

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

BETA-GLUKAN’IN RATLARDA
KONTRAST NEFROPATİYİ ÖNLEYİCİ ETKİSİNİN
NEBİVOLOL VE N-ASETİLSİSTEİN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

NEFROLOJİ YAN DAL
UZMANLIK TEZİ
Uz. Dr. EYÜP KOÇ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. KADRIYE ALTOK REİS

ANKARA
OCAK 2009

TEŞEKKÜR

Nefroloji uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve birikimiyle yetişmemi sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı başkanı Prof Dr Şükrü SİNDEL'e, tez danışmanım Doç Dr Kadriye ALTOK REİS'e, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyeleri ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr Eyüp KOÇ

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar	5
Şekiller, Tablolar ve Resimler	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ	9
2. KONTRAST NEFROPATİ	9
2.1. Tanımlama	9
2.2. İnsidans	11
3. KONTRAST NEFROPATİ PATOFİZYOLOJİSİ	12
3.1. Genel Bilgiler	12
3.2. Renal Hemodinamik Değişiklikler	13
3.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Renal Hücrelere Direk Toksik Etki	14
3.4. Kontrast Madde Özellikleri	15
3.5. Kontrast Nefropati Risk Faktörleri	17
4. KONTRAST NEFROPATİNİN ÖNLENMESİ	24
5. BETA-GLUKAN	32
5.1. Beta-Glukanın Etkileri	33
5.2. Beta-Glukanın Biyoyararlanımı, Yan Etkileri ve Toksisitesi	35
5.3. Beta-Glukan ve Böbrek	36
6. NEBİVOLOL VE BÖBREK	36
7. N-ASETİLSİSTEİN VE BÖBREK	36
.....	
8. GEREÇ VE YÖNTEM	38

8.1. Hayvanlar	38
8.2. Çalışma Planı ve İlaçlar	38
8.3. Biyokimyasal İncelemeler ve Renal Fonksiyon Değerlendirmesi	39
8.4. Oksidasyon ve İnflamatuvar Parametrelerin Ölçülmesi	40
8.5. Böbreğin Histopatolojik İncelenmesi	41
8.6. İstatistiksel Analiz	42
9. BULGULAR	43
9.1. Böbrek Fonksiyon Testleri	43
9.2. Oksidasyon ve İnflamatuvar Parametreler	48
9.3. Histopatolojik Bulgular	53
10. TARTIŞMA	59
11. KAYNAKLAR	63
12. ÖZET	81
13. ABSTRACT	83

KISALTMALAR

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ANP	Atriyal Natriüretik Peptit
AOPP	İleri Protein Oksidasyon Ürünleri
BG	Beta Glukan
BUN	Kan Üre Azotu
CrCl	Kreatinin Klirensi
DM	Diyabetes Mellitus
DOKM	Düşük Osmolaliteli Kontrast Madde
ET	Endotelin
FENa	Fraksiyone Na ekskresyonu
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HE	Hematoksilen-eozin
HT	Hipertansiyon
IL-1 β	İnterlökin-1 β
İOKM	İzo-Osmolal Kontrast Madde
KM	Kontrast Madde
KN	Kontrast Nefropati
MDA	Malondialdehit
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NAC	N-Asetilsistein

NO	Nitrik Oksit
O ₂ ⁻	Süperoksit
OH ⁻	Hidroksil Radikali
PKG	Perkütan Koroner Girişim
SCr	Serum Kreatinin
SOR	Serbest Oksijen Radikali
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü- α
YOKM	Yüksek Osmolaliteli Kontrast Madde

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kontrast madde viskozitesinin böbreğe zarar verici etki mekanizmaları

Şekil 2. Çalışma planı

Şekil 3a, 3b. Bazal ve 6.gün SCr düzeyleri ile bu parametrenin mutlak değişim düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması

Şekil 4a, 4b. Bazal ve 6.gün BUN düzeyleri ile bu parametrenin mutlak değişim düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması

Şekil 5a, 5b. Bazal ve 6.gün CrCl düzeyleri ile bu parametrenin mutlak değişim düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması

Şekil 6a, 6b. Serum ve böbrek dokusunda AOPP düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması.

Şekil 7a, 7b. Serum ve böbrek dokusunda MDA düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması.

Şekil 8a, 8b. Serum ve böbrek dokusunda Total Tiyol düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması.

Şekil 9. Serum NO düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması.

Şekil 10a, 10b. Tübüler ve medüller histopatolojik hasar oranları

TABLolar

Tablo 1. Kontrast maddelerin özellikleri

Tablo 2. Kontrast nefropati risk belirteçleri

Tablo 3. Yeni ve tartışmalı risk belirteçleri

Tablo 4. Kontrast nefropati risk skorlaması

Tablo 5. Bütün grupların, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonlarına ait değerler

Tablo 6: Oksidasyon ve inflammatuvar parametrelere ilişkin değerler (6.gün)

Tablo 7. Tübüler ve meduller sistemdeki hasarlanma oranları

RESİMLER

Resim 1: Kontrol grubuna ait normal böbrek dokusu. Proksimal ve distal tübülüsler normal yapıda görölmektedir (HE, x100).

Resim 2a : Meduller bölgenin enine kesiti, toplayıcı kanallar normal görünümündedir (HE, x100)

Resim 2b: Medüller bölgenin enine ve boyuna kesitlerinde toplayıcı kanallar normal yapıda görölmektedir. Konjesyon bulunmamaktadır (HE, x100).

Resim 3: KM grubuna ait, proksimal ve distal tübülüsü döşeyen epitel hücrelerinde ileri derecede vakuolizasyon, dejenerasyon ve nekrotik değişiklikler görölmektedir (HE, x400).

Resim 4: KM grubuna ait, kortikomeduller bölgede tübüller arasında ileri derecede konjesyon izlenmekte (HE, x200).

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kontrast nefropati (KN), iyotlu kontrast madde (KM) verilmesinden sonra oluşan kompleks bir akut böbrek yetmezliği (ABY) sendromudur ve hastane kaynaklı ABY olgularının önemli bir kısmından sorumludur.^[1, 2] Hastaneye yatırılan ve özellikle yoğun bakımda tedavi gören birçok hastada, aynı zamanda böbrek fonksiyon bozukluğu da vardır ve bu KN oluşumu için en önemli risk faktörüdür.^[3]

Görüntüleme yöntemlerinin ve girişimsel incelemelerin giderek arttığı son yıllarda, bu iyatrojenik komplikasyon prognozu kötüleştirdiği ve hastane maliyetlerinin yükselmesine neden olduğu için, başta kardiyolog, radyolog ve yoğun bakım doktorları olmak üzere tüm klinisyenlerin endişe kaynağı olmaktadır.^[4]

KN insidensinin düşürülmesi ile hastaların morbiditesinde, mortalitesinde ve hastanede kalış sürelerinde azalma sağlanabilir. Ekstrasellüler volüm genişletilmesi dışında, herkes tarafından kabul edilen KN'yi önlemede etkili bir protokol henüz yoktur.^[5]

N-asetilsisteinin (NAC) KN'yi önleyici etkisi konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmada nebivolol'ün KN'yi önlemede yararlı olduğu rapor edilmiştir. Beta Glukan'ın (BG) immünomodülatör ve antioksidan etkileri bilinmekte olup böbrekte iskemi/reperfüzyon hasarını önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, BG'lerin bu olumlu etkileri nedeniyle, KN'yi önlemede de yararlı olup olmadığı, eğer yararlı ise bunun NAC ve nebivolol ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlandı.

2. KONTRAST NEFROPATİ

2.1. Tanımlama

Literatürde, KN tanımlaması için farklı sınır değerler kullanılmıştır. The Iohexol Cooperative Study'de, intravenöz KM verilmesinden 48-72 saat sonra serum kreatinin (SCr)

düzeyinin ≥ 1.0 mg/dl veya $\geq 25\%$ artması KN olarak kabul edilirken,^[6] The Nephric Trial'da 0.5 mg/dl ve 1.0 mg/dl şeklinde iki ayrı sınır değeri alınmıştır.^[7] The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry tanımlamasında ise SCr bazal değerinin iki kat artması veya diyaliz ihtiyacı olması KN olarak kabul edilmiştir.^[8] KN değerlendirmesinde glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalmasını^[9] ve kan üre azotu (BUN) artışını^[10] dikkate alan araştırmalar olmakla birlikte, klinik çalışmalarda en sık kullanılan tanımlama; farklı bir neden olmaksızın, KM verilmesinden 48 saat sonra SCr düzeyinin ≥ 0.5 mg/dl (≥ 44.2 $\mu\text{mol/L}$) veya bazal değeri $\geq 25\%$ artması şeklindedir.^[11, 12] Bu değerler, Avrupa Urogenital Radyoloji Derneğinin (The European Society of Urogenital Radiology) tanımlamasında da kabul edilmiş, ancak işlemiden 3 gün sonra ölçülmesi önerilmiştir.^[13] Tanı için sadece SCr mutlak değeri artışı kriter alındığında KN insidensi daha düşük çıkmaktadır.^[14] SCr düzeyindeki küçük artışlara dayalı olarak yapılan tanımlamalar, KN'nin kısa ve uzun dönemde görülen olumsuz etkilerinin izlenmesi açısından daha sensitif olabilir.^[15]

Akut Böbrek Hasarlanması Ağının (The Acute Kidney Injury Network) tanımlamasında ise diürez miktarına bakılmaksızın SCr'indeki ≥ 0.3 mg/dl'lik (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$) artış ABY olarak kabul edilmiştir.^[16] Bu değer, yoğun bakım birimlerinin izlediği yeni bir standart olabilir ve gelecekte KN tanımlamasında kullanılması söz konusu olabilir.^[4]

Sistatin C, hafif ABY durumlarında bile daha erken yükselebilen ve kreatinine göre daha sensitif olan bir belirteçtir.^[17] Fakat yaş, cinsiyet, obezite, sigara kullanılması, tiroid disfonksiyonu, mikroi inflamasyon gibi faktörlerden etkilenmesi, onu ideal bir belirteç olmaktan çıkarmaktadır.^[18] Yapılan bir çalışmada, KN değerlendirmesinde sistatin C düzeyindeki değişimler SCr'deki değişimlere paralellik göstermiştir.^[19] Tübüler patolojinin erken bir belirteci olan idrarda IL-18 bakılmasının, KN erken tanısında yararlı olabileceği düşünülmüş, ancak yapılan bir araştırmada KN'si olan grupta anlamlı artış saptanmamıştır.^[20]

2.2. İnsidans

KN insidansı, altta yatan risk faktörlerine, tanımlama kriterlerine, kullanılan KM'nin tipine ve miktarına, incelemenin prospektif veya retrospektif olmasına ve uygulanan radyolojik işleme bağlı olarak değişmekte olup, literatürde çok farklı rakamlar (% 0-50 arasında) rapor edilmektedir.^[21] SCr, KN araştırılmasında standart bir belirteç olarak kullanılmaktadır. SCr düzeyinde minör değişimler sık görülür ve genellikle klinik bir anlamı yoktur. Kontrast maruziyetinden 24-48 saat sonra SCr yükselmeye başlar, 3-5 gün sonra pik yapar ve 2 hafta içinde normale döner. Bununla birlikte, serum sistatin C düzeyi SCr'den 1-2 gün daha erken artmaya başlar ve böbrek yetmezliği tanısını koydurur. Sistatin C düzeyleri, inülin ve iohexol gibi standart klirens ölçüm yöntemleri ile daha fazla korelasyon gösterir.^[22] Radyonüklitlerin kullanılması en doğru GFH değerini verirler, fakat zahmetli ve pahalı yöntemlerdir.

Herhangi bir KN risk belirteci olmayan genel popülasyonda KN insidansı % 0.6-2.3 olarak rapor edilmektedir. Fakat yüksek riskli hastalarda bu oran % 90'lara kadar yükselebilmektedir.^[13, 23] KN problemine daha fazla duyarlılık gösterildiği için, riski azaltma çabası daha fazla olduğu için ve daha az nefrotoksik KM kullanıldığı için, KN genel insidansı giderek azalmaktadır. Hafif böbrek yetmezlikli poliklinik hastalarında tomografi sonrası KN gelişme sıklığı % 6.5 olarak rapor edilmiştir.^[24] Hipotansiyon ve cerrahiye bağlı ABY'den sonra 3. en sık hastane kaynaklı böbrek yetmezliği nedeni KN'dir ve olguların %11'inden sorumludur.^[1, 2] Perkütan koroner girişim (PKG) nedeniyle KM uygulanan 7586 kişinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, % 3.3'ünde KN geliştiği, KN saptananların hastane ölüm oranları ise % 22 olduğu rapor edilmiştir. KN gelişip de sağ kalan hastalar içinde 1 yıl ve 5 yıl sonraki mortalite oranları % 12.1 ve % 44.6 bulunmuştur.^[25]

KN varlığı, mortalite artışına yol açmasının yanında, miyokard infarktüsü sıklığında artış, transfüzyon gerektiren kanama, by-pass cerrahisi, vasküler komplikasyonlar gibi olumsuz

olaylarda artış ile de ilişkili bulunmuştur.^[26, 27] KN gelişmesi hem hastanede kalma süresini artırmaktadır, hem de hasta maliyetlerinin yükselmesine yol açmaktadır.^[28] KN gelişen hastalarda diyaliz gereksinimi % 1'den az bulunmuştur.^[15, 29] Bununla birlikte, diyaliz ihtiyacının gelişmesi hasta prognozunu önemli derecede kötüleştirmekte olup, 2 yıllık sağkalım oranı %19'dur.^[15] KN nedeniyle diyaliz gerekenlerin neredeyse üçte biri taburcu olmadan ölmektedir.^[30]

3. KONTRAST NEFROPATİ PATOFİZYOLOJİSİ

3.1. Genel Bilgiler

KN patofizyolojisi yeterince açık değildir. Öne sürülen mekanizmalardan bazıları; renal arter vazokonstriksiyonuna bağlı renal kan akımının azalması sonucu oluşan meduller hipoksi, KM'nin apoptozis ve oksidatif stres yoluyla yaptığı direk tübüler toksisite, endotel disfonksiyonu ve renal mikrosirkülasyondaki değişikliklerdir.^[31-34]

İyotlu KM'ler suda eridiği için, filtrasyon bariyerinden geçip, glomerüllerin üriner aralığında, renal tübüllerde toplanır. Renal tübüler hücrelere direk sitotoksik etki yapar.^[4]

Yüksek bazal SCr düzeyi, düşük GFH veya KBH varlığı, KN gelişimi için bağımsız risk faktörleridir.^[1, 25, 35] GFH <60 ml/dk/1.73m² olması (kabaca buna eşdeğer SCr düzeyi: yaşlı erkekler için ≥ 1.3 mg/dl [≥ 114.9 μ mol/L], yaşlı kadınlar için ≥ 1.0 mg/dl [≥ 88.4 μ mol/L]) KN riskini artırmaktadır. Bu kritik renal fonksiyon düzeyi, nefron kaybının önemli miktarda olduğu ve rezidüel renal fonksiyonların zararlı etkilere daha duyarlı olduğu seviyeyi gösterir. Hastanın görüldüğü andaki SCr değeri ve GFH düzeyine göre yapılan değerlendirme, renal fonksiyonları stabil olan hastalar için uygun olabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların renal fonksiyonları, sepsis, kalp yetmezliği, dehidratasyon, rabdomiyoliz, ilaç toksisitesi gibi

nedenlerden etkilendiği ve değişkenlik gösterdiği için, klinik karar bazal renal fonksiyona göre verilmelidir.^[4]

Renal tübüllerdeki sitotoksisitenin derecesi KM maruziyetinin boyutu ile direk olarak ilişkilidir. Bu yüzden, işlem öncesinde, işlem sırasında ve işlem sonrasında idrar akım hızının artırılması önemlidir. Dış medullaya yönelik renal kan akımının devamlı azalması meduller hipoksiye, iskemik hasara ve renal tübüler hücre ölümüne yol açar. Bu iki mekanizmanın yanında, oksidatif stres ve inflamasyonun da olumsuz etkisi vardır. Anjiyografi laboratuvarında, işlem sırasında gelişebilecek devamlı hipotansiyon, kateter değişimi veya intraaortik balon uygulaması sırasındaki ateroembolik materyalin dolaşıma geçmesi ya da kanama komplikasyonları böbrekte oluşan hasarı artırabilir.^[36]

3.2. Renal Hemodinamik Değişiklikler

KM'ler epitelyal hücre nekrozu yaparlar. Bu, primer olarak renal medulladaki çıkan ince henle kulpunda olur. Renal medulla iskemik hasara duyarlıdır. KM'ler renal korteks kan akımında shunt oluşturarak meduller hipoksiye neden olur.^[32] KM'ler aynı zamanda, renal vazokonstriktör aktiviteyi artıran ve vazodilatatör aktiviteyi azaltan birçok mediyatörü etkileyerek KN gelişmesine katkıda bulunur.^[31, 32] Özellikle, nefron sayısı az olan hastalar KM toksisitesinden daha fazla etkilenirler. Başlangıçta renal kan akımında kısa süreli bir artış oluşur, daha sonra birkaç saat süreyle renal kan akımında %50'e varan azalma olur.^[36]

KM'nin yol açtığı vazokonstriksiyonda, atriyal natriüretik peptit (ANP), adenosin, endotelin (ET), vazopressin, noradrenalin ve anjiyotensin gibi bazı vazoaktif maddelerin rolü olabilir.^[37]

ET etkisi ET-reseptör subtiplerinin aktivasyonuna bağlı olarak değişmektedir. ET-A reseptörü esas olarak vazokonstriktör etki yaparken, ET-B reseptörü vazodilatatör etki göstermektedir. ET-A selektif blokerlerinin kullanıldığı rat çalışmasında, KM'nin yol açtığı renal

dış meduller hipoksik etkinin düzeldiği bildirilmektedir.^[38] ET-A ve ET-B kombine blokeri (bosentan) alan insanlarda KN insidensi plasebo grubuna göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür.^[39]

KM'nin kan viskozitesini artırması ve eritrosit agregasyonuna yol açması renal kan akımını yavaşlatıp oksijen sunumunun azalmasına sebep olabilir.^[40]

3.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Renal Hücrelere Direk Toksik Etki

Süperoksit (O_2^-) ve diğer serbest oksijen radikallerinin (SOR) KN oluşumuna katkı yaptığı düşünülmektedir.^[31] Deneysel modellerde, KM'lerin antioksidan enzim aktivitesini azalttığı, SOR vasıtasıyla direk toksik etki gösterdiği bulunmuştur.^[41-43] SOR'lar endojen olarak üretilirler. Oksidatif stres sırasında düzeyleri artar. En sık bulunan oksijen radikali O_2^- , hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikalidir (OH^-).^[44] Postiskemik oksidatif stres sonucu oluşan SOR'lar doğrudan endotel hücreleri üzerine etki yaparak ABY'ye yol açabilir. O_2^- ve OH^- radikali H_2O_2 'den daha aktiftir. O_2^- hızlıca nitrik oksiti (NO) temizler ve böylece renal mikrovasküler alanda NO aktivitesi azalır. NO oksijen tüketimini azalttığı için, NO'nin azalmasının oksijen tüketiminin artmasına yol açabileceği söylenebilir. Böylece endotelial-epitelyal yapılar için gerekli parsiyel O_2 basıncı azalır. SOR'lar ekstrasellüler sinyal molekülleri olduğu için, KN gelişmesinde önemli olduğu düşünülen çeşitli vazokonstriktörlerin (anjiyotensin II, tromboksan A_2 , ET-1, adenosin ve norepinefrin gibi) etkilerinde rol oynayabilir. Bazı deneysel modellerde, allopurinol ile SOR üretiminin azaltılması veya O_2^- dismutaz ile miktarlarının azaltılması ile KM'nin GFH'yi azaltıcı etkisi hafifletilmiştir.^[45] Burdan yola çıkılarak yapılan klinik çalışmalarda, SOR'ların azaltılması ile KM'nin nefropati etkisi hafifletilmeye çalışılmıştır.^[46, 47]

KM'ler doz ve zaman bağımlı olarak intrasek yolağı aktive etmek suretiyle renal hücre apoptozisine neden olur. KM'ler böbreğin daha distal segmentlerinde apoptozise yol açma

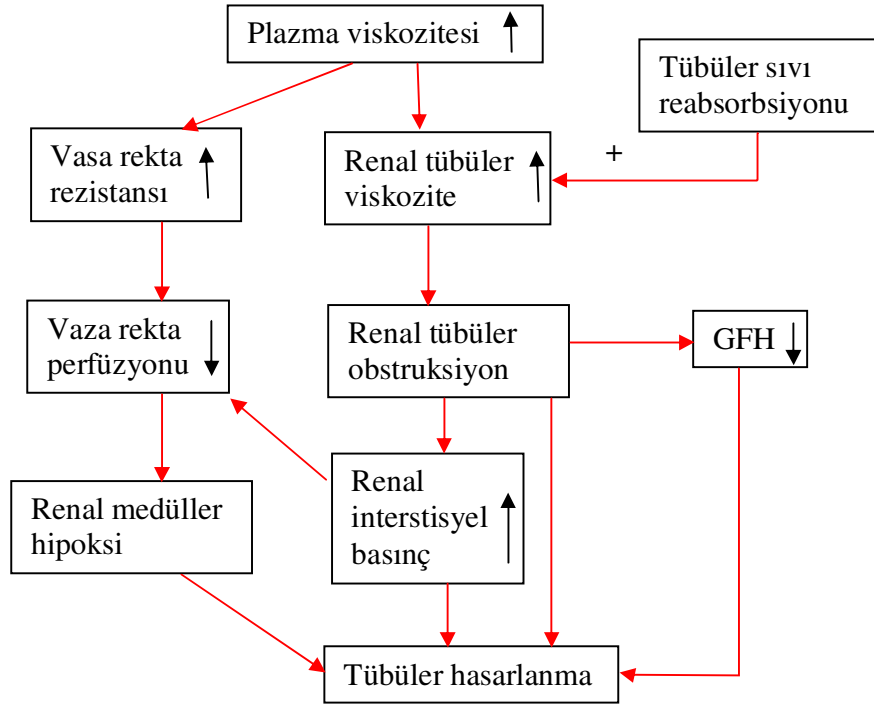
eğilimindedirler. Apoptozis hipoksik hasar sonucunda veya hücre üzerine direk etki ile oluşturulabilir.^[48] Antioksidan olarak NAC veya askorbik asit kullanılmasıyla KM ilişkili apoptozis önlenebilmektedir (NAC > Askorbik a.). Fakat sodyum bikarbonat kullanılması apoptozisi azaltmada etkili bulunmamıştır.^[34]

