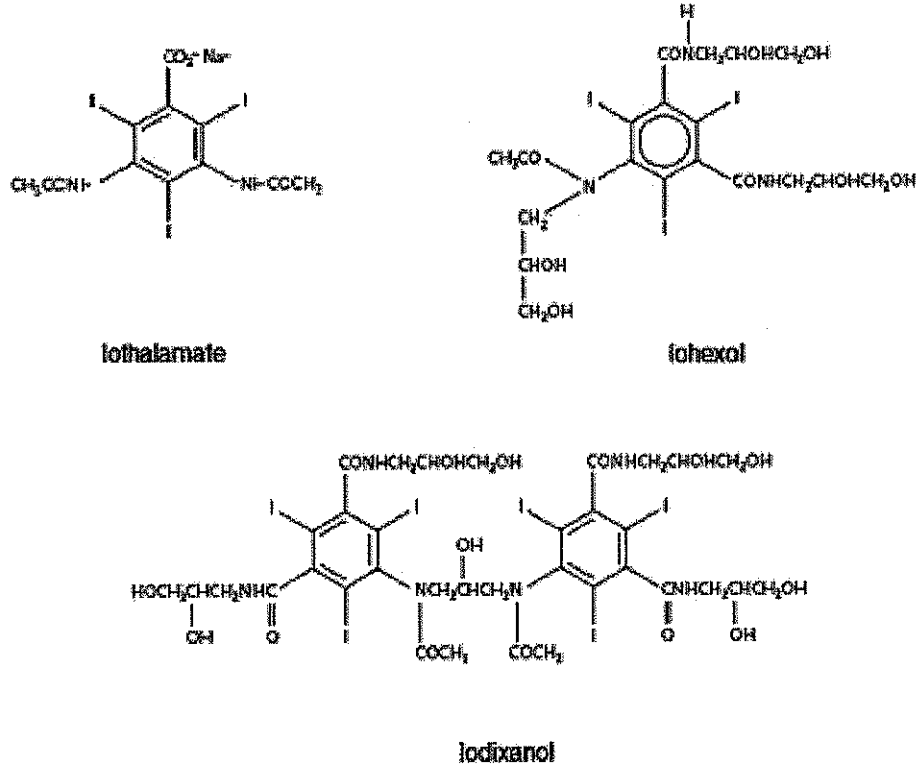
kesilmesi önerilmektedir. Kontrast madde ile işlem yapılacak hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımı ilgili ise yapılan çalışmaların sonucu çelişkilidir. Kini ve arkadaşları, ACE inhibitörü alanlarda almayanlara göre anlamlı olarak daha fazla serum kreatinin artışı olduğunu ifade etmişlerdir (68). Benzer şekilde Cirit ve arkadaşları, ACE inhibitörü kullanan böbrek yetersizliği hastalarında kullanmayanlara göre daha yüksek oranda KİN geliştiğini bildirmişlerdir (69). Fakat başka bir çalışmada ACE inhibitörü kullanan ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda KİN riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (59). Bu veriyi destekler şekilde Gupta ve arkadaşları tarafından, kısa etkili bir ACE inhibitörü olan kaptopril ile yapılan bir çalışmada işlem sırasında kaptopril kullanan grupta plaseboya göre KİN gelişim riski anlamlı olarak azalmıştır (70). Günümüzde kontrast madde ile yapılacak işlemler öncesinde veya sonrasında rutin olarak ACE inhibitörlerinin kesilmesini gerektirecek veri bulunmamaktadır. Bu nedenle kontrast maruziyeti öncesinde ve sonrasında rutin olarak ACE inhibitörlerinin kesilmesi önerilmemektedir. İşlem döneminde kullanımı ile ilgili kafa karıştıran diğer önemli bir ilaç ise metformindir. Teorik olarak laktik asidoz gelişme riski nedeniyle, özellikle böbrek fonksiyonları bozulmuş diyabetik hastalarda işlem öncesi ve sonrası 48 saat süre ile metformin kullanılmaması önerilmektedir. Ancak bu öneriyi destekleyecek yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozulmamış olan hastalarda metformin kullanımına devam etmek ve kontrast maruziyeti sonrası böbrek fonksiyonları bozulmaya başlarsa ilacı kesmek daha mantıklı bir yaklaşım olabilir. Sadece orta ve yüksek derece kronik böbrek yetersizliği olan diyabetik hastalarda işlem öncesi rutin olarak metformin kesilmesi önerilebilir (71).

2.3.8 Anemi

Koroner girişim uygulanan 6773 ardışık hastayı içeren geriye dönük bir arşiv çalışmasının multivaryans analizlerinde düşük bazal hematokrit değerleri KİN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (61).

2.3.9 Kontrast maddenin biyokimyasal özellikleri

KİN gelişiminde, kontrast madde miktarı ile birlikte kontrast maddenin biyokimyasal özellikleride önemlidir. Günümüzde farklı biyokimyasal özelliklere sahip birçok kontrast madde bulunmaktadır. Kontrast maddelerin biyokimyasal yapı taşını, benzen halkasına bağlı üç iyot atomu oluşturmaktadır. İlk olarak kullanılan kontrast madde diatrizoate'dır. Monomer yapısındaki bu madde suda çözünebilmekte ve iyonik yapıdadır. İyonizasyonunu sağlayan benzen halkasına bağlı karboksil grubudur. Tüm kontrast maddelerin yapı taşları benzer olmasına rağmen, iyodin molekülü sayısı, ozmolaritesi ve sodyum içeriği farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklara bağlı olarak farklı kontrast maddelerin nefrotoksik özellikleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda kontrast maddelerin biyokimyasal özelliklerinin KİN gelişiminde önemli rol oynadığı görülmüştür. Kontrast maddeler iyonik ve non-iyonik olmak üzere iki gruba ayrılabilirler. Kontrast maddenin iyonik veya non-iyonik özellikte olmasının KİN gelişim riski üzerinde çelişkili sonuçları bulunmaktadır (72). İyonik bir kontrast madde olan diatrizoate ile non-iyonik bir madde olan ioheksol KİN gelişimi açısından 1196 hasta üzerinde karşılaştırılmış, non-iyonik ioheksol kullanan hastalarda daha düşük bir oranda KİN saptanmıştır (72, 73). Buna karşılık iyonik bir kontrast madde olan diatrizoate ile non-iyonik kontrast madde olan iopamidol Schwab ve arkadaşları tarafından 443 hasta üzerinde karşılaştırılmış ve çalışmanın sonucunda iyonik ve non iyonik kontrast maddeler arasında KİN gelişim insidansı açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (74).



Şekil 3: Kontrast maddelerin organik yapısı

(Iothalamate; birinci kuşak yüksek ozmolar iyonik monomer, Iohexol; ikinci kuşak düşük ozmolar non-iyonik monomer, Iodixanol üçüncü kuşak izo-ozmolar non-iyonik dimer)

Kontrast madde olarak başlangıçta yüksek ozmolariteye sahip kontrast maddeler kullanılmıştır. Bu maddelerin ozmolarite değerleri 1500-2000 mozm/kg arasındadır. İyot/parçacık oranı:1.5 (3 iyot/2 parçacık) olarak belirlenmiştir. Günümüzde ise çoğunlukla düşük ozmolariteli kontrast maddeler kullanılmaktadır. Düşük ozmolariteli kontrast maddelerin ozmolarite düzeyi 600-1000 mozm/kg arasındadır. Düşük ozmolariteli kontrast maddeler non-iyonik monomerler ve iyonik dimerler olarak iki grupta toplanırlar. Non-iyonik monomerlerin iyot/parçacık oranı:3 (3 iyot/1 parçacık) olarak belirlenmiştir. İyonik dimerlerde ise bu oran aynı olmakla birlikte her iki parçacığa karşılık iyot sayısı altıya çıkmıştır. Üçüncü kuşak ise izo-ozmolar kontrast maddelerdir. Ozmolarite düzeyleri 280-290 mozm/kg arasındadır. Yapısında altı iyot atomuna karşılık bir adet suda çözünmeyen parçacık içermektedir. Daha iyi görüntü ve daha düşük ozmotoksik etkileri vardır. Bu olumlu yönlerine

rağmen yüksek viskozitede olmaları klinik uygulamada güçlük yaratmaktadır (75, 76). Klinik çalışmalar ve meta analizler KİN gelişimi açısından yüksek riskli hastalarda, düşük ozmolar ve iyonik olmayan kontrast maddelerin yüksek ozmolar maddelere göre daha az oranda nefrotoksik olduğunu göstermektedir (73, 77, 78). İzoozmolar kontrast maddeler ile düşük ozmolar kontrast maddeleri karşılaştıran çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Toplamda 7166 hasta içeren 36 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde izoozmolar iodixanol, düşük ozmolar kontrasta göre daha az kreatinin artışı ve daha az KİN gelişimine yol açmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (79). 2727 hasta içeren başka bir meta analizde ise izoozmolar iodixanol kullanımı özellikle kronik böbrek yetersizliği ve/veya diyabeti olan hastalarda daha az kreatinin artışı ve daha az KİN gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (80, 81).

Tablo 3 Kontrast maddeler ve özellikleri

Jenerik İsim	Ozmolarite	İyonisite
Diatrizoate	Yüksek Ozmolar	İyonik monomer
Iothalamate	Yüksek Ozmolar	İyonik monomer
Ioxithalamate	Yüksek Ozmolar	İyonik monomer
Ioxaglate	Düşük Ozmolar	İyonik dimer
Iohexol	Düşük Ozmolar	Non-iyonik monomer
Iopamidol	Düşük Ozmolar	Non-iyonik monomer
Ioversol	Düşük Ozmolar	Non-iyonik monomer
Iopromide	Düşük Ozmolar	Non-iyonik monomer
Iobitridol	Düşük Ozmolar	Non-iyonik monomer
Iomeprol	Düşük Ozmolar	Non-iyonik monomer
Iodixanol	İzo Ozmolar	Non-iyonik dimer

2.4 Kontrast İlişkili Nefropatiyi Önlemeye Yönelik Tedaviler

Kontrast madde uygulanmadan önce öncelikli olarak hastanın risk faktörlerinin ve böbrek fonksiyonlarının bilinmesi gerekmektedir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için ilk aşamada sıklıkla serum kreatinin düzeyi kullanılmaktadır. Ancak serum kreatininini her zaman güvenilir değildir. Kreatinin düzeyi yaş, cinsiyet, kas kitlesi, protein alımı ve inflamasyon gibi koşullardan etkilenir. Bu nedenle 24 saatlik idrarda biyokimyasal veya radyonüklid olarak ölçülen GFR böbrek fonksiyonlarını gösteren en duyarlı biyokimyasal göstergedir. GFR ölçümü için pratik olarak Cockcroft-Gault veya MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülü ile hesaplanabilir (82, 83). GFR ölçümü için 24 saatlik idrar toplanması gerektiğinden son dönemde yapılan çalışmalarla, serum sistatin-C düzeyinin böbrek fonksiyonlarını göstermek için duyarlı bir parametre olduğu ayrıca kontrast sonrası erken dönemde kontrast ilişkili hasarı göstermede duyarlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (84). Kontrast madde ile işlem yapılacak hastalarda bazal kreatinin değeri bilinmeli, özellikle eşlik eden risk faktörleri olan yüksek riskli hastalarda ve yaşlı hastalarda serum kreatinin düzeyi aldatıcı olabileceği için beraberinde GFR değeri de hesaplanmalıdır.

