



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

**KONTRAST NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA  
ÜRİNER İNTERLÖKİN-18 ATILIMININ TANISAL ÖNEMİ**

**Dr. Cuma Bülent GÜL**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa – 2007**



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

**KONTRAST NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA  
ÜRİNER İNTERLÖKİN-18 ATILIMININ TANISAL ÖNEMİ**

**Dr. Cuma Bülent GÜL**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ**

**Bursa – 2007**

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b>	.....	<b>ii-iii</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>iv-v</b>
<b>Giriş</b>	.....	<b>1-31</b>
<b>Amaç</b>	.....	<b>32</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	.....	<b>33-35</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>36-41</b>
<b>Tartışma</b>	.....	<b>42-47</b>
<b>Sonuç</b>	.....	<b>48</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>49-65</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>66</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>67</b>

## ÖZET

Böbrek fonksiyonlarının saatler ya da birkaç gün içerisinde bozulması akut böbrek yetmezliği (ABY) olarak tanımlanır. ABY'nin önemli sebeplerinden biriside kontrast madde nefropatisidir (KMN). KMN hastane kaynaklı ABY sebepleri arasında hipotansiyon ve cerrahi girişimden sonra en sık üçüncü sıradadır.

KMN'nin tanısı; kontrast madde (KM) alımını takiben 48-72 saat sonra başka herhangi bir nedenle açıklanamayan, bazal kreatinin (Kr) seviyesinde %25'lik oranda ya da 0,5 mg/dL kesinlikte veya daha fazla artış ile konulur. Hastaların %60'ında serum kreatininini ilk 24 saatte, %90'ından fazlasında 72. saatte yükselir, 4 veya 5. günde doruk düzeye ulaşır ve genellikle 7. veya 10. günde bazal düzeyine ulaşır. Son dönemlerde ABY tanısının konmasında serum kreatinin seviyesinin yeterli bir belirteç olmadığı kabul edilmektedir. Bu durum birçok araştırmaya konu olmuş ve sonuçta ortaya birçok yeni belirteç çıkmıştır. Bunlardan biri de interlökin-18'dir (IL-18). Günümüzde KMN yalnızca serum kreatinin seviyesindeki artışla tanımlanır. Bu hastaların %90'lık kesimin serum kreatinin seviyesindeki artışın ilk 72 saat içinde olduğu düşünülürse yalnızca serum kreatinin seviyesi ölçümüyle yapılan tanı koyma işleminin oldukça geç ve yetersiz bir yöntem olduğu düşünülebilir. Pek çok çalışmada, akut böbrek hasarının olduğu durumlarda serum kreatinin seviyesinde henüz artış olmadan IL-18'in üriner seviyesinde yükselme olduğu gösterilmiştir . Biz de çalışmamızda KMN'nin erken tanılanmasında İL-18'in kullanılabilir bir belirteç olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya UÜTF Kardiyoloji ABD hemodinami ünitesine perkütan koroner anjiyografi (PKAG) ya da perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) için başvuran 157 hasta dahil edildi. Hastalardan işlem öncesi, işlem sonrası 1. ve 3. gün olmak üzere serum kreatinin ve idrar IL-18 düzeyleri araştırıldı. Hastaların 15 tanesinde KMN gelişti. KMN gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında üriner IL-18 atılımını karşılaştırıldı. Hem 1. gün hem de 3. gün IL-18 düzeyleri ve 0. güne oranla yüzde değişimleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; çalışmamızda KMN gelişen hastaların üriner IL-18 atılımında anlamlı bir artış olmadığını saptadık. Bu açıdan bakıldığında da KMN'nin erken tanınmasında üriner IL-18'in uygun bir belirteç olmadığı kanısındayız. Ancak, bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalara bulgularımızın doğruluğunun karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kontrast madde nefropatisi, İnterlökin-18, idrar, belirteç.

## **EARLY DIAGNOSTIC VALUES OF URINE INTERLEUKIN-18 IN CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY**

### **SUMMARY**

Contrast induced nephropathy (CIN) is the third most common cause of hospital-acquired renal insufficiency. The most common definition of CIN today is an increase of 25% or more, or an absolute increase of 0.5 mg/dl or more in serum creatinine from baseline value, at 48-72 h following the exposure to contrast media. Unfortunately, serum creatinine is an unreliable indicator during acute changes in kidney function owing to several reasons. Recently, some biomarkers like IL-18 are found to be an early diagnostic marker of CIN. We explored whether urine IL-18 is a useful biomarker or not in early diagnosis of CIN.

157 patients who were referred for percutaneous coronary angiography at the Uludag University Hospital were included in the study. Blood and urine samples were obtained before angiography (0.day) and after 1<sup>st</sup> day and 3<sup>rd</sup> day. Serum creatinine levels were analyzed from blood samples. Urine was centrifuged at 3,000g for 5 minutes to remove sediment. The supernatant was stored at -80°C for later IL-18 assay. 15 patients were found to develop CIN. Patients were divided into nephropathy group (n=15) who were developed CIN and control group (n=36). IL-18 was studied in urines of all members of the nephropathy group and 36 members of the control group.

We didn't find any difference in urine IL-18 levels between two groups before (day 0,  $p=0,905$ ) and after angiography (day 1,  $p=0,704$  and day 3,  $p=0,634$ ).

Consequently IL-18 doesn't appear to be a useful biomarker for the definition of CIN. Further studies with larger sample sizes are needed to validate our findings.

**Keywords:** Contrast agent nephropathy, interleukin-18, urine, biomarker.

## GİRİŞ

Günümüzde hekimlerin, teknolojik gelişmeleri kullanarak hastalıkların teşhisine hızlı, doğru ve kesin olarak gitme istekleri giderek artmaktadır. Gelişmiş görüntüleme teknikleri bu alanda en çok başvurulan yöntemlerdir. Bu çaba elbetteki hastaların yararınadır. Ancak görüntüleme tekniklerinin gerektirdiği KM kullanımındaki artışa koşut olarak gelişen KMN'ndeki artış hem hekim hem de hasta açısından kısıtlayıcı, bazen de hayatı tehdit eden bir sorun haline gelebilmektedir. KMN hastane kaynaklı ABY'nin en sık 3. sebebidir (1). Bunca gelişmeye rağmen KMN tanısı kontrast madde alımını takiben 48-72 saat içerisinde serum kreatinin değerindeki artışla konabilmektedir (2-7). Bu durum, KM alması gereken hastaların çoğunun zaten komorbid hastalığı olduğu da düşünülürse, KMN teşhisini geciktirmekte, sonuç olarak da tedavi ve alınacak önlemlerde buna paralel olarak geç kalmaktadır. Son zamanlarda akut böbrek hasarlanmasını serum kreatinin artışından daha önce gösteren birçok belirteç saptanmıştır (8). Bunlardan biriside üriner IL-18'dir (9-11). KMN tanısının erken konulması bu hastalığın mortalite ve morbititesini azaltabilir. Biz de çalışmamızda KMN tanısının erken konmasında üriner IL-18 atılımının tanısal önemini araştırdık.



## GENEL BİLGİLER

### 1.KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ

#### 1.1 Tanım

Kontrast madde nefropatisi tanısı için gerekli üç komponent vardır (4); bazal değerle karşılaştırıldığında kesin ya da rölatif olarak serum kreatinin seviyesinde yükselme, bu yükselme ile KM alımı arasında zamansal ilişki olması ve renal yetmezliği açıklayabilecek alternatif tanıların, örneğin kolesterol embolisi gibi, dışlanması (12).

Bugün için ise en çok kabul gören tanım; KM'ye maruz kalındıktan sonraki ilk 48-72 saat içinde serum kreatinin seviyesinin bazal seviyeye göre %25 ya da 0,5 mg/dL veya daha fazla artış gözlenmesidir (12).

#### 1.2 İnsidans

KMN görülme sıklığı, risk faktörlerinin olup olmamasına, kullanılan KM'nin fiziksel ve kimyasal özelliklerine, hacmine, işlem öncesi hidrasyon gibi koruyucu tedbirlere bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle çeşitli çalışmalarda KMN insidansı %0 ile %50 arasında gözlenmiştir. KMN için risk faktörü taşımayan genel toplumda KMN görülme riski %0,6-2,3 iken (13), insidansı risk faktörlerinin

sayısı ile doğru orantılı olarak artmakta ve dört risk faktörü bulunan hastalarda %100 kadar çıkmaktadır (5, 7, 14). Yakın zamanda 7586 hastayla yapılan bir çalışmada koroner arter perkütan girişimleri sonrası KMN gelişim sıklığı %3,3 olarak raporlanmıştır (7). Yine bir çalışmada akut myokard enfarktüsü geçirmiş ve tedavi için primer PTKA yapılan hastalarda KMN insidansı %19 saptanmıştır (15).

KMN sonrası diyaliz gerektiren ABY iki seride sırasıyla %0,7 ve %0,3 nispetinde gözlenmiştir (7, 14).

### **1.3 Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri**

KMN için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi önceden var olan renal yetmezliktir. Bir çalışmada hastalarda bulunan risk faktörü sayısı ile bazal kreatinin seviyesi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Örneğin hiçbir risk faktörü bulunmayan hastaların %70'inde serum kreatinin seviyesi normal iken, üç risk faktörü bulunan hastaların hepsinde serum kreatinin seviyesi yüksek saptanmıştır (17). Diğer risk faktörleri toplu halde Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Risk Faktörleri

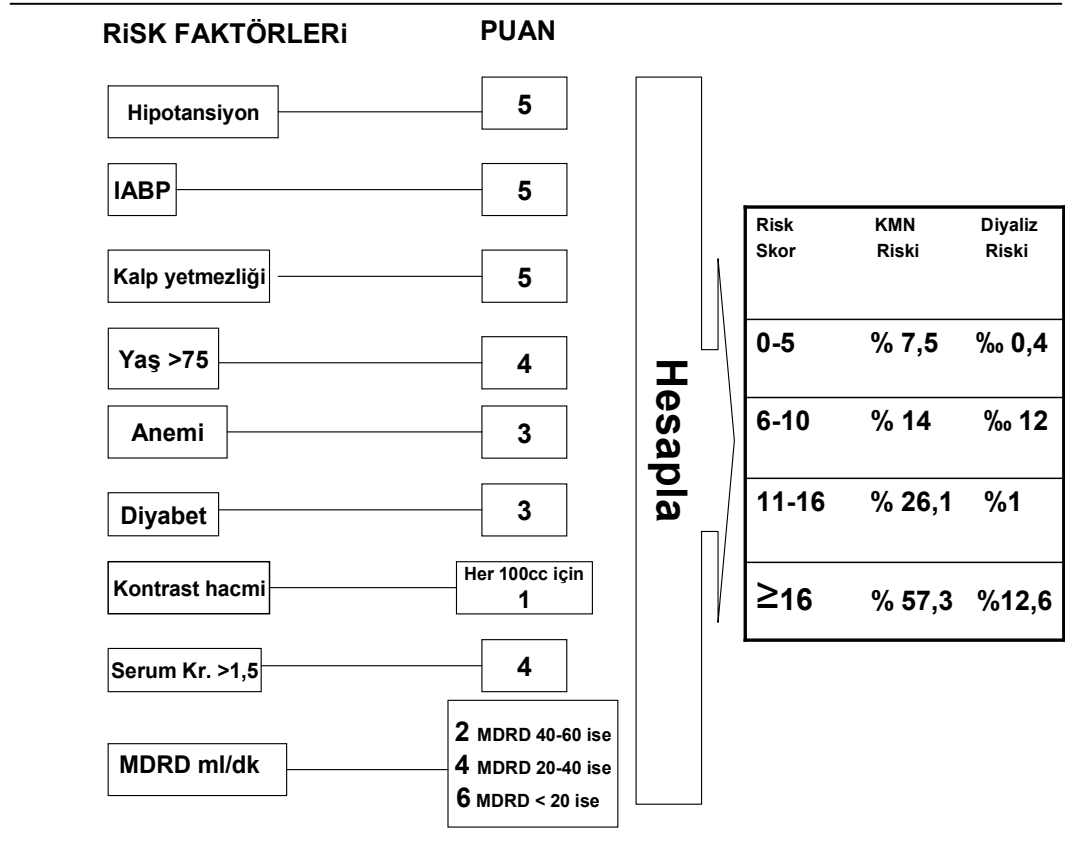
Değiştirilemeyen risk faktörleri	Odd's oranı	p değeri
Renal yetmezlik		
İşlem öncesi Kr. 2–2,9 mg/dL(7)	7,37	<0,0001
İşlem öncesi Kr. $\geq$ 3 mg/dL(7)	12,82	<0,0001
Diyabetes mellitus		
İşlem öncesi Kr. $\leq$ 1,1 mg/dL(7)	1,86	0,005
İşlem öncesi Kr. 1,2–1,9 mg/dL(7)	2,42	<0,001
Yaş $\geq$ 75	5,28	0,0009
İleri düzeyde kalp yetmezliği*(16)	2,20	<0,0001
Düşük LVEF <%40 (16)	1,57	0,005
Akut myokard infarktüsü $\leq$ 24 saat (18)	1,85	0,0006
İşlem öncesi kardiyojenik şok (7)	1,19	0,05
Renal transplant (12)		
Periferik damar hastalığı (18)	1,90	<0,0001
Değiştirilebilir risk faktörleri		
Kontrast madde hacmi >300ml (18)	2,8	0,02
Hipotansiyon (16)	2,50	<0,00001
Anemi (7)	0,95	<0,00001
Dehidratasyon (12)		
Düşük albümin düzeyi <3,5g/dL (12)		
ADE inhibitörleri (12,18)		
Diüretikler (12,18)		
NSAİD kullanımı (12,18)		
Nefrotoksik antibiyotikler (12,18)		
IABP (15)	15,51	<0,0001

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, NSAİD: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, IABP: İntra aortik balon pompası.

