

TC
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RATLARDA DÜŞÜK OSMOLAR VE İSO-OSMOLAR
KONTRAST MADDELERİN BÖBREKLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN İDRAR NGAL VE KIM-1 DÜZELERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr.Berkan ARMAĞAN

TEZ DANISMANI
Prof. Dr.Kadriye ALTOK

ANKARA
MAYIS 2014

**TC
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DÜŞÜK OSMOLAR VE İSO-OSMOLAR
KONTRAST MADDELERİN BÖBREKLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN İDRAR NGAL VE KIM-1 DÜZELERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr.Berkan ARMAĞAN**

**TEZ DANISMANI
Prof. Dr.Kadriye ALTOK**

Bu tez Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği tarafından 2013/02 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
Mayıs 2014**

KABUL ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ TUTANAĞI

Adı Soyadı	BERKAN ARMAĞAN
Baba Adı	MEHMET
Doğum yeri/ Tarihi	ADANA 15/09/1984
Diploma tarihi/Diploma No	2009 / 28135/147619
Mezun Olduğu Fakülte	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI A.B
İhtisas Süresi	4 YIL
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNV.TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Ratlarda düşük osmolar ve iso-osmolar kontrast maddelerin böbrekler üzerine etkisinin idrar NGAL ve KIM-1 düzeyleriyle değerlendirilmesi

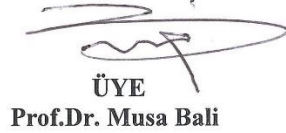
TEZ SAVUNMA TARİHİ: 18/11/2013

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Ana Bilim Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ


TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kadriye ALTOK


ÜYE
Prof. Dr. Musa Bali


ÜYE
Prof. Dr. Şule Şengül

TEŞEKKÜR

Tez konusunun bulunmasından son noktanın konulmasına kadar bana her yönden destek olan değerli hocam Prof. Dr. Kadriye ALTOK'a;

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve birikiminden faydalandığım başta İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. Musa BALI olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve beni her zaman destekleyen sevgili eşime ve tüm dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs 2014

Dr.Berkan ARMAĞAN

KISALTMALAR

ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ARB	Anjiotensin II Reseptör Blokeri
Cr	Kreatinin
CrCl	Kreatinin Klirensi
DM	Diabetes Mellitus
DOKM	Düşük Osmolar Kontrast Madde
FENa	Fraksiyone Na Ekskresyonu
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HE	Hematoksilen- eozin
HT	Hipertansiyon
IL 1 beta	İnterlökin 1 beta
IL -6	İnterlökin 6
IL -18	İnterlökin 18
İV	İntravenöz
İOKM	İzo-Osmolar Kontrast Madde
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KIM-1	Böbrek Hasar Molekülü-1
KN	Kontrast Nefropati
KM	Kontrast Madde
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NAC	N-Asetilsistein
NaHCO ₃	Sodyum Bikarbonat
NaCl	Sodyum Klorür
NGAL	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NSAID	Non-steroid Antiinflammatuvar İlaç
PKG	Perkutan Koroner Girişim
SF	Serum Fizyolojik

YOKM

Yüksek Osmolar Kontrast Madde

İÇİNDEKİLER

Kabul onay	i
Teşekkür	ii
Kısaltmalar	iii
İçindekiler.....	v
Şekiller.....	vii
Tablolar	viii
Resimler.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. KONTRAST NEFROPATİ.....	4
2.1. Tanımlama.....	4
2.2. İnsidans.....	5
2.3. Patofizyoloji	5
2.4. Kontrast Madde Özellikleri	7
2.5. Kontrast Nefropati Risk Belirteçleri.....	10
2.6. Kontrast Nefropatinin Önlenmesi	15
2.7. ABH için kullanılan yeni belirteçler	20
2.8.Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)	21
2.9.Böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1).....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hayvanlar	28
3.2. Çalışma Planı.....	28
3.3. Biyokimyasal İncelemeler ve Renal Fonksiyon Değerlendirmesi	30
3.4. Böbreğin Histopatolojik İncelemesi	31
3.5. İstatistiksel Analiz	32

4. BULGULAR	33
4.1. Böbrek Fonksiyon Testleri	33
4.2. Biyolojik Belirteçler	38
4.3. Histopatolojik Bulgular	42
5. TARTIŞMA.....	50
6. KAYNAKLAR.....	60
8. ÖZET	72
9. ABSTRACT	74
10. ÖZGEÇMİŞ.....	76

ŞEKİLLER

Şekil 1.	KM viskozitesinin böbreğe hasar mekanizmaları	7
Şekil 2.	KM kimyasal özellikleri	9
Şekil 3.	Cr ve NGAL'e göre patofizyolojik ABH sınıflandırması	25
Şekil 4.	Çalışma planı	30
Şekil 5.	Bazal ve 5.gün serum Cr düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması.....	35
Şekil 6.	Bazal ve 5. gün serum Cr düzeyleri arası mutlak değişim (Δ Serum Cr) açısından grupların karşılaştırılması	36
Şekil 7.	Bazal ve 5.gün serum CrCl(ml/dk/100gr VA) düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması	36
Şekil 8.	Bazal ve 5. gün serum CrCl (ml/dl/100gr VA) düzeyleri arası mutlak değişim (Δ Cr Klirensi) açısından grupların karşılaştırılması	37
Şekil 9.	Bazal ve 5. gün idrar miktarları (ml/gün) arası mutlak değişim (Δ İdrar miktarı) açısından grupların karşılaştırılması	37
Şekil 10.	Bazal ve 5. gün NGAL(ng/ml) düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması.....	40
Şekil 11.	Bazal ve 5. gün NGAL (ng/ml) düzeyleri arası mutlak değişim (Δ NGAL) açısından grupların karşılaştırılması	40
Şekil 12.	Bazal ve 5. gün KIM-1 (pg/ml) düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması.....	41
Şekil 13.	Bazal ve 5. gün KIM-1 (pg/ml) düzeyleri arası mutlak değişim (Δ KIM-1) açısından grupların karşılaştırılması	41

TABLÖLAR

Tablo 1. Osmolaliteye göre kontrast ajanların sınıflandırılması	10
Tablo 2. KN risk belirteçleri	11
Tablo 3. KN için yeni ve tartışmalı risk belirteçleri.....	12
Tablo 4. KN risk skorlaması	18
Tablo 5. Bir biyokimyasal belirteç olarak NGAL'ın potansiyel kullanım alanları	23
Tablo 6. Plasma NGAL artışına sebep olan ekstrarenal nedenler.....	25
Tablo 7. Grupların 1. ve 5. günlerdeki vücut ağırlığı, idrar miktarı ile kan ve idrar değerleri.....	34
Tablo 8. Başlangıç ve 5. gündeki vücut ağırlıkları, kan ve idrar değerleri arası mutlak farklar.....	35
Tablo 9. NGAL ve KIM-1 değerlerin 1. ve 5.gün gruplar arası karşılaştırılması	39
Tablo 10. NGAL ve KIM-1 1. ve 5. gün arası mutlak farkları	39
Tablo 11. Grupların tübüler zedelenme şiddeti ve yüzde skorları açısından karşılaştırılması	43
Tablo 12. Tübüler toksiste skorlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 13. Grupların tübüler zedelenme şiddeti ve yaygınlığı.....	44

RESİMLER

Resim 1a: Kontrol grubu tübüler zedelenme, Evre 1 (HE x200).	45
Resim 1b: Kontrol grubu tübüler zedelenme, Evre 1 (HE x200)	45
Resim 2a: DOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 2 (HE x200).....	46
Resim 2b: DOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 2 (HE x400).....	46
Resim 3: DOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 3 (HE x400).....	47
Resim 4a: İOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 3 (HE x200).	48
Resim 4b: İOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 3 (HE x400)	48
Resim 5: İOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 3 (HE x400)	49

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kontrast nefropati (KN), iyotlu kontrast madde (KM) verilmesinden sonra oluşan kompleks bir akut böbrek hasarı (ABH) sendromudur. Günümüzdeki popüler tanıma göre KN'ye bağlı ABHkontrast maruziyetinden sonra 48 – 72 saat içinde kreatinin (Cr) düzeyinin 0.5 mg/dl veya %25 artması olarak tanımlanmaktadır. Kontrast nefropati hastane kaynaklı ABH olgularının 3. en sık nedenidir[1]. Genel popülasyonda %0,6-2,3, seçilmiş olgularda %30'ye varan oranlarda görülebilmektedir[2]. Başta böbrek fonksiyon bozukluğu,diabetes mellitus (DM) ve acil perkutan koroner girişim (PKG) gereksinimi olmak üzereyaş, KM tipi ve volümüKN gelişimi açısından risk faktörleridir[3-4]. Görüntüleme yöntemlerinin ve girişimsel radyolojik incelemelerin giderek arttığı son yıllarda, bu iyatrojenik komplikasyon prognozu kötüleştirdiği, hastane yatışlarının uzattığı ve hastane maliyetlerini artırdığı için, başta kardiyolog, radyolog ve yoğun bakım doktorları olmak üzere tüm klinisyenler için endişe kaynağı olmaktadır. KN insidansının azaltılması ile hastaların morbiditesinde, mortalitesinde, hastanede kalış sürelerinde ve tedavi maliyetlerinde azalma sağlanabilir[5–7]. KN patonegezinde; radyokontrast maddeye bağlı tübüler obstruksiyon gelişmesiyle kristallerinin presipite olması ve serbet oksijen radikalleriyle gelişen direkt tübüler toksisitenin rol oynadığı söylenebilir[8]. Tam bir tedavi yöntemi olmayan KN'yi önlemede günümüzde kullanılan ve herkes tarafından etkinliği kabul edilen yöntem ekstraselüler volüm genişletilmesi, yani iv serum fizyolojik hidrasyondur[9-10].

KM'ler osmolaritesine göre yüksek, düşük ve iso-osmolar olarak üçe ayrılır[11-12]. Birçok çalışmada yüksek osmolarkontrast maddeler (YOKM)

kullanıldığında KN riskinin iso-osmolar kontrast maddeler (İOKM) ve düşük osmolar kontrast maddelere(DOKM) göre fazla olduğu gösterilmiştir[13-14]. Fakat günümüzde İOKM ve DOKM'nin birbirine üstünlüğü konusunda bir netlik söz konusu değildir[15-16]. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda kan kreatinin düzeyine göre değerlendirme yapılmıştır[13]. KN gelişmesi durumunda serumCr yüksekliğinin tespiti 72. saate kadar uzayabilmektedir, ayrıca serum Cr erken ve hafif düzeyde renal hasarı göstermede hassas bir belirteç olmayabilir[17]. Özellikle yaşlı, kalp yetmezliği ve yoğun bakımda tedavi gören hastalarda bu daha önemli olmaktadır. Cr düzeyine bakarak KN'yi öngörmede 72. saate kadar beklenmesi hastalara belki gereğinden fazla veya uzun süreli hidrasyon uygulamamıza neden olabilmektedir. Günümüzde ABH'yi saptamada kan, idrar ve doku düzeyinde bakılabilen,Cr artışlarından daha erken yükselen ve daha güvenilir moleküller vardır[18].

ABH tanısında erken belirteç olarak son zamanlarda ön plana çıkanlar arasında idrar ve plazmada bulunan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1) bulunmaktadır[19–22].

NGAL 25 kDa'luk küçük bir proteindir başlıca nötrofiller olmak üzere renal glomerül ve tübül hücreleri, prostat, respiratuar ve gastrointestinal dokulardan salgılanmaktadır. Kardiyoplumoner bypass, kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi, böbrek transplantasyonu, sistemik lupus eritematozis ve kronik böbrek hastalığı (KBH) zemininde gelişen ABH'de erken bir biyokimyasal belirteç olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Serum, idrar ve doku düzeyinde tespit edilebilen bir moleküldür[23].

KIM-1 ise böbrek tübüler hücrelerinde normalde bulunmayan ama iskemi ve nefrotoksik ajanlara maruziyet sonrasında salınan idrarda ve doku düzeyinde tespit edilebilen bir moleküldür. Çeşitli çalışmalarda; renal hücreli karsinomda, polikistik böbrek hastalarında ve renal dokununun iskemisi sonrasında idrarda KIM-1 tespit edilmiştir. Seviyesinin yüksekliğide renal hasarın derecesiyle doğru orantılıdır[24-25].

Özellikle NGAL ve KIM-1 böbrek hasarından 2 saat sonra yani Cr seviyelerindeki artıştan 1-2 gün önce artış göstererek ABH'nin erken tespit edilmesini sağlayabilir[26-28].

Bu çalışmada İOKM olarak Iodixanol (Visipaque320, GE Healthcare, İsveç) ve DOKM olarak Iopromide (Ultravist300, Schering, Almanya) kullanımına bağlı KN gelişimi açısından fark olup olmadığı erken renal hasar göstergeleri olarak kullanılan NGAL ve KIM-1 düzeylerine bakılarak incelenmiştir.

2. KONTRAST NEFROPATİ

2.1. Tanımlama

Farklı KN tanımlamaları olmakla beraber literatürde ve klinik pratikte en sık kullanılan tanım, KM verilmesinden 48-72 saat sonra serum Cr düzeyinin ≥ 0.5 mg/dl veya $\geq \%25$ artmasıdır. KN olarak kabul edilebilmesi için diğer ABH nedenlerinin dışlanması da gerekmektedir[4], [29].

Akut Böbrek Hasarı Çalışma Grubu'nun (*The Acute Kidney Injury Network*) tanımlamasında ise 48 saat içinde serum Cr düzeyindeki ≥ 0.3 mg/dl'lik ($\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$) artış veya serum Cr değerinde $\geq 50\%$ artış veya idrar çıkışında azalma (dokümanite oligüri < 0.5 mg/kg/saat > 6 saat) ABY olarak kabul edilmektedir [30]. ABH tanısında, Cr'nin mutlak ve göreceli artışı dışında idrar miktarındaki azalma ve hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma kullanılmasına rağmen, KN değerlendirmesinde Cr dışında henüz yaygın olarak kullanılan başka bir parametre bulunmamaktadır[31-32]. Tanı için sadece serum Cr düzeyindeki mutlak değer artışı kriter alındığında KN insidansı daha düşük çıkmaktadır[33]. Ancak serum Cr düzeyindeki yüzde değişimine dayalı olarak yapılan tanımlamaların, KN'yi tespit edebilmek açısından daha duyarlı olacağı düşünülmektedir[34].

Günümüzde ABH tespit etmede, serum Cr düzeyinde değişikliklerden daha duyarlı ve erken yükselebilen belirteçler ile çalışmalar yapılmaktadır. Henüz rutin klinik kullanıma girmemekle birlikte bunlardan en popüler olanları NGAL, KIM-1, sistatin C, interlökin 18 (IL-18), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 1 beta (IL-1 beta)'dır[35].

2.2. İnsidans

KN hastane ilişkili ABH'da %11 ile 3. en sık nedendir[36]. KN insidansı, başta KBH, DM, kalp yetmezliği, hemodinamik instabilite olmak üzere altta yatan risk faktörlerine, tanımlama kriterlerine, kullanılan KM'nin tipine ve miktarına, kişinin kullandığı ilaçlarla yakından ilişkilidir[37], [38]. Herhangi bir KN risk belirteci olmayan genel popülasyonda KN insidansı %0.6 ile %2.3 düzeylerinde bildirilmekle birlikte[39], yüksek riskli hastalarda bu oran %50'lara kadar yükselebilmektedir[40-41].

Bir çalışmada onkoloji hastalarında bilgisayarlı tomografi çekimlerinden sonra KN insidansı %20, bu hastalarda kemoterapi uygulamasından sonra is KN insidansı 4.5 kat artmış bulunmuştur[42]. Başka bir yayında ise KN insidansı 75 yaş üzeri grupta%14 olarak bulunurken bu oran kontrol grubunda %9 olduğu kaydedilmiştir[43].

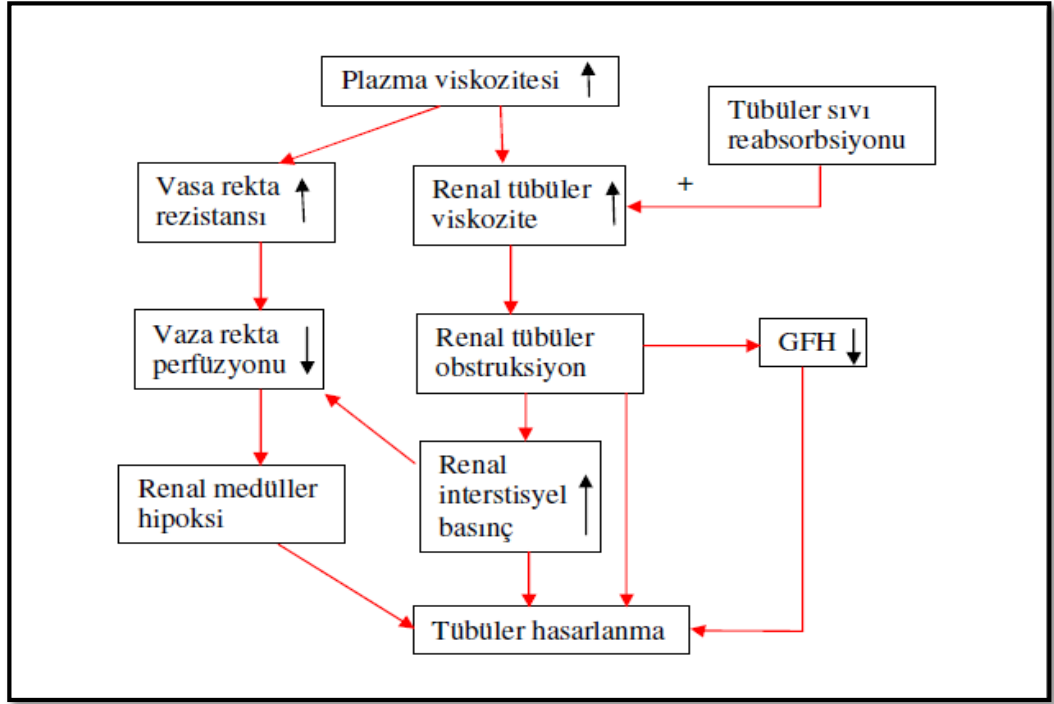
KN gelişmesi hem hastanede yatış süresini artırmaktadır, hem de hasta başına düşen sağlık harcamalarının yükselmesine yol açmaktadır[44]. KN gelişen hastalardan diyalize gereksinim duyulanlar tüm olguların ancak % 1'i olarak bildirilmekle birlikte , diyaliz ihtiyacı gelişmesinin hasta prognozunu önemli derecede kötüleştirdiği ve KN nedeniyle diyaliz tedavisi gereken hastaların neredeyse üçte birinin taburcu olamadan hastanede öldüğü bildirilmektedir[45-46].