2.4.1 Hidrasyon

KİN gelişimi önlemek için işlem öncesi ve sonrasında hidrasyon yapılması, şu an kabul görmekte olan en önemli ve etkili tedavi stratejisidir (85-87). Hidrasyonun KİN gelişimini önleyici etkisi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar kontrast maddenin tubuler lümende dilüsyonu, distal nefrona ulaşan sodyum miktarının artışına bağlı olarak azalmış renin anjiotensin sistemi aktivasyonu, böbrek dokusunda NO seviyesinin düşüşünü azaltması en önemli teorilerdendir (87). Yapılan birçok klinik çalışma ile intravenöz yolla hidrasyonun KİN gelişimini önleyici etkisi kanıtlanmıştır (88-90). Hafif ve orta düzeyde böbrek yetersizliği olan hastalarda elektif koroner anjiyografi öncesi intravenöz yolla hidrasyon için yatış önerilmemektedir. Yeterli veri bulunmamakla birlikte bu

hastalara işlem öncesi oral hidrasyon tavsiye edilmesi önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise işlem öncesinde, işlem sırasında ve işlem sonrasında intravenöz(İV) izotonik ile hidrasyon yapılması önerilmektedir (91). Solomon ve arkadaşlarının yaptığı randomize bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılan kronik böbrek yetersizlikli hastalarda, yalnız başına salin alanlar, salin-furosemid alanlar ve salin-mannitol alanlar ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda sadece salin alan hastalarda %11, salin ile birlikte mannitol alan hastalarda %28 ve salin ile birlikte furosemid alan hastalarda %40 oranında KİN saptanmıştır (92). PRİNCE çalışmasında hidrasyon ile birlikte zorlu diürez karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada anjiyografi başlangıcından itibaren İV kristalloidler (%0.45 yarı izotonik) ile hidrasyon ve beraberinde mannitol ve furosemide ile yapılan zorlanmış diürezin KİN gelişimi riskini orta düzeyde azalttığı ileri sürülmüştür (93). Ancak elimizdeki veriler ışığında hidrasyon ile birlikte zorlu diürez yapılmasını önerecek yeterli veri bulunmamaktadır. İki küçük çalışmada ise, işlem öncesi geceden başlayarak yapılan İV hidrasyon ile işlem öncesi kısa süreli İV bolus hidrasyon karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların ilkinde kontrast maddeye maruziyet döneminde yapılan kısa süreli bolus hidrasyonun koruyucu rolü olmadığı gösterilmiştir (94). İkinci çalışmada ise iki hidrasyon protokolü arasında anlamlı fark bulunamamıştır (95). Bu nedenle kontrast madde verilecek hastalarda sadece işlem sırasında değil işlemten en az 6 saat öncesinden itibaren hidrasyon yapılması önerilmektedir. Koroner anjiyografi öncesi hidrasyon amaçlı %0.9 izotonik sıvı ile %0.45 yarı izotonik sıvının karşılaştırıldığı 1620 hastayı içeren bir çalışmada, %0.9 izotonik ile daha az oranda KİN gelişimi ile karşılaşmıştır. Bu nedenle hastalara hidrasyon amaçlı olarak izotonik %0.9 kullanılması önerilmektedir (96). Sonuç olarak KİN gelişimini engellemek için günümüzde en etkili olan yöntem İV hidrasyondur. Kontrast madde maruziyeti öncesi hastalar mümkünse sıvısız kalmaktan kaçınılmalıdır. Oral hidrasyon ile ilgili yeterli kanıt bulunmamakla birlikte özellikle hafif veya orta düzeyde böbrek yetersizliği olan hastalar işlemten 4 saat öncesinden itibaren bol oral sıvı alımı konusunda teşvik edilmelidir (97). Hemodinamik olarak stabil seyreden kalp yetersizliği hastalarında diüretik kullanımından kaçınılmalıdır (97). Güncel kılavuzlar ve yapılan derlemeler KİN gelişimini önlemek için, kalp yetersizliği olmayan hastalarda (Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu > %45 olanlarda) işlemten

12 saat öncesinden itibaren 1 ml/kg/saat hızında ve işlem sonrası 12-24 saat devam edecek şekilde 1 ml/kg/saat hızında İV yoldan %0.9 izotonik sıvı ile profilaksi yapılmasını önermektedir (97-99).

2.4.2 N-Asetil Sistein

N-asetil sistein (NAC) antioksidan ve vazodilatör etkiye sahip bir ilaçtır. Bu nedenle KİN gelişimini önleyebileceği düşünülmüştür. NAC ile ilgili ilk çalışma Tepel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 83 hastanın alındığı bu çalışmada bilgisayarlı tomografi öncesi hipotonik sıvı ile birlikte işlem günü ve öncesinde NAC 600 mg günde iki kez kullanımının KİN gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (43). Bu çalışmadan sonra NAC ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Briguori ve arkadaşları, günde iki kez yüksek doz NAC (1200 mg) kullanımının standart doza göre (600 mg) KİN gelişimini önlemede daha etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (100). NAC ile ilgili önemli bir konu ise ilacın hangi yolla verileceğidir. İV yolla NAC kullanımı ile ilgili alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Oral yolla kullanımı sırasında ise biyoyararlanımının bireyler arasında büyük değişkenlik gösterdiği gösterilmiştir (101-103). KİN gelişimini önlemek için İV NAC kullanımı ile ilgili ilk çalışma Baker ve arkadaşları tarafından yapılan RAPPID çalışmasıdır. Bu çalışmada 150 mg/kg/30dakika hızlı infüzyon tedavisi ile 50 mg/kg/4saat yavaş infüzyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda hızlı bolus ile yavaş infüzyon tedavisi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (104). Koç ve arkadaşları ise yaptıkları CASIS-A çalışmasında, yüksek doz hidrasyon ile birlikte NAC verilmesinin yüksek doz hidrasyona göre daha üstün olduğunu göstermişlerdir (105). 2004 yılında yayınlanan Webb ve arkadaşları tarafından yapılan ve 487 hastayı içeren başka bir çalışmada ciddi derecede böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda İV 500 mg NAC plaseboya göre üstün bulunmamıştır (106). Bu çalışmada sonuç üzerinde NAC dozunun önceki çalışmalardan az olması etkili olabilir. Randomize çalışmaların büyük kısmında yüksek riskli hastalarda hidrasyon ile birlikte NAC kullanımının KİN gelişimini azalttığı gösterilmişse de, bazı çalışmalarda da bu bilgiyi destekler nitelikte sonuç elde edilememiştir. Bunun sebebi bu çalışmaların

farklı işlemlerde, farklı kontrast maddeler kullanılarak yapılması veya farklı dozlarda, farklı zamanlarda ve farklı yollardan (oral/İV) NAC verilmesi ile ilgili olabilir. Geniş ölçekli meta analizlerin sonucunda hidrasyon ile birlikte NAC verilmesi önceden böbrek yetersizliği olan hastalarda sadece hidrasyondan daha etkili olmakla birlikte, bu verinin geniş ölçekli randomize kontrollü klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği ifade edilmiştir (107, 108). Kontrast madde uygulanacak yüksek riskli hastalarda ve/veya diyabetik hastalarda hidrasyon ile birlikte işlem öncesi ve sonrasında 24 saat süre ile NAC 600 mg 2x1 oral olarak kullanılması önerilmektedir.

2.4.3 Bikarbonat

Bikarbonat verilmek suretiyle renal tubuller alkalinize edilerek kontrasta bağlı ortaya çıkan zararlı serbest oksijen radikallerin üretimini azaltılabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarla da hidrasyon ile birlikte sodyum bikarbonat tedavisinin KİN gelişimini azaltmada %0.9 NaCl ile hidrasyona göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (109, 110). Sodyum bikarbonat infüzyonu ile hidrasyonun karşılaştırıldığı randomize çift kör REINFORCE çalışmasında ise sodyum bikarbonat ile hidrasyon arasında fark olmadığı bildirilmiştir (111). Yine Rochester/Minnesota Mayo Klinik, verilerine dayanılarak yapılan geriye dönük bir arşiv çalışmasında, kontrasta maruz kalan 11516 hastanın 7977 tanesinin işlem öncesi ve sonrası kreatinin verilerine ulaşılmış. Bilgilerine ulaşılan hastaların %90'ına KİN gelişimini önlemek için profilaksi yapıldığı görülmüştür. Profilaksi amaçlı olarak 368 hastada sodyum bikarbonat, 616 hastada NAC, 221 hastada ikisi kombine olarak kullanılmıştır. Bu verilere göre sodyum bikarbonat kullanımı NAC ile birlikte veya tek başına etkili bulunmamıştır. Aksine bu hastalarda intravenöz sodyum bikarbonat kullanımı etkili olmadığı gibi artmış KİN gelişme riski ile de ilişkili bulunmuştur (112).

2.4.4 Teofilin

KİN patogeneğinde, adenozin kontrasta bağlı hücresele sitotoksitede önemli role sahiptir. Buradan yola çıkılarak selektif adenozin A-1 reseptör antagonisti olan teofilinin KİN gelişimini önleyebileceği ileri sürülmüştür. Huber ve arkadaşları tarafından kronik böbrek yetersizliği olan ve en az 100 ml kontrast madde kullanılan 100 hastayı içeren çift kör randomize bir çalışmada İV 200 mg teofilinin KİN gelişimini azalttığı gösterilmiştir (113). Erley ve arkadaşları tarafından iopromide kullanılarak yapılan ve 39 düşük riskli hastayı içeren başka bir randomize çalışmada ise, İV teofilin plaseboyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda her iki gruptaki hastalarda KİN gelişmediği ve teofilinin herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir (114). Henüz teofilinin KİN gelişimini engellemek için profilaktik olarak kullanımının önerilmesi için elimizde yeterli kanıt yoktur. Ayrıca teofilinin kardiyak hastalarda aritmojen özelliğinden dolayı ciddi kardiyak yan etkilere sebep olabileceğide unutulmamalıdır.

2.4.5 Diğer İlaçlar

Dopaminin düşük dozlarda renal dopaminerjik reseptörler aracılığı ile böbrek kan akımını artırdığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. Böylelikle kontrast maruziyeti sırasında dopamin kullanılarak böbrek kan akımını artırılabilceği ve KİN gelişiminin azaltılabileceği ileri sürülmüştür. Küçük ölçekli çalışmalarda yüksek riskli hastalarda dopaminin etkili olduğu gösterilmişse de elimizde KİN gelişimini önlemek için dopamin kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur (115-117). Özellikle periferik arter hastalığı olan hastalarda dopamin kullanımı periferik vazokonstrüksiyona bağlı olarak klinik tabloyu daha da kötüleşebilir.

Dopamine benzer şekilde sistemik ve renal arteriolar vazodilatasyon yaparak etki eden ve dopaminden farklı olarak böbrek dokusunda daha fazla bulunan dopamin agonist-1 reseptörü üzerinde daha spesifik etki gösteren fenoldopam ile ilgili çalışmalarda yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların sonucunda fenoldopamın KİN gelişimini azaltıcı herhangi bir olumlu etkisi gösterilememiştir (118-120).

Kalsiyum metabolizmasının kontrast madde verilmesinden sonra değişmesi ve kalsiyum kanal reseptör blokerlerinin (KKB) vazodilatör etkilerinin bulunması KİN gelişimini azaltmak için KKB'nin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmaların sonucunda KKB'nin KİN gelişimini azaltıcı herhangi bir olumlu etkisi saptanmamıştır (121-123) .

Lipit düşürücü etkileri dışında pleomorfik etkileri de olan statinlerin PKG öncesi KİN gelişimini azaltmak için kullanımı ile ilgili 29409 hastayı içeren geriye dönük bir arşiv çalışmasında işlem öncesi statin kullanan hastalarda PKG sonrası KİN gelişimi daha az oranda bulunmuştur (124). Ancak KİN gelişimini azaltmak için profilaktik olarak statin kullanımı için geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Koroner tanısal veya girişimsel işlemler sonrasında KİN gelişimi azaltmak için çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir.

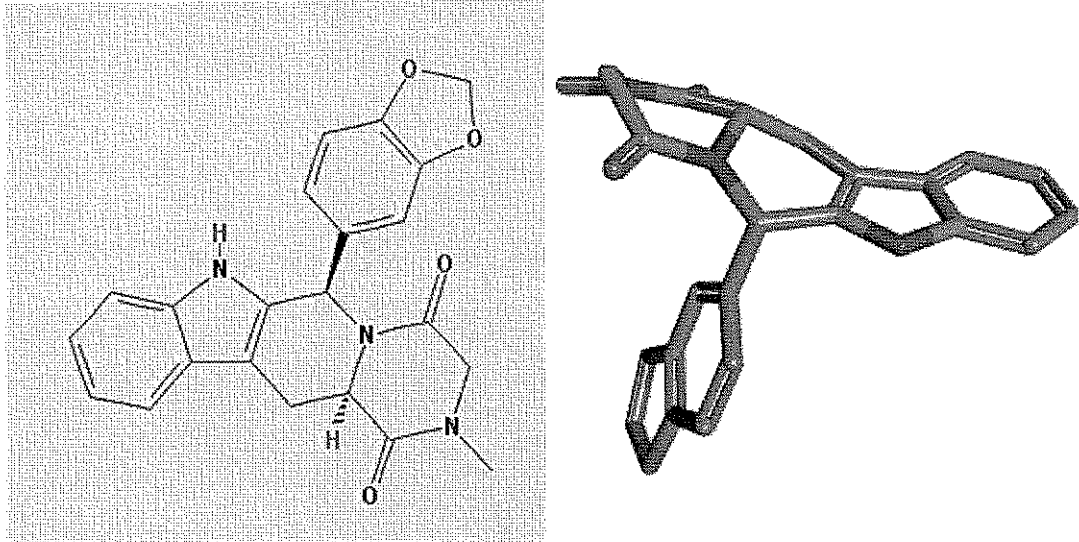
Trimetazidine, prostoglandin E1, askorbik asit ve atriyal natriüretik peptit daha önce araştırılmış olan ancak KİN gelişimini azaltmada kanıtlanmış anlamlı etkisi bulunmayan ve halen araştırılmakta olan ilaçlardan bazılarıdır (60, 125-127).