KM'ler renal tübüler hücreler üzerine direk sitotoksik etki gösterirler. Mitokondriyal enzim aktivitesinde ve mitokondriyal membran potansiyelinde bozulma saptanır.^[49]

3.4. Kontrast Maddelerin Özellikleri

Yüksek osmolaliteli KM'ler (YOKM) renal hemodinamik değişikliklere yol açar ve renal epitel hücrelerine direk toksik etki yaparlar. Hiperosmolalitenin bu etkileri, tübüloglomeruler feedback aktivasyonu ile solüt diürezisi yapmaları sonucunda veya tübüler hidrostatik basıncı artırmaları yoluyla gelişebilir. İntrarenal mikrosirkülasyon kompresyona uğrar ve GFH azalır. Ayrıca YOKM'ye maruz kalan hücrelerde DNA fragmentasyonu olur.^[33, 42] Renal hasarı olan hastalarda, yüksek dozlarda YOKM kullanımı KN riskini daha da artırır.^[50]

Bir çalışmada, izoozmolal KM'nin (İOKM) düşük ozmolal KM'ye (DOKM) göre daha az nefrotoksisite gösterdiği rapor edilmiş olmakla birlikte,^[7] diğer çalışmalar bunu desteklememiştir.^[49, 51] Osmolalitenin kan akımında rolü siliktir, fakat viskozite özelliğinin rolü kesindir.^[31] KM viskozitesinin böbreğe zarar verici etki mekanizması Şekil 1'de gösterilmiştir. Normal şartlarda, ultrafiltrat daha az protein içerdiği için tübüler sıvı viskozitesi plazmadan daha düşüktür. KM tübüler viskoziteyi artırır ve böylece renal tübülde sıvı akım rezistansı artar. Renal interstisyel basınç 50 mmHg'a kadar yükselir. Renal meduller akım ve GFH azalır. Bazı araştırmacılar, yüksek riskli hastalarda iyonik olmayan DOKM'lerin kullanılmasını önerirken,^[11] KN Konsensus Çalışma Paneli, bu hasta grubu için, iyonik olmayan İOKM kullanılmasının en düşük risk taşıdığını belirtmektedir.^[52]



Şekil 1. Kontrast madde viskozitesinin böbreğe zarar verici etki mekanizmaları.^[31]

KM'lerin reolojik (akışkanlık) özellikleri KN gelişmesinde önemlidir. YOKM'ler eritrosit fleksibilitesini azaltırlar, sertleşen eritrositlerin tübül kapillerlerinden ilerlemesi zorlaşır ve akım yavaşlar/kesilir.^[53]

KM madde volümü, modifiye edilebilir risk faktörlerindendir.^[11] KM miktarı ile KN arasında korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^[15, 54] Hastaya ek olarak verilen her 100 ml'lik KM, KN olasılığını %30 arttırır.^[35] KBH olan hastalarda düşük dozlarda (<100 ml) KM kullanılsa bile kalıcı böbrek yetmezliği ve diyaliz ihtiyacı görülebilir.^[55]

Tablo 1. Kontrast maddelerin özellikleri ^[52]

Yüksek osmolal	1500-2000 mOsm/kg	İyonik	Diatrizoat (Ürografin) Iothalamat
Düşük osmolal	600-1000 mOsm/kg	İyonik	Ioxaglate (Hexabrix)
		İyonik olmayan	Iohexol (Omnipaque) Iopamidol (Iopamiro) Iobitridol (Xenetix) Iopromide (Ultravist) Iomeprol (Iomeron) (monomerik) Ioxilan (Oxilan)
İzo-osmolal	290 mOsm/kg	İyonik olmayan	Iodixanol (Visipaque) (dimerik) Iotrolan (Isovist) (dimerik)

Düşük dozlarda KM kullanılması ve yakın dönemde tekrarlanan dozlardan kaçınılması en önemli KN önleme stratejilerindendir. Bir çalışmada, 100 ml'den daha az KM uygulanan hastalarda, diyaliz gerektiren KN gelişmediği bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, verilen KM miktarının KN oluşumunda bağımsız bir öngördürücü olduğu saptanmıştır.^[15] Verilecek KM dozunun belirlenmesi ile ilgili olarak bazı önerilerde bulunulmuştur. Cigarro'nun önerdiği maksimum KM dozu $[5 \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{SCr}]$ formülünden elde edilen miktardır.^[56] Bir başka çalışmada, KN oluşma olasılığını artıran sınır KM miktarının 140 ml olduğu belirtilmiştir.^[47]

3.5. Kontrast Nefropati Risk Belirteçleri

KN risk göstergelerinin birçoğu değiştirilemez hasta özellikleri olduğu ve direk olarak nedensel rolü olmadığı için "risk faktörü" terimi yerine "risk belirteci" terimi tercih edilmesi önerilmektedir.^[57] KN olasılığını minimize etmede en etkili strateji hasta değerlendirmesinin dikkatli bir şekilde yapılmasıdır. Sonraki aşama, farklı profilaktik tedavilerin kullanılmasıdır. KN

oluşması, hastada var olan risk belirteçlerinin sayısı ile doğrudan ilişkilidir.^[36, 58] KN risk belirteçleri Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

KM verilen hangi hastada KN önleyici tedavi uygulanacağına ve klinik takibinin yapılacağına karar vermek için, o hastaya özgü KN olasılığını öngörmek gereklidir.^[36]

Tablo 2. Kontrast nefropati risk belirteçleri ^[11]

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

ACE: Anjiotensin konverting enzim

Tablo 3. Yeni ve tartışmalı risk belirteçleri ^[58]

<i>Yeni Risk Belirteçleri</i>	<i>Tartışmalı Risk Belirteçleri</i>
Metabolik sendrom	ACE inhibitörü ve ARB kullanımı
Bozulmuş açlık glukozu	Diyabetes mellitus (nefropati yok)
Hipertrigliseridemi	Multipl miyelom
Prediabet	Kadın cinsiyet
Hiperürisemi	Siroz
	Renal transplantasyon

ACE: Anjiotensin konverting enzim ARB: Anjiotensin-II reseptör blokleri

a) Kronik böbrek hastalığı

Renal fonksiyonu normal hastalarda nadiren KN gelişir. Bazal SCr değeri ne kadar yüksek ise KN riski o kadar artar. Sadece bazal SCr değeri KN riskinin belirlenmesi açısından yeterince güvenilir değildir. Yaş, kas yapısı ve cinsiyet bu değeri etkileyebilir. Bunun için kreatinin klirensinin (CrCl) ölçülmesi gerekir.^[11] CrCl'nin direk olarak ölçülmesi pratik olmadığından, Cockcroft-Gault veya Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formüllerinden hesaplanması uygundur.^[59, 60] 2005'te düzenlenen KN Konsensüs Çalışma Paneli, renal fonksiyonların ve KN riskinin en iyi şekilde belirlenmesi için MDRD formülü ile GFH hesaplanmasını önermektedir.^[59] GFH'nin $<60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olması major risk faktörüdür.^[1, 11, 61] KBH'da vazodilatör cevap bozulur ve KM klirensi azalır. İyotlu KM'ler esas olarak glomerüler filtrasyon yoluyla ekskrete edilirler. Normal GFH'li kişilerde iyotlu KM'nin yarı ömrü 40-120 dakikadır, fakat ciddi renal bozukluğu olanlarda bu yarı ömrü 16-84 saate kadar uzar.^[62] KN Konsensus Çalışma Paneli raporuna göre, SCr düzeyi erkeklerde $\geq 1.3 \text{ mg/dl}$ ve kadınlarda $\geq 1.0 \text{ mg/dl}$ olduğunda KN riskinin yükseldiği belirtilmektedir.^[59] Bazal SCr düzeyi arttıkça ve GFH azaldıkça KN görülme sıklığı da artmaktadır.^[25, 63] Yapılan çalışmada, GFH 50 ml/dk'dan 10 ml/dk'ya indikçe diyaliz gerektiren KN sıklığı da % 0.04'den % 48'e yükseldiği bulunmuştur. Eğer böbrek hastalığının altta yatan nedeni diyabetes mellitus (DM) ise KN riski daha da yüksektir.^[15]

b) Diyabetik nefropati

KBH'sı olan diyabetik hastalar KN açısından en önemli risk grubunu oluşturmaktadırlar.^[23] Diyabetik nefropati, KN için bağımsız ve güçlü bir risk faktörüdür.^[1, 2, 32] Endotel fonksiyonunun bozulması, endotelin-1 ve anjiyotensin-1 düzeylerinin artması ve NO bağımlı renal vazodilatasyonun bozulması DM ve KBH'nın önemli bulgusudur. Ayrıca, SOR ve oksidatif stres DM ve KBH'da görüldüğü gibi, KN'nin de bulgularındandır.^[32] Diğer yandan,

KBH'sı olan diyabetiklerde hipertansiyon (HT), metabolik sendrom ve multidamar koroner tutulum olasılığı yüksektir ve bunların herbiri KN riskini artırır. Renal tutulum olmaksızın DM'nin KN riskini anlamlı olarak artırıp artırmadığı konusu açık değildir. Yapılan bazı çalışmalarda, DM var olan ve olmayan KBH'lı kişilerin KN açısından aynı riske sahip oldukları bildirilmiştir.^[15] DM ile KN arasında ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da vardır.^[64] Bir çalışmada, DM'li hastalarda insülin tedavisinin bağımsız bir risk öngördürücüsü olduğu bulunmuştur.^[35] KBH'lı hastalarda, prediyabetik durum veya DM varsa KN riski artmaktadır.^[65] Bununla birlikte, genel olarak, sadece DM mevcut olan kişilerde, KN riskinin normal toplumdan hafifçe yüksek bulunduğu kabul edilmektedir.^[2, 61]

DM süresi ve komplikasyonlarının varlığı da KN riskini artırmaktadır.^[66] Yapılan bir gözlemsel çalışmada, akut hiperglisemi gelişen diyabetik hastalarda daha fazla KN görüldüğü rapor edilmiştir.^[67]

c) Kararsız hemodinamik durum, efektif dolaşım volümünün yetersizliği

PCI uygulanan hastaların alındığı çalışmalarda, KN ile hemodinamik instabilite varlığı arasında ilişki gösterilmiştir. İşlem yapılan dönemde hipotansiyonu olan veya intra-aortik balon pompa kullanılması gereken hastalarda KN olasılığı artmaktadır.^[27, 28, 35, 61] Hipotansiyonun, renal iskemiye yol açarak, KN olasılığının artırması beklenen bir durumdur. İşlem sırasında hipotansiyon (10 dakikadan uzun süreyle sistolik kan basıncı <80 mmHg olması veya bunun % 40'tan fazla azalması) oluşması SCr yükselme riskini 9 kat artırmaktadır.^[68] Hipotansiyon süresi uzadıkça böbrek fonksiyonlarını bozucu etkisi artar.

d) Kardiyovasküler hastalıklar

Birçok çalışmada, ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlarda KN riskinin arttığı gösterilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği, özellikle kalp kateterizasyonu sonrasında KN olasılığını yükselten durumdur.^[25, 35, 61, 69] Digoksin ve diüretik (özellikle furosemid) kullanımının KN riski

ile ilişkili olduğu belirtilmekle birlikte, kalp yetmezliğinin de burada etkisi olabilir.^[63] Çünkü bu ilaçların bağımsız olarak etkileri gösterilmemiştir.

e) HT'nin, PKG uygulananlarda KN için bağımsız bir öngördürücü olduğu belirtilmektedir.^[35, 69, 70] HT aynı zamanda, KBH'nın bir göstergesidir ve diyabetik nefropatili hastaların yaklaşık % 80'inde bulunur.^[71] Hastanın kullanmakta olduğu antihipertansif tedaviye, KM uygulama sürecinde devam edilmelidir. Ancak kan basıncını birden 25-30 mmHg düşüren ilaçlar problemli olabilir. Kan basıncı kabul edilemez düzeye düşmüş olan hastalarda, KM verilmeden önce kan basıncı artırılmalıdır.^[72]

f) Hiperkolesteroleminin etkisi tartışmalıdır, KN riskini artırdığını gösteren çalışmanın^[70] yanında azalttığını gösteren çalışma da vardır.^[26] Statin tedavisi gören hastalarda KN riski anlamlı olarak azalmaktadır. Statinler bu olumlu etkilerini, anjiyotensin reseptör sayısını azaltması, endotelin sentezini yavaşlatması, nükleer faktör κB 'yi inhibe ederek inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu düzeltmesi, endotelial adhezyon moleküllerini azaltması, NO miktarını artırması ve SOR üretimini azaltması şeklindeki mekanizmalarla sağladığı öne sürülmektedir.^[73]

g) Periferik damar hastalığının varlığı,^[25, 26, 35] lezyonların sayısı,^[27] inme veya miyokart infarktüsü hikayesinin olması KN riskini artırabilir.^[70]

h) Periton diyalizi uygulayan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda az miktarda da olsa rezidüel renal fonksiyonun korunması önemlidir. Periton diyalizi uygulayan hastalarda rezidüel renal fonksiyonların kaybına neden olan faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada, radyokontrastlı incelemelerin rezidüel renal fonksiyonlar üzerine anlamlı bir olumsuz etki yapmadığı rapor edilmiştir.^[74]

ı) Renal transplantlı hastalarda, siklosporin gibi nefrotoksik ajan kullanıldığından, kronik rejeksiyona bağlı renal bozulma olabileceği için ve kompleman sistemini aktive ederek akut rejeksiyonu tetikleyebileceğinden dolayı KM verilmesinin potansiyel sakıncaları olduğu

düşünülmüştür.^[57] Bunu destekleyen kanıtlar olmakla birlikte,^[75] KM verilmesinin risk artışına yol açmadığını gösteren çalışmalar da vardır.^[76] Bir çalışmada intravenöz hidrasyon verilmek suretiyle graft böbrekte KN'nin azaltıldığı bulunmuştur.^[75]

i) Siroz: Renal yetmezlik, karaciğer sirozunun sık görülen bir komplikasyonudur. Sirozun KN için bir risk faktörü olabileceği düşünülebilir. Fakat bu konuda sınırlı sayıda çalışma vardır.^[57] Retrospektif bir çalışmada, sirozun KN riskini artırmadığı rapor edilmiştir.^[77] Sirozlu hastalarda hepatorenal sendrom gelişebilir. Burada, spesifik bir renal patoloji yokken renal fonksiyonlar bozulmuştur. Sistemik ve splanknik vazodilatasyon arteriyel basıncı azaltır, kompansevar mekanizma ile yoğun renal vazokonstriksiyon gelişir. Renal kan akımı azalır ve GFH düşer. Hepatorenal sendromda KM'nin KN riskini artırdığına dair literatürde bir rapor yoktur. KN Konsensüs Çalışma Paneli, bu hasta grubunda KN için birçok risk faktörünün olabileceğini, dolayısıyla dikkatli olunmasını önermektedir.^[57]

j) Nefrotoksik ilaçlar

Non-steroid anti-inflammatuvar ilaçlar ve selektif siklooksijenaz-2 inhibitörleri böbrekte vazodilatatör prostoglandinlerin üretimini azaltırlar ve KM'lerin vazokonstriktif etkilerini potansiyalize ederler.^[78] KM uygulamasından önce, non-steroid anti-inflammatuvar ilaç ve siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin kesilmesi önerilmektedir.^[72] Günde 100 mg aspirin alan yaşlı hastaların %50'sinde GFH'de azalma rapor edildiği için, KM uygulamasında aspirinin yeri tartışılmalıdır.^[79]

Diüretik kullanımı risk artışı ile ilişkili olmakla birlikte, bu durum konjestif kalp yetmezliği varlığını da gösterebilir.^[6] Randomize çalışmalarda diüretiklerin profilaktik etkilerinin olmadığı hatta negatif etkilerinin olabileceği gösterilmiştir.^[80, 81]

Renal yetersizliği olan hastalarda, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanımının riski artırdığını rapor eden yazarlar olmakla birlikte,^[82] bunun tersi olarak, KBH'sı

olan ya da olmayan hastalarda ACE inhibitörü kullanımının KN riskini azalttığını gösteren çalışmalar da vardır.^[83] Kaptoprilin kullanıldığı bir çalışmada, DM'li hastalarda KN'yi önlemede etkili olduğu, fakat DM'si olmayanlarda KN gelişimi için bir risk oluşturduğu rapor edilmiştir.^[84] ACE inhibitörü ve anjiotensin-II reseptör blokerlerinin uzun dönemde yararlı sonuçları nedeniyle, KN'den bağımsız olarak, bu ilaçların DM ve KBH'da tedavinin temelini oluşturduğuna inanılmaktadır. Genel olarak, bu ilaçlar bazal SCr düzeyini %10-25 artırdığı için, KM verilmesinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.^[71] ACE inhibitörü kullanan hastalarda KN riski konusunda daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. KM verilmesi planlanan bu hasta grubunun daha yakından takip edilmesi önerilmektedir.^[85]

Kanser kemoterapisinde önemli ajan olan Sisplatin, doz ilişkili olarak kümülatif nefrotoksisite gösterir ve tübüler epitel hücre nekrozuna yol açar.^[86] Sisplatin kullananlarda KM verilmesine bağlı nefropati olguları rapor edilmiştir.^[87] Ancak, ratlarda yapılan deneysel çalışmada bu gösterilememiştir.^[88]

Renal hücreli kanser tedavisinde kullanılan İL-2 ile eş zamanlı KM verilmesine bağlı olarak gelişen,^[89] ayrıca immünglobülin kullanımıyla birlikte KM verilmesi sonucu ortaya çıkan KN olguları bildirilmiştir.^[90] Siklosporin meduller hipoksiyi artırabilir. Mannitol böbreğin metabolik işyükünü artırabilir. Anestezikler ve FK506 KN riskini artırabilir.^[65, 72] Metformin kullanan diyabetik hastalara KM verilecekse, laktik asidoz riski nedeniyle metforminin 48 saat önce kesilmesi önerilmektedir.^[13]

k) Anemi

Anemi, renal iskemiye artıran bir faktördür.^[11] Hematokrit değerindeki her %3'lük azalma KN'de istatistiksel olarak anlamlı artışa yol açmaktadır (KN odds'unda artış: KBH olanlarda % 23, olmayanlarda % 11). Hematokrit değeri < % 36.8 olan hastalar, $\geq$ % 48.8 olanlara göre daha fazla KN riski taşımaktadırlar.^[91]

1) İmmünglobulinopatiler: 476 multipl myelomalı hastanın değ erlendirildiğ i bir çalışmada, KM kullanımının bu hasta popölasyonu için major risk faktö rü olmadığ ı belirtilmektedir.^[92] Plazma hücre diskrazilerinde serum viskozitesindeki artış renal hasar oluş um patojenezine katkıda bulunabilir.^[36, 89]

4. KONTRAST NEFROPATİNİN ÖNLENMESİ

Özellikle PKG uygulamasından önce, KN riskinin belirlenmesi için risk sk orlama sistemi geliştirilmiştir. Her ne kadar KN geliştikten sonra yapılacaklar sınırlı da olsa, en azından risk skoru yüksek hasta gruplarında daha yoğun önleyici tedbirler alınabilir, hastalar KN açısından daha yakından takip edilebilirler. Mehran ve ark.larının geliştirdiğ i bir sk orlama sisteminde kolayca elde edilebilen 8 parametre kullanılmıştır (Tablo 4). Burada, anemi tanımı için Hematokritin erkeklerde <%39 kadınlarda <%36 olması, KBH tanımı için SCr >1.5 mg/dl veya MDRD ile hesaplanan GFH <60 ml/dk/1.73m² olması, hipotansiyon tanımı için sistolik kan basıncı <80 mmHg olması veya 24 saatlik süreçte en az 1 saat süreyle inotropik destek veya intraaortik balon pompa uygulaması kabul edilmiştir.^[61] KN Konsensus alışma Paneli bildirgesinde ise SCr kadınlarda ≥1.0 mg/dl, erkeklerde ≥1.3 mg/dl (GFH <60 ml/dk/1.73m² eşdeğ eri) olması KN risk artış ının göstergesi kabul edilmiştir.^[36]

İyotlu KM'ler yerine Gadolinium'lu KM'lerin kullanılması

Kullanıma sunulan gadolinium'lu KM'lerin (gadopentetate, gadoterate, gadodiamide, gadoteridol ve gadobutrol) her molekülünde bir gadolinium atomu vardır. Bunlardan sonuncusu 1 mmol/ml konsantrasyonda iken, diğ erleri 0.5 mmol/ml konsantrasyondadır. Ortalama bir CT anjiogramda, 350 mg/ml iyot içeren KM'den 100 ml kullanılır. Eşdeğ er g örüntü elde etmek için gereken (0.5 mmol/ml konsantrasyondaki) gadoliniumlu KM miktarı 555 ml'dir.^[93] MR anjiografide kullanılan miktarlardaki gadoliniumlu KM ile birçok olguda tanısal radyografik

bilgi elde edilemeyebilir.^[94] Eşdeğer görüntüleme için gereken dozlarda daha fazla nefrotoksisite göstermeleri nedeniyle, The European Society of Urogenital Radiology tarafından böbrek bozukluğu olanlarda gadolinium'lu KM'ler önerilmemektedir.^[95]

Tablo 4. Kontrast nefropati risk skorlaması ^[61]