2.3. Patofizyoloji

İyonize KM maruziyeti sonrası gelişen ABH başlıca 2 mekanizma ile açıklanmasına rağmen KN patofizyolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Bunlardan ilki renal arter vazokonstriksiyonuna bağlı renal kan akımının azalması sonucu oluşan medüller hipoksidir[47]. Medulla hipoksi ve iskemiyeye oldukça duyarlıdır. Vazokonstriksiyonun nedenleri ise endotelin ve adenosin gibi vazokonstriktörlerin artması ile prostaglandin ve nitrik oksit gibi potent vazodilatatörlerin azalması olarak belirtilmektedir. KM maruziyeti sonrası serbest oksijen radikallerinin direkt olarak tübüler hasara neden olması ise KN gelişiminde önemli olan diğer mekanizmadır[29], [38]. İyotlu KM'ler suda eridiği için, filtrasyon bariyerinden geğip, glomerüllerin üriner aralığında, renal tübüllerde toplanır ve basıncı artırarak renal tübüler hücrelere direk sitotoksik etki yapar[5]. KM'lerin tübüler epitel hücrelerinde nekroz yapıcı etkisi özellikle henle kulpunun çıkan kolu ince kısmında daha belirgindir[8].

Renal tübüler hücrelerdeki sitotoksitenin derecesi KM maruziyetinin ağırlığı ile doğrudan ilişkilidir. KM viskozitesinin böbreğe hasar mekanizmaları Şekil 1'de özetlenmektedir. Bu yüzden, işlem öncesinde, işlem esnasında ve sonrasında idrar akımının artırılması büyük önem arz etmektedir. Dış medullaya yönelik renal kan akımının devamlı azalması medüller hipoksiye, iskemik hasara ve renal tübüler hücre ölümüne yol açmaktadır. Bu iki mekanizmanın yanında, oksidatif stres ve inflamasyonun da olumsuz etkileri bilinmektedir. Anjiyografi laboratuvarında, işlem sırasında gelişebilecek devamlı hipotansiyon, kateter değişimi veya intraaortik balon uygulaması sırasındaki ateroembolik materyalin dolaşıma geğmesi ya da kanama komplikasyonları böbrekte oluşan hasarı artırabilir[48].



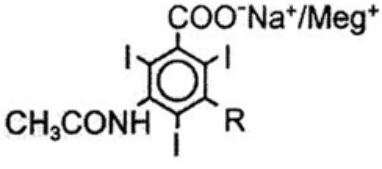
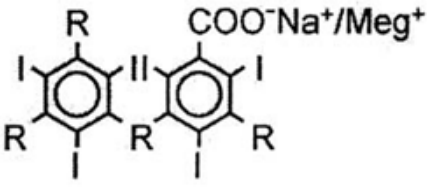
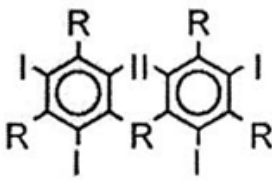
Şekil 1.KM viskozitesinin böbreğe hasar mekanizmaları[49]

2.4. Kontrast Madde Özellikleri

İyotlu KM sıklıkla osmolalitelere ve iyonik veya non-iyonik olmalarına göre sınıflandırılırlar. İyonik preperatlara konvansiyonel KM de denir ve YOKM (1500-2000 mosm/kgH₂O) olarak adlandırılırlar. Solüsyona girdiklerinde anyon ve katyonlara ayrılırlar. Katyonlar olarak sodyum veya meglumin, anyon olarak da üç iyot atomu içeren benzoat halkasından oluşmuşlardır. İyonizasyonu sağlayan benzen halkasına bağlı karboksil grubudur. Sodyum iyonik KM’lerde meglumine göre daha toksiktir ama daha yüksek kontrast oluşturur. Osmolalitelere ileri derece yüksek olması ve iyonik yan etkiler önemli dezavantajlarıdır. Osmolaliteyi belirlerken iyot atomu ile osmotik olarak aktif partikül sayısı kullanılır. YOKM’lerde iyot/partikül oranı 3/2 dir. DOKM’lerde, yüksek osmolalitelilerde bulunan karboksil halkası

yerine non-iyonik kök bulunur. Eşlik eden bir katyon gerektirmediklerinden düşük osmolaliteye sahiptirler (600-1000 mosm/kgH₂O).Solüsyon içerisinde anyon ve katyonlara ayrılmazlar yani suda çözünmezler. İyot/partikül oranı iyot lehine artmıştır (3/1).Yüksek oran iyi görüntü ve daha düşük osmotik toksiste anlamına gelir. Şekil 2 de KM'lerin kimyasal özellikleri gösterilmiştir [10-11], [50].

İyotlu KM anyon olarak üç iyot atomu içeren benzoat halkasının tek ya da ikili olmasına göre de monomerik ve dimerik olarak formülüle edilmektedir. Monomerik KM yapısında tek bir benzoat halkasına dizilmiş iyot ve köklerden oluşurken dimerik KM birbirinin simetriği bir bağlantı içinde iki benzoat halkasından oluşur. Bağlanabilen iyot sayısı altıya çıkmıştır[11], [50]. Tablo 1'de yaygın kullanılan KM'ler osmolalite ve viskoziteleri ile gösterilmiştir.

Moleküler yapı	Yıl	Örnek
	1950	İyonik monomer
	1980	İyonik dimer
	1990	Noniyonik dimer

Şekil 2. KM kimyasal özellikleri[51]

İOKM 280-290 mosm/kg H₂O osmolaliteye sahiptir. Yapısında altı iyot atomuna karşı bir suda çözünmeyen partikül içermektedir. Daha iyi görüntü ve daha düşük osmotoksik etkileri vardır. Bu olumlu etkilerine rağmen yüksek viskozitede olmaları uygulamada güçlük yaratmaktadır[50]. Osmolalitenin kan akımı üzerindeki etkisi belirgin değildir ancak KM'nin viskozite özelliğinin kan akımı üzerindeki etkisi yukarıdaki şemada da tarif edildiği gibi (Şekil-1) kesin olarak gösterilmiştir[49]. Normal şartlarda, ultrafiltrat daha az protein içerdiği için tübüler sıvı viskozitesi plazmadan daha düşüktür. Medüller kan akımını azalmasında KM viskozitesi önemlidir. KM tübüler viskoziteyi artırır ve böylece renal tübülde sıvı akım rezistansı artar. Renal medüller vasküler yatak, vasa rekta küçük çapta uzun damarlardan oluşmaktadır. Artmış viskozite ise tübüler interstisyel basıncı 50 mmHg'ya kadar artırarak kan akımını azaltır. Böylelikle, renal medüller akım ve

GFH azalır. Düşük viskozite kan akımı olumlu yönde belirgin bir şekilde etkileyebilir[38], [52]. Bazı araştırmacılar, yüksek riskli hastalarda iyonik olmayan DOKM'lerin kullanılmasını önerirken[52], Kontrast Nefropati Konsensus Çalışma Paneli, bu hasta grubu için, iyonik olmayan İOKM kullanılmasının en düşük risk taşıdığını belirtmektedir [51].

Tablo 1. Osmolaliteye göre kontrast ajanların sınıflandırılması[53]

	Osmolalite mOsm/kgH₂O	İyonik/Noniyonik	Viskozite Sentipoise (cP)
Yüksek osmolar Na Meglumin	2160 1940	İyonik İyonik	2.75 5
Düşük osmolar Iohexol	844	Non-iyonik	6.3
Iopamidol	796	Non-iyonik	4.7
Iopromide	774	Non-iyonik	4.6
Ioversol	702	Non-iyonik	5.5
Ioxaglate	699	İyonik	7.5
İso-osmolar İodiksanol	290	Non-iyonik	11.4

2.5. Kontrast Nefropati Risk Belirteçleri

KN sıklığı daha önce belirtildiği gibi risk faktörlerine ve seçilen hasta popülasyonuna göre değişebilmektedir. Başlıca risk faktörleri KBH, DM, yaş, kararsız hemodinamik durum ve dehidrasyondur. Büyük çalışmalarda KN gelişimi için varolan risk faktörlerinin sayısının da önemli olduğu gösterilmiştir[48]. KN gelişme olasılığını en aza indirmede en etkili strateji hasta değerlendirmesinin dikkatli bir şekilde yapılmasıdır. Sonraki aşama, farklı profilaktik tedavilerin

kullanılması olabilir [54-55]. KN gelişimi için önemli olan ana risk faktörleri Tablo 2’de özetlenmiştir. The CIN Consensus Working Panelde değiştirilebilir olmadığı için risk faktörlerinin yerine risk belirteçleri olarak kullanım tercih edilmiştir[48].

Bir derlemede ise yukarıda bahsettiğimiz klasik değiştirebilir ve değiştirilemeyen KN risk belirteçlerine ek olarak yenibelirteçlerin ilave edilebileceği belirtilmiştir. Bu belirteçleri Tablo 3’de özetlenmiştir. Tartışmalı risk belirteçleri için daha fazla çalışmaya gerek olduğu belirtilmiştir[55].

Tablo 2. KN risk belirteçleri[52]

Değiştirilemeyen Risk Belirteçleri	Değiştirilebilir Risk Belirteçleri
İleri yaş (>75y)	KMvolümü
DM	Hipotansiyon
Böbrek hastalığı	Anemi, kan kaybı
İleri kalp yetmezliği	Albümin düşüklüğü (<3.5 mg/dl)
Akut miyokart infarktüsü	Anjiotesin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri
Kardiyojenik şok	Diüretikler
Renal transplant	Non-steroid antiinflammatuvar ilaçlar (NSAID)
	Nefrotoksik antibiyotikler
	İntraaortik bolon pompa uygulanması

Tablo 3. KN içinyeni ve tartışmalı risk belirteçleri[55]

Yeni Risk Belirteçleri	Tartışmalı Risk Belirteçleri
Metabolik sendrom	ACE inhibitörü ve Anjiotensin II reseptör bloker (ARB) kullanımı
Bozulmuş açlık glukozu	DM (nefropati yok)
Hipertrigliseridemi	Multipl miyelom
Prediyabet	Kadın cinsiyet
Hiperürisemi	Siroz
	Renal transplantasyon

a) Bozulmuş böbrek fonksiyonu

Hemen hemen her çalışmada KBH yani anormal bazal serum Cr, azalmış GFH veya altta yatan böbrek hasarı KN açısından bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Bunu dışında renal açıdan etkileri olan durumlar renal hipoperfüzyon, soliter böbrek, yaş, erkek cinsiyet ve küçük vücut alanıdır [56–58]. Bir çalışmada KM verilmesinden sonra KN gelişme insidansı serum Cr 1.2-1.9 mg/dl arasında olan grupta %2.5 iken serum Cr>3 mg/dl olan grupta bu oranın %30.6'ya kadar yükseldiği görülmüştür[41]. Kontrast Nefropati Konsensus Çalışma Paneli raporuna göre, serum Cr düzeyi erkeklerde ≥ 1.3 mg/dl ve kadınlarda ≥ 1.0 mg/dl olduğunda veya GFH'nin <60 ml/dk/1.73m² olduğunda KN riskinin yükseldiği belirtilmektedir. Bir başka ifade ile bazal serum Cr düzeyi arttıkça ve GFH azaldıkça KN görülme sıklığı da o ölçüde artmaktadır. Serum Cr yaş, kas yapısı ve cinsiyet gibi değişikliklerden etkilebildiğinden, kreatinin klirensinin

(CrCl) ölçülmesi gereklidir. KN Konsensüs Çalışma Paneli, bunun için kullanılan yöntemler içinden *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) formülü ile GFH hesaplanmasını önermektedir. Panel ayrıca böbrek hastalığının özellikle altta yatan nedeni DM ise KN'nin en önemli risk faktörü olduğunu kabul etmektedir[48].

b) DM

DM sebep olduğu kardiyovasküler hastalıklar ve bu nedenle KM kullanılan radyolojik işlemlerin sıklığı nedeniyle KN için bağımsız ve güçlü bir risk faktörüdür[52]. Diyabetik hastalarda KN sıklığı %5.7 ile %29.4 arasında değişmektedir[59]. Renal fonsiyonu normal ve diğer risk faktörleri olmayan diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan hastaların, KN sıklığı açısından karşılaştırıldığında benzer riske sahip oldukları belirtilmiştir. Klinik açıdan önemli olan ise DM ve KBH birlikteliğidir[52].

c) Kardiyovasküler hastalıklar, efektif dolaşım volümü yetersizliği

Hipotansiyonun, renal iskemiye yol açarak, KN olasılığını artırması beklenen bir durumdur[60]. KM renal tübüller üzerine olan toksik etkisi hipovolemi ile daha belirgin olur. KN sıklığı yaz aylarında özellikle bir hidrasyon yöntemi uygulanmadığında daha fazladır. Bazı radyolojik tetkikler öncesi verilen laksatiflerde dehidrasyonu artırabilir[55].

KN ile hemodinamik instabilite varlığı arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Kalp yetmezliği, anterior miyokard enfarktüsü, kardiyojenik şok, intraaortik balon pompası kullanımı durumlarında PKG uygulanan hastalarda KN

sıklığı artmaktadır, çünkü bu durumların hepsi renal perfüzyonu azaltmaktadır[3]. KBH ve DM hastalarında hipertansiyon (HT) görülme oranı %80'e kadar çıkabilmektedir. PKG uygulanan hastalarda yapılan çalışmalara göre de HT KN açısından bağımsız bir risk faktörüdür[48].

g) Nefrotoksik ilaçlar

Bazı çalışmalarda diüretiklerin KN öneleyici etkisinden bahsedilmesine rağmen randomize çalışmalarda bu profilaktik etki gösterilememiştir. Osmotik diüretik olan mannitol böbreğin iş yükünü arttırmaktadır[55]. Diüretik kullanımı ile KN açısından risk artışı olmakla birlikte, bu durumun altta yatan konjestif kalp yetmezliğinede bağlı olabileceği belirtilmektedir[61]. NSAID ilaçlar böbrekte vazodilatatör prostoglandinlerin üretimini azaltırlar ve KM'lerin vazokonstriktif etkilerini potansiyalize ederler. KM uygulamasından önce, NSAID kesilmesi önerilmektedir[55].

ACE inhibitörü kullanımı ile KN arasındaki ilişki çelişkilidir[48]. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, ACE inhibitörü kullanımının KN riskini artırdığını belirten yayınlar olmakla birlikte[62], Dangas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KBH'lı hastalarda işlem öncesi ACE inhibitörü kullanmanın KN açısından düşük riskli olduğu gösterilmiştir[63]. Bir klinik çalışmada işlem öncesi kaptopril kullanımının kontrol grubuna kıyasla KN'yi önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Genel olarak KM maruziyetinden önce veya sonra hasta değerlendirildiği zaman bu ilaçların bazal serum Cr %10 ile %25 arasında arttırabileceği akılda tutulmalıdır. KM maruziyetinden bağımsız olarak ACE inhibitörü ve ARB'lerin uzun dönemde

yararlı sonuçları nedeniyle DM ve KBH'da tedavinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir[48].

Sisplatin, doz ilişkili veya kümülatif etki göstererek tübüler epitel hücre nekrozuna yol açar ve nefrotoksisiteye sebep olur. Kanser kemoterapisinde önemli ve sık kullanılan bir ajan olan sisplatinin KM ile birlikte kullanımı KN riskini arttırabilir[48].

İmmunglobulinler kapiller düzeyde kan viskozitesini etkileyerek böbrek fonksiyonlarının bozabilirler[64]. Bu etki muhtamelen immungloblini hazırlanması sırasında kullanılan sükroz ve maltozun sebep olduğu osmotik değişikliklerle ilişkilidir. İntravenöz immünglobülin kullanımıyla birlikte KM verilmesi sonucu ortaya çıkan KN olguları bildirilmiştir[65].

2.6. Kontrast Nefropatinin Önlenmesi

Günümüzde spesifik bir tedavi yöntemi olmayan KN önlemeye yönelik bir çok tedavi stratejileri ve etkinliklerine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Öncelikle dikkat edilmesi gereken ise özellikle KN açısından yüksek riskli hastalarda ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya kontrastsız bilgisayarlı tomografi gibi alternatif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması. Düşük dozda KM kullanılması ve 48-72 saat içerisinde tekrar KM gerektirecek bir işlemden kaçınılması da dikkat edilmesi gereken önemli noktalardır[66]. Literatüre baktığımızda KN önlemede paranteral hidrasyon, N-asetilsistein (NAC), sodyum bikarbonat (NaHCO_3), kalsiyum antagonistleri, adenozin antagonistleri, prostaglaandin analogları, statinler, dopamin, fenoldopam, hipertonic mannitol,

furosemid, antrial natriüretik petid, adrenomedüllin, allopürinol gibi birçok yöntem denenmiştir[9], [10], [67-69]. Etkin önleme yönteminin belirlenememesinin nedeni ise birçok yazara göre serum Cr düzeyinin KN belirlemedeki yetersizliği, klinik çalışmalardaki heterojenite, şimdiye kadarki çalışmalardaki bias olarak gösterilmektedir[70].

En çok kabul gören önleme yöntemlerinden birkaç örnek vermek gerekirse; parenteral hidrasyon literatürdeki çalışmalarda en çok kabul gören yöntemdir. Dehidrasyon KN'de kaçınılması gereken major bir risk faktörüdür. Hipovolemi renin-anjiotensin ve vasopressin sistemini tetikler. Bu iki sistemde tübüler sıvı resorpsiyonunu arttırarak idrar akımını azaltır. Ayrıca anjiotensin II renal vasokonstriksiyon yaparak KM ilişkili medüller hipoperfüzyonu arttırır. Yeterli hidrasyon bu sistemleri süprese eder, idrar çıkışı arttırır ve tübüler sıvıdaki KM konsantrasyonunu azaltır. Tübül hücrelerinin KM'ye maruz kalma süresi toksik etki oluşturduğu için, hidrasyon ile bu sürede kısaltılmış olur[70-71].