2.4.6 Hemofiltrasyon

Kimyasal maddelere bağlı zehirlenmelerin tedavisinde hemodiyaliz ile kandan madde uzaklaştırılarak tedavi yapılabilir. Ciddi derece kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kontrast madde maruziyeti sonrasında hemodiyalizle kontrast maddenin kandan etkili olarak temizlenebildiği, ancak kontrast madde temizlenmesine rağmen KİN gelişme riskinin azalmadığı gösterilmiştir (128). Evre IV kronik böbrek yetersizliği olan yüksek riskli hastalarda yapılan bir çalışmada ise, kontrast verilmeden 6 saat öncesinde başlanıp, kontrast madde verildikten 18-24 saat sonrasına kadar devam edilen hemofiltrasyonun (pre/post hemofiltrasyon) KİN gelişme sıklığını azaltmada yararlı olduğu gösterilmiştir. Sadece izotonik salin verilen grup ile kontrast verildikten sonra 18-24 saat süreyle hemofiltrasyon (post hemofiltrasyon) uygulanan grup arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır (129). Yüksek kreatinin düzeyine sahip hastalarda profilaksi amaçlı hemofiltrasyon konusunda henüz yeterince çalışma bulunmamakta ve bu amaçla hemofiltrasyon yapılması önerilmemektedir.

2.5 Tadalafil ve Etkileri

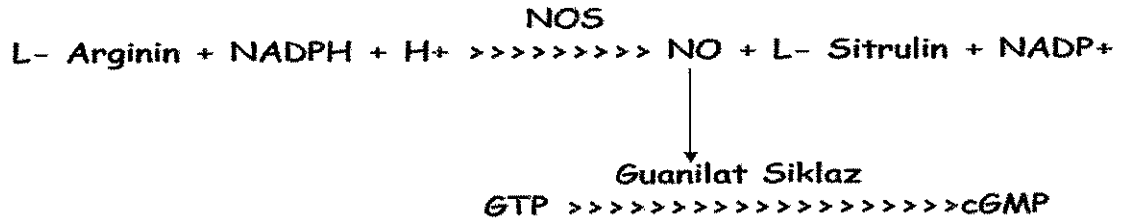
Tadalafil (Cialis®) PD-5 enziminin selektif ve geriye dönüşümlü inhibitörüdür (19, 130). PD-5 enzim inhibitörleri 1998 yılından itibaren erektil disfonksiyon tedavisine ilk basamak tedavi olarak yer almaktadır (131). Tadalafil ise 2003 yılından itibaren günde 10 mg dozunda erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmakta olan ve ayrıca 2009 yılından itibaren günde 40 mg dozunda pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için FDA tarafından onay almış bir PD-5 enzim inhibitörüdür. Tadalafil yan etki profili açısından bu grubun ilk molekülü olan sildenafille benzemektedir (132). En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, kas ağrıları ve mide ağrısıdır (133). Tadalafil esas olarak sitokrom P450(CYP)3A4 izotipi tarafından metabolize edilir ve dolaşıma katılan ana metaboliti metilkatekol glukuroniddir. Bu metabolitin fosfodiesteraz enzimi üzerine etkisi Tadalafilden 13.000 kat daha azdır. Dolayısıyla, metabolitin tesbit edilen bu konsantrasyonlarının klinik olarak aktif olması beklenmez. Tadalafil esas olarak inaktif metabolitler halinde, büyük ölçüde feçesle (dozun yaklaşık olarak %61'i) ve daha az oranda idrarla (dozun yaklaşık olarak %36'sı) atılır. Sağlıklı deneklerde ortalama yarılanma ömrü 17.5 saattir.



Şekil 4: Tadalafilin molekül yapısı

(2 boyutlu ve 3 boyutlu görünüm)

Tadalafil etkinliğini NO aracılığı ile gösterir. NO, nitrik oksit sentazın etkisiyle L-argininden sentezlenir. NO sentezi için moleküler oksijen, NADPH, FAD, FMN, Tetrahidrobiopterin, Ca⁺², hem kompleksi ve tiyol gibi çeşitli faktörlere ihtiyaç vardır. L-argininden NO sentezini katalizleyen NOS'un eNOS, nNOS ve iNOS olmak üzere üç izoformu tanımlanmıştır. NO guanilat siklaz enzimini aktive ederek siklik cGMP düzeylerini artırır. Nitrik oksit'in birçok etkisine cGMP aracılık eder. Hücrelerde cGMP düzeylerini belirleyen diğer bir faktör bu molekülü yıkan fosfodiesteraz enziminin aktivitesidir. Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri cGMP düzeylerini artırarak bu molekülün aracılık ettiği etkileri potansiyelize ederler.



Şekil 5: Nitrik Oksit sentezi

Başlangıçta endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak bilinen Nitrik oksit birçok etkisini cGMP aracılığı ile gösterirken bazı etkilerinin cGMP'den ilişkisiz olarakta gösterir. NO, böbrekte vasküler tonus üzerinde vazodilatör, antiinflamatuvar, antiproliferatif, antitrombotik ve antioksidan etkileri vardır. NO renal afferent arteriollerini dilate ederek renal kan akımını artırır (134). Renal medüller bölge kan akımını artırır. Proksimal tubüllerde ve toplayıcı kanallarda suyun reabsorbsiyonunu ve elektrolit transportunu düzenler. Serbest oksijen radikallerini, lipid proksidasyonunu ve dolayısıyla hücrel hasarı azaltır (17, 18).

Tadalafil erektil disfonksiyon ve pulmoner arteryel hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olan uzun etkili bir PD-5 enzim inhibitörüdür. Fosfodiesteraz

enziminin, farklı dokularda daha aktif etki gösteren en az 11 adet formu bulunmaktadır (20, 21). Tadalafil aynı zamanda böbrek, iskelet kası, prostat, karaciğer, testis ve hipofiz bezinde daha aktif olarak bulunan fosfodiesteraz-11 enzimini de inhibe eder ve PD-5 enzim inhibitörleri içerisinde fosfodiesteraz-11 enzimini en güçlü inhibe eden ilaçtır (20).

Literatürde PD-5 enzim inhibitörlerinin böbrek iskemik-reperfüzyon hasarı yapılmış sıçan modellerinde böbrek hasarını azalttığını gösteren bilgiler mevcuttur (135, 136). Ayrıca tek taraflı üretral obstrüksiyon yapılan sıçan modellerinde PD-5 enzim inhibitörlerinin böbrek tubuler hasarını azalttığıda iddia edilmiştir (137). Domuzlarda yapılmış başka bir çalışmada ise kardiyopulmoner by-pass sonrası gelişen akut böbrek hasarını önledikleri gösterilmiştir (138). Tadalafilin farklı klinik durumlarda oluşan akut böbrek hasarını azalttığı gösterilmesine rağmen literatürde şu ana kadar PD-5 enzim inhibitörlerinin veya Tadalafilin kontrast maddeye bağlı akut böbrek hasarını azalttığı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

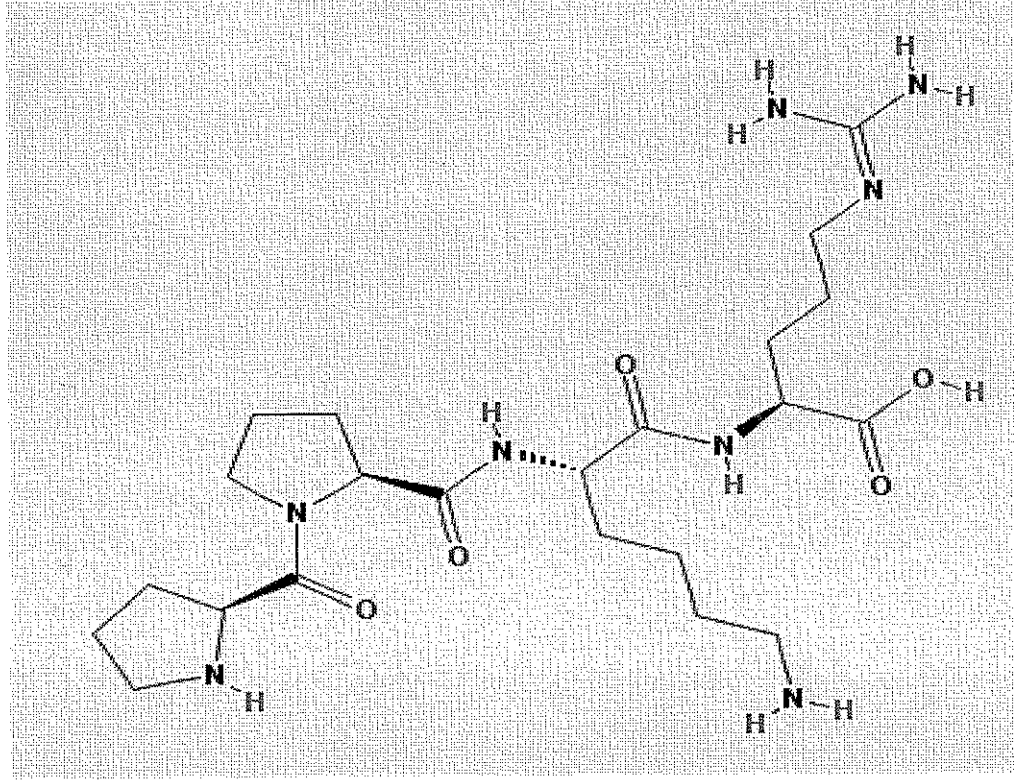
Tablo 4 Fosfodiesteraz Enzim Formlarının Dokulara Göre Dağılımı

Form	Substrat	Doku
1	cGMP>cAMP	Beyin, Kalp, Vasküler Düz Kas
2	cGMP=cAMP	Adrenal korteks, Beyin, Kalp, Korpus Kavemosum
3	cAMP/cGMP	Kalp, Karaciğer, Pankreas, Korpus Kavemosum, Vasküler Düz Kas, Trombositler
4	cAMP	Akciğer, Mast hücreleri, Vasküler Düz kas
5	cGMP	Korpus Kavemosum, Akciğer, Vasküler Düz Kas, Beyin, Trombosit, Özefagus
6	cGMP>cAMP	Retina
7	cAMP>cGMP	İskelet Kası, T hücreleri
8	cAMP	Testis, Tiroid
9	cGMP	Yaygın ancak özelliği bilinmiyor
10	cGMP>cAMP	Beyin, Testis
11	cGMP=cAMP	Böbrek, İskelet Kası, Prostat, Karaciğer, Hipofiz

2.6 Sistatin C ve Akut Böbrek Hasarı

Böbrek fonksiyonlarının en duyarlı ve spesifik göstergesi glomerüllerin filtrasyon hızıdır. GFR hesaplanması için pratikte en sık kreatinin klirensi kullanılır. Kreatinin ise kas dokusunda bulunan kreatin ve fosfokreatinin metabolik bir ürünüdür. Yapım hızı kas kitlesine ve diyet proteinine bağlıdır. Ayrıca serum konsantrasyonu yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Kanda herhangi bir plazma proteinine bağlanmadan dolaşan kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre edilir, proksimal tubulustan reabsorbe edilmemesine rağmen aynı zamanda küçük miktarlarda sekrete edilir. Serum kreatinin konsantrasyonu arttığında tübüler sekresyonda artmaktadır. GFR 50 ml/dakika/1.73m² 'nin altına düşmedikçe serum kreatinin konsantrasyonu değişmez. Bundan dolayı GFR'deki hafif ve orta derecedeki değişimleri saptamada kreatinin analizinin hassas olmadığı kabul edilmektedir (139). Ayrıca kreatinin klirensi için 24 saatlik idrar toplanması ve beraberinde kan alınması gerekmektedir. Çocuk ve yaşlı hastalarda idrar toplanmasına bağlı zorluklar bu testin kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle son dönemde erken dönemde böbrek hasarını göstermek için neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18 ve glutathione-S-transferase gibi yeni belirteçler araştırılmıştır ve bunlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (140).

