

TC
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

ADRENOMEDÜLLİNİN
RATLARDA KONTRAST NEFROPATİ HASARINI
ÖNLEYİCİ ETKİSİ

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Salih İNAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Galip GÜZ

ANKARA
EYLÜL 2012

TC
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

ADRENOMEDÜLLİNİN
RATLARDA KONTRAST NEFROPATİ HASARINI
ÖNLEYİCİ ETKİSİ

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm Dr Salih İNAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Galip GÜZ

ANKARA
EYLÜL 2012

TEŞEKKÜR

Nefroloji yan dal uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve birikiminden faydalandığım

Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay Arınsoy'a,

Tez danışmanım Prof. Dr. Galip Güz'e,

Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Şükrü Sindel, Prof. Dr. Musa Bali,

Prof. Dr. Yasemin Erten, Prof. Dr. Ülver Boztepe Derici ve Prof. Dr. Kadriye Altok'a,

Tezimin tamamlanması sürecindeki değerli katkıları için

Prof. Dr. Eser Öz Oyar ve Doç. Dr. İpek Işık Gönül'e,

çalışma arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan sevgili eşime

teşekkür ederim...

Dr. Salih İNAL

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar	3
Şekiller	6
Tablolar	7
Resimler	8
1. GİRİŞ ve AMAÇ	9
2. KONTRAST NEFROPATİ	
2.1. Tanım	11
2.2. İnsidans	12
2.3. Kontrast Nefropati Patofizyolojisi	14
2.4. Kontrast Madde Özellikleri	18
2.5. Kontrast Nefropati Risk Belirteçleri	20
2.6. Kontrast Nefropatinin Önlenmesi	28
3.ADRENOMEDÜLLİN	
3.1. Adrenomedüllinin Yapısı ve Özellikleri	38
3.2. Adrenomedüllinin Metabolizması ve Etkileri	41
3.3. Adrenomedüllin ve Böbrek	46
4. GEREÇ VE YÖNTEM	
4.1. Hayvanlar	48
4.2. Çalışma Planı	48
4.3. Biyokimyasal İncelemeler ve Renal Fonksiyonlar	51
4.4. Böbreğin Histopatolojik İncelemesi	52
4.5. İstatistiksel Analiz	53

5. BULGULAR	
5.1. Böbrek Fonksiyon Testleri	54
5.2. İnflamatuvar Parametreler	61
5.3. Histopatolojik Bulgular	65
6. TARTIŞMA	71
7. KAYNAKLAR	78
8. ÖZET	101
9. ABSTRACT	103

KISALTMALAR

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADM	Adrenomedüllin
AMBP-1	Adrenomedüllin Bağlayıcı Protein - 1
ANP	Atriyal Natriüretik Peptit
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BUN	Kan Üre Azotu
c-AMP	Siklik Adenozin Monofosfat
Cr	Kreatinin
CGRP	Kalsitonin Geni İlişkili Peptid
Cr Cl	Kreatinin Klirensi
DM	Diabetes Mellitus
DOKM	Düşük Ozmolaliteli 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 Beta
IL -6	İnterlökin – 6
IL -18	İnterlökin – 18
İOKM	İzo-Osmolal Kontrast Madde
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KN	Kontrast Nefropati
MDA	Malondialdehit
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NAC	N-Asetilsistein
NaCl	Sodyum Klorür
NaHCO ₃	Sodyum Bikarbonat
NO ⁻	Nitrik Oksit
O ₂ ⁻	Süperoksit
OH ⁻	Hidroksil Radikali

PKG	Perkütan Koroner Girişim
SF	Serum Fizyolojik
SOR	Serbest Oksijen Radikali
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
YOKM	Yüksek Osmolaliteli Kontrast Madde

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kontrast madde viskozitesinin böbreğe hasar mekanizmaları

Şekil 2. İnsan adrenomedüllin molekülünün yapısı

Şekil 3. Çalışma planı

Şekil 4. Bazal ve 6.gün serum Cr düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması

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

Şekil 6. Bazal ve 6.gün serum Cr klirensi düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması

Şekil 7. Bazal ve 6. gün serum Cr klirensi düzeyleri arası mutlak değişim (Δ Cr Klirensi) açısından grupların karşılaştırılması

Şekil 8. Bazal ve 6. gün idrar miktarları arası mutlak değişim (Δ İdrar miktarı) açısından grupların karşılaştırılması

Şekil 9. Serum TNF alfa düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması

Şekil 10. Serum IL-6 düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması

Şekil 11. Serum IL-1 beta düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması

Şekil 12. Serum IL-18 düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması

TABLÖLAR

Tablo 1. Kontrast maddelerin özellikleri

Tablo 2. Kontrast nefropati risk belirteçleri

Tablo3. Yeni ve tartışmalı risk belirteçleri

Tablo 4. Kontrast nefropati risk skorlaması

Tablo 5. Adrenomedüllinin gösterildiği başlıca doku ve organlar

Tablo 6. Grupların 1. ve 6. günlerdeki vücut ağırlığı, idrar miktarı ile kan ve idrar değerleri

Tablo 7. Başlangıç ve 6. gündeki vücut ağırlıkları, kan ve idrar değerleri arası mutlak farklar ve 6. gün sistatin C değerlerinin karşılaştırması

Tablo 8. İnflamatuvar parametrelere ilişkin değerlerin gruplar arası karşılaştırılması (6.gün)

Tablo 9. Grupların tübüler ve medüller sistemdeki hasarlanma skorları açısından karşılaştırılması

Tablo 10. Grupların tübüler zedelenme ve medüller konjesyon skorları

RESİMLER

Resim 1a: Tübüler zedelenme, Evre 0 (HE x200)

Resim 1b: Tübüler zedelenme, Evre 0 (HE x400)

Resim 2a: Tübüler zedelenme, Evre 1 (HE x200)

Resim 2b: Tübüler zedelenme, Evre 1 (HE x400)

Resim 3a: Tübüler zedelenme, Evre 2 (HE x200)

Resim 3b: Tübüler zedelenme, Evre 2 (HE x400)

Resim 4: Medüller konjesyon, Evre 0 (HE x100)

Resim 5: Medüller konjesyon, Evre 1 (HE x100)

Resim6: Medüller konjesyon, Evre 2 (HE x100)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kontrast nefropati (KN), iyotlu kontrast madde verilmesinden sonra oluşan kompleks bir akut böbrek yetmezliği (ABY) sendromudur ve hastane kaynaklı ABY olgularının önemli bir kısmından sorumludur (1, 2). Kontrast madde (KM) uygulaması sonrası KN tablosuna normal böbrek fonksiyonlu olgularda daha nadir olarak rastlanırken, altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu olan olgularda sıklıkla KN gelişebilmektedir (1). Hastanede yatan ve özellikle yoğun bakımda tedavi gören birçok hastada, aynı zamanda böbrek fonksiyon bozukluğu da olduğundan, bu grup hastalar KN gelişimi açısından en yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (3).

Görüntüleme yöntemlerinin ve girişimsel radyolojik incelemelerin giderek arttığı son yıllarda, bu iyatrojenik komplikasyon prognozu kötüleştirdiği ve hastane maliyetlerini artırdığı için, başta kardiyolog, radyolog ve yoğun bakım doktorları olmak üzere tüm klinisyenler için endişe kaynağı olmaktadır (4). KN insidansının azaltılması ile hastaların morbiditesinde, mortalitesinde, hastanede kalış sürelerinde ve tedavi maliyetlerinde azalma sağlanabilir. KN'yi önlemede, herkes tarafından etkinliği kabul edilen ekstraselüler volüm genişletilmesi, yani iv hidrasyon dışında, etkili bir protokol henüz bulunmamaktadır (5).

Adrenomedullin (ADM) ilk kez 1993 yılında insan feokromositoma dokusundan izole edilen, yapısal olarak kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) ile benzerlik gösteren, 52 aminoasitten oluşan vazodilatatör özellikte bir peptiddir (6). Sadece normal adrenal medüllada değil, aynı zamanda akciğerler, böbrekler, kalp ve damarların endotel hücreleri ve düz kas hücrelerince de üretilmektedir (7).

İnsanlarda hem idrarda hem de plazmada bulunmakla birlikte, idrar ADM düzeyi belirgin olarak plazma ADM düzeyinden fazla olup, bu durum ADM üretiminde böbreklerin önemli rolü olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (8). Vazodilatatör etkisinin yanında, glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nı artırıp, distal tübüler sodyum geri emilimini azaltarak, natriüretik - diüretik etkilerinin olduğu ve renal regülasyonda önemli rol oynayan böbrek koruyucu bir peptid olduğu gösterilmiştir (9). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, rat iskemi reperfüzyon modelinde ADM'nin böbrek koruyucu etkisinin olduğu, biyokimyasal ve histopatolojik olarak gösterilmiştir (10).

Bu çalışmada, sözü edilen olumlu etkileri dikkate alınarak, ratlarda ADM'nin, KN'yi önlemede de yararlı olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmaktadır.

2. KONTRAST NEFROPATİ

2.1. Tanım

Literatürde, KN tanımlaması için farklı sınır değerler kullanılmıştır. The Iohexol Cooperative Study’de, intravenöz KM verilmesinden 48-72 saat sonra serum kreatinin (Cr) düzeyinin ≥ 1.0 mg/dl veya $\geq 25\%$ artması KN olarak kabul edilirken (11), The Nephric Trial’da 0.5 mg/dl ve 1.0 mg/dl şeklinde iki ayrı sınır değeri alınmıştır (12). The American College of Cardiology - National Cardiovascular Data Registry tanımlamasında ise serum Cr düzeyinin bazal değerinin iki katına çıkması veya diyaliz ihtiyacı olması KN olarak kabul edilmiştir (13).

KN değerlendirmesinde, GFH azalmasını (14) dikkate alan araştırmalar olmakla birlikte, klinik çalışmalarda en sık kullanılan tanımlama; farklı bir neden olmaksızın, KM verilmesinden 48 saat sonra serum Cr düzeyinin ≥ 0.5 mg/dl (≥ 44.2 $\mu\text{mol/L}$) veya bazal değeri $\geq 25\%$ artması şeklindedir (15). Bu değerler, Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği’nin (The European Society of Urogenital Radiology) tanımlamasında da kabul edilmiş, ancak işlemten 3 gün sonra ölçülmesi önerilmiştir (16). Tanı için sadece serum Cr düzeyindeki mutlak değeri artışı kriter alındığında KN insidansı daha düşük çıkmaktadır (17). Ancak serum Cr düzeyindeki küçük artışlara dayalı olarak yapılan tanımlamaların, KN’nin kısa ve uzun dönemde görülen olumsuz etkilerinin izlenmesi açısından daha duyarlı olacağı düşünülmektedir (18).

Akut Böbrek Hasarı Çalışma Grubu’nun (The Acute Kidney Injury Network) tanımlamasında ise günlük diürez miktarına bakılmaksızın serum Cr

düzeyindeki ≥ 0.3 mg/dl'lik ($\geq 26.4\mu\text{mol/L}$) artış ABY olarak kabul edilmektedir (19). Sistatin C, rutin klinik kullanıma girmemekle birlikte, hafif ABY durumlarında bile erken yükselebilen, Cr'ye göre daha duyarlı bir belirteçtir (20). Fakat yaş, cinsiyet, obezite, sigara kullanımı, tiroid disfonksiyonu ve mikroinflamasyon gibi faktörlerden etkilenmesi, onu ideal bir belirteç olmaktan çıkarmaktadır (21).

Yapılan bir çalışmada, KN değerlendirmesinde sistatin C düzeyindeki değişimlerin, serum Cr düzeyindeki değişimlerle paralellik gösterdiği ortaya konulmuştur (22). Böbrek hasarının erken belirteci olarak IL-18'in başarı ile kullanıldığı klinik çalışmalar olmakla birlikte (23, 24), bir çalışmada tübüler patolojinin erken bir belirteci olarak idrarda IL-18 bakılmasının KN erken tanısında yararı araştırılmış, ancak KN'si olan grupta anlamlı artış saptanamamıştır (25).

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 işlemin türüne bağlı olarak değişmekte olup, literatürde çok farklı rakamlar bildirilmekte ve % 90'ında altta yatan bir böbrek yetmezliği olduğu kaydedilmektedir (26, 27). Serum Cr düzeyi KN araştırmalarında genellikle standart bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Serum Cr düzeyinde gözlenen minör değişimlere KM uygulaması sonrası klinik pratikte sıkça rastlanmakla birlikte, bu durumun genellikle klinik bir anlamı yoktur. KM

maruziyetinden 24 - 48 saat sonra serum Cr düzeyi yükselmeye başlar, 3-5 gün sonra pik yapar ve 2 hafta içinde normale döner. Bununla birlikte, serum sistatin C düzeyi serum Cr düzeyinden 1 - 2 gün daha önce artmaya başlar ve böbrek yetmezliğinin tanısını daha erken koydurur (28). Ayrıca, sistatin C düzeylerinin, inülin ve iohexol gibi standart klirens ölçüm yöntemleri ile daha fazla korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (28).

Herhangi bir KN risk belirteci olmayan genel popülasyonda KN insidansı % 0.6 ile % 2.3 düzeylerinde bildirilmekle birlikte, yüksek riskli hastalarda ise bu oran % 90'lara kadar yükselebilmektedir (16, 29). Son zamanlarda KN duyarlılığındaki artışa paralel olarak, daha az nefrotoksik olan KM'lerin kullanımı konusunda özen gösterilmektedir. Ayrıca KN riskini azaltmaya yönelik daha fazla çaba harcanmakta olup, bu nedenlerle KN insidansı giderek azalmaktadır. Hafif böbrek yetmezlikli poliklinik hastalarında bilgisayarlı tomografi sonrası KN gelişme sıklığı % 6.5 olarak rapor edilmiştir (30). Hipotansiyon ve cerrahiye bağlı ABY'den sonra üçüncü en sık hastane kaynaklı böbrek yetmezliği nedeni KN'dir ve hastane kaynaklı tüm ABY olgularının % 11'inden sorumludur (2). Perkütan koroner girişim (PKG) nedeniyle KM uygulanan 7586 kişinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, % 3.3'ünde KN geliştiği, KN saptananların hastane ölüm oranlarının ise % 22 olduğu rapor edilmiştir (31). KN gelişip sağ kalan hastalar içinde birinci yıl ve beşinci yıldaki mortalite oranları ise sırasıyla % 12.1 ve % 44.6 olarak bulunmuştur (31).

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

komplikasyonlar gibi advers olay sıklığında artış ile de ilişkili bulunmuştur (32, 33). KN gelişmesi hem hastanede yatış süresini artırmaktadır, hem de hasta başına düşen sağlık harcamalarının yükselmesine yol açmaktadır (34). KN gelişen hastalardan diyalize gereksinim duyulanlar tüm olguların ancak % 1'i olarak bildirilmekle birlikte (35), diyaliz ihtiyacı gelişmesinin hasta prognozunu önemli derecede kötüleştirdiği ve bu grup hastalarda iki yıllık sağ kalım oranının % 19'lar düzeyinde olduğu kaydedilmektedir (18). Bir başka yayında, KN nedeniyle diyaliz tedavisi gereken hastaların neredeyse üçte birinin taburcu olamadan hastanede öldüğü bildirilmektedir (36).

2.3. Kontrast Nefropati Patofizyolojisi

Kontrast nefropati patofizyolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Öne sürülen mekanizmalardan bazıları; renal arter vazokonstriksiyonuna bağlı renal kan akımının azalması sonucu oluşan medüller hipoksi, KM'nin apoptozis ve oksidatif stres yoluyla yaptığı doğrudan tübüler toksisite, endotel disfonksiyonu ve renal mikrosirkülasyondaki değişikliklerdir (37-40). İyotlu KM'ler suda eridiği için, filtrasyon bariyerinden geçip, glomerüllerin üriner aralığında, renal tübüllerde toplanır ve renal tübüler hücrelere direk sitotoksik etki yapar (4).

Yüksek bazal serum Cr düzeyi, düşük GFH veya kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığı, KN gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (2, 31, 40). GFH < 60 ml/dk/1.73m² olması (kabaca buna eşdeğer serum Cr düzeyi yaşlı erkekler için ≥ 1.3 mg/dl [≥ 114.9 µmol/L], yaşlı kadınlar için ≥ 1.0 mg/dl [≥ 88.4 µmol/L]) KN

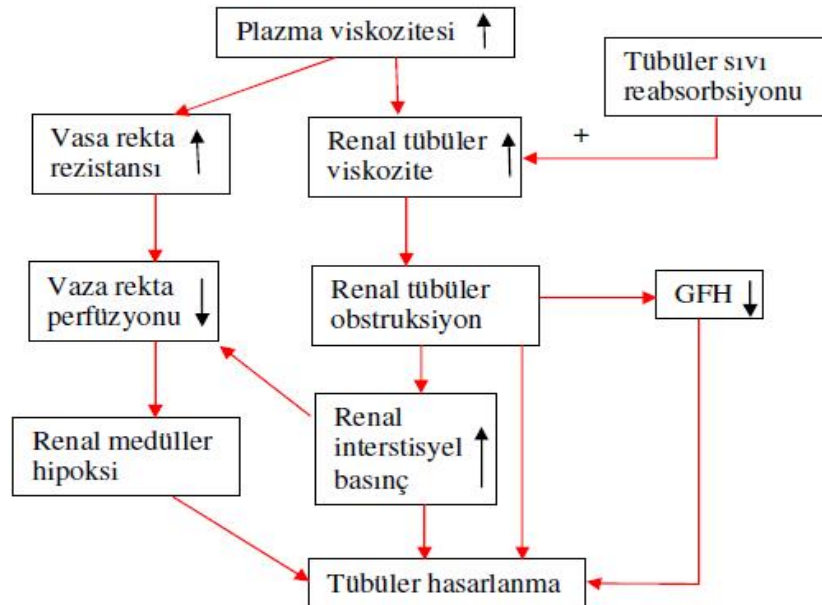
riskini artırmaktadır. Bu kritik renal fonksiyon düzeyi, nefron kaybının önemli miktarda olduğu ve rezidüel renal fonksiyonların zararlı etkilere daha duyarlı olduğu seviyeyi göstermektedir. Renal tübüler hücrelerdeki sitotoksisitenin derecesi KM maruziyetinin ağırlığı ile doğrudan ilişkilidir (41). Bu yüzden, işlem öncesinde, işlem esnasında ve sonrasında idrar akımının artırılması büyük önem arz etmektedir. Dış medullaya yönelik renal kan akımının devamlı azalması medüller hipoksiye, iskemik hasara ve renal tübüler hücre ölümüne yol açmaktadır. Bu iki mekanizmanın yanında, oksidatif stres ve inflamasyonun da olumsuz etkileri bilinmektedir. Anjiyografi laboratuvarında, işlem sırasında gelişebilecek devamlı hipotansiyon, kateter değişimi veya intraaortik balon uygulaması sırasındaki ateroembolik materyalin dolaşıma geçmesi ya da kanama komplikasyonları böbrekte oluşan hasarı artırabilir (41).

Kontrast maddelerin tübüler epitel hücrelerinde nekroz yapıcı etkisi özellikle henle kulpunun çıkan kolu ince kısmında daha belirgindir (38). KM'ler renal kortikal kan akımında şant oluşturarak, iskemik hasara oldukça duyarlı olduğu bilinen medüller bölgede hipoksiye neden olurlar (38). Aynı zamanda, renal vazokonstriktör aktiviteyi artıran ve vazodilatatör aktiviteyi azaltan birçok medyatörü etkileyerek KN gelişmesine katkıda bulunurlar (37, 38). Daha önce de değinildiği gibi özellikle, intakt nefron sayısı az olan hastalar KM toksisitesinden daha fazla etkilenmektedirler. Başlangıçta renal kan akımında kısa süreli bir artış görülmekle birlikte, daha sonra birkaç saat süreyle renal kan akımında % 50'ye varan ölçüde azalma kaydedilmektedir (41). KM'nin yol açtığı vazokonstriksiyonda, atriyal natriüretik peptit (ANP), adenoazin, endotelin (ET),

vazopressin, noradrenalin ve anjiotensin gibi bazı vazoaktif maddelerin rol aldığı düşünülmektedir (42).