KM verilen hangi hastada KN önleyici tedavi uygulanacağına ve klinik takibinin yapılacağına karar vermek için, o hastaya özgü KN olasılığını öngörmek büyük önem arz etmektedir. Renal fonksiyonlar üzerindeki birçok değişkenin oluşturacağı kümülatif KN riskini belirlemek için Mehran ve ark. bir risk skorlaması oluşturmuşlardır (Tablo 4). KN oluşumu, risk skoru düşük (≤ 5) ve yüksek (≥ 16) olanlarada sırasıyla %7,5 ve %57,3 olarak öngörülmüştür[52].

a) Parenteral sıvı desteği (hacim genişletici tedavi)

Hidrasyon KN'yi önlemede en önemli unsurdur. Efektif kan hacmini düzenleyerek KM sebep olduğu medüller hipoksi ve renal vasokonstriksiyonu önler ayrıca KM'nin doğrudan sitotoksik etkisi azaltır. Paranteral sıvı desteğinin, bu iki süreç üzerinden de etkili olduğu düşünülmektedir. Vasopressin süpresyonu, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu ve vazodilatatör renal prostoglandinlerin sentezinin artması gibi volüm genişletilmesi ile aktifleşen nörohümorale mekanizmalar, KM'ye bağlı medüller hipoksiyi hafifletebilir. Özellikle medüller tübüler segmentte KM'nin dilüsyonu onun selüler toksisitesini azaltabileceği düşünülmektedir. Ayrıca intravasküler volümün genişletilmesiyle, KM'nin yaptığı tübüler sıvı viskozite artışı da hafifletilebilir. Bütün bu açıklamalara rağmen, volüm ekspansiyonunun KN'yi önlemedeki esas etki mekanizması bilinmemektedir[6], [71]. Yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi uygulanan hastalarda KN insidansının, intravenöz (İV) sodyum klorür (NaCl) alanlarda oral sıvı desteği alanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür[72]. Çalışmalarda tercihen NaCl'in, yaklaşık 100 ml/st veya 1,5 ml/kg/st hızında KM verilmeden 4-12 saat öncesinden 12-24 saat sonrasına kadar verilmesi önerilmektedir. Sıvı miktarının hacim ve hızı hastanın sıvı, kardiyak ve renal durumuna göre yeterli idrar çıkışını sağlayarak sıvı yüklenmesine sebep olmayacak şekilde ayarlanmalıdır[6].

Tablo 4. KN risk skorlaması[52]

Risk faktörü	Skor
Hipotansiyon	5
İntraaortik balon pompa uygulanması	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
İleri yaş (>75y)	4
Anemi	3
DM	3
KMvolümü	1 (Her 100 ml için)
Serum Cr> 1.5 mg/dl veya;	4
GFH <60 ml/dk/1.73m ²	40-60: 2 / 20-40: 4 / < 20: 6

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

b) Sodyum bikarbonat infüzyonu

Bikarbonat verilmesinin potansiyel yararı, renal tübüler sıvıyı alkalinize ederek zararlı hidroksil radikallerinin üretimini azaltması ile açıklanabilir. Fakat yapılan çalışmalarda KN önlemedeki olumlu etkisi sadece serum Cr düzeyindedir, mortaliteyi, hemodiyaliz ihtiyacını ve kalp yetmezliği önlemede etkin olarak bulunmamıştır[9], [71]. İV NaHCO₃'a karşı iv NaCl verilmesinin KN'yi önleyici etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmalarda, iv NaCl infüzyonununundaha üstün olduğu görülmüştür[10], [73]. NaHCO₃ büyük kısmının proksimal tübüllere reabsorbe edildiğinden dolayı medüller konsantrasyonun düşük olacağının ve bu yüzden

pirmer olarak içeriğindeki sıvının yarattığı ekspansiyon ile GFH azalması ve idrar viskozitesi üzerine olumlu etkileri olduğu belirten yayınlar vardır[70]. Bir meta-analizde de, KM verilecek yüksek riskli hastalara yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra verilmesi önerilmektedir[9].

c) N-asetilsistein (NAC)

NAC bazı çalışmalarda KN'yi önlemede yararlı olduğunu gösterilirken, bazı çalışmalar ise bunu desteklememektedir[46]. NAC, serbest oksijen radikallerini temizleyen güçlü bir antioksidandır. Renal hemodinami üzerinden ve oksidatif doku hasarını engelleyerek KN gelişmesini önleyebileceği düşünülmektedir[74]. Ucuz olması ve yan etki bakımından güvenilir olmasıda kliniklerde kullanımını arttırmaktadır[6]. Yapılan bir meta-analiz sonucuna göre KBH'sı olanlarda KN'yi önlemek için NAC kullanıldığında rölatif riskte %56 oranında azalma belirlenmiştir[46]. Primer anjioplasti uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada ise veriliş yolundan bağımsız olarak NAC uygulamasının KN'yi önlemede etkili olduğu ve bu etkinin uygulanan NAC dozu 2x600 mg/gün yerine 2x1200/gün olarak arttırıldığında daha belirgin olduğu gösterilmiştir[69].

d)Diğer tedaviler

Başta iv hidrasyon, NAC ve iv NaHCO₃ olmak üzere kalsiyum antagonistleri, adenosine antagonistleri, prostoglandin analogları, L-arginin, statinler, antrial natriüretik peptit, endotelin antagonistleri, fenoldopam, dopamin, allopürinol, mannitol ve furosemid gibi birçok farmalokojik tedavi KN'yi önlemek

için kullanımıdır. Fakat bizimde bahsettiğimiz ilk üç uygulama klinik olarak en çok kabul gören uygulamalardır[9-10], [46], [62], [67], [69-70], [73], [75].

e) Renal replasman tedavileri

Hemodiyaliz efektif olarak KM maddeyi kandan temizler, bu nedenle KN'yi önlemek için birçok çalışmada kullanılmıştır[10]. Toplamda 1010 hastayı içeren bir meta-analizde renal replasman tedavilerinin standart tedavilere göre KN insidansını azaltmadığı ve hatta sadece hemodiyalizin hemofiltrasyona göre KN insidansını arttırdığı belirtilmiştir[76]. Hemodiyalizin KN'yi önlemedeki başarısızlığının sebebi ise hemodinamiyi olumsuz etkileyerek, KM'nin renal hasarına katkı sağlaması olarak gösterilmiştir[45].

2.7. ABH için kullanılan yeni belirteçler

ABH'yı erken ve hızlı tanımlamanın mortalite ve morbidite açısından önemi aşikardır. Son yıllarda bu amaçla birçok idrar ve plasma proteini araştırılmaktadır. Bir çoğu umut verici olmakla birlikte hala ideal bir belirteç bulunamamıştır. Sistatin C, NGAL, KIM-1, yağ asidi bağlayıcı protein ve IL-18 serum Cr'e göre ABH tanısında daha üstün belirteçler gibi görünmektedir. Fakat bunların ABH kötüleşmesinin ve renal replasman tedavisi ihtiyacını tahmin etmekteki başarısı net değildir. Şu anda rutin kullanıma girmeleri konusundaki veriler yetersizdir[19]. Bu yüzden birçok çalışmada, çeşitli sebeplere bağlı ABH durumlarında bu belirteçler denenmektedir[77]. Bu arayışların sebepleri ise Cr'nin böbrek parankim hasarını değil böbrek fonksiyonunu göstermesi, böbrek fonksiyon kaybı %50'ye ulaşıncaya

kadar serum Cr’de artış olmaması ve kas kitlesi, yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar ile hidrasyon durumuna göre değişiklik göstermesidir[18].

Tek başına, her biyokimyasal belirteçin güçlü ve zayıf yönleri vardır. Bu yüzden bu belirteçler kombine kullanıldığında böbrek hasarını tespit etmede daha sensitif ve spesifik olabilirler. NGAL ise kombine kullanımlarda ilk tercihler arasında yer almaktadır[77].

2.8.Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)

NGAL lipokalin ailesinden bir proteindir. Lipokalinler fıçı şeklinde tersiyer yapıya sahiptir. Sekiz zincirli hidrojen bağlı antiparalel b-fıçı yapısı ve bir internal ligand bağlanma yüzeyi içerirler[23]. NGAL 25 kDa ağırlığında monomer, 45 kDa ağırlığında homodimer ve 135 kDa ağırlığında tip IV kollojenaz ile kompleks halinde heterodimerik halde bulunur[78]. Bu proteinler hücre yüzey reseptörleri ile etkileşim içindedirler. NGAL ilk olarak nötrofillerde tespit edilmiştir fakat daha sonra ise böbrek, karaciğer ve epitelyum hücrelerinde inflamasyon, infeksiyon, intoksikasyon, iskemi, akut böbrek hasarı ve neoplastik transformasyon gibi patolojik durumlarda da saptanmıştır. Monomerik ve heterodimerik formun tübüler epitel hücrelerinde daha fazla üretilir ama homodimerik form ise nötrofillere daha spesifiktir[79]. Plazmada serbest veya tip IV kollejenaz ile kompleks halinde bulunabilir. Düşük molekül ağırlığı ve degradasyona dirençli yapısı ile idrara kolayca geçerek tespit edilebilir[80].

NGAL, demir şelasyon molekülü olarak bakteriler tarafından sentezlenen siderefora bağlanır. Sideroforlar demiri yüksek afinite ile yakalar ve bakterilerin

hayatta kalması, gelişmesi için devamlı gereken desteği sağlarlar. NGAL bakteriyel sederoforlar bağlanarak bu transportu engeller[23]. Yapılan bir çalışmada NGAL gen defekti sağlanan farelerde *Escherichia coli* enfeksiyonuna ve sepsise bağlı ölüm olanları doğal farelere göre anlamlı olarak fazla bulunmuş[81]. Bu yüzden NGAL doğal bağışıklığın önemli bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. NGAL üretimi bakteriyel enfeksiyonlarda artmaktadır ve bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında doku düzeyleri anlamlı olabilmektedir[80].

İn vitro çalışmalarda NGAL'ın böbrek gelişimi ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. Metanefrik mesenkimden üretilmiş erken progenitor hücrelere saf NGAL eklenmesiyle bir proliferasyon etkisi görülmüş ve epitelyal farklılaşma ile glomerular, proksimal ve distal tübuler hücre yüzey antijenleri bulunduran nefron şekilli oluşumlar geliştiği görülmüş[82-83].

Literatürdeki çalışmalara baktığımızda NGAL'ın büyüme faktörü gibi rolü olduğuna dair bulgular vardır. Neoplazi ve inflamasyona bağlı kolon hücrelerinde epitel stimülasyonu sonrasında NGAL üretimi artmış olarak bulunmuştur[84]. Astma, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve subklinik amfizemli hastalarda bronşial sekresyonlarda NGAL düzeyi artmıştır[85]. Yine iskemik hasardan sonra renal yenilenme ve tamirde NGAL'ın önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Eğer ABH öncesi veya erken evrelerinde dokuda mevcutsa koruyucu etkiye sahip olabilir. Yapılan bir çalışmada, farelerde iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde tek doz 10 microgram NGAL infüzyonun böbrek üzerinde koruyucu ve azotemiye azaltıcı etkisi gösterilmiştir[86-87]. Bu etkilerinin yanında günümüzde NGAL'ın hastalıklarda erken bir belirteç olarak kullanılması ön

plandadır. Aşağıdaki Tablo 5'te NGAL'ın belirteç olarak kullanıldığı durumlar özetlenmiştir[23].

Tablo 5. Bir biyokimyasal belirteç olarak NGAL'ın potansiyel kullanım alanları[23]

1.	ABH tanısında erken belirteç
A:	Bilinen böbrek hasar zamanlaması
a.	Kardiak cerrahi sonrası
b.	Kontrastlı işlemler sonrası
B:	Bilimeyen böbrek hasar zamanlaması
a.	Yoğun bakımdaki hastalarda
b.	Çoklu travma sonrası
2.	ABH'de sonuç tahmini
3.	Hastalık aktivite ve şiddetini belirlemede
a.	Pediyatrik lupus nefriti
b.	IgA nefropati
c.	İdiopatik glomerulonefrit
4.	Polikistik böbrek hastalığında kist volüm progresyonunu belirleme
5.	Belirteç olarak
a.	Beyin tümörü tanısı ve terapötik yanıtta
b.	İnflamatuvar barsak hastalığında
c.	Meme tümörlerinde

Patolojik durumların yanında sağlık bireylerde de NGAL birçok hücreden sentezlenir ve düşük oranlarda dolaşımda tespit edilebilir. Fakat plazma NGAL düzeyleri, Tablo 6'da bahsedildiği gibi, bir çok hastalık durumunda yükselebileceği için ABH tanısında çok spesifik değildir. Bu durumlardan etkilenmesi pratik kullanımdaki dezavantajlarıdır [88].

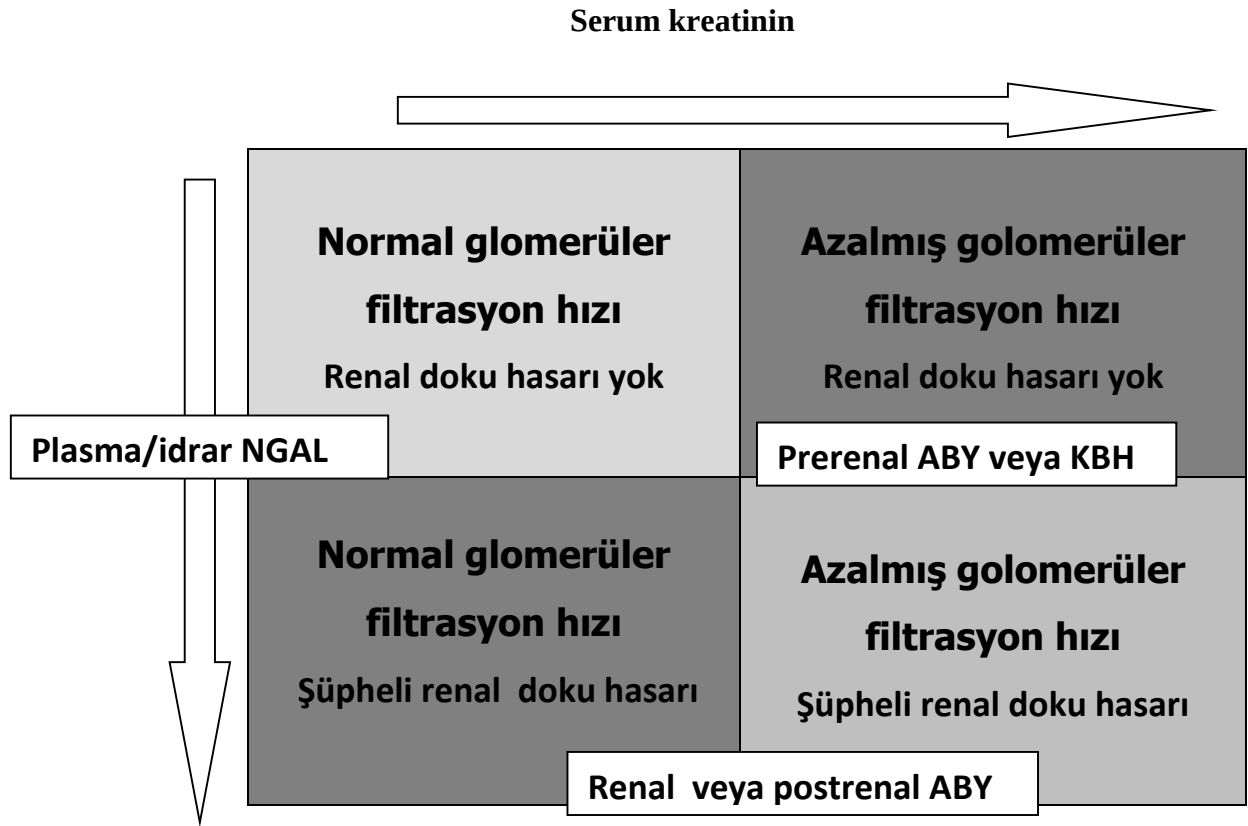
Böbreklerde ise glomerüllerden filtre edilir ve proksimal tübüllerden geri emilir. Patolojik olmayan durumlarda düşük seviyelerde böbreklerde tespit edilebilir. Fakat ABH sonrasında, hızlıca, distal nefronlardan yani henlenin çıkan kalın kolu, distal tübül ve toplayıcı tübülde fazla miktarda sentezlenir. Nefron

epitelinden hem apikal hem de bazolateral taraftan sekrete edildiği için kan ve idrarda seviyesi artar. Proksimal tübül hasarına bağlı reabsorpsiyon fonksiyonu da etkilendiği için idrarda miktarı potent olarak artar. Bu karakteristik özellikler NGAL'ı ABH tanısında serum Cr'nine göre daha üstün veya en azından tamamlayıcı bir belirteç haline getirmektedir[86], [89-90]. Yapılan birçok çalışmada NGAL ile böbrek hasarını konvansiyonel yöntemlere göre 2 gün öncesine kadar anlamlı olarak tespit edilebilmektedir. Bu da kilnisyen olarak bizlere böbrek hasarını önlemeye yönelik tedavi uygulamalarında zaman kazandırmaktadır. Burada ABH'nin erken tespiti sadece mortalite ve morbiditeyi değil aynı zamanda sağlık giderlerini de azaltabilir[77].

Şekil 3'te de gösterildiği üzere, gerek serum Cr'nin, böbrek hasarının göstermede hemodinamik adaptasyonlara bağlı GFH'de azalmanın geçikmesinden etkilenmesi gerek böbrek hasarındaki spesifikitenin düşük olması nedeniyle ABH erken tanısında yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden ABH tanısında hücresel hasara daha spesifik, erken evrelerde tespit edilebilen, non-invaziv ve prognostik önemi olan belirteçlere ihtiyaç vardır[79].