Bu yeni belirteçlerden biri olan Sistatin C, 122 aminoasitli 13 kDa ağırlığında olan tüm çekirdekli hücrelerde sabit hızla üretilen, nonglikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Düşük molekül ağırlığı ve bazik PH değerinden (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden serbestçe süzülür, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek tamamı katabolize edilir. Sistatin C'nin gün içerisinde belirgin bir diurnal ritmi yoktur.



Şekil 6: Systatin C'nin moleküler yapısı

Sistatin C serum düzeyleri, yaş, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez. Systatin C akut faz reaktanı değildir ve inflamasyondan etkilenmez. Systatin C'nin sabit değişmeyen üretim hızı, glomerülden serbestçe süzülmesi ve vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR değerinin değerlendirilmesi için kreatininden daha duyarlı bir parametre olabileceği ileri sürülmüştür (141, 142). Yapılan çalışmalarla serum Systatin C düzeyinin, kreatinine göre böbrek fonksiyonlarındaki değişimi göstermede erken ve duyarlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (143, 144). Systatin C'nin çok az bir kısmı idrar ile atılmaktadır, bu nedenle idrar sistatin C düzeylerinin serum düzeylerinin aksine akut böbrek hasarını göstermede orta derecede duyarlı ileri sürülmüştür (145). Kontrast madde uygulanması sonrasında gelişen akut böbrek hasarının değerlendirildiği çalışmalarda, benzer şekilde serum sistatin C düzeyinin kreatinin düzeyinden daha önce ve ilk 24 saatten itibaren artmaya başladığı ve serum sistatin C düzeyinin hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir (146-148). Systatin C'nin çocuk hastalarda kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Küçük çocuklardaki kas kitlesinin az olması, kreatinin

düzeylerinin düşük olması (0.2-0.4 mg/dl) ve büyüme sırasında artan kas kitlesinin serum kreatinin düzeyini etkilemesi nedeniyle GFR'deki küçük değişikliklerin tam olarak saptanması kreatinin ile zordur. Çocuklardaki idrar toplama zorluğu ve toplarken oluşan kayıplar nedeni ile de pediatrik popülasyonda böbrek fonksiyon gelişimini takip etmede sistatin C'nin serum kreatinine göre daha üstün olduğu kabul edilmektedir (149, 150). Doğumdan sonra yüksek konsantrasyonda bulunan sistatin C'nin, doğumu takip eden haftalarda hızla azaldığı ve 1 yaş civarında normal seviyeye geldiği bilinmektedir. Sistatin C plasentayı geçmez, bu nedenle plasentayı geçebilen kreatinin ile kıyaslandığında yenidoğanda glomerüler filtrasyon kapasitesinin olgunlaşma derecesinin sistatin C ile değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (150).

Sistatin C akut böbrek hasarını göstermek için bazı özel hasta gruplarında da çalışılmıştır. Stabuc ve arkadaşları kemoterapi alan hastalarda GFR'deki akut değişiklikleri öngörmeye Sistatin C'nin kreatinine göre daha erken ve duyarlı bir gösterge olduğunu bildirmiştir (151). Böbrek nakli yapılmış yetişkin hastalarda akut rejeksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi olduğu gösterilmiş olup klinik uygulamada akut rejeksiyonun veya nefrotoksisitenin erken tedavisi için önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (152). Yaşlı hastalarda, ilaçlarla yapılan nefrotoksisite çalışmalarında, böbrek yetersizliğinin erken dönemde belirlenmesi ve böbrek yoluyla atılan ilaçların dozlarının doğru ayarlanması için sistatin C kreatinine göre daha üstün bulunmuştur (153).

Sistatin C düzeyi kullanılarak GFR değerinin hesaplanması için bazı formüller önerilmiştir. Grubb ve arkadaşları 536 sağlıklı erişkin ve çocuk ile çalışarak sistatin C yardımı ile GFR hesaplanması için bir formül geliştirmişlerdir. Erişkinler için $GFR = [87,62 \text{ (kadın ise } 0,94) \times (\text{sistatin C}) - 1,693]$ ve çocuklar için $GFR = 84,69 \times (\text{sistatin C}) - 1,680$ formülünün böbrek fonksiyonlarını göstermede kreatinin ile hesaplanan yetişkinler için MDRD ve çocuklar için hesaplanan Schwartz ve Counahan-Barratt ($r^2 = 0.76$) formülünden daha doğru sonuç verdiğini göstermişlerdir (154). Sjöstrom ve arkadaşları ise geliştirdikleri denklemde $[GFR = (124 / \text{sistatin-C}) - 22,3]$ sistatin C'nin azalmış böbrek fonksiyonu doğru belirlemede yetersiz olabileceği sonucuna varmışlardır (155). White ve arkadaşları

117 böbrek transplant alıcısında sistatin C'yi temel alan dört denklemi, MDRD ve Cockcroft–Gault eşitliğini de kapsayan ve kreatinini temel alan yedi denklem ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmalarında GFR Tc99m-DTPA ile belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda çocuklarda ve böbrek nakli yapılanlarda, Sistatin C denkleminin kreatinine dayalı denklemlerden daha yüksek tekrarlanabilirlik ve doğruluğa sahip olduğunu göstermişlerdir (156). Fakat sistatin C kullanılarak yapılan bu formüllerin karşılaştırıldığı çalışmaların grupları ve kreatinin ölçüm metotları birbirinden farklıdır.

Sistatin C, GFR belirlenmesinde kreatinin yerini alabilecek gibi görünmesine rağmen halen bazı dezavantajları vardır. Bunlardan en önemlisi sistatin C düzeyinin kişiler arası geniş bir değişim göstermesi ve ölçümü için standardize bir metot bulunmamasıdır. Aynı serum sistatin C seviyesi kullanılarak hesaplanan farklı GFR denklemlerinde sonuçlar farklı olabilmektedir (157). Bu farklılıklar sistatin C ölçümünde kullanılan metotların farklılığına ve toplumlar arasında sistatin C'nin oluşumu ve metabolizmasının farklı olabileceğine bağlanmıştır (157). Yapılan çalışmalarda ayrıca tekrarlayan sistatin C ölçümleri arasındaki fark %37 civarında bulunmuştur, bu fark kreatinin içinse yaklaşık %14 civarında bulunmuştur (158). Buna göre ölçülen iki Sistatin C değerine göre GFR çok farklı hesaplanabilmektedir. Ayrıca Serum sistatin C konsantrasyonu özellikle hipotiroidi, steroid kullanımı gibi pek çok klinik durumdan etkilenmektedir. Sistatin C kullanılarak geliştirilen formüller ile GFR ölçümünün doğru değerlendirilebilmesi için elimizdeki az sayıda çalışma yeterli değildir. Sistatin C ölçümünün pahalı ve ulaşılabilirliğinin sınırlı olması da, böbrek fonksiyonunu belirlemede kreatinin yerine kullanımını ve kabul görmesini sınırlamaktadır.

Sonuç olarak, günümüzde henüz yaygın olarak pratik kullanıma geçmemiş olmasına rağmen sistatin C, GFR ölçümünde kreatininin güçlü bir alternatifi olarak görünmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar merkezinde yetiştirilen ortalama 158.88 ± 10.49 gr ağırlığında 24 adet dişi Wistar-albino sıçan kullanılarak yapılmıştır. Sıçanlar polikarbonat kafeslerde, oda ısısı 22-25 derece olacak şekilde ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık dönemleri içeren ortamda tutuldu. Hayvanlar standart sıçan diyeti ve su ile beslendi. Araştırma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 2010-HADYEK-043 nolu proje numarası ile onay alındı. Bu tez projesi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme Fonu tarafından 2011/66 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.2 Çalışma Planı

Kontrol grubunda 8, Tadalafil+Kontrast grubunda 8 ve Kontrast grubunda 8 olmak üzere toplam 24 adet ortalama $158,88 \pm 10,49$ gr ağırlığında wistar-albino cinsi dişi sıçan ile çalışma yapıldı. Çalışma başlangıcında deney hayvanları işaretlenerek ağırlıkları kaydedildi. Sıçanlar 48 saat dehidrate bırakıldı ve dehidratasyon sonrasında ağırlıkları tekrar kaydedildi. Kontrast ve Tadalafil+Kontrast gruplarındaki sıçanların kuyruk veni 24 gauge kateter ile kateterize edildi. İnsülin enjektörü ile yüksek ozmolariteli bir radyokontrast madde olan meglumine/sodium diatrizoate (Urografin 76%, Schering AG, Germany) 6 ml/kg dozunda verildi. Tadalafil+Kontrast grubundaki sıçanlara kontrast verildikten hemen sonra tadalafil (Cialis®) Lilly ICOS LLC, Indianapolis, IN, and Bothell, WA, USA) çözeltisi verildi. Tadalafil çözeltisi için 20 mg tablet toz haline getirildi ve 20 cc distile su ile birlikte toz karışımı çözelti hazırlayıcı içerisinde ısıtılarak tadalafil çözeltisi hazırlandı. Tadalafil çözeltisi sıçanlara 10 mg/kg dozunda gavaj yöntemi ile verildi. Kontrol ve Kontrast grubuna herhangi bir tedavi verilmedi. Deney hayvanları işlem

sonrası tekrar 48 saat sınırsız su ve yem ile beslendikten sonra anestezi altında kan ve doku örnekleri alındı.

3.3 Örneklerin Toplanması

Sıçanlara yapılan tüm işlemler her gün saat 09.00 ve 10.00 arasında yapılarak diüurnal ritmin korunması sağlandı. Sıçanlara ketamin (Ketalar flakon, 75 mg/kg, Pfizer, İstanbul/Türkiye) ve xylazine (Rompun flakon, 10mg/kg, Bayer, İstanbul/Türkiye) ile anestezi uygulandı. Kuyruk kıstırma yanıtının kaybolmasından sonra batın orta hattan disseke edildi. Vena cava inferiora ulaşıldı ve 22 gauge enjektör yardımı ile 3-4 cc kadar kan alındı. Tüm sıçanlardan her iki böbrek çıkarıldı ve sağ böbrek %10 formaline koyularak histopatolojik değerlendirme için ayrıldı, soldaki böbrek ise biyokimyasal analiz yapılmaya kadar alüminyum folyo içerisinde -70 °C de saklandı.

3.4 Biyokimyasal İncelemeler

Sıçanlardan alınan kan örnekleri yaklaşık otuz dakika pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra on beş dakika kadar santrifüje edilerek (+4 °C, 1500 g) serumları ayrıştırıldı. Daha sonra endorf tüplerine ayrılan serumlar analiz edilene kadar -70 °C'de saklandı. Ayrılan serumlardan Rat Cystatin C ELISA Kit (BioVendor GmbH, Germany) kullanılarak tüm grupların serum sistatin C seviyeleri ölçüldü. Yine tüm grupların böbrek doku örnekleri 1/10 oranında 50 mM Tris-HCl (pH=7.4) tamponda, buz içinde, soğukta homojenize edildi (Homojenizer-IKA Ultra-Turrax t 25 Basic, Staufen/Germany). Hazırlanan homojenatlarda ve serum örneklerinde malondialdehit (MDA) seviyeleri ölçüldü (159). Bu yöntemle göre ölçülen doku değerleri nmol/g protein, serum değerleri de µmol/l cinsinden hesaplandı. Ayrıca serum BUN, kreatinin, sodyum, potasyum ve klor değerleri spektrofotometrik olarak Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim/Germany) otoanalizöründe ölçüldü.