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

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

Hacim genişleticiler ve NaHCO₃

KN riskini azaltmada etkili olduğu gösterilen esas yöntem, ekstrasellüler volüm genişletilmesidir.^[80, 96-98] KN gelişmesinde suçlanan temel patogenik mekanizmalar, meduller hipoksiye yol açan renal hemodinamik değişiklikler ve KM'nin direk sitotoksik etkisidir.^[32] KM verilmesi esnasında ekstrasellüler volüm genişletilmesi, bu iki patogenik süreç üzerinden etkili olur. Vasopressin süpresyonu, renin-anjiotensin aksının inhibisyonu ve vazodilatatör renal prostoglandinlerin sentezinin artması gibi volüm ekspansiyonu ile aktifleşen nörohümorale mekanizmalar KM'ye bağlı meduller hipoksiyi hafifletebilir. Özellikle meduller tübüler segmentte KM'nin dilüsyonu onun direk sellüler toksisitesini azaltabilir. Ayrıca intravasküler

volümün genişletilmesiyle, KM'nin yaptığı tübüler sıvı viskozite artışı da hafifletilebilir. Bu spekülatif açıklamalara rağmen, volüm ekspansiyonunun KN'yi önlemedeki esas mekanizması bilinmemektedir.^[99]

Bir çalışmada, % 0.45 NaCl (1 ml/kg/st, işlemden 12 st önce başlanıp 24 st süreyle verilerek) tek başına uygulanması, beraberinde mannitol veya furosemid verilen gruba göre KN'yi daha iyi önlediği rapor edilmiştir.^[80] Ayrıca, KM sonrası idrar akım hızı >150 ml/st olan hastalarda KN'nin daha az görüldüğü bulunmuştur.^[81] Az sayıda hastanın alındığı bir çalışmada, izotonik salin (% 0.9) kullanılmasının, hipotonik saline (% 0.45) göre daha etkili olduğu rapor edilmektedir. Renal disfonksiyonu olan hastaları içeren subgrup analizde ise fark olmadığı görülmüştür.^[97] KM uygulanmasından 12 st önce başlanıp 24 st süreyle 2000 ml İV salin verilmesinin, işlem sırasında İV bolus 300 ml verilen saline göre daha etkili bulunduğu bildirilmektedir.^[100]

Bikarbonat verilmesinin potansiyel yararı, renal tübüler sıvıyı alkalinize ederek zararlı hidroksil radikallerinin üretilmesini azaltması ile açıklanabilir.^[99] İV NaHCO₃'a karşı NaCl verimesinin KN'yi önleyici etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışma, henüz tamamlanmadan aradaki farkın çok olması nedeniyle sonlandırılmıştır (% 1.7 karşın % 13.6). Burada kullanılan izotonik NaHCO₃ ve NaCl, 3 ml/kg/st hızında işlemden 1 st önce başlanıp, işlemden sonraki 6 st boyunca 1 ml/kg/st hızında verilmiştir.^[96] Daha sonraki dönemde, aynı sıvılar NAC ile kombine edilerek karşılaştırılmış olup, burada da NaHCO₃/NAC kombinasyonunun belirgin olarak üstün olduğu bildirilmiştir.^[101] Acil koroner işlem öncesi, NAC + İV NaHCO₃ (5 ml/kg/st, 1 st süreyle) verilen hastaların NAC + İV NaCl verilenler ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da sonuçlar NaHCO₃ lehinedir.^[102]

NaHCO₃ + NAC kombinasyonunun sadece NAC kullanılmasına göre daha yararlı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi,^[103] etkisiz olduğunu belirten raporlar da vardır.^[81]

İkiyüzaltmışdört hastanın alındığı bir çalışmada, NAC+ İV NaHCO₃, NAC + İV NaCl ve sadece İV salin hidrasyonu karşılaştırılmış. Birinci grupta KN sıklığı anlamlı olarak az görüldüğü, ikinci ve son grup arasında ise fark olmadığı bildirilmiştir.^[12]

Yüz kırkbeş hastanın alındığı randomize, çift kör bir çalışmada ise NaHCO₃ veya NaCl ile yapılan İV hidrasyonun KN önlemedeki etkinliği bakımından farklı olmadığı rapor edilmektedir.^[104] Yakın dönemde yayınlanan retrospektif bir kohort çalışmasında, toplam 11.516 kere KM uygulanan 7977 hasta incelenmiş. NaHCO₃ verilen hastalardaki KN sıklığı, profilaksi almayan veya sadece NAC alan ya da NAC + NaHCO₃ alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu şaşırtıcı bir sonuçtur. Bu makalede, NaHCO₃'ın KN'yi artırmasının olası nedeni olarak SOR'ların alkali ortamda yükselmesi ve KM'ye bağlı ranal kan akımındaki bozulmanın belirginleşmesi olabileceği bildirilmiştir.^[105]

Antioksidan Stratejiler

a) N-asetilsistein

NAC, SOR'ları temizleyen güçlü bir antioksidandır. Hem renal hemodinamikleri düzenleyerek, hem de oksidatif doku hasarını engelleyerek KN gelişmesini önleyebilir.^[106] Bir çalışmada, KM uygulamasından sonra, kontrol grubunda NO üretimi azalırken, NAC tedavisi alanlarda artış olduğu bulunmuştur.^[106] Bir diğer çalışmada KBH'sı olanlarda, KM uygulamasından önce ve sonra hidrasyona ek olarak NAC (600 mg x 2/gün, PO) verilmesinin, yalnız hidrasyon uygulananlara göre KN'yi önlediği gösterilmiştir. Bazı çalışmalar NAC'ın KN'yi önlemede yararlı olduğunu kanıtlarken,^[46, 107] diğer bazıları ise bunu desteklememiştir.^[47, 108] NAC'ın KN'yi önleyici etkisinin doza bağımlı olduğu bildirilmektedir. Yüksek doz NAC (1200 mg x2/gün) verilen grupta, standart doz NAC (600 mg x2/gün) alanlara göre daha az KN geliştiği saptanmıştır.^[109]

Sekiz randomize kontrollü çalışma ve 885 hastanın alındığı bir metaanalizde, hidrasyona ek olarak NAC verilmesinin sadece hidrasyon uygulananlara göre KN'yi anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur.^[29] Bir başka metaanalizde, NAC'ın KN'yi önlemedeki yararlı etkisinin sadece SCr <1.9 mg/dl veya KM miktarı >140 ml olan hastalarda görüldüğü rapor edilmektedir.^[110] Ondört çalışmanın ve 1776 hastanın dahil edildiği diğer bir metaanalizde ise, NAC'ın yararının sınırda anlamlı düzeyde bulunduğu bildirilmektedir (p=0.049).^[111] Onaltı randomize çalışma ve 1583 hastayı kapsayan bir metaanalizde ise, NAC ile ilgili literatürdeki çalışmaların heterojenitesi nedeniyle sonuçların anlamlılığının sınırlı kaldığı belirtilmektedir.^[112]

b) Askorbik asit

Antioksidan askorbik asitin, postiskemik stres, sisplatin, aminoglikozit gibi faktörlere bağlı böbrek hasarını hafiflettiği gösterilmiştir.^[113] Randomize, çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, askorbik a. kullanımının (işlemden 2 st önce 3 g, işlemden sonraki gece ve sabah 2 g, PO) yüksek riskli hastalarda KN'yi önlediği bulunmuştur.^[114]

Renal vazokonstriksiyonun inhibisyonu

KM'lerin hemodinamik etkilerinin nefropati oluşumundaki potansiyel etkileri nedeniyle, bu alanda çeşitli vazodilatatör ajanlar denenmiştir.

Nonselektif endotelin reseptör antagonistinin denendiği multisentrik, çift kör, randomize bir çalışmada, ilaç alan grupta plasebo grubuna göre daha yüksek oranda KN gelişmiştir.^[39] Burada ET-B reseptör inhibisyonuna bağlı vazokonstriktör etkinin rolü söz konusu olabilir.

ANP profilaksisinin hayvan modellerinde KN'yi önlemede olumlu etkisi gösterilmiş olmakla birlikte, insanlarda yararı gösterilememiştir.^[115]

Kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan rat çalışmalarında, verapamil, diltiazem^[39] ve amlodipinin^[116] KM'ye bağlı renal vazokonstriktör cevabı hafiflettiği saptanmıştır. 35 KBH'lı hastada nitrendipin (20 mg/gün, 3 gün) ile yapılan bir çalışmada GFH'deki azalmayı önlediği

bulunmuştur.^[117] Ancak, nitrendipin,^[118] felodipin^[119] ve amlodipinin^[120] kullanıldığı diğer çalışmalarda KN'yi önlemede bu ilaçların yararı gösterilememiştir. Günümüzde KN'yi önlemek için kalsiyum kanal blokeri kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte bu ilaçların KM verilme döneminde kesilmesi gerekmemektedir.

Prostoglandin E₁'in vazodilatör etkileri vardır. Bu yönüyle KN profilaksisinde denenmiştir. Prostoglandin E analogu misoprostol'un (KM verilmesinden 3 gün önce ve 2 gün sonra) kullanıldığı bir çalışmada, KM'ye bağlı GFH düşmesini anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur.^[121]

KM intrarenal adenzin sekresyonunu artırır. Bu, özellikle efferent arteriollerde potent bir vazokonstriktör etki göstererek, renal kan akımını azaltır.^[113] Adenzin antagonisti aminofilin ve teofilin kullanılarak bu etkinin düzeltilebileceği hipotezi ile araştırmalar planlanmıştır. İki randomize çalışmada, aminofilin ve teofilin kullanımının KN'yi önlemede yararı gösterilememiştir.^[122, 123] Bir diğer çalışmada ise, KBH'lı 100 hastada oral teofilin kullanımının KN insidansını azalttığı bulunmuştur.^[124] Ayrıca yapılan bir metaanalizde, teofilinin yararlı olabileceği rapor edilmektedir.^[124]

Fenoldopam, selektif dopamin-1 agonisti olarak etki eder. Sağlıklı gönüllülerde İV infüzyon ile (0.025-0.5 mcg/kg/dk) sistolik kan basıncını değiştirmeksizin, diyastolik kan basıncını hafif azaltır ve dozla ilişkili olarak kalp hızında artışa yol açar. Dozla ilişkili olarak, renal kan akımını artırır ve renal vasküler rezistansı azaltır. Yapılan küçük çalışmalarda, fenoldopamın KN'ye karşı protektif etkisinin olduğu bulunmuştur.^[83] Ancak, randomize, multisentrik, çift-kör plasebo kontrollü olarak yürütülen bir çalışmada, iyotlu KM verilen KBH'lı 315 kişide renal fonksiyonların daha da bozulmasını önlemede, fenoldopamın etkisiz olduğu rapor edilmiştir. Plasebo grubundakilerin % 11'ine karşın, fenoldopam grubundaki hastaların % 21'inde hipotansiyon nedeniyle ilaç kesilmiştir. Fenoldopam grubundaki hastaların % 19.9'unda

KN gelişirken, kontrol grubundaki hastaların % 15.9'unda KN saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.^[125] Bir diğer çalışmada, gene böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda NAC ile fenoldopam karşılaştırılmış. Bütün hastalara % 0.45 salin 1 ml/kg/st (ejeksiyon fraksiyonu <%40 olanlarda 0.5 ml/kg/st) infüze edilmiş. Fenoldopam 0.1 mcg/kg/dk hızında, KM verilmesinden 1 st önce başlanıp, 12 st sonrasına kadar devam edilmiş. NAC ise 1200 mg x2/gün dozunda PO olarak, işlemiden önce başlanıp 2 gün devam edilmiş. İki hastada hipotansiyon ve bir hastada allerjik reaksiyon nedeniyle fenoldopam kesilmiş. KN insidensi, NAC grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (NAC: % 4.1 iken fenoldopam grubunda % 13.7). Alt grup analizlerinde ise, SCr >2.5 mg/dl olanlarda veya diyabetik olanlarda ya da ejeksiyon fraksiyonu <%40 olanlarda iki ilaç grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Fenoldopam grubundaki hastaların hastanede kalma sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür.^[126] Daha sonra yayınlanan, 1290 hastanın alındığı 16 randomize kontrollü çalışmadan derlenen bir metaanalizde, fenoldopamın KN riskini düşürdüğü, renal replasman tedavi ihtiyacını ve hastane ölümlerini anlamlı olarak azalttığı rapor edilmektedir.^[127]

Diüretikler: Mannitol ve Furosemid

Doksanlı yılların ortasına kadar, KN riskindeki hastalarda genel yaklaşım, salin hidrasyonu ile birlikte mannitol ve furosemid uygulamasıydı. Furosemid, Henlenin çıkan kalın kolundaki Na-K-Cl₂ kotransportunu inhibe ederek etki gösterir. Nefronun bu segmenti, düşük O₂ sunumu ve yüksek metabolik ihtiyaç nedeniyle iskemik hasara en açık bölgesidir. Burada aktif iyon transportunun inhibe edilmesi ile O₂ kullanımının azalabileceği ve dolayısıyla KM'ye bağlı vazokonstriksiyonun oluşturacağı nefrotoksisite riskinin azaltılabileceği düşünülmüştü.^[113] Ancak yapılan çalışmalarda, salin hidrasyonuna eklenen furosemid uygulamasının KN'yi artırdığı, ozmotik diüretik olarak mannitol uygulamasının ise yararının olmadığı

gösterilmiştir.^[80] Bir başka çalışmada da, furosemid, mannitol, düşük doz dopamin ve İV kristalloid uygulaması ile forse diürezin yalnızca hidrasyona göre faydası bulunmamıştır.^[81]

Mannitol, potent vazokonstriktör olan intrarenal adenozin sekresyonunu artırarak renal kan akımını azaltır. Ayrıca, mannitolün ekskresyonunu sağlayan aktif transport mekanizması, tübüler mitokondriyal O₂ tüketimini artırır. Bir de, bu ilaçlara bağlı oluşan diürez hipovolemiye yol açabilir ve KM'ye bağlı tübüler hasarı ağırlaştırabilir.^[113]

Diğer ilaçlar

KN'nin endotel fonksiyonunun bozulması ile ilişkili olduğu savından yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, NO substratı olarak L-arginin kullanılmış. Ancak protektif etkisinin olmadığı görülmüştür.^[128]

KBH'sı olan yaşlı hastalarda kronik ACE inhibitörünün kullanımının KN gelişme riskini artırdığı bulunmuştur.^[129] Diğer yandan, KBH'sı olan ve ACE inhibitörü ve/veya anjiyotensin-II reseptör antagonisti kullanan hastalarda, İV KM verilmeden önce bu ilaçların kesilmesinin KN insidansına etkisi olmadığı saptanmıştır.^[130] KBH'lı olan ve renin-anjiyotensin sistemi blokajı yapılan hastalara KM verilmesinde çok dikkatli olunmalıdır.

Statinlerin KN'ye etkisinin araştırıldığı, 434 hastayı içeren kontrollü prospektif bir çalışmada, statin kullanımının KN sıklığını azalttığı gösterilmiştir (% 3'e karşı % 27).^[73]

Yakın dönemde yayınlanan deneysel bir çalışmada, KM verilmeden 1 saat önce ve tek doz olarak uygulanan İV eritropoietin'in veya bunun non-hematopoetik formu olan asialo-eritropoietin'in KN'yi önlediği, renal tübüler hasarlanmayı baskıladığı, KM'nin neden olduğu tübüler apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir.^[131]

Trimetazidin'in kullanıldığı bir insan çalışmasında (ilaç grubu n=40, kontrol n=42); izotonik saline (1ml/kg/st) ilaveten işlemiden 48 saat önce başlanıp 3 gün süreyle verilen

trimetazidinin (20 mg x 3 /gün), sadece salin kullanılmasına göre KN'yi önlemede daha etkili olduğu bulunmuştur.^[132]

Nebivolol'ün hem vazodilatör hem de NO üretimini artırma etkisinden yola çıkarak yapılan deneysel çalışmada olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.^[133] Ayrıca melatonin'in de KN'yi önlemede yararı olduğuna ilişkin deneysel çalışma yayınlanmıştır.^[134]

Hemofiltrasyon

Evre IV KBH'sı olan yüksek riskli hastalarda, KM verilmeden 6 st önce başlayıp, verildikten 18-24 st sonrasına kadar uygulanan hemofiltrasyonun (pre/posthemofiltrasyon) KN sıklığını azaltmada yararı gösterilmiştir. Sadece izotonik salin verilen grup ile, KM verildikten sonra 18-24 st süreyle hemofiltrasyon (posthemofiltrasyon) uygulanan grup arasında ise fark bulunmamıştır.^[135]

5. BETA GLUKAN

Çeşitli hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde yararlı olduğu düşünülen doğal ürünler insanlık tarihi boyunca araştırılmaktadır. Bunların çoğu farklı biyolojik unsurlardan oluşan kompleks yapıda maddelerdir. Bu unsurların her biri biyolojik aktivitelerine katkıda bulunabilir. Pirüfiye lineer (1 → 3)-β-D-Glukanlar (Phycarine olarak da isimlendirilmektedir) yoğun şekilde incelenmiş olan bu çeşit ürünlerden biridir. Glukanların biyolojik aktivitelerini anlatan 2000'den fazla makale vardır.^[136]

Mantarlardan, maya hücrelerinden, arpadan, deniz yosunundan olmak üzere çok sayıda glukan elde edilmiştir. Son zamanlarda elde edilen purifiye linear (1,3)-β-D-glukanın (Phycarine) immün sistem üzerine olan geniş etkileri nedeniyle, dikkatler deniz yosunundan elde edilen glukanlara çevrilmiştir.^[137]

Hemen hemen her maya ve mantar türünden ayrı glukanlar izole edilmektedir. Bu heterojen glukoz polimerleri esas olarak mantarların hücre duvarının yapısal komponentidir, ayrıca bazı bakteri ve bitkilerde de bulunmaktadır.^[138] Hücreyi deformiteden, kuruluktan ve çevresel değişimlerden korur.^[139] Bu polisakkaridler içinde, maya hücresi (*Saccharomyces cerevisiae*) duvarından elde edilen BG en yüksek biyolojik etkileri nedeniyle daha çok incelenmiştir.^[140]

5.1. Beta Glukanın etkileri

Hem immün hem de non-immün hücreler üzerinde BG'lar ile bağlantılı olduğu belirtilen bir takım reseptörler eksprese edilmektedir. Bunlar; tip 3 kompleman reseptörü, “scavenger” reseptörleri, glikosfingolipid 1,3-glukan reseptörü, CR3 (CD11b/CD18) reseptörleri ve dektin-1'dir.^[138, 141-143]

BG'lerin lökosit üzerindeki reseptörlerine bağlanarak sitokin salınmasını ve NO üretimini stimüle ettiği,^[144] antioksidan etkileri olduğu rapor edilmiştir.^[145] Oral verildiğinde, antioksidan ve immünomodülatör özellikleri yoluyla iskemi/reperfüzyon hasarına karşı protektif olabileceği gösterilmiştir. Tübüler epiteli, reperfüzyon hasarından etkili bir şekilde koruduğu bildirilmektedir.^[146]

Deneysel veriler, BG'nin etkili bir serbest radikal temizleyicisi olduğunu düşündürmektedir. Makrofajlar glukani selektif olarak fagosit eder ve sekestre eder.^[147]

BG'ler hem periferik kanda hem de periton makrofajlarında fagositozu stimüle ederler.^[136] Sistemik BG uygulamasının sepsise ve multipl organ disfonksiyon sendromuna karşı koruyuculuğu olduğu,^[148, 149] sitokin profillerini modüle ettiği,^[144] sağkalım süresini uzattığı^[150] deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bunların dışında, enfeksiyonlara karşı korunmada,^[150] tümör gelişiminde,^[151] plazma lipidlerinin düşürülmesinde,^[152] tükürükte IgA sekresyonunun artırılmasında,^[153] miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarına karşı

korunmada,^[154] ilaç toksisitesine ve radyasyona bağı kemik iliğı hasarından sonra hematopoezin yeniden düzenlenmesinde ^[136, 142, 152] BG'lerin bazı yararlarının olabileceğı belirtilmektedir. BG ve kollagenden yapılan deri kapama materyelleri ile deri defektlerinin daha çabuk iyileştiğı saptanmıştır.^[153]

İnsan ve fare meme tümör hücrelerinin büyümesinin BG kullanımı ile inhibe edildiğı hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir.^[137] Çin ve Japonya gibi ülkelerde kullanılan bitkisel kökenli ilaçların en önemlilerinden olan Poria cocosdan elde edilen B-D glukanın suda eriyebilen formunun sarkom ve gastrik karsinomda antitümör etkinliğı gösterilmiştir. Hidroksietilasyon, hidroksipropilasyon ve metilasyon ile bu özellik daha da artırılabilir.^[155] Akciğer kanseri hücrelerinden oluşturulan Lewis rat modelinde siklofosamid kadar etkin olduğu bulunmuştur.^[136] Deneysel modellerde, BG'lerin (özellikle fungal kaynaklı olanlar) antioksidan özellikleri sayesinde DNA hasarlanmasına karşı koruyucu olduğu saptanmıştır. Böylece karsinogenez ve yaşlanma sürecinde rol oynayabileceğı kabul edilmektedir.^[156]

Ratlarda asetik asit kullanılarak oluşturulan kolon inflamasyonunda BG oral kullanımının kolon hasarını önleyebileceğı, bu bağlamda, Crohn ve kolitis ülseroza gibi barsak inflamasyon olgularında yararlı olabileceğı belirtilmektedir.^[157] Travmaya bağı oluşabilecek intestinal iskemi/reperfüzyon hasarı ve buna bağı gelişebilecek bakteriyel translokasyon, BG kullanımıyla anlamlı olarak azaltılmıştır.^[158]

Apoptozis üzerine BG'nin etkisiz olduğu,^[159] inhibe ettiğı ^[136, 160] ve hatta indüklediğı ^[161] şeklinde farklı raporlar bildirilmektedir.