Tablo 6. Plasma NGAL artışına sebep olan ekstrarenal nedenler[88]

Enfeksiyona bağlı ağır sepsis hastalarında	Ağır pankreatit
KOAH atağı	Mide ve pankreas kanseri
Akut veya stabil korner arter hastalığı	ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
Kronik myeloid lösemi (moleküler remisyon)	Polisistemia vera/Esansiyel trombositoz
Down sendromu	Glioma
İdiyopatik inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı pelvik inflamatuvar hastalık	
Endometrial hiperplazi	



Şekil 3. Cr ve NGAL'e göre patofizyolojik ABH sınıflandırması[79]

2.9.Böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1)

KIM-1 tip 1 hücre membran glikoproteinidir. Bölünebilen bir ektodomaini bulunur ve akut veya kronik böbrek hasarına bağlı dilate olan tübülerin apikal membranında lokalizedir. Normal böbreklerde bulunmaz[18]. Renal hasara bağlı serumda, idrarda ve doku düzeyinde tespit edilebilir. Deneysel hayvan ve insan çalışmalarında KIM-1'in doku düzeyi ile idrar düzeyi güçlü bir şekilde uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden tübulointerstisyel patoloji ve hasar varlığında non-invaziv kullanılabilecek umut verici belirteçtir[91]. KIM-1 ve idrarda çözünebilen ektodomainin (96 kDa) epitel hasarından sonraki rejenerasyon sürecinde rol oynadığı düşünülmektedir[18]. Akut iskemi, toksik renal hasar gibi ABH sebeplerinde, polikistik böbrek hastalığı ve KBH'da idrar ve doku da KIM-1 düzeyleri yüksek tespit edilmiştir[92]. Bir çalışmada da renal intersitisyel fibrozis ve renal hastalıklara bağlı inflamasyonla ilişkili bulunmuştur[93]. Preklinik, rat toksikoloji çalışmasında böbrek tübüler histopatolojik değişikliklerin belirleyicisi olarak idrar KIM-1'in diagnostik performansı geleneksel belirteçler ile karşılaştırılmış ve birçok deneysel böbrek hasar modelinde idrar KIM-1 anlamlı olarak serum Cr ve üreden üstün bulunmuş[94]. Fakat bu kadar çarpıcı sonuçlar insan çalışmalarında bulunamamıştır. Bir çalışmada KIM-1 düzeylerinin renal replasman tedavi ihtiyacı ve 7 günlük mortaliteyi ön görmede etkili bulunmuştur[19]. Başka bir çalışmada ise KIM-1 düzeyinin renal replasman tedavisi ve mortalitede serum Cr veya idrar çıkışına üstün olduğu gösterilememiştir[95]. Plazma NGAL'ı gibi ABH'ye spesifik değildir, renal hücreli kanser ve orak hücre nefropatisinde de iyi bir belirteç olduğu

gösterilmiştir[19]. Lupus nefritli hastalarda yapılan bir çalışmada da idrar ve doku KIM-1 düzeylerinin histolojik etkilenme ve hastalık aktivitesinin değerlendirmesinde renal parameterlerle uyumlu olduğu görülmüştür. Fakat bu uyumluluk sistemik parametlerde (SLEDAI, anti-DNA antikorlar, C4) gösterilemiştir[92]. Tanı için kullanıldığı gibi takiplerdeki yüksekliği tübüler atrofi ve fibrozisin kötü gidişatı ve renal hastalıklarının prognozu ilede ilişkili bulunmuştur[96]. Bir başka çalışmada ise glomerulonefritlerde prognostik önemi gösterilmiş ve renal transplant hastalarında proteinüriden bağımsız olarak renal graft kaybını öngörmede kullanılabileceği belirtilmiştir[91].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde yetiştirilen 18 adet Wistar-albino erkek rat (6 haftalık, ort. 225 ± 13 gr) çalışmaya alındı. 24 saatlik idrar toplanması döneminde (0.gün ve 5.gün) ratlar metabolik kafeste tutuldu, bunun dışındaki süreçlerde polikarbonat kafeslerde barındırıldı. Oda ısısı 22-25 derece ve 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık siklusları içeren ortam sağlandı. Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alındı.(No:G.Ü.ET-13.052; 03.07.2013)

3.2. Çalışma Planı

Literatürdeki benzer bir çalışmada KN'ye duyarlılık oluşturmak için KM 10ml/kg veya eşdeğer volümde serum fizyolojik enjeksiyonu öncesi 48 saat ve enjeksiyon sonrası 24 saat süreyle ratlar susuz bırakıldı. Ön çalışmada serum ve idrar belirteçlerinde yeterli değişiklik olduğu ve histopatolojik olarak böbrek incelendiğinde kabul edilebilir düzeyde tübüler ve medüller hasar geliştiği nefropatolog tarafından teyit edilince ön çalışma sonlandırıldı. Çalışma protokolü buna göre oluşturularak (Şekil 4) çalışmaya geçildi.

Her grupta 6'şar rat olmak üzere 3 grup oluşturuldu:

1.Grup: İzotonik salin grubu (S) n=6

2.Grup: Düşük osmolar kontrast madde (DK) verilen grup n=6

Ultravist 300, Schering, Almanya

3. Grup: İso-osmolar kontrast madde (İK) verilen grup n=6

Visipaque 320, GE Healthcare, İsveç

Ratlar standart gıda ile limitsiz olarak beslendi. Çalışmanın 0. günü bütün ratlar vücut ağırlıkları kaydedildikten sonra metabolik kafese alınarak 24 saatlik idrarları toplandı. Çalışmanın 1. günü bazal renal fonksiyonları belirlemek üzere ratların kuyruk veninden 0,5 ml kan alındı ve ratların tamamı (kontrol grubu dahil) 48 + 24 saat susuz bırakıldı.

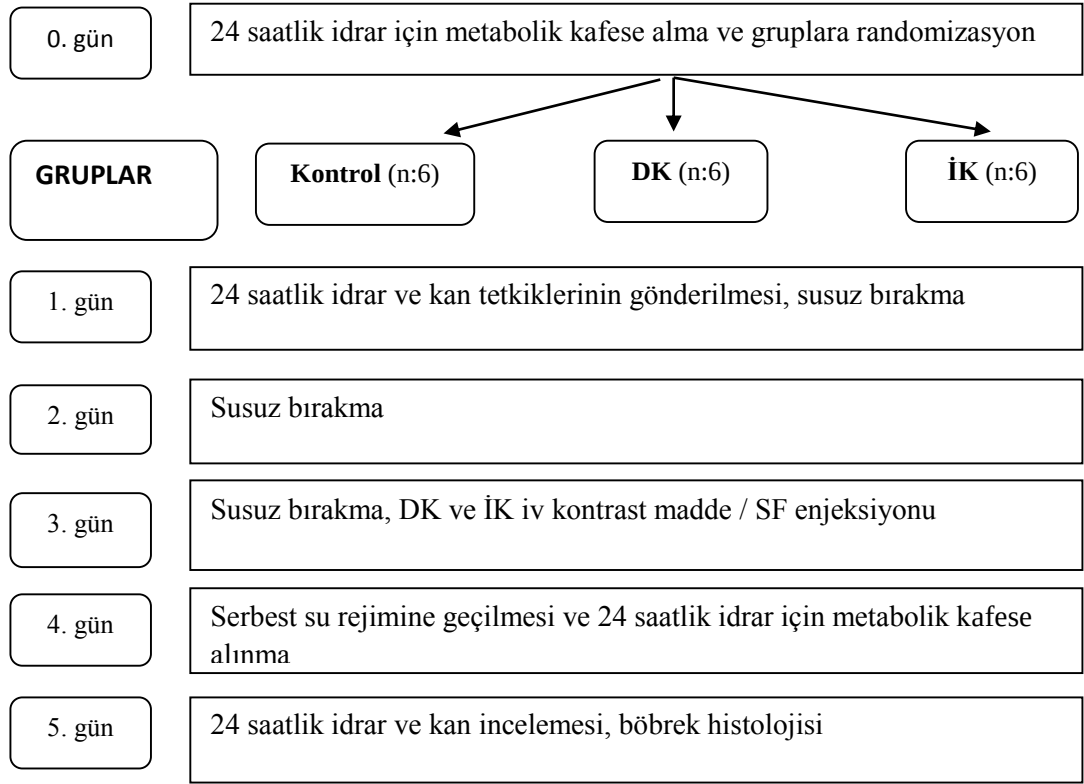
Çalışmanın 3. Günü (dehidratasyonun 48. saatinde) ratlara eter anestezisi altında iken kuyruk venlerinden, ait oldukları gruba göre enjeksiyonları yapıldı. S grubundakilere 1 ml serum fizyolojik (SF) iv verilirken, *DK* ve *İK* grubuna sırasıyla 10 ml/kg dozunda *DK* ve *İK*, sırasıyla iv verildi. Enjeksiyonlar sonrası 24 saat süreyle daha susuz bırakılan ratların susuzluk süreleri 72 saate tamamlandı. Çalışmanın 4. günü serbest su rejimine geçilerek, 24 saatlik idrar toplanmak üzere ratlar tekrar metabolik kafeslere alındı.

Çalışmanın 5. günü tüm ratlara ketamin (Ketalar Flakon, 45 mg/kg, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve xylazine (Rompun Flakon, 5mg/kg, Bayer, İstanbul, Türkiye) anestezisi altında, kalpten kan alımı suretiyle (en az 3 ml) sakrifiye edildi. Bunu takiben, orta hattan minimal insizyon ile bilateral nefrektomi uygulanadı. Sağ böbrek %10 formoline koyularak histopatolojik değerlendirme için saklandı.

İdrar örneklerinden Na (fraksiyone Na ekskresyon için), 24 saatlik idrar miktarı, NGAL, KIM-, protein ve Cr düzeyleri ölçüldü.

Kan örneklerinden Cr, Na, düzeyleri ölçüldü.

Histolojik değerlendirme: böbrek dokusundan ışık mikroskopunda yapıldı.



Şekil 4. Çalışma planı

DK: Düşük osmolar kontrast madde grubu, İK: İso-osmolar kontrast madde grubu

3.3. Biyokimyasal İncelemeler ve Renal Fonksiyon Değerlendirmesi

Sirkadiyen varyasyonları minimize etmek için; ilaç verilmesi, kan örneklerinin alınması ve tartı işlemleri 09.00-10.00 arasında gerçekleştirildi. 1. gün Cr için kan ve NGAL, KIM-1, protein ve CrCl ölçülmesi için 24 saatlik idrar örnekleri elde edildi. 5. gün de Cr ve Na için kan ve NGAL, KIM-1, Na, protein ve CrCl ölçülmesi için 24 saatlik idrar örnekleri elde edildi.

Serum ve idrar Cr ölçümü Jaffe yöntemi ile yapıldı. Plazma ve idrar sodyumu otoanalizörde ölçüldü. CrCl, $U \times V / P \times 1440$ (U: idrar Cr mg/dl, V: idrar

volümü ml/dk/100g, P: Serum Cr mg/dl) formülü kullanılarak hesaplandı ve ml/dk/100g şeklinde düzeltildi. Fraksiyone Na ekskresyonu (FENa) = (idrar Na/plasma Na) x (plazma Cr/idrar Cr) x 100 şeklinde hesaplandı.

KIM-1 düzeyi 'pg/ml' olarak ifade edilirken, NGAL düzeyi ise 'ng/ml' olarak ifade edildi. Çalışmada kullanılan biyokimyasal belirteç ve kitlerin markaları ve katalog numaraları aşağıda verilmektedir.

- NGAL rat ELISA kiti Boster Immunoleader (EK0882)
- KIM-1 rat ELISA kiti Boster Immunoleader (EK0855)

3.4. Böbreğin Histopatolojik İncelemesi

Rat böbrekleri, %10 'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde 24 saat süre ile fiksasyona bırakıldı. Rutin doku takip işlemini takiben hazırlanan parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı ve hematoksilin-eozin (H&E) ile boyandı. H&E boyalı kesitler, akut böbrek zedelenmesi açısından ışık mikroskopik olarak incelendi ve semikantitatif olarak değerlendirildi. Işık mikroskopik inceleme sonucu gruplar arasındaki en belirgin histopatolojik farkın proksimal tübül epitel sitoplazmalarındaki hücresel şişmeye bağlı sitoplazmik vakuolizasyon olduğu görüldü. Hiçbir tübül epitelinde nekrobiyotik değişiklik saptanmadı. Tübül epitelinde izlenen sitoplazmik zedelenme, semikantitatif olarak hem etkilenen parankim alanı yaygınlığı hem de etkilenme şiddeti not edilerek değerlendirildi. Etkilenen parankim alanı yaygınlığı, sitoplazmik zedelenmenin izlendiği parankim alanının toplam kortikal alana oranının yüzdesi ve skor olarak (<%25: 1, %26-50:2, >%50:3), tübüler zedelenme şiddeti skor olarak (0:yok,

1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli) belirtildi. Tübüler zedelenme yüzde skoru ve şiddet skoru çarpılarak toksiste skoru hesaplandı. Tübüler zedelenme şiddeti, yaygınlığı ve toksiste skoru istatistiksel olarak gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldı ve p değeri 0.05 den küçük ise, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumu için ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Nicel bir değişken bakımından birden fazla grubun (Kontrol, DOKM ve İOKM grupları) aralarında istatistiksel olarak fark olup olmadığının belirlenmesi amacıyla Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Kruskal Wallis H testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğu ise, Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney-U testi ile araştırıldı. Her bir grubun kendi içerisinde önceki ve sonraki ölçümleri arasında fark olup olmadığı Wilcoxon Signed Rank Test ile yapıldı. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Ratlarlar yaptığımız bu çalışmada bazal vücut ağırlıklıkları, serum Cr düzeyleri, idrar volümleri, CrCl ve bazal proteinüri miktarları üç grup arasında benzer saptandı. Grupların bazal karakteristikleri itibariyle homojen dağıldığı görüldü. Bütün grupların 1.gün ve 5. gün vücut ağırlığı, idrar volümleri, serum Cr, CrCl ve proteinüri değerleri ve bu ikisi arasındaki mutlak değişim değerleri Tablo 7, 8 ve Şekil 5, 6,7, 8, 9’da gösterilmiştir.

Çalışma boyunca rat kaybı yaşanmadı. Vücut ağırlıkları üç grupta da 1. ve 5. günler arasında anlamlı olarak azaldı. Gruplar arasında ise bir fark oluşmadığı görüldü. Tüm gruplarda idrar miktarında azalma görülmesine rağmen istatistiksel olarak 5. gün değerleri ve mutlak değişim açısından anlamlı olmadığı görüldü. Bazal proteinüri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. 1. ve 5. günler arasındaki proteinürideki artış KM gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu fakat kontrol grubunda ki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Proteinürideki mutlak değişim açısından ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

4.1. Böbrek Fonksiyon Testleri

Serum Cr düzeyindeki artışın her üç grup için de benzer olduğu görüldü. Serum Cr düzeylerindeki mutlak değişimin İOKM grubunda diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. CrCl’nin 1. ve 5. gün değerlerine bakıldığında kontrol, İOKM ve DOKM gruplarında anlamlı düşüş gösterdiği tespit edildi. CrCl’deki mutlak değişim açısından İOKM ve

DOKM grubunda kontrol grubuna göre daha büyük değişim gösterdiği görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Tablo 7. Grupların 1. ve 5. günlerdeki vücut ağırlığı, idrar miktarı ile kan ve idrar değerleri

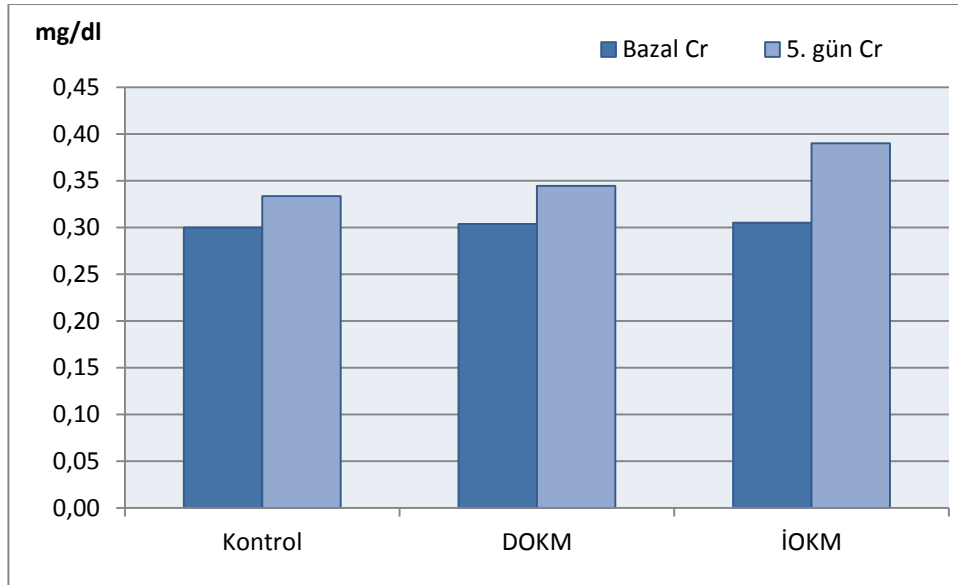
		Kontrol	DOKM	İOKM
Vücut ağırlığı (gr)	Bazal	213.3±12.1	215.8±12.4	216.6±10.8
	5.gün	184.1±6.6	186.8±11.8	180.8±10.8
	p	0.001	0.001	0.002
İdrar miktarı (ml/gün)	Bazal	10.87±6.74	10.3±2.02	13.48±11.84
	5.gün	7,45±2.28	8.25±1.94	10.25±5.31
	p	0.345	0.115	0.600
Serum Cr (mg/dl)	Bazal	0.30±0.04	0.30±0.02	0.30±0.02
	5.gün	0.33±0.02	0.34±0.02	0.39±0.11
	p	0.026	0.027	0.027
Cr Klirensi (ml/dk/100 gr VA)	Bazal	0.74±0.10	0.79±0.12	0.73±0.14
	5.gün	0.49±0.07	0.37±0.08	0.38±0.13
	p	0.028	0.028	0.028
Proteinüri (mg/gün)	Bazal	9.82±4.31	10.5±3.75	9.20±3.97
	5.gün	13.95±3.72	15.1±1.69	16.18±2.02
	p	0.075	0.046	0.028

DOKM:Düşük osmolar kontrast madde grubu, İOKM: İso-osmolar kontrast madde grubu, Cr: Kreatinin,VA: Vücut ağırlığı.Gruplar kendi içinde (0. ve 5. günler arası değerler) Wilcoxon Signed Rank Test ile karşılaştırıldı.Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testiile yapıldı.p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

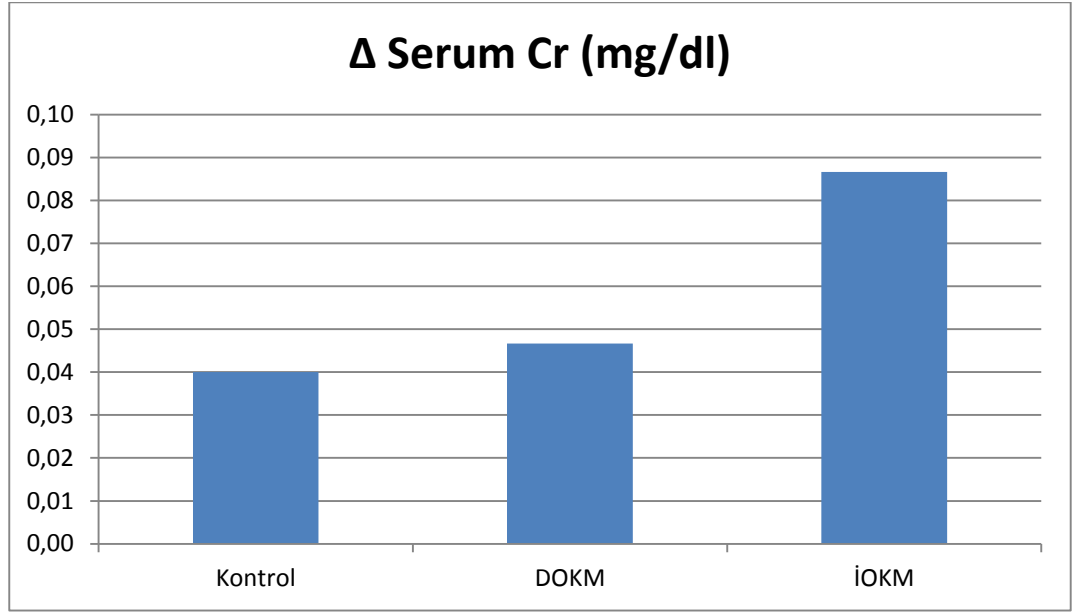
Tablo 8. Başlangıç ve 5. gündeki vücut ağırlıkları, kan ve idrar değerleri arası mutlak farklar