\*New York kalp cemiyeti sınıflamasına göre Sınıf III-IV.

KM gerektiren tanı ya da tedavi protokolü aday hastaların çoğunda birden fazla risk faktörü bir arada bulunur. Bu risk faktörlerinin her birinin KMN gelişimine katkısı diğerinden farklıdır. Ancak bir arada bulduklarında hepsini birlikte değerlendirip KMN riskini tahmin etmeye yardımcı olan bir risk skorumlama sistemi geliştirilmiştir (Şekil 1) (12).

**Şekil 1:** Risk hesaplama şeması



Kalp yetmezliği New York kalp cemiyeti sınıf III-IV ya da akciğer ödemi hikayesi, MDRD: Diyete göre modifiye edilmiş beklenen glomerüler filtrasyon hızı, Anemi: erkek için hematokrit < %39, kadın için < %36, Hipotansiyon: Sistolik kan basıncı <80mmHg ve en azından bir saat pozitif inotrop desteğine ihtiyaç duymak, IABP: İşlem öncesi 24 saat içinde intra aortik balon pompasına ihtiyaç duymak.

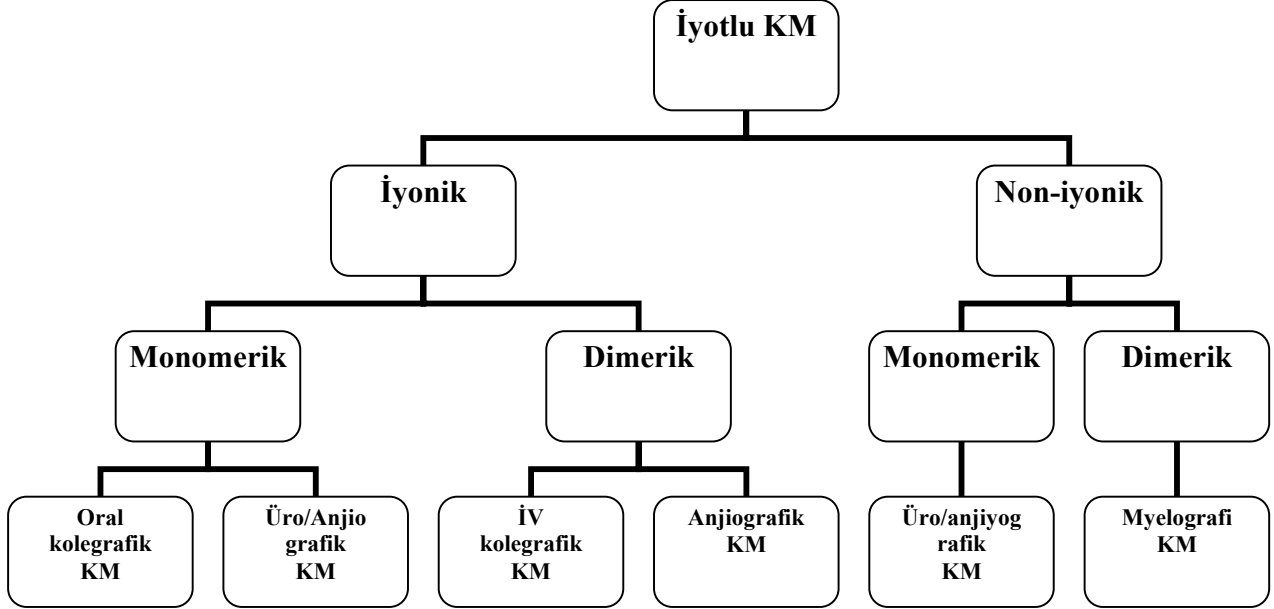
### **1.3.1 Bir Risk Faktörü Olarak Kontrast Madde Türleri ve KMN ile İlişkileri**

İlk kez 1923 yılında Sicard ve Forestier tarafından uygulanmalarından bu güne KM'ler sürekli geliştirilmiş ve bugün buldukları noktaya getirilmişlerdir. Vücuttaki pek çok yapı X ışınlarını birbirlerine yakın oranda soğurur bu nedenle grafi üzerinde ayırt edilmeleri güçtür. İncelenen yapının radyografik olarak görüntülenebilmesi için vücut boşluklarının ışın emilimini değiştiren bir madde (KM) ile doldurmak gerekir. Buna X ışını atenuasyonu adı verilir. Bu etkiyi sağlayan KM'lerin yapısındaki iyot atomudur. İyot atomu sayısı ne kadar fazla ise kontrastlanma o derece fazladır. Molekülün yapısındaki diğer atomlar molekülün çatısını ve yan zincirlerini oluştururlar. Bu yan zincirler molekülün suda erirliğini, akıcılığını, dağılımını, atılımını ve organizmanın bu maddelere karşı tepkisini belirler (19-20).

### **1.3.2 İyotlu Kontrast Maddelerin Kimyasal Yapısı ve Sınıflandırılması**

Güncel olarak suda eriyen iyotlu KM sınıflandırılması iyonik ya da non-iyonik dimer ve monomerler olarak yapılmaktadır (12, 21). Diğer bir sınıflama da osmolarite esas alınarak yapılan hiperosmolar, düşük osmolar, isoosmolar KM'ler şeklindedir (Tablo 2).

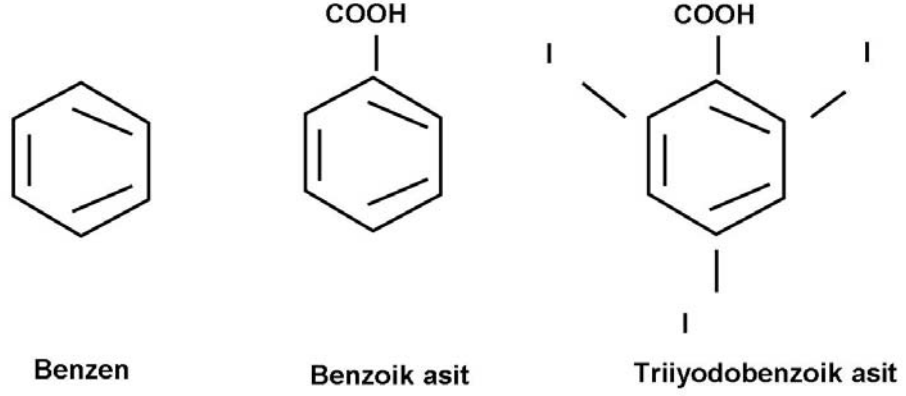
**Tablo 2:** Suda eriyen iyotlu KM'lerin sınıflandırılması



Her iyotlu KM'nin temelini benzen oluşturur. Benzenin 1. karbon atomuna karboksil grubu (-COOH) bağlanmasıyla benzoik asit oluşur. Ardından 2, 4, 6 no'lu karbonlara birer iyot (= I) atomu bağlanır ve triyodobenzoik asit oluşur (Şekil 2).

## Şekil 2

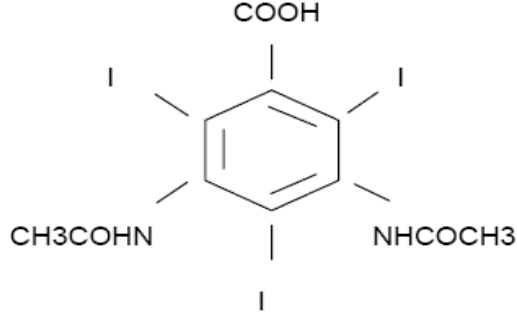
---



Geriye kalan R<sub>3</sub> ve R<sub>5</sub> karbon köklerine bağlanacak olan yapılar KM'nin karakteristik özelliklerini verir. Ancak bu yapılar muhakkak amin (=NH) grubu taşımalıdır. Amin grubu olmadan benzen halkasına üç iyot bağlanması imkansızdır (Şekil 3). Bağlanan gruba göre bu bileşikler jenerik isimler alırlar, örneğin 3 ve 5 no'lu karbon atomlarına birer asetilamid (CH-CO-NH<sub>2</sub>) ilave edilirse 2, 4, 6, triiyot 3, 5 diasetilamidobenzoik asit oluşur. Tanımlanan bu bileşime amidotriyotik asit ya da diatriyotik asit denir. Üç iyot bulundurduğu için monomeriktir. Bu bileşik suda çözünmez. Bu nedenle KM olarak kullanılamaz. Suda çözünebilmesi için tuz oluşturması gerekir.

### Şekil 3

---



---

Triiyodobenzoik asid yapısına bağlanmış amin grupları. Üç iyot atomu içerdiği için monomer olarak adlandırılır. Tuz oluşturmadan suda çözünmez.

Asitlerin diğer maddelerle yaptıkları bileşiklere tuz adı verilir. Örneğin çok kullanılan aminotrizoik asit örneğine dönersek, bu iyot taşıyan ve kontrastlanma özelliği olan maddenin suda çözünür bir yapı kazanması için Na ya da Meglumin ile tuz oluşturması gerekir. Bu tuz meydana gelirken karboksil (=COOH) grubundaki H atomu ile Na ya da meglumin arasında iyonik bağ oluşur. Bu nedenle bu gruptaki KM'lere iyonik KM denir.

#### 1.3.3 Osmolarite

Bir litre suda bulunan çözünmüş partikül sayısıdır. Sayısal bir değerdir bileşiğin özelliklerinden etkilenmez.



### 1.3.4 Ayrışma

Tuzlar eriyik halinde değillerse, çoğu kez katı kristalize maddelerdir. Bu tür tuzlar suda çözündükleri zaman tuzu oluşturan iyonlar, araya çözücünün (solvent) yani suyun girmesi ile birbirlerinden uzaklaşırlar. Bu fenomene 'ayrışma' denir (19).



Yukarıdaki ayrışma denkleminde anlaşıldığı üzere katyonlar (Na ya da Meglümün) iyot atomu taşımadıkları için kontrastlanmaya etkisizdirler. Aynı zamanda da ortamın elektriksel dengesini bozabilir ve ortamda osmolar yük oluştururlar. Kalbin iletim sistemi ve nöronlar gibi pek çok hücre iyonik KM'lerin ortamın elektriksel dengesini bozmasından etkilenirler. Bu durum literatürde çok kez rastlanan iyonik KM'lerin aritmi yapıcı etkisinin başlıca sorumlusudur (19, 22).

KM'lerde görülen yan etkilerin büyük bir kısmından osmolaritenin sorumlu olduğu anlaşıldıktan sonra bunun azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Osmolalitenin yarısından sorumlu olmasına karşın, iyot içermemesi nedeniyle kontrastlanmaya hiçbir katkısı bulunmayan pozitif yüklü katyonlar (karboksil grubu) molekül yapısından uzaklaştırılmıştır. Uzaklaştırılan karboksil grubu yerine, eriyikte ayrılmayan amid grubu getirilmiştir (19, 22, 23). Moleküllerin eriyebilirliği ise konvansiyonel tuzlardaki gibi ayrışma ile değil, yan zincirlere bağlanan çok sayıdaki hidroksil grupları ile sağlanmıştır (19, 22, 23). Böylece non-iyonik düşük osmolariteli KM'ler kullanıma girmiştir. Bu gruba örnek olarak Iohexol (Omnipaque), Iopromid (Ultravist), Iobitridol (Xenetix), Iomeprol (Iomeron), Ioxilan (Oxilan) verilebilir.