BG'ler intestinal viskoziteyi artırır. Böylece safra asit ve kolesterol emilimi azalır. Safra asit ekskresyonu artar, dolayısıyla karaciğerde safra asit sentezi ve kolesterol tüketimi artar. Buna bağı olarak hem total hem de LDL kolesterol anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.^[162]

İnsanlarda yapılan bir çalışmada, oral alınan BG, herhangi yan etki yapmaksızın rinokonjonktivit ve alerjik rinit semptomlarını hafifletmektedir. IgE ilişkili atopik hastalıklar ve gıda alerjisi gibi T-helper-2 ilişkili hastalıklar oral BG kullanımından yarar görebilir.^[163] İnsanlarda intravenöz BG uygulanması T-helper-1 yanıtını indüklemektedir. Mukozal immün sistemde, makrofajların antijen sunma aktivitesi T-helper-1 fenotipinin gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur. T-helper-1 yanıtının gelişmesi alerjik semptomları baskılayabilir.^[164]

5.2. Beta Glukanın biyoyararlanımı, yan etkileri ve toksisitesi

Suda eriyen β -1,3/1,6 glukan ürünlerinin oral emilimleri konusunda endişeler bulunmaktadır. Bir çalışmada oral emiliminin kısa sürede olduğu belirtilmiştir.^[150] Yakınlarda yapılan diğer bir çalışmada ise oral verilen BG'nin serum seviyesinin 17 kat arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, BG'nin subkutan verildiği grupta plazma BG düzeyleri oral verilenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum karaciğer korunması açısından bir fark oluşturmamıştır. Ancak, renal korunma oral BG alan grupta daha belirgin olmuştur.^[165] Oral verilen BG'lerin gastrointestinal makrofajlar tarafından alındığı ve daha sonra retiküloendotelyal sisteme ve kemik iliğine taşındığı gösterilmiştir.^[151]

Farelere ve domuzlara 7 gün süreyle 250 mg/kg dozunda BG verilmesinden sonra yapılan değerlendirmede herhangi bir toksikolojik, fiziksel ve davranışsal değişiklik saptanmamıştır. %10 kilo artışı görülmüş, fakat kronik kullanımda bunun olmadığı belirtilmiştir.^[166]

Akut eozinofilik pnömonili hastaların bronkoalveolar sıvısında BG'nin arttığı ve klinik düzelme ile bunun azaldığı tespit edilmiştir. Akut eozinofilik pnömoninin gelişmesinde inhale edilen çevresel BG'nin etkisi olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca sigarada bulunan maddelerden birinin de (1→3)- β -D-glukan olduğu, dolayısıyla bu hastalığın patogenezinde sigaranın rolü olabileceği belirtilmektedir.^[167]

5.3. Beta Glukan ve Böbrek

Renal iskemi/reperfüzyon modelinin uygulandığı rat çalışmasında, böbrek fonksiyonları BG alan grupta anlamlı olarak daha iyi olduğu, serum ve böbrekte antioksidan enzim düzeylerinin daha yüksek olduğu ve böbrekte oksidan enzim düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Yapılan histolojik incelemede, böbrek dokusunun morfolojik olarak daha iyi durumda olduğu görülmüş, BG'lerin tübüler epiteli, reperfüzyon hasarından koruduğu belirtilmiştir.^[146] BG'lerin böbrek üzerine etkileri konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır. BG'lerin böbrekte KN'yi önleyici etkisi olup olmadığı ilk defa olarak bu çalışmada incelenmektedir.

6. NEBİVOLOL ve BÖBREK

Nebivolol, β -1 adrenerjik reseptör antagonisti ve NO stimülatörü olarak antihipertansif amaçlı kullanılmaktadır. NO akut böbrek hasarında iki yolla etki gösterir. Bir yandan endotelial NO renal perfüzyonun korunmasına yardım ederken, diğer yandan indüklenebilen NO ve onun metaboliti olan peroksinitrit doku hasarlanmasına katkıda bulunmaktadır. İndüklenebilen NO sentetaz, normal rat böbreklerinin glomerüllerinde, tübüllerinde, interlobüler ve arkuat arterlerinde bulunmaktadır.^[168] Ayrıca, NO'nun, mitokondriyal solunumu inhibe etmek suretiyle sitotoksik etki gösteren süperoksit anyonlar için doğal ekstrasellüler temizleyici olduğu gösterilmiştir.^[169]

KN'nin önerilen patofizyolojik mekanizmalarından biri renal arter vazokonstriksiyonuna ikincil olarak renal kan akımının azalmasına bağlı dış medüller hipoksidir. Ayrıca NO üretiminin azalması ve oksidatif stresin artması da önemli rol oynar.^[170] Selektif β -1 adrenerjik reseptör antagonisti olan nebivolol; renal NO ekskresyonunu artırdığı için,^[133] renal plazma akımını ve GFH'yi anlamlı olarak artırdığından,^[133] renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini süprese edip

anjiotensin-II'yi azalttığı için,^[171] endotelin-1 düzeyini azalttığı için ^[172] ve antioksidan özellikleri olduğundan dolayı ^[173] KN prevansiyonunda denenmiştir. Ratlarda yapılan çalışmada, Nebivolol+KM alan ratlarda sadece KM verilenlerden daha az oranda tübüler nekroz, meduller konjesyon ve tübüler silendirler görülmesi NO artışı ve vazodilatatör etki ile açıklanmaktadır. Nebivololün böbrekte nitrit düzeylerini artırması ve antioksidan özelliklerine bağlı olarak antiproteinürik etki gösterdiği önesürülmüştür.^[133]

7. N-ASETİLSİSTEİN ve BÖBREK

NAC, L-cystein ve redükte glutatyonun (GSH) asetillenmiş öncülüdür. Metabolik etkileri nedeniyle kronik akciğer hastalıklarında ve karaciğer toksisitesi antagonizması nedeniyle, asetaminofen toksisitesinde kullanılmaktadır.^[174] Redükte glutatyonun kullanıldığı antioksidan reaksiyonlarda okside glutathion (GSSG) oluşur ve bu artmış oksidan stres durumunda birikir. Oluşan okside glutatyon, GSH-redüktaz enzimi aracılığıyla NADPH kullanılarak redükte glutatyon indirgenir.^[175]

NAC'ın inferiyor vena kava oklüzyonu sonrası gelişen renal yetmezliği ve endotel disfonksiyonunu düzelttiği bildirilmiştir.^[176] Siklosporin ile birlikte NAC verildiğinde BUN ve SCr değerlerinde daha az yükselme gözlemlendiği, NAC'ın siklosporinin oluşturduğu histolojik değişiklikleri engellediği bulunmuştur.^[177] Hepatorenal sendromlu olgularda NAC verilmesi ile renal fonksiyonlarda düzelme ve sağkalımda uzama gözlemlendiği rapor edilmiştir.^[178] NAC ile birlikte NO sentaz inhibitörü olan L-NAME verilmesi ile renal perfüzyonda azalma olduğu, dolayısıyla NAC'ın antioksidan özelliklerinin yanı sıra NO üzerinden de yararlı etki gösterebileceği saptanmıştır.^[179] NAC (2x600 mg, 2 gün) verilen ve KM uygulanan hastalarda KN görülme sıklığı anlamlı olarak daha az bulunmuştur (NAC %2, kontrol %21).^[46] Ayrıca, NAC profilaksisi altında iken KM verilen hastalarda, kontrol grubuna göre albüminüride de azalma olduğu rapor edilmiştir.^[180]

8. GEREÇ ve YÖNTEM

8.1. Hayvanlar

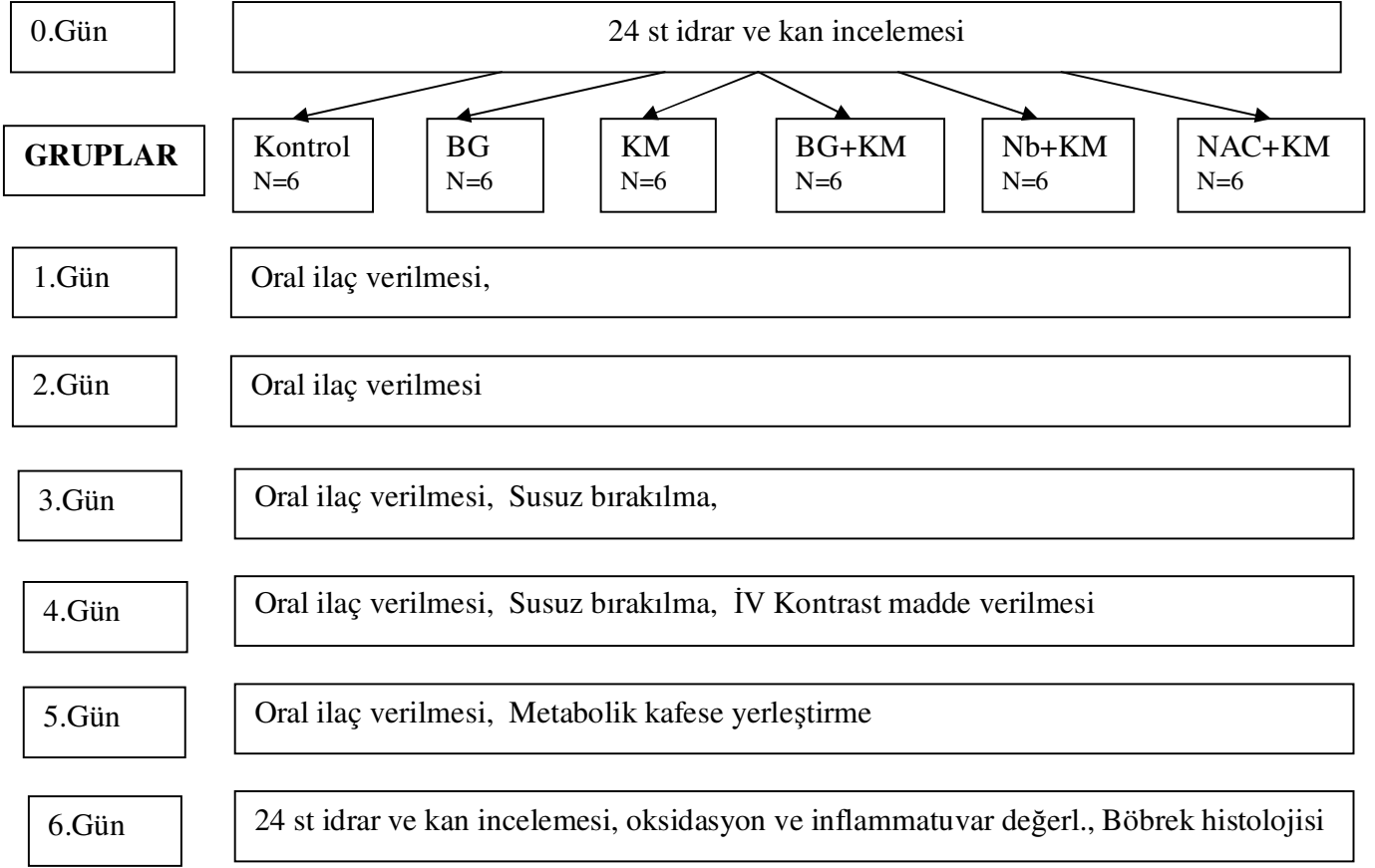
Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde yetiştirilen 36 adet Wistar-albino dişi rat (6 haftalık, ort. 235 ± 38 g) çalışmaya alındı. 24 st idrar toplanması döneminde (1.gün ve 6.gün) ratlar metabolik kafeste tutuldu, bunun dışındaki süreçlerde polikarbonat kafeslerde barındırıldı. Oda ısısı 22-25 derece ve 12 st aydınlık/12 st karanlık siklusları içeren ortam sağlandı. Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan onay alındı.

8.2. Çalışma planı ve ilaçlar

Her grupta 6'şar rat olmak üzere, ratlar rastgele olarak 6 gruba ayrıldılar. *1.Grup*: Kontrol, *2.Grup*: Sadece KM verilen grup (KM), *3.Grup*: B-Glukan grubu (BG), *4.Grup*: B-Glukan ve KM verilen grup (BG+KM), *5.Grup*: Nebivolol ve KM verilen grup (Nb+KM), *6.Grup*: NAC ve KM verilen grup (NAC+KM).

İlaç alan ratlara 1. ve 5. günler arasında (5 gün süreyle) aşağıda belirtilen dozlarda ilaç verildi: B-Glukan: 50 mg/kg, günde 1 kere, oral gavaj (Saccharomyces cerevisiae mayasından elde edilen mikropartiküler formda hazırlanmış ilaç [İmuneks, Mustafa Nevzat Drug Co, Türkiye], salin içinde süspansiyon haline getirildi). Nebivolol: 2 mg/kg, günde 1 kere, oral gavaj (Vasoxen Tb, Berlin-Chemie AG, Menarini Group, Germany). N-asetilsistein: 10 mg/100g, günde 1 kere, oral gavaj (Asist ampul).

4. günde kontrol grubu dışındaki ratlara eter anestezisi altında iken, kuyruk venlerinden 6ml/kg dozunda diatrizoat (Urografin % 76, Schering AG, Germany) İV verildi. Ratlar standart gıda ile limitsiz olarak beslendi, 3. ve 4. günlerde olmak üzere 2 gün süresince susuz bırakıldılar.



Şekil 2. Çalışma planı

8.3. Biyokimyasal incelemeler ve renal fonksiyon değerlendirilmesi

Sirkadiyen varyasyonları minimize etmek için; ilaç verilmesi, kan örneklerinin alınması ve tartı işlemleri 09.00-10.00 arasında gerçekleştirildi. 1. ve 6. günlerde; BUN, kreatinin, Na için kan ve mikroprotein, Na (fraksiyone Na ekskresyoun için) ve CrCl ölçülmesi için 24 st'lik idrar örnekleri elde edildi. KN, bazal Cr değerinin 0.5 mg/dl artması veya bazal değerin ≥ 25 artması ya da GFR'nin ≥ 25 azalması olarak kabul edildi.

6. günde, ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP), lipid oksidasyonunu gösteren malondialdehit (MDA), antioksidan aktiviteyi gösteren total tiyol, NO, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) bakılması için kan örnekleri alındı. Gene 6. günde intraperitoneal

xylazine (Rompun Flakon, 5mg/kg, Bayer, İstanbul, Türkiye) ve ketamine (Ketalar Flakon, 45 mg/kg, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ile genel anestezi uygulanıp böbrekler çıkarıldı. Sağ böbrek %10 formaline koyularak histopatolojik değerlendirme için ayrıldı. Soldaki ise böbrekte AOPP, böbrekte MDA ve böbrekte total tiyol bakılmak üzere salinde yıkandıktan sonra -70 °C’de saklandı. Ölçümlerin yapıldığı dönemde, dokular tartıldı ve 10 ml’lik soğuk 0.01 M Tris-HCL’de homojenize edildi. Sonra homojenatlar, 4 °C’de 15.000 rpm’de 15 dk santrifüje edilerek berrak süpernatant ayrıldı.

Kimyasallar ve kitler Sigma-Aldrich ve Sigma Diagnostic’ten (St. Louis, MO, USA) sağlandı. Serum ve idrar kreatinin ölçümü Jaffe yöntemi ile, serum BUN ölçümü otoanalizörde kinetik UV assay yöntemi ile yapıldı. Plazma ve idrar sodyumu otoanalizörde ölçüldü. İdrar mikroprotein ölçümleri Lowry ve ark.’larının tanımladığı şekilde yapıldı.^[181] Kreatinin klirensi $U \times V/P$ (U: İdrar Cr mg/dl, V: İdrar volümü ml/dk/100g, P: Serum Cr mg/dl) formülü kullanılarak hesaplandı ve ml/dk/100g şeklinde düzeltildi. Fraksiyone Na ekskresyonu (FENa) = (idrar Na/ plazma Na) x (plazma Cr/idrar Cr) x 100 şeklinde hesaplandı.

8.4. Oksidasyon ve İnflamatuvar Parametrelerin Ölçülmesi

Serum ve dokuda AOPP ölçülmesi

İkiyüz mikrolitre süpernatant, PBS veya kloramin-T standart solüsyonlarında 1:5 oranında dilüe edildi. 10 µL 1:16 M potasyum iyodid ve sonra 20 µL asetik asit eklendi. Reaksiyon karışım absorbansı 340 nm’de okundu. Serum AOPP konsantrasyonları “µmol/L” olarak, doku AOPP düzeyi “mmol/g doku” olarak ifade edildi.^[182]

Serum ve dokuda MDA ölçülmesi

Serum MDA düzeyi Yoshika ve ark.’larının tanımladığı şekilde ölçüldü.^[183] Doku MDA ölçümü de Ohkawa ve ark.’larının tarif ettiği yöntemle yapıldı. Lipid peroksidasyon ürünü olan

MDA, 95 °C’de asidik ortamda TBA ile muamele edildi. 532 nm’de absorbe olan pembe renkli kompleks elde edildi. Standart olarak 1,1,3,3,-tetraethoxypropane kullanıldı. Sonuçlar “ $\mu\text{mol/L}$ ” ve “ nmol/g doku ” olarak ifade edildi. ^[184]

Serum ve dokuda total tiyol ölçülmesi

Sedlak ve ark.’larının tanımladığı yöntem uygun olarak serum ve dokuda total tiyol düzeyleri ölçüldü. ^[185] Sonuçlar “ $\mu\text{mol/L}$ ” ve “ $\mu\text{mol/g doku}$ ” olarak ifade edildi.

Serum NO düzeyinin ölçülmesi

NO için Cayman Elisa Kit (katalog no: 780001, Cayman Chemical Company) kullanıldı. Sonuçlar, nitrit standartları ile karşılaştırılarak elde edildi. Değerler “ $\mu\text{mol/L}$ ” şeklinde ifade edildi.

Serumda TNF- α ve IL-1 β ölçülmesi

TNF- α ve IL-1 β ölçümleri için Biosource elisa kitleri kullanıldı. Değerler “ pg/ml ” olarak ifade edildi.

8.5. Böbreğin Histopatolojik İncelenmesi

Histopatolojik değerlendirme için alınan sağ böbrek dokuları, üst kutbundan alt kutbuna doğru longitudinal olarak bölündü ve %10’luk nötral formalinde 72 st süreyle tespit işlemi için bekletildi. Tespit işleminden sonra rutin histolojik işlemlerden geçirilen doku örneklerinden elde edilen parafin bloklardan 4-5 μm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Leica DM 4000 B mikroskobu altında incelendi.

Böbrek dokusunda oluşan hasarın değerlendirilmesinde; böbrek proksimal ve distal tübülüslerindeki vakuolizasyon, dejenerasyon, nekrotik değişiklikler ile medulladaki konjesyon, randomize seçilmiş mikroskop sahalarında değerlendirilerek semikantitatif olarak skorlandı. Buna göre:

a) Tübülüsler için:

Evre 0: Hasar yok, *Evre 1:* %10 hasar *Evre 2:* %10-25 hasar, *Evre 3:* %25-50 arasında hasar, *Evre 4:* %50'den fazla hasar.

b) Medulla için:

Evre 0: Konjesyon yok, *Evre 1:* + (mikroskop sahasındaki medulla bölgesinin %10'u), *Evre 2:* ++ (mikroskop sahasındaki medulla bölgesinin %10-25'i), *Evre 3:* +++ (mikroskop sahasındaki medulla bölgesinin %25-50'si) *Evre 4:* ++++ (mikroskop sahasındaki medulla bölgesinin %50'den fazlası).

8.6. İstatistiksel analiz

Bütün istatistiksel incelemeler SPSS for Windows, Version 10.0 (Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. $P<0.05$ anlamlılık sınırı kabul edildi. Gruplar arası verilerin karşılaştırılması için analysis of variance (ANOVA), post-hoc çalışma için Bonferroni testi kullanıldı. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırma için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

9. BULGULAR

Çalışma boyunca rat kaybı olmadı. Vücut ağırlığı, idrar volümleri, SCr, BUN, CrCl, FENa ve mikroproteinüri bakımından, bütün grupların 1. gün, 6. gün değerleri ve bu ikisi arasındaki mutlak değişim değerleri Tablo 5 ve Şekil 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b’de gösterilmiştir. Tüm gruplarda, dehidratasyon sonrasında vücut ağırlığı anlamlı olarak azaldı. Dehidratasyon sonrası 6.gün idrar volümleri KM ve NAC+KM grupları dışında anlamlı olarak azaldı.

9.1. Böbrek fonksiyon testleri

Biyokimyasal parametrelerin grup içindeki değişimlerin değerlendirmesinde; SCr ve BUN düzeyleri, sadece KM verilen grupta anlamlı olarak yükseldi ($p<0.05$). Diğer gruplardaki değişim anlamlı değildi. CrCl; KM grubunda ve NAC+KM grubunda anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). FENa ise BG ve BG+KM grupları dışındaki ratlarda anlamlı bir azalma gösterirken ($p<0.05$), bu iki gruptaki değişiklik anlamlı değildi. Mikroalbuminüri; sadece Nb+KM grubunda anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). Fakat diğer gruplardaki değişim anlamlı bulunmadı.

Böbrek fonksiyon testlerindeki mutlak değişim değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; SCr’nin mutlak değişim değeri KM grubunda en yüksek olup, NAC+KM grubunun dışındaki tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). BUN’un mutlak değişim değeri de KM grubunda en fazlaydı ve kontrol, BG ve BG+KM gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). CrCl ve FENa değerlerindeki azalma miktarı KM grubunda en fazla olmakla birlikte, bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Mikroalbuminüri değişim düzeyleri bakımından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5. Bütün grupların, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonlarına ait değerler.