Endotelin molekülünün etkisi, aktive ettiği ET reseptör alt tipine göre değişiklik göstermektedir. ET-A reseptörü esas olarak vazokonstriktör etki yaparken, ET-B reseptörü vazodilatatör etki göstermektedir (43). ET-A selektif blokerlerinin kullanıldığı rat çalışmasında, KM'nin yol açtığı renal dış medüller hipoksik etkinin düzeldiği bildirilmektedir (43). ET-A ve ET-B kombine blokeri olan bosentan tedavisi alan insanlarda, KN insidansının plasebo grubuna göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür (44). KM'lerin kan viskozitesini artırıp eritrosit agregasyonuna yol açtığı ve renal kan akımını yavaşlatmak yoluyla oksijen sunumunun azalmasına sebep olabileceği de ileri sürülmektedir (45). KM viskozitesinin böbreğe hasar mekanizmaları şekil-1'de özetlenmektedir.

Şekil 1. Kontrast madde viskozitesinin böbreğe hasar mekanizmaları (37)



Süperoksit (O_2^-) ve diğer serbest oksijen radikallerinin (SOR) de, KN oluşumuna katkı yaptığı düşünülmektedir (37). Deneysel modellerde, KM'lerin antioksidan enzim aktivitesini azalttığı, SOR'lar vasıtasıyla doğrudan sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur (46, 47). SOR'lar, endojen olarak üretilmektedirler ve oksidatif stres durumlarında düzeyleri artmaktadır. En sık bulunan oksijen radikali O_2^- , hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikalidir (OH^-) (48). Postiskemik oksidatif stres sonucu oluşan SOR'lar doğrudan endotel hücreleri üzerine etki yaparak ABY'ye yol açabilmektedir. O_2^- ve OH^- radikali H_2O_2 'den daha aktiftir. O_2^- hızlıca ortamdaki 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 düşünülmektedir (44). Böylece endotelial ve epitelyal yapılar için gerekli olan parsiyel O_2 basıncı azalır. SOR'lar ekstrasellüler sinyal molekülleri olduğu için, KN gelişmesinde önemli olduğu düşünülen çeşitli vazokonstriktörlerin (anjiyotensin II, tromboksan A2, ET-1, adenosin ve norepinefrin gibi) etkilerinde rol oynayabilir (44).

Bazı deneysel modellerde, allopurinol ile SOR üretiminin azaltılması veya O_2^- dismutaz ile miktarlarının azaltılması ile KM'nin GFH'yi azaltıcı etkisi hafifletilmiştir (49). Bu noktadan yola çıkılarak yapılan klinik çalışmalarda, SOR'ların azaltılması ile KM'nin nefropati yapıcı etkisi hafifletilmeye çalışılmıştır (50, 51). Bir çalışmada, antioksidan olarak N-asetil sistein (NAC) veya askorbik asit kullanılmasıyla, KM ilişkili apoptozisin önemli ölçüde önlenemediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, NAC'nin antioksidan etkisinin askorbik asitten daha fazla olduğu kaydedilmekte ancak, sodyum bikarbonat

uygulamasının KM ilişkili apoptozisi azaltmada etkili bulunmadığı kaydedilmektedir (40).

2.4. Kontrast Madde Özellikleri

Yüksek ozmolaliteli kontrast maddelerin (YOKM) renal hemodinamik değişikliklere daha fazla yol açtığı ve renal epitel hücrelerine doğrudan sitotoksik etki yaptığı bilinmektedir (39). Hiperozmolalitenin bu etkilerinin, tübüloglomerüler feedback aktivasyonu ile solüt diürezisi yapması veya tübüler hidrostatik basıncı artırması yoluyla gelişebileceği öne sürülmektedir. Bu yolla intrarenal mikrosirkülasyon kompresyona uğramakta ve GFH azalmaktadır (39). Ayrıca YOKM'ye maruz kalan hücrelerde DNA fragmentasyonu ortaya çıkmaktadır (39, 47). Altta yatan renal hasarı olan hastalarda, yüksek dozlarda YOKM kullanımının KN riskini çok daha fazla artıracak olduğu aşıkardır (52).

Bazı çalışmalarda, izoozmolal kontrast madde (İOKM)'nin, düşük ozmolaliteli kontrast madde (DOKM)'ye göre daha az nefrotoksisiteye yol açtığı rapor edilmiş olmakla birlikte (12, 53), diğer çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir (54, 55). Ozmolalitenin kan akımı üzerindeki etkisi belirgin değildir ancak KM'nin viskozite özelliğinin kan akımı üzerindeki etkisi yukarıdaki şemada da tarif edildiği gibi (Şekil-1) kesin olarak gösterilmiştir (37). 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'ya kadar yükselir. Böylelikle, renal medüller akım ve GFH azalır. Bazı araştırmacılar, yüksek riskli

hastalarda iyonik olmayan DOKM'lerin kullanılmasını önerirken (15), Kontrast Nefropati Konsensus Çalışma Paneli, bu hasta grubu için, iyonik olmayan İOKM kullanılmasının en düşük risk taşıdığını belirtmektedir (56). Tablo-1'de KM'lerin temel özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Kontrast maddelerin özellikleri (56)

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

Kontrast maddelerin reolojik (akışkanlık) özellikleri de KN gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. YOKM'ler eritrosit fleksibilitesini azaltmaktadırlar. Sertleşen eritrositlerin tübül kapillerlerinden ilerlemesi zorlaşmakta ve sonuç olarak da akım yavaşlayıp bir noktada kesilmektedir (57). Kontrast madde volümü ise KN gelişimi için tanımlanmış modifiye edilebilir risk faktörlerindendir (15). KM miktarı ile KN arasında korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (18, 58). Hastaya ek olarak verilen her 100 ml'lik KM, KN olasılığını %30

oranında artırmaktadır (59). Ancak KBH'sı olan hastalarda düşük dozlarda (<100 ml) KM kullanılsa bile kalıcı böbrek yetmezliği ve diyaliz ihtiyacı görülebileceği her zaman akılda tutulmalıdır (60).

Mümkün olan en düşük dozda KM kullanılması ve yakın zaman dilimi içinde tekrarlanan dozlardan kaçınılması en önemli KN önleme stratejilerindendir. Bir çalışmada, 100 ml'den daha az KM uygulanan hastalarda, diyaliz gerektiren KN gelişmediği bulunmuştur (18). Ayrıca bu çalışmada, uygulanan KM miktarının KN oluşumunda bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır (18). Verilecek KM dozunun belirlenmesi ile ilgili olarak bazı önerilerde bulunulmuştur. Cigarro'nun önerdiği maksimum KM dozu; $[5 \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{serum Cr}]$ formülünden elde edilen miktardır (61). Bir başka çalışmada, KN gelişme riskini artıran sınır KM miktarının 140 ml olduğu belirtilmektedir (51).

2.5. Kontrast Nefropati Risk Belirteçleri

Kontrast nefropati risk göstergelerinin birçoğu değiştirilemez hasta özellikleri olduğu ve KN gelişiminde doğrudan nedensel rolü olmadığı için “risk faktörü” terimi yerine “risk belirteci” teriminin kullanılması önerilmektedir (62). KN gelişme olasılığını en aza indirmede en etkili strateji hasta değerlendirmesinin dikkatli bir şekilde yapılmasıdır. Sonraki aşama, farklı profilaktik tedavilerin kullanılması olabilir. KN tablosunun oluşması, hastada önceden var olan risk belirteçlerinin sayısı ile doğrudan ilişkilidir (41, 63). KN risk belirteçleri Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Kontrast nefropati risk belirteçleri (15)

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

Tablo 3. Yeni ve tartışmalı risk belirteçleri (63)

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

KM verilen hangi hastada KN önleyici tedavi uygulanacağına ve klinik takibinin yapılacağına karar vermek için, o hastaya özgü KN olasılığını öngörmek büyük önem arz etmektedir (41). KN gelişimi açısından özellikle yüksek riskli olan ve klinik pratikte sıkça rastlanan komorbid durumlar arasında; KBH, diabetik nefropati, kararsız hemodinamik durum, efektif dolaşım volümünün yetersizliği, kalp hastalıkları, siroz, anemi ve eş zamanlı nefrotoksik ilaç veya diüretik kullanımı sayılabilir (15).

a) Kronik böbrek hastalığı

Böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde KN nadiren gelişmekte olup, bazal serum Cr değeri ne kadar yüksek ise KN riski de o ölçüde artmaktadır. Sadece bazal serum Cr değeri KN riskinin belirlenmesi açısından yeterince güvenilir değildir. Yaş, kas yapısı ve cinsiyet bu değeri etkileyebildiğinden, kreatinin klirensinin (CrCl) de ölçülmesi gerekmektedir (15). CrCl'nin 24 saatlik idrar toplanması yöntemi ile ölçülmesi pratik olmadığından, Cockcroft-Gault veya Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formüllerinden hesaplanması yeterlidir (64, 65). 2005 yılında düzenlenen KN Konsensüs Çalışma Paneli, böbrek fonksiyonlarının ve KN riskinin en iyi şekilde belirlenmesi için MDRD formülü ile GFH hesaplanmasını önermektedir (64). GFH'nin $< 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olması major risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (2, 15, 66). İyotlu KM'ler esas olarak glomerüler filtrasyon yoluyla atılırlar. Ancak KBH'da, GFH azalır, vazodilatatör cevap bozulur ve böylelikle KM klirensi azalır. Normal GFH'li kişilerde iyotlu KM'nin yarı ömrü 40-120 dakika iken, ciddi renal yetmezliği

olanlarda yarı ömrü 16-84 saate kadar uzayabilmektedir (67). KN Konsensus Çalışma Paneli raporuna göre, serum Cr düzeyi erkeklerde ≥ 1.3 mg/dl ve kadınlarda ≥ 1.0 mg/dl olduğunda KN riskinin yükseldiği belirtilmektedir (64). Bir başka ifade ile bazal serum Cr düzeyi arttıkça ve GFH azaldıkça KN görülme sıklığı da o ölçüde artmaktadır (31, 68). Yapılan bir çalışmada, GFH 50 ml/dk'dan 10 ml/dk'ya inince, diyaliz gerektiren KN sıklığının da % 0.04'den % 48'e yükseldiği bulunmuştur. Eğer böbrek hastalığının altta yatan nedeni diabetes mellitus (DM) ise KN riski daha da artmaktadır (18).

b) Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati, KN için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmış olup, diyabetik nefropatili KBH hastaları, KN açısından en önemli risk grubunu oluşturmaktadırlar (2, 29, 38). Endotel fonksiyonunun bozulması, endotelin-1 ve anjiotensin-1 düzeylerinin artması ve NO bağımlı renal vazodilatasyonun bozulması DM ve KBH'nın önemli bulgularıdır. Ayrıca, SOR ve oksidatif stres, DM ve KBH'da görüldüğü gibi, KN'nin de bulgularındandır (38). Diğer yandan, KBH'sı olan diyabetiklerde hipertansiyon (HT), metabolik sendrom ve çoklu damar koroner tutulum olasılığı yüksek olup bunların herbirinin KN riskini ayrı ayrı artırdığı da bilinmektedir (18). 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 (18, 69). Ancak bir çalışmada da, DM'li hastalarda insülin tedavisinin KN gelişimi için bağımsız bir risk

öngördürücüsü olduğu bulunmuştur (59). Genel olarak, sadece DM mevcut olan kişilerde, KN riskinin normal topluma göre bir miktar artmış olduğu görüşü yaygın olarak kabul edilmektedir (66).

c) Hemodinamik dengesizlik, efektif dolaşım volümünün yetersizliği

Perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastaların takip edildiği çalışmalarda, KN ile hemodinamik dengesizlik (instabilite) varlığı arasında ilişki gösterilmiştir. İşlem yapılan dönemde hipotansiyonu olan veya intraaortik balon pompası kullanılması gereken hastalarda KN olasılığı belirgin olarak artmaktadır (31, 33, 34, 59, 66). Hipotansiyonun, renal iskemiye yol açarak, KN olasılığını artırması beklenen bir durumdur. İşlem sırasında hipotansiyon (10 dakikadan uzun süreyle sistolik kan basıncı <80 mmHg olması veya kan basıncında % 40'tan fazla azalma) oluşması serum Cr düzeyinde yükselme riskini 9 kat artırmaktadır (70). Hipotansiyon süresi uzadıkça böbrek fonksiyonlarını bozucu etkisi süreye paralel artacaktır.

d) Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve hiperlipidemi

Birçok çalışmada, ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlarda KN riskinin arttığı gösterilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği, özellikle kalp kateterizasyonu sonrasında KN olasılığını yükselten bir durumdur (31, 59, 66, 71). Digoksin ve diüretik (özellikle furosemid) kullanımının KN riski ile ilişkili olduğu belirtilmekle birlikte, bu ilaçları kullanmayı gerektiren altta yatan kalp

yetmezliğinin de bütünüyle bu etkiden sorumlu olabileceği düşünölmektedir (68). Çünkü bu ilaçların KN gelişimine bağımsız etkileri gösterilememiştir.

Hipertansiyonun, PKG uygulananlarda KN gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olduğu belirtilmektedir (59, 71, 72). HT aynı zamanda, KBH gelişimi için de bir risk faktörüdür ve diyabetik nefropatili hastaların yaklaşık % 80'inde bulunmaktadır (73). Hastanın kullanmakta olduğu antihipertansif tedaviye, KM uygulama sürecinde devam edilmelidir. Ancak kan basıncını birden 25-30 mmHg düşüren antihipertansif ilaçlar KN gelişimi açısından ek riskler doğurabileceği akılda tutulmalıdır (74). Kan basıncı kabul edilemez düzeye düşmüş olan hastalarda, KM verilmeden önce kan basıncı artırılmalıdır (74).

Hiperlipideminin etkisi ise tartışmalıdır. Literatürde, hiperlipideminin KN riskini artırdığını gösteren çalışmanın (72) yanında azalttığını gösteren çalışma da mevcuttur (32). Bir diğer çalışmada da statin tedavisi alan hastalarda KN riskinin anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (75). Statinlerin bu olumlu etkileri, anjiotensin reseptör sayısının azalması, endotelin sentezinin yavaşlaması, nükleer faktör B inhibisyonu ile inflamasyonun ve endotel disfonksiyonunun düzelmesi, endotelial adhezyon moleküllerini azaltması, NO miktarının artırması ve SOR üretiminin azalması yoluyla sağladığı öne sürölmektedir (75). Periferik damar hastalığının varlığı (31, 32, 59) lezyonların sayısı (33), hastanın özgeçmişinde inme veya miyokard infarktüsünün olması, KN gelişme riskini artırabilir (72).

f) Karaciğer yetmezliği ve siroz

Böbrek yetmezliği, özellikle hepatorenal sendrom yoluyla karaciğer sirozunun sık görülen bir komplikasyonudur. Sirozda, sistemik ve splanknik vazodilatasyona bağlı arteriyel basınç azalmakta, kompensatuvar mekanizmalar ile yoğun renal vazokonstriksiyon gelişmektedir. Sonuçta, renal kan akımı azalır ve GFH düşer. Hepatorenal sendromda KM'nin KN riskini artırdığına dair literatürde kesin bir veri bulunmamaktadır. Sirozun KN için bir risk faktörü olabileceği yönündeki düşüncelere rağmen, literatürde bu konuda sınırlı sayıda çalışma vardır (62). Retrospektif bir çalışmada, sirozun KN riskini artırmadığı rapor edilmiştir (76). KN Konsensüs Çalışma Paneli, bu hasta grubunda KN için birçok risk faktörünün olabileceğini, dolayısıyla dikkatli olunmasını önermektedir (62).

g) Nefrotoksik ilaçlar

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar böbrekte vazodilatatör prostoglandinlerin üretimini azaltırlar ve KM'lerin vazokonstriktif etkilerini güçlendirirler (77). KM uygulamasından önce, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kesilmesi önerilmektedir (74). Günde 100 mg aspirin alan yaşlı hastaların % 50'sinde GFH'de azalma rapor edildiği için, KM uygulamasında aspirinin yeri tartışmalıdır (78).

Diüretik kullanımı KN risk artışı ile ilişkili olmakla birlikte, bu durum altta yatan konjestif kalp yetmezliğine mi, yoksa diüretiklere mi bağlı olduğu konusu açık değildir (11). Ancak randomize çalışmalarda diüretiklerin profilaktik

etkilerinin olmadığı net olarak ortaya konmuş, hatta olumsuz etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (79, 80).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanımının riski artırdığını rapor eden yazarlar olmakla birlikte (81), bunun tersi olarak, KBH'sı olan ya da olmayan hastalarda ACE inhibitörü kullanımının KN riskini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (82, 83). Kaptoprilin kullanıldığı bir çalışmada, DM'li hastalarda KN'yi önlemede etkili olduğu, fakat DM'si olmayanlarda KN gelişimi için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (83). ACE inhibitörü ve anjiyotensin-II reseptör blokerlerinin uzun dönemde yararlı sonuçları nedeniyle, KN'den bağımsız olarak, bu ilaçların DM ve KBH'da tedavinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Genel olarak, bu ilaçlar bazal serum Cr düzeyini % 10-25 artırdığı için, KM verilmesinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (73). ACE inhibitörü kullanan hastalarda KN riski konusunda daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde KM verilmesi planlanan bu hasta grubunun daha yakın izlemi önerilmektedir (84).

Kanser kemoterapisinde önemli ajan olan Sisplatin, doz ilişkili olarak kümülatif nefrotoksisite gösterir ve tübüler epitel hücre nekrozuna yol açar (85). Sisplatin kullananlarda KM verilmesine bağlı nefropati olguları rapor edilmiştir (86). Ancak, ratlarda yapılan deneysel çalışmada bu gösterilememiştir (87). Renal hücreli kanser tedavisinde kullanılan IL-2 ile eş zamanlı KM verilmesine bağlı olarak gelişen (88), ayrıca immünglobülin kullanımıyla birlikte KM verilmesi sonucu ortaya çıkan KN olguları da bildirilmiştir (89).

Siklosporin meduller hipoksiyi artırabilir ve mannitol böbreğin metabolik iş yükünü artırabilir. Anestezik ajanlar ve FK506, KN riskini artırabilir (74, 90). Metformin kullanan diyabetik hastalara KM verilecekse, laktik asidoz riski nedeniyle metforminin 48 saat önce kesilmesi önerilmektedir (16).

2.6. Kontrast Nefropatinin Önlenmesi

Özellikle PKG uygulamasından önce kullanılmak üzere, KN riskinin belirlenmesi için risk skrolama sistemi geliştirilmiştir (66). 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 arkadaşlarının geliştirdiği bir skrolama sisteminde (66), kolayca elde edilebilen sekiz parametre kullanılmıştır (Tablo 4).

Bu skrolama sisteminde, anemi tanımı için hematokrit değeri erkeklerde $< \% 39$ kadınlarda $< \% 36$ olması, KBH tanımı için ise serum Cr düzeyinin > 1.5 mg/dl veya MDRD ile hesaplanan GFH < 60 ml/dk/1.73m² olması kabul edilmiştir. Sistolik kan basıncının < 80 mmHg olması veya 24 saatlik süreçte en az 1 saat süreyle inotropik destek veya intraaortik balon pompa uygulamasına gereksinim duyulması 'hipotansiyon' olarak tanımlanmaktadır. KN Konsensus Çalışma Paneli bildirgesinde ise serum Cr düzeyinin kadınlarda ≥ 1.0 mg/dl, erkeklerde ≥ 1.3 mg/dl (GFH < 60 ml/dk/1.73m² eşdeğeri) olması KN risk artışının göstergesi olarak kabul edilmiştir (66).