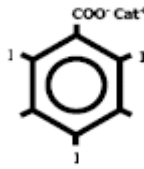
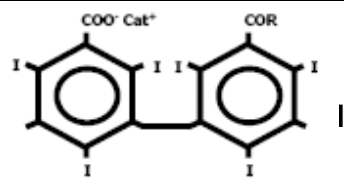
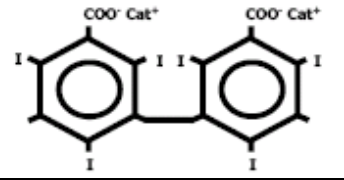
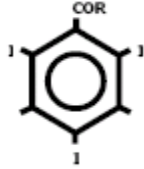
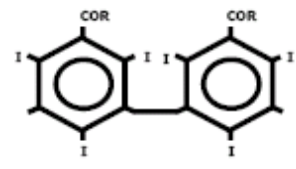
### 1.3.5 Aktivite Oranı

Osmolalite solüsyondaki parçacık sayısına bağlıdır, parçacık boyutu ile ilişkisi yoktur. Radyoopasite; KM molekülündeki iyot atomu sayısına bağlıdır. İdeal bir KM'nin radyoopasitesi yüksek, osmolaritesi düşük olmalıdır. Bu nedenle bir KM'yi değerlendirmede moleküldeki iyot atomlarının sayısının, solüsyondaki parçacık sayısına oranı temel ölçüttür. Bu oran aktivite oranı olarak isimlendirilir (19, 22). Geleneksel iyonik monomerlerde bu oran 3/2 iken (3 iyot/1 anyon+1 katyon), non-iyonik monomerlerde 3/1 dir.

Bir KMnin iyot/parçacık oranını artırarak, osmolaritesi, toksisitesi ve fizik özelliklerden kaynaklanan sorunları azaltmak için birkaç farklı yöntem ileri sürülmüştür. Bunlardan birisi yukarıda bahsedilen geleneksel iyonik monomerin, non-iyonik derivelerinin hazırlanmasıdır. Diğer bir yöntem ise bileşikteki iyot atomu sayısını artırmaktır (Dimerik yapı). Bunun için bilinen iki yöntem vardır. Bunlardan ilki moleküldeki iyot miktarı 3 iyot bağlı benzen halkalarından ikisini ya da üçünü bir molekül şeklinde bağlayarak arttırmaktır (non-iyonik dimer, aktivite oranı 6/1). Diğeri ise moleküldeki iyot miktarını konvansiyonel monomerik iyot tuzlarının katyonlarının (sodyum, meglumin) yerlerine, anyonları yapısında 3 iyotlu benzen halkası taşıyan sentetik organik katyonlar yerleştirerek artırmaktır (iyonik dimer, aktivite oranı 6/2) (23).

Suda eriyen KM türlerinin kimyasal yapıları ve osmolar özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur (23).

**Tablo 3** Kimyasal Yapı ve Osmolarite

	İyot atomu /partikül oranı	Kimyasal Yapı	Osmolarite (mOsm/kg)
İyonik monomer	3:2		1500-2000 (yüksek osmolar)
İyonik dimer Monoiyonik	6:2		560 (düşük osmolar)
İyonik dimer Diiyonik	6:3		600-850 (düşük osmolar)
Non-iyonik monomer	3:1		500-700 (düşük osmolar)
Non-iyonik dimer	6:1		320 (izo osmolar)

### **1.3.6 Kontrast Maddenin Vücuttan Atılımı**

KM'lerin vücuttan atılımları karaciğer ya da böbrek yolu ile olmaktadır. KM'lerin atılımını etkileyen faktör ise, tekrar benzen halkasına dönüp inceleyecek olursak, halkadaki 5 no'lu karbon atomunun durumudur. Karbon atomuna bir ek bağlanmış olan KM'ler böbrekten atılır (Renal KM) (23).

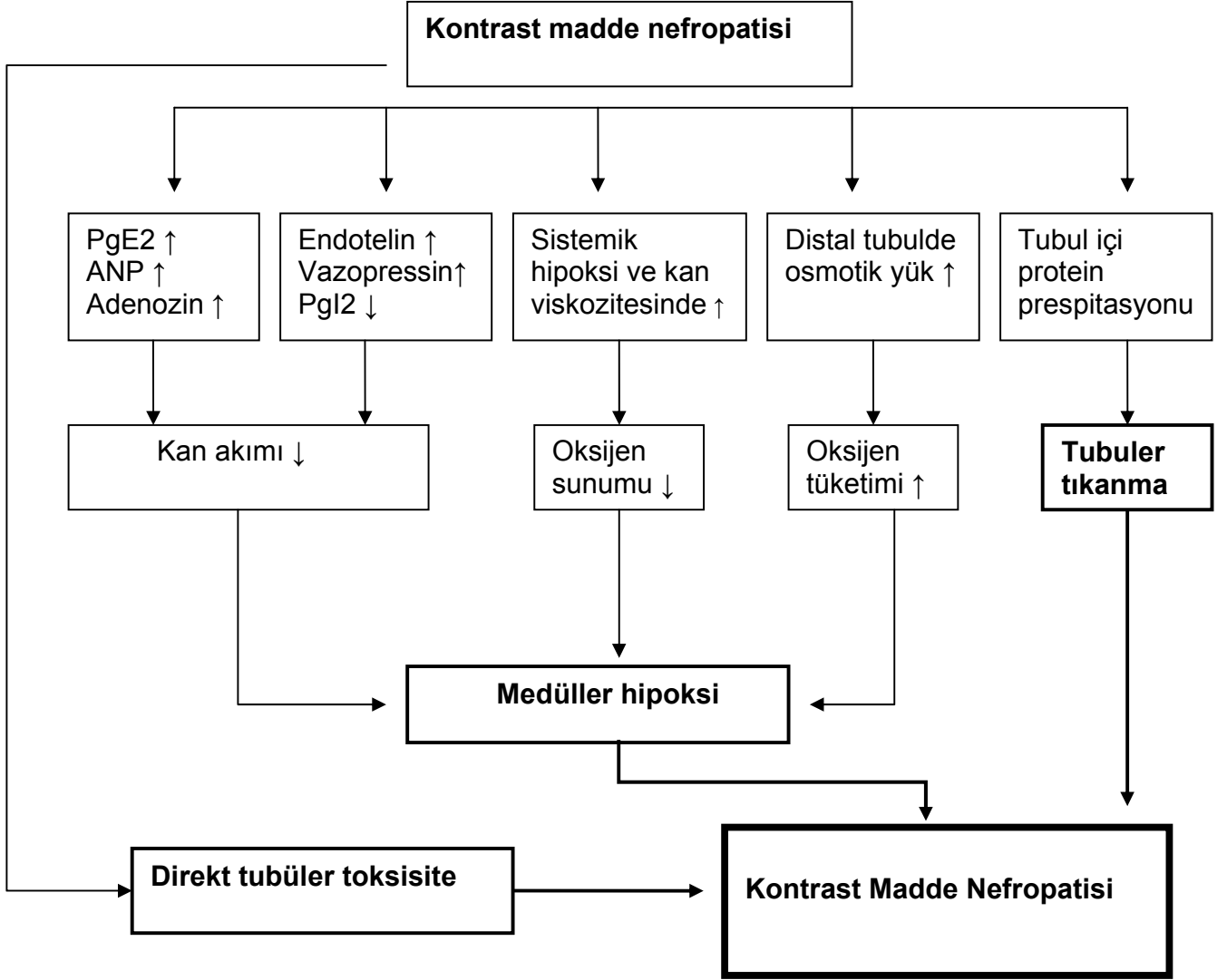
Böbrek işlevleri normal olan hastalarda, iyotlu KM'lerin intravasküler enjeksiyonu sonrasında yarı ömrü yaklaşık 2 saat olup, verilen KM'nin %75'inin idrarla atılması için gerekli süre yaklaşık 4 saattir. Ancak böbrek yetmezlikli ve glomerül filtrasyon hızı düşük olan hastalarda, KM'nin idrar yolu ile atılımı günler boyu sürebilmektedir (23).

Eğer 5. karbon atomunda herhangi bir ek yoksa ve onun yerine sadece bir hidrojen (H) atomu varsa, o zaman bu KM molekülünün 5. karbon atomuna organizmada proteinler bağlanır. 5. karbon atomu ile proteine bağlanan molekül, böbrek yolu ile dışarı atılmadığından karaciğer yolu ile atılacaktır. Bu tip KM'ler safra yollarının görüntülenmesinde kullanılır (Biliyer KM) (23).

### **1.4 Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezi**

KMN patogenezi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (24–25). Bunun nedeni deneysel modellerde KMN oluşturulmasının zorluğu olabilir. Pek çok çalışmada KMN oluşturmak için deneklere KM öncesinde iskemik prosedürler ya da nefrotoksik ajanlar uygulamak zorunluluğu doğmuştur. Birden fazla faktörün faktörün birlikte rol oynadığı düşünülse de genel olarak üzerinde durulan iki mekanizma vazokonstrüksiyonun tetiklediği hipoksi ile direkt tubüler toksisitedir (25–26).

**Şekil 4:** Kontrast nefropati patogenezi



### **1.4.1 Vazokonsrüksiyon ve Hipoksi**

#### **1.4.1.1 Kortiko-Medüller Kan Akımında Bölgesel Azalma**

Yapılan çalışmalarda KM verilmesinden sonra renal plazma akımındaki azalmanın homojen olmadığı, bazı bölgelerin, özellikle dış medüllerin, bu durumdan daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. Nygren (33), Cr-51 ile işaretlenmiş eritrositleri kullanarak, lazer doppler tarama akımı yöntemiyle KM (iohexol) infüzyonundan sonra kortikal bölgedeki kan akımında % 20 artış, buna karşın eş zamanlı olarak dış medüllerde % 40 kan akımı azalması saptamıştır. Bu etki diyabetiklerde daha belirgin olabilir. Palm ve ark (34), KM infüzyonundan sonra streptozosin ile indüklenmiş diyabeti olan ratlarda medüller akımın, diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında daha çok azaldığını göstermiştir.

Bu seçici dış medüller kan akımı azalması, bu bölgede hipoksinin neden olduğu bazı histopatolojik değişiklikleri de beraberinde getirir. Heyman ve ark. (28, 35) iyonik KM infüzyonundan sonra tuzdan yoksunlaştırılmış ratlarda medüller kalın çıkan kolda ve proksimal tubülün S<sub>3</sub> segmentinde nefronun diğer segmentleri ile karşılaştırıldığında yaygın nekrotik değişiklikler saptamışlardır. Ayrıca bu nekrotik değişiklikler vaza rektalardan uzaklaştıkça daha da belirgin olarak gözlenmiştir.

#### **1.4.1.2 Artmış Distal Solid Yükü ve Medüller İskemi**

Proksimal tubulus hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak iyotlu KM'ler henle kulpunun çıkan kalın kolunda solid yükünü artırır (41). Bu olay henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tubulus hücrelerinin reabsorbtif iş yükünü ve bu hücrelerin oksijen gereksinimini artırır. Artmış oksijen gereksinimi tubulus hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirir.

### **1.4.1.3 Artmış Eritrosit Agregasyonu**

KM'lerin kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır. Bu etkileri sayesinde medüller konjesyon meydana gelir. Sonuçta medüller kan akımı azalır, medüller hipoksi daha da artar (42).

### **1.4.1.4 Adenozin**

Adenozinin vazokonstrüktif etkisi daha çok  $A_1$  ve  $A_2$  reseptör dağılımına bağlıdır. Kalpteki etkisinin aksine lokal olarak verilmesi böbrekte uzamış vazokonstrüksiyona sebep olur. Makula densaya ulaşan hipertonic tubüler sıvı proksimal tubül hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adenozin salınmasına neden olur (43, 44). Teofilin, adenozinin böbrekteki etkilerini azaltan bir adenozin antagonistidir (44).

### **1.4.1.5 Endotelin**

İyotlu KM'nin vücuda girmesi ile renal endotel hücreleri ve mezenşim hücreleri tarafından üretilen endotelinin salınımının arttığı gösterilmiştir (29). KM infüzyonu sonrası ilk beş dakika içinde endotelin seviyesi artmaya başlar ve 30 dakika sonra bazal seviyesine döner (30). Endotelin, güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstrüksiyona neden olur. Bu da renal medüller iskemik hasara katkıda bulunur.

#### **1.4.1.6 Kalsiyum**

Bakris ve Burnett (45) KM'nin tetiklediği intrarenal vazokonstrüksiyonu engellemede kalsiyum antagonistleri ve kalsiyum şelatörlerinin etkili olduğunu göstermişlerdir. Köpekler üzerinde yaptıkları hayvan çalışmasında verapamil, diltiazem veya kalsiyum şelatörü etilen glikol tetra asetik asitin intrarenal verilmesi ile KM tarafından tetiklenen vazokonstrüksiyonun şiddet ve süresinin kontrol grubuna göre belirgin bir biçimde azaldığını göstermişlerdir.