		<i>Kontrol</i>	<i>KM</i>	<i>BG</i>	<i>BG+KM</i>	<i>Nb+KM</i>	<i>NAC+KM</i>
Vücut Ağırlığı (g)	Bazal	276.8±46.1	273.5±35.8	241.8±29.8	226.2±14.4	231.0±16.6	243.0±27.8
	6.gün	244.0±38.5	232.3±33.8	207.0±26.6	190.7±7.3	205.3±15.6	212.0±22.6
	Mutlak değişim	-32.8±8.6	-41.2±4.6	-34.8±4.0	-35.5±8.7	-25.7±14.6	-31.0±13.3
	P değeri	0.028	0.027	0.028	0.028	0.027	0.027
İdrar Miktarı (ml/100gVA)	Bazal	3.60±0.65	3.56±0.74	3.81±0.67	3.18±1.28	3.52±0.70	3.62±1.02
	6.gün	1.61±0.43	2.54±1.35	1.80±1.03	1.92±0.66	2.51±0.80	2.74±1.37
	Mutlak değişim	-1.99±0.84	-1.03±1.46	-2.01±1.37	-1.25±1.04	-1.01±0.79	-0.88±1.92
	P değeri	0.028	AD	0.046	0.028	0.046	AD
Serum Cr (mg/dl)	Bazal	0.51±0.10	0.49±0.03	0.53±0.05	0.50±0.04	0.51±0.08	0.48±0.02
	6.gün	0.53±0.18	0.69±0.03	0.54±0.08	0.52±0.03	0.53±0.12	0.56±0.15
	Mutlak değişim	0.02±0.10 ^a	0.20±0.06 ^{abcd}	-0.01±0.07 ^b	0.02±0.02 ^c	0.02±0.15 ^d	0.08±0.13
	P değeri	AD	0.027	AD	AD	AD	AD
BUN (mg/dl)	Bazal	23.00±5.33	23.75±2.04	23.33±2.50	25.42±2.87	23.00±2.55	25.20±0.84
	6.gün	22.83±4.17	29.98±2.56	23.50±4.89	25.33±3.39	24.60±1.82	27.00±2.24
	Mutlak değişim	-0.17±3.37 ^a	6.23±1.43 ^{abc}	0.17±4.62 ^b	-0.08±2.18 ^c	1.60±1.94	1.80±3.03
	P değeri	AD	0.027	AD	AD	AD	AD
CrCl (ml/dk/100gVA)	Bazal	0.33±0.06	0.35±0.19	0.27±0.09	0.23±0.08	0.40±0.14	0.49±0.11
	6.gün	0.19±0.09	0.10±0.03	0.16±0.06	0.20±0.05	0.20±0.13	0.25±0.19
	Mutlak değişim	-0.12±0.06	-0.25±0.19	-0.12±0.09	-0.03±0.14	-0.19±0.21	-0.24±0.17
	P değeri	AD	0.028	AD	AD	AD	0.046
FENa (%)	Bazal	0.26±0.09	0.35±0.19	0.27±0.09	0.28±0.17	0.24±0.13	0.17±0.10
	6.gün	0.02±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.02±0.01	0.03±0.03	0.02±0.02
	Mutlak değişim	-0.25±0.08	-0.32±0.19	-0.24±0.10	-0.26±0.16	-0.21±0.10	-0.15±0.11
	P değeri	0.043	0.043	AD	AD	0.043	0.028
Mikroproteinüri (mg/dl)	Bazal	9.61±2.34	10.55±4.98	8.87±5.81	10.05±1.70	7.91±2.36	6.64±2.60
	6.gün	8.06±0.74	9.38±2.75	10.11±0.59	10.05±3.87	6.87±2.00	6.70±4.59
	Mutlak değişim	-1.54±2.75	-1.17±5.49	1.24±6.15	0.00±4.87	-1.65±0.66	0.06±4.61
	P değeri	AD	AD	AD	AD	0.043	AD

^{a,b,c,d} : Mutlak değişim değerleri bakımından, aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05).

VA: Vücut ağırlığı,

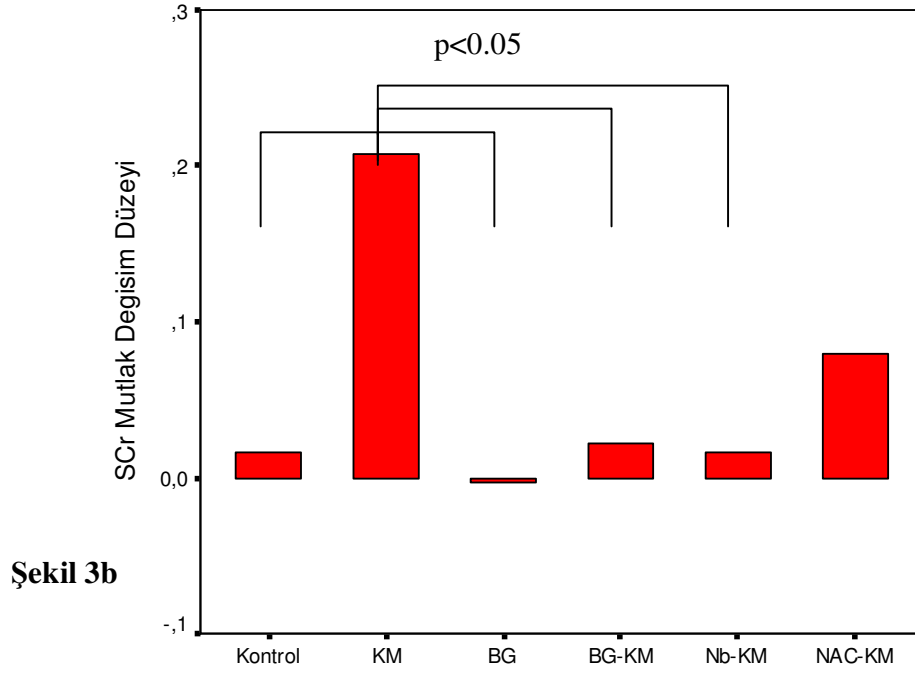
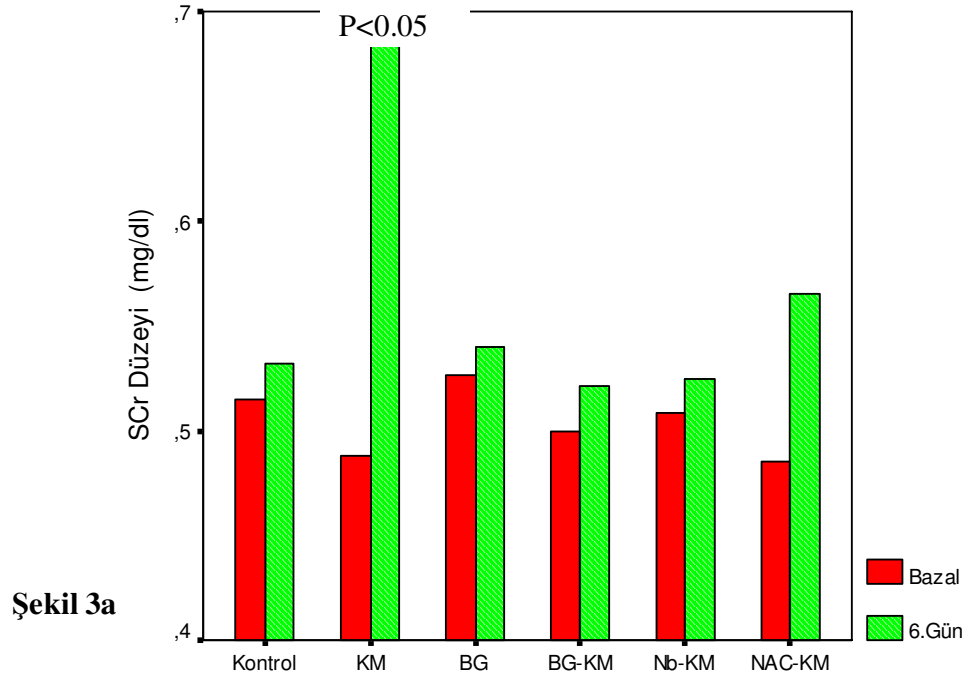
Cr: Kreatinin,

BUN: Kan üre azotu,

CrCl: Kreatinin klirensi,

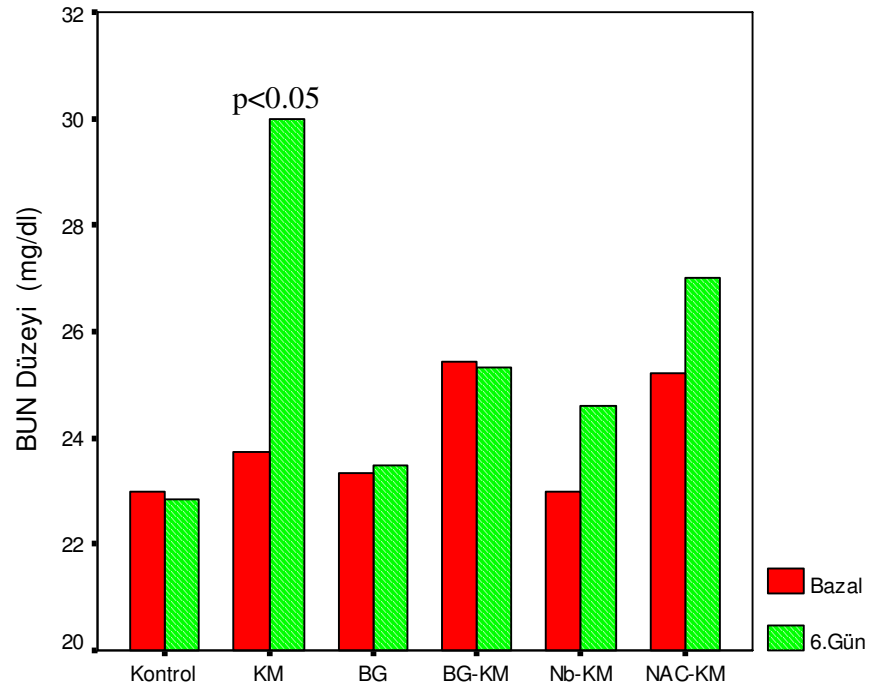
FENa: Fraksiyone Na ekskresyonu,

AD: Anlamlı değil

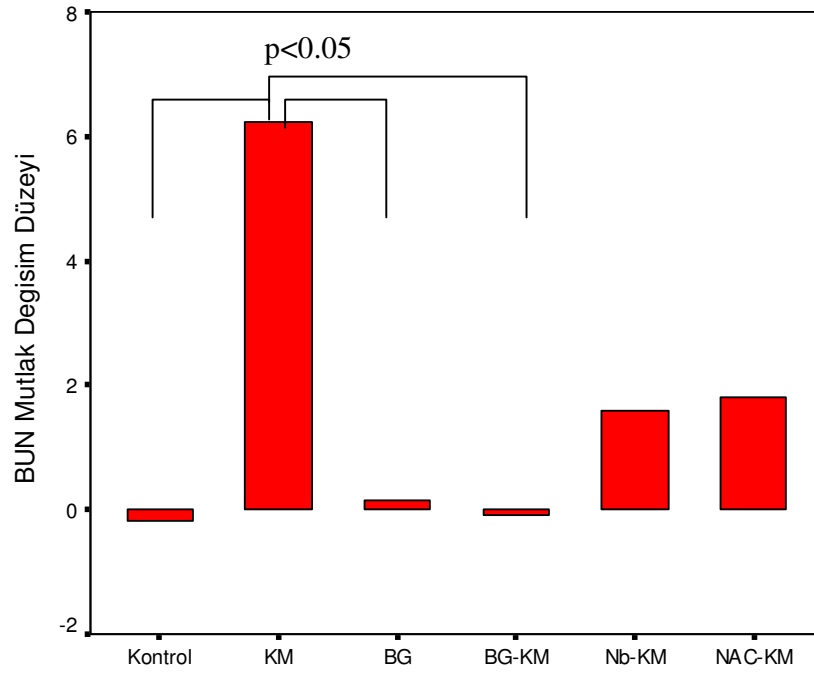


Şekil 3a, 3b. Bazal ve 6.gün SCr düzeyleri ile bu parametrenin mutlak değişim düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması

Şekil 4a

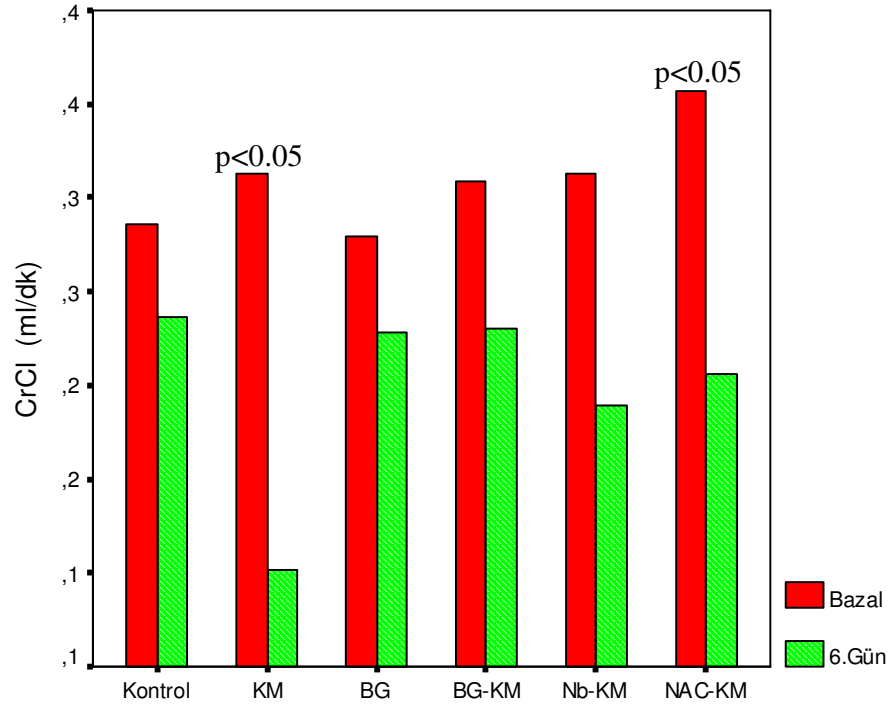


Şekil 4b

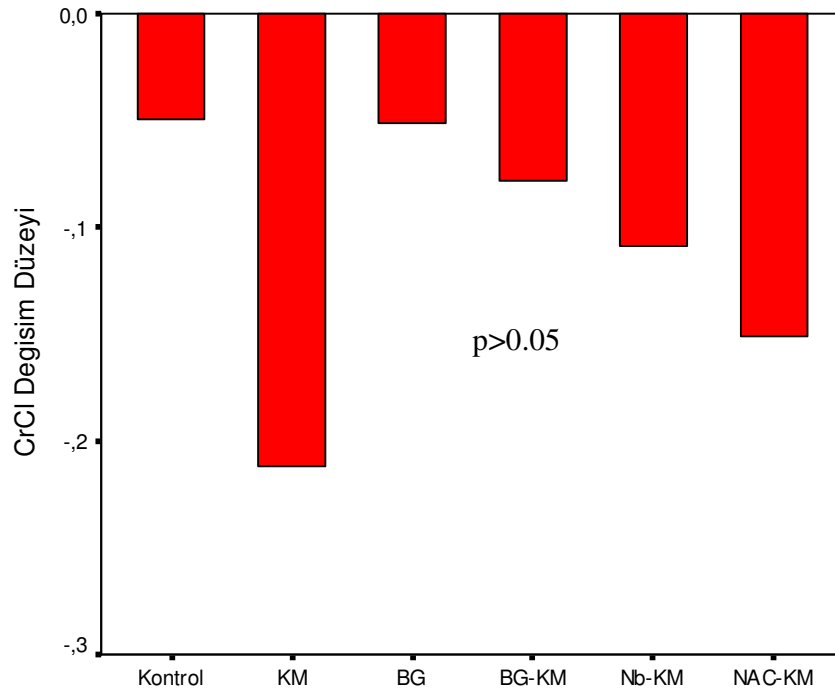


Şekil 4a, 4b. Bazal ve 6.gün BUN düzeyleri ile bu parametrenin mutlak değişim düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması

Şekil 5a



Şekil 5b



Şekil 5a, 5b. Bazal ve 6.gün CrCl düzeyleri ile bu parametrenin mutlak değişim düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması

9.2. Oksidasyon ve inflamatuvar parametreler

Tüm gruplar için, oksidasyon ve inflamatuvar parametrelere ait değerler Tablo 6, Şekil 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b ve 9’da verilmiştir. Serum AOPP düzeyleri BG, Nb ve NAC alan ratlarda KM grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.05$). Böbrek dokusundaki AOPP düzeyi KM grubunda en yüksek olmakla birlikte gruplar arasında fark saptanmadı.

Serum MDA düzeyleri, BG ve NAC alanlarda KM grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Ancak ilaç verilen rat grupları arasında fark yoktu. Böbrek dokusunda MDA düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

Serum total tiyol düzeyleri Nb+KM grubunda, diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Nb+KM grubundaki böbrek dokusu total tiyol düzeyi sadece KM grubundakinden yüksek saptandı ($p<0.05$).

Serum NO düzeyleri, Nb+KM grubunda en yüksek olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

TNF- α ve İL-1 β düzeyleri bakımından gruplar arasında fark saptanmadı.

Tablo 6: Oksidasyon ve inflamatuvar parametrelere ilişkin değerler (6.gün)

	<i>Kontrol</i>	<i>KM</i>	<i>BG</i>	<i>BG+KM</i>	<i>NB+KM</i>	<i>NAC+KM</i>
s AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	215.6 $\pm$ 60.9	348.3 $\pm$ 48.6 ^{abcd}	102.5 $\pm$ 72.1 ^a	131.0 $\pm$ 83.6 ^b	126.8 $\pm$ 38.7 ^c	191.4 $\pm$ 25.9 ^d
s MDA ($\mu\text{mol/L}$)	2.91 $\pm$ 0.94	4.321 $\pm$ 1.04 ^{abc}	2.28 $\pm$ 0.47 ^a	2.69 $\pm$ 1.01 ^b	2.91 $\pm$ 0.55	2.75 $\pm$ 0.34 ^c
s Total Thiol ($\mu\text{mol/L}$)	580.5 $\pm$ 100.3 ^a	573.1 $\pm$ 53.0 ^b	642.6 $\pm$ 93.1 ^c	702.8 $\pm$ 58.5 ^d	968.5 $\pm$ 77.8 ^{abcde}	717.4 $\pm$ 82.3 ^e
s NO ($\mu\text{mol/L}$)	28.00 $\pm$ 8.61 ^a	31.48 $\pm$ 15.72	33.70 $\pm$ 7.28	31.12 $\pm$ 8.43 ^b	44.50 $\pm$ 7.96 ^{ab}	35.98 $\pm$ 11.17
b AOPP (nmol/g)	1.22 $\pm$ 0.18	1.43 $\pm$ 0.29	1.03 $\pm$ 0.33	1.22 $\pm$ 0.14	1.21 $\pm$ 0.43	1.12 $\pm$ 0.44
b MDA (nmol/g)	68.3 $\pm$ 11.6	74.2 $\pm$ 6.9	61.8 $\pm$ 4.8	62.9 $\pm$ 7.9	69.1 $\pm$ 17.4	64.3 $\pm$ 5.5
b Total Thiol ($\mu\text{mol/g}$)	9.49 $\pm$ 0.30 ^a	9.31 $\pm$ 1.09 ^b	10.01 $\pm$ 0.76	10.40 $\pm$ 1.09	11.88 $\pm$ 1.77 ^{ab}	10.63 $\pm$ 1.93
IL-1 β (pg/ml)	21.41 $\pm$ 11.47	28.48 $\pm$ 11.10	23.41 $\pm$ 5.80	20.25 $\pm$ 4.35	26.56 $\pm$ 9.40	23.90 $\pm$ 7.40
TNF- α (pg/ml)	89.80 $\pm$ 49.96	128.57 $\pm$ 16.66	97.53 $\pm$ 43.56	81.76 $\pm$ 58.61	161.67 $\pm$ 56.04	136.83 $\pm$ 52.21

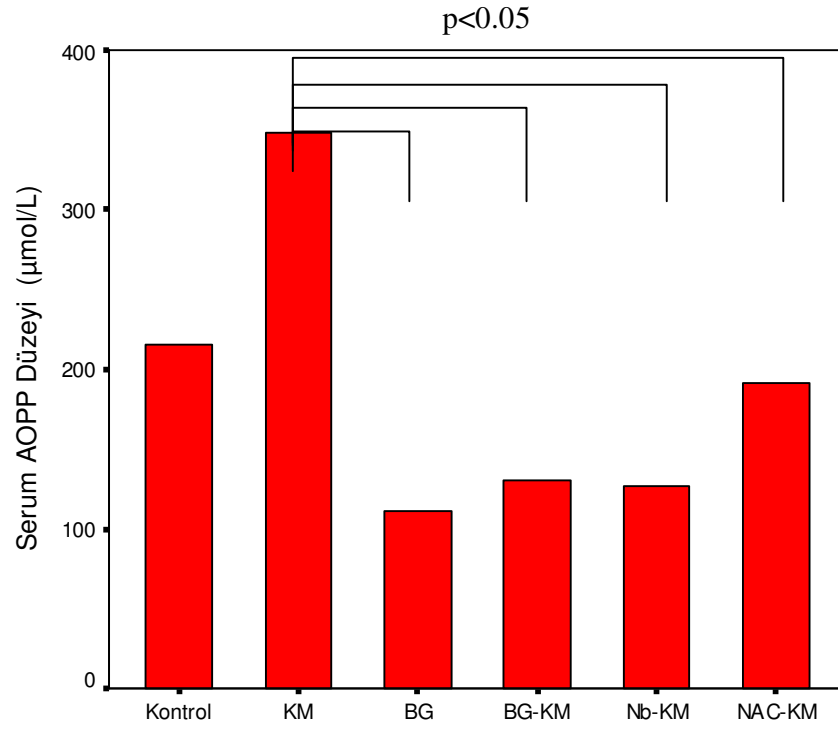
s/b AOPP: Serum/Böbrek dokusunda ileri oksitlenmiş protein ürünleri,

s/b MDA: Serum/Böbrek dokusunda malondialdehit,

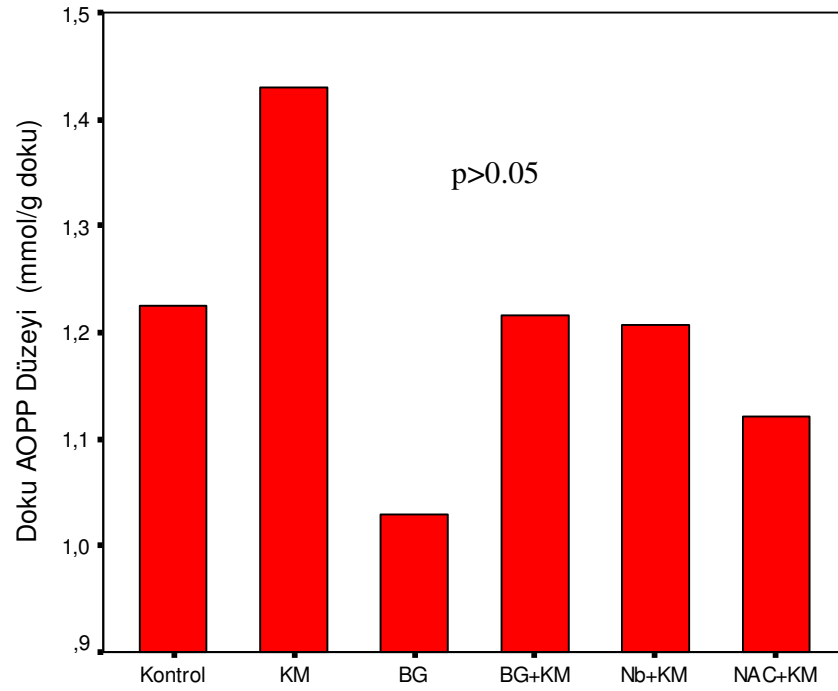
s/b NO: Serum/Böbrek dokusunda nitrik oksit