3.5 Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için alınan sağ böbrekler, üst kutbundan alt kutbuna doğru longitudinal olarak ikiye bölündü ve %10'luk nötral formalinde 72 saat süreyle tespit işlemi için bekletildi. Tespit işleminden sonra rutin histolojik işlemlerden geçirildi ve parafine gömüldü. Doku örneklerinden elde edilen parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler hematoxylin-eozin (HE) ile boyanarak, Leica DM 200B ışık mikroskobunda incelendi. Böbrek dokusunda oluşan hasarın değerlendirilmesinde; böbrek proksimal ve distal tübülüslerindeki vakuolizasyon, dejenerasyon, nekrotik değişiklikler ile medulladaki konjesyon, randomize seçilmiş mikroskop sahalarında değerlendirildi.

3.6 İstatiksel Analiz

Tüm veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 15.0 programı ile yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL). Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) ve takiben Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanıldı. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırma için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Ağırlıklar

Çalışmaya Kontrol grubunda 8, Kontrast grubunda 8, Kontrast sonrası Tadalafil verilen grupta 8 olmak üzere toplam 24 adet dişi sıçan alındı. Kontrol grubunda ve Kontrast grubunda çalışma sırasında herhangi bir sıçan kaybı olmadı. Kontrast+Tadalafil grubunda çalışmanın 5. gününde bir sıçan hayatını kaybetti. Her üç grupta başlangıç ağırlıkları ve dehidratasyon sonrası ağırlıkları benzerdi (p değerleri sırasıyla 0,96 ve 0,38). Dehidratasyon sonrasında her üç grupta da anlamlı derecede (ortalama %9 civarında) ağırlık kaybı oldu. Bütün grupların, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonlarına ait değerler Tablo 5’de verilmiştir.

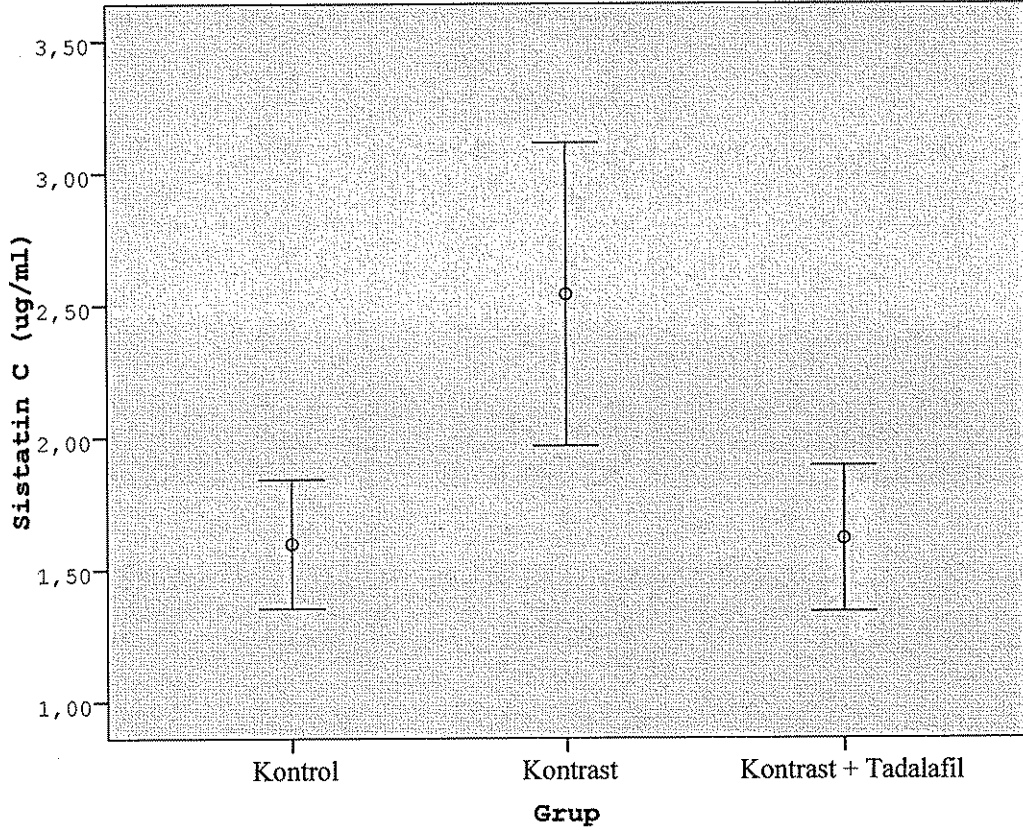
Tablo 5 Deney Hayvanlarının Ortalama Ağırlıkları

Gruplar	Kontrol	Kontrast	Kontrast+Tadalafil	P değeri
Başlangıç ağırlık	159,75 ±6,364	158,38±15,212	158,50±9,426	0,96
Dehidratasyon sonrası ağırlık	146,50 ±7,309	141,25±11,708	147,62±9,190	0,38

4.2 Biyokimyasal sonuçlar

Serum sistatin C düzeyi Kontrast grubunda, Kontrol grubuna ve Kontrast+Tadalafil grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,002 ve 0,003). Kontrast+Tadalafil grubu ile Kontrol grubu arasında serum Sistatin C düzeyleri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (p=1).

BUN düzeyleri Kontrast grubunda Kontrol grubuna ve Kontrast+Tadalafil grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla <0,001 ve <0,001). Ayrıca BUN düzeyleri Kontrast+Tadalafil grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,018).



Şekil 7: Grupların serum sistatin C değerleri

(% 95 Güven aralığında; ug/ml; Kontrast ile Kontrol p=0,002; Kontrast+Tadalafil ile Kontrol p=1,000; Kontrast ile Kontrast+Tadalafil p=0,003)

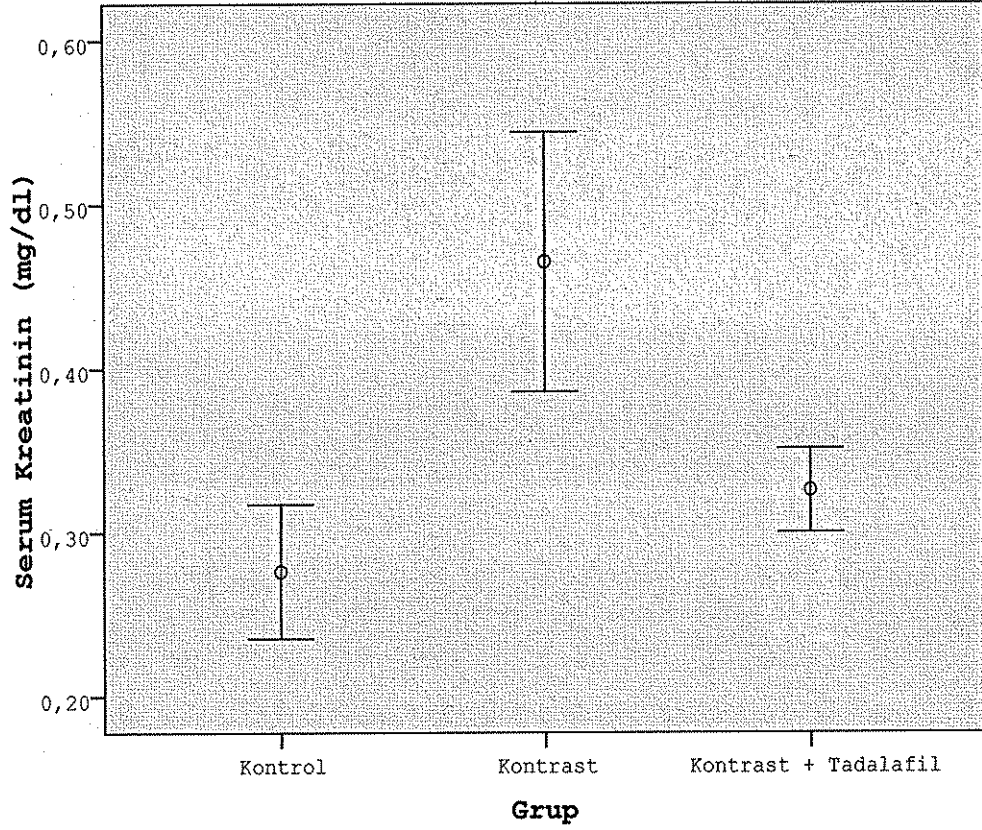
Tablo 6 Bütün grupların, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonlarına ait değerler

	Çalışma Grupları			p değeri		
	K	C	T	K-C	K-T	C-T
Başlangıç ağırlık	158,4±15,21	159,7±6,36	158,5±9,42	AD*	AD*	AD*
Son ağırlık	146,5±7,30	141,2±11,70	147,6±9,19	AD*	AD*	AD*
cysC	1,60±0,29	2,54±0,68	1,61±0,29	0,02*	AD*	0,03*
BUN	18,08±1,82	25,96±2,42	21,08±1,03	<0,001*	0,01*	<0,001*
Cre	0,27±0,04	0,46±0,09	0,32±0,03	0,001 [†]	AD [†]	0,004 [†]
MDAd	4,23±0,75	6,87±1,07	4,98±1,02	<0,001*	AD*	0,03*
MDAs	2,04±0,12	2,61±0,19	2,29±0,24	<0,001*	AD*	0,01*
Na	138,1±1,12	141,1±2,41	140,1±1,21	0,007*	AD*	AD*
K	4,97±0,85	5,94±0,77	4,98±0,61	AD*	AD*	AD*
Cl	97,83±1,29	99,33±1,55	99,90±0,72	AD [†]	0,003 [†]	AD [†]

Cys=Sistatin C; Cre=Kreatinin; BUN=Kan Üre Nitrojen; MDAd=doku Malondialdehit; MDAs=serum Malondialdehit; Na=Sodyum; K=Potasyum; Cl=Klor; K=Kontrol grubu; C=Kontrast grubu; T=Kontrast+Tadalafil grubu

**Normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Post-hoc analiz Bonferroni testi, [†]bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırma için Mann-Whitney U testi. Veriler ortalama ±standart sapma olarak verilmiştir. P< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı, AD= Anlamlı değil*

Serum kreatinin düzeyi Kontrast grubunda Kontrol grubuna göre ve Kontrast+Tadalafil grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,004). Kontrast+Tadalafil grubu ile Kontrol grubu arasında serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,092).

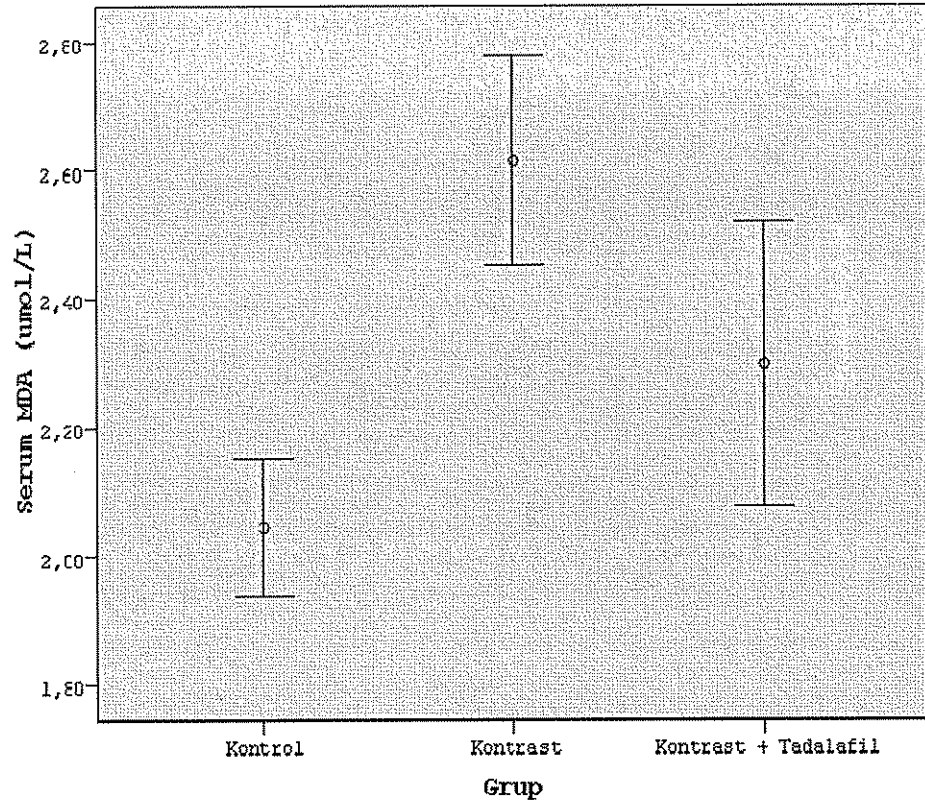


Şekil 8: Grupların serum kreatinin değerleri

(%95 Güven aralığında, mg/dl; Kontrast ile Kontrol $p=0,001$; Kontrast+Tadalafil ile Kontrol $p=0,092$ Kontrast ile Kontrast+Tadalafil $p=0,04$)