	Kontrol	DOKM	İOKM	p
Δ Vücut Ağırlığı (gr)	-29.1 $\pm$ 9.1	-30.8 $\pm$ 5.8	-35.8 $\pm$ 3.7	0.238
Δ İdrar miktarı (ml/gün)	-3.42 $\pm$ 7.54	-2.08 $\pm$ 3.09	-3.23 $\pm$ 8.88	0.873
Δ Serum Cr (mg/dl)	0.04 $\pm$ 0.04	0.04 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.09	0.413
Δ Cr Klirensi (ml/dk/100gr VA)	-0.25 $\pm$ 0.12	-0.42 $\pm$ 0.11	-0.35 $\pm$ 0.11	0.059
Δ Proteinüri (mg/gün)	4.13 $\pm$ 4.31	4.75 $\pm$ 3.18	6.99 $\pm$ 3.26	0.370

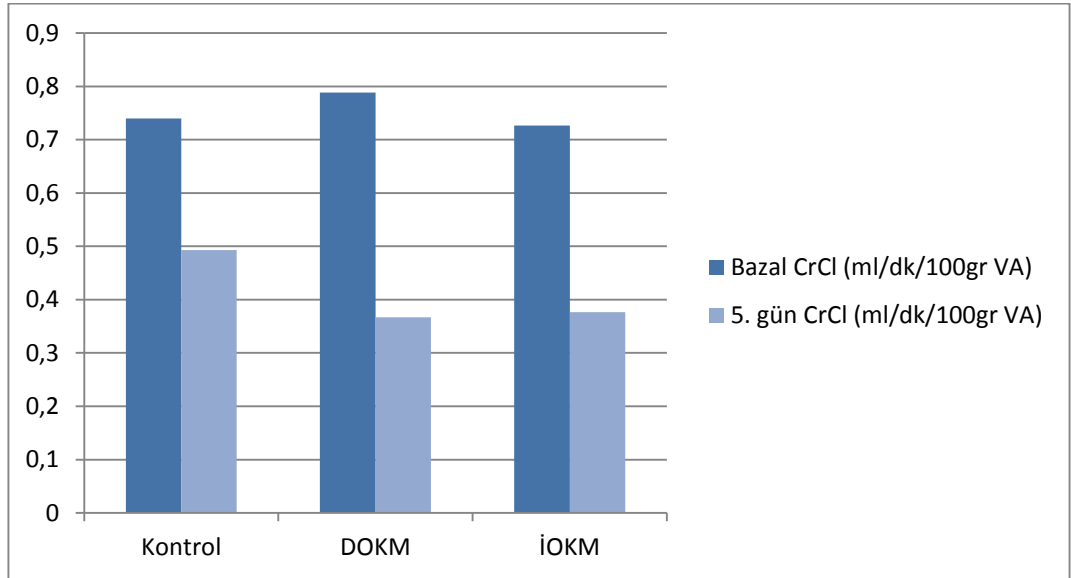
DOKM: Düşük osmolar kontrast madde grubu, İOKM: İso-osmolar kontrast madde grubu, Δ : 5. ve 0. günler arası mutlak değişim, Cr: Kreatinin, VA: Vücut ağırlığı. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.



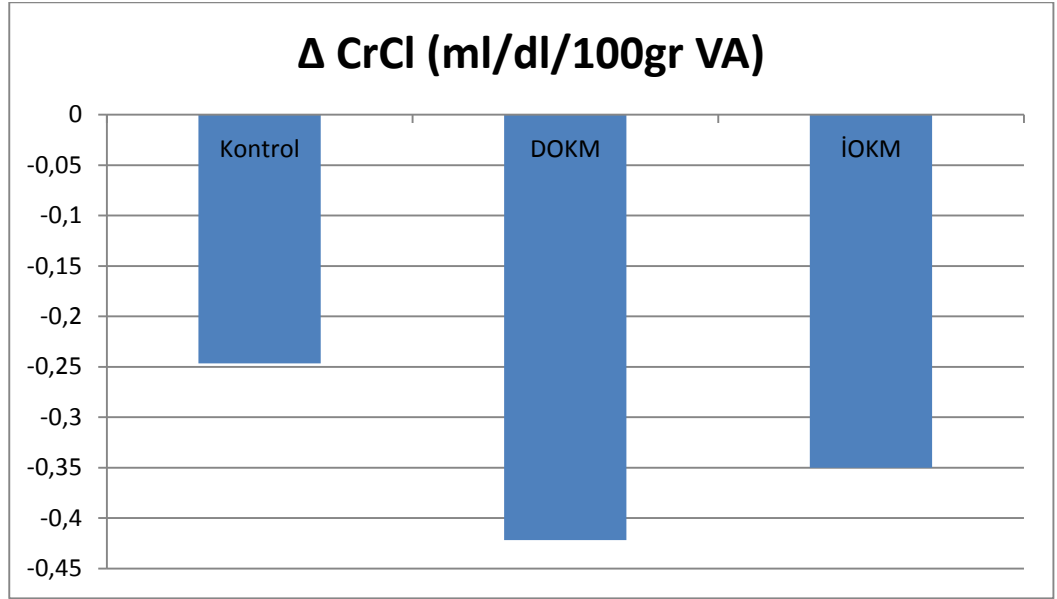
Şekil 5. Bazal ve 5.gün serum Cr düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması ($p < 0.05$)



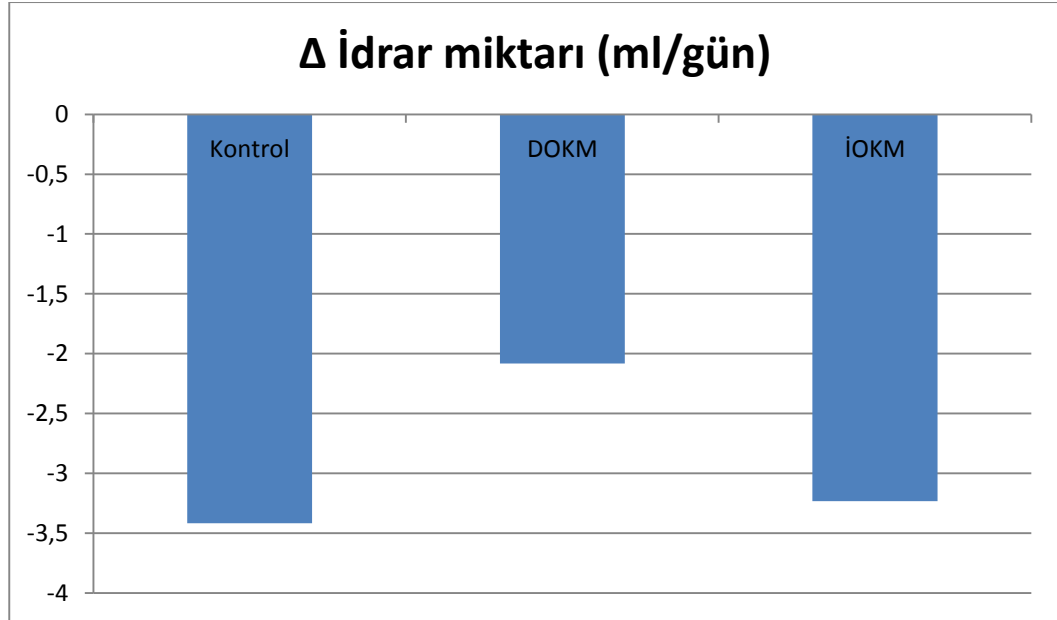
Şekil 6. Bazal ve 5. gün serum Cr düzeyleri arası mutlak değişim (Δ Serum Cr) açısından grupların karşılaştırılması (p:0.413)



Şekil 7. Bazal ve 5.gün serum CrCl(ml/dk/100gr VA) düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması (p<0.05)



Şekil 8. Bazal ve 5. gün serum CrCl (ml/dl/100gr VA) düzeyleri arası mutlak değişim (Δ Cr Klirensi) açısından grupların karşılaştırılması (p:0.59)



Şekil 9. Bazal ve 5. gün idrar miktarları (ml/gün) arası mutlak değişim (Δ İdrar miktarı) açısından grupların karşılaştırılması (p:0.873)

4.2. Biyolojik Belirteçler

Grupların biyolojik belirteç parametreleri NGAL ve KIM-1'in 1. ve 5.gün değerleri açısından karşılaştırılması tablo 9 ve şekil 10'da, mutlak farkları açısından karşılaştırılması Tablo 10 ve Şekil 11 ve 12'de verilmiştir. NGAL ve KIM-1 düzeylerinin bazal değerleri üç grup arasında benzer bulunmuştur. 5. gün NGAL düzeyi ortalaması en yüksek İOKM grubunda bulundu. Ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülürken, gruplar arası karşılaştırmada sadece İOKM ile Kontrol grupları arası farkın anlamlı olduğu görüldü. NGAL düzeyi mutlak değişim açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

DOKM ve İOKM grupların her ikisinde de KIM-1 düzeyinin 1. ve 5. günler arası karşılaştırılmasında anlamlı fark olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise 1. ve 5. günler KIM-1 düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı fark saptanmadı. KIM-1'de 5. gün düzeyine mutlak değişim açısından en büyük değerlerin İOKM grubunda olduğu görüldü. Gruplar arası 5. gün düzeyi ve mutlak fark açısından karşılaştırmada DOKM ve İOKM ile kontrol grupları arası farkın anlamlı olduğu görüldü. DOKM ve İOKM grupları arasında ise anlamlılık tespit edilemedi.

Biyolojik belirteç parametreleri açısından İOKM ve DOKM grupları karşılaştırıldığında her iki parametrenin de İOKM grubunda DOKM grubundan daha yüksek olduğu ancak farkın gerek 5. gün düzeyleri gerek mutlak farklar düzeyinde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı görüldü.

Tablo 9. NGAL ve KIM-1 değerlerin 1. ve 5.gün gruplar arası karşılaştırılması

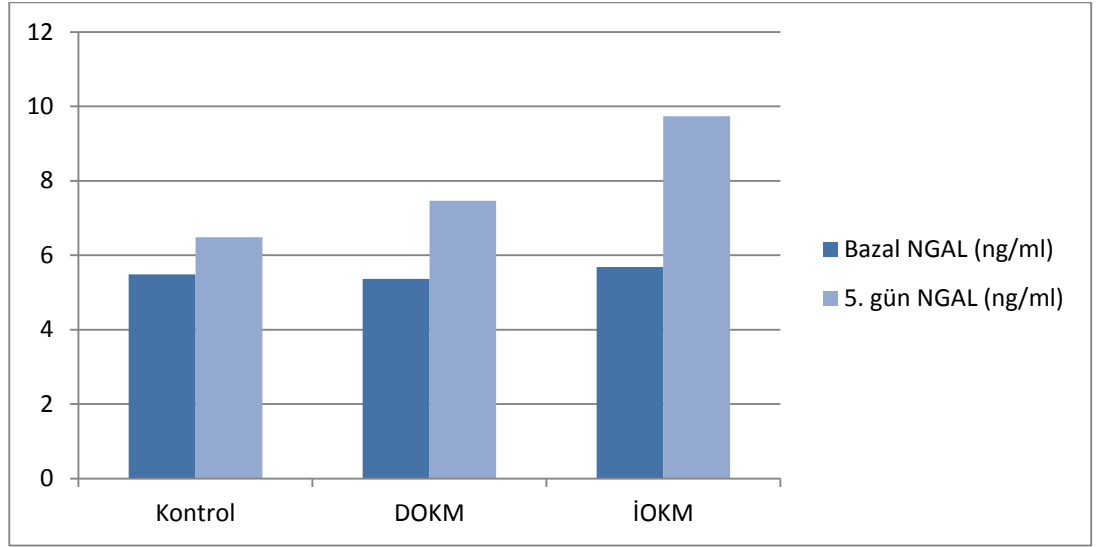
		Kontrol	DOKM	İOKM	p
NGAL(ng/ml)	Bazal	5.48±1.57	5.37±1.20	5.68±1.34	0.777
	5.gün	6.48±1.57 ^a	7.47±1.89	9.73±2.26 ^a	0.039
	p	0.058	0.115	0.600	
KIM-1(pg/ml)	Bazal	4.43±1.29	4.67±1.79	4.25±1.34	0.947
	5.gün	6.45±0.81 ^{a,b}	12.43±3.46 ^a	13.95±3.93 ^b	0.004
	p	0.054	0.027	0.027	

DOKM:Düşük osmolar kontrast madde grubu, İOKM: İso-osmolar kontrast madde grubu, NGAL:Nötrofil Jelatinaz ilişkili lipokalin,KIM-1:Böbrek hasar molekülü-1.Gruplar kendi içinde (0. ve 5. günler arası değerler) Wilcoxon Signed Rank Test ile karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testiile yapıldı. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır.

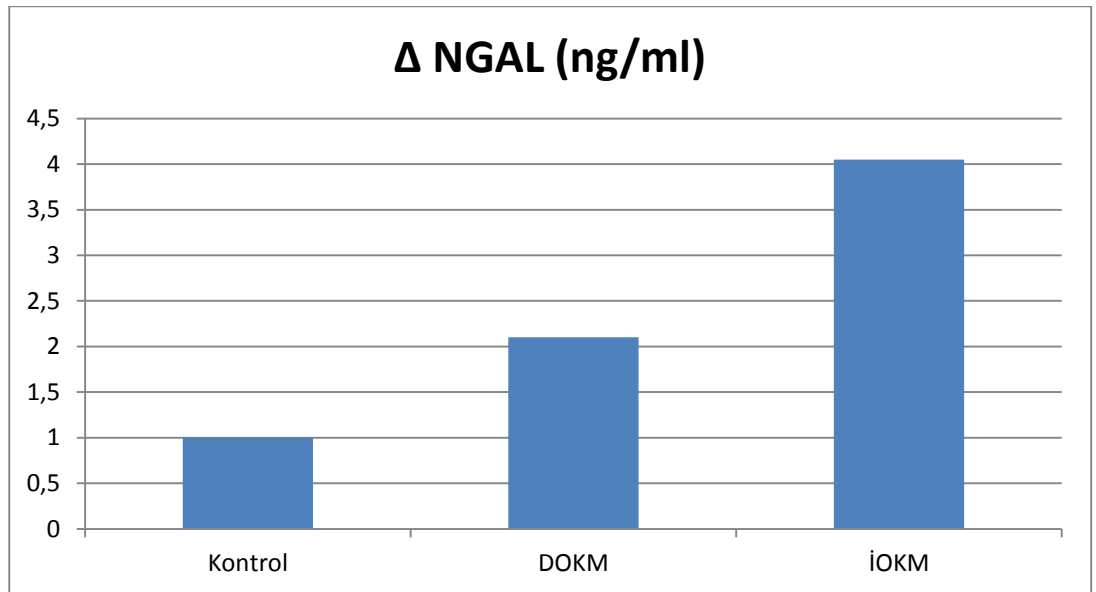
Tablo 10.NGAL ve KIM-11. ve 5. gün arası mutlak farkları

	Kontrol	DOKM	İOKM	p
NGAL(ng/ml)	1.00±1.48	2.10±2.42	4.05±2.42	0.074
KIM-1(pg/ml)	1.92±1.38 ^{a,b}	7.77±4.76 ^a	9.70±3.69 ^b	0.004

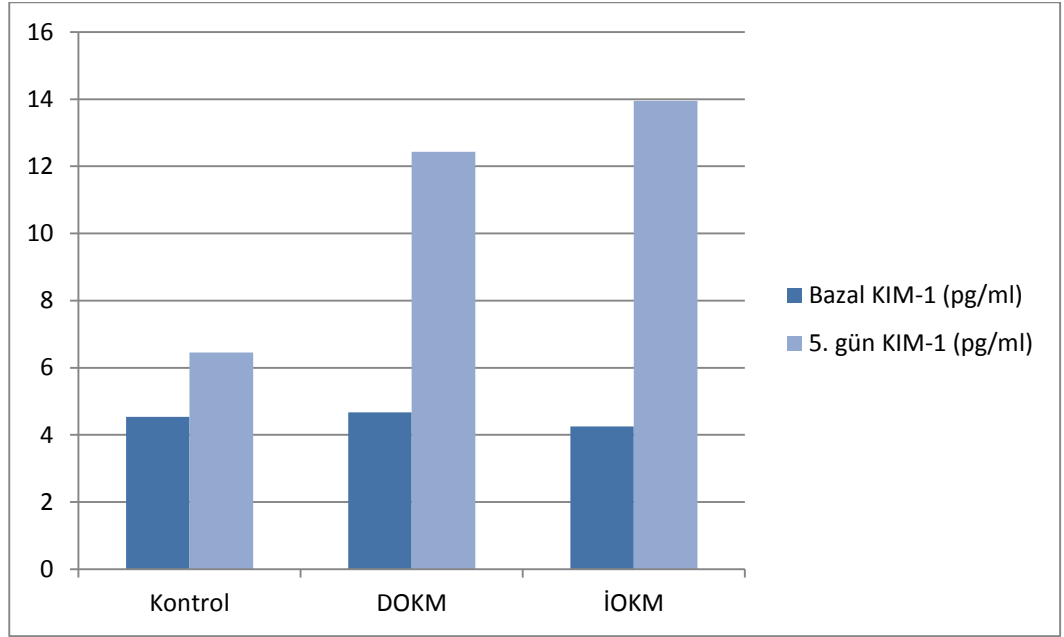
DOKM:Düşük osmolar kontrast madde grubu, İOKM: İso-osmolar kontrast madde grubu,NGAL:Nötrofil Jelatinaz ilişkili lipokalin,KIM-1:Böbrek hasar molekülü-1. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testiile yapıldı. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır.