^{a,b,c,d,e,f,g}: Aynı harflerle işaretlenen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Şekil 6a

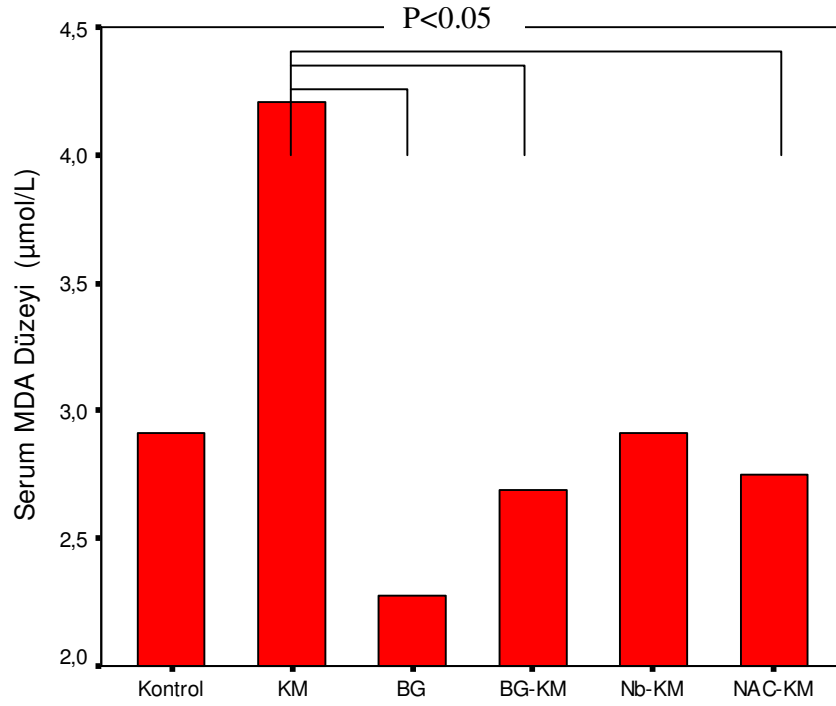


Şekil 6b

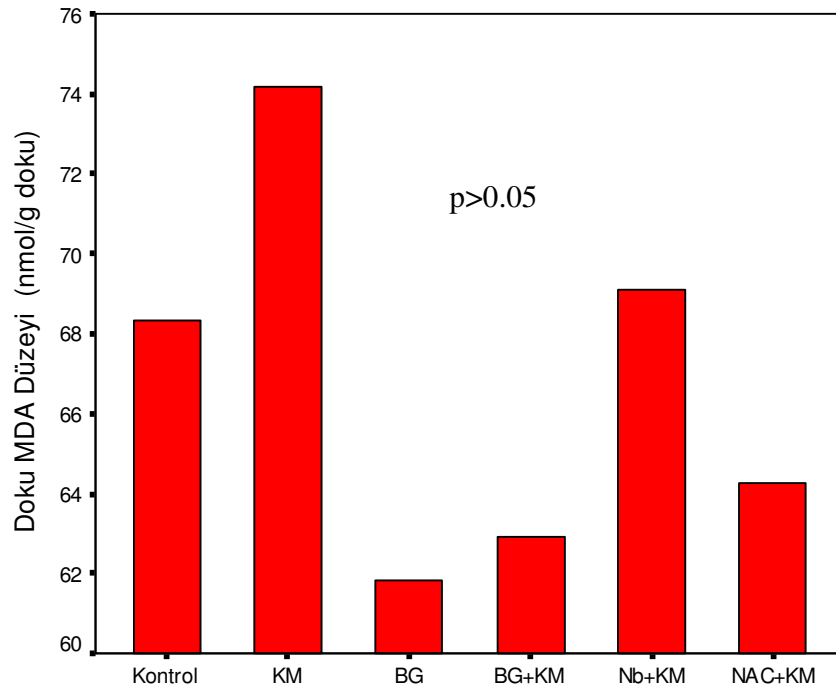


Şekil 6a, 6b. Serum ve böbrek dokusunda AOPP düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması.

Şekil 7a

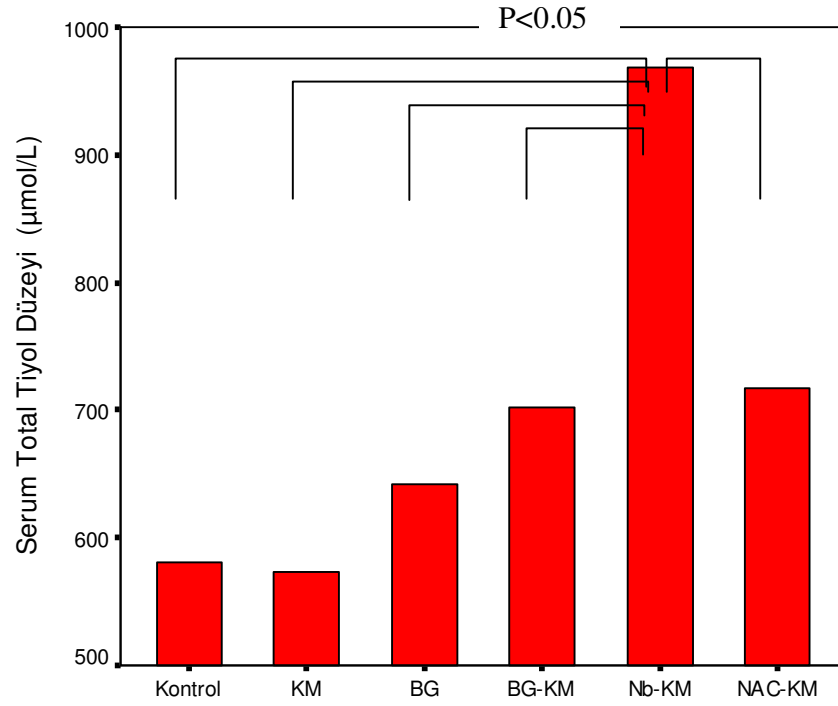


Şekil 7b

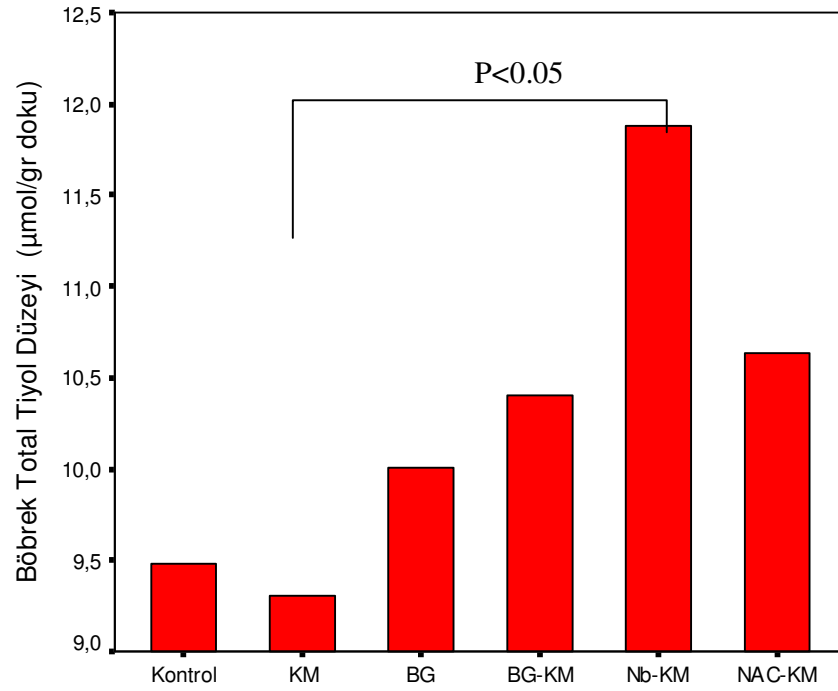


Şekil 7a, 7b. Serum ve böbrek dokusunda MDA düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması.

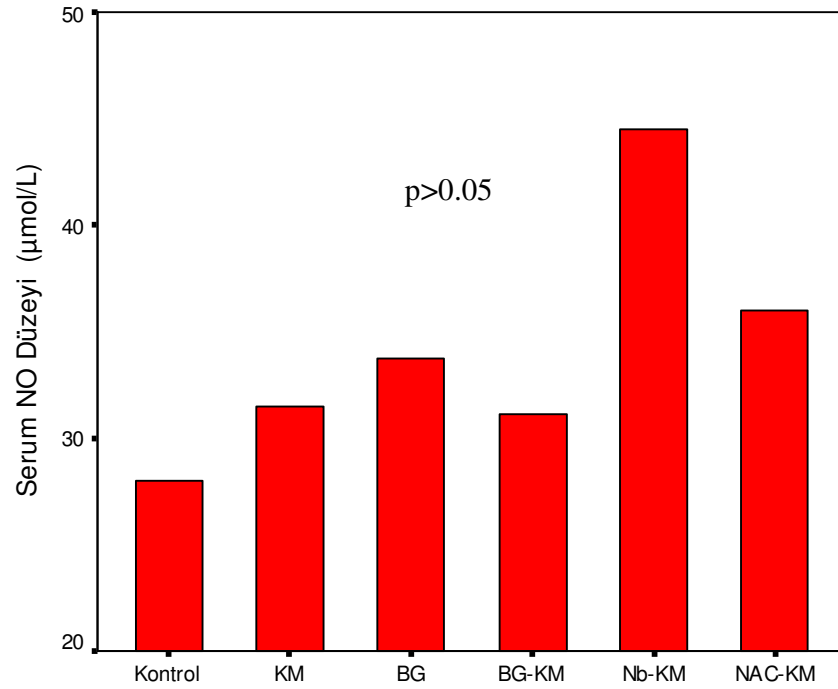
Şekil 8a



Şekil 8b



Şekil 8a, 8b. Serum ve böbrek dokusunda Total Tiylol düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması.



Şekil 9. Serum NO düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması.

9.3. Histopatolojik bulgular

Kontrol grubuna ait Hematoksilen-eozin (HE) ile boyanmış böbrek dokusunun ışık mikroskopik görüntülenmesinde, böbrek proksimal ve distal tübülüslerinin normal yapıda olduğu, tübülüslerde vakuolizasyon, dejenerasyon, nekrotik değişiklik vb bulguların olmadığı saptandı (Resim-1). Kontrol grubuna ait HE ile boyanmış böbrek dokusunun medulla bölgesinin transvers ve longitudinal kesitlerinde kübik epitelium hücreleriyle örtülü, normal yapıda toplayıcı kanalların olduğu, konjesyonun bulunmadığı görüldü (Resim 2a, 2b).

KM grubuna ait HE ile boyanmış böbrek dokusu kesitinde, proksimal ve distal tübülüsleri döşeyen epitelde ileri derecede vakuolizasyon, dejenerasyon ve nekrotik değişiklikler olduğu dikkati çekti (Resim 3). Aynı gruba ait bir diğer kesitte kortiko-medüller bölgede ileri derecede konjesyon dikkati çekti (Resim 4). Diğer farmakolojik ajanların kullanıldığı deney

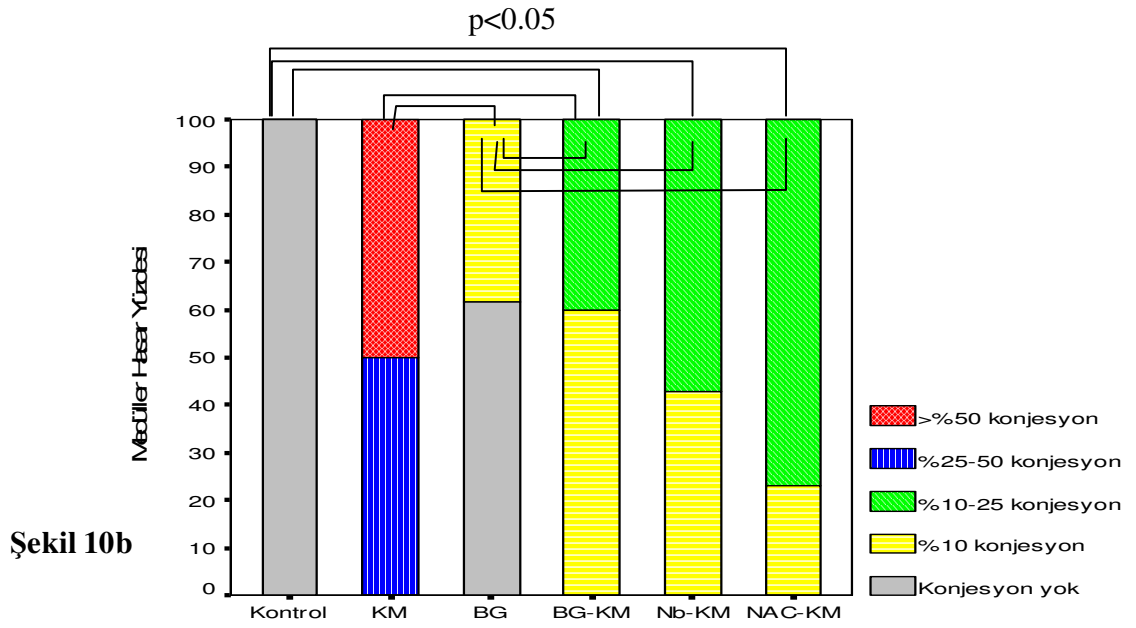
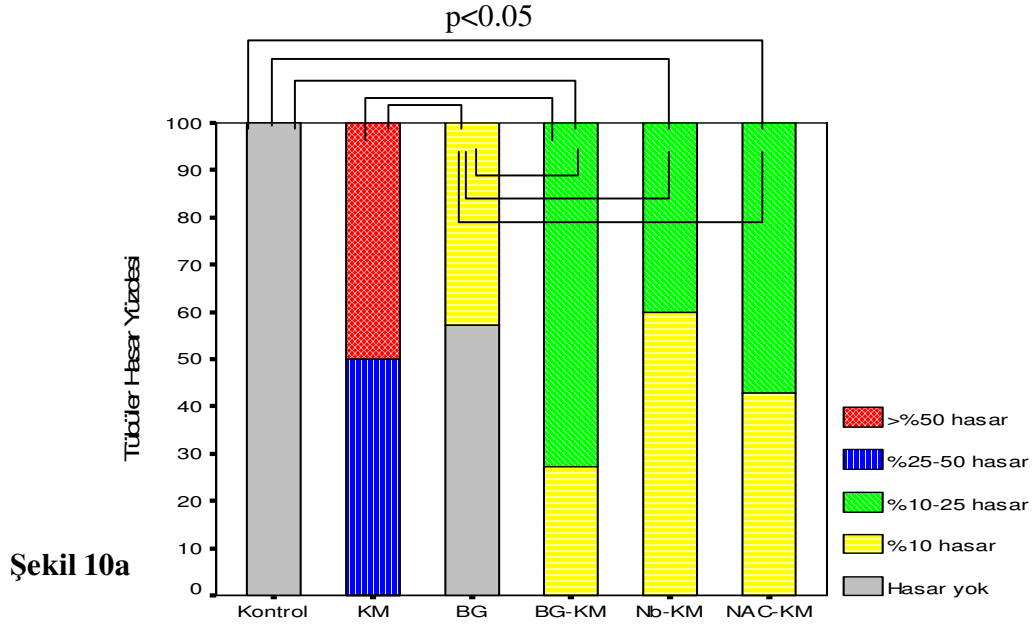
gruplarındaki bulgular daha hafif düzeylerdeydi. Her deney grubunun tübüler ve medüller sistemdeki hasarlanma oranları Tablo 7’de, Şekil 10a ve 10b’de gösterildi.

Kontrol ve BG grubundaki histopatolojik değişiklikler diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.05$). Kontrol ve BG grubu arasında ise fark yoktu. KM grubundaki değişiklikler diğer tüm gruplardan anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). BG+KM, Nb+KM ve NAC+KM grupları arasındaki histopatolojik değişiklikler ise anlamlı farklılık göstermedi.

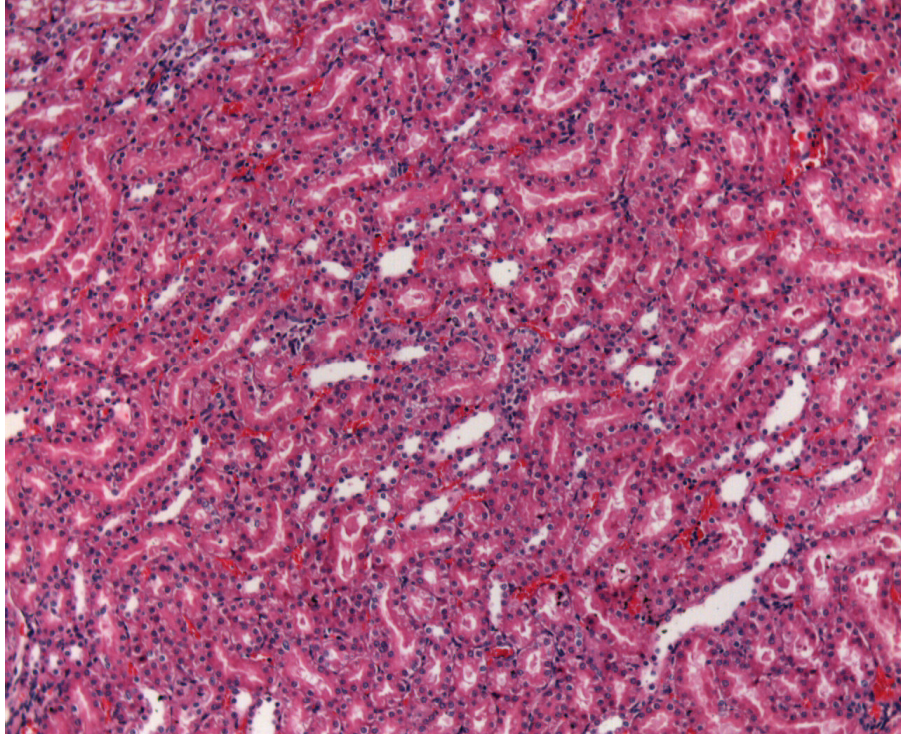
Tablo 7. Tübüler ve medüller sistemdeki hasarlanma oranları

		<i>Kontrol</i> ^{abcd}	<i>KM</i> ^{ae fgh}	<i>BG</i> ^{eklm}	<i>BG+KM</i> ^{bfk}	<i>Nb+KM</i> ^{cgl}	<i>NAC+KM</i> ^{dhm}
Tübüler sistem	Evre 0	%100		%50			
	Evre 1			%50	%33.3	%66.7	%50
	Evre 2				%66.7	%33.3	%50
	Evre 3		%66.7				
	Evre 4		%33.3				
Medüller sistem	Evre 0	%100		%66.7			
	Evre 1			%33.3	%50	%33.3	%16.7
	Evre 2				%50	%66.7	%83.3
	Evre 3		%66.7				
	Evre 4		%33.3				

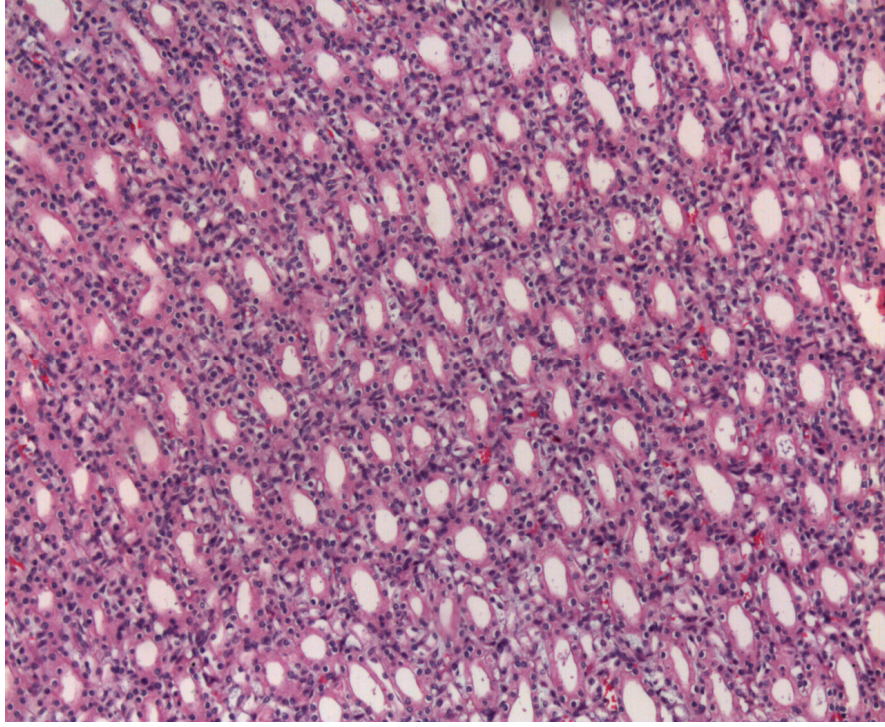
a,b,c,d,e,f,g,h,k,l,m: Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).