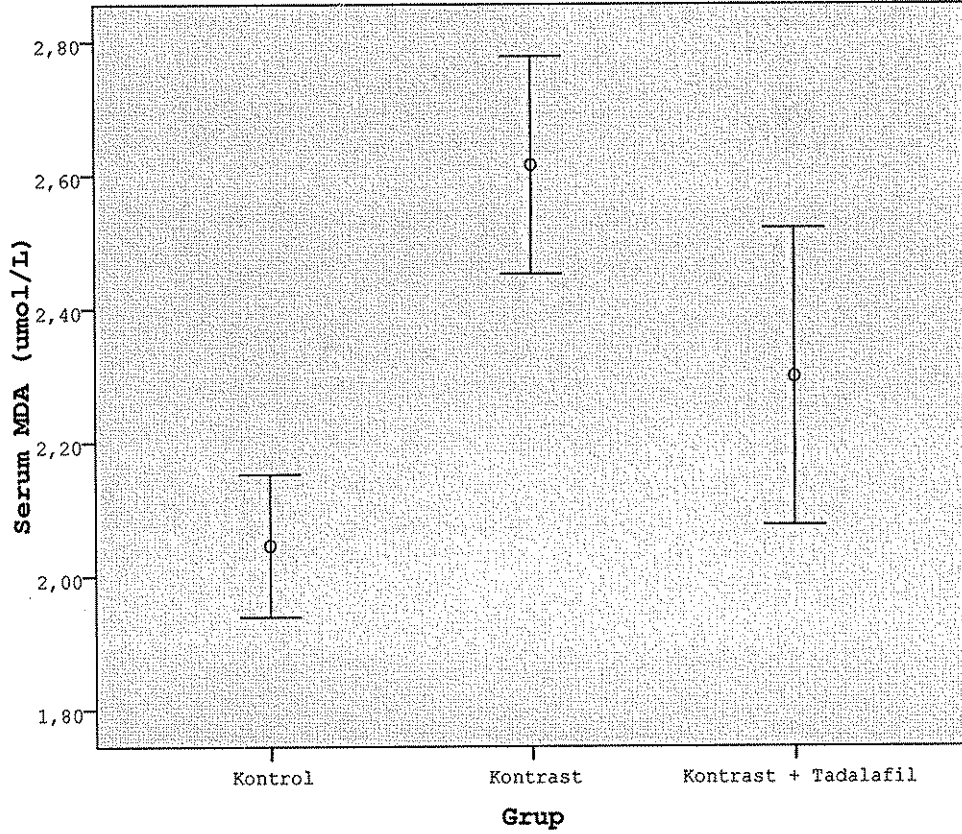
Doku MDA düzeyi Kontrast grubunda Kontrol grubuna göre ve Kontrast+Tadalafil grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,003). Kontrast+Tadalafil grubu ile Kontrol grubu arasında doku MDA düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,432).

Serum MDA düzeyleri Kontrast grubunda Kontrol grubuna ve Kontrast+Tadalafil grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla <0,001 ve 0,013). Kontrast+Tadalafil grubu ile Kontrol grubunda serum MDA düzeyleri benzerdi (p=0,056).



Şekil 9: Doku MDA düzeyleri

(%95 Güven aralığında, nmol/gr protein; Kontrast ile Kontrol $p < 0,001$; Kontrast+Tadalafil ile Kontrol $p = 0,43$; Kontrast ile Kontrast+Tadalafil $p = 0,003$)



Şekil 10: Serum MDA düzeyleri

(%95 Güven aralığında, umol/L; Kontrast ile Kontrol $p < 0,001$; Kontrast+Tadalafil ile Kontrol $p = 0,056$ Kontrast ile Kontrast+Tadalafil $p = 0,013$).

Serum sodyum düzeyi Kontrast grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0,007$). Kontrast+Tadalafil grubu ile Kontrast grubu ve Kontrol grubu arasında sodyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,842 ve 0,102).

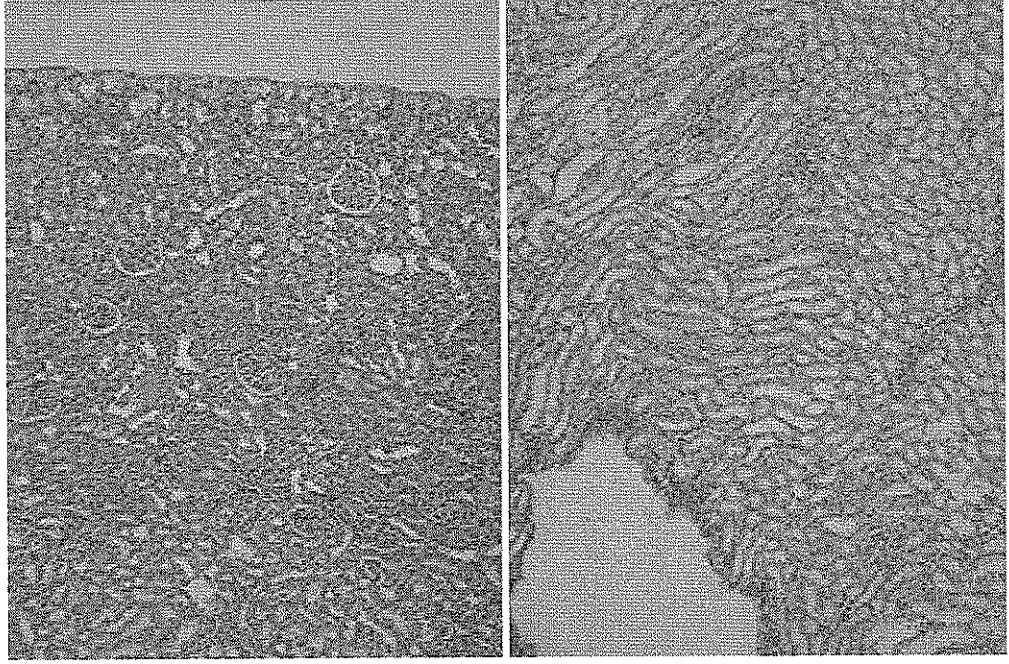
Serum potasyum düzeyi Kontrast grubunda Kontrol grubuna benzerdi ($p = 0,056$). Kontrast+Tadalafil grubu ile Kontrast grubu ve Kontrol grubu arasında potasyum düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,070 ve 1).

Serum klor düzeyi Kontrast grubu ile Kontrol grubu arasında benzerdi ($p = 0,82$). Kontrast+Tadalafil grubu ile Kontrast grubu klor düzeyleri benzerdi ($p = 1$).

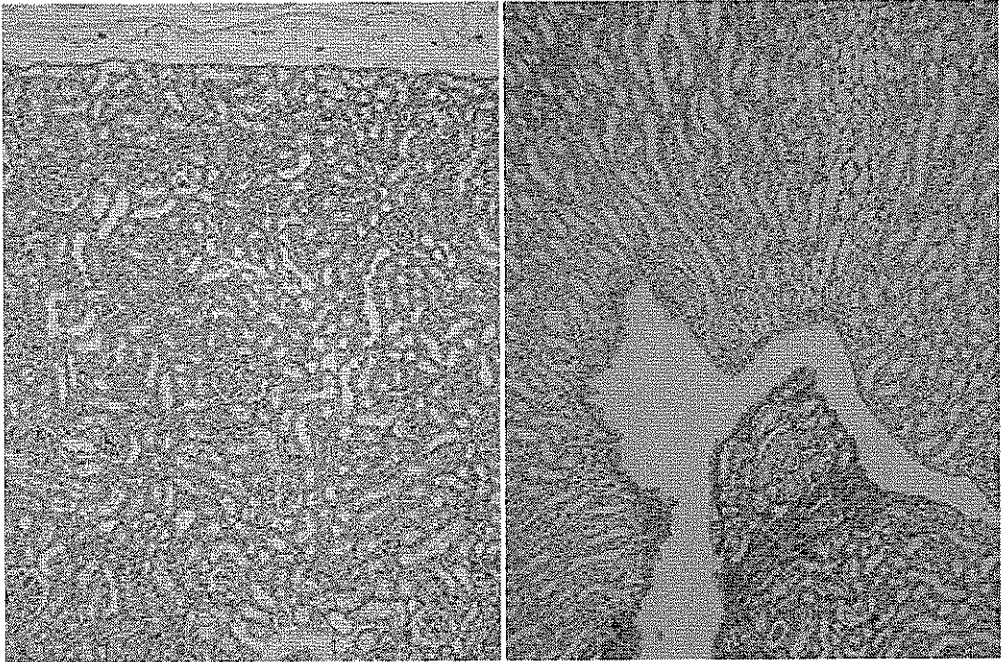
Kontrast+Tadalafil grubunda Kontrol grubuna göre klor düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,015$).

4.3 Histopatolojik değerlendirme

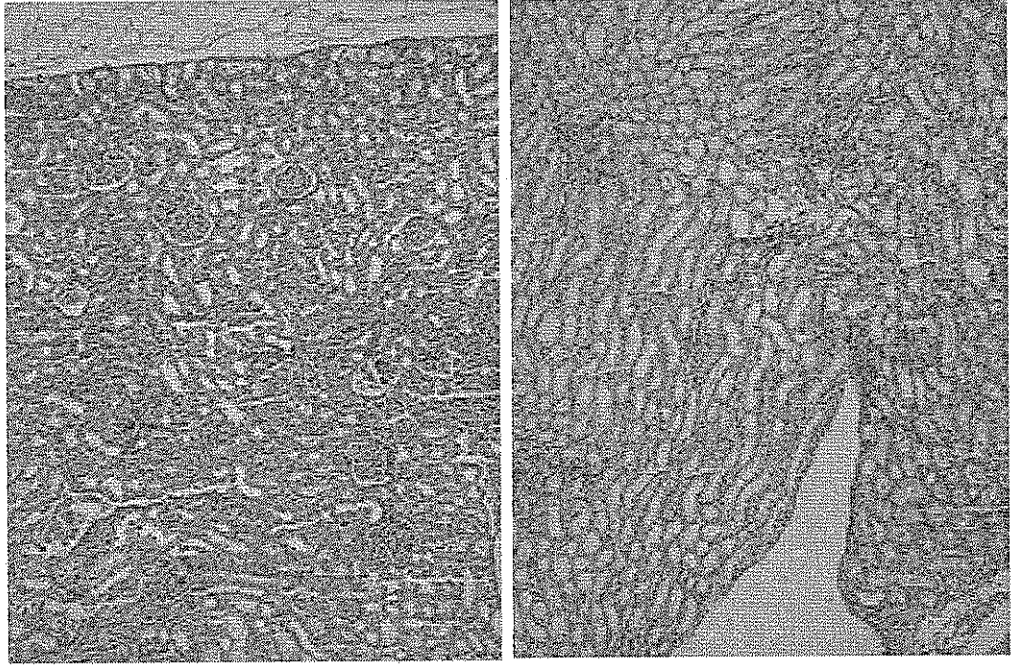
Böbrek dokusunda oluşan hasarın değerlendirilmesi için böbrek proksimal ve distal tübülüslerindeki vakuolizasyon, dejenerasyon, nekrotik değişiklikler ve medulladaki konjesyon değerlendirildi. Çalışmanın başlangıcında seçilmiş mikroskop sahalarında semikantitatif olarak (-) hasar yok, (+) minimal hasar, (++) orta derecede hasar, (+++) ileri derecede hasar şeklinde kesitlerin değerlendirilmesi planlandı. Yapılan mikroskopik incelemede her üç gruba ait deneklerin medüller tabakasında benzer oranda medüller konjesyon saptandı ve böbreklerin korteks tabakaları normal morfolojide glomerüller içermekteydi (korteksi gösteren resimler HE, X15). Medulla kesitlerinde de normal morfolojide kollektör tubüller ve kalisiyel sistem izlendi (Medullayı gösteren resimler, HE, X15) (Resim1, Resim2, Resim3). Mikroskopik incelemede gruplar arasında anlamlı histopatolojik fark bulunmaması üzerine derecelendirme yapılmadı.



