



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

# **TRİMETAZİDİNİN RATLARDA KONTRAST NEFROPATİ GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. TEVGER SARUHAN**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