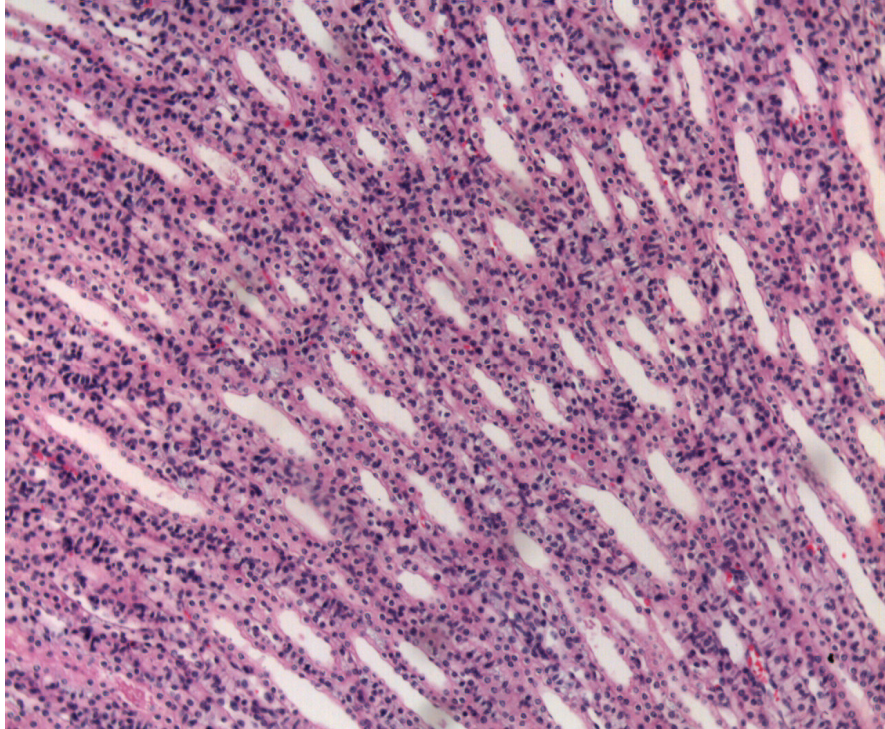
Şekil 10a, 10b. Tübüler ve medüller histopatolojik hasar oranları



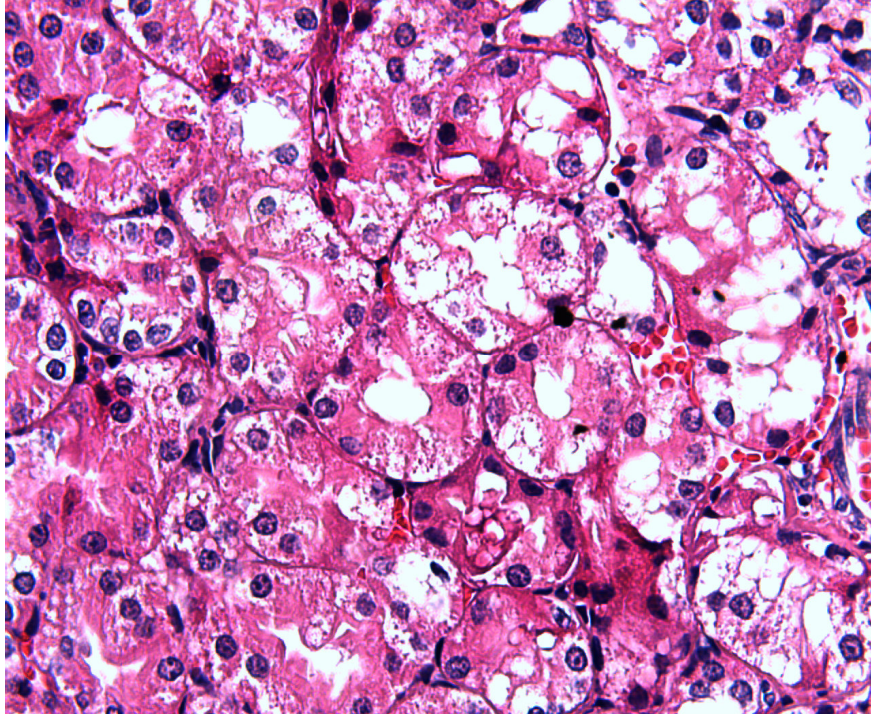
Resim 1: Kontrol grubuna ait normal böbrek dokusu. Proksimal ve distal tübülüsler normal yapıda görülmektedir (HE, x100).



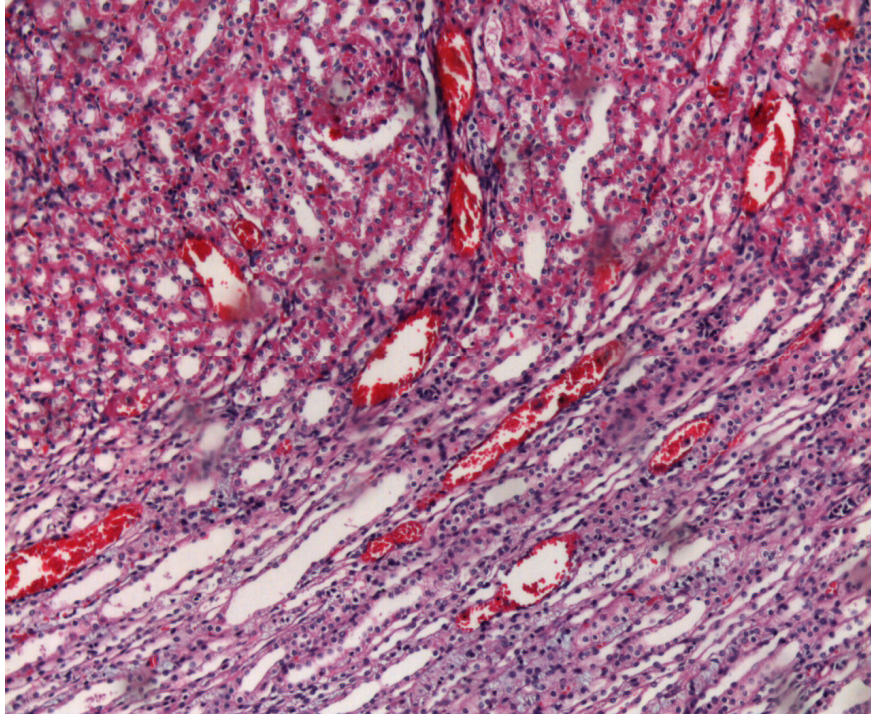
Resim 2a : Medüller bölgenin enine kesiti, toplayıcı kanallar normal görünümündedir (HE, x100)



Resim 2b: Medüller bölgenin enine ve boyuna kesitlerinde toplayıcı kanallar normal yapıda görülmektedir. Konjesyon bulunmamaktadır (HE, x100).



Resim 3: KM grubuna ait, proksimal ve distal tübülüsü döşeyen epitel hücrelerinde ileri derecede vakuolizasyon, dejenerasyon ve nekrotik değişiklikler görülmektedir (HE, x400).



Resim 4: KM grubuna ait, kortikomeduller bölgede tübüller arasında ileri derecede konjesyon izlenmekte (HE, x200).

10. TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada, oral BG verilmesi ile, KM uygulamasında görülen böbrek fonksiyon bozukluklarının, hem biyokimyasal olarak hem de histopatolojik olarak düzeldiği veya hafifletildiği gösterilmiştir. Bu çalışma BG'lerin KM nefropatisinde etkinliğinin gösterildiği ilk deneysel incelemedir. Buna ilaveten, KM nefropatisini önlediği daha önce gösterilen nebivolol ile ve rutin uygulamada yer alan NAC ile karşılaştırılmış, BG'nin en az bu ilaçlar kadar KM nefropatisini önlemede etkili olduğu hem biyokimyasal olarak hem de histopatolojik olarak kanıtlanmıştır.

Deneysel KN modeli oluşturulması birtakım zorluklar içermektedir. 24 st'lik dehidratasyon sonrası 10 ml/kg KM verilmesi ile renal hasarlanma ve SCr değerlerinde yükselme gözlemlenemediklerini belirten araştırmacılar KN'yi indüklemek için farklı yöntemler kullanmaktadırlar.^[186] Bildirilen deneysel modellerde dehidratasyon süresi 24-72 st arasında değişmektedir.^[186, 187] Ayrıca iyonik KM'lerin daha nefrotoksik olduğu belirtilmektedir.^[188] Furosemid ve steroid dışı anti-inflamatuvar ilaç verilerek KM'ye bağlı renal hasar artırılabilir. Sunulan çalışmada, 48 st süreyle ratlar susuz bırakılmış ve iyonik HOKM kullanılmıştır. Ratların vücut ağırlıklarındaki değişimin anlamlı düzeyde olması, yeterli dehidratasyonda olduklarını gösterebilir. Ancak KM grubundaki ratların sadece % 33.3'ünde evre 4 lezyonlar saptanabildi. Bu durum, ilaçların KN'yi önleyici etkilerinin daha çarpıcı olarak ortaya konmasını engellemiş olabilir. Buna rağmen, SCr ve BUN mutlak değişim değerlerinin KM grubunda anlamlı olarak yükseldiği saptandı. KM grubu ile karşılaştırıldığında; BG alanlarda hem SCr hem de BUN mutlak değişim değerlerinde anlamlı düşüklük bulunurken, Nb alanlarda sadece SCr mutlak değişim değeri anlamlı olarak daha düşüktü, NAC alanlarda ise bu değreler bakımında farklılık saptanmadı. CrCl değeri KM ve NAC+KM grubunda anlamlı düşüş göstermesine rağmen, CrCl mutlak değişim değerleri bakımından gruplar arasında fark görülmedi. BG ile kontrol grubu

arasında, böbrek fonksiyon testleri ve böbrek histopatolojisi bakımından anlamlı fark bulunmamış olması, BG'nin böbrek açısından zararlı olmadığını göstermektedir.

Çeşitli hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde yararlı olduğu düşünülen doğal ürünlerin kullanılması tercih edilebilir. Bu polisakkaridler içinde, maya hücresi (*Saccharomyces cerevisiae*) duvarından elde edilen 1-3-Beta glukan (BG), en yüksek biyolojik etkileri nedeniyle daha çok incelenmiştir.^[140] İmmün sisteme olan yararlı etkileri ve toksik etkilerinin olmayışı nedeniyle BG'ler birçok çalışmada kullanılmıştır.^[138] Ülkemiz ilaç pazarında reçetesiz olarak kolaylıkla bulunabilmektedir.

Deneyisel modellerde, KM'lerin antioksidan enzim aktivitesini azalttığı, SOR vasıtasıyla direk toksik etki gösterdiği bulunmuştur.^[42, 43] Önceki çalışmalarda, BG'lerin oksidatif/antioksidatif aktivitesiyle ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bazı çalışmalar, glukanların sitokin salınmasını stimüle ettiğini, SOR ve NO üretimine neden olduğunu ve araşidonik asit metabolitlerin salınmasına yol açtığını göstermişlerdir.^[189] Diğer bazılarında ise BG tedavisinin karaciğer, böbrek ve ileumu oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir.^[146] Serum ve doku AOPP ölçümleri proteinlerin oksidasyonunu göstermektedir. Bu çalışmada da, KM grubundaki serum AOPP düzeyleri ilaç verilen gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Böbrek dokusundaki AOPP düzeyleri KM grubuna en yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında fark bulunmadı.

Oksidatif stresle birlikte lipid peroksidasyonunun KM verilmesinden sonra arttığı bilinmektedir. Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerine, lipid peroksidasyon derecesinin izlenmesi amacıyla bakılabilir.^[190] SOR'ların oluşturduğu lipid peroksidasyonu hücre membran hasarı ve destrüksiyonunun en önemli sebebidir. Çünkü hücre membranlarındaki poliansatüre yağ asitleri membran bütünlüğünü bozan bir süreç sonucunda parçalanır. Membran peroksidasyonu, membran akışkanlığında ve permeabilitesinde değişikliklere yol açar, protein

degradasyonunu artırır, sonuç olarak hücre lizisi gerçekleşir. BG tedavisi ile yükselmiş olan MDA düzeylerinin kontrol grubundaki düzeylere gerilediği, böylece BG'lerin hücresel bütünlüğü koruyarak protektif etki sağladığı gösterilmiştir.^[140] Sunulan bu çalışmada, serum MDA düzeyleri, BG alan ratlarda KM grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. BG ile nebivolol ve NAC kullanan gruplar arasında ise hem serum hem de böbrek MDA düzeyleri bakımından fark yoktu.

Glutasyon düzeyinin kanda ve dokuda düşmesi, antioksidan enzim savunma sisteminin etkinliğinin azalmasına yol açar ve hücrelerin SOR'lara duyarlılığını artırır.^[191] Antioksidan aktivitesi nedeniyle BG tedavisi, glutasyon seviyelerini yükseltir ve total antioksidan kapasiteyi artırır.^[140] Sunulan çalışmada, glutasyon düzeyini yansıtmaya amacıyla total tiyol düzeylerine bakılmıştır. Serum ve böbrek total tiyol düzeyleri, KM grubunda en düşük saptanırken, nebivolol alan ratlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu parametre, BG alanlarda da yükselmiş olmakla birlikte anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

KM'lerin NO üretimini azalttıkları gösterilmiştir.^[192] Ayrıca KM'ler mikroproteinüriyi arttırmaktadır.^[118] NO sentezinin azaltılması ile de proteinüri artarken, NO donörleri ile bu önlenir.^[193] NO'nun, doğal ekstrasellüler temizleyici olduğu gösterilmiştir.^[169] Bu çalışmada, nebivolol alan grupta serum NO düzeyi en yüksek olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Mikroproteinüri mutlak değişim değerleri açısından da gruplar arasında fark yoktu.

Bazı çalışmalarda oral BG verilmesinin TNF- α düzeylerini azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte,^[148] diğer çalışmalarda düzeyin anlamlı olarak değişmediği rapor edilmiştir.^[165, 194] Ayrıca BG etkisi ile IL-1 düzeyinin arttığı bildirilmiş olmakla birlikte,^[165] inflamatuvar sitokinlerin üretiminde anlamlı değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.^[194] Sepsisin erken faz mediyatörlerinden IL-1 α , IFN- γ , IL-6 ve IL-2 düzeyleri BG tedavisi alan ratlarda daha hızlı bir şekilde normale döndüğü gösterilmiştir. Lipopolisakkarid infüzyonuna bağlı sistemik

inflamasyonu etkileyebileceği belirtilmektedir.^[165] Çalışmamızda, TNF- α ve IL-1 β düzeyleri bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

BG verilmesinin, sitokin aktivitesini inhibe ederek hasara karşı konağın inflamatuvar cevabını körleştirdiği düşünülmektedir.^[195] Diğer çalışmalarda da BG'nin sitokin salınımını düzenlediği gösterilmiştir.^[144] Ayrıca, BG'ler doku nüklear faktör-KB'nin (NF-KB) ve NF- κ B'nin erken aktivasyonunu inhibe ederek protektif etki gösterir.^[195] BG'lerin scavenger (çöpçü) hücrelerin reseptörlerine bağlandığı ve monosit membranları ile klasik çöpçü hücrelerin ligandları arasındaki etkileşimi inhibe ettiği düşünülmektedir.^[138]

BG'nin sistemik uygulanmasının ratlarda ve farelerde infeksiyon ve şoka karşı koruyuculuğu gösterilmiştir.^[196] Klinik çalışmalar, travma ve cerrahi hastalarında BG'nin septik komplikasyonları azalttığını ve sağkalım oranını artırdığını göstermiştir. Bu durumun, BG'lerin travma hastalarında makrofajları stimüle etmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.^[197]

BG ile insan hücrelerinin etkileşiminin detaylı analizi sonucunda, bu ikisinin bağlanmasından ve biyolojik etkilerinden kompleman reseptör tip 3^[198] ve Dectin-1 reseptörlerinin primer sorumlu olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, BG'lerin protektif etkisinde antioksidan kapasitesinin rolü olduğu ve bunların çöpçü hücre reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Buna ilaveten, soluble BG'ler monosit membranları ile klasik çöpçü hücre ligandlarının etkileşimini inhibe ederler.^[140]

Bu çalışmada kısıtlayıcı faktörler, olgu sayısının azlığı ve KN modelinin daha bariz bir şekilde yerleşmemiş olmasıdır. Ayrıca böbrek dokusunun elektron mikroskopik olarak incelenmesi, BG'lerin KN'yi önleyici mekanizması hakkında ek bilgiler verebilirdi.

Sonuç olarak, yoğun bir şekilde kullanılmaya devam edilen KM'lerin renal toksik etkilerinden kurtulunması tıp dünyasının önemli araştırma alanlarından biridir. BG'ler KM'lere bağlı nefropati gelişimini durdurabilir veya hafifletebilirler. Bu olumlu etki, nebivolol ve NAC

kullanımıyla görülene benzer veya daha fazla düzeyde olabilir. Doğal glüköz polimeri olan BG'ler, toksisite göstermemesi, nispeten ucuz olması, kolay bulunması, oral kullanılabilme kolaylığı nedenleri ile KN profilaksisinde bir seçenek olarak durmaktadır.

11. KAYNAKLAR

1. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. Crit Care Clin 2005;21(2):261-80.
2. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. AJR Am J Roentgenol 2004;183(6):1673-89.
3. Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, Godinez-Luna T, Fick GH, Laupland KB. One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. Am J Kidney Dis 2006;48(3):402-9.
4. McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. Crit Care Med 2008;36(4 Suppl):S204-11.
5. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. Jama 2006;295(23):2765-79.
6. 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.
7. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med 2003;348(6):491-9.
8. Brindis RG, Fitzgerald S, Anderson HV, Shaw RE, Weintraub WS, Williams JF. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR): building a national clinical data repository. J Am Coll Cardiol 2001;37(8):2240-5.
9. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. Am Heart J 2004;148(3):422-9.
10. Kerstein MD, Puyau FA. Value of periangiography hydration. Surgery 1984;96(5):919-22.

11. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006;100):S11-5.
12. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007;154(3):539-44.
13. Morcos SK, Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging* 2003;28(2):187-90.
14. Toprak O, Mueller C. Differing definitions of contrast-induced nephropathy. *Swiss Med Wkly* 2005;135(41-42):630.
15. 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.
16. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
17. Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005;9(2):R139-43.
18. 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.
19. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(3):687-92.
20. Bulent Gul CB, Gullulu M, Oral B, Aydinlar A, Oz O, Budak F, et al. Urinary IL-18: a marker of contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention? *Clin Biochem* 2008;41(7-8):544-7.
21. Rudnick MR, JA. T, *Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of radiocontrast media-induced acute renal failure*. 2006, UpToDate 15.1.

22. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(7):1855-62.
23. Toprak O, Cirit M. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. *Ren Fail* 2006;28(5):365-81.
24. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1274-81.
25. 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.
26. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, Gevorkian N, Gruberg L, Satler LF, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59(3):338-43.
27. 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.
28. 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.
29. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362(9384):598-603.
30. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(6):1463-71.
31. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney Int Suppl* 2006;100):S8-10.
32. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl 1(i6-11).

33. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 5(S28-33).
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997;204(2):297-312.
38. Liss P, Carlsson PO, Nygren A, Palm F, Hansell P. Et-A receptor antagonist BQ123 prevents radiocontrast media-induced renal medullary hypoxia. *Acta Radiol* 2003;44(1):111-7.
39. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57(4):1675-80.
40. Nygren A, Ulfendahl HR. Effects of high- and low-osmolar contrast media on renal plasma flow and glomerular filtration rate in euvoaemic and dehydrated rats. A comparison between ioxithalamate, iopamidol, iohexol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1989;30(4):383-9.
41. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Cmaj* 2005;172(11):1461-71.
42. Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005;97(4):473-88.
43. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68(1):14-22.
44. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282(2):R335-42.

45. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258(1 Pt 2):F115-20.
46. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343(3):180-4.
47. Briguori C, Manganeli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(2):298-303.
48. Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(4):911-8.
49. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(1):F61-70.
50. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast-medium-induced nephropathy: is there a new consensus? A review of published guidelines. *Eur Radiol* 2006;16(8):1835-40.
51. 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.
52. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):42K-58K.
53. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996;49(5):1268-75.
54. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, Basak S, Setton A, Nelson PK. High-dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996;200(1):119-22.
55. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996;132(5):1049-50.
56. Solomon R, Briguori C, Bettmann M. Selection of contrast media. *Kidney Int Suppl* 2006;100):S39-45.
57. 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.

58. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci* 2007;334(4):283-90.
59. Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):21K-26K.
60. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67(6):2089-100.
61. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1393-9.
62. Lorusso V, Taroni P, Alvino S, Spinazzi A. Pharmacokinetics and safety of iomeprol in healthy volunteers and in patients with renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Invest Radiol* 2001;36(6):309-16.
63. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992;182(3):649-55.
64. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320(3):143-9.
65. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):819-26.
66. Kamdar A, Weidmann P, Makoff DL, Massry SG. Acute renal failure following intravenous use of radiographic contrast dyes in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1977;26(7):643-9.
67. Turcot DB, Kiernan FJ, McKay RG, Grey NJ, Boden W, Perdrizet GA. Acute hyperglycemia: implications for contrast-induced nephropathy during cardiac catheterization. *Diabetes Care* 2004;27(2):620-1.
68. 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.