#### **1.4.1.7 Nitrik Oksit Ürünleri ve Vazodilatatör Prostaglandinlerde Azalma**

Normal koşullarda vazodilatör ve vazokonstrüktör güçler denge halindedir. Nitrik oksit ve vazodilatör prostoglandin üretimi azaldığında bu denge vazokonstrüksiyon lehine bozulabilir (46-47, 52-53). Vazokonstrüktif güçlerin hakimiyeti böbrekleri hipoksik hasara duyarlı hale getirir. Örneğin, nitrik oksit sentez inhibitörü olan N w-nitro-L-arginine metil ester, vazodilatasyon yanıtının oluşmasını engelleyerek renal vazokonstrüksiyona ve hipoksik hasara neden olabilir (30). Yapılan çalışmalarda, vazodilatasyon etkileri olan prostoglandinlerin sentezini inhibe eden non-steroid anti-inflamatuar ilaçların KM verildikten sonra böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (47).

Riberio ve ark. (31) in-vitro hücre kültürlerinde farklı KM'lerin nitrik oksit (NO) sentezi üzerine etkilerini araştırmış; ilginç olarak KM'nin osmolaritesinin artışıyla NO sentezini inhibe etme gücü arasında pozitif doğrusal ilişki olduğunu saptamışlardır. Ancak aynı çalışmada KM yerine, yüksek osmolar KM (YOKM) osmolaritesine denk yoğunlukta mannitol verilen grupta da NO inhibisyonu YOKM grubuyla aynı düzeyde bulunmuştur.



Buna rağmen NO inhibiyonunun KMN'ne etkisi insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla doğrulanmamıştır. Sancak ve ark. (32) KM alan 20 hastalık bir grupta NO metabolitlerindeki düşüşü göstermekte başarısız olmuşlardır.

## **1.4.2 Direkt Tubuler Toksisite**

### **1.4.2.1 Reaktif Oksijen Ürünleri ve Doğrudan Nefrotoksisite**

KM'lerin tubüluslere doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediyatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır (48). KM vücuda girdikten sonra vücutta reaktif oksijen ürünleri üreilmeye başlar. Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tubüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (48). Oksijen miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Kalsiyum ve adenozin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık ederler (49).

Conesa ve ark. (35) ratlarda vena kava inferiyorum (VKİ) oklüzyonundan sonra böbrekteki bölgesel kan akımını ve reperfüzyon hasarını araştırmışlardır. Bu çalışmada VKİ oklüzyonundan sonra dış medulla da % 40 akım kaybı olmuş ancak bu etki aynı zamanda bir antioksidan N-asetil sistein ile geri döndürülebilmektedir. Heyman ve ark. (36) da yine ratlarda N-asetil sisteinin kortiko-medüller şantı engellediğini göstermişlerdir. İnsanlarda ise, Fiaccadori ve ark. (38) 3-nitrotirozin, Sandhu ve ark. (40) malondialdehit, Drager ve ark. (39) F2-isoprostan gibi reaktif oksijen ürünlerinin metabolitlerinin KM verilmişinden sonra idrarda arttığını saptamışlardır.

KM vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenşim hücrelerinde hasar meydana gelir. Bu hasar reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli rolleri olan

polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. İyotlu KM maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artışa neden olan intrarenal ksantin oksidaz aktivitesi de artar. KM verdikten sonra enzimüri tespit edilmesi ve hücre zedelenmesini gösteren histolojik değişikliklerin meydana gelmesi, KM'lerin renal tubulus hücreleri üzerine toksik etkilerinin olduğunun bir başka göstergesidir (50).

#### **1.4.2.2 Tubüler Obstrüksiyon**

KM'ler iki farklı mekanizma ile tubüler obstrüksiyona neden olur. İlk olarak ürik asit atılımını artırır. Ürik asit presipitatları tubüler obstrüksiyona, dolayısıyla tubüler hasara neden olabilir (43). İkincisi, renal tubülüslerde obstrüksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu artırır (51).

### **1.5 KMN'nin Önlenmesine Yönelik Koruyucu Girişimler**

KMN genellikle selim seyretmesine rağmen hastanede kalma süresini ve komplikasyon riskini artırdığı için önem arz etmektedir. Bu nedenle KMN risk faktörlerinin iyi bilinmesi, riskli hastaların belirlenip KM'ye maruz kalmadan önce etkinliği kanıtlanmış proflaksi yöntemlerinin başlatılması önemlidir. Özellikle riskli hastaların KM maruziyetinden sonra 24-96 saat boyunca serum kreatinin seviyesi monitorizasyonu non-oligürik ABY vakalarının tespiti için gerekli olabilir.

KMN proflaksisinde içine hemodiyaliz ve hemofiltrasyonu da katabileceğimiz pek çok farmakolojik girişim denenmiştir. Ancak bu yöntemlerin pek azının yararı geniş çalışmalarla kanıtlanabilmiştir. Günümüzde en güvenilir korunma yöntemi

işlem öncesi başlanıp işlem sonrası da devam eden hidrasyon olduğu düşünülmektedir. Diğer yöntemlerin etkinliği aşağıda tartışılmıştır.

### **1.5.1 Hidrasyon**

Yaklaşık 30 yıl önce hipovoleminin KMN'ni artırdığı dökümente edilmiştir (54). KMN insidansının özellikle yaz mevsiminde ve KM'nin üriner yollarda konsantrasyonunu arttırmak için sıvı almasına izin verilmeyen hastalarda daha sık olduğu gözlemlenmiştir (55-57). 1994 yılında bu gözlemler randomize kontrollü bir çalışmayla desteklenmiştir. Solomon ve ark. (58), hafif ya da ılımlı renal yetmezliği olan 78 hastaya KM gerektiren işlemden 12 saat önce başlayan ve toplam 24 saat süren %0.45 NaCl infüzyonu başlatarak hastaları üç gruba ayırmışlar; bir gruba yalnız sıvı, bir gruba sıvı ve mannitol, son gruba da sıvı ve furosemid verilmişler. Sonuçta yalnızca sıvı alan grup diğer iki gruba karşılaştırıldığında KMN'ni önlemede daha etkili bulunmuştur.

İzleyen yıllar da pek çok randomize kontrollü çalışmayla sıvı desteğinin KMN'den koruyucu etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (58-64). Bugün için en güvenilir farmakolojik profilaksi yöntemi sıvı tedavisidir.

#### **1.5.1.1 Hangi Sıvı? Hangi Hızda? Ne kadar? Ne zaman?**

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunda izotonik ya da yarım izotonik salin kullanılmıştır. 1383 hastalık bir çalışmada Mueller ve ark. (60) izotonik salinle yarım izotonik salini karşılaştırmış, izotonik salin solüsyonunu KMN'yi önlemede yarım izotonik salin solüsyonundan etkili bulmuşlardır. Aynı çalışmada özellikle kadınların, diyabetiklerin ve 250 ml. den fazla KM alan hastaların izotonik salin solüsyonundan daha fazla yararlandığını gözlemlemişlerdir.

Bikarbonat ile renal tubüler sıvının alkalize edilmesinin serbest radikal oluşumunu azaltacağı böylece renal hasarlanmanın azaltılabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Bu durum bikarbonatlı alternatif rejimlerin geliştirilmesine sebep olmuştur. Metren ve ark. (65), 119 renal yetmezlikli hastaya kardiyak kateterizasyon öncesi 154 mEq/L sodyum bikarbonat ya da isoosmolar sodyum klorid (salin) infüzyonu yapmışlar, sonuçta bikarbonat grubunda KMN gelişiminin daha az olduğunu saptamışlardır ( $p < 0,02$ ).

Bugün KMN profilaksisi için önerilen sıvı; izotonik sodyum klorür ve sodyum bikarbonattır (66).

Ne zaman, ne kadar, hangi hızda sorularının bugün için cevabı tam olarak açık değildir. Aynı zamanda hastanın girişiminin ayaktan takip ünitelerinde yapılışı, kardiyak pompa durumu gibi değişkenlerde bu soruların cevaplanmasında önemlidir (66).

## **1.5.2 Renal Vazokonstrüksiyonun İnhibisyonu**

### **1.5.2.1 Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Kalsiyum kanal blokerlerinin -örneğin verapamil, diltiazem ve amlodipinin- ratlarda KM nedeniyle oluşan vazokonstrüksiyonu engellediği gösterilmiştir (67, 68). İnsanlarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur (69-72). Bugün için KMN profilaksisinde kalsiyum kanal blokeri kullanımı önerilmemektedir. Ancak hasta başka bir endikasyonla bu grup ilacı alıyorsa devam edilebilir (73).

### **1.5.2.2 Dopamin**

Teorik olarak düşük doz dopaminin (<3mcg/kg/dk) renal kan akımını arttırarak KMN'nden koruyucu olabileceği düşünülebilir. Ancak şimdiye kadar yapılan pek çok çalışmada dopaminin KMN'den koruyucu etkisi nötr ya da negatif çıkmıştır (73–80).

### **1.5.2.3 Fenoldopam**

1997'de geliştirilen parenteral selektif dopamin (D<sub>1</sub>) reseptör agonistidir. Glomerüler filtrasyon hızını değiştirmeden renal vasküler direnci azaltır ve renal kan akımını arttırır. İlk çalışmalar fenoldopaminin KMN'ni engellemede yararlı rolü olduğu yönünde olsa da daha yeni prospektif randomize kontrollü çalışmalar da beklenen olumlu etki gözlenmemiştir (73, 81-86). 315 hastayla yapılan çift kör, plasebo kontrollü, randomize CONTRAST çalışmasına kreatinin klirensi 60 ml/dk'dan küçük olan ve koroner arter görüntülenmesi ya da girişimi nedeniyle KM'ye maruz kalan hastalar alınmış ve intravenöz olarak verilen fenoldopaminin KMN'den korucu etkisi saptanamamıştır (86).

### **1.5.2.4 Atriyal Natriüretik Peptit**

Hayvan modellerinde özellikle yüksek riskli gruplarda KMN'den korunmada etkili bulunmuş (87). Ancak çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada yararlı etkisi gözlenmemiştir (88).

### **1.5.2.5 Adenozin Antagonistleri**

Teofilin ve aminofilin KM'nin vazokonstrüktif etkilerinin başlıca sorumlularından olan adenozinin inhibitörleridir. KMN'nden koruyucu etkilerinin olduğu düşünülür. Yakın zamana kadar pek çok küçük çalışmada olumlu etkileri kanıtlanmış olsa da bu çalışmalar hasta sayılarındaki azlık ve çalışma tasarımlarındaki olumsuzluklar nedeniyle yeterli değillerdir (73). Ancak yeni sayılabilecek randomize kontrollü prospektif 60 ve 80 hastalık iki seride olumlu etkileri gözlenmemiştir (74, 89). Aksine Huber ve ark. (90, 94) tarafından yapılan 100'er hastalık iki randomize çalışmada ise olumlu etkileri saptanmıştır.

Bu ajanlar KMN proflaksinde etkin ve kullanışlı görünmekle birlikte klinik kullanımlarının önerilebilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (73).

### **1.5.2.6 Endotelin Reseptör Antagonistleri**

Selektif olmayan bir endotelin reseptör antagonisti ile yapılan çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada; tedavi alan grupta, plasebo alan gruba nazaran daha fazla KMN gelişmiştir ( $p < 0,002$ ). Bunun nedeni olarak endotelin A ve endotelin B reseptörlerinin birlikte antagonize edilmesi gösterilmiş, sadece A tipi reseptörlerin inhibisyonunun KMN'ni önlemede yararlı olabileceği düşünülmüştür (94). Ancak bugün için endotelin A reseptör blokajının KMN proflaksisindeki etkisine yönelik bir bilgi yoktur (73).

### **1.5.2.7 Prostoglandin E1 (PGE)**

Sahip oldukları vasodilatatör etkileri nedeniyle KMN proflaksisinde umut vaat eden ajanlardır. Renal yetmezliği olan 130 hastanın (Kr.  $\geq 1,5$  mg/dl) alındığı bir

çalışmada plasebo grubu ile karşılaştırıldığında 20 ng/kg/dk ve üzerinde PGE alan grupta serum kreatinin yükselmesi belirgin olarak daha az olmuştur (93). Bir diğer çalışmada Gurkowski ve ark. (92) KM'nin tetiklediği kreatinin klirensindeki azalmanın bir PGE analogu olan misoprostol kullanan hasta grubunda daha az oranda olduğunu saptamışlardır.