Resim 1: Kontrol grubuna ait siçanların böbrek dokusunun korteks ve medulla görüntüsü



Resim 2: Kontrast madde verilen siçanların böbrek dokusunun korteks ve medulla görüntüsü



Resim 3: Kontrast sonrası Tadalafil verilen gruba ait sıçanların böbrek dokusunun korteksve medulla görüntüsü

5. TARTIŞMA

Kontrast ilişkili nefropatiyi önlemeye yönelik birçok ilaç çalışması yapılmıştır. Ancak bugüne kadar PD-5 enzim inhibitörleri veya tadalafil ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma uzun etkili bir PD-5 enzim inhibitörü olan tadalafilin KİN gelişimini önleyebileceğini gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak erken dönem hasarı göstermek için yeni akut böbrek hasarı belirteçlerinden sistatin C kullanılmıştır ve tadalafilin kontrasta bağlı oksidatif stresi azalttığı hem serum hemde doku MDA düzeyi ölçülerek bulgular desteklenmiştir.

Sıçanlarda deneysel kontrast nefropatisi oluşturmak için çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Daha önce yapılan bazı deneysel çalışmalarda kontrast öncesi 24-72 saatlik dehidratasyon süreleri uygulanarak kontrast nefropatisi modelleri oluşturulmuştur (160, 161). Bizim çalışmamızda da kontrast nefropatisi modeli oluşturmak için sıçanlar kontrast öncesi 48 saat süre ile dehidrate bırakıldı ve dehidratasyon sürecini takiben sıçanların ağırlıklarında yaklaşık %9 oranında azalma olduğu görüldü. İyonik ve yüksek ozmolariteye sahip kontrast maddelerin daha nefrotoksik olduğu bilinmektedir. Bu nedenle daha önce yapılmış kontrast nefropatisi çalışmalarında iyonik ve yüksek ozmolariteli bir kontrast madde olan meglumine/sodium diatrizoate 6 ml/kg dozunda kullanılarak istenen toksik etki elde edilmiştir (161-163). Bizde bu nedenle çalışmamızda kontrast nefropatisi modeli oluşturmak için meglumine/sodium diatrizoate kullandık.

Daha önce literatürde deneysel veya klinik olarak KİN gelişimini önlemek için tadalafil ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Tadalafil daha önce sıçanlarda pulmoner arteriyel hipertansiyon modellerinde, beyin ve over iskemik-reperfüzyon modellerinde, hipoksik beyin hasarında, penil hipoksik hasar modellerinde denenmiştir. Daha önce yapılmış deneysel sıçan çalışmalarında tadalafilin etkinliği 2-10 mg/kg arasındaki dozlar kullanılarak test edilmiştir (164-168). Bizde çalışmamızda tadalafil 10 mg/kg gibi yüksek bir dozda, tek doz oral gavaj yöntemi ile vererek KİN gelişimini önleyici etkisini test ettik. Tadalafil uzun etki süreli bir ilaç olduğu için önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda

da tek doz olarak uygulanmıştır. İlaç uygulamalarından sonra sıçanlar sınırsız su ve yem alacak şekilde beslenmeye devam edilmiştir.

Bu çalışmanın sonunda Kontrast+Tadalafil grubunda Kontrast grubuna göre serum sistatin C, serum kreatinin ve serum BUN düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Kontrast+Tadalafil grubu ile Kontrol grubu serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri ise benzerdi. BUN değeri Kontrast grubunda Kontrast+Tadalafil ve Kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve Kontrast+Tadalafil grubunda Kontrol grubu ile karşılaştırılığında BUN yüksekliği anlamlı olarak devam etti. Bu veriler dehidratasyon ile birlikte sıçanlarda prerenal bir böbrek yetersizliğinin geliştiğini, kontrast madde ile böbrek hasarının şiddetlendiğini ve kontrast sonrası tadalafil kullanılarak kontrast nefropatisi gelişiminin önlenebileceğini göstermiştir.

Daha önce sıçanlarda kontrast toksisitesi sonrasında akut böbrek hasarının sistatin C düzeyi ölçülerek gösterildiği bir çalışma yoktur. İnsanlarda sistatin C düzeyi ölçülerek yapılan kontrast nefropatisi çalışmalarında, sistatin C'nin kontrast nefropatisini tespit etmede ve prognozda erken ve duyarlı bir parametre olduğu gösterilmiştir (148, 169). Sistatin C, iskemi-reperfüzyon hasarı yapılmış sıçan modellerinde akut böbrek hasarını göstermede BUN ve kreatininden daha duyarlı bir belirteçtir (170, 171). Bizim çalışmamızda, sistatin C'nin sıçanlarda kontrast maddeye bağlı akut böbrek hasarını da tespit etmede duyarlı bir parametre olduğunu gösterdi.

Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu lipid peroksidasyonu hücre membran hasarı ve hücre yıkımının en önemli sebebidir. Kontrast madde verildikten sonra oksidatif stres artışına bağlı olarak lipid peroksidasyonu artar. Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyine, lipid peroksidasyon derecesinin izlenmesi amacıyla bakılabilir (172). Daha önce yapılan çalışmalarda kontrast madde sonrasında böbrek dokusunda MDA düzeylerinin arttığı ve NO düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (12, 13, 173). Özdeğirmenci ve arkadaşları tarafından deneysel sıçan beyin iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde tadalafilin beyin dokusunda MDA seviyelerini düşürdüğü olduğu gösterilmiştir (167). Bizim bu çalışmamızda Kontrast-Tadalafil grubunda Kontrast grubuna serum ve doku MDA seviyeleri göre anlamlı

olarak düşük saptandı. Kontrast+Tadalafil grubunda serumda ve doku MDA seviyelerinin anlamlı ölçüde düşük saptanması tadalafilin böbrekte antioksidan ve serbest oksijen radikallerini temizleyici etkisini destekler niteliktedir.

Serum sodyum düzeyi Kontrast grubunda ve Kontrast+Tadalafil grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Potasyum düzeyi Kontrast grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Serum klor düzeyi Kontrast+Tadalafil grubunda beklenmedik bir şekilde diğer gruplara göre daha yüksekti ve literatürde Kontrast+Tadalafil grubunda diğer gruplara göre klor düzeyinin yüksek olmasını açıklayacak herhangi bir bilgi bulunamadı.

Çalışmamızın sonucunda daha önce yapılan benzer nefrotoksisite çalışmalarında saptandığı bildirilen kontrast toksisitesine bağlı doku düzeyindeki histopatolojik değişiklikler izlenmedi. Devrim ve arkadaşları tarafından yapılan ve histopatolojik değişiklikler saptandığı ifade edilen çalışmada kontrast madde olarak yüksek dozda iomeprol kullanılmıştı, bizim çalışmamızda ise farklı bir kontrast madde olan diatrozoate kullanıldı (12). Bizim çalışmamıza benzer şekilde diatrozoate kullanılarak Koç ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise sıçanlar kontrast madde verildikten sonra 48 saat süre ile dehidrate bırakılmıştı, bizim çalışmamızda ise kontrast madde verilmeden önce dehidrate bırakıldı (174). Ari ve arkadaşları tarafından diatrozoate kullanılarak yapılan çalışmada başka bir çalışmada ise kontrast maddeye bağlı nefropati tablosunu artırmak için kontrast madde verilmeden önce İV indometazin ve Nw-nitro-L-arginine metil esteri uygulanmıştır (175). Bizim çalışmamızda histopatolojik değişiklikler izlenmemesinin sebebi deneklerin sadece kontrast verilmeden önce dehidrate bırakılması ve kontrast madde sonrası deneklerin sınırsız su ve yem ile beslenmesi, KİN tablosunu şiddetlendirmek için prostoglandin sentezinin inhibe edilmemesi veya kontrast verildikten 48 saat sonra gibi erken sürede doku örneklerin alınması olabilir. Sonuç olarak çalışmamızda histopatolojik olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen serum parametreleri ve doku MDA seviyeleri ile istenen toksik etkinin elde edilmiş olduğu görüldü.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları sıçan sayısının az olması, kontrast sonrasında histopatolojik değişikliklerin oluşmaması ve sıçanlardan 24 saatlik idrar toplanmamasıdır. Sıçanlarda metabolik kafes kullanılarak 24 saatlik idrar toplanabilir. Metabolik kafes kullanımı pahalı, zor ve vakit gerektiren bir işlemdir. Çalışmamızda serum sistatin C düzeyi kullanılarak sıçanlarda kontrast nefrotoksitesine bağlı akut böbrek hasarı 24 saatlik idrar toplanmasına gerek duyulmadan gösterilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kontrast kullanımına bağı nefropati tablosu artan yaşam beklentisi, eşlik eden risk faktörleri, koroner anjiyografi ve koroner girişim sıklığında artışa bağı olarak giderek önemli bir problem haline gelmektedir. Günümüzde maalesef hidrasyon dışında etkisi kanıtlanmış bir tedavi modeli bulunmamaktadır. Kontrast kullanımına bağı nefropati tablosunu önlemek için tüm dünyada çalışmalar devam etmektedir. Eretil disfonksiyon ve pulmoner arteryel hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olan tadalafil, cGMP üzerinden NO artırarak antioksidan ve vazodilatör etkileri aracılığı kontrast ilişkili nefropati gelişimini önleyebilir. Bizim çalışmamızda tadalafilin kontrast nefrotoksisitesine karşı koruyucu etkisini yeni akut böbrek hasarı belirteçlerinden olan sistatin C aracılığı ile gösterdi. Tek doz oral kullanılan ve uzun etki süresine sahip, kolay bulunabilen ve yan etkisi az olan tadalafil KİN profilaksisinde bir seçenek olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):930-6.
2. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1542-50.
3. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105(19):2259-64.
4. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, Gevorkian N, Gruberg L, Satler LF, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;59(3):338-43.
5. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):5K-13K.
6. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997;204(2):297-312.
7. Brindis RG, Fitzgerald S, Anderson HV, Shaw RE, Weintraub WS, Williams JF. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR): building a national clinical data repository. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2240-5.
8. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 1998;53(1):230-42.
9. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol.* 1999;34(11):685-91.

10. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):14K-20K.
11. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68(1):14-22.
12. Devrim E, Cetin M, Namuslu M, Erguder IB, Cetin R, Durak I. Oxidant stress due to non ionic low osmolar contrast medium in rat kidney. *Indian J Med Res.* 2009;130(4):433-6.
13. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest.* 1994;94(3):1069-75.
14. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest.* 1991;88(2):390-5.
15. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):288-96.
16. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int.* 1991;40(4):632-42.
17. Conger J, Robinette J, Villar A, Rajj L, Shultz P. Increased nitric oxide synthase activity despite lack of response to endothelium-dependent vasodilators in postischemic acute renal failure in rats. *J Clin Invest.* 1995;96(1):631-8.
18. Brodsky SV, Yamamoto T, Tada T, Kim B, Chen J, Kajiya F, et al. Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282(6):F1140-9.
19. Carson CC, Rajfer J, Eardley I, Carrier S, Denne JS, Walker DJ, et al. The efficacy and safety of tadalafil: an update. *BJU Int.* 2004;93(9):1276-81.
20. Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition. *Int J Impot Res.* 2004;16 Suppl 1:S11-4.

21. Kulkarni SK, Patil CS. Phosphodiesterase 5 enzyme and its inhibitors: update on pharmacological and therapeutical aspects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2004;26(10):789-99.
22. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin.* 2005;21(2):261-80.
23. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(6):1673-89.
24. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989;36(4):730-40.
25. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103(5):368-75.
26. Tereza Pucelikova M, George Dangas, MD, PhD, FACC, and Roxana, Mehran M, FACC. Interventional Rounds, Contrast-Induced Nephropathy. *Catheterization and Cardiovascular Interventions;* 2008:62-72.
27. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med.* 1989;320(3):143-9.
28. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1274-81.
29. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74(2):243-8.
30. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996;275(19):1489-94.
31. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52(4):409-16.
32. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* 2006;354(4):379-86.