69. 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.
70. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15(1):18-22.
71. McCullough PA, Bakris GL, Owen WF, Jr., Klassen PS, Califf RM. Slowing the progression of diabetic nephropathy and its cardiovascular consequences. *Am Heart J* 2004;148(2):243-51.
72. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int Suppl* 2006;100):S20-4.
73. Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetovec GW, et al. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008;101(3):279-85.
74. Singhal MK, Bhaskaran S, Vidgen E, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Rate of decline of residual renal function in patients on continuous peritoneal dialysis and factors affecting it. *Perit Dial Int* 2000;20(4):429-38.
75. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000;54(1):11-4.
76. Deray G, Mouquet C, Ourhama S, Bellin MF, Jacquiaud C, Luciani J, et al. Effects on renal haemodynamics and tubular function of the contrast medium Ioxaglate in renal transplant patients. *Clin Radiol* 1995;50(7):476-8.
77. Najjar M, Hamad A, Salameh M, Agarwal A, Feinfeld DA. The risk of radiocontrast nephropathy in patients with cirrhosis. *Ren Fail* 2002;24(1):11-8.
78. Jabs K, Zeidel ML, Silva P. Prostaglandin E2 inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1989;257(3 Pt 2):F424-30.
79. Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Berkovitch M, Habot B, Yaron M, et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am J Med* 2003;115(6):462-6.

80. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331(21):1416-20.
81. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(2):403-11.
82. 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.
83. Kini AS, Mitre CA, Kamran M, Suleman J, Kim M, Duffy ME, et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol* 2002;89(8):999-1002.
84. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M, Aslan SL. [The effect of pre-procedural captopril on contrast-induced nephropathy in patients who underwent coronary angiography]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3(2):98-103.
85. Toprak O. Angiotensin converting enzyme inhibitors and contrast-induced nephropathy. *Ren Fail* 2006;28(1):99-100.
86. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23(5):460-4.
87. Oymak O. Contrast media induced irreversible acute renal failure in a patient treated with intraperitoneal cisplatin. *Clin Nephrol* 1995;44(2):135-6.
88. Thomsen HS, Dorph S, Larsen S, Horn T, Hemmingsen L, Skaarup P, et al. Chronic cisplatin nephropathy, contrast media, and creatinine. *Acad Radiol* 1996;3 Suppl 2(S444-6).
89. Abi-Aad AS, Figlin RA, Belldegrun A, deKernion JB. Metastatic renal cell cancer: interleukin-2 toxicity induced by contrast agent injection. *J Immunother* (1991) 1991;10(4):292-5.
90. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. *Am J Hematol* 2003;73(2):97-100.
91. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67(2):706-13.

92. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183(2):519-21.
93. Nyman U, Elmstahl B, Leander P, Nilsson M, Golman K, Almen T. Are gadolinium-based contrast media really safer than iodinated media for digital subtraction angiography in patients with azotemia? *Radiology* 2002;223(2):311-8; discussion 328-9.
94. Thomsen HS, Almen T, Morcos SK. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol* 2002;12(10):2600-5.
95. Thomsen HS, Morcos SK. ESUR guidelines on contrast media. *Abdom Imaging* 2006;31(2):131-40.
96. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(19):2328-34.
97. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162(3):329-36.
98. 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.
99. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):273-80.
100. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbauer I, Duda S, Risler T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;62(1):1-7.
101. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115(10):1211-7.
102. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(12):1283-8.

103. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, Thompson CM, Guidera SA. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol* 2003;15(12):699-702.
104. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Schneider H, et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis* 2008;19(6):413-9.
105. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):10-8.
106. 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.
107. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;289(5):553-8.
108. Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62(6):2202-7.
109. Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004;25(3):206-11.
110. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43(1):1-9.
111. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65(4):1366-74.
112. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):761-9.

113. Briguori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: pharmacological prophylaxis. *Kidney Int Suppl* 2006;100):S30-8.
114. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110(18):2837-42.
115. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4):674-80.
116. Duan SB, Liu FY, Luo JA, Wu HW, Liu RH, Peng YM, et al. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model. *Acta Radiol* 2000;41(5):503-7.
117. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(12):1030-6.
118. Carraro M, Mancini W, Artero M, Stacul F, Grotto M, Cova M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(3):444-8.
119. Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, Nyberg P, Skau T, Larsson R. Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol* 1996;30(1):63-8.
120. Arici M, Usalan C, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C, et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int Urol Nephrol* 2003;35(2):255-61.
121. Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of Misoprostol on Contrast-Induced Renal Dysfunction. *Am J Ther* 1995;2(11):837-842.
122. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83(2):260-3, A5.
123. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Muller C, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency

- by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1146-9.
124. Huber W, Jeschke B, Page M, Weiss W, Salmhofer H, Schweigart U, et al. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med* 2001;27(7):1200-9.
 125. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290(17):2284-91.
 126. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Castelli A, Balestrieri P, et al. N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):762-5.
 127. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA, Bove T, De Luca M, Calabro MG, et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2007;49(1):56-68.
 128. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, Wollman Y, Chernichowsky T, Iaina A. Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. *Am J Nephrol* 2003;23(2):91-5.
 129. Cirit M, Toprak O, Yesil M, Bayata S, Postaci N, Pupim L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2006;104(1):c20-7.
 130. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2008;40(3):749-55.
 131. Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S, Araki S, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, et al. Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(2):321-8.
 132. Onbasili AO, Yeniceriglu Y, Agaoglu P, Karul A, Tekten T, Akar H, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007;93(6):698-702.

133. Toprak O, Cirit M, Tanrisev M, Yazici C, Canoz O, Sipahioglu M, et al. Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):853-9.
134. Gazi S, Altun A, Erdogan O. Contrast-induced nephropathy: preventive and protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 2006;41(1):53-7.
135. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119(2):155-62.
136. Vetvicka V, Dvorak B, Vetvickova J, Richter J, Krizan J, Sima P, et al. Orally administered marine (1-->3)-beta-D-glucan Phycarine stimulates both humoral and cellular immunity. *Int J Biol Macromol* 2007;40(4):291-8.
137. Vetvicka V, Vetvickova J. An Evaluation of the Immunological Activities of Commercially Available β 1, 3-Glucans. *JANA* 2007;10(1):25-31.
138. Brown GD, Gordon S. Fungal beta-glucans and mammalian immunity. *Immunity* 2003;19(3):311-5.
139. Katsuramaki T, Suzuki T, Zhu Y, Starzl TE, Matsura S, Todo S. Beta-glucan reflects liver injury after preservation and transplantation in dogs. *J Invest Surg* 1999;12(1):39-43.
140. Sener G, Eksioglu-Demiralp E, Cetiner M, Ercan F, Yegen BC. Beta-glucan ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury via its antioxidant and immunomodulatory effects. *Eur J Pharmacol* 2006;542(1-3):170-8.
141. Vetvicka V, Yvin JC. Effects of marine beta-1,3 glucan on immune reactions. *Int Immunopharmacol* 2004;4(6):721-30.
142. Cramer DE, Allendorf DJ, Baran JT, Hansen R, Marroquin J, Li B, et al. Beta-glucan enhances complement-mediated hematopoietic recovery after bone marrow injury. *Blood* 2006;107(2):835-40.
143. Vetvicka V, Thornton BP, Ross GD. Soluble beta-glucan polysaccharide binding to the lectin site of neutrophil or natural killer cell complement receptor type 3 (CD11b/CD18) generates a primed state of the receptor capable of mediating cytotoxicity of iC3b-opsonized target cells. *J Clin Invest* 1996;98(1):50-61.
144. Soltys J, Quinn MT. Modulation of endotoxin- and enterotoxin-induced cytokine release by in vivo treatment with beta-(1,6)-branched beta-(1,3)-glucan. *Infect Immun* 1999;67(1):244-52.

145. Krizkova L, Durackova Z, Sandula J, Slamenova D, Sasinkova V, Sivonova M, et al. Fungal beta-(1-3)-D-glucan derivatives exhibit high antioxidative and antimutagenic activity in vitro. *Anticancer Res* 2003;23(3B):2751-6.
146. Bayrak O, Turgut F, Karatas OF, Cimentepe E, Bayrak R, Catal F, et al. Oral beta-glucan protects kidney against ischemia/reperfusion injury in rats. *Am J Nephrol* 2008;28(2):190-6.
147. Patchen ML, D'Alesandro MM, Brook I, Blakely WF, MacVittie TJ. Glucan: mechanisms involved in its "radioprotective" effect. *J Leukoc Biol* 1987;42(2):95-105.
148. Sener G, Toklu H, Ercan F, Erkanli G. Protective effect of beta-glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int Immunopharmacol* 2005;5(9):1387-96.
149. Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of beta-glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med* 2005;31(6):865-70.
150. Rice PJ, Adams EL, Ozment-Skelton T, Gonzalez AJ, Goldman MP, Lockhart BE, et al. Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314(3):1079-86.
151. Hong F, Yan J, Baran JT, Allendorf DJ, Hansen RD, Ostroff GR, et al. Mechanism by which orally administered beta-1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *J Immunol* 2004;173(2):797-806.
152. Nicolosi R, Bell SJ, Bistrian BR, Greenberg I, Forse RA, Blackburn GL. Plasma lipid changes after supplementation with beta-glucan fiber from yeast. *Am J Clin Nutr* 1999;70(2):208-12.
153. Delatte SJ, Evans J, Hebra A, Adamson W, Othersen HB, Tagge EP. Effectiveness of beta-glucan collagen for treatment of partial-thickness burns in children. *J Pediatr Surg* 2001;36(1):113-8.
154. Li C, Ha T, Kelley J, Gao X, Qiu Y, Kao RL, et al. Modulating Toll-like receptor mediated signaling by (1->3)-beta-D-glucan rapidly induces cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004;61(3):538-47.
155. Wang Y, Zhang L, Li Y, Hou X, Zeng F. Correlation of structure to antitumor activities of five derivatives of a beta-glucan from *Poria cocos sclerotium*. *Carbohydr Res* 2004;339(15):2567-74.

156. Slamenova D, Labaj J, Krizkova L, Kogan G, Sandula J, Bresgen N, et al. Protective effects of fungal (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan derivatives against oxidative DNA lesions in V79 hamster lung cells. *Cancer Lett* 2003;198(2):153-60.
157. Nosalova V, Cerna S, Schunack W, Grandi D, Coruzzi G. Effects of (R)alpha-methylhistamine on experimental colitis. *Inflamm Res* 2001;50 Suppl 2(S108-9).
158. Medeiros AC, Chacon DA, Sales VS, Egito ES, Brandao-Neto J, Pinheiro LA, et al. Glucan and glutamine reduce bacterial translocation in rats subjected to intestinal ischemia-reperfusion. *J Invest Surg* 2006;19(1):39-46.
159. Battle J, Ha T, Li C, Della Beffa V, Rice P, Kalbfleisch J, et al. Ligand binding to the (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan receptor stimulates NFkappaB activation, but not apoptosis in U937 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249(2):499-504.
160. Sun Y, Tang J, Gu X, Li D. Water-soluble polysaccharides from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels: Preparation, characterization and bioactivity. *Int J Biol Macromol* 2005;36(5):283-9.
161. Fullerton SA, Samadi AA, Tortorelis DG, Choudhury MS, Mallouh C, Tazaki H, et al. Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (Maitake mushroom polysaccharide). *Mol Urol* 2000;4(1):7-13.
162. Naumann E, van Rees AB, Onning G, Oste R, Wydra M, Mensink RP. Beta-glucan incorporated into a fruit drink effectively lowers serum LDL-cholesterol concentrations. *Am J Clin Nutr* 2006;83(3):601-5.
163. Yamada J, Hamuro J, Hatanaka H, Hamabata K, Kinoshita S. Alleviation of seasonal allergic symptoms with superfine beta-1,3-glucan: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1119-26.
164. Tang C, Inman MD, van Rooijen N, Yang P, Shen H, Matsumoto K, et al. Th type 1-stimulating activity of lung macrophages inhibits Th2-mediated allergic airway inflammation by an IFN-gamma-dependent mechanism. *J Immunol* 2001;166(3):1471-81.
165. Sandvik A, Wang YY, Morton HC, Aasen AO, Wang JE, Johansen FE. Oral and systemic administration of beta-glucan protects against lipopolysaccharide-induced shock and organ injury in rats. *Clin Exp Immunol* 2007;148(1):168-77.
166. Williams DL, Sherwood ER, Browder IW, McNamee RB, Jones EL, Di Luzio NR. Pre-clinical safety evaluation of soluble glucan. *Int J Immunopharmacol* 1988;10(4):405-14.

167. Kawayama T, Fujiki R, Honda J, Rikimaru T, Aizawa H. High concentration of (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan in BAL fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2003;123(4):1302-7.
168. Joles JA, Vos IH, Grone HJ, Rabelink TJ. Inducible nitric oxide synthase in renal transplantation. *Kidney Int* 2002;61(3):872-5.
169. Isobe M, Katsuramaki T, Hirata K, Kimura H, Nagayama M, Matsuno T. Beneficial effects of inducible nitric oxide synthase inhibitor on reperfusion injury in the pig liver. *Transplantation* 1999;68(6):803-13.
170. Myers SI, Wang L, Liu F, Bartula LL. Iodinated contrast induced renal vasoconstriction is due in part to the downregulation of renal cortical and medullary nitric oxide synthesis. *J Vasc Surg* 2006;44(2):383-91.
171. Blumenfeld JD, Sealey JE, Mann SJ, Bragat A, Marion R, Pecker MS, et al. Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1999;12(5):451-9.
172. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(5 Suppl 1):S401-3.
173. Mason RP, Kubant R, Jacob RF, Walter MF, Boychuk B, Malinski T. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: Role of antioxidant activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;48(1):862-9.
174. Olsson B, Johansson M, Gabrielsson J, Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34(1):77-82.
175. Lomaestro BM, Malone M. Glutathione in health and disease: pharmacotherapeutic issues. *Ann Pharmacother* 1995;29(12):1263-73.
176. Salom MG, Ramirez P, Carbonell LF, Lopez Conesa E, Cartagena J, Quesada T, et al. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on the renal failure induced by inferior vena cava occlusion. *Transplantation* 1998;65(10):1315-21.
177. Tariq M, Morais C, Sobki S, Al Sulaiman M, Al Khader A. N-acetylcysteine attenuates cyclosporin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(4):923-9.

178. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999;353(9149):294-5.
179. Conesa EL, Valero F, Nadal JC, Fenoy FJ, Lopez B, Arregui B, et al. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281(3):R730-7.
180. Levin A, Pate GE, Shalansky S, Al-Shamari A, Webb JG, Buller CE, et al. N-acetylcysteine reduces urinary albumin excretion following contrast administration: evidence of biological effect. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(9):2520-4.
181. Lowry O, Rosebrough N, Farr A, Randall R. Protein measurements with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265-275.
182. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillere-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998;161(5):2524-32.
183. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135(3):372-6.
184. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95(2):351-8.
185. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968;25(1):192-205.
186. Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Invest Radiol* 1989;24(9):697-702.
187. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992;41(4):1008-15.
188. Ueda J, Nygren A, Sjoquist M, Jacobsson E, Ulfendahl HR, Araki Y. Iodine concentrations in the rat kidney measured by X-ray microanalysis. Comparison of concentrations and viscosities in the proximal tubules and renal pelvis after intravenous injections of contrast media. *Acta Radiol* 1998;39(1):90-5.
189. Hashimoto T, Ohno N, Adachi Y, Yadomae T. Enhanced production of inducible nitric oxide synthase by beta-glucans in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997;19(2):131-5.

190. Topsakal C, Erol FS, Ozveren MF, Yilmaz N, Ilhan N. Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurg Rev* 2002;25(4):258-66.
191. Babiak RM, Campello AP, Carnieri EG, Oliveira MB. Methotrexate: pentose cycle and oxidative stress. *Cell Biochem Funct* 1998;16(4):283-93.
192. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994;94(3):1069-75.
193. Attia DM, Ni ZN, Boer P, Attia MA, Goldschmeding R, Koomans HA, et al. Proteinuria is preceded by decreased nitric oxide synthesis and prevented by a NO donor in cholesterol-fed rats. *Kidney Int* 2002;61(5):1776-87.
194. Wakshull E, Brunke-Reese D, Lindermuth J, Fisette L, Nathans RS, Crowley JJ, et al. PGG-glucan, a soluble beta-(1,3)-glucan, enhances the oxidative burst response, microbicidal activity, and activates an NF-kappa B-like factor in human PMN: evidence for a glycosphingolipid beta-(1,3)-glucan receptor. *Immunopharmacology* 1999;41(2):89-107.
195. Williams DL, Ha T, Li C, Kalbfleisch JH, Laffan JJ, Ferguson DA. Inhibiting early activation of tissue nuclear factor-kappa B and nuclear factor interleukin 6 with (1-->3)-beta-D-glucan increases long-term survival in polymicrobial sepsis. *Surgery* 1999;126(1):54-65.
196. Engstad CS, Engstad RE, Olsen JO, Osterud B. The effect of soluble beta-1,3-glucan and lipopolysaccharide on cytokine production and coagulation activation in whole blood. *Int Immunopharmacol* 2002;2(11):1585-97.
197. Browder W, Williams D, Pretus H, Olivero G, Enrichens F, Mao P, et al. Beneficial effect of enhanced macrophage function in the trauma patient. *Ann Surg* 1990;211(5):605-13.
198. Ross GD. Role of the lectin domain of Mac-1/CR3 (CD11b/CD18) in regulating intercellular adhesion. *Immunol Res* 2002;25(3):219-27.

12. ÖZET

B-Glukan'ın Ratlarda Kontrast Nefropatiyi Önleyici Etkisinin Nebivolol ve N-Asetilsistein İle Karşılaştırılması

Kontrast nefropati (KN) gelişiminde, renal meduller hipoksi ve oksidatif stress patogeneze önerilen önemli mekanizmalardandır. Antioksidan ve immünomodülatör etkili β -glukanın (BG), renal iskemi-reperfüzyon hasarını önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada, BG'nin KN'yi önlemede yararlı olup olmadığının araştırılması ve bunun N-asetilsistein (NAC) ve nebivolol ile karşılaştırılması amaçlandı.

Otuz altı adet Wistar-albino dişi rat, rastgele 6 gruba ayrıldı (her grupta n=6): Kontrol grubu, KM verilen grup (KM), BG verilen grup (BG), BG ve KM verilen grup (BG+KM), nebivolol ve KM verilen grup (Nb+KM), NAC ve KM verilen grup (NAC+KM). Kontrol ve KM dışındaki gruplara, 5 gün süreyle belirtilen dozlarda ilgili ilaçları günde bir kere ve oral olarak verildi: BG 50 mg/kg, nebivolol 2 mg/kg, NAC 10 mg/100g. Bütün ratlar 2 gün susuz bırakıldıktan sonra, kontrol ve BG dışındaki gruplara yüksek ozmolal KM diatrizoate (6 ml/kg) İV uygulandı. Böbrek fonksiyon parametreleri, inflamatuvar belirteçler, serum ve böbrekte dokusunda oksidatif stress belirteçleri ölçüldü. Böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi yapıldı.

Sadece KM grubunda, serum kreatinin ve kan üre azotu değerlerinde anlamlı yükselme bulundu ($p<0.05$). BG ve nebivolol verilen gruplarda serum kreatinin mutlak değişim değerleri, KM grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Kreatinin klirensindeki azalma, sadece KM ve NAC+KM gruplarında anlamlı düzeydeydi ($p<0.05$). Kreatinin klirensi mutlak değişim değeri bakımından gruplar arasında fark saptanmadı. BG alanlarda serumda ileri protein

oksidasyon ürünü ve malondialdehit düzeyleri, KM grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). Mikroalbüminüri mutlak değişim düzeyi ve inflamatuvar parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu. KM grubundaki histopatolojik değişiklikler diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha ileri düzeydeydi ($p<0.05$). BG+KM, Nb+KM ve NAC+KM gruplarındaki histopatolojik değişiklikler ise benzerdi.

Sonuç olarak, BG'ler KN gelişimini durdurabilir veya hafifletebilirler. Bu olumlu etki, biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerle değerlendirildiğinde, nebivolol ve NAC kullanımıyla görülene benzer veya daha fazla düzeydedir.

Anahtar kelimeler: Beta glukan, kontrast nefropati, N-asetilsistein, nebivolol

13. ABSTRACT

Protective effect of β -Glucan on contrast induced-nephropathy in rats and comparison of its effect with nebivolol and N-acetylcystein

One of the important mechanisms of the contrast-induced nephropathy (CIN) is the occurring hypoxia in renal medulla and oxidative stress. It was shown that β -glucan (BG), which has antioxidant and immunomodulatory effects, attenuated the renal ischemia-reperfusion injury. We aimed to investigate whether BG might have a preventive role against the development of CIN and comparison of its effect with nebivolol and N-acetylcystein (NAC).

Thirty-six Wistar-albino female rats were randomly divided into six groups (n=6 each): control, contrast media (CM), BG, BG+CM, Nebivolol+CM, NAC+CM. Exception of control and CM groups, the others were given their drugs once daily orally for 5 days. CIN was induced by administration of intravenous high-osmolal contrast media diatrizoate (6 ml/kg) after 48 h of dehydration. Kidney function parameters, inflammatory parameters, serum and renal tissue oxidative stress markers were measured. Kidney were excised for histopathological evaluation.

Increases of serum creatinine and blood urea nitrogen levels in CM group only were significantly high ($p<0.05$). Absolute changes of serum creatinine levels in BG, BG+CM and Nebivolol+CM were significantly lower than those in CM ($p<0.05$). No significant decreases of creatinine clearance in all groups, except in CM and NAC+CM, were found. Regard to the absolute change of the creatinine clearance, differences between all groups were not significant. Serum levels of advanced oxidation protein product and malondialdehyd in BG compared to CM were significantly less ($p<0.05$). Histopathological lesions in CM were more advanced ($p<0.05$).

No significant differences between BC+CM, Nebivolol+CM and NAC+CM groups were found with regard to histopathologic findings.

In conclusion, the study suggest that BG protects or ameliorates against CIN. Its beneficial effect may be similar to or more than those in nebivolol or NAC.

Anahtar kelimeler: Beta glucan, contrast nephropathy, N-acetylcistein, nebivolol