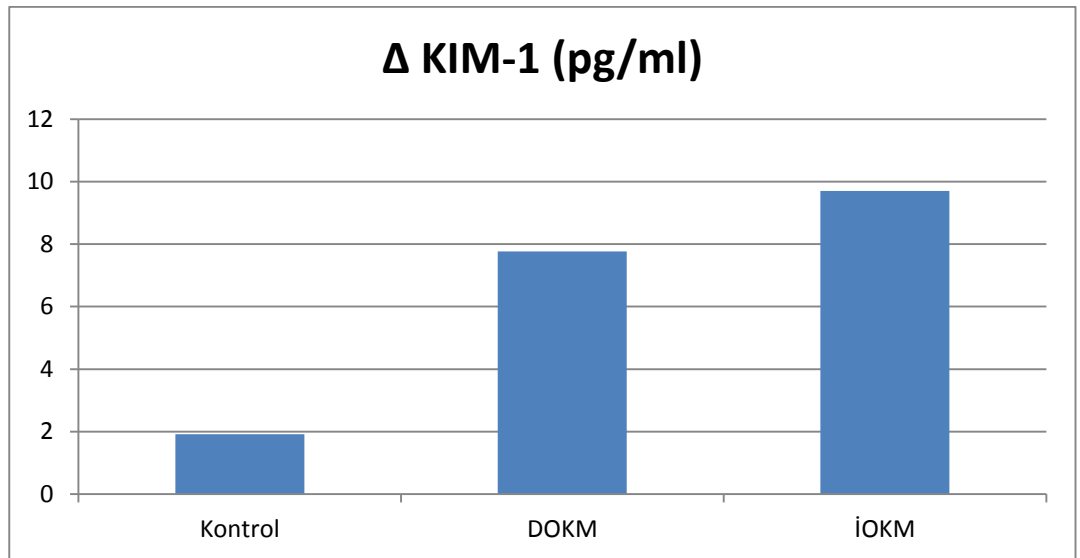
Şekil 10. Bazal ve 5. gün NGAL (ng/ml) düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması
(Kontrol grubu ile İOKM grubu arası p:0.039)



Şekil 11. Bazal ve 5. gün NGAL (ng/ml) düzeyleri arası mutlak değişim (Δ NGAL) açısından grupların karşılaştırılması(p:0.074)



Şekil 12. Bazal ve 5. gün KIM-1 (pg/ml) düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması (Kontrol grubu ile İOKM ve DOKM grubu arası p:0.004)



Şekil 13. Bazal ve 5. gün KIM-1 (pg/ml) düzeyleri arası mutlak değişim (Δ KIM-1) açısından grupların karşılaştırılması (Kontrol grubu ile İOKM ve DOKM grubu arası p:0.004)

4.3. Histopatolojik Bulgular

Grupların tübüler zedelenme şiddeti ve yüzdesi ortalamalarının birbiriyle mukayesesi Tablo 11’de verilmiştir. Tübüler toksiste skorunun gruplar arası karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir. Tübüler zedelenme şiddet ve yaygınlık skorları açısından gruptaki ratların detaylı dökümü ise Tablo 13’te verilmiştir.

Kontrol grubuna ait tüm ratların böbrek dokusunun, Hematoksilen-eozin (HE) boyası ile ışık mikroskopik değerlendirilmesinde böbrek proksimal ve distal tübülüslerinin semikantitatif skora göre evre 1 şiddetinde minimal zedelenme olduğu görüldü. Tübülüslerde ciddi vakuolizasyon, dejenerasyon, nekrotik değişiklik bulgularının olmadığı görüldü. Tüm ratlarda tübüler zedelenme yaygınlık skorunun evre 1 düzeyinde olduğu görüldü. Kontrol grubunda toksiste skoru ortalaması 1 olarak hesaplandı.

DOKM grubuna ait ratlardan ikisinde tübüler zedelenme şiddetinin dört ratta evre 1, bir rat için evre 2, bir rat için evre 3 düzeyinde olduğu görüldü. HE ile boyanmış böbrek dokusu kesitinde, proksimal ve distal tübülüsleri döşeyen epitelde vakuolizasyon olduğu dikkati çekti ama dejenerasyon ve nekrotik değişiklikler izlenmedi. Bu gruptaki tübüler zedelenme yaygınlık skorunun ratların ikisinde evre 1 dördünde ise evre 2 düzeyinde olduğu görüldü. DOKM grubunda toksiste skoru ortalaması 2.8 olarak hesaplandı.

İOKM grubuna ait ratların tübüler zedelenme şiddetinin altı ratın dördünde evre 2 kalan iki ratta ise evre 3 düzeyinde olduğu tespit edildi. HE ile boyanmış böbrek dokusu kesitinde, proksimal ve distal tübülüsleri döşeyen epitelde vakuolizasyon ve dejenerasyon izlendi ama nekrotik değişiklikler bu grupta da

görülmedi. Bu gruptaki tüm ratlarda tübüler zedelenme yaygınlık skorunun evre 3 olduğu tespit edildi. İOKM grubunda toksisite skoru ortalaması 7 olarak hesaplandı.

Toksisite skorları açısından değerlendirildiğinde KM gruplarında kontrol grubuna göre belirgin bir fark olduğu görülmektedir. Ayrıca İOKM grubunda toksisite skoru DOKM grubuna göre 2.5 kat fazladır. İOKM grubundaki patolojik değişiklikler hem parametreler ayrı ayrı hem de total toksisite skoru açısından değerlendirildiğinde daha belirgindir.

HE ile boyanmış böbrek dokusu kesitlerinde kontrol grubundaki tübüler zedelenme Evre 1 Resim 1a ve 1b’de, DOKM grubuna ait tübüler zedelenme Evre 2 Resim 2a ve 2b’de Evre 3 Resim 3’de, İOKM grubuna ait tübüler zedelenme Evre 3 Resim 4a, 4b ve 5’te görülmektedir.

Tablo 11. Grupların tübüler zedelenme şiddeti ve yüzde skorları açısından karşılaştırılması

	Kontrol	DOKM	İOKM	p
Tübüler zedelenme şiddeti	1.00±0 ^a	1.50±0.84	2.33±0.52 ^a	0.005
Tübüler zedelenme yüzdesi	0.15±0.06 ^{a, b}	0.32±0.12 ^{a, c}	0.75±0.08 ^{b, c}	0.001

DOKM: Düşük osmolar kontrast madde grubu, İOKM: İso-osmolar kontrast madde grubu. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır.

Tablo 12. Tübüler toksiste skorlarının karşılaştırılması

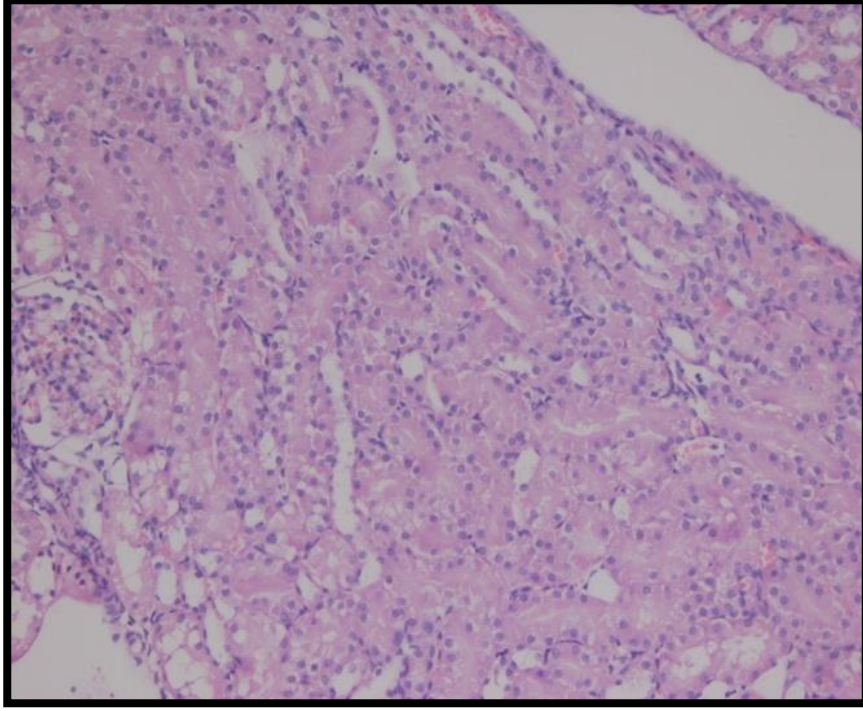
Grup	Toksisite skoru
Kontrol	1±0.00 ^{a, b}
DOKM	2.8±1.94 ^{a, c}
İOKM	7±1.55 ^{b, c}
<i>p</i>	0.001

DOKM: Düşük osmolar kontrast madde grubu, İOKM: İso-osmolar kontrast madde grubu. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır.

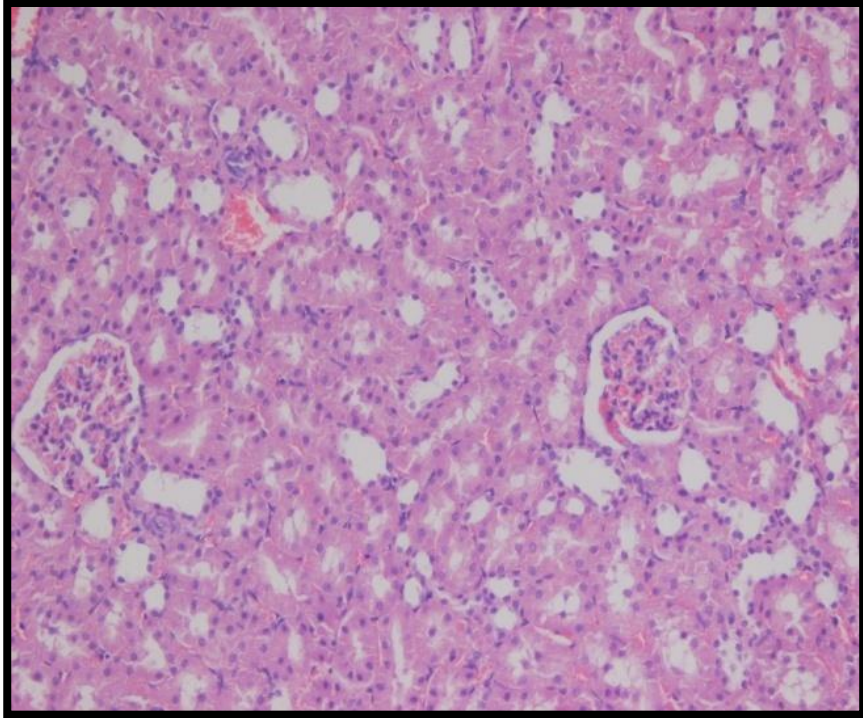
Tablo 13. Grupların tübüler zedelenme şiddeti ve yaygınlığı

	Tübüler zedelenme şiddeti				Tübüler zedelenme yaygınlığı			
Skor	0	1	2	3	0	1	2	3
Kontrol (n:6)	-	6	-	-	-	6	-	-
DOKM (n:6)	-	4	1	1	-	2	4	-
İOKM (n:6)	-	-	4	2	-	-	-	6

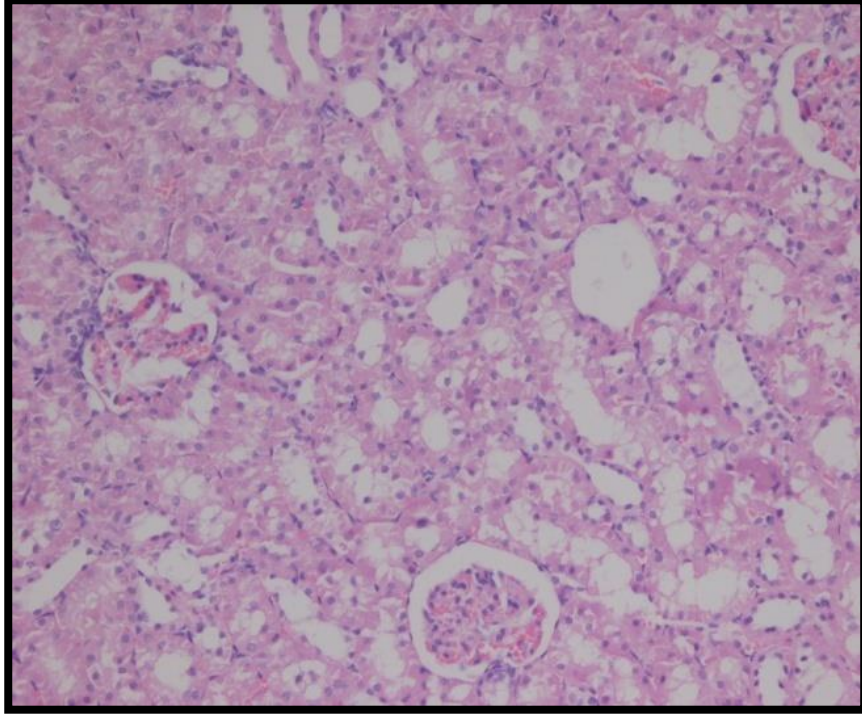
DOKM: Düşük osmolar kontrast madde grubu, İOKM: İso-osmolar kontrast madde grubu. Tübüler zedelenme şiddeti: 0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli; Tübüler zedelenme yaygınlık/skor: <%25: 1, %26-50:2, >%50:3



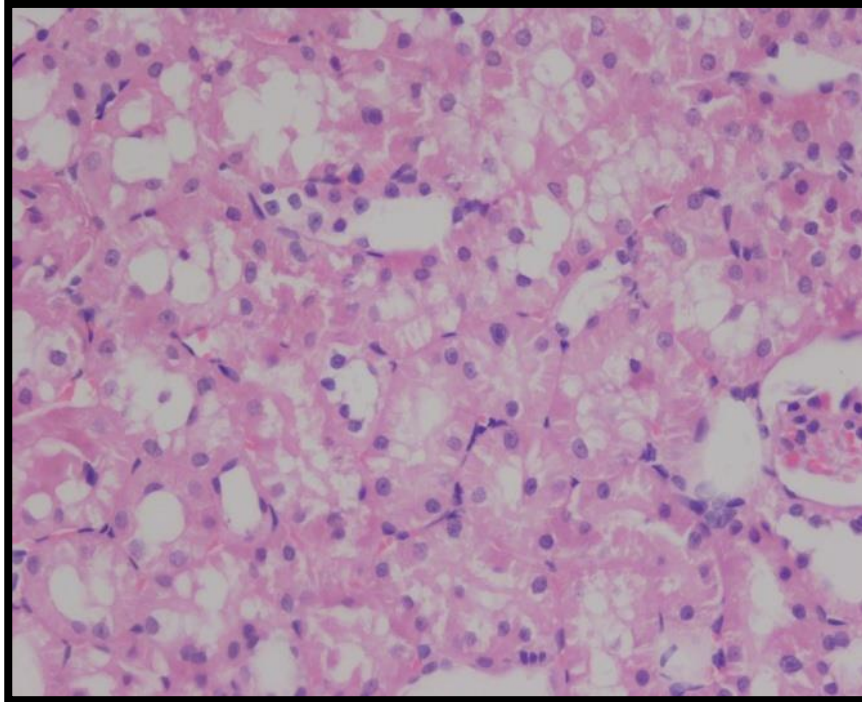
Resim 1a: Kontrol grubu tübüler zedelenme, Evre 1 (HE x200).



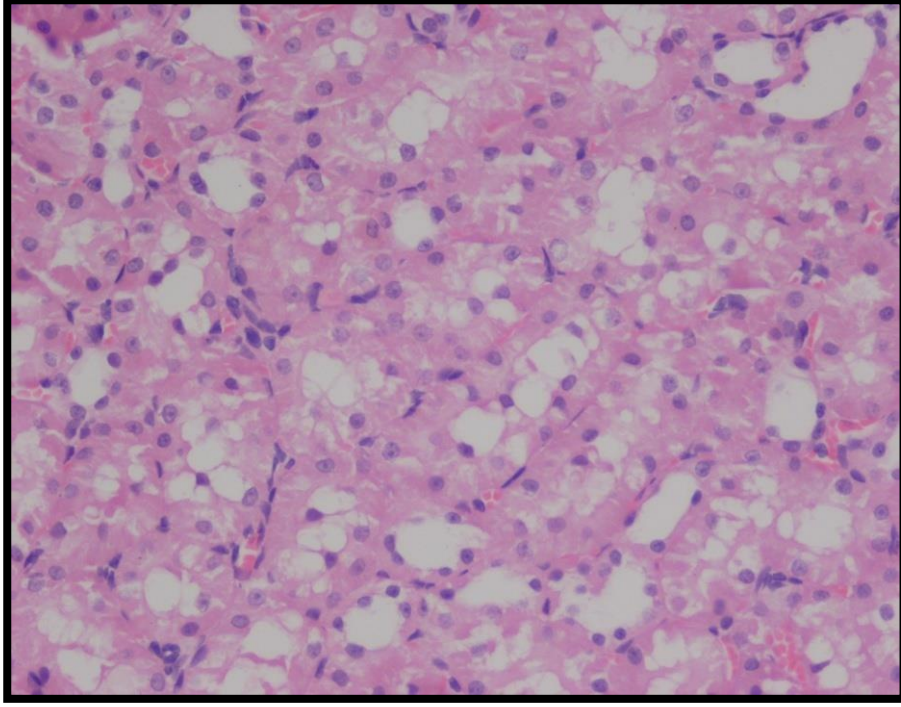
Resim 1b: Kontrol grubu tübüler zedelenme, Evre 1 (HE x200)



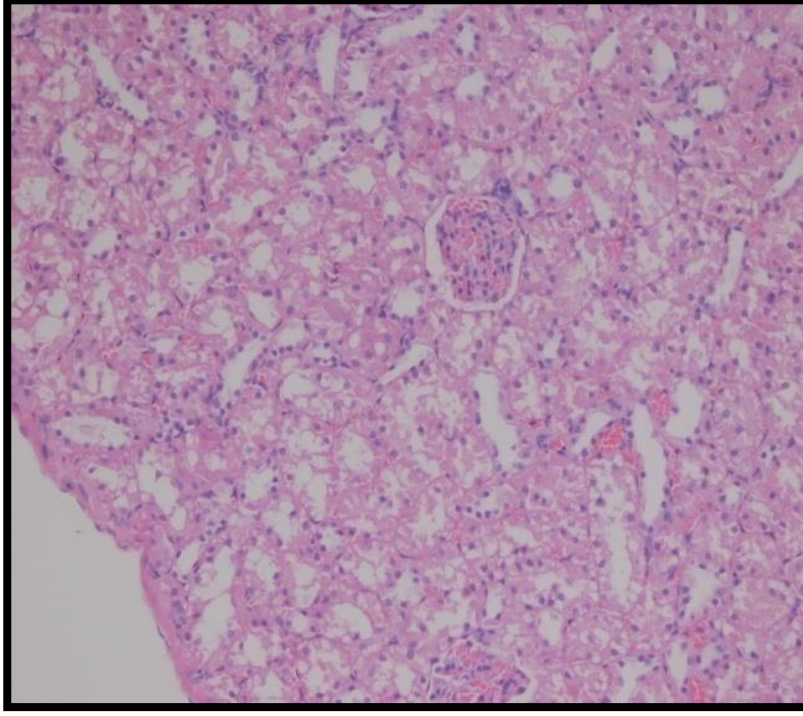
Resim 2a: DOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 2 (HE x200).