Kontrast nefropatiyi önlemeye yönelik tedavi stratejileri ve etkinliklerine ilişkin çalışmalar aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

Tablo 4. Kontrast nefropati risk skorlaması (66)

Risk faktörü	Skor
Hipotansiyon	5
İntraaortik balon pompa uygulanması	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
İleri yas (>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

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

a) Parenteral Sıvı Desteği (Hacim Genişletici Tedavi)

Kontrast nefropati riskini azaltmada etkili olduğu gösterilen esas yöntem, ekstraselüler volümün genişletilmesidir (79, 91-93). KN gelişmesinde suçlanan temel mekanizmalar, medüller hipoksiye yol açan renal hemodinamik

değişiklikler ve KM'nin doğrudan sitotoksik etkisidir (38). KM verilmesi esnasında ekstraselüler volüm genişletilmesinin, bu iki süreç üzerinden de etkili olduğu düşünülmektedir. Vasopressin süpresyonu, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu ve vazodilatatör renal prostoglandinlerin sentezinin artması gibi volüm genişletilmesi ile aktiveşen nörohümorale mekanizmalar, KM'ye bağı ortaya çıkabilecek medüller hipoksiyi hafifletebilir. Özellikle medüller tübüler segmentte KM'nin dilüsyonunun, onun selüler toksisitesini azaltabileceğı düşünülmektedir. Ayrıca intravasküler volümün genişletilmesiyle, KM'nin yaptığı tübüler sıvı viskozite artışı da hafifletilebilir. Bütün bu açıklamalara rağmen, volüm ekspansiyonunun KN'yi önlemedeki esas etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (94).

Bir çalışmada, % 0.45 NaCl'nin (1 ml/kg/st, işlemden 12 saat önce başlanıp 24 saat süreyle verilerek) tek başına uygulanmasının, beraberinde mannitol veya furosemid verilen gruba göre, KN'yi daha iyi önlediğı rapor edilmiştir (79). Ayrıca, KM sonrası idrar akım hızı > 150 ml/st olan hastalarda KN'nin daha az görüldüğü bulunmuştur (80). Az sayıda hastanın alındığı bir çalışmada da, izotonik salin (% 0.9 NaCl) kullanılmasının, hipotonik saline (% 0.45 NaCl) göre daha etkili olduğı rapor edilmektedir. Aynı çalışmanın böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları içeren subgrup analizinde ise fark olmadığı görülmüştür (92). KM uygulanmasından 12 saat önce başlanıp 24 saat süreyle 2000 ml iv salin verilmesinin, işlem sırasında iv bolus 300 ml verilen saline göre daha etkili bulunduğı bildirilmektedir (95).

b) Sodyum Bikarbonat İnfüzyonu

Bikarbonat verilmesinin potansiyel yararı, renal tübüler sıvıyı alkalinize ederek zararlı hidroksil radikallerinin üretimini azaltması ile açıklanabilir (94). İv NaHCO_3 'a (sodyum bikarbonat) karşı iv NaCl verilmesinin KN'yi önleyici etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışma, henüz tamamlanmadan aradaki farkın iv salin infüzyonu lehine çok belirgin olması (% 1.7'ye karşın % 13.6) nedeniyle sonlandırılmıştır (91). Burada kullanılan NaHCO_3 ve izotonik NaCl , 3 ml/kg/st hızında işlemden 1 saat önce başlanıp, işlemden sonraki 6 saat boyunca 1 ml/kg/st hızında verilmiştir (91). Daha sonraki dönemde, aynı sıvılar NAC ile kombine edilerek karşılaştırılmış olup, burada da NaHCO_3 + NAC kombinasyonunun belirgin olarak daha üstün olduğu bildirilmiştir. Acil koroner işlem öncesi, NAC + iv NaHCO_3 (5 ml/kg/st, 1 saat süreyle) verilen hastaların NAC + iv NaCl verilenler ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da sonuçlar NaHCO_3 'lı kombinasyon lehine bulunmuştur (96). NaHCO_3 + NAC kombinasyonunun sadece NAC kullanılmasına göre daha yararlı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (97), etkisiz olduğunu belirten raporlar da vardır (80). İki yüz altmış dört hastanın alındığı bir çalışmada, NAC+ iv NaHCO_3 , NAC + iv NaCl ve sadece iv salin hidrasyonu karşılaştırılmış. Birinci grupta KN sıklığının anlamlı olarak daha az görüldüğü, ikinci ve son grup arasında ise anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (98). Yüz kırk beş hastanın alındığı randomize, çift kör bir çalışmada ise NaHCO_3 veya NaCl ile yapılan iv hidrasyonun KN önlemedeki etkinliği bakımından farklı olmadığı rapor edilmektedir (99).

Retrospektif bir kohort çalışmasında, toplam 11.516 kere KM uygulanan 7977 hasta incelenmiş. NaHCO_3 verilen hastalardaki KN sıklığının, profilaksi almayan veya sadece NAC alan, ya da NAC + NaHCO_3 alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu makalede, şaşırtıcı olarak NaHCO_3 'ın KN'yi artırmasının, oluşan alkali ortamda miktarı artmış olan SOR'lar yoluyla gelişebileceği öne sürülmüştür (100).

c) N-asetilsistein (NAC)

N-asetilsistein, SOR'ları temizleyen güçlü bir antioksidandır. Hem renal hemodinami üzerinden, hem de oksidatif doku hasarını engelleyerek KN gelişmesini önleyebileceği düşünülmektedir (101). Bir çalışmada, KM uygulamasından sonra, kontrol grubunda NO üretimi azalırken, NAC tedavisi alanlarda artış olduğu bulunmuştur (101). Bir diğer çalışmada ise KBH'sı olanlarda, KM uygulamasından önce ve sonra hidrasyona ek olarak NAC (600 mg x2/gün) verilmesinin, yalnız hidrasyon uygulananlara göre KN'yi anlamlı olarak daha fazla önlediği gösterilmiştir (102). Bazı çalışmalarda NAC profilaksisinin KN'yi önlemede yararlı olduğunu gösterilirken (50, 102), diğer bazı çalışmalar ise bu sonucu desteklememektedir (51, 103). NAC'nin KN'yi önleyici etkisinin doza bağımlı olduğunu öne süren araştırmacılar da bulunmaktadır. Yüksek doz NAC (1200 mg x2/gün) verilen grupta, standart doz NAC (600 mg x2/gün) alanlara göre daha az KN geliştiği bildirilmektedir (104).

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 (35). Bir başka metaanalizde, NAC'nin KN'yi önlemedeki yararlı etkisinin sadece serum Cr < 1.9 mg/dl veya KM miktarı > 140 ml olan hastalarda görüldüğü rapor edilmektedir (105). On dört çalışmanın ve 1776 hastanın dahil edildiği diğer bir metaanalizde ise, NAC'nin yararının ancak sınırda bir anlamlılık düzeyinde (p: 0.049) olduğu bildirilmektedir (106). On altı randomize çalışma ve 1583 hastayı kapsayan bir diğer metaanalizde ise, NAC ile ilgili literatürdeki çalışmaların heterojenitesi nedeniyle sonuçların anlamlılığının sınırlı kaldığı belirtilmektedir (107).

d) Renal vazokonstriksiyon inhibisyonu yapan ilaçlar

Kontrast maddelerin hemodinamik özelliklerinin, nefropati oluşumundaki potansiyel etkileri nedeniyle, bu alanda çeşitli vazodilatatör ajanlar denenmiştir. Nonselektif endotelin reseptör antagonistinin denendiği çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışmada, ilaç alan grupta plasebo grubuna göre daha yüksek oranda KN gelişmiştir (44). Burada ortaya çıkan olumsuz sonuca, ET-B reseptör inhibisyonuna bağlı vazokonstriktör etkinin neden olabileceği düşünülmektedir.

Atriyal natriüretik peptid (ANP) profilaksisinin hayvan modellerinde KN'yi önlemede olumlu etkisi gösterilmiş olmakla birlikte, insanlarda yararı gösterilememiştir (108). Kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan rat çalışmalarında, verapamil, diltiazem (44) ve amlodipinin (109) KM'ye bağlı renal vazokonstriktör cevabı hafiflettiği saptanmıştır. 35 adet KBH'lı hastada nitrendipin (20 mg/gün, 3 gün) ile yapılan bir çalışmada GFH'deki azalmayı önlediği bulunmuştur (110). Ancak, nitrendipin (111), felodipin (112) ve amlodipinin (113) 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'nin kullanıldığı dönemde kesilmesi de gerekmemektedir.

Prostoglandin E1'in vazodilatatör etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu yönüyle KN proflaksisinde 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 (114). KM intrarenal adenosin sekresyonunu artırır. Bu, özellikle efferent arteriyollerde potent bir vazokonstriktör etki göstererek, renal kan akımını azaltır (115). Adenosin antagonisti aminofilin ve teofilinin kullanılmasıyla bu etkinin düzeltilebileceği hipotezi ile araştırmalar planlanmıştır. İki randomize çalışmada, aminofilin ve teofilin kullanımının, KN'yi önlemede yararı gösterilememiştir (116, 117). Bir diğer çalışmada ise, KBH'lı 100 hastada oral teofilin kullanımının KN insidansını azalttığı bulunmuştur. (118).

Fenoldopam, selektif dopamin-1 agonisti olarak etki eder. Sağlıklı gönüllülerde iv infüzyon ile (0.025-0.5 mcg/kg/dk) sistolik kan basıncını değiştirmeksizin, diyastolik kan basıncını hafifçe 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 (82). Ancak, randomize, çok merkezli, çift-kör plasebo kontrollü olarak yürütölen bir çalışmada, iyotlu KM verilen KBH'lı 315 kişide böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı önlemede, fenoldopamın etkisiz olduğu rapor edilmiştir (119). Plasebo grubundakilerin % 11'ine karşın,

fenoldopam grubundaki hastaların % 21'inde hipotansiyon nedeniyle ilacın kesildiği bildirilmiştir. Fenoldopam grubundaki hastaların % 19.9'unda KN gelişirken, kontrol grubundaki hastaların % 15.9'unda KN saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (119).

Bir diğer çalışmada, yine böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda NAC ile fenoldopam karşılaştırılmıştır. Bütün hastalara % 0.45 salin 1 ml/kg/st (ejeksiyon fraksiyonu < %40 olanlarda 0.5 ml/kg/st) iv yoldan verilmiştir. Fenoldopam 0.1 mcg/kg/dk hızında, KM verilmesinden 1 saat önce başlanıp, 12 saat sonrasına kadar devam edilmiş. NAC ise 1200 mg x2/gün dozunda oral olarak, işlemiden önce başlanıp 2 gün devam edilmiş. İki hastada hipotansiyon ve bir hastada allerjik reaksiyon nedeniyle fenoldopam kesilmiş. KN insidansı, NAC grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (NAC grubunda % 4.1 iken, fenoldopam grubunda % 13.7). Alt grup analizlerinde ise, serum Cr > 2.5 mg/dl olanlarda, diyabetik olanlarda ya da ejeksiyon fraksiyonu < %40 olanlarda iki ilaç grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (120). Fenoldopam grubundaki hastaların hastanede kalma sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (120). 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 (121).

e) Diüretikler: Mannitol ve Furosemid

Yaklaşık on beş yıl öncesine kadar, KN riski taşıyan hastalarda uygulanan genel yaklaşım, iv salin hidrasyonu ile birlikte mannitol veya furosemid verilmesi

şeklindeydi. Furosemid, henlenin kulpunun çıkan kalın kolundaki Na-K-2Cl kotransportunu inhibe ederek etki gösterir. Nefronun bu segmenti, düşük O₂ sunumu ve yüksek metabolik ihtiyaç nedeniyle iskemik hasara en açık bölgesidir (115). Burada aktif iyon transportunun inhibe edilmesi ile O₂ kullanımının azalabileceği ve dolayısıyla KM'ye bağlı vazokonstriksiyonun oluşturacağı nefrotoksisite riskinin azaltılabileceği düşünülmüştür (115).

Ancak yapılan çalışmalarda, salin hidrasyonuna eklenen furosemid uygulamasının KN'yi artırdığı, ozmotik diüretik olarak mannitol uygulamasının ise yararının olmadığı gösterilmiştir (79). Bir başka çalışmada da, furosemid, mannitol, düşük doz dopamin ve iv kristalloid uygulaması ile forse diürezin yalnızca hidrasyon desteğine kıyasla faydası bulunamamıştır (80). Mannitol, potent vazokonstriktör olan intrarenal adenosin sekresyonunu artırarak renal kan akımını azaltır. Ayrıca, mannitolün ekskresyonunu sağlayan aktif transport mekanizması, tübüler mitokondriyal O₂ tüketimini artırır ve bu ilaçlara bağlı oluşan diürez hipovolemiye yol açarak KM'ye bağlı tübüler hasarı ağırlaştırabilir (115).

f) Diğer İlaçlar

Kontrast nefropatinin endotel fonksiyonunun bozulması ile ilişkili olduğu savından hareketle yapılan bir çalışmada, NO substratı olarak L-arginin kullanılmış ancak koruyucu etkisinin olmadığı görülmüştür (122). KBH'sı olan yaşlı hastalarda kronik ACE inhibitörünün kullanımının KN gelişme riskini artırdığı bulunmuştur (123). Diğer yandan, KBH'sı olan ve ACE inhibitörü ve/veya anjiyotensin-II reseptör antagonisti kullanan hastalarda, iv KM

verilmeden önce bu ilaçların kesilmesinin, KN insidansına etkisi olmadığı saptanmıştır (124). KBH'lı olan ve renin-anjiyotensin sistemi blokajı yapılan hastalara KM verirken çok dikkatli olunmalıdır.

Statinlerin KN'ye etkisinin araştırıldığı, 434 hastayı içeren kontrollü prospektif bir çalışmada, statin kullanımının KN sıklığını azalttığı (%3'e karşın %27) gösterilmiştir (75). Deneysel bir çalışmada, KM verilmeden 1 saat önce ve tek doz olarak uygulanan iv eritropoietin'in veya bunun non-hematopoetik formu olan asialoeritropoietin'in KN'yi önlediği, renal tübüler hasarlanmayı baskıladığı, KM'nin neden olduğu tübüler apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (125). Trimetazidinin kullanıldığı bir insan çalışmasında (ilaç grubu n=40, kontrol n=42); izotonik saline (1ml/kg/st) ek olarak 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 (126). Nebivolol'ün hem vazodilatatör etkisinden hem de NO üretimini artırmadaki etkisinden yola çıkarak yapılan deneysel çalışmada, olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (127). Benzer şekilde yakın zamanda yayınlanan bir başka deneysel çalışmada da, nebivololün ve beta glukanın KN'yi önlemede yararı olduğu gösterilmiştir (128). Ayrıca melatonin'in de KN'yi önlemede yararı olduğuna dair bir deneysel çalışma da yayınlanmıştır (129).

g) Renal Replasman Tedavileri

Marenzi ve arkadaşları 2003 yılında 114 KBH'lı hastayı (ortalama Cr Cl: 26 ml/dk) içeren, profilaktik hemofiltrasyonun KN gelişimi üzerine olan etkisini

araştırdıkları bir çalışma yayınladılar (27). Çalışmada; noniyonik, düşük osmolal KM kullanılarak PKG işlemine alınan hastaların tamamına işlemden 4-8 saat önce başlayıp 24 saat sonrasına kadar devam eden iv salin infüzyonu uygulanırken, olguların yarısına (tedavi grubu) işlem öncesi ek olarak hemofiltrasyon uygulanmaktadır. Sonuçta KN gelişimi (%5'e karşı %50) ve hemodiyaliz gereksinimi (%3'e karşı %25) hemofiltrasyon uygulananlarda anlamlı olarak daha az rastlandığı bildirilmektedir (27). Bir başka çalışmada da evre IV KBH'sı olan yüksek riskli hastalarda, KM verilmeden 6 saat önce başlayıp, verildikten 18 - 24 saat sonrasına kadar uygulanan hemofiltrasyonun (pre/posthemofiltrasyon), KN sıklığını azaltmada yararlı olduğu gösterilmiştir. Sadece izotonik salin verilen grup ile, KM verildikten sonra 18-24 saat süreyle hemofiltrasyon (posthemofiltrasyon) uygulanan grup arasında ise fark bulunamamıştır (130).

3.ADRENOMEDÜLLİN

3.1. Adrenomedülinin Yapısı ve Özellikleri

Adrenomedülin (ADM) ilk olarak 1993 yılında, Japon bilim adamı Kitamura ve arkadaşlarınca, bazı peptidlerin trombosit siklik adenozin monofosfat (c-AMP) düzeyine olan etkileri araştırılırken insan feokromasitoma dokusundan izole edilmiştir (6). Adrenal medülla dokusunda tanımlandığından dolayı 'adrenomedülin' adı verilmiştir. Moleküler yapısında 16. ve 21. karbonlarından birbirine tek disülfid bağıyla bağlanan ve karboksi terminalinde aminlenmiş tirozin içeren, 52 aminoasit rezidüsünden oluşan, 6024 dalton molekül ağırlığına sahip halkasal yapıda bir peptiddir. Güçlü bir vazodilatatör ve hipoatansif madde

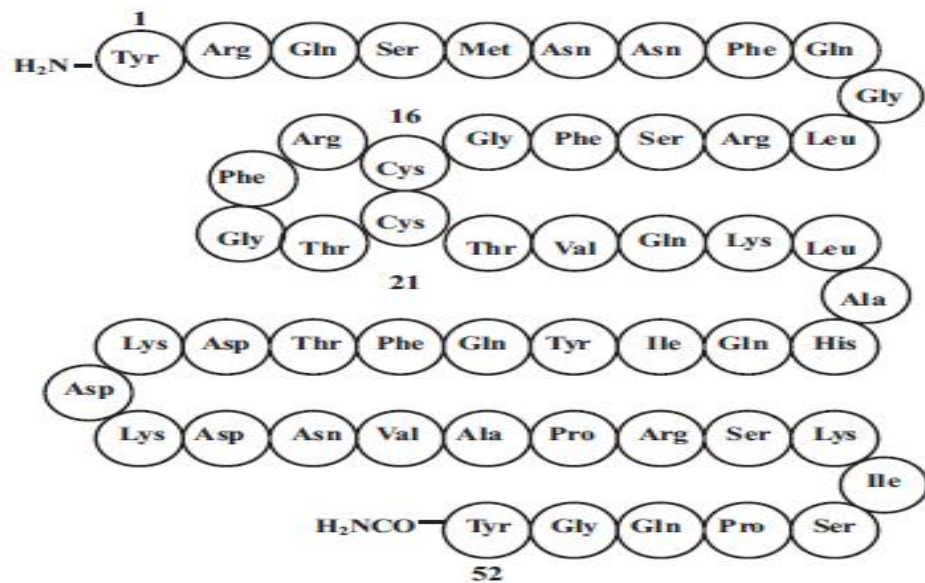
olan ‘kalsitonin geni ilişkili peptid’ (CGRP) ile olan yapısal benzerliği nedeniyle kalsitonin, CGRP ve amilin ailesine dahil edilmiş ve aynı reseptörler üzerinden etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (131-133). ADM, insanlarda 11. kromozom üzerinde kodlanmakta ve toplam dört ekzon ile üç introndan oluşmaktadır. Hem insanda hem de ratlarda, 185 aminoasitten oluşan ve ‘preproadrenomedüllin’ adı verilen öncül molekülün parçalanması ile oluşmaktadır. Ratlardaki ADM, iki delesyon ve altı substitüsyonla toplam 50 aminoasitten oluşmakta olup, yapısal olarak insandakine göre bazı farklılıklar göstermektedir.

Adrenomedüllinin önceleri sadece tümör hücreleri tarafından üretildiği düşünülürken, sonradan normal adrenal medülla başta olmak üzere pek çok dokudan da sentezlendiği gösterilmiştir (134, 135). ADM mRNA’sının ekspresyonu en yüksek oranda adrenal medüllada gözlenirken, daha az oranlarda, kalp atriyum ve ventrikülleri, böbrekler, akciğerler ve beyin dokusunda gerçekleşmektedir. Aynı zamanda ADM gen ekspresyonuna, vasküler endotelial yatakta ve vasküler düz kas hücrelerinde de rastlanmaktadır. Endotel ve vasküler düz kas hücre kültürlerinden ve kardiyomiyositlerden ADM sekresyonu olduğu gösterilmiştir. İmmüno histokimyasal çalışmalar ve ADM mRNA’sının tespiti metodlarıyla pek çok dokuda varlığı gösterilmiş olup, Tablo 5’de ADM’nin gösterildiği diğer doku ve organlar görülmektedir (134).

Tablo 5. Adrenomedüllinin gösterildiği başlıca doku ve organlar (134)

Kardiyovasküler Sistem	Damar endotel ve düz kas hücreleri, kardiyomiyoitler
Endokrin Hücreler	Adenokortikal hücreler, adrenal medülla
Santral Sinir Sistemi	Paraventriküler nükleus, supraoptik nükleus, hipotalamus, ön hipofiz
Kan Hücreleri	Makrofaj, granulosit, lenfosit, monosit
Böbrek	Mezenjiyal hücreler, glomerüler epiteiyal hücreler, distal ve toplayıcı tübüller
Solunum Sistemi	Bronşiyal epitel, kolumnar epitel, alveolar makrofajlar
Genital Sistem	Plasental trofoblastlar, endometriyum epiteli, meme duktal hücreleri, prostatik epitel
Deri	Dermal epityum, keratinositler, saç folikülü
Gastrointestinal sistem	Kolorektal karsinoma hücreleri, pankreas, gastrik mukoza

Şekil 2. İnsan adrenomedüllin molekülünün yapısı (135)



3.2. Adrenomedüllerin Metabolizması ve Etkileri

İlk çalışmalarda ADM'nin insan trombositlerinde cAMP üretimini artırdığı ve ratlarda uzun süreli hipotansif etkiye neden olduğu gösterilmiştir (6). Oksidatif stres, proinflamatuar sitokinler (TNF alfa ve IL-1 gibi), anjiyotensin-II ve endotelin-I gibi uyarılarla ADM üretiminin arttığı görülmektedir (136-138). Hipoksinin ADM sekresyonunu hem in vitro, hem de in vivo ortamda artırdığı gösterilmiştir (139). Hiperglisemi, protein kinaz-C bağımlı yolak üzerinden vasküler ADM üretimini artırmakta olup, diyabetik hastalarda plazma ADM düzeyi diyabetik olmayanlardan yüksek bulunmuştur (140). İnsanlarda ANP infüzyonunun plazma ADM düzeyini arttığı da bilinmektedir (141). Ne akut hipervoleminin, ne de kronik sodyum ve sıvı yükünün plazma ADM düzeyi üzerinde etkisi bulunmamaktadır (142). Diğer taraftan aldosteronun vasküler düz kas hücrelerinden ADM üretimini artırdığı gösterilmiştir (143). Adrenal medülladan ADM sekresyonu, kolinerjik uyarıyı takiben katekolaminlerle birlikte, ko-sekresyon şeklinde gerçekleşmektedir. Diğer peptid yapıdaki moleküllerden farklı olarak ADM sentez edildiği bölgede depolanmaz (pankreatik endokrin hücrelerdeki depolanması dışında) ve üretilir üretilmez dolaşıma salınır (135).

İnsanda plazma ADM düzeyi yaklaşık olarak 2-10 pM (pikomol) düzeyindedir. Adrenal medülladaki yüksek ADM konsantrasyonu, dolaşımdaki ADM'nin ana kaynağının adrenal medülla olduğunu düşündürmekteydi. Ancak sonraları durumun böyle olmadığı anlaşıldı. Katekolaminlerden farklı olarak, ADM konsantrasyonunun adrenal vende inferiyor vena kavadan daha yüksek olmadığı görüldü (135). Benzer şekilde, katekolamin deşarjına yol açan

hipoglisemi ve hipotansiyon gibi fizyolojik uyaranların, plazma ADM düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterildi. Ayrıca, feokromasitoma atağı esnasında da katekolamin deşarjına, plazma ADM düzeylerinde artışın eşlik etmediği de görüldü. Bu sonuçlarla, ADM'nin ana üretim yerinin adrenal medülla olmadığı ve plazma ADM düzeyinden, en çok üretildiği bölge olan damar endotelinin sorumlu olduğu anlaşıldı (135).

Plazmada ADM'si büyük ölçüde adrenomedüllin bağlayıcı protein- 1 (AMBP-1)'e bağlı olarak taşınmaktadır. AMBP-1, kompleman faktör H olarak da tanımlanmaktadır (144). Aynı aileye ait kabul edilmekle birlikte, CGRP molekülü faktör H'ye bağlanmamaktadır. Septik şok gibi durumlarda görülen ani ADM artışında üretimindeki artıştan çok, protein bağlı halden serbest hale geçişin etkili olduğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki ADM insanlarda yaklaşık 20 dakikalık bir yarılanma ömrüne sahip olup, hızlıca metabolize edilmektedir. Plazma ADM düzeylerinin aortada, pulmoner arterden daha düşük olduğu bulunmuş olup, bu durum ADM klirensinin temelde akciğerlerde olduğunu düşündürmektedir (135).

Adrenomedüllin glomerüllerden kolayca filtre olmakta ve proksimal tübül fırçası kenar (brush border) epitelinde bulunan nötral endopeptidaz enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Ancak ADM'nin konsantrasyonu idrarda plazmaya göre 15 kat fazla ölçülmektedir. Her ne kadar böbrekler ADM klirensinde önemli bir yere sahip olsa da, idrarda ölçülen ADM molekülünün büyük ölçüde lokal intrarenal üretimden kaynaklandığı düşünülmektedir (135). ADM molekülünün tanımlanması ve bu peptidi kodlayan genin tespit edilmesini (145) takip eden yıllar içinde birçok klinik durumda ADM düzeyleri ölçülmüş,

ADM reseptörleri tanımlanmış, Kardiyoloji ve Endokrinoloji başta olmak üzere bu molekülün etki mekanizması ve potansiyel terapötik etkilerine yönelik bir çok alanda araştırmalar yapılmıştır (134, 146-149). ADM'nin çeşitli sistemlere ilişkin etkileri aşağıda alt başlıklar halinde verilmiş olup, adrenomedüllin – böbrek ilişkisine ayrıca değinilecektir.

a. Kardiyovasküler Sistem

Sistemik ADM uygulaması periferik vasküler direnci düşürerek kan basıncını düşürmektedir. Kan basıncındaki düşüş, art yükün (afterload) düşüşüne bağlı olarak sıklıkla kardiyak outputun artışına yol açmaktadır. Periferik direnç ve kan basıncındaki düşüş aynı zamanda refleks taşikardiye yol açmaktadır. İn vitro olarak da ADM'nin farklı hayvan türlerine ait damar yataklarında dilatasyon yapıcı etkisi gösterilmiştir (135). CGRP-1 reseptörlerini aktive ederek vasküler düz kas hücrelerinde cAMP düzeyini artırarak endotelden bağımsız vazodilatatör etki gösterdiği düşünülmektedir. ADM, aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerindeki potasyum kanallarını da aktive ederek, hücrelerde hiperpolarizasyona yol açmaktadır (150). Ayrıca endotel hücrelerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak, nitrik oksit düzeyini artırarak (151), 'endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör' aracılığı ile (152) ve / veya vazodilatatör prostanoidleri artırarak (153) endotel bağımlı yollarla da vazodilatatör etki göstermektedir.

Adrenomedüllin endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesini artırmakta ve bu yolla da vazodilatasyon sağlamaktadır (154). Endotel hücresinde intraselüler kalsiyum düzeyini artırarak nitrik oksit sentetaz aktivitesini artırdığı gibi (155),

düşük kalsiyum ortamında fosfotidil inositol-3 kinaz aktivitesini artırarak enzimin fosforilasyonunu sağlamakta ve aktivitesini artırmaktadır (154). Aynı zamanda endotel hücrelerinden salınan ve vazokonstriktör bir madde olan endotelin üretimini inhibe ettiği de gösterilmiştir (156). ADM'nin, kardiyomiyositlerde protein sentezini, kardiyak fibroblastların proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (157). Kardiyomiyositler ve kardiyak fibroblastlar tarafından sentezlendiği ve salındığı düşünülürse, ADM'nin sistemik hipertansiyon ve kalp yetmezliği sırasında gelişen miyokard hipertrofisi ve remodelling süreçlerini regüle eden otokrin / parakrin doğada bir peptid olduğu akla gelmektedir (158).

b. Merkezi Sinir Sistemi

Talamus, hipotalamus, adenohipofiz ve nörohipofiz, ADM ve reseptörlerinin en yüksek oranda bulunduğu merkezi sinir sistemi bölgeleridir (159). Lokal olarak üretilen ADM'nin dışında sistemik dolaşımdaki peptid de, kan beyin bariyerinin bulunmadığı area postrema gibi sirkümventriküler yapılardan geçerek merkezi sinir sistemine ulaşabilmektedir (160). Ratlarda merkezi sinir sistemine doğrudan ADM enjeksiyonu ile idrar atılımının ve idrarla sodyum ve potasyum atılımının arttığı gösterilmiştir (161). Ancak periferik uygulamada hipotansif etkisi görülen ADM'nin santral sinir sistemine (intraventriküler) uygulanması sempatik aktiviteyi uyarak kan basıncı ve kalp hızını artırmaktadır (162).

c. Endokrinolojik Sistem

En çok üretildiği bölge olan adrenal bezlerdeki ADM'nin etkilerine ilişkin literatürde çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Sadece adreanal medüllada değil aynı zamanda, özellikle aldosteron üretiminden sorumlu zona glomeruloza tabakası başta olmak üzere, adrenal kortekste de ADM molekülüne ve reseptörlerine yoğun olarak rastlanmaktadır (163). ADM, anjiyotensin-II tarafından indüklenen zona glomerulozadan aldosteron salınımını inhibe etmektedir (164, 165). Zona glomerulozadan farklı olarak, adrenal korteksin kortizol ve androjen üretiminden sorumlu diğer katmanları olan zona fasikülatada ve zona retiküleriste ADM ve reseptörleri çok seyrek bulunmaktadır. Buna paralel olarak da, ADM'nin kortizol salınımına herhangi bir etkisi gösterilememiştir (166). Bu peptide ve reseptörlerine adrenal medüllada çok yoğun ölçüde rastlanmasına rağmen, ADM'nin katekolamin sentezi üzerine ya hiçbir etkisinin olmadığı (167) ya da aktive edici yönde çok zayıf bir etkisinin olduğu (168) öne sürülmektedir.

Pankreas adacık hücrelerinde ADM sentezi yapılmakta olup, sadece insülin üreten beta hücrelerinde ADM reseptörleri bulunmaktadır. Ekzojen ADM uygulaması ile in vivo ve in vitro olarak, bazal ve glukozla uyarılmış insülin sentezi inhibe olmakta, ancak diğer pankreatik hormonlar üzerinde herhangi bir etki izlenmemektedir (169). Anti-ADM antikor uygulaması ile de insülin sentezinin arttığı gösterilmiş olup, bu durum endojen ADM'nin insülin sekresyonunu inhibe edici etkisi olduğunu göstermektedir (169).

3.3. Adrenomedüllin ve Böbrek

İntravenöz yoldan veya lokal intrarenal olarak uygulanan ADM, idrar miktarını ve idrarla sodyum atılımını artırmaktadır (135). Bu etkiyi renal vazodilatasyon, renal kan akımında ve GFH’da artış yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca ADM tübüler sodyum geri emilimini de inhibe etmektedir. ADM düşük dozlarda uygulandığında GFH’yı etkilemeden tübüler etkileri ile natriüresi artırıcı yönde etki göstermektedir (170).

Adrenomedüllin glomerüllerde, distal tübülde ve medüller toplayıcı kanallarda üretilmektedir. Bu nedenle sadece dolaşımdaki ADM’nin değil, lokal olarak üretilen peptidin de renal fonksiyonlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (171). Hem spesifik ADM reseptörleri hem de CGRP-1 reseptörleri nefronda yaygın olarak bulunmakta ve ADM’nin bu reseptörleri uyarması ile henle kulpu çıkan kalın kolu ile distal kıvrımlı tübüllerde cAMP üretimi uyarılmaktadır (172). İn vitro çalışmalardan edinilen bilgilerle, ADM’nin tübüler sodyum transportu üzerine olan etkisinin doğrudan olmadığı; renal vasküler yapılarda dilatasyon yaparak peritübüler hidrostatik basıncı artırdığı, buna sekonder dolaylı yoldan tübüler sodyum geri emilimini azalttığı ileri sürülmektedir (171).

Yüksek ve düşük sodyumlu diyetlerin plazma ADM düzeyi ve reseptör sayısı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden ADM’nin sodyum regülasyonu üzerindeki etkisinin tam olarak aydınlatılabildiği söylenemez (173, 174). Böbrekte ADM’nin bir diğer hedef dokusu mezenjiyal hücrelerdir. ADM, mezenjiyal hücrelerde cAMP düzeyini artırarak relaksasyona yol açar, filtrasyon

katsayısını artırır ve bu yolla GFH'daki artışa katkıda bulunur (175). Ayrıca ADM, anjiyotensin-II ilişkili mezenjiyal hücre migrasyonu ve proliferasyonunu ve mezenjiyal hücrelerce yapılan reaktif oksijen ürünlerinin sentezini de azaltmaktadır (176). Bu etkileri ile kronik nefropatilerde progresyonu yavaşlatabileceği düşünülmektedir (135).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hayvanlar

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yetiştirilen 24 adet Wistar-albino dişi rat (6 haftalık, ortalama 205 ± 13 gr) çalışmaya alındı. 24 saatlik idrar toplanması döneminde (0. gün ve 5. gün) ratlar metabolik kafeste tutuldu, bunun dışındaki süreçlerde polikarbonat kafeslerde barındırıldı. Oda ısısı 22-25 derece ve 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık siklusları içeren ortam sağlandı. Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı.

4.2. Çalışma Planı

Literatürdeki benzer çalışmalarda farklı dozlarda KM ve farklı sürelerde susuz bırakmaya ilişkin yayınlar bulunduğundan, KN modelinin oluşturulabilmesi için çalışmanın başında üç adet rat ile ön çalışma yapıldı. İlk rata 6 ml/kg dozunda diatrizoat iv (Urografen % 76, Schering AG, Germany) uygulandı ve 48 saat süreyle susuz bırakıldı. Sakrifikasyon sonrası histopatolojik olarak KN ile uyumlu hasarlanmanın gelişmediği görüldü. Bunun üzerine ikinci rata 10 ml/kg dozunda KM uygulanadı ve susuzluk süresi yine 48 saat olarak belirlendi. Ancak histopatolojik olarak yeterli düzeyde hasarlanma gösterilemedi. Üçüncü rata ise 10 ml/kg dozunda KM uygulanırken, susuzluk süresi 72 saat olarak belirlendi ve KM enjeksiyonu susuzluğun 48. saatinde yapıldı. Böbrek histopatolojik olarak incelendiğinde kabul edilebilir düzeyde tübüler ve medüller hasar geliştiği

nefropatolog tarafından teyid edilince ön çalışma sonlandırıldı. Çalışma protokolü buna göre oluşturularak (Şekil 3) çalışmaya geçildi.

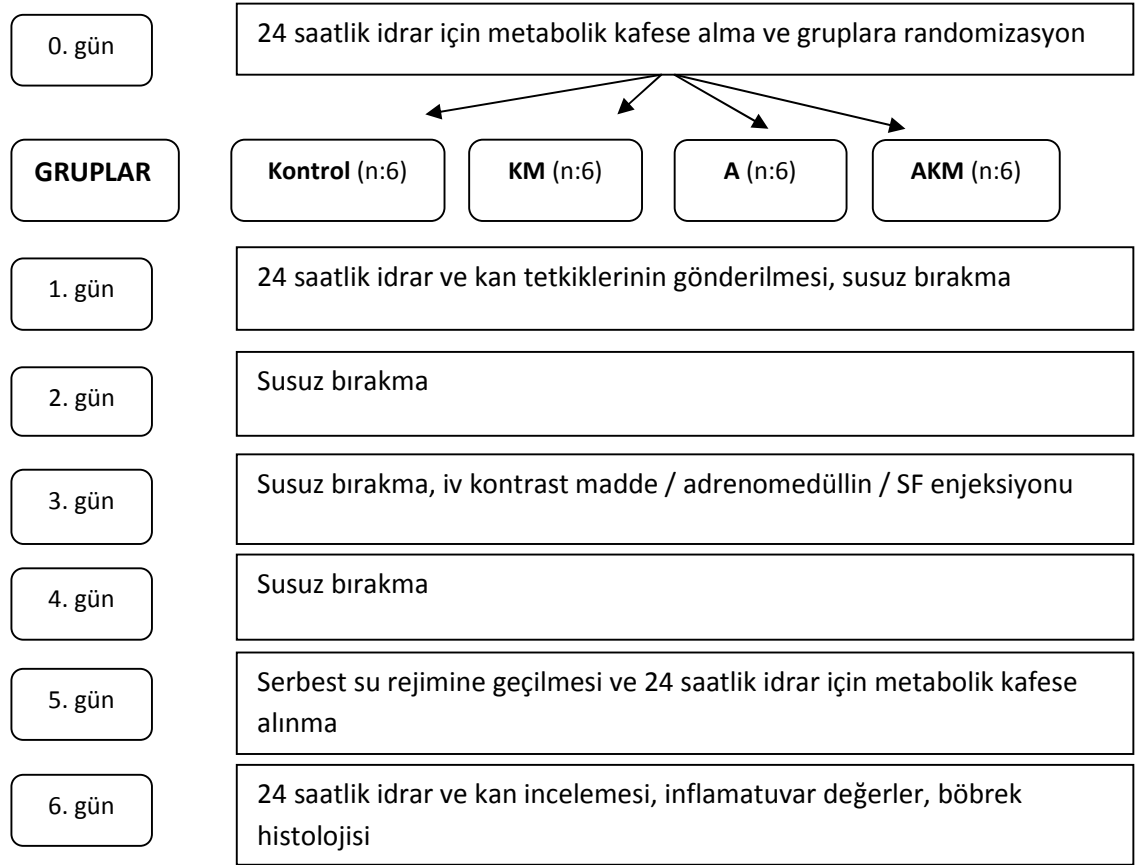
Her grupta altışar rat olmak üzere, çalışmaya alınan ratlar 4 gruba randomize edildi. 1. Grup Kontrol, 2. Grup Kontrast madde (KM), 3. Grup Adrenomedüllin (A), 4. Grup Aderomedüllin + Kontrast madde (AKM). Çalışmanın 0. günü bütün ratlar tartıları kaydedildikten sonra metabolik kafese alınarak 24 saatlik idrarları toplandı. Çalışmanın 1. günü bazal renal fonksiyonları çalışılmak üzere ratların kuyruk veninden 0.5 ml kan alındı ve ratların tamamı (kontrol grubu dahil) susuz bırakıldı.

Çalışmanın 3. günü (dehidratasyonun 48. saatinde) ratlara eter anestezisi altında iken kuyruk venlerinden, ait oldukları gruba göre enjeksiyonlar yapıldı. Kontrol grubundakilere 1 cc serum fizyolojik (SF) iv verilirken, KM grubuna 10 ml/kg dozunda diatrizoat iv (Urografin % 76, Schering AG, Germany) verildi. A grubu ve AKM grubundaki ratlara 12 mcg/kg dozunda Adrenomedüllin iv uygulandı. AKM grubundaki ratlara ise Adrenomedüllin enjeksiyonundan yaklaşık 10 dakika sonra 10 ml/kg dozunda diatrizoat iv enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonlar sonrası 24 saat daha susuz bırakılan ratların susuzluk süreleri 72 saate tamamlandı.

Çalışmanın 5. günü serbest su rejimine geçilerek, 24 saatlik idrar toplanmak üzere ratlar tekrar metabolik kafeslere alındı. Çalışma süresince bütün ratlar standart gıda ile limitsiz olarak (ad libitum) beslendi, 3. 4. ve 5. günlerde olmak üzere toplam 3 gün süreyle susuz bırakıldılar (Şekil 3).

Ratlar çalışmanın 6. gününde ketamin ve xylazine anestezisi altında, kalpten kan alımı suretiyle (en az 3 ml) sakrifiye edildi. Bunu takiben, orta hattan minimal insizyon ile her iki böbrek izole edildi ve bilateral nefrektomi uygulandı. Sağ böbrek %10 formalin solüsyonunda saklanarak histopatolojik değerlendirmeye alındı.

Şekil 3. Çalışma Planı



KM: Kontrast madde grubu, A: Adrenomedüllin grubu, AKM: Adrenomedüllin + Kontrast madde grubu

4.3. Biyokimyasal İncelemeler ve Renal Fonksiyonlar

Sirkadiyen varyasyonları minimize etmek için ilaç verilmesi, kan örneklerinin alınması ve tartı işlemleri 09.00-10.00 arasında gerçekleştirildi. 1. ve 6. günlerde BUN, Cr, Na için kan; protein, Na (fraksiyone Na ekskresyonunu hesaplamak için) ve CrCl ölçülmesi için de 24 saatlik idrar örnekleri elde edildi. KN, CrCl düzeyinin bazal değere göre $> \% 25$ azalması olarak kabul edildi. Ayrıca 6. gün alınan kandan akut renal hasarın teyid edilmesi amacıyla sistatin-C düzeyi ve interlökin 1-beta (IL-1beta), interlökin 6 (IL-6), interlökin 18 (IL-18) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa) gibi inflamasyon belirteçleri çalışıldı.

Yine 6. gün, 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. Serum ve idrar Cr 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 arkadaşlarının tanımladığı şekilde yapıldı (177). Kreatinin klirensi $U \times V/P$ (U: idrar Cr mg/dl, V: idrar volümü ml/dk/100g, P: Serum Cr mg/dl) formülü kullanılarak hesaplandı ve ml/dk/100g şeklinde düzeltildi. Fraksiyone Na ekskresyonu (FENa) = $(\text{idrar Na/plasma Na}) \times (\text{plazma Cr/idrar Cr}) \times 100$ şeklinde hesaplandı.

TNF alfa, IL-1 beta ve IL-6 düzeyleri 'pg/ml' olarak ifade edilirken, sistatin-C ve IL-18 düzeyleri ise 'ng/ml' olarak ifade edildi. Çalışmada kullanılan

biyokimyasal belirteç ve kitlerin markaları ve katalog numaraları aşağıda verilmiştir.

- IL-6 rat ELISA kiti Bender medsystems (1030 Vienna, Austria)
- IL-1 beta rat ELISA kiti Invitrogen (Camarillo, CA 93012, Catalog. KRC0011)
- IL-18 rat ELISA kiti Cusabio (Catalog No. CSB-E04610r)
- TNF alfa rat ELISA kiti Invitrogen (Camarillo, CA 93012, Catalog. KRC3011)
- Sistatin-C rat ELISA kiti BioVendor (Catalog No: RD391009200R)

4.4. Böbreğin Histopatolojik İncelemesi

Histopatolojik değerlendirme için alınan sağ böbrek, üst kutbundan alt kutbuna doğru longitudinal olarak bölündü ve % 10'luk nötral formalin sıvısı içinde 72 saat 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. Skoring aşağıda verilen şekilde yapıldı:

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).

4.5. İstatistiksel Analiz

Bütün istatistiksel incelemeler SPSS for Windows, Version 18.0 (Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilirken, dikotom değerler yüzde olarak ifade edildi. $p < 0.05$ anlamlılık sınırı kabul edildi. Kolmogrov-Smirnov testi ile verilerin tüm havuzda normal dağılıma uyup uymadığı test edilip, gruplar arası farkın anlamlılığı test edilirken normal dağılan veriler için parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası normal dağılan verilerin karşılaştırılması için analysis of variance (ANOVA) testi kullanılırken, post hoc değerlendirme için varyansların homojen dağıldığı durumlarda Tukey's testi, diğer durumlarda ise Tamhane's T2 testi uygulandı. Gruplar arası normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için ise, Kruskal Wallis testi uygulandı ve gruplar arası ikili değerlendirmeler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney-U testi kullanıldı. Gruplar kendi içinde (0. ve 6. günler arası değerler) paired sample-T test ile karşılaştırıldı. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırma için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan ratların bazal vücut ağırlığı, serum Cr düzeyleri, idrar volümleri, BUN düzeyi, CrCl ve FENa ölçümleri dört grup arasında benzer saptandı. Sadece bazal proteinüri düzeyi A grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Grupların bazal karakteristikleri itibariyle homojen dağıldığı görüldü. Bütün grupların 1.gün ve 6. gün vücut ağırlığı, idrar volümleri, Cr, BUN, CrCl, FENa ve proteinüri değerleri ve bu ikisi arasındaki mutlak değişim değerleri tablo 6, tablo 7 ve şekil 4, 5, 6, 7, 8’de gösterilmiştir.

Çalışma boyunca rat kaybı yaşanmadı. Vücut ağırlıkları dört grupta da 1. ve 6. günler arasında anlamlı olarak azalırken, idrar miktarındaki azalmanın sadece KM ve AKM gruplarında anlamlı düzeyde olduğu görüldü. Kontrol ve A gruplarının vücut ağırlıkları da çalışma sonunda azalmış olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

5.1. Böbrek Fonksiyon Testleri

Serum Cr düzeyindeki artış en belirgin olarak KM grubunda gerçekleşmiş olmakla birlikte, Kontrol, KM ve AKM gruplarında da anlamlı ölçüde artış saptandı. BUN düzeyindeki artış KM ve AKM gruplarında anlamlı düzeyde gerçekleşirken, CrCl’nin Kontrol, KM ve AKM gruplarında anlamlı düşüş gösterdiği tespit edildi. FeNa yüzdesi dört grubun hepsinde anlamlı olarak azalırken, proteinürinin KM, A ve AKM gruplarında arttığı görüldü.

Vücut ağırlığı, idrar miktarları ve böbrek fonksiyon testlerindeki 1. ve 6. günler arası mutlak farklar hesaplandı ve bu mutlak değişim açısından gruplar

karşılaştırıldı (Tablo 7). Serum Cr düzeyi, CrCl, proteinüri ve idrar miktarları arası mutlak değişim açısından gruplar arasındaki farkın one-way ANOVA testi ile anlamlı olduğu görüldü. Anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek amacıyla post hoc değerlendirme yöntemine geçildi. CrCl'deki mutlak değişim açısından KM grubunun her üç gruptan anlamlı olarak farklı olduğu görülürken, serum Cr düzeyindeki mutlak değişim açısından KM grubunun Kontrol ve A gruplarından anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. İdrar miktarındaki azalma en çok KM grubunda gözlenirken, idrar miktarındaki mutlak değişim açısından KM grubunun diğer üç gruptan anlamlı olarak farklı olduğu görüldü.

Sakrifikasyon sırasında (6. gün) alınan kanda çalışılan serum sistatin-C düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, sistatin-C düzeylerinin en yüksek KM grubunda bulunduğu ve diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 6. Grupların 1. ve 6. günlerdeki vücut ağırlığı, idrar miktarı, kan ve idrar değerleri

		Kontrol	KM	A	AKM
Vücut ağırlığı (gr)	Bazal	195.3±5.9	203.7±18.3	211.1±11.0	209.8±8.9
	6.gün	173.1±10.3	176.8±13.2	188.7±16.8	178.7±8.5
	p	0.001	0.001	0.002	0.001
İdrar miktarı (ml/100 gr VA)	Bazal	2.51±0.28	2.24±0.35	2.14±0.34	2.05±0.30
	6.gün	2.44±0.65	0.78±0.42	1.94±0.48	1.51±0.25
	p	AD	0.001	AD	0.001
BUN (mg/dl)	Bazal	22.8±2.4	21.6±2.5	24.0±7.7	24.4±2.1
	6.gün	24.6±6.4	34.1±7.0	25.4±5.3	32.6±6.4
	p	AD	0.004	AD	0.044
Serum Cr (mg/dl)	Bazal	0.52±0.08	0.48±0.04	0.46±0.09	0.47±0.05
	6.gün	0.58±0.11	0.65±0.04	0.48±0.12	0.55±0.07
	p	0.036	0.001	AD	0.048
Cr Klirensi (ml/dk/100 gr VA)	Bazal	0.67±0.19	0.51±0.14	0.48±0.11	0.54±0.12
	6.gün	0.48±0.19	0.11±0.08	0.41±0.09	0.38±0.09
	p	0.011	0.001	AD	0.024
FENa (%)	Bazal	0.27±0.07	0.32±0.05	0.35±0.07	0.28±0.03
	6.gün	0.11±0.10	0.14±0.05	0.15±0.07	0.10±0.06
	p	0.008	0.005	0.002	0.001
Proteinüri (mg/gün)	Bazal	95.1±20.5 ^a	75.1±29.6 ^b	137.9±33.4 ^{a,b,c}	80.3±12.8 ^c
	6.gün	82.1±36.7	295.2±109.7	237.4±100.5	167.7±35.1
	p	AD	0.002	AD	0.004

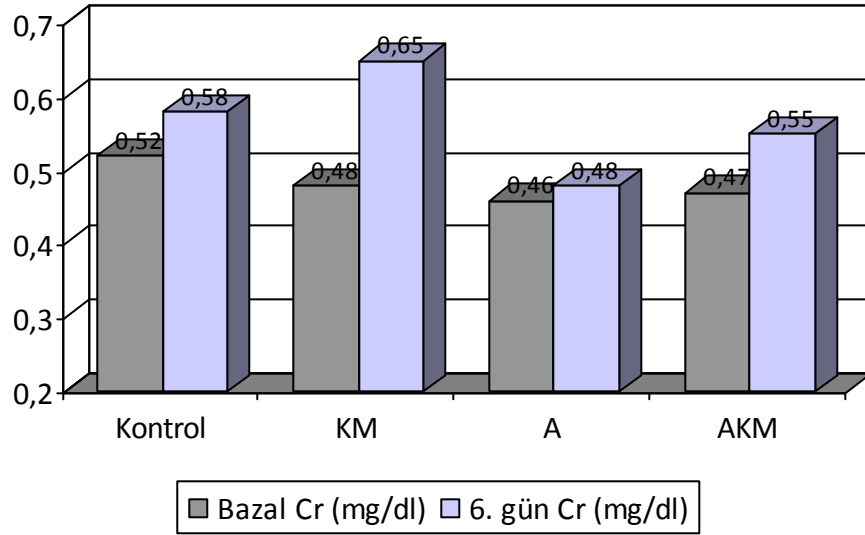
Tablo 7. Başlangıç ve 6. gündeki vücut ağırlıkları, kan ve idrar değerleri arası mutlak farklar ve 6. gün sistatin C değerlerinin karşılaştırması

	Kontrol	KM	A	AKM	p
Δ Vücut Ağırlığı (gr)	-22.2±7.6	-26.8±5.4	-22.5±9.4	-31.1±4.5	AD
Δ İdrar miktarı (ml/100 gr VA)	-0.07±0.5 ^a	-1.46±0.5 ^{a,b,c}	-0.19±0.3 ^b	-0.53±0.1 ^c	0.001
Δ BUN (mg/dl)	1.8±6.9	12.5±6.0	1.4±9.3	8.2±7.4	AD
Δ Serum Cr (mg/dl)	0.06±0.05 ^a	0.17±0.05 ^{a,b}	0.03±0.05 ^b	0.08±0.06	0.003
Δ Cr Klirensi (ml/dk/100gr VA)	-0.20±0.12 ^a	-0.39±0.12 ^{a,b,c}	-0.06±0.12 ^b	-0.16±0.12 ^c	0.01
Δ FENa (%)	-0.17±0.09	-0.18±0.09	-0.20±0.08	-0.18±0.06	AD
Δ Proteinüri (mg/gün)	-13±34 ^{a,b}	220±91 ^{a,c}	99±130	88±42 ^{b,c}	0.001
Sistatin- C (ng/ml)	2.54±0.53 ^a	4.12±1.16 ^{a,b,c}	2,39±0.42 ^b	2.77±0.85 ^c	0.005

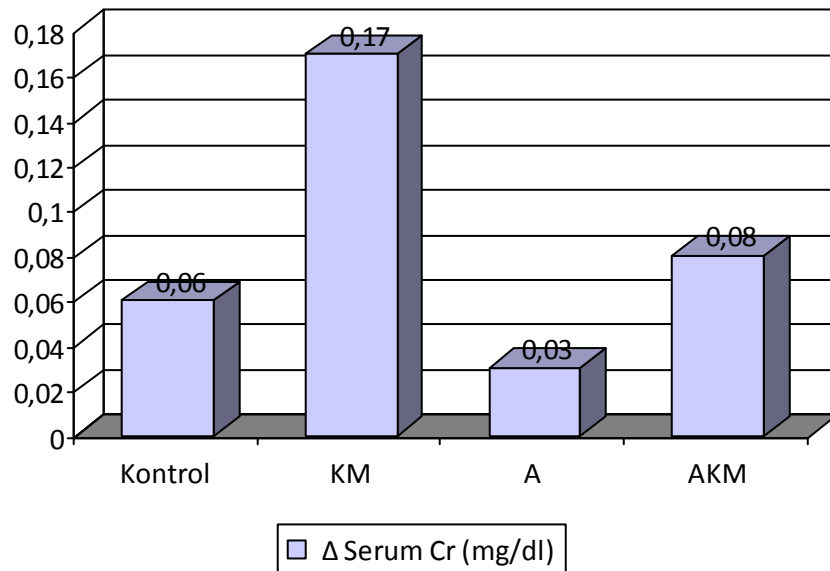
Δ: 6. ve 0. günler arası mutlak değişim, KM: Kontrast madde grubu, A: Adrenomedüllin grubu, AKM: Adrenomedüllin + Kontrast madde grubu, VA: Vücut ağırlığı, Cr: Kreatinin, BUN: Kan üre azotu, FENa: Fraksiyone Na ekskresyonu, AD: Anlamlı değil.

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar One-way ANOVA testi ile yapıldı ve ilgili satırda ANOVA'nın p değeri verildi. Post hoc değerlendirme için varyansların homojen dağıldığı durumlarda Tukey's testi, diğer durumlarda ise Tamhane's T2 testi uygulandı. Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır.

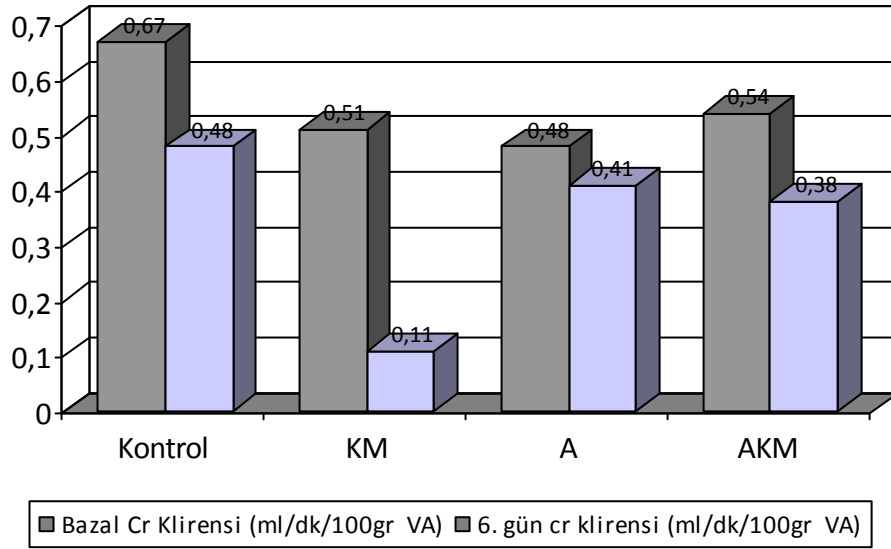
Şekil 4. Bazal ve 6.gün serum Cr düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması



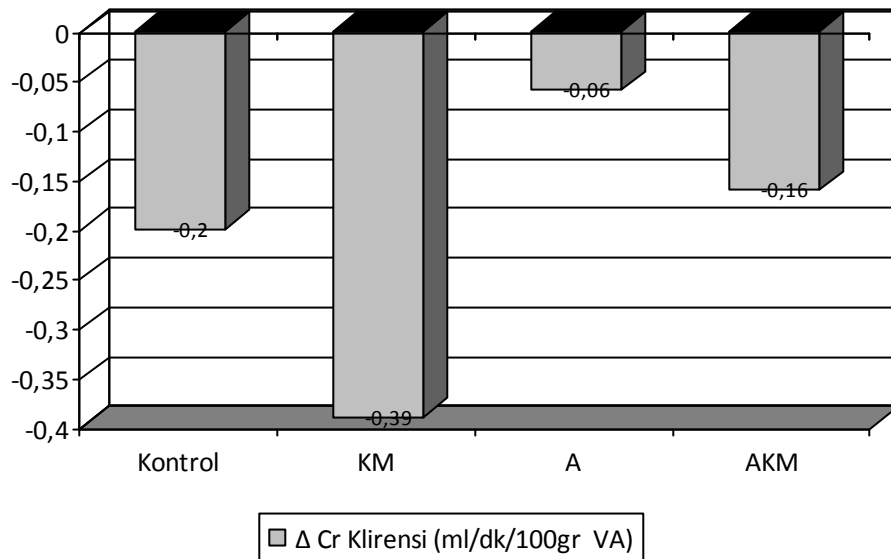
Şekil 5. Bazal ve 6. gün serum Cr düzeyleri arası mutlak değişim (Δ Serum Cr) açısından grupların karşılaştırılması (Kontrol ile KM arası $p:0.026$, KM ile A arası $p:0.002$)



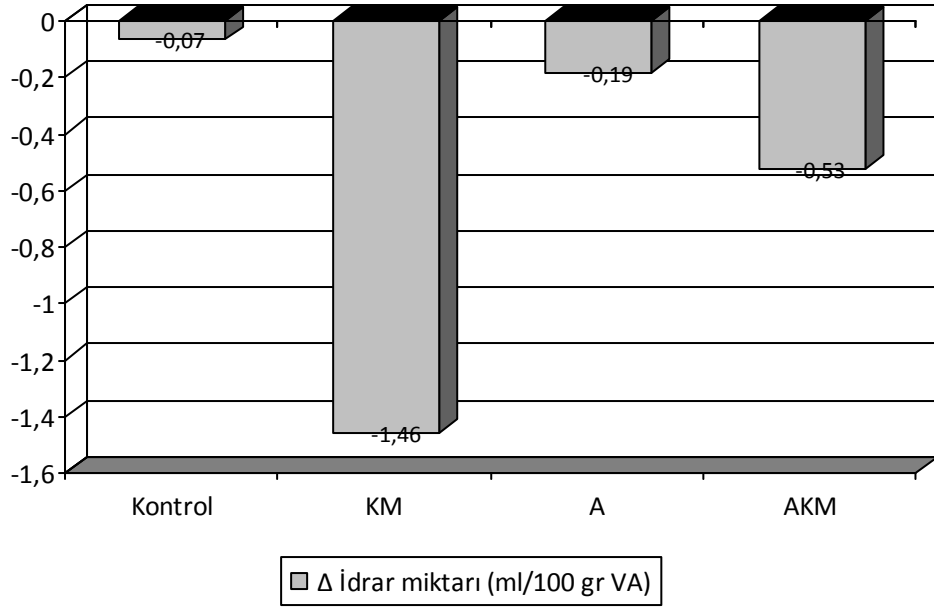
Şekil 6. Bazal ve 6.gün serum Cr klirensi düzeyleri bakımından grupların karşılaştırılması



Şekil 7. Bazal ve 6. gün serum Cr klirensi düzeyleri arası mutlak değişim (Δ Cr Klirensi) açısından grupların karşılaştırılması (Kontrol ile KM arası $p:0.05$, KM ile A arası $p:0.001$, KM ile AKM arası $p:0.018$)



Şekil 8. Bazal ve 6. gün idrar miktarları arası mutlak değişim (Δ İdrar miktarı) açısından grupların karşılaştırılması (Kontrol ile KM arası $p<0.001$, KM ile A arası $p<0.001$, KM ile AKM arası $p:0.003$)



5.2. İnflamatuvar Parametreler

Grupların inflamatuvar parametreler açısından karşılaştırılması tablo 8’de ve şekil 9, 10, 11’de verilmiştir. TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinin ortalamaları arasındaki farkın one way ANOVA testi ile anlamlı olduğu görülürken, IL-1 beta ve IL-18 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. TNF-alfa düzeyi KM grubunda en yüksek bulunurken, gruplar arası karşılaştırmada (post hoc analiz) sadece KM ile Kontrol grupları arası farkın anlamlı olduğu görüldü. IL-6 düzeyleri açısından değerlendirme yapıldığında yine en yüksek düzeyin KM grubunda olduğu görüldü. KM grubu IL-6 ortalamasının, Kontrol ve A grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu.

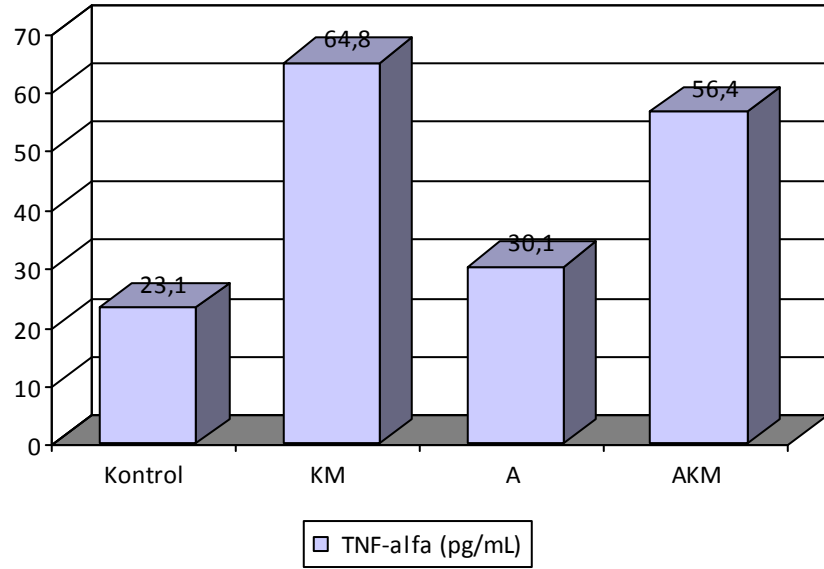
İnflamatuvar parametreler açısından KM ve AKM grupları karşılaştırıldığında her dört parametrenin de KM grubunda AKM grubundan daha yüksek olduğu ancak farkın hiçbirinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü.

Tablo 8. İnflamatuvar parametrelere ilişkin değerlerin gruplar arası karşılaştırılması (6.gün)

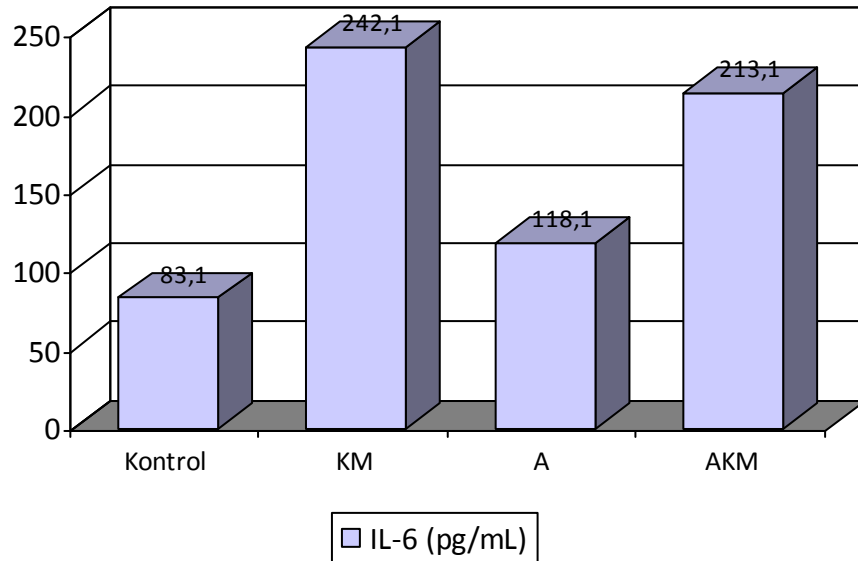
	Kontrol	KM	A	AKM	p
IL-1beta (pg/mL)	66.7±31.3	109.3±36.1	57.6±65.6	85.5±41.9	AD
TNF-alfa (pg/mL)	23.1±5.2 ^a	64.8±22.6 ^a	30.1±6.2	56.4±29.4	0.003
IL-6 (pg/mL)	83.1±36.7 ^{a,b}	242.1±74.5 ^{a,c}	118.1±54.3 ^c	213.1±91.2 ^b	0.001
IL-18 (ng/mL)	0.28±0.06	0.34±0.04	0.29±0.04	0.29±0.09	AD

KM: Kontrast madde grubu, A: Adrenomedüllin grubu, AKM: Adrenomedüllin + Kontrast madde grubu, IL-1 β : İnterlökin-1 Beta, IL -6: İnterlökin – 6, IL -18: İnterlökin – 18, TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- Alfa, AD: Anlamli değil. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar One-way ANOVA testi ile yapıldı ve ilgili satırda ANOVA'nın p değeri verildi. Post hoc değerlendirme için varyansların homojen dağıldığı durumlarda Tukey's testi, diğer durumlarda ise Tamhane's T2 testi uygulandı. Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır

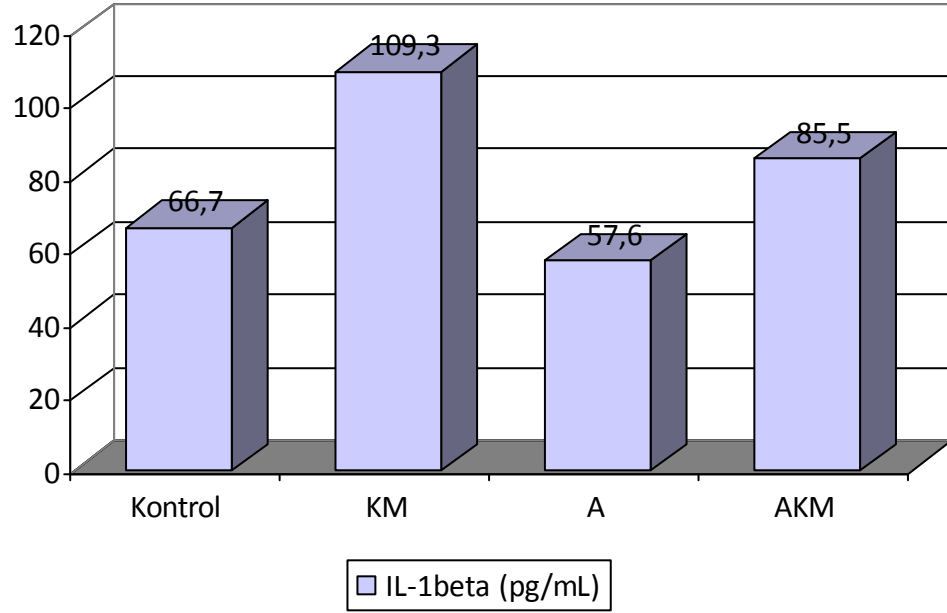
Şekil 9. Serum TNF-alfa düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması (Kontrol grubu ile KM grubu arası p:0.03)



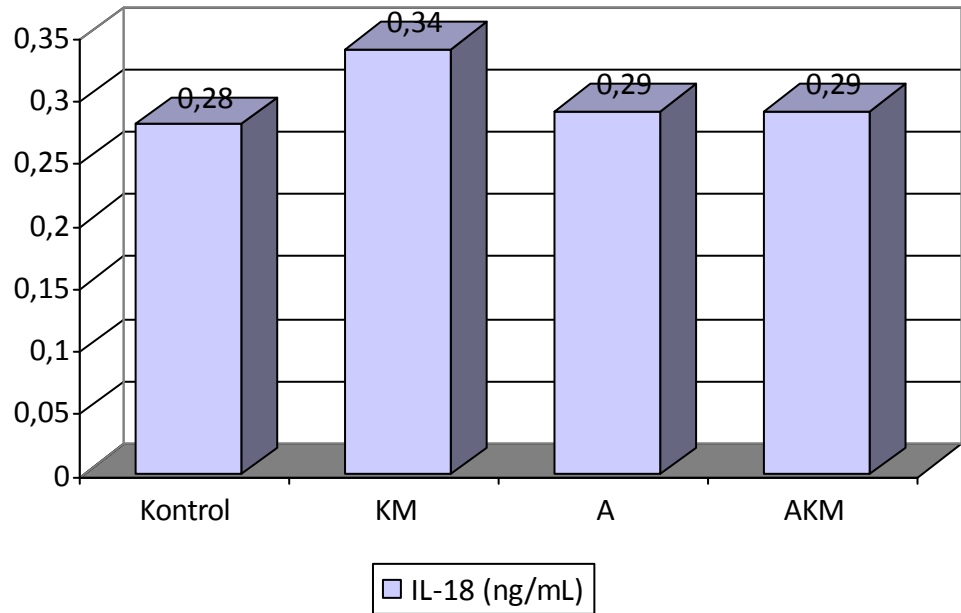
Şekil 10. Serum IL-6 düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması (Kontrol ile KM arası p:0.003, kontrol ile AKM arası p:0.016 ve KM ile A arası p:0.02)



Şekil 11. Serum IL-1 beta düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması ($p>0.05$)



Şekil 12. Serum IL-18 düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması ($p>0.05$)



5.3. Histopatolojik Bulgular

Grupların tübüler ve medüller sistemdeki hasarlanma skorlarının ortalamaları ve grupların birbiriyle mukayesesi tablo 9’da verilmiştir. Tübüler zedelenme ve medüller konjesyon skorları açısından gruptaki ratların detaylı dökümü ise tablo 10’da verilmiştir.

Kontrol grubuna ait ratların böbrek dokusunun, Hematoksilen-Eozin (HE) boyası ile ışık mikroskopik olarak değerlendirilmesinde, böbrek proksimal ve distal tübülüslerinin ya normal yapıda olduğu (2 rat), ya da semikantitatif skorlama sistemine göre evre 1 düzeyinde minimal hasarlanmış (4 rat) olduğu görüldü. Tübülüslerde ciddi vakuolizasyon, dejenerasyon, nekrotik değişiklik vb. bulguların olmadığı görüldü. Kontrol grubuna ait ratlardan dördünde medulla bölgesinin transvers ve longitudinal kesitlerinde normal yapıda toplayıcı kanalların olduğu, konjesyonun bulunmadığı görülürken ikisinde evre 1 düzeyinde minimal medüller konjesyon izlendi.

KM grubuna ait ratlardan dördünde evre 2 tübüler zedelenme bulgularına rastlanırken, ikisinde de evre 1 tübüler zedelenme bulguları tespit edildi. HE ile boyanmış böbrek dokusu kesitinde, proksimal ve distal tübülüsleri döşeyen epitelde vakuolizasyon, dejenerasyon ve nekrotik değişiklikler olduğu dikkati çekti. KM grubundaki ratların böbrekleri medüller sistem açısından değerlendirildiğinde, altı rattan beşinde evre 1, birinde ise evre 2 düzeyinde medüller konjesyon olduğu tespit edildi. KM grubu da dahil olmak üzere hiçbir grubun histopatolojik değerlendirmesinde, ne tübüler sistem ne de medüller sistemde evre 3 veya evre 4 hasarlanmaya rastlanmadı.

Tübüler hasar skoru ve medüller konjesyon skoru ortalamaları en yüksek KM grubunda saptandı. Kontrol grubuna ve A grubuna göre karşılaştırıldığında, her iki skor ortalamasının da anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. AKM grubunda tübüler hasar skoru ve medüller konjesyon skoru KM grubuna göre daha az olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü (Tablo 9). HE ile boyanmış böbrek dokusu kesitlerinde Evre 0 tübüler hasarlanma Resim 1a ve 1b’de, evre 1 tübüler hasarlanma Resim 2a ve 2b’de, evre 2 tübüler hasarlanma ise Resim 3a ve 3b’de görülmektedir. Medüller konjesyon ile ilgili evre 0, 1 ve 2 hasarlanma ise sırasıyla Resim 4, 5 ve 6’da görülmektedir.

Tablo 9. Grupların tübüler ve medüller hasarlanma skorları açısından karşılaştırılması

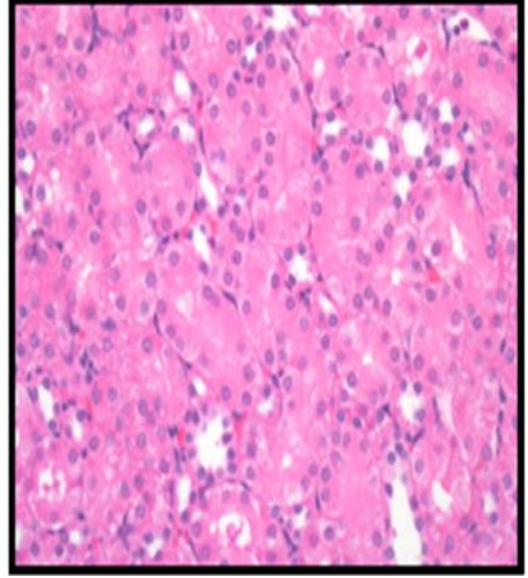
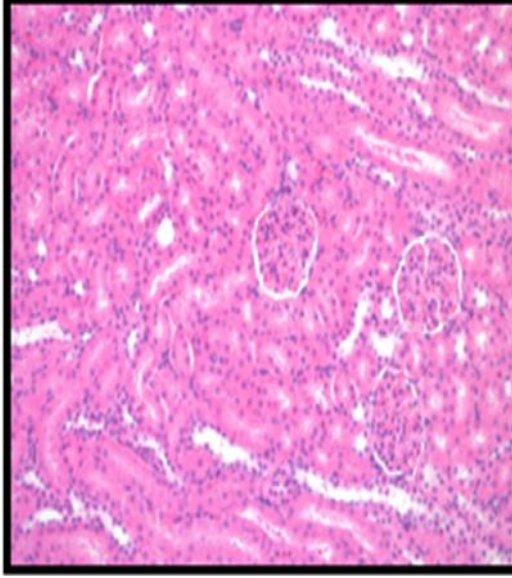
	Kontrol	KM	A	AKM	<i>p</i>
Tübüler hasar	0.67±0.51 ^a	1.67±0.51 ^{a,b}	0.33±0.51 ^{b,c}	1.17±0.41 ^c	0.001
Medüller konjesyon	0.33±0.51 ^a	1.17±0.41 ^{a,b}	0.17±0.41 ^{b,c}	1.00±0.00 ^c	0.003

KM: Kontrast madde grubu, A: Adrenomedüllin grubu, AKM: Adrenomedüllin + Kontrast madde. Tübüler hasar için one-way ANOVA testi, post hoc değerlendirme için Tukey’s testi uygulandı. Medüller konjesyon için ise normal dağılmadığından, Kruskal Wallis testi ve gruplar arası ikili değerlendirmeler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney-U testi kullanıldı. Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır (karşılaştırma sayısına göre düzeltme yapılırca $p<0.018$ anlamlı kabul edildi). Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

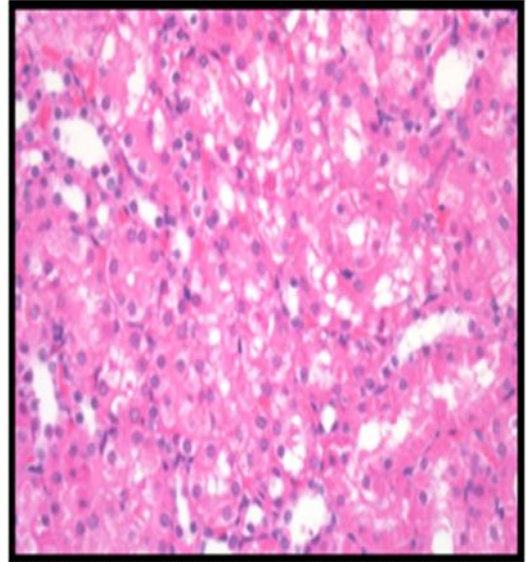
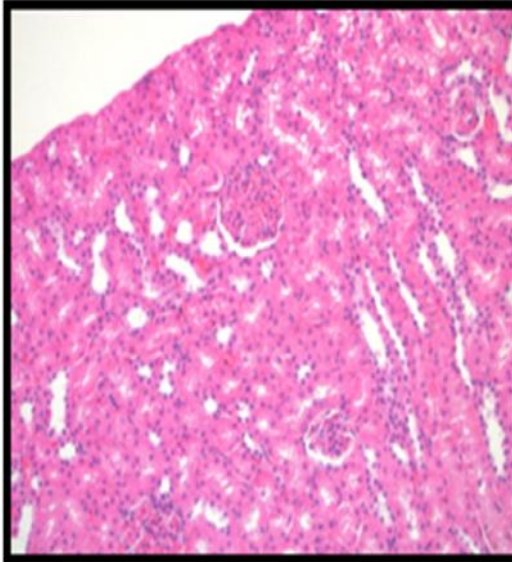
Tablo 10. Grupların tübüler zedelenme ve medüller konjesyon skorları

	Tübüler zedelenme					Medüller konjesyon				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
Kontrol (n:6)	2	4	0	0	0	4	2	0	0	0
KM (n:6)	0	2	4	0	0	0	5	1	0	0
A (n:6)	4	2	0	0	0	5	1	0	0	0
AKM (n:6)	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0

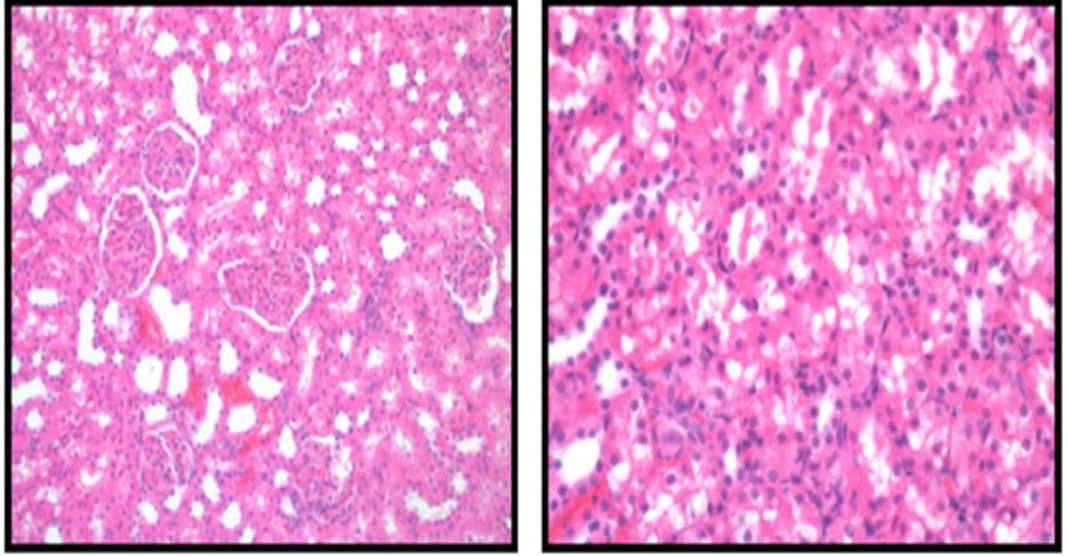
KM:Kontrast madde grubu, A: Adrenomedüllin grubu, AKM: Adrenomedüllin + Kontrast madde



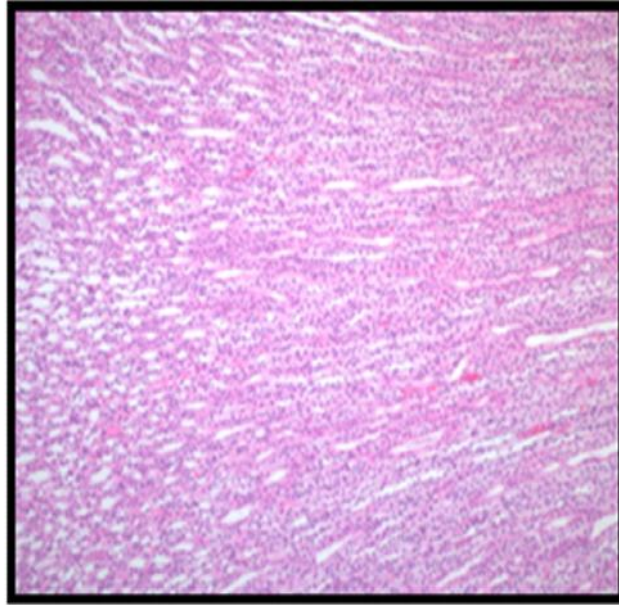
Resim 1a: Tübüler zedelenme, Evre 0 (HE x200). Proksimal ve distal tübülüsler normal yapıda görülmektedir. **Resim 1b:** Tübüler zedelenme, Evre 0 (HE x400)



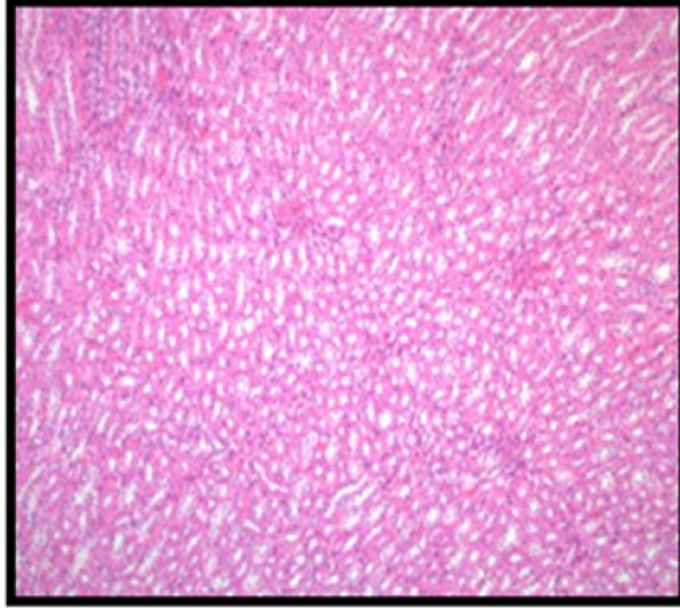
Resim 2a: Tübüler zedelenme, Evre 1 (HE x200) **Resim 2b:** Evre 1 (HE x400)



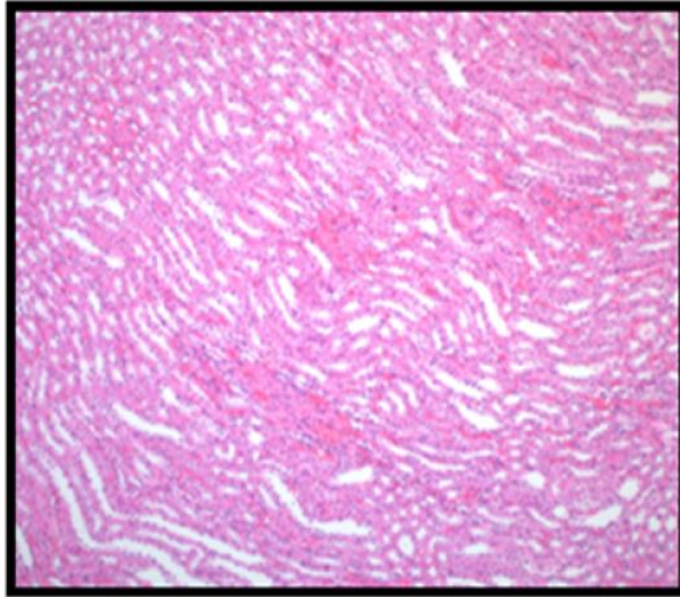
Resim 3a: Tübüler zedelenme, Evre 2 (HE x200). **Resim 3b:** Evre 2 (HE x400). Proksimal ve distal tübülüsü döşeyen epitel hücrelerinde vakuolizasyon, dejenerasyon ve nekrotik değişiklikler görülmektedir.



Resim 4: Medüller konjesyon, Evre 0 (HE x100). Medüller bölgenin enine ve boyuna kesitlerinde toplayıcı kanallar normal yapıda görülmektedir. Konjesyon bulunmamaktadır.



Resim 5: Medüller konjesyon, Evre 1 (HE x100).



Resim 6: Medüller konjesyon, Evre 2 (HE x100).

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda öncelikle, 72 saat süreyle susuz bırakmak ve 10 ml/kg dozunda iyonik KM verilmesi yoluyla ratlarda KN modeli oluşturulabilmiştir. KN modelinin oluştuğu serum Cr düzeyinde ve sistatin-C düzeyindeki artış, CrCl'de ve idrar miktarında gözlenen azalma ile ortaya konmuş ve histopatolojik bulgularla konfirme edilmiştir. AKM grubunda gerçekleşen idrar miktarındaki azalma, serum sistatin-C düzeyindeki artış ve CrCl düzeyindeki düşüş, KM grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuş olup bu durum iv ADM uygulamasının KN hasarını azaltma yönündeki olumlu etkisi olarak yorumlanmıştır. İnflamatuvar parametreler-den sadece TNF-alfa ve IL-6'da gruplar arasında anlam saptanmış olup, AKM grubunda KM grubuna göre daha az bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Benzer şekilde histopatolojik değerlendirmede de, iv ADM uygulaması ile tübüler ve medüller hasarlanma skorlarında minimal bir gerileme sağlanmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda, ADM uygulamasının renal hasarı azaltıcı etkisi inflamatuvar belirteçlerdeki azalma ve histopatolojik yöntemle konfirme edilememiştir. Ancak bu çalışma iv ADM uygulamasının KM nefropatisinde hasarı azaltmada etkinliğinin biyokimyasal metodlarla gösterildiği ilk deneysel çalışmadır.

Gruplar arası farkın anlamlı düzeye ulaşmamasında çalışmaya alınan rat sayısının da etkisi olduğunu düşünüyoruz. Benzer hayvan çalışmalarında en az

sekiz rattan oluşan gruplar üzerinde alışılışken (10, 178-180), bizim çalışmamız Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nca daha fazlasına izin verilmediğinden ancak altışar ratlık gruplarda yürütülebilmiştir. Ayrıca deneysel KN modeli oluşturulması birtakım zorluklar içermektedir. Literatürdeki ratlar üzerinde yapılan benzer KN çalışmalarında, 6 ml/kg dozunda KM kullanılarak (127, 181) ve 48 saat susuzluk süresi ile (128) KN modeli oluşturulabildiği bildirilirken, çalışmamızda ancak 10 ml/kg dozunda KM kullanarak ve susuzluk süresini 72 saate uzatarak KN oluşturabilmiştir. Buna rağmen histopatolojik olarak ne tübüler hasar ne de medüller konjesyonda evre 3 ya da evre 4 düzeyinde hasar oluşturamadığımızı gördük. Bu durumun, ADM'nin KN'yi önleyici etkilerinin daha çarpıcı olarak ortaya konmasını engellemiş olabileceğini ve KM grubu ile AKM grubu arasındaki histopatolojik değerlendirmede ortaya çıkan farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasında etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Toplumumuzda nüfusun yaşlanması, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile birlikte HT ve diyabet sıklığı giderek artmaktadır (182). Buna bağlı olarak kardiyak ve periferik vasküler sorunlar artmakta, koroner arter hastalığı ve KBH sıklığı da gün geçtikçe artmaktadır. Dolayısıyla günümüzde hem koroner anjiyografi ve tomografik görüntüleme sıklığı, hem de böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireylerde KM kullanım olasılığı armıştır. Bu nedenle KN hasarı ve buna bağlı böbrek yetmezliği gelişme riski üzerinde önemle durulmaktadır. KN, radyolojik veya anjiyografik amaçlı KM kullanımı sonarası görülen ABY olarak tanımlanmakta ve hastanede yatan hastalarda görülen ABY

nedenleri arasınada üçüncü sırada yer almaktadır. KN, tedavi maliyetlerini, yatış süresini ve morbiditeyi artıran önemli bir sorun olarak karşımızdadır (15, 183).

Dopamin, fenoldopam, ANP, mannitol, ET reseptör antagonisti, kalsiyum kanal blokerleri, işlem sonrası furosemid, prostoglandin E1, teofilin, aminofilin, statinler ve askorbik asit gibi çok çeşitli farmakolojik yöntemler KN önleme amaçlı çalışmalarda denenmiş olup sonuçları oldukça çelişkilidir (181, 184, 185). Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda ratlarda oluşturulan KN modellerinde terlipressin (181), beta glukon (128) ve nebivololün (127), KN gelişimini engellediğine dair olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Ancak bütün bu çalışmalara rağmen günümüzde ortak kabul gören KN önleme stratejisi başta iv hidrasyon olmak üzere, yüksek ozmolaliteli KM'lerden kaçınmak, kullanılacak KM miktarını mümkün olan en düşük düzeyde tutmak ve beraberinde nefrotoksik ajan kullanımından kaçınmak olarak özetlenebilir (186). NAC, askorbik asit ve iv NaHCO₃, oldukça güvenli ve ucuz tedavi yaklaşımları olduğundan, bazı çalışmalardaki olumlu sonuçları da göz önüne alınarak KN önleme amaçlı günümüz nefroloji pratiğinde en yaygın kullanılan farmakolojik ajanlardır (5, 187-189).

Kontrast nefropati patofizyolojisinin araştırıldığı çalışmalarda, bu tablonun muhtemelen renal vazokonstriksiyon ve buna bağlı ortaya çıkan renal iskemi ve medüller hipoksi ile doğrudan tübüler toksisitenin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (190). KM'nin yüksek ozmolalitesi, tübüler obstrüksiyon ve oksidatif stres de KN patofizyolojisinde suçlanan faktörlerdir (191). KM enjeksiyonunu takiben renal kan akımında önce geçici bir süre için hafif bir artış

gözlenmekte, sonra zaman içinde renal kan akımının giderek azaldığı görülmektedir. Bu nedenle KN gelişimindeki temel patofizyolojik olayın renal iskemi oluşu düşünülmektedir (192). ADM'nin renoprotektif etkilerini, GFH'yı ve diürezi artırıcı etkilerini, podositler ve mezenjiyal hücreler üzerindeki antioksidan ve antiapoptotik etkilerini göz önüne alarak (175, 176, 193), KM'ye bağlı ortaya çıkan böbrek hasarını önlemede ADM'nin etkili olabileceğini düşündük. Ekzojen ADM uygulamasının renal arterde vazodilatasyona neden olarak renal plazma akımı ve GFH'da anlamlı bir artış sağladığı, anjiyotensin ve aldosteronun etkilerini inhibe ettiği, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (194-197). Bu etkilerin çoğunun KN patogenezi ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, yukarıda sözü edilen olumlu etkilerine paralel olarak CrCl düzeyindeki azalmanın AKM grubunda, KM grubuna göre anlamlı düzeyde daha az olduğu; idrar miktarındaki azalmanın da AKM grubunda, sadece KM alan gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu görülmektedir. Benzer şekilde akut böbrek hasarının erken bir belirteci olarak kabul edilen sistatin-C düzeyleri de, AKM grubunda KM grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 7). Ayrıca ilginç olarak sadece ADM uygulanan ratlarda, kontrol grubuna göre CrCl'deki azalmanın, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte daha az olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki ratların da 72 saat süreyle susuz bırakıldığı ve dehidratasyona bağlı böbrek hasarı geliştiği düşünüldüğünde, ADM uygulamasının bu anlamda da koruyucu olabileceği akla gelmektedir. ADM uygulamasına ait bütün bu olumlu sonuçlar, ADM'nin renal vazodilatatör ve

renoprotektif etkileri ile paralellik arz etmektedir. Aynı zamanda ADM'nin intrarenal uygulaması ile ratlarda vazodilatör etkinliğin yanı sıra natriüretik etkinin olduğu da gösterilmiştir (198). Çalışmamızda gruplar arası FENa (%) değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ratların tamamının 72 saat süreyle susuz bırakılmış olması nedeniyle FENa düzeyleri oldukça düşük bulunmuş ve ADM'nin sağlıklı ratlarda görülmesi beklenen natriüretik etkisi görülememiştir.

Kontrast nefropati hasarında oksidatif stresin de etkili olduğu ileri sürülmekte (191) ve ADM'nin antioksidan etkilerinin çeşitli çalışmalarda gösterildiği bilinmektedir (10, 193). Bizim çalışmamızda, ADM'nin antioksidan etkinliği ortaya koyacak bir çalışma dizaynı oluşturulmamış olması çalışmamızın önemli bir eksikliği olarak değerlendirilebilir.

Vazodilatör özelliklerinin yanında ADM'nin antiinflamatuvar etkilerinin de olduğu bildirilmektedir (10, 179, 199, 200). Renal iskemi reperfüzyon modelinde, ratlarda aortik iskemi ve reperfüzyon uygulanarak, TNF-alfa ve IL-1beta düzeylerinin arttığı ve ekzojen insan ADM'i uygulanarak bu inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde anlamlı azalma sağlandığı bildirilmektedir (10). Bizim çalışmamızda da ekzojen ADM uygulaması ile inflamatuvar belirteçlerde minimal düşüş olduğu görülmüş ancak bu azalma dört marker için de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 8). İdrarda bakılan IL-18'in, akut böbrek hasarını ortaya koymada kan düzeylerine göre daha duyarlı olduğu düşüncesinden hareketle, kan yerine idrarda çalışılması halinde daha olumlu sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda hafif bir KN tablosu

oluşturulabilmiş olup, daha ağır bir KN modeli oluşturabilirse, ADM'nin antiinflamatuvar etkinliğinin daha net bir biçimde ortaya konulabileceğini düşünüyoruz.

Böbrek medüllasının dış kısmında ortaya çıkan konjesyon, proteinüri ve tübüler obstrüksiyon, KN'nin oluşturduğu ABY tablosunda görülen patofizyolojik durumlardır (201). Bir çalışmada diatrizoat uygulaması sonrası altı rattan beşinde anlamlı proteinüri ve protein silendirleri olduğu gösterilmiştir (202). Literatürle paralel olarak bizim çalışmamızda da KM grubunda başlangıca göre proteinüri düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Ayrıca ADM uygulaması sonrası, KM ile ortaya çıkan proteinüride anlamlı düzeyde gerileme olduğu görülmektedir (Tablo 7).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında, olgu sayısının azlığı, KN modelinin daha ağır bir biçimde oluşturulamamış olması ve olası antioksidan etkinliği de gösterebilecek bir dizaynda olmaması sayılabilir. Ayrıca böbrek dokusunun elektron mikroskopik olarak incelenmesi veya immünohistokimyasal boyamalar ile ileri histopatolojik incelemeye tabi tutulması, ADM'nin KN'yi önleyici mekanizması hakkında ek bilgiler verebilirdi.

Sonuç olarak, yoğun bir şekilde kullanılmaya devam edilen KM'lerin, nefrotoksik etkilerinin ortadan kaldırılması veya hafifletilmesi, tıp dünyasının üzerinde çalıştığı araştırma alanlarından birisi olarak halen önemini korumaktadır. Çalışmamızda, renoprotektif etkinliği bilinen ADM molekülünün, KN rat modelinde renal hasarı azaltmadaki etkinliği ilk kez gösterilmiştir. Bu konuda daha kesin yargılara ulaşabilmek için öncelikle daha büyük örneklem sayılı

hayvan modellerine ve sonrasında da insan çalışmalarına ihtiyaç olduğu açıktır. Literatürdeki ADM'nin renoprotektif etkinliği ile ilgili biriken bilgi dikkate alındığında, ADM'nin KN hasarını önlemede veya hafifletmede ileride kullanılabilecek bir tedavi yaklaşımı olarak klinik pratiğimize girebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Lin J, Bonventre JV. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14:105-10.
2. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin*. 2005; 21:261-80.
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; 48:402-9.
4. McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med*. 2008; 36:S204-11.
5. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA*. 2006; 295:2765-79.
6. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 192:553-60.
7. Amado JA, Fidalgo I, Garcia-Unzueta MT, Montalban C, Del Moral I, Pazos F, et al. Patients with poor preoperative ejection fraction have a higher plasma response of adrenomedullin in response to open heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43:829-33.
8. Sato K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F. Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine. *Life Sci*. 1995; 57:189-94.
9. Jougasaki M, Burnett JC, Jr. Adrenomedullin as a renal regulator peptide. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:293-5.
10. Oyar EO, Kiriş I, Gulmen S, Ceyhan BM, Cure MC, Delibas N, et al. The protective effect of adrenomedullin on renal injury, in a model of abdominal aorta cross-clamping. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 60:5-10.

11. 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; 47:254-61.
12. 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; 348:491-9.
13. 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; 37:2240-5.
14. 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; 148:422-9.
15. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006:S11-5.
16. Morcos SK, Thomsen HS. European society of urogenital radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging.* 2003; 28:187-90.
17. Toprak O, Mueller C. Differing definitions of contrast-induced nephropathy. *Swiss Med Wkly.* 2005; 135:630; author reply 630.
18. 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; 103:368-75.
19. 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:R31.

20. 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:R139-43.
21. 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; 65:1416-21.
22. 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; 189:687-92.
23. Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem*. 2012; 58:680-9.
24. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, Eko UU, Luciano RL, Peter PR, et al. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical aki diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:2740-9.
25. 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; 41:544-7.
26. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11:177-82.
27. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*. 2003; 349:1333-40.
28. 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; 21:1855-62.
29. Toprak O, Cirit M. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. *Ren Fail*. 2006; 28:365-81.

30. 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; 3:1274-81.
31. 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; 105:2259-64.
32. 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; 59:338-43.
33. 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; 94:786-9.
34. 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; 44:1780-5.
35. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. *Lancet*. 2003; 362:598-603.
36. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the european society of urogenital radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 181:1463-71.
37. Persson PB TM. Contrast medium-induced nephropathy: The pathophysiology. *Kidney Int Suppl*. 2006; 100:8-10.
38. 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.

39. 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.
40. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, Zanca C, Rivera NV, Colombo A, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J.* 2008; 29:2569-76.
41. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006; 98:27K-36K.
42. Katzberg RW. Urography into the 21st century: New contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204:297-312.
43. 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; 44:111-7.
44. 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; 57:1675-80.
45. 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; 30:383-9.
46. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: Pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005; 172:1461-71.
47. 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; 97:473-88.

48. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 282:R335-42.
49. 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:F115-20.
50. 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; 343:180-4.
51. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:298-303.
52. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast-medium-induced nephropathy: Is there a new consensus? A review of published guidelines. *Eur Radiol.* 2006; 16:1835-40.
53. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2:645-54.
54. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001; 280:F61-70.
55. 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; 8:144-7.
56. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol.* 2006; 98:42K-58K.

57. 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; 49:1268-75.
58. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, Basak S, Setton A, Nelson PK. High-dose administration of nonionic contrast media: A retrospective review. *Radiology.* 1996; 200:119-22.
59. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004; 94:300-5.
60. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J.* 1996; 132:1049-50.
61. Solomon R, Briguori C, Bettmann M. Selection of contrast media. *Kidney Int Suppl.* 2006:S39-45.
62. Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, Stacul F, Tumlin J, et al. High-risk situations and procedures. *Am J Cardiol.* 2006; 98:37K-41K.
63. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci.* 2007; 334:283-90.
64. Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol.* 2006; 98:21K-26K.
65. 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; 67:2089-100.
66. 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; 44:1393-9.

67. 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; 36:309-16.
68. 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; 182:649-55.
69. 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; 320:143-9.
70. 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; 45:367-74.
71. 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; 95:13-9.
72. 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; 15:18-22.
73. 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; 148:243-51.
74. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int Suppl.* 2006:S20-4.
75. Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetrotec 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; 101:279-85.
76. Najjar M, Hamad A, Salameh M, Agarwal A, Feinfeld DA. The risk of radiocontrast nephropathy in patients with cirrhosis. *Ren Fail.* 2002; 24:11-8.
 77. Jabs K, Zeidel ML, Silva P. Prostaglandin e2 inhibits na⁺-k⁺-atpase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol.* 1989; 257:F424-30.
 78. 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; 115:462-6.
 79. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994; 331:1416-20.
 80. 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; 33:403-11.
 81. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, Namboodiri N, Neiderman G, Nissenbaum A, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail.* 1996; 18:639-46.
 82. 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; 89:999-1002.
 83. 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; 3:98-103.

84. Toprak O. Angiotensin converting enzyme inhibitors and contrast-induced nephropathy. *Ren Fail.* 2006; 28:99-100.
85. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 2003; 23:460-4.
86. Oymak O. Contrast media induced irreversible acute renal failure in a patient treated with intraperitoneal cisplatin. *Clin Nephrol.* 1995; 44:135-6.
87. 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.
88. Abi-Aad AS, Figlin RA, Belldgrun A, deKernion JB. Metastatic renal cell cancer: Interleukin-2 toxicity induced by contrast agent injection. *J Immunother* (1991). 1991; 10:292-5.
89. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. *Am J Hematol.* 2003; 73:97-100.
90. 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; 22:819-26.
91. 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; 291:2328-34.
92. 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; 162:329-36.
93. 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:C29-34.
94. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:273-80.
 95. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbaur I, Duda S, Risler T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol.* 2004; 62:1-7.
 96. 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; 49:1283-8.
 97. 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; 15:699-702.
 98. 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; 154:539-44.
 99. 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; 19:413-9.
 100. 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; 3:10-8.

101. 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; 64:2182-7.
102. 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; 289:553-8.
103. 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; 62:2202-7.
104. 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; 25:206-11.
105. 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; 43:1-9.
106. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of n-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int.* 2004; 65:1366-74.
107. 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; 15:761-9.
108. 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; 31:674-80.
109. 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; 41:503-7.

110. 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; 4:1030-6.
111. 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; 11:444-8.
112. 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; 30:63-8.
113. 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; 35:255-61.
114. Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction. *Am J Ther*. 1995; 2:837-842.
115. Briguori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney Int Suppl*. 2006;S30-8.
116. 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; 83:260-3, A5.
117. 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; 14:1146-9.

118. 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; 27:1200-9.
119. 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; 290:2284-91.
120. 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; 44:762-5.
121. 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; 49:56-68.
122. 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; 23:91-5.
123. 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:c20-7.
124. 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; 40:749-55.
125. 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; 19:321-8.

126. 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; 93:698-702.
127. 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; 23:853-9.
128. Koc E, Reis KA, Ebinc FA, Pasaoglu H, Demirtas C, Omeroglu S, et al. Protective effect of beta-glucan on contrast induced-nephropathy and a comparison of beta-glucan with nebivolol and n-acetylcysteine in rats. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15:658-65.
129. Gazi S, Altun A, Erdogan O. Contrast-induced nephropathy: Preventive and protective effects of melatonin. *J Pineal Res*. 2006; 41:53-7.
130. 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; 119:155-62.
131. Brain SD, Cambridge H. Calcitonin gene-related peptide: Vasoactive effects and potential therapeutic role. *Gen Pharmacol*. 1996; 27:607-11.
132. Eguchi S, Hirata Y, Kano H, Sato K, Watanabe Y, Watanabe TX, et al. Specific receptors for adrenomedullin in cultured rat vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett*. 1994; 340:226-30.
133. Ishizaka Y, Tanaka M, Kitamura K, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, et al. Adrenomedullin stimulates cyclic amp formation in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 200:642-6.
134. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. 2000; 21:138-67.
135. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin--what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol*. 2004; 56:5-27.

136. Chun TH, Itoh H, Saito T, Yamahara K, Doi K, Mori Y, et al. Oxidative stress augments secretion of endothelium-derived relaxing peptides, c-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *J Hypertens.* 2000; 18:575-80.
137. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 207:25-32.
138. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Matsuo H. Effects of vasoactive substances and camp related compounds on adrenomedullin production in cultured vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 1995; 369:311-4.
139. Hofbauer KH, Jensen BL, Kurtz A, Sandner P. Tissue hypoxxygenation activates the adrenomedullin system in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 278:R513-9.
140. Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T. Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 258:453-6.
141. Vesely DL, Blankenship M, Douglass MA, McCormick MT, Rodriguez-Paz G, Schocken DD. Atrial natriuretic peptide increases adrenomedullin in the circulation of healthy humans. *Life Sci.* 1996; 59:243-54.
142. Ishimitsu T, Nishikimi T, Matsuoka H, Kangawa K, Kitamura K, Minami J, et al. Behaviour of adrenomedullin during acute and chronic salt loading in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond).* 1996; 91:293-8.
143. Uemura T, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Aldosterone augments adrenomedullin production without stimulating pro-adrenomedullin n-terminal 20 peptide secretion in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 2002; 20:1209-14.
144. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, et al. Complement factor h is a serum-binding protein for adrenomedullin,

and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem.* 2001; 276:12292-300.

145. Moriyama T, Otani T, Maruo T. Expression of adrenomedullin by human granulosa lutein cells and its effect on progesterone production. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142:671-6.
146. Ueta Y, Serino R, Shibuya I, Kitamura K, Kangawa K, Russell JA, et al. A physiological role for adrenomedullin in rats; a potent hypotensive peptide in the hypothalamo-neurohypophyseal system. *Exp Physiol.* 2000; 85 Spec No:163S-169S.
147. Kato J, Tsuruda T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: A possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles. *Hypertens Res.* 2003; 26 Suppl:S113-9.
148. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept.* 2003; 112:61-9.
149. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and pamp: Discovery, structures, and cardiovascular functions. *Microsc Res Tech.* 2002; 57:3-13.
150. Sakai K, Saito K, Ishizuka N. Adrenomedullin synergistically interacts with endogenous vasodilators in rats: A possible role of k(atp) channels. *Eur J Pharmacol.* 1998; 359:151-9.
151. Hayakawa H, Hirata Y, Kakoki M, Suzuki Y, Nishimatsu H, Nagata D, et al. Role of nitric oxide-cgmp pathway in adrenomedullin-induced vasodilation in the rat. *Hypertension.* 1999; 33:689-93.
152. Wangenstein R, Quesada A, Sainz J, Duarte J, Vargas F, Osuna A. Role of endothelium-derived relaxing factors in adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Eur J Pharmacol.* 2002; 444:97-102.
153. Yang BC, Lipton H, Gumusel B, Hyman A, Mehta JL. Adrenomedullin dilates rat pulmonary artery rings during hypoxia: Role of nitric oxide and vasodilator prostaglandins. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996; 28:458-62.
154. Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, Moriyama N, Satonaka H, Walsh K, et al. Adrenomedullin induces endothelium-dependent vasorelaxation via the

phosphatidylinositol 3-kinase/akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res*. 2001; 89:63-70.

155. Shimekake Y, Nagata K, Ohta S, Kambayashi Y, Teraoka H, Kitamura K, et al. Adrenomedullin stimulates two signal transduction pathways, camp accumulation and ca^{2+} mobilization, in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem*. 1995; 270:4412-7.
156. Kohno M, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Takeda T. Inhibition of endothelin production by adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1995; 25:1185-90.
157. Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Kuwasako K, Imamura T, Koiwaya Y, et al. Adrenomedullin: A possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiomyocytes. *Hypertension*. 1998; 31:505-10.
158. Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, Nagaya N, Matsuo H, Takishita S, et al. Production and secretion of adrenomedullin in cultured rat cardiac myocytes and nonmyocytes: Stimulation by interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Endocrinology*. 1998; 139:4576-80.
159. Serrano J, Alonso D, Fernandez AP, Encinas JM, Lopez JC, Castro-Blanco S, et al. Adrenomedullin in the central nervous system. *Microsc Res Tech*. 2002; 57:76-90.
160. Shan J, Stachniak T, Jhamandas JH, Krukoff TL. Autonomic and neuroendocrine actions of adrenomedullin in the brain: Mechanisms for homeostasis. *Regul Pept*. 2003; 112:33-40.
161. Israel A, Diaz E. Diuretic and natriuretic action of adrenomedullin administered intracerebroventricularly in conscious rats. *Regul Pept*. 2000; 89:13-8.
162. Samson WK, Murphy TC, Resch ZT. Central mechanisms for the hypertensive effects of preproadrenomedullin-derived peptides in conscious rats. *Am J Physiol*. 1998; 274:R1505-9.
163. Andreis PG, Markowska A, Champion HC, Mazzocchi G, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. Adrenomedullin enhances cell proliferation and

deoxyribonucleic acid synthesis in rat adrenal zona glomerulosa: Receptor subtype involved and signaling mechanism. *Endocrinology*. 2000; 141:2098-104.

164. Andreis PG, Mazzocchi G, Rebuffat P, Nussdorfer GG. Effects of adrenomedullin and proadrenomedullin n-terminal 20 peptide on rat zona glomerulosa cells. *Life Sci*. 1997; 60:1693-7.
165. Andreis PG, Neri G, Prayer-Galetti T, Rossi GP, Gottardo G, Malendowicz LK, et al. Effects of adrenomedullin on the human adrenal glands: An in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:1167-70.
166. Ziolkowska A, Budzynska K, Trejter M, Tortorella C, Belloni AS, Malendowicz LK. Effects of adrenomedullin and its fragment 22-52 on basal and acth-stimulated secretion of cultured rat adrenocortical cells. *Int J Mol Med*. 2003; 11:613-5.
167. Masada K, Nagayama T, Hosokawa A, Yoshida M, Suzuki-Kusaba M, Hisa H, et al. Effects of adrenomedullin and pamp on adrenal catecholamine release in dogs. *Am J Physiol*. 1999; 276:R1118-24.
168. Mazzocchi G, Albertin G, Andreis PG, Neri G, Malendowicz LK, Champion HC, et al. Distribution, functional role, and signaling mechanism of adrenomedullin receptors in the rat adrenal gland. *Peptides*. 1999; 20:1479-87.
169. Zudaire E, Cuttitta F, Martinez A. Regulation of pancreatic physiology by adrenomedullin and its binding protein. *Regul Pept*. 2003; 112:121-30.
170. Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC, Jr. Renal localization and actions of adrenomedullin: A natriuretic peptide. *Am J Physiol*. 1995; 268:F657-63.
171. Owada A, Nonoguchi H, Terada Y, Marumo F, Tomita K. Microlocalization and effects of adrenomedullin in nephron segments and in mesangial cells of the rat. *Am J Physiol*. 1997; 272:F691-7.

172. Edwards RM, Trizna W, Stack E, Aiyar N. Effect of adrenomedullin on camp levels along the rat nephron: Comparison with cgrp. *Am J Physiol.* 1996; 271:F895-9.
173. Jensen BL, Gambaryan S, Schmaus E, Kurtz A. Effects of dietary salt on adrenomedullin and its receptor mrnas in rat kidney. *Am J Physiol.* 1998; 275:F55-61.
174. Romppanen H, Puhakka J, Foldes G, Szokodi II, Vuolteenaho O, Tokola H, et al. Endothelin-1-independent and angiotensin ii-independent induction of adrenomedullin gene expression. *Hypertension.* 2001; 37:84-90.
175. Parameswaran N, Nowak W, Hall CS, Sparks HV, Spielman WS. Cellular and molecular actions of adrenomedullin in glomerular mesangial cells. *Peptides.* 2001; 22:1919-24.
176. Kohno M, Yasunari K, Minami M, Kano H, Maeda K, Mandal AK, et al. Regulation of rat mesangial cell migration by platelet-derived growth factor, angiotensin ii, and adrenomedullin. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:2495-502.
177. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193:265-75.
178. Carrizo GJ, Wu R, Cui X, Dwivedi AJ, Simms HH, Wang P. Adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 downregulate inflammatory cytokines and attenuate tissue injury after gut ischemia-reperfusion. *Surgery.* 2007; 141:245-53.
179. Shah KG, Rajan D, Jacob A, Wu R, Krishnasasthy K, Nicastro J, et al. Attenuation of renal ischemia and reperfusion injury by human adrenomedullin and its binding protein. *J Surg Res.* 2010; 163:110-7.
180. Oz Oyar E, Korkmaz A, Kardess O, Omeroglu S. Aortic cross-clamping-induced spinal cord oxidative stress in rabbits: The role of a novel antioxidant adrenomedullin. *J Surg Res.* 2008; 147:143-7.

181. Ari E, Yilmaz Y, Kedrah AE, Alahdab Y, Cakalagaoglu F, Arikan H, et al. Protective effect of the vasopressin agonist terlipressin in a rat model of contrast-induced nephropathy. *Am J Nephrol*. 2011; 33:269-76.
182. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of chronic renal disease in turkey--the credit study. *Nephrol Dial Transplant*; 26:1862-71.
183. Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: What are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:263-72.
184. Al-Ghonaim M, Pannu N. Prevention and treatment of contrast-induced nephropathy. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2006; 9:42-9.
185. Van Praet JT, De Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: A critical review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007; 16:336-47.
186. Li JH, He NS. Prevention of iodinated contrast-induced nephropathy. *Chin Med J (Engl)*. 2011; 124:4079-82.
187. Yenicierioglu Y, Yilmaz O, Sarioglu S, Ormen M, Akan P, Celik A, et al. Effects of n-acetylcysteine on radiocontrast nephropathy in rats. *Scand J Urol Nephrol*. 2006; 40:63-9.
188. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006; 354:2773-82.
189. 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; 110:2837-42.
190. Kagan A, Sheikh-Hamad D. Contrast-induced kidney injury: Focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin Cardiol*. 2010; 33:62-6.
191. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: State of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:1542-50.

192. Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol.* 2008; 21:74-85.
193. Oba S, Hino M, Fujita T. Adrenomedullin protects against oxidative stress-induced podocyte injury as an endogenous antioxidant. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:510-7.
194. Chao J, Kato K, Zhang JJ, Dobrzynski E, Wang C, Agata J, et al. Human adrenomedullin gene delivery protects against cardiovascular remodeling and renal injury. *Peptides.* 2001; 22:1731-7.
195. Nishikimi T, Mori Y, Kobayashi N, Tadokoro K, Wang X, Akimoto K, et al. Renoprotective effect of chronic adrenomedullin infusion in dahl salt-sensitive rats. *Hypertension.* 2002; 39:1077-82.
196. Nishimatsu H, Hirata Y, Shindo T, Kurihara H, Kakoki M, Nagata D, et al. Role of endogenous adrenomedullin in the regulation of vascular tone and ischemic renal injury: Studies on transgenic/knockout mice of adrenomedullin gene. *Circ Res.* 2002; 90:657-63.
197. Niu P, Shindo T, Iwata H, Ebihara A, Suematsu Y, Zhang Y, et al. Accelerated cardiac hypertrophy and renal damage induced by angiotensin ii in adrenomedullin knockout mice. *Hypertens Res.* 2003; 26:731-6.
198. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Suzuki E, Ikenouchi H, Kohmoto O, et al. Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension.* 1995; 25:790-5.
199. Yang S, Zhou M, Fowler DE, Wang P. Mechanisms of the beneficial effect of adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 in sepsis: Down-regulation of proinflammatory cytokines. *Crit Care Med.* 2002; 30:2729-35.
200. Wu R, Zhou M, Wang P. Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1 downregulate tnf-alpha in macrophage cell line and rat kupffer cells. *Regul Pept.* 2003; 112:19-26.
201. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004; 114:5-14.

202. Yang DW, Jia RH, Yang DP, Ding GH, Huang CX. Dietary hypercholesterolemia aggravates contrast media-induced nephropathy. Chin Med J (Engl). 2004; 117:542-6.

8. ÖZET

Adrenomedüllinin Ratlarda Kontrast Nefropati Hasarını Önleyici Etkisi

Yaşlanan toplumumuzda böbrek yetmezliği sıklığının artması ve kontrast maddelerin kullanıldığı görüntüleme ve girişimsel tedavi yöntemlerinin giderek yaygınlaşması nedeniyle, günümüzde kontrast nefropati (KN) hasarını önlemeye yönelik çalışmalara olan ilgi üst düzeydedir. KN gelişiminde rol oynayan mekanizmalar arasında en önemlilerinin, renal vazokonstriksiyon ve medüller hipoksi olduğu öne sürülmektedir. Antioksidan, vazodilatör ve immün-modülatör etkileri olan adrenomedüllinin, renal iskemi reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle, çalışmamızda adrenomedüllinin ratlarda KN'yi önlemede yararlı olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Her grupta altışar adet olmak üzere toplam 24 adet Wistar albino rat, dört gruba rastgele yöntemle eşit olarak dağıtıldı. Gruplar; kontrol, adrenomedüllin (A), kontrast madde (KM), and adrenomedüllin + kontrast madde (AKM) olarak adlandırıldı. Yüksek ozmolar kontrast madde olan diatrizoat (Urografin % 76, Schering AG, Germany), 10 ml/kg dozunda iv yoldan uygulanarak ratlarda KN tablosu oluşturuldu. Adrenomedüllin ise 12 mcg/kg dozunda iv yolla uygulandı. Çalışma sonunda ratlardan böbrek fonksiyon testleri, böbrek histolojisi ve inflamatuvar belirteçler çalışıldı.

Çalışmanın sonunda, başlangıç ve altıncı günler arası idrar miktarındaki ve Cr klirensindeki azalmanın AKM grubunda, KM grubuna göre anlamlı düzeyde daha az olduğu görülmüştür ($p<0.05$). AKM grubunda KM grubuna göre serum sistatin-C düzeyleri daha yüksek iken proteinüri seviyesi de anlamlı ölçüde daha

düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Histopatolojik değerlendirmede, iv adrenomedüllin uygulaması ile tübüler ve medüller hasarlanma skorlarında minimal bir gerileme sağlanmakla birlikte, farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmektedir. Benzer şekilde inflamatuvar parametrelerin değerlendirilmesinde de gruplar arası farkın anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmanın sonuçları, iv adrenomedüllin uygulamasının ratlarda KN hasarını azaltma yönündeki olumlu etkisini ortaya koymaktadır. Bu konuda yapılacak daha büyük çalışmaların sonuçlarıyla, adrenomedüllinin ileride KN hasarını önlemede veya hafifletmede kullanılacak bir profilaksi yaklaşımı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Adrenomedüllin, kontrast nefropati, kontrast madde

9. ABSTRACT

Protective Effect of Adrenomedullin on Contrast Induced Nephropathy in Rats

There is a considerable interest in strategies to prevent contrast-induced nephropathy (CIN) because of the increasing prevalence of renal insufficiency in our aging population and the increasing use of imaging studies using radiocontrast media. Some of the important mechanisms of CIN are renal vasoconstriction and medullary hypoxia. It was shown that adrenomedullin, which has antioxidant, vasodilatory and immunomodulatory effects, attenuated the renal ischemia-reperfusion injury. We aimed to investigate whether adrenomedullin might have a preventive role against the development of CIN.

Wistar albino rats (n = 24) were allocated randomly into four equal groups of 6 each; Control (C), Adrenomedullin (A), contrast media (CM), and adrenomedullin plus contrast media (ACM). CIN was induced by intravenous administration of high-osmolar contrast media, diatrizoat (Urografin % 76, Schering AG, Germany) at dose of 10 ml/kg. Adrenomedullin was administered by intravenous route at dose of 12 mcg/kg. Renal function parameters, kidney histology, and inflammatory markers were determined.

Absolute changes of daily urine output, absolute changes of creatinine clearance and serum cystatin-C levels in ACM group were significantly lower than those in CM group ($p < 0.05$). Additionally proteinuria increased significantly in CM group compared with ACM group ($p < 0.05$). Histopathological lesions in CM group were a little bit more advanced compared to other groups, however

there were no significant differences between ACM and CM groups with regard to both histopathologic findings and inflammatory parameters.

In conclusion, this study demonstrated the protective role of adrenomedullin against CIN. Adrenomedullin prophylaxis may be useful in the prevention of CIN; further studies are needed to shed more light on this issue.

Key words: Adrenomedullin, contrast-induced nephropathy, radiocontrast media