### **1.5.3 Anti-oksidan Tedavi**

#### **1.5.3.1 N-Asetilsistein (NAC)**

N-asetilsistein antioksidan özelliği nedeniyle KMN gelişimini anlamlı olarak azalttığını destekler gözlemler vardır (95). Kontrast uygulanması sırasında açığa çıkan serbest reaktif oksijen radikalleri doğrudan tubuler toksisite ve böbrek medüllasında iskemik etki oluşturarak KMN patogenezinde rol oynayabilir. N-asetilsisteinin KMN'ni önleyebileceği gösterilmiştir. Tepel ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif randomize plasebo kontrollü bir çalışmada koruyucu olarak günde iki kez oral alınan 600 mg N-asetilsisteinin böbrek fonksiyonlarında azalmayı önlediği gösterilmiştir (96). Kronik böbrek hastalığında KM kullanımına ilişkin toplamda 805 hastayı içeren bir meta-analizde, normal şartlarda hidrasyona ek olarak girişimden bir gün önce ve girişim gününde oral 400–600 mg 2x1 NAC verilmesinin KMN gelişmesini tek basına hidrasyona göre % 56 oranında azalttığı gösterilmiştir ( $p=0.02$ ) (95,97). Alonso ve ark. (98) 885 hastayı kapsayan bir meta-analizde NAC'ın proflakside etkili olduğunu, ancak bu etkinin sadece kreatininin  $<1,9$  mg/dl olan ya da 140 ml'den fazla KM alan hastalarda belirginleştiğini rapor etmişlerdir. Pannu ve ark. (99) 1776 hastayı kapsayan bir meta-analizde NAC tedavisinin ancak sınırda fayda sağladığını göstermişlerdir ( $p=0,049$ ). Kshirsagar ve ark (100) 16 randomize çalışmayı ve 1586 hastayı kapsayan bir meta-analizde; güncel literatürdeki heterojenite nedeniyle NAC

proflaksisinin KMN'yi önlemedeki yararlılığını değerlendirmenin anlamlılık açısından sınırlı olduğunu belirtmişlerdir.

### **1.5.3.2 Askorbik Asit**

Anti-oksidan tedavinin diğer aktörü de askorbik asittir. Askorbik asitin çeşitli hayvan deneylerinde sisplatin, post iskemik hasarlanma, aminoglikozid toksisitesi gibi durumlarda renal hasarlanmayı azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca insan diyetinde bulunması, suda erir vitaminlerden olması da güvenilirlik açısından bir avantajdır. Sparsgas ve ark. (101) randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak planladıkları çalışmalarına serum kreatinin  $\geq 1,2$  mg/dl olan 231 hastayı dahil etmişlerdir. Kardiyak görüntüleme ya da girişim nedeniyle KM alan hastalara işlem öncesi 2 saat, işlem sonrası gece ve sabah olmak üzere 3 gr. askorbik asit verilmiş, aynı zamanda da tüm hastalara yeterli sıvı replasmanı yapılmış. Çalışmanın sonunda askorbik asit grubunda KMN görülme sıklığı diğer gruba oranla anlamlı derecede daha az saptanmıştır ( $p=0,02$ ).

### **1.5.4. Diüretikler**

1990'ların ortasına kadar KMN riski olan hastaya yaygın yaklaşım da sıvı tedavisiyle birlikte furosemid ya da mannitol bulunmaktaydı. Ancak yapılan pek çok çalışmada furosemid ve mannitolün KMN insidansını arttırdığı saptanmıştır (112-113). Bu durumun açıklanabilir nedenleri vardır.

Mannitol güçlü bir vazokonstrüktör olan adenozinin salınımını artırır. Ayrıca osmotik aktif bir bileşik olduğu için KM nedeniyle zaten yükü belirgin olarak artmış olan renal tubül hücrelerinin oksijen tüketimini artırarak, hipoksiye katkıda bulunur (73).



Furosemid; henlenin çıkan kalın kolunda Na-K-Cl ko-transportunu inhibe eder. Nefronun bu b3lümü metabolik açıdan yüksek aktiviteye sahiptir, ancak oksijen sunumu sınırlıdır. Aktif iyon transportunun inhibe olması bu b3lgedeki oksijen utilizasyonunu azaltıp iskemiye katkıda bulunabilir. Ayrıca potent bir diüretik olan furosemid hipovolemiye eğilim yaratır (73).

### **1.5.5 Statinler**

Statinlerin lipit düşürücü etkilerinin yanında endotel fonksiyonlarını düzenleyen, oksijen radikali oluşumunu azaltan ve nitrik oksit salınımının devamını sağlayan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Khanal ve ark. (114) 29.409 hastayı içeren geriye d3nk olarak yaptıkları bir analizde statin alan grupta KMN insidansının belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır ( $p < 0,0001$ ). Statinler KMN profilaksisinde umut vaat eden ajanlardır.

### **1.5.6 Ekstrakorporal Tedavi**

Sağlıklı bireylerde enjekte edilen KM dozunun yaklaşık yarısı 2 saat içinde idrarla atılmış olur. Bu süre renal yetmezlikte 16-84 saat, son d3nem renal yetmezlikte ise, ekskresyon biliyer yoldan olacağı için, bu süre oldukça uzundur (102). KM'lerin kandan ekstrakorporal y3ntemler kullanılarak temizlenmesinin KMN'den korucu olabileceği düşüncesi çeşitli araştırmalara konu olmuştur.

### **1.5.6.1 KM sonrası Hemodiyaliz (HD)**

KM'ler hemodiyaliz yoluyla kandan, etkili bir şekilde temizlenebilir (103). Kontrol grubu olmayan 13 hastalık bir çalışma hariç (107), diğer çalışmalarda kontrast alımını takiben yapılan hemodiyalizin KMN gelişimini önleyici etkisi saptanamamıştır (104-106). Adı geçen çalışmalar içerisinde diyaliz işlem sonrası en erken 30 dk. içinde başlatılmıştır. Halbuki KM'ye sekonder gelişen renal hasarlanma ilk 20 dk. içinde olur. Bu durum işlemle eş zamanlı yapılacak HD'in faydalı olabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir. Frank ve ark. (108) randomize, prospektif, kontrol grubu da içeren 17 kronik renal yetmezlikli hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmalarında koroner anjiyografi ile eş zamanlı olarak yapılan HD'in KMN'den koruyucu etkisini araştırmışlar, ancak sonuçta yalnızca hidrasyon alan grupla HD grubu arasında anlamlı bir farka rastlamamışlardır.

Bugün için yaygın görüş; profilaktik kontrast sonrası HD'in yararlı olmadığı yönündedir. Ancak bu alanda yapılan çalışmaların örnek evrenlerinin darlığında göz önünde bulundurulmalıdır.

### **1.5.6.2 Periton Diyalizi**

Periton diyalizi ile KM'ler etkili bir biçimde vücuttan atılabilir. Ancak geçen süre hemodiyalize oranla oldukça uzundur (109-110)

### **1.5.6.3 Hemofiltrasyon**

Hemodiyaliz; inflamasyonu tetiklemesi, hipovolemi ve hipotansiyonu indükleyerek belirgin hemodinamik instabiliteye neden olması gibi özellikleri nedeniyle KMN gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (102). Bu etkilerin HD'e

oranla daha hemodinamik olan hemofiltrasyonda daha az olacağı varsayımı ile Marenzi ve ark. (111) 114 kronik renal yetmezlikli (Kr >2 mg/dl) hastayı kapsayan bir çalışma düzenlemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda özellikle yoğun bakım koşullarında periprocedüral hemofiltrasyonun KMN proflaksisinde faydalı bir seçenek olduğu kanısına ulaşmışlardır.

Sonuç olarak hemodiyaliz KMN proflaksisinde önerilmemektedir. Ancak KM'nin osmotik etkileri sebebiyle oluşabilecek hipervolemi gibi durumlarda kullanımı kaçınılmazdır. Hemofiltrasyon özellikle yoğun bakım ya da hastanede yatan hastalarda umut verici görünmektedir. Ancak olumlu ya da olumsuz bir öneri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **1.5.7 Kontrast Madde Seçimi**

KMN gelişiminde risk faktörü olarak yer alan KM miktarı ve tipinin, seçilebilir ve değiştirilebilir olması nedeniyle koruyucu yaklaşımda yeri olduğu düşünülmektedir. Kullanılacak KM'nin seçiminde; hastada uygulanacak işlemin tipi, görüntü kalitesi, maliyet ve hastada KMN gelişme riski göz önüne alınmalıdır. KM'nin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte KMN gelişme riskini belirleyen önemli unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolaritesi yüksek KM'lerin kullanımına bağlı KMN gelişim riski daha yüksektir (115).

Sonuç olarak; KMN gelişim riski, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda yüksek osmolariteli KM veya düşük osmolariteli KM kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Bununla birlikte kronik böbrek hastalığı olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise düşük osmolariteli KM kullanımı, yüksek osmolariteli KM'ye göre KMN sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır (2, 115).

**Tablo 4:** KMN Riskini Azaltıcı Farmakolojik Prosedürler

---

- Olumlu sonuç (yararlılık potansiyeli olanlar)
    - Teofilin / aminofilin
    - Statinler
    - Prostaglandin E1
    - Askorbik asit
    - N-Asetilsistein
  - Nötral sonuç (Tutarlı sonuçlar mevcut değil)
    - Dopamin
    - Fenoldopam
    - Kalsiyum kanal blokerleri
      - Amlodipin
      - Nifedipin
      - Felodipin
      - Nitrendipin
    - Atriyal natriüretik peptid
    - L-Arjinin
  - Negatif sonuç (muhtemelen zararlı etki)
    - Furosemid
    - Mannitol
    - Endotelin reseptör blokerleri
-

## 2. İNTERLÖKİN 18 (İL-18)

İL-18 yeni tanımlanmış İL-1 ailesinden proinflamatuvar bir sitokindir (119). İlk kez fare karaciğerinde sırasıyla *P. acnes* bakterisi ve lipopolisakkarit maruziyetinden sonra saptanmıştır (116). Başlangıçta interferon gama (İFN- $\gamma$ ) indükleyici faktör olarak adlandırılan İL-18, İFN- $\gamma$ 'nın güçlü bir uyarıcısıdır ve konak savunmasında önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca hücre içinde yaşayan mikroorganizmalara karşı gelişen immün yanıtta da kritik bir role sahiptir. İL-18 konak immün yanıtının oluşması ve düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Bu nedenle de İL-18'in pek çok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (116-119).

İL-18, inaktif öncü molekül olan prointerlökin-18'den intrasellüler sistein proteaz (ICE) ya da daha çok bilinen adıyla kaspaz-1 enzimi aracılığıyla aktif formuna dönüşür. Aynı enzim İL-1 $\beta$ 'nin aktif formuna dönüştürülmesi işlemi de meydana getirir (119). Renal hasarlanmada proksimal tubül hücrelerinden salınır. Ancak interkaler hücreler ve iskemik hasarlanma sonrasında makrofajlardan da salındığına dair kanıtlar mevcuttur (127-128).

İL-18 son zamanlarda hem tanısal bir araç hem de tedavi edici bir silah olarak kullanılmaktadır. Özellikle kanser tedavisinde hedefe yönelik tedavinin umut vaat eden aktörlerinden biridir. Ancak bu çalışmayı planlarken bizim ilgimizi çeken nokta; İL-18'in renal hastalıklarla olan ilişkisiydi (116-119).

Hayvan modellerinde oluşturulan iskemik renal hasardan sonra üriner atılımında artış saptanmıştır. İL-18 +/- ratlar ile İL-18 antiserumu verilen ratlarda ise iskemik hasarın 2 kat daha az olduğu gözlenmiştir (129). Başka bir çalışmada bir kaspaz-1 inhibitörü olan OPH-001 ile kaspaz-1 aktivitesinin inhibe edilmesi ile de aynı olumlu etkiler gözlenmiştir (130).

Renal transplant yapılan hastaların aynı gün alınan idrarlarında ürener İL-18 düzeyi yüksek olan alıcılarda, yüksek olmayanlarla karşılaştırıldığında, daha sonra gecikmiş greft fonksiyonu geliştiği saptanmıştır (11). Yine başka bir çalışmada yoğun bakım şartlarında ABY gelişen erişkin solunum yetmezliği sendromu olan hastalarda serum kreatinin seviyesinde artış saptanmadan 48 saat önce ürener İL-18 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (10).

İL-18, böbreği tutan pek çok hastalıkta örneğin iskemi/reperfüzyon hasarı, allograft rejeksiyonu, otoimmün hastalıklar, enfeksiyon, nefrotik sendrom, ilaç ilişkili nefropati ve malignenside aktif rol oynamaktadır (116-119). İL-18 idrarda ve serum da saptanması kolay olan bir sitokindir. Akut renal hasarlanmanın eşlik ettiği pek çok durumda henüz serum kreatinin seviyesinde artış olmadan idrarda tespit edilebilir. Bu özelliği İL-18'e bir erken tanısal belirteç olma yetisi kazandırabilir.