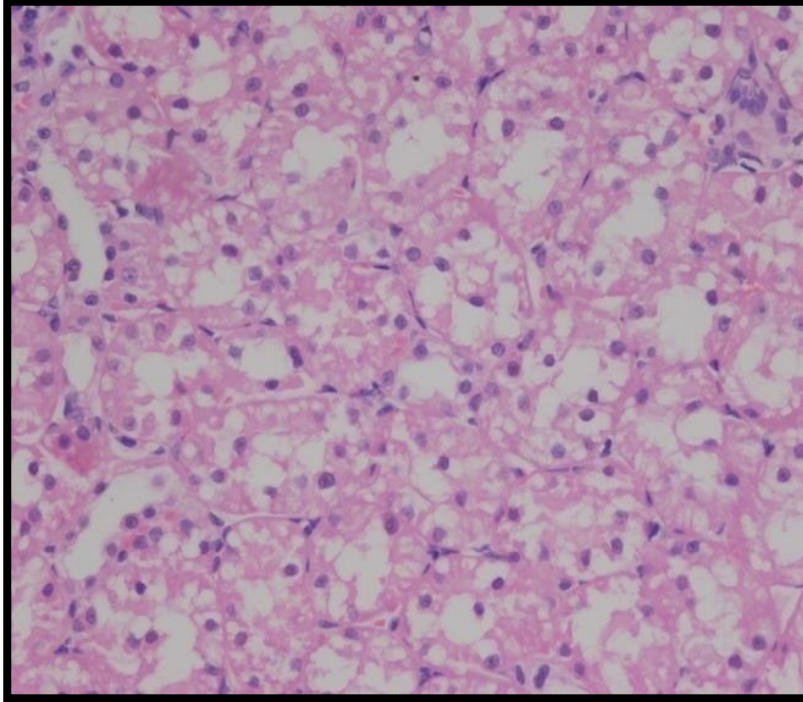
Resim 2b: DOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 2 (HE x400)



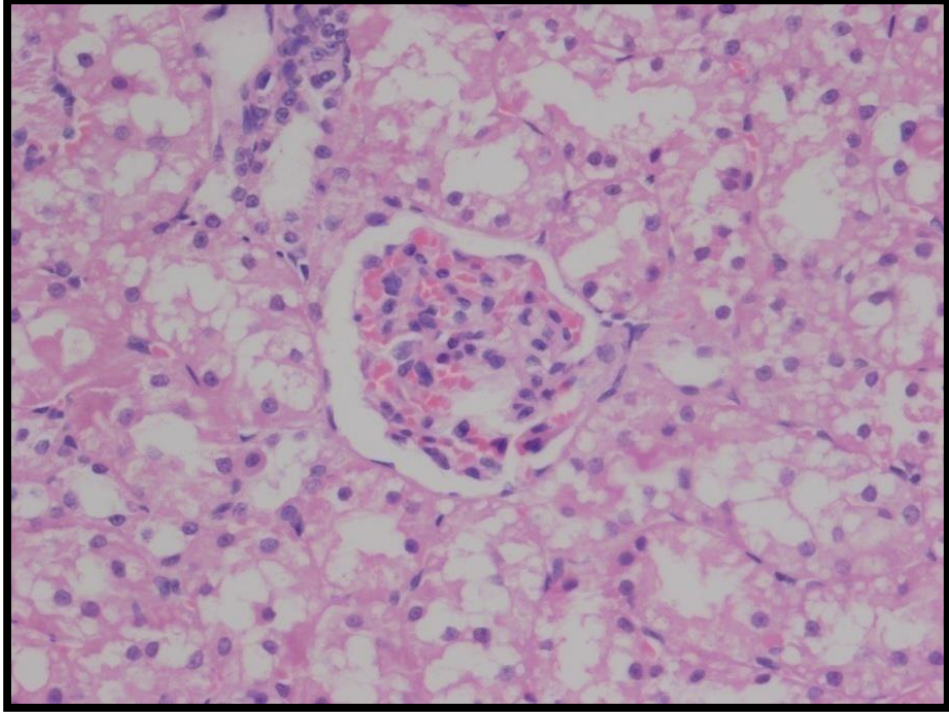
Resim 3: DOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 3 (HE x400)



Resim 4a: İOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 3 (HE x200).



Resim 4b: İOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 3 (HE x400)



Resim 5: İOKM grubu tübüler zedelenme, Evre 3 (HE x400)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada İOKM ve DOKM'lerin böbrek üzerine etkilerini, ABH için kullandığımız konvansiyonel böbrek fonksiyon testleri ile yeni biyolojik belirteçleri karşılaştırarak araştırdık. Bunun amaçla öncelikle ratları KN'ye duyarlı kılmak için 72 saat süreyle susuz bırakarak 10 ml/kg dozunda ilgili KM'nin verilmesi yoluyla KM'lerin böbrek üzerine etkisini değerlendirdik. Ön çalışma ile modelin uygunluğu serum Cr düzeyindeki artış, CrCl'de azalma ve idrar miktarında azalma ile ortaya kondu ve histopatolojik bulgularla doğrulandı. KM grupları ile kontrol grubunun 5. gün değerleri karşılaştırıldığında gerçekleşen serum Cr düzeyindeki artış, idrar miktarındaki azalma ve CrCl düzeyindeki düşüş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı. Bu durum literatürdeki İOKM ve DOKM'lerin birbiri ile karşılaştırıldığı diğer çalışmalar ile benzerlik gösterdi. Bu çalışmalar sadece serum Cr'inin değerindeki değişime göre değerlendirilmişti. Çalışmamızın çıkış noktası da serum Cr'den daha duyarlı yöntemler ile KM'lerin renal etkilerini incelemektir. Çalışmamızda NGAL ve KIM-1 biyolojik belirteçleri ile değerlendirme yapıldığında literatürdeki diğer çalışmalar gibi özellikle serum Cr'ne göre daha duyarlı olduklarını gördük. İOKM ve DOKM gruplarında KIM-1 5. gün değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı. NGAL düzeyine bakıldığında ise sadece İOKM ile kontrol grubu arasında 5. gün değerleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü. DOKM ile kontrol grubu arasında NGAL düzeyi 5. gün değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. İOKM ile DOKM grupları arasında NGAL ve KIM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında hem 5. gün değerleri hem de mutlak

farkın İOKM grubunda daha yüksek olduğu görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Histopatolojik değerlendirmede ise İOKM grubunda hem tübüler zedelenme şiddeti hem tübüler zedelenme yüzdesinde kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğu görüldü. DOKM ile kontrol grubu arasındaki farkta ise sadece tübüler zedelenme yüzdesinde anlamlılık saptandı. KM grupları kendi arasında değerlendirildiğinde İOKM ile DOKM grupları arasında istatistiksel olarak sadece tübüler zedelenme yüzdesinde anlamlı fark saptandı. Bu iki grup arasında biyokimyasal belirteçler açısından istatistiksel anlamlılık yoktu. Tübüler zedelenme şiddeti açısından değerlendirildiğinde ise İOKM grubunda DOKM'ye göre skorun yüksek olmasıyla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü (Tablo 11).

Toksisite skoru değerlendirildiğinde ise DOKM ve İOKM grupların kontrol grubuna göre daha yüksek skora sahip olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Ayrıca KM grupları kendi arasında karşılaştırıldığında İOKM grubunun toksisite skoru DOKM grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Çalışmamızda, İOKM ve DOKM'lerin uygulaması sonrasında erken renal hasarı tespit etmede Cr düzeyinin duyarlı olmadığı bir kez daha gösterilmiştir. Her iki biyolojik belirteç düzeyinde KM maruziyetinden sonraki 24. saat değerlendirilmesinde ilk günkü değerlerine göre artma görülmüştür. Konvansiyel böbrek fonksiyon testleri yerine yeni böbrek hasarını gösteren biyolojik belirteçler NGAL ve KIM-1 kullanılarak KM grupları ile kontrol grubu arasında fark olduğu gösterilmiştir. İOKM ile DOKM grupları arasında ise histopatolojik olarak anlamlı

fark olmasına rağmen NGAL ve KIM-1 düzeyleri ile değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır. Bu çalışma İOKM ve DOKM'lerin idrar NGAL ve KIM-1 düzeyleri ile renal güvenilirlik açısından değerlendirdiği ilk deneysel çalışmadır.

Kontrol grubundan farklı olarak diğer iki grubun kendi arasında değerlendirmesinde farkın anlamlı düzeye ulaşmamasında çalışmaya alınan rat sayısının da etkisi olduğu düşünülmüştür. Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'na daha fazlasına izin verilmediğinden, çalışmamız ancak altışar ratlık gruplarla yürütülmüştür. Literatürde benzer hayvan çalışmalarında sekiz rattan oluşan gruplar üzerinde çalışılmış olduğunu görülmektedir[97-98].

Ayrıca ratlarda deneysel KN modeli oluşturulması bazı zorluklar içermektedir ki bu çalışmalarda genellikle böbrekler üzerine daha toksik olan YOKM'ler kullanılmış veya tam bir KN geliştirilip önleyici girişimler denenmiştir. Bizim çalışmamızda ise İOKM ve DOKM maddelerin birbiri arasında güvenilirlik açısından fark olup olmadığı denendiği için tam bir KN modelinden çok KM'ye duyarlı olan bir model oluşturulmaya çalışılmıştır. Daha duyarlı KN modelleri ve daha fazla sayıda denekten oluşan çalışmalar planlınırsa İOKM ve DOKM'nin karşılaştırılmasında daha net sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Günümüzde birçok kişiye cerrahi ve medikal nedenlerden dolayı KM içeren görüntüleme testleri uygulanmaktadır. KN de bu uygulamaların yaygın ve ciddi bir komplikasyonudur. KN kontrast maruziyeti sonrası görülen ABH olarak tanımlanmakta ve hastanede yatan hastalarda görülen ABH nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Bu maruziyet sonrasında bazen geri dönüşümsüz

böbrek fonksiyonlarında azalma, diyaliz gereksinimi, hastanede kalış süresinde uzama ve mortalitede artma görülebilmektedir[75], [99].

Literatüre baktığımız zaman KN'nin en çok görüldüğü işlemler koroner anjiyografi ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi iken intraarteriyal uygulamalarda intravenöz uygulamalara göre KN riskinin daha fazla olduğu görülmektedir[100]. KN için birçok bireysel risk faktörü tanımlanmış olmasına rağmen en önemli iki tanesi KBH ve DM'tir[75]. Günümüz toplumunda nüfusun yaşlanması, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile birlikte HT ve DM sıklığı giderek artmaktadır ve bunlara bağlı olarak kardiyak ve periferik vasküler sorunlar da artış görülmektedir[101].

Gerek kişilerin komorbiditelerinin yarattığı nedenlerden gerekse sağlık merkezlerindeki KM kullanılan invaziv işlemlerinde ve görüntüleme yöntemlerindeki artıştan dolayı KN sıklığı artmaktadır. Bu yüzden birçok çalışmada KN'yi önleyici medikal tedaviler araştırılmaktadır. Önleyici tedavileri belirlerken öncelikle KN patofizyolojisinin anlaşılması gerekir. Bu mekanizmanın araştırıldığı çalışmalarda, muhtemel renal hasarın sebebinin renal vazokonstriksiyona bağlı ortaya çıkan medüller hipoksi ve KM'nin doğrudan tübüler toksik etkisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir[10], [102].

KM enjeksiyonunu takiben renal kan akımında önce geçici bir süre için hafif bir artış gözlenmekte, daha sonra renal kan akımının giderek azaldığı görülmektedir. Bu nedenle KN gelişimindeki temel patofizyolojik olayın renal iskemi olduğu düşünülmektedir[103]. Önleyici tedavi çalışmaları da günümüzde

renal vasokonstriksiyon ve hipoksi ilişkili oksidatif stresi ortadan kaldırma hedeflidir[10].

KM'nin yüksek ozmolaritesi, tübüler obstrüksiyon ve oksidatif stres de KN patofizyolojisinde suçlanan faktörlerdir[104]. Özellikle 780 mOsm/kg H₂O'dan yüksek osmolaliteye sahip KM uygulamalarında osmolarite ve nefrotoksisite arasındaki doğrudan ilişki gösterilmiştir[10]. Yine 25 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, böbrek hastalığı bulunanlarda yüksek osmolar KM (>1400 mOsm/kg H₂O) uygulananlarda anlamlı olarak KN fazla görüldüğü gösterilmiştir[105]. Bu sebeple YOKM kullanımı yaygın değildir.

Tübüllerden su reabsorbsiyonu tübül lümeni ve intersitisyum arasındaki osmotik gradiyent ile sağlanır. Yüksek osmolarlar KM'lerin yukarıda bahsettiğimiz bu olumsuz etkisi karşın osmolarite açısından daha güvenilir olan DOKM'lerde osmotik gradiyentin azalmasına bağlı osmotik diürezin iki kat fazla olduğu görülmüştür. DOKM'ler ile İOKM kıyaslandığında ise osmotik diürez sayesinde renal hemodinami DOKM lehine olumlu etkilenmektedir[106].

Osmolariteden farklı olarak KM'ler için önemli olan bir diğer özellik viskozitedir. Viskozite ilişkili renal hasarın, KN gelişmesinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir[70]. Viskozite sıvıların akıcılık özelliği yani akışa karşı gösterdiği dirençtir. Plasmanın viskozitesi suyun beş katıdır. Tüm KM'lerin viskozitesi plasmadan yüksektir. Plazma viskozitesinden YOKM 2,5 kat, DOKM 5 kat, İOKM 11 kat daha yüksek viskoziteye sahiptir[10], [107]. Saf İOKM aslında hipo-osmolardır bu yüzden elektrolitler eklenerek klinik kullanıma uygun olarak

plasma osmolaritesine getirilir, bunun sonucunda da viskoziteleri çok fazla yükselir[108].

İOKM'lerin viskozitesinin DOKM'lerden fazla olması renal düzeyde daha toksik etkilere sebep olmaktadır. Bu etkilerin mekanizması üç basamakta özetlenebilir.

İlk olarak tübüler sıvı viskozitesi artmasıyla tübüler basınç artar ve GFR azalır[109-110]. İkinci olarak rezistansa bağlı tübüler sıvı akışı yavaşlar ve intrarenal retansiyon zamanı uzar[111]. İOKM'lerde DOKM'lere göre uzayan maruziyete bağlı olarak tübüler epitelyum hücrelerinde hasarlanmanın fazla olduğu gösterilmiştir[112]. Bir hayvan çalışmasında haftalar sonra bile İOKM böbreklerde gösterilmiştir[107]. Son olarak da tübüler basınç artışına bağlı tübüllerin gerilmesinin etkisiyle sağlam renal kapsülden dolayı basınç yansıyarak interstisyel basıncı arttırır. Bu basınç artışında renal vasküler yapıları sıkıştırarak medüller kan akımını azaltır[113]. Çalışmamızda literatürde de belirtildiği gibi İOKM grubunda renal hasar açısından daha yüksek veriler elde edildiğinden sadece osmolaritenin düşük olmasının tek başına güvenilirliği arttırmadığı, viskoziteninde renal hasardaki rolünün dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır[111].

KN'yi önleyici tedaviler içerisinde NAC, askorbik asit, iv NaHCO₃, dopamin, nebivolol, fenoldopam ve ANP gibi çok çeşitli farmakolojik yöntemler denenmiş olmakla birlikte sonuçları oldukça çelişkilidir. Günümüzde daha genel kabul gören KN önleyici yöntem ise paranteral hidrasyondur. Dehidrasyonun düzeltilmesi ve/veya yeterli hidrasyonun sağlanması KN gelişimini engelleyebilecek en önemli unsur olarak gösterilmektedir[31], [114].

Önleyici tedavilerden daha önce mümkünse KM gerektirmeyen alternatif görüntüleme yöntemlerinin tercih edilmesidir. KM'ye maruz kalacak vakaların risk faktörleri açısından iyi değerlendirilmesi ve gerekli önlemlerin alınması, kullanılacak KM volüm, çeşit ve uygulanma yolunun iyi seçilmesi KN riskini düşürebilir[10], [75].

İOKM ve DOKM'lerin serum Cr değerine göre birbiri ile kıyaslandığı birçok çalışma vardır. Bu çalışmaların derlendiği 2009 yılındaki bir yayında toplam 521 hastanın değerlendirildiği 3 farklı randomize klinik çalışmada ve bir meta-analizde İOKM'ler DOKM'ye kıyasla daha güvenilir bulunmuştur[115–118]. Toplamda 733 hastanın değerlendirildiği dört çalışmada ise KM'lerin birbirinden farklı olmadığı görülmüştür[119–122]. 148 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise KN riskinin DOKM'de İOKM'ye göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüş. Sonuç olarak bu klinik çalışmalardaki bu heterojen sonuçlar nedeniyle genel bir tavsiyede bulunulamayacağı belirtilmiştir[13]. Otuzaltı randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise İOKM ve DOKM'ler arasında KN insidansı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak da serum Cr'nin KN'yi tespit etmek için yeterli duyarlılıkta olmaması gösterilmiştir[70]. Günümüzde başta ABH'yi erken tespit etmek üzere, hastalıkların renal tutulumu ve şiddetini belirlemede (Sistemik lupus eritamatozus, DM, IgA nefropatisi gibi) birçok biyokimyasal ve inflamatuvar belirteç pre-klinik ve klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Biz bu çalışmamızda NGAL ve KIM-1 biyokimyasal belirteçlerin KN'yi belirlemede serum Cr'e göre daha duyarlı

olduğunu ve rutin klinik pratikte idrar örnekleri ile kolay kullanılabilecek hassas testler olabileceğini gösterdik.

Çalışmamızda yukarıda sözü edilen etkilerine paralel olarak serum Cr düzeyindeki mutlak değişimlerin gruplar arasında farklı olmadığını gördük. KM uygulanan ratlarda, kontrol grubuna göre CrCl'deki azalmanın daha fazla olduğunu tespit ettik. İdrar volümlerindeki mutlak farkın DOKM'de İOKM'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha düşük bulunması DOKM'lerin diüretik etkisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda ratların 72 saat süreyle susuz bırakılmış olması nedeniyle FeNa düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur. Buyüzden hidrasyon durumu yeterli olan ratlarda DOKM'lerin beklenen natriüretik etkiyi daha belirgin gösterebileceği söylenebilir.