33. Messana JM, Cieslinski DA, Humes HD. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren Fail.* 1990;12(2):75-82.
34. Katholi RE, Woods WT, Jr., Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):64-71.
35. Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol.* 1977;12(5):381-8.
36. Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, Greenfeld Z, Lechene C, Epstein FH, et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest.* 1988;82(2):401-12.
37. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(1):75-80, 3-7.
38. Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol.* 1994;2(3):153-7.
39. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2005;172(11):1461-71.
40. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney international.* 2005;68(1):14-22.
41. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology.* 2002;282(2):R335-42.
42. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *The American journal of physiology.* 1990;258(1 Pt 2):F115-20.
43. 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. *The New England journal of medicine.* 2000;343(3):180-4.

44. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Seminars in nephrology*. 1997;17(1):15-26.
45. Liss P, Carlsson PO, Nygren A, Palm F, Hansell P. Et-A receptor antagonist BQ123 prevents radiocontrast media-induced renal medullary hypoxia. *Acta radiologica*. 2003;44(1):111-7.
46. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney international*. 2000;57(4):1675-80.
47. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2008;28(6):998-1006.
48. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, King BF, Gross JM, Knox FG. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(12):1275-83.
49. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology*. 2000;216(2):481-4.
50. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol*. 1989;64(9):22E-6E.
51. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393-9.
52. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1515-9.
53. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med*. 1990;150(6):1237-42.
54. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, van Bockel JH, Feuth JD, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991;32(1):81-6.

55. Heller CA, Knapp J, Halliday J, O'Connell D, Heller RF. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *Med J Aust.* 1991;155(5):329-32.
56. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006(100):S11-5.
57. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int.* 1992;41(5):1274-9.
58. Bagshaw SM, Culleton BF. Contrast-induced nephropathy: epidemiology and prevention. *Minerva Cardioangiol.* 2006;54(1):109-29.
59. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005;95(1):13-9.
60. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):674-80.
61. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.* 2005;67(2):706-13.
62. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(3):819-26.
63. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1780-5.
64. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol.* 2000;54(1):11-4.
65. Kane GC, Doyle BJ, Lerman A, Barsness GW, Best PJ, Rihal CS. Ultra-low contrast volumes reduce rates of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(1):89-90.

66. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1990;120(3):533-6.
67. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med.* 2003;14(7):426-31.
68. Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55(2):169-73.
69. Cirit M, Toprak O, Yesil M, Bayata S, Postaci N, Pupim L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2006;104(1):c20-7.
70. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J.* 1999;51(5):521-6.
71. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int Suppl.* 2006(100):S20-4.
72. Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci.* 2005;97(4):473-88.
73. 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. *Kidney Int.* 1995;47(1):254-61.
74. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med.* 1989;320(3):149-53.
75. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann 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(3):843-9.
76. Solomon R, Briguori C, Bettmann M. Selection of contrast media. *Kidney Int Suppl*. 2006(100):S39-45.
 77. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188(1):171-8.
 78. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(7):645-54.
 79. From AM, Al Badarin FJ, McDonald FS, Bartholmai BJ, Cha SS, Rihal CS. Iodixanol versus low-osmolar contrast media for prevention of contrast induced nephropathy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):351-8.
 80. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):692-9.
 81. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):924-30.
 82. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):137-47.
 83. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
 84. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem*. 2007;53(3):480-8.
 85. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the

- development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract.* 2003;93(1):C29-34.
86. Erley CM, Duda SH, Rehfuess D, Scholtes B, Bock J, Muller C, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1146-9.
 87. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1064-6.
 88. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007;115(10):1211-7.
 89. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(9):1038-46.
 90. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int Suppl.* 2006(100):S16-9.
 91. Taylor AJ, 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.* 1998;114(6):1570-4.
 92. 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(21):1416-20.
 93. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(2):403-11.

94. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbaur I, Duda S, Risler T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol.* 2004;62(1):1-7.
95. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, Thompson CM, Guidera SA. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol.* 2003;15(12):699-702.
96. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):329-36.
97. Owen RJ HS, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett B. Consensus guidelines for the prevention of CIN. In: radiologists Cao, ed; 2011.
98. Bui KL, Horner JD, Herts BR, Einstein DM. Intravenous iodinated contrast agents: risks and problematic situations. *Cleve Clin J Med.* 2007;74(5):361-4, 7.
99. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1325-32.
100. Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J.* 2004;25(3):206-11.
101. Rashid ST, Salman M, Myint F, Baker DM, Agarwal S, Sweny P, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular patients undergoing angiography: a randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1136-41.
102. Shalansky SJ, Vu T, Pate GE, Levin A, Humphries KH, Webb JG. N-acetylcysteine for prevention of radiographic contrast material-induced nephropathy: is the intravenous route best? *Pharmacotherapy.* 2005;25(8):1095-103.
103. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and

- cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(3):687-92.
104. Baker CS, 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.* 2003;41(12):2114-8.
 105. Koc F, Ozdemir K, Kaya MG, Dogdu O, Vatankulu MA, Ayhan S, et al. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS-A multicenter prospective controlled trial. *Int J Cardiol.* 2010.
 106. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J.* 2004;148(3):422-9.
 107. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet.* 2003;362(9384):598-603.
 108. Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64(4):471-9.
 109. Merten GJ, Burgess WP, Rittase RA, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: an evidence-based protocol. *Crit Pathw Cardiol.* 2004;3(3):138-43.
 110. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J.* 2007;154(3):539-44.
 111. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Schneider H, et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus

- sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis.* 2008;19(6):413-9.
112. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):10-8.
 113. Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology.* 2002;223(3):772-9.
 114. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int.* 1994;45(5):1425-31.
 115. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure--a randomised study. *Int J Cardiol.* 1996;53(3):233-6.
 116. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1682-8.
 117. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg.* 1998;64(5):432-6.
 118. Hunter DW, Chamsuddin A, Bjarnason H, Kowalik K. Preventing contrast-induced nephropathy with fenoldopam. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2001;4(1):53-6.
 119. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;53(3):341-5.
 120. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(17):2284-91.

121. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(12):1030-6.
122. Carraro M, Mancini W, Artero M, Stacul F, Grotto M, Cova M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(3):444-8.
123. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy.* 1995;15(1):59-65.
124. Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med.* 2005;118(8):843-9.
125. Onbasili AO, Yeniceriglu Y, Agaoglu P, Karul A, Tekten T, Akar H, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart.* 2007;93(6):698-702.
126. Sketch MH, Jr., Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther.* 2001;8(3):155-62.
127. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.* 2004;110(18):2837-42.
128. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol.* 2000;34(5):323-6.
129. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med.* 2006;119(2):155-62.

130. Forgue ST, Phillips DL, Bedding AW, Payne CD, Jewell H, Patterson BE, et al. Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(1):24-35.
131. Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, et al. Pharmacological management of erectile dysfunction. *BJU Int.* 2003;91(5):446-54.
132. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009;119(22):2894-903.
133. Washington SL, 3rd, Shindel AW. A once-daily dose of tadalafil for erectile dysfunction: compliance and efficacy. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:159-71.
134. Majid DS, Navar LG. Nitric oxide in the control of renal hemodynamics and excretory function. *Am J Hypertens.* 2001;14(6 Pt 2):74S-82S.
135. Gasanov F, Aytac B, Vuruskan H. The effects of tadalafil on renal ischemia reperfusion injury: an experimental study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2011;11(3):158-62.
136. Guzeloglu M, Yalcinkaya F, Atmaca S, Bagriyanik A, Oktar S, Yuksel O, et al. The beneficial effects of tadalafil on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Urol Int.* 2011;86(2):197-203.
137. Akgul T, Huri E, Yagmurdur H, Ayyildiz A, Ustun H, Germiyanoglu C. Phosphodiesterase 5 inhibitors attenuate renal tubular apoptosis after partial unilateral ureteral obstruction: an experimental study. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011;27(1):15-9.
138. Patel NN, Lin H, Toth T, Jones C, Ray P, Welsh GI, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition prevents postcardiopulmonary bypass acute kidney injury in Swine. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(6):2168-76.
139. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl.* 1989;27:S73-80.
140. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008;73(9):1008-16.

141. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics*. 1998;101(5):875-81.
142. Grubb AO. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem*. 2000;35:63-99.
143. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221-6.
144. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995;47(1):312-8.
145. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):356-65.
146. Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis H, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol*. 2004;61(2):98-102.
147. Kato K, Sato N, Yamamoto T, Iwasaki YK, Tanaka K, Mizuno K. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J*. 2008;72(9):1499-505.
148. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117-22.
149. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(6):506-9.
150. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol*. 1998;49(4):221-5.

151. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem*. 2000;46(2):193-7.
152. Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem*. 1999;45(12):2243-9.
153. Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta*. 2003;334(1-2):25-40.
154. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005;51(8):1420-31.
155. Sjostrom P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(2):111-24.
156. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3763-70.
157. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(6):610-6.
158. Mares J, Stejskal D, Vavrouskova J, Urbanek K, Herzig R, Hlustik P. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2003;147(2):177-80.
159. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol*. 1990;186:407-21.

160. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int.* 1992;41(4):1008-15.
161. Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Invest Radiol.* 1989;24(9):697-702.
162. Toprak O, Cirit M, Tanrisev M, Yazici C, Canoz O, Sipahioğlu M, et al. Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(3):853-9.
163. Roza CA, Scaini G, Jeremias IC, Ferreira GK, Rochi N, Benedet J, et al. Evaluation of brain and kidney energy metabolism in an animal model of contrast-induced nephropathy. *Metab Brain Dis.* 2011;26(2):115-22.
164. Sawamura F, Kato M, Fujita K, Nakazawa T, Beardsworth A. Tadalafil, a long-acting inhibitor of PDE5, improves pulmonary hemodynamics and survival rate of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats. *J Pharmacol Sci.* 2009;111(3):235-43.
165. Zhang L, Zhang Z, Zhang RL, Cui Y, LaPointe MC, Silver B, et al. Tadalafil, a long-acting type 5 phosphodiesterase isoenzyme inhibitor, improves neurological functional recovery in a rat model of embolic stroke. *Brain Res.* 2006;1118(1):192-8.
166. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Ambrosini S, Luconi M, Vannelli GB, et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *J Sex Med.* 2006;3(3):419-31.
167. Ozdegirmenci O, Kucukozkan T, Akdag E, Topal T, Haberal A, Kayir H, et al. Effects of sildenafil and tadalafil on ischemia/reperfusion injury in fetal rat brain. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(2):317-23.
168. Arikian DC, Bakan V, Kurutas EB, Sayar H, Coskun A. Protective effect of tadalafil on ischemia/reperfusion injury of rat ovary. *J Pediatr Surg.* 2010;45(11):2203-9.
169. Alioglu E, Saygi S, Turk U, Kirilmaz B, Tuzun N, Duman C, et al. N-Acetylcysteine in Preventing Contrast-Induced Nephropathy Assessed by Cystatin C. *Cardiovasc Ther.* 2011.

170. Song S, Meyer M, Turk TR, Wilde B, Feldkamp T, Assert R, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1157-61.
171. Bayrak O, Turgut F, Karatas OF, Cimentepe E, Bayrak R, Catal F, et al. Oral beta-glucan protects kidney against ischemia/reperfusion injury in rats. *Am J Nephrol*. 2008;28(2):190-6.
172. Topsakal C, Erol FS, Ozveren MF, Yilmaz N, Ilhan N. Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurg Rev*. 2002;25(4):258-66.
173. Murakami R, Machida M, Tajima H, Hayashi H, Uchiyama N, Kumazaki T. Plasma endothelin, nitric oxide and atrial natriuretic peptide levels in humans after abdominal angiography. *Acta Radiol*. 2002;43(3):340-3.
174. Koc E, Reis KA, Ebinc FA, Pasaoglu H, Demirtas C, Omeroglu S, et al. Protective effect of beta-glucan on contrast induced-nephropathy and a comparison of beta-glucan with nebivolol and N-acetylcysteine in rats. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(5):658-65.
175. Ari E, Yilmaz Y, Kedrah AE, Alahdab Y, Cakalagaoglu F, Arikan H, et al. Protective effect of the vasopressin agonist terlipressin in a rat model of contrast-induced nephropathy. *Am J Nephrol*. 2011;33(3):269-76.