## **AMAÇ**

Çalışmamızda görülme sıklığı giderek artan ve serum kreatinin seviyesinin yükselmesinden başka tanı yöntemi bulunmayan KMN'nin tanısını; daha önce akut tubüler nekroz, sisplatin nefropatisi gibi hastalıkların tanısında başarıyla kullanılmış ve serum kreatinin seviyesinde henüz artış olmadan üriner atılımı artan, böylece de erken tanıya olanak veren üriner İL-18 düzeyindeki artışla koymayı amaçladık.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmaya; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemodinami ünitesine koroner anjiyografi ya da herhangi bir koroner arteryal girişim için KM alması gerekli olan 157 hasta alındı. Çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma ölçütleri şunlardı:

### **Çalışmaya Alınma Ölçütleri:**

1. KM kullanılan bir prosedürün uygulandığı hastalar.
2. 18 yaş ve üzerindeki hastalar.

### **Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:**

1. Akut ya da kronik enfeksiyonu (viral hepatitler gibi) olan hastalar.
2. Otoimmün hastalığı bulunan hastalar.
3. Alerjik astım gibi enflamasyon yanıtını etkileyebilecek alerjik hastalığı olan hastalar.
4. Başka bir nedenle gelişen ABY olan hastalar.
5. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar.

Çalışmaya bu ölçütlere uygun 157 hasta alındı. Çalışma öncesi tüm hastalar bilgilendirildi ve yazılı olurları alındı. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Kürsü Kurulu'ndan onay alındı.



## **Çalışma Protokolü**

Çalışma tek merkezli, gözlemsel ve prospektif düzende planlandı. Şubat 2007 ve Haziran 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemodinami ünitesine başvuran hastalar örnek evreni olarak seçildi. Çalışma ölçütlerine uyan ve çalışmaya girmeyi kabul eden 157 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların çalışma öncesi demografik verileri kaydedildi. Çalışma öncesinde serum kreatinin düzeyleri çalışıldı. İdrar örnekleri alındı.

Hastalara daha önceden planlanan prosedür ilgili birim tarafından uygulandı. İşlem sırasında 40-100 cc iopamidol (non-iyonik, monomerik, düşük osmolar KM) verildi. İşlemden 24. ve 72. saat sonra hastalar tekrar görüldü. Serum kreatininleri çalışıldı ve idrar örnekleri alındı. Serum kreatinin düzeyi bazal düzeye göre %25 oranında ya da 0,5 mg/dl artan hastalar KMN kabul edildi. Hastalar böylece KMN grubu ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı.

## **Laboratuvar Yöntemleri**

Bütün hastaların işlem öncesi (0. gün) ve işlem sonrası 1. ve 3. gün serum kreatininleri ölçüldü ve idrar örnekleri alındı. Serum kreatinin Abbott Aeroset cihazında fotometri yöntemiyle çalışıldı.

İdrar örnekleri dakikada 3000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek süpernatantları elde edildi. Süpernatantlar daha sonra çalışılmak üzere -80 santigrat derecede dondurularak çalışma gününe kadar saklandı. Nefropati grubu (15 hasta) ve kontrol grubundan 36 hastanın saklanmış idrar süpernatantından Elisa yöntemiyle, MBL firmasının insan İL-18 kiti kullanılarak İL-18 düzeyleri çalışıldı.

## **İstatistiksel Yöntemler**

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13,0 istatistik paket programı ile yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogow-Simirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için bağımsız iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanılmıştır. Normal dağılan kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılan iki grup karşılaştırılmasında t testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir. Normal dağılan verilerde ortalamalarla birlikte değişkenlik ölçütü olarak standart sapma verilmiştir. Normal dağılmayan verilerde ise Medyan ve minimum-maksimum değerler verilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışmaya katılan hastalardan toplam 51 kişinin idrar İL-18 düzeyi ölçüldü. Ölçüm yapılan hastaların 15'i nefropati grubu, 36'sı kontrol grubu hastalarıydı.

Hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde; her iki grupta da erkek cinsiyet daha fazlaydı (nefropati grubu K/E=5/10, kontrol grubu K/E=11/25). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=1,00$ ). Yaş ortalaması nefropati grubunda  $65\pm 11$  yıl, kontrol grubunda  $61,5\pm 10$  yıldır. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,18$ ). Gruplardaki komorbid hastalıkların dağılımı değerlendirildiğinde her iki grup arasında diyabet ( $p=0,35$ ), hipertansiyon ( $p=0,30$ ), koroner arter hastalığı ( $p=0,251$ ), kalp yetmezliği ( $p=0,294$ ), akut myokard enfarktüsü ( $p=0,394$ ) ve dislipidemi ( $p=0,81$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hastaların demografik verileri Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5:** Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri

	<b>KMN (n=15)</b>	<b>KONTROL (n=36)</b>	<b>P değeri</b>
Hasta sayısı	15	36	Hesaplanmadı
Cinsiyet (K/E)	5/10	11/25	1,00
Yaş	65,5±11	61,5±10	0,18
Diyabet	2	11	0,35
Hipertansiyon	8	12	0,30
Koroner arter hastalığı	14	28	0,251
Dislipidemi	0	10	0,81
Kalp yetmezliği	1	0	0,294
Akut MI	2	0	0,82
PTKA	3	2	0,144
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Ortanca = 28,58 Min-Max= 20–39	Ortanca = 27,68 Min-Max= 17–38	0,896

Çalışmaya katılan hastaların pek çoğu çeşitli nedenlere ADE inhibitörleri, statinler,  $\beta$  blokerler, gabapentin, metformin gibi ilaçlar kullanmaktaydılar. Hastaların kullandığı ilaçlar Tablo 6'da gösterilmiştir. Hastaların kullandıkları ilaçların gruplar arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 6:** Hastaların Kullandığı İlaçlar

	<b>KMN (n=15)</b>	<b>KONTROL (n=36)</b>	<b>P değeri</b>
ADE	4	6	0,95
ARB	5	5	0,22
Kalsiyum kanal blokeri	3	8	0,84
B bloker	6	15	0,84
Diüretik	5	5	0,12
STATİN	3	9	1,00
Fibrat	0	2	1,00
Metformin	2	2	0,31
ASA	8	12	0,20
Klopidogrel	0	4	0,57
Nitrat	9	12	0,15
Digoksin	1	1	0,88
Gabapentin	2	0	0,74

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri,  
ASA: Asetil salisilik asit.

Çalışmaya katılan hastaların işlem öncesi 0. gün, işlem sonrası 1. ve 3. gün ölçülen serum kreatinin ve üriner interlökin-18 düzeyleri, interlökin-18'in 0-1. gün arasındaki ve 0-3. gün arasındaki değişim yüzdeleri Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7:** Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Verileri

	<b>KMN (n:15)</b>	<b>KONTROL (n:36)</b>	<b>p</b>
Kreatinin 0.gün (mg/dl)	1,18±0,4	0,99±0,2	AD
Kreatinin 1.gün (mg/dl)	1,05±0,9	1,07±0,3	AD
Kreatinin 3.gün (mg/dl)	1,90±0,8	1,0±0,1	<0,01
İnterlökin–18 0.gün (pg/ml)	29.0 (0,5-47,2)	17.5 (1,5-44,0)	AD
İnterlökin–18 1.gün (pg/ml)	27.0 (3,5-55,7)	23.5 (8,0-75,0)	AD
İnterlökin–18 3.gün (pg/ml)	47,46±58,6	54,34±74,3	AD
İnterlökin–18 0-1. gün % değişim	1,17±2,4	5,59±17,7	AD
İnterlökin–18 0-3. gün % değişim	5,58±16,3	3,78±8,59	AD

AD: İstatiksel olarak anlamlı değil

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde; işlem öncesi serum kreatinin düzeyinin nefropati grubunda  $1.18 \pm 0,4$  mg/dl, kontrol grubunda ise  $0,99 \pm 0,2$  mg/dl saptandı. Başlangıç değerlerine bakıldığında nefropati grubunun serum kreatinin ortalaması kontrol grubunun serum kreatinin ortalamasından daha yüksekti. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,066$ ). İki grubun işlem sonrası 1. gün serum kreatinin ortalamaları değerlendirildiğinde nefropati grubunun ortalaması ( $1,05 \pm 0,9$  mg/dl) 1. günde kontrol grubuna göre ( $1,07 \pm 0,3$  mg/dl) daha düşüktü, ancak bu durumda istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,084$ ). Üçüncü güne gelindiğinde ise beklediği şekilde nefropati grubunda serum kreatinin seviyesi ortalaması belirgin olarak yüksekti ( $1,9 \pm 0,8$  mg/dl'ye karşı  $1,0 \pm 0,1$  mg/dl,  $p=0,001$ ).

Hastaların üriner İL-18 seviyeleri de işlem öncesi 0. gün ve işlem sonrası 1. ve 3. gün ölçüldü. 0. ve 1. gün üriner İL-18 seviyeleri normal dağılım göstermedi bu nedenle çalışmada verilerin ortancaları ve çeyreklikleri gösterildi. 3. gün üriner İL-18 atılımı ise normal dağılım gösteriyordu. 0 ve 1. günlerdeki üriner İL-18 atılımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,905$ ,  $p=0,704$ ). 3. gün üriner İL-18 atılımı nefropati grubunda  $47,46 \pm 58,6$  pg/ml kontrol grubunda ise  $54,34 \pm 74,3$  pg/ml olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak iki grup arasında farklılık saptanmadı ( $p=0,634$ ).

Üriner İL-18 atılımının 0. ve 1. gün arasındaki oranı değerlendirildiğinde nefropati grubunda  $\%1,17 \pm 2,4$ 'lük bir artış oranı kontrol grubunda ise  $\%5,59 \pm 17,7$ 'lik bir artış oranı saptandı. Kontrol grubundaki artış oranı daha fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,678$ ). 0 ve 3. gün arasındaki üriner İL-18 atılımındaki değişim oranı ise nefropati grubunda daha fazlaydı, sırasıyla  $\%5,58 \pm 16,3$  ve  $\%3,78 \pm 8,59$ . Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,657$ ).

Tablo 7 incelendiğinde İL-18 değerlerinin grup içinde 0. günden 3. güne doğru artış eğiliminde olduğu dūřunülebilir. Ancak üriner İL-18 değerleri grupların kendi ilerinde karşılaştırıldığında; kontrol grubunun 0. ile 1. gün ve 0 ile 3. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,214$ ,  $p=172$ ). Aynı durum KMN grubu içinde geçerliydi (  $p=0,552$ ,  $p=422$ ).



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bartles ve ark. tarafından multipl myelomalı bir hasta da intravenöz pyelografi sırasında 20 ml. %50 yoğunlukta Diorast KM'si verilmesini takiben gelişen nefropatinin yayınlanmasından bu yana yaklaşık yarım yüzyıl geçmiştir (120). O günden bugüne bini aşkın bilimsel makale, derleme, olgu sunumu yayınlanmış ve halen de yayınlanmaya devam etmektedir. 2003 yılında tüm dünyada 80 milyon doz KM reçete edildiği ve 8 milyon litre KM kullanıldığı tahmin edilmektedir (121). Bu açıdan bakıldığında KMN gelişen tıbbın sorunlarından ve de ilgi alanlarından biri olmaya uzun yıllar daha devam edecek gibi görünmektedir.

Bu kadar güncel bir konu olmasına rağmen günümüzde tanısı halen serum kreatinin seviyesinde, 48-72 saat gibi uzun sayılabilecek bir süre içerisinde, bazal düzeye göre %25'lik oranda ya da 0,5 mg/dl yükselme ile tanılanır. KMN temelinde bir ABY'dir. Won K. Han ve Joseph V. Bonventre (8) birlikte yazdıkları bir derlemede akut myokard infarktüsünü, koroner oklüzyondan 48-72 saat sonra tanımakla bu durum arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Bu noktadan hareketle ABY'nin ve KMN'nin erken tanınmasını sağlamaya yönelik pek çok araştırma planlanmıştır.

KMN patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak yaygın olarak üzerinde durulan teori renal hemodinamide bozulma ve KM'nin renal tubüluslar üzerine olan olan direkt toksik etkisidir. Tüm suda çözünen iyotlu KM'ler renal epitelyal hücreler üzerine toksik etkilidirler ve medüller iskemiye neden olurlar.

Çeşitli KM'lere maruz kalındıktan sonra meydana gelen sitotoksik etki özellikle renal korteksin iç tarafında bulunan proksimal tubüler hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon ve lizozomal değişiklikler şeklinde olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları, renal kortekste meydana gelen oksidan-aracılı hasarın neden olduğu serbest oksijen radikallerindeki artış sonucunda anti-oksidan enzimler olan katalaz ve süperoksit dismutazda azalma olduğu göstermiştir.