ABH'nın erken bir belirteci olarak kabul edilen NGAL ve KIM-1 düzeyleri de KM gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 9 ve 10). KIM-1 ve NGAL düzeylerindeki mutlak değişim ve 5. gün düzeylerinin İOKM grubunda DOKM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha fazla olduğunu saptanmıştır. Histopatolojik değişiklikler de biyokimyasal belirteçler ile paralellik göstermektedir. İOKM grupta diğer gruplara göre hem zedelenme şiddetinde hem zedelenme yüzdesinde hem de toksisite skorunda belirgin yükseklik tespit edilmiş ve ayrıca tübüler zedelenme yüzdesinde ve toksisite skorunda İOKM ile DOKM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu farkın İOKM'lerin viskozite ilişkili renal hasarının bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında, olgu sayısının azlığı, KN modelinin daha duyarlı bir biçimde oluşturulamamış olması sayılabilir. Ayrıca böbrek dokusunun elektron mikroskopik olarak incelenmesi veya immünohistokimyasal boyamalar ile ileri histopatolojik incelemeye tabi tutulması, KM'nin renal düzeydeki toksik etkileri ve KN mekanizması hakkında ek bilgiler verebilirdi. KN için daha duyarlı bir model oluşturulursa veya riskli gruplardan oluşmuş klinik çalışmalarda KIM-1 ve NGAL gibi biyokimyasal belirteçler ile İOKM ve DOKM güvenilirliklerinin daha belirgin bir biçimde değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak idrarda bakılabilen biyolojik belirteçlerden başta KIM-1 olmak üzere NGAL'ın, akut böbrek hasarını ortaya koymada, rutin klinik uygulamalarda faydalı bir test olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sayede olası bir hasar erken tespit edilmiş olacağından ve özellikle komorbiditesi fazla olan hastalarda daha erken tanı ve yakın takiple uygun tedavinin zamanında başlaması söz konusu olabilir. Günümüzde giderek daha yoğun bir şekilde kullanılan KM'lerin renal toksik etkilerinin engellenmesi, ortadan kaldırılması, hafifletilmesi ve erken tespiti tıp dünyasının önemli araştırma alanlarından birisi olarak halen önemini korumaktadır. Çalışmamızda, idrar NGAL ve KIM-1 ile KN rat modelinde İOKM ve DOKM'ler arasında renal güvenilirlik açısından fark olup olmadığı ilk kez araştırılmıştır. Bu konuda daha kesin yargılara ulaşabilmek için öncelikle daha büyük örneklem sayılı hayvan modellerine ve sonrasında da insan çalışmalarına ihtiyaç olduğu açıktır. Literatürdeki böbrek hasarını erken tespit etmek için kullanılan biyokimyasal belirteçler ile özellikle idrar incelemesiyle, daha erken ve

daha non-invaziv olarak KN hasarının değerlendirilebileceği ve risk altındaki popülasyonun yakın izlemi ve etkili tedavisinin sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Chang CF, Lin CC. Current concepts of contrast-induced nephropathy: a brief review. *J Chin Med Assoc.* 2013;76(12):673-81.
2. Song JS, Kim SI, Kim W, Park DW, Kwak HJ, Moon JY et al. Incidence and risk factors of contrast-induced nephropathy after bronchial arteriography or bronchial artery embolization. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2013;74(4):163-8.
3. Shoukat S, Gowani SA, Jafferani A, Dhakam SH. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol Res Pract.* 2010;19;2010.
4. Stein PD. *Pulmonary Embolism. Second Edition.* Oxford: Blackwell Publishing; 2008.
5. McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S204-11.
6. Sterner G, Nyman U. Contrast medium-induced nephropathy. Aspects on incidence, consequences, risk factors and prevention. *Libyan J Med.* 2007;2(3):118-24.
7. Andersen PE. Patient selection and preparation strategies for the use of contrast material in patients with chronic kidney disease. *World J Radiol.* 2012;4(6):253-7.
8. Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol.* 2012;158(2):186-92.
9. Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH et al. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis. *Circ J.* 2012;76(9):2255-65.
10. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA.* 2006;295(23):2765-79.
11. Tunç S. Trifazik Batın BT’de iki farklı kontrast enjeksiyon yönteminin karşılaştırılması: Otomatik bolus izleme ve sabit gecikme (8 saniye) intervalleri. İstanbul: Şişli Eftal EAH; 2008.
12. Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Erbel R et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol.* 2006;66(5):322-30.

13. Morcos SK. Contrast-induced nephropathy: are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? *Clin Radiol*. 2009;64(5):468-72.
14. Ogawa M, Kawaguchi Y, Kawashima Y, Mizukami H, Maruno A, Ito H et al. Comparison of ionic, monomer, high osmolar contrast media with non-ionic, dimer, iso-osmolar contrast media in ERCP. *Tokai J Exp Clin Med*. 2013;38(3):109-13.
15. Lenhard DC, Pietsch H, Sieber MA, Ernst R, Lengsfeld P, Ellinghaus P et al. The osmolality of nonionic, iodinated contrast agents as an important factor for renal safety. *Invest Radiol*. 2012;47(9):503-10.
16. Ludwig U, Connemann J, Keller F. Effect of low-osmolar contrast medium iopromide and iso-osmolar iodixanol on DNA fragmentation in renal tubular cell culture. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(6):779-82.
17. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, Pasoli P, Pighi M, Pesarini G et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med*. 2010;123(8):755-63.
18. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth*. 2012;109(6):843-50.
19. Gonzalez F, Vincent F. Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(12):1394-403.
20. Bagshaw SM, Bellomo R. Early diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(6):638-44.
21. 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.
22. Ali S, Sheerin NS. Biomarkers of acute injury: predicting the long-term outcome after transplantation. *Kidney Int*. 2013;84(6):1072-4.
23. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(1):141-50.
24. Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following

cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*. 2010;15(4):332-9.

25. Song L, Xue L, Yu J, Zhao J, Zhang W, Fu Y. Kidney injury molecule-1 expression is closely associated with renal allograft damage. *Bosn J Basic Med Sci*. 2013;13(3):170-4.
26. Zheng JY, Xiao YY, Yao Y, Han L. Is serum cystatin C an early predictor for acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children? *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29(9):494-9.
27. Moon SJ, Park HB, Yoon SY, Lee SC. Urinary biomarkers for early detection of recovery in patients with acute kidney injury. *J Korean Med Sci*. 2013;28(8):1181-6.
28. Duan SB, Liu GL, Yu ZQ, Pan P. Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients. *Clin Nephrol*. 2013;80(5):349-54.
29. Hoerschgen E. Contrast induced nephropathy. In: Cheng S, Vijayan A, editors. *Nephrology Subspecialty Consult*. 3rd ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p163-169
30. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA et al. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(8):439-42.
31. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2527-41.
32. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
33. Toprak O, Mueller C. Differing definitions of contrast-induced nephropathy. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(41-42):630.
34. 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.

35. Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, Johnson C, Karvellas CJ, Kutsiogiannis DJ et al. Review article: Acute kidney injury in critical illness. *Can J Anaesth*. 2010;57(11):985-98.
36. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-6
37. Murphy SW, Barrett JB, Parfrey PS. Contrast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:177-182
38. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(2):376-82
39. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology*. 1997;203(3):605-10.
40. Chen SL, Zhang J, Yei F, Zhu Z, Liu Z, Lin S et al. Clinical outcomes of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, multicenter, randomized study to analyze the effect of hydration and acetylcysteine. *Int J Cardiol*. 2008;126(3):407-13.
41. 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.
42. Cicin I, Erdogan B, Gulsen E, Uzunoglu S, Sut N, Turkmen E et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in hospitalised patients with cancer. *Eur Radiol*. 2014;24(1):184-90.
43. Motohiro M, Kamihata H, Suwa Y, Murakawa K, Tsujimoto S, Umemura S et al. Incidence and clinical outcome of contrast-induced nephropathy in the elderly patients. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2013;50(2):227-32.
44. 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.
45. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(6):1463-71.

46. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet*. 2003;362(9384):598-603.
47. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:14K-36K
48. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98(6A):27K-36K.
49. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney Int Suppl*. 2006;(100):S8-10.
50. Yılmaz ŞR, Altun B. Kontrast nefropatisi. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2007;7(4):438-445.
51. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N. Contrast Medium Use. *Am J Cardiol* 2006;98:42K-58K.
52. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;(100):S11-5.
53. Brinker J. What every cardiologist should know about intravascular contrast. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 5:S19-27.
54. Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, Stacul F, Tumlin J et al. High-risk situations and procedures. *Am J Cardiol*. 2006;98(6A):37K-41K.
55. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci*. 2007;334(4):283-90.
56. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, Zanca C, Rivera NV, Colombo A et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J*. 2008;29(20):2569-76.
57. Lindsay J, Canos DA, Apple S, Pinnow E, Aggrey GK, Pichard AD. Causes of acute renal dysfunction after percutaneous coronary intervention and comparison of late mortality rates with postprocedure rise of creatine kinase-MB versus rise of serum creatinine. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):786-9.

58. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65(4):1416-21.
59. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94(3):300-5.
60. Mehta M, Cayne N, Veith FJ, Darling RC 3rd, Roddy SP, Paty PS et al. Relationship of proximal fixation to renal dysfunction in patients undergoing endovascular aneurysm repair. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2004;45(4):367-74.
61. 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.
62. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, Namboodiri N, Neiderman G, Nissenbaum A et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail.* 1996;18(4):639-46.
63. 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.
64. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in postinfusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. *Am J Hematol.* 2003;73(2):97-100.
65. Bassilios N, Mercadal L, Deray G. Immunoglobulin as a risk factor for contrast media nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(7):1513-4.
66. 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 Jan;47(1):254-61.
67. Erol T, Tekin A, Katırcıbaşı MT, Sezgin N, Bilgi M, Tekin G et al. Efficacy of allopurinol pretreatment for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1396-9.

68. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized trials for effects of periprocedural atorvastatin on contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol.* 2011;153(3):323-5.
69. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006;354(26):2773-82.
70. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2007-15.
71. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:273-280.
72. 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.
73. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. *JAMA.* 2004;291:2328-2334.
74. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, Blatt A, Krakover R, Weisgarten J et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int.* 2003;64(6):2182-7.
75. Holder MC, Lewis DA, Winstead PS. Preventing the harm of a closer look: contrast-induced nephropathy in adults. *Orthopedics.* 2012;35(4):298-303.
76. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med.* 2012;125(1):66-78.
77. Ho E, Fard A, Maisel A. Evolving use of biomarkers for kidney injury in acute care settings. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(5):399-407.
78. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268(14):10425-32.

79. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN et al. Neutrophilgelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207(4):663-72.
80. Altekin E, Kenesarı Y. Potansiyel Tanısal Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2013;11(1): 37-41.
81. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A et al. Lipocalin2 deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(6):1834-9.
82. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem*. 2005;280(9):7875-82.
83. Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*. 2002;10(5):1045-56.
84. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996;38(3):414-20.
85. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):449-53.
86. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005;115(3):610-21.
87. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2534-43.
88. Giasson J, Li GH, Chen Y. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a new biomarker for non-acute kidney injury (AKI) diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011;10(4):272-82.
89. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med*. 2011;17(2):216-22.

90. Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas T, Barasch J. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int.* 2011;80(4).
91. Peters HP, Waanders F, Meijer E, van den Brand J, Steenbergen EJ, van Goor H et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end-stage renal disease inpatients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3581-8.
92. Nozaki Y, Kinoshita K, Yano T, Shiga T, Hino S, Niki K et al. Estimation of kidney injury molecule-1 (Kim-1) in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2014;1:1-9
93. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):237-44.
94. Vishal S, Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in multi-site preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol.* 2010;28(5):478-85.
95. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):904-12.
96. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(9):1620-8.
97. Oz Oyar E, Korkmaz A, Kardesş O, Omeroğlu S. Aortic cross-clamping-induced spinal cord oxidative stress in rabbits: the role of a novel antioxidant adrenomedullin. *J Surg Res.* 2008;147(1):143-7.
98. Shah KG, Rajan D, Jacob A, Wu R, Krishnasasthy K, Nicastro J et al. Attenuation of renal ischemia and reperfusion injury by human adrenomedullin and its binding protein. *J Surg Res.* 2010;163(1):110-7.
99. 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.

100. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. Canadian association of radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012. *Can Assoc Radiol J.* 2014;65(2):96-105.
101. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1862-71.
102. Kagan A, Sheikh-Hamad D. Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin Cardiol.* 2010;33(2):62-6.
103. Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol.* 2008;21(1):74-85.
104. 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.
105. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993;188(1):171-8.
106. Seeliger E, Becker K, Ladwig M, Wronski T, Persson PB, Flemming B. Up to 50-fold increase in urine viscosity with iso-osmolar contrast media in the rat. *Radiology.* 2010;256(2):406-14.
107. Jost G, Pietsch H, Sommer J, Sandner P, Lengsfeld P, Seidensticker P et al. Retention of iodine and expression of biomarkers for renal damage in the kidney after application of iodinated contrast media in rats. *Invest Radiol.* 2009;44(2):114-23.
108. Jost G, Lengsfeld P, Lenhard DC, Pietsch H, Hütter J, Sieber MA. Viscosity of iodinated contrast agents during renal excretion. *Eur J Radiol.* 2011;80(2):373-7.
109. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol.* 1993;34(1):83-7.
110. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Erikson U. Influence of contrast media on single nephron glomerular filtration rate in rat kidney. A comparison between diatrizoate, iohexol, ioxaglate, and iotrolan. *Acta Radiol.* 1992;33(6):596-9.

111. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, Ladwig M, Arakelyan K, Godes M et al. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(11):2912-20.
112. Dickenmann M, Oetl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):491-503.
113. Bennett T, Berger AJ, Braun EJ, Burnett JC, Chaudry IH, Renaud LP. Regulatory, integrative and comparative physiology. *Am J Physiol.* 1991;1: 205
114. 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.
115. 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.
116. Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, Randall PK, Romano PB, Strom KA et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology.* 2008;248(1):97-105.
117. 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.
118. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Stradder R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348(6):491-499
119. Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol.* 1998;8(1):144-7.
120. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol.* 2006;41(11):815-21.

121. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007;115(25):3189-96.
122. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol*. 1999;72(859):701-3

8. ÖZET

Ratlarda Düşük Osmolar ve İso-Osmolar Kontrast Maddelerin Böbrekler Üzerine Etkisinin İdrar NGAL Ve KIM-1 Düzeyleriyle Değerlendirilmesi

Günümüzde hastalara uygulanan tanısal ve girişimsel işlemlerde yaygın olarak iyonize kontrast madde (KM) kullanılır. Kontrast nefropati'ye (KN) bağlı akut böbrek hasarı (ABH) sağlık gideleri ve hastaların prognozu üzerinde olumsuz etkilere sahip olan iatrojenik bir komplikasyondur. Literatüre baktığımızda KN insidansı, hasta popülasyonu ve risk faktörlerine göre değişkenlik göstermektedir. Renal vasokonstriksiyon ve medüler hipoksi KN patogenezinde önemli olan iki mekanizmadır. KM osmolalitesi ve viskozitesinde KN patogenezinde rolü bulunmaktadır. Bu yüzden düşük osmolar KM (DOKM) ve iso-osmolar KM (İOKM) arasında nefrolojik açıdan farklar olabilir. Literatürdeki DOKM ve İOKM'yi karşılaştıran çoğu çalışma serum kreatinin (Cr) düzeyindeki değişikliklere göre yapılmıştır. Fakat serum Cr ABH tanısında yeterince duyarlı olmayan ve böbrek hasarı durumunda geç yükselen bir belirteçtir. Bu yüzden serum Cr'i yerine nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1) gibi belirteçler ABH erken tanısında kullanılmaktadır. Bizde çalışmamızda DOKM ve İOKM'nin renal güvenilirliğini ratlarda idrar NGAL ve KIM-1 düzeyleriyle araştırdık.

Her grupta altışar adet olmak üzere toplam 18 adet Wistar albino rat üç gruba rastgele yöntemle eşit olarak dağıtıldı. Gruplar; kontrol, DOKM, İOKM olarak adlandırıldı. DOKM olarak Iopromide (Ultravist 300, Schering, Germany)

ve İOKM olarak Iodixanol (Visipaque 320, GE Healthcare, Sweden) ratlara 10 ml/kg dozunda iv yoldan uygulanarak KN tablosu oluşturuldu. Çalışma sonunda ratlardan böbrek fonksiyon testleri, böbrek histolojisi ve inflamatuvar belirteçler çalışıldı.

NGAL ve KIM-1 düzeyleri ile histopatolojik lezyonlar KM gruplarında Kontrol grubuna göre daha belirgin bulundu. İOKM grubundaki NGAL ve KIM-1 düzeyindeki mutlak değişim DOKM grubundan daha fazlaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İOKM grubundaki histopatolojik değişiklikler ise DOKM gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha belirgin bulundu.

Sonuç olarak bu çalışmada DOKM İOKM'den renal güvenilirlik açısından daha güvenli olabileceği gösterilmiştir fakat bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kontrast madde osmolaritesi, NGAL, KIM-1

9. ABSTRACT

Evaluation of Low Osmolar and Iso-osmolar Contrast Agents Effect on Kidneys with NGAL and KIM-1 levels in rats

Diagnostic and interventional radiographic procedures in patients commonly depend on iodinated contrast media (CM) at the present time. Contrast-induced nephropathy (CIN) related acute kidney injury (AKI) is an important iatrogenic complication in the use of iodinated CM that has adverse effects on prognosis and healthcare costs.

The reported incidence of CIN varies widely across the literature, depending on the patient population and baseline risk factors. Some of the important mechanisms of CIN are renal vasoconstriction and medullary hypoxia. Characteristics of CM, such as osmolality and viscosity, might also influence the risk of CIN. That can be significant nephrological differences between low osmolar CM (LOCM) and iso-osmolar CM (IOCM). Most of studies in the literature which comparing LOCM and IOCM, were done according to changes in Serum creatinine (Cr). Serum Cr is known to be an insensitive and late marker of AKI. So urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) can be used instead of Cr to be an early predictor for AKI. We sought to compare the renal safety of IOCM and LOCM with urine NGAL and KIM-1 levels in rats.

Wistar albino rats (n = 18) were allocated randomly into three equal groups of 6 each; Control, LOCM and IOCM. Iopromide (Ultravist 300, Schering, Germany) and Iodixanol (Visipaque 320, GE Healthcare, Sweden) were induced by

intravenous administration at dose of 10 ml/kg as LOCM and IOCM, respectively. Renal function parameters, kidney histology, and inflammatory markers were determined.

NGAL and KIM-1 levels, histopathological lesions in CM groups were higher than Control group. Absolute changes in NGAL and KIM-1 in the IOCM group were higher than LOCM group, however there were no significant differences. Histopathological lesions in IOCM group were more advanced compared to LOCM and there was significant differences between.

In conclusion, this study demonstrated LOCM seem more safety than IOCM for renal reliability but further studies are needed to shed more light on this issue.

Key words: Contrast media osmolarity, NGAL, KIM-1

10. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı : Berkan

Soyadı : Armağan

Doğum Yeri ve Tarihi : ADANA 1984

2. EĞİTİM

DERECE	ÜNİVERSİTE - FAKÜLTE	BİTİRME YILI
Y. Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2009
Doktora/Tıpta Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye ABD	2009- HALEN

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ (YIL)	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
4.YIL	ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ	TIP FAKÜLTESİ DAHİLİYE ABD	GAZİ ÜNİVERSİTESİ