Biyolojik membranların lipid peroksidasyonu da KMN patogenezi içinde yer alır. Bu konuda yapılan bir rat çalışmasında, KM maruziyetini takiben belirgin proksimal renal tubül değişiklikleri olan ratlarda bir lipid peroksidasyon belirteci olan malonildialdehitin üriner atılımında artış olduğu saptanmıştır (122, 123).

PTKA sonrasında KMN gelişen hastalardaki klinik sonuçlar geniş bir biçimde değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerden hareketle PTKA sonrasında KMN gelişimi -öncesinde KRY olsun ya da olmasın- kısa ve uzun dönemde artmış mortalite oranları ile ilişkilidir. Aynı zamanda KMN, uzun ve komplikasyonlu bir klinik seyir ve yine belirgin olarak artmış hastane içi mortaliteyi de beraberinde getirir (%31). Dikkate değer bir noktada KMN gelişmeyen PTKA yapılmış hastalarda bu oranın %0,6 olmasıdır (124). Bizce bu çalışmanın verileri KMN'yi erken tanıma arayışımızın haklılığını ortaya koymuştur.

KMN'nin uzun ve kısa dönemde ciddi sekellerle olan birlikteliği nedeniyle KMN'ye karşı koruyucu önlemler alınmalıdır, yüksek riskli hastalar belirlenmeli bu hastaların tedavisini yönlendiren hekimler KMN riskini azaltmaya yönelik eğitimden geçirilmelidir. Bu noktadan hareketle aynı akut myokard infarktüsü tanısında kullanılan troponin örneğinde olduğu gibi KMN erken tanısında kullanılacak bir belirtece ivedilikle ihtiyaç vardır. Böylece koruyucu önlemlerin gecikmesi önlenilecek ve uygun olmayan tedavi girişimlerinden kaçınılmış olunacaktır. Bugünkü klinik pratikte KMN tipik olarak ölçülen serum kreatinin seviyesiyle teşhis edilir. Serum kreatinin rutin olarak klinik pratikte ve klinik

çalışmalarda kullanılmasına rağmen bugün yaygın olarak kabul gören eğilim serum kreatininin ARY tanısını koymada yetersiz bir belirteç olduğu yönündedir (10). Bu düşüncenin sayabileceğimiz birkaç nedeni vardır. İlk olarak serum kreatinin değeri yaşa, cinse, kas kitlesine, kas metabolizmasına ve hidrasyon durumuna göre belirgin değişiklikler gösterir, ikincisi; serum kreatinin konsantrasyonunun renal fonksiyon kaybı %50'ye ulaşana kadar artış göstermemesi, üçüncüsü; düşük glomerüler filtrasyon hızlarında bir miktar kreatinin tubüler sekresyonu sonucunda renal fonksiyonun olduğundan daha yüksek saptanması sayılabilir. Son olarakta glomerüler filtrasyon hızında meydana gelen akut değişiklikler serum kreatinin değeri kararlı hale ulaşana kadar laboratuvara doğru olarak yansımaz. Kararlılık halindedir ancak birkaç günde ulaşılır. Bu nedenle klinik pratikte öncelik geleneksel yöntem olan serum kreatinin değeriyle konulan tanıdan ziyade yeni bir KMN belirteci geliştirmeye yönelik olmalıdır (10).

Klinik pratikte kullanılabilecek bir KMN belirtecinin bazı özelliklerinin olması gerekir. Bu zellikleri şöyle özetlemek mümkündür; öncelikle kolay uygulanabilir olmalı, invaziv girişim gerektirmeyen bir materyal ile standart laboratuvar şartlarında çalışılabilmelidir. Standardize edilmiş hızlı ve güvenilir bir tetkik platformu kullanmalı, erken tanıyı kolaylaştıracak yüksek duyarlılığı ve risk kategorizasyonunu sağlamak için geniş ve dinamik bir değer aralığı olmalıdır. Son olarakta KMN için özgüllüğü yüksek olmalıdır (125). Bu bilgiler ışığında kolayca ulaşılabilen idrar örneğinden ELISA yöntemiyle kolay, doğru ve ucuz olarak saptanabilen İL-18 aranılan biyolojik belirtecin pek çok özelliğini taşıyor görünmektedir.

Bir KMN belirteci bulmak amacıyla pek çok çalışma dizayn edilmiş ve pek çok biyolojik belirteç üzerinde durulmuştur. Üriner silendirler, fraksiyone sodyum atılımı gibi geleneksel yöntemlerin duyarlılıkları ve özgüllükleri çok düşüktür. Yine geleneksel yaklaşımlar içinde sayabileceğimiz enzimler, tubüler proteinler

ve filtre edilmiş yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin hem özgüllükleri düşüktür hem de ölçüm standartları yetersizdir.

İL-18 bir proinflatuar sitokindir, proksimal tubülden salınır. Hayvan modellerinde iskemik akut renal hasarlanmadan sonra üriner atılımının arttığı saptanmıştır (9). Bir kesitsel çalışmada İL-18'in yalnızca akut renal hasarlanması olan hastalarda arttığı ancak KRY, prerenal azotemi, üriner enfeksiyon, nefritik sendromu olan hastalarda ise artmadığı saptanmıştır (9). Üriner İL-18'in akut renal hasarlanmalarda özgüllüğü ve duyarlılığı %90'nın üzerindedir. Aynı zamanda renal transplant yapılan hastalarda aynı gün alınan idrarlarında daha sonra gecikmiş greft fonksiyonu olan grupta üriner İL-18 düzeyleri artmış bulunmuştur (11) Başka bir çalışmada ARY gelişen erişkin solunum yetmezliği sendromlu hastalarda serum kreatinin seviyesinde artış saptanmadan 48 saat önce üriner İL-18 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada artmış üriner İL-18 düzeyleri mortaliteyi tahmin etmede bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (126). Bu bulgular ışığında İL-18 ARY erken tanısında umut vaat eden bir belirteçtir, dahası KRY, prerenal azotemi ve üriner enfeksiyonlara affinite göstermemektedir.

İL-18 piyasada bulunan ticari bir ELISA kiti ile kolayca ölçülebilir. Hızlı, güvenilir ve ucuz bir testtir. Böylece akut renal hasarlanmanın güvenilir bir belirteci olan İL-18 KMN erken tanısında da güvenle kullanılabilirdi. Ancak bizim hipotezimizin aksine KM'ye maruz kalan ve ardından KMN gelişen hastalarla, gelişmeyen hastalar arasında belirgin bir fark olmamıştır. Bizim bulgularımıza göre üriner İL-18 KMN tanısında güvenilir bir belirteç olarak görünmemektedir. Ancak bizim verilerimiz yalnızca koroner arteriyel görüntüleme yapılan hastalardan elde edilmiştir, bu açıdan bakıldığında hasta sayısı yeterli gibi görünse de hasta çeşitliliği açısından hasta evrenimiz dardır.

Bir çalışmada; PTKA planlanan troponin seviyesi yüksek ve düşük hastaların serum İL-18 düzeyleri karşılaştırılmış, PTKA öncesi troponin düzeyi yüksek olan grupta serum İL-18 düzeyleride yüksek bulunmuştur. Ancak PTKA sonrası yapılan değerlendirmede her iki grubun serum İL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum girişim esnasında iyatrojenik olarak meydana getirilen plak rüptürüne bağlanmıştır. Yani troponini düşük olan gruptaki hastaların işlem sonrası serum İL-18 düzeyleri meydana gelen plak rüptürü nedeniyle artış göstermiştir. 18 kDA ağırlığı olan İL-18'deki bu artış üriner atılımına da yansıyor olabilir. Bu açıdan bakıldığında bu bulgu bizim çalışmamızda çıkan sonuçla örtüşebilir. Ancak bizim hastalarımızın sadece küçük bir kısmına PTKA yapılmıştır (3 kontrol, 2 nefropati).

Diğer bir nokta da KMN'nin %10'dan daha az bir hasta grubunda ortaya çıkma süresinin 5 güne kadar uzayabilmesidir. Çalışmamız KM maruziyetinden 3 gün sonra sonlandığı için bu gruba giren hastaların yanlılıkla bizim kontrol grubu içinde yer almış olma ihtimali vardır. Her ne kadar düşük bir ihtimalde olsa bu durum sonuca etkide bulunmuş olabilir.

Bazı hastalarda KM maruziyetini takiben tubüler hasar olmasına rağmen bu durum serum Kr. seviyesinde artışa neden olmaz. Subklinik KMN olarak tanımlanan bu durum erken renal fonksiyon parametreleri olarak nitelenen N-asetil- $\beta$ -D-glukozidaz,  $\gamma$ -glutamiltanspeptidaz,  $\beta_2$ -mikroglobulin, üriner albumin atılımı, ADE-1 ile saptanabilir (131). Bizim çalışmamızda KMN tanı kriteri olarak serum kreatinin kullanılmıştır. Bu durumda subklinik KMN hastaları kontrol grubumuzda yer almış olabilir. İL-18'in hassas bir marker olduğu daha önce belirtilmiştir. Çalışmamızın İL-18 aleyhine sonuçlanmasına bu durumunda katkısı olabilir.

Rapor edilen KMN insidansı farklı çalışmalarda %0 ile %50 gibi geniş bir aralıktadır değişmektedir. Bizim alışmamızda bu oran %9,5'dur. Bu oran kendi çalışmamızla diğer çalışmaları karşılaştırmak için önemlidir. Ancak alışmalar arasındaki fark çok fazladır. Bunun nedeni KMN tanımının farklı yapılması, prospektif ya da retrospektif dizayn, hasta sayıları arasındaki fark ve KMN ilişkili olmayan ARY'nin dışlanmaması olabilir. Bu nedenle çalışmamızı diğer çalışmalarla sağlıklı olarak karşılaştırmak olanaksız gibi görünmektedir.

Bu alışma riner İL-18'in KMN'de erken tanı belirteci kullanılabileceği hipotezini ortaya atan ilk çalışmadır. Bizim verilerimize göre şu söylenebilir; riner İL-18 KMN erken belirteci olarak kullanışlı değildir. Ancak bizim hasta sayımız kesin bir yargıya varmak için yetersiz sayılabilir. Daha fazla hasta ile yapılacak daha geniş çapta çalışmalarla bulgularımızın karşılaştırılması gereklidir.

## SONUÇ

Sonuç olarak KMN iyotlu KM verilmesinden sonra oluşan ve hayatı tehdit edici bir durumdur. KM'nin neden olduğu renal yetmezlikten korunmak için birçok stratejiler geliştirilmiştir. Çeşitli medikasyonlarda KMN'nden korunmak için test edilmiştir. Yaygın bir yaklaşım, KM verilmesinden önce ve verilmesini takiben normal veya yarı normal salin ile volüm ekspansiyonu yapılmasıdır. Birçok çalışmada vazokonstrüksiyonu inhibe eden farmakolojik tedavilerin rolü incelenmiştir. N-asetil sistein, fenaoldopam, teofilin, kalsiyum kanal blokörleri, dopamin, atriyal natriüretik peptit, endotelin antagonistleri gibi birçok farmakolojik ajan denenmiştir. Fakat volüm ekspansiyonu ve N-asetil sistein dışında bu ajanların yararları sınırlıdır. Günümüz kılavuzlarına göre KM verilmesinden 4 saat önce başlanmak ve KM verilmesini takiben 24 saat devam edecek şekilde en az 100 cc/saat oral veya IV sıvı verilmesi önerilmektedir. Birçok uzmanda özellikle yan etki açısından yüksek riskli hastalarda N-asetilsistein kullanımını da önermektedir. Şu aşıkardır ki, bu durum için uygun belirteçler ile erken tespit kesinlikle kullanılmalıdır. Bu yeni belirteçlerin KMN hastalarını erken tanımda kullanımları amaçlanmalıdır. Böylece KMN hastalarının erken ve etkili tedavisi yapılarak morbidite ve mortalite üzerine olumlu katkılar sağlanabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *ephrol Dial Transplant*. 2005 Aug; 20(8):1542-50.
2. Cavuşoglu E, Chhabra S, Marmur JD, Kini A, Sharma SK. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol* 2004;52:419-32.
3. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol*. 2003 Aug; 76 (908): 513-8.
4. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
5. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ 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: 403–411.



6. Guitterez NV, Diaz A, Timmis GC et al. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv Cardiol* 2002; 15:349-354.
7. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002 May 14; 105(19):2259-64.
8. Won K, Bonette JB. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 10:476-482. 2004 Lippincott Williams & Wilkins.
9. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43:405-414.
10. Parikh CR, Abraham E, Marek A, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 16: 3046–3052, 2005.
11. Parikh CR, Jani A, Hishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are Predictive Biomarkers for Delayed Graft Function Following Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2006; 6:1639-45.
12. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International* (2006) 69, S11–15.
13. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605–610.

14. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5): 368-75.
15. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780–1785.
16. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol*. 2005, 95, 13-19.
17. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 2000;216(2): 481-4.
18. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast- induced nephropathy. *Medical Clinics of North America* 1984;68(2):351-71
19. Kontrast Maddeler: Klinik radyoloji. İkinci Baskı . Tuncel E. Bursa 2002, S. 19-24.
20. RW. Katzberg and C. Haller. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney International* (2006) 69, S3–S7.
21. Gürkan Acar, Selahaddin Akçay, Süleyman Murat Aslan, Mert Köroğlu, Orhan Oyar.. *S.D.Ü. Tıp Fak. dergi*. 2005.12(3)/ 62–68.
22. Köroğlu M., Oyar O., Gülsoy U.K., *Radyolojide Kullanılan Kontrast Maddeler: Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Isparta 2003, S. 377-393.

- 23.H.S. Thomsen and S.K. Morcos. Radiographic contrast media. *BJU International* (2000), 86 Suppl. 1, 1-10.
24. James Tumlin, Fulvio Stacul et al. Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98[suppl]:14–20
25. Mehmet Koç, Hakkı Arıkan, Zekaver Odabaşı, Emel Akoğlu. İskemik ve toksik akut tubuler nekroz patofizyolojisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2006;15 (Ek / Supplement 1) 13-24.
26. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 5:S28-33.
27. 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 –1275.
28. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Earlyrenal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991;40:632– 642
29. Elkayam U, Mehra A, Cohen G, Tummala PP, Karaalp IS, Wani OR, Canetti M. Renal circulatory effects of adenosine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:211–215.
30. Klause N, Arendt T, Lins M, Gronow G. Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Adv Exp Med Biol* 1998;454:225–234.

31. Ribeiro L, de Assuncao e Silva F, Kurihara RS, Schor N, Mieko E, Higa S. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int* 2004;65:589-596.
32. Sancak A, Derici U, Arinsoy T, Erbaş D, Uenlue M, Hasanoğlu E. Effects of contrast media on endothelin and nitric oxide system after computed tomography. *Gazi Med J* 2002;13:81– 85.
33. Nygren A. Contrast media and regional renal blood flow: a study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat. *Acta Radiol Suppl* 1992;378(pt 3):123–135.
34. Palm F, Carlsson PO, Fasching A, Hellberg O, Nygren A, Hansell P, Liss P. Effects of the contrast medium iopromide on renal hemodynamics and oxygen tension in the diabetic rat kidney. *Adv Exp Med. Biol* 2003;530:653-659.
35. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M, Rosen S. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int* 1997;51:653– 663.
36. Conesa EL, Valero F, Nadal JC, Fenoy FJ, Lopez B, Arregui B, Salom MG. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281:R730–R737.
37. Heyman SN, Goldfarb M, Shina A, Karmeli F, Rosen S. N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney Int* 2003;63:634-641.

38. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Lombardi M, Sagripanti S, Buratti S, Ardissino D, Cabassi A. Plasma and urinary free 3-nitrotyrosine following cardiac angiography procedures with nonionic radiocontrast media. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:865– 869.
39. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FRM, Machado Cesar LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1803–1807.
40. Sandhu C, Newman DJ, Morgan R, Belli AM, Oliveira D. The role of oxygen free radicals in contrast induced nephrotoxicity. *Acad Radiol* 2002;9:S436-S437.
41. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994; 267: F1059–62.
42. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1268–75.
43. Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A-1 and A-2 receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 1993; 265 (6): F802-6.
44. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110(4): 406-11.

45. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role of calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27(2): 465–8.
46. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidney. *J Clin Invest* 1991; 88(2): 390-5.
47. Lear S, Silvia P, Kelly VE, Epstein FH. Prostaglandin inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1990; 258(5): F1372-8.
48. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(3): 465-77.
49. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 210-2.
50. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast-media associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; 17(1): 15–26.
51. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effects of radiocontrast agents: study in man of four used preparations. *Ann Intern Med* 1971; 74(6): 845–52.
52. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94(3): 1069-75.
53. Jabs K, Zeidel ML, Silva P. Prostaglandin E2 inhibits Na-K ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1989; 257(3): F424–30.

54. Byrd L, Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathological review. *Medicine* 1979; 58: 270–279.
55. Anto HR, Chou SY, Porush JG et al. Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1652–1656.
56. Eisenberg RL, Blank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *Am J Radiol* 1981; 136: 859–861.
57. Kerstein MD, Puyau FA. Value of preangiography hydration. *Surgery* 1984;96: 919–922.
58. Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–1420.
59. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. Preparation for angiography in renal dysfunction. A randomized trial of inpatient versus outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild to moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114: 1570–1574.
60. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of two hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329–336.

61. Trivedi HS, Moore H, Nasr S et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: c29–c34.
62. Bader BD, Berger ED, Heede MB et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; 62:1–7
63. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD et al. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 699–702.
64. Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and the risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2004; 20: 505–510.
65. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
66. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney International* (2006) 69, S16–S19.
67. Wang YX, Jia YF, Chen KM, Morcos SK. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol* 2001; 74: 1103–1108.
68. Duan SB, Liu FY, Luo JA et al. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model. *Acta Radiol* 2000; 41: 503–507.



69. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030-1036.
70. Carraro M, Mancini W, Artero M et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 444-448.
71. Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T et al. 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: 63–68.
72. Arıcı M, Usalan C, Altun B et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int J Urol Nephrol* 2003; 35: 255–261.
73. C Briguori and G Marenzi. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney International* (2006) 69, S30–S38.
74. Abizaid A, Clark CE, Mintz GS 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: 260-263.
75. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans. *Ren Fail* 1993; 15: 61-68.

76. Hans B, Hans SS, Mittal VK et al. Renal functional response to dopamine during and after arteriography in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 1990; 176: 651–654.
77. Hall KA, Wong RW, Hunter GC et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 1992; 53: 317–320.
78. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure. A randomized study. *Int J Cardiol* 1996; 53: 233–236.
79. Hans SS, Hans BA, Dhillon R et al. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998; 64: 432–436.
80. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1682–1688.
81. Kini AS, Mitre CA, Kamran M 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.
82. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of Fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Cathet Cardiovasc Interv* 2001; 53: 341–345.
83. Chamsuddin AA, Kpwalik KJ, Bjarnason H et al. Using a dopamine tupe 1a receptor agonist in high-risk patients to ameliorate contrast associated nephropathy. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 591–596.

84. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reduction in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002; 143: 894-903.
85. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephrotoxicity. *JAMA* 2003; 290: 2284-2291.
86. Briguori C, Colombo A, Airoidi F et al. N-acetylcysteine versus Fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 762–765.
87. Margulies KB, McKinley LJ, Caverio PG, Burnett Jr JC. Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart failure. *Kidney Int* 1990; 38: 1101–1108.
88. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674–680.
89. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D et al. Prevention of radiocontrast-mediated induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1146-1149.
90. Huber W, Ilgmann K, Page M et al. Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223: 772-779.

91. Huber W, Schipak C, Ilgmann K. et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1157-1162.
92. Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction. *Am J Ther* 1995; 2: 837–842.
93. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43-49.
94. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-1680
95. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol*. 2005 Feb;17(2):80-84.
96. Tepel M, Zidek W. Acetylcysteine for radiocontrast nephropathy. *Curr opin Crit Care* 2001; 7(6):390-392.
97. Brick R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 589-603.
98. Alonso A, Lau J, Jaber BL et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1-9.

99. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366-1374.
100. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761-769.
101. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 2837-2842.
102. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney International* (2006) 69, S25–S29.
103. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002; 12: 3026–3030.
104. Younathan CM, Kaude JV, Cook MD et al. Dialysis is not indicated immediately after administration of non-ionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *Am J Roentgenol* 1994; 163: 969–971.
105. Hamani A, Petitclerc T, Jacobs C, Deray G. Is dialysis indicated immediately after administration of iodinated contrast agents in patients on haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1051.
106. Harazawa H, Yamazaki C, Mazuki K. Side effects and pharmacokinetics of non ionic contrast medium in hemodialyzed patients. *Nippon Igazku Hoashasen gakkai Zasshi* 1990; 50: 1524–1531.

107. Moon S, Back SE, Kurkus J, Nilson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the non-ionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. *Nephron* 1995; 70: 430-437.
108. Frank H, Werner D, Lorusso V et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 176-182.
109. Donnelly PK, Burwell N, McBurney A et al. Clearance of iopamidol, a non ionic contrast medium, by CAPD in patients with end-stage renal failure. *Br J Radiol* 1992; 65: 1108-1113.
110. Milman N, Christensen E. Elimination of diatrizoate by peritoneal dialysis in renal failure. *Acta Radiol Diagn* 1974; 15: 265-272.
111. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-1340.
112. Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-1420.
113. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the PRINCE study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403-411
114. Khanal S, Attallah N, Smith DE et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005; 118: 843-849.

115. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. 1993 Jul;188(1):171-8.
116. Nakanishi K, Tomohiro Y. et al. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 12 (2001) 53-72.
117. J. Alastair Gracie, Susan E. Robertson, and Iain B. McInnes. Interleukin-18. *J. Leukoc. Biol.* 73: 213-224; 2003.
118. Pavan Reddy. Interleukin-18: recent advances. *Curr Opin Hematol* 11:405-410.
119. Jeffrey A. Leslie, Richard C. Rink, and Kirstan K. Meldrum. The Role of Interleukin-18 in Renal Injury. *Journal of Surgical Research* xx, xxx (2007). Article in press.
120. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand* 1954; 150: 297-302.
121. Persson PD. Editorial: contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 1): il.
122. Walsh SR, Tang T, Gaunt ME, Boyle JR. Contrast-induced nephropathy. *J Endovasc Ther* 2007;14:92-100.
123. Mehran R. Contrast-induced nephropathy remains a serious complication of PCI. *J Interv Cardiol* 2007;20:236-40.

124. 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.
125. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007;156:203-12.
126. Mehta RL. Urine IL-18 levels as a predictor of acute kidney injury in intensive care patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:252-3.
127. S Gauer, O Sichler, N Obermüller et al: IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney International* (2007) 72, 1081-1087
128. Dursun B, Zhibin H, Faubel S et al. İskemik ABY'de İL-18'in kaynağı makrofajlardır. Sözlü sunum No:11. 24. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi. Kasım-2007.
129. Melnikov VY, Ecdar T, Fantuzzi G, et al: Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J clin Invest* 107:1145-1152, 2001
130. Vyacheslav Y. Melnikov, Tevfik Ecdar, Giamila Fantuzzi, et al: impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 107:1145–1152 (2001).
131. Shao Bin Duan, Han Wen Wu, Ji An LUO, Fu You Liu. Assesment of renal function in the early stages of nephrotoxicity induced by iodiated contrast media. *Nephron* 1999;83:122-125.



## ÖZGEÇMİŞ

19 Temmuz 1977 tarihinde Amasya'da dünyaya geldim. İlköğrenimimi Samsun'un Ladik ilçesinde Tayyar Mehmet Paşa ilkokulunda tamamladım. Ardından devlet parasız yatılı okulları sınavında Samsun 50. Yıl Lisesini kazandım. Ortaöğrenimimi 6 yıl boyunca parasız yatılı olarak kaldığım bu okulda tamamladım. 1996 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesini kazandım. 2002 yılında Tıp Doktoru olarak mezun oldum. Aynı yıl Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında uzmanlık eğitimime başladım. Uzmanlık eğitimimi "Kontrast Madde Nefropatisinin Erken Tanısında Üriner İnterlökin-18 Atılımının Tanısal Önemi" isimli tezimi vererek Aralık 2007' de tamamladım.

## TEŞEKKÜR

Herkesten önce hekimlik hayatıma yanında çalıőarak baőladıđım onurlu duruőu ve tevazusu ile her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof.Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ'ye en içten duygularımla teşekkür ederim. Öncelikle Prof.Dr. őazi İmamoğlu olmak üzere İç Hastalıkları ABD.'nin tüm öğretim görevlilerine yetiőmemdeki katkıları nedeniyle teşekkür ederim. Prof. Dr. Rıdvan Ali ve Yard.Doç.Dr. Tülay Özçelik'e ve Nefroloji ve Hematoloji Bilim Dallarının diğer tüm öğretim üyelerine ayrıca teşekkür etmeyi borç bilirim. Türk Nefroloji Derneği'ne tezime sağladığı maddi olanaklar nedeniyle teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemdeki emekleri nedeniyle aileme ve eğitim hayatıma katkıları olan baőta matematik öğretimim Habib iek olmak üzere herkese sonsuz teşekkür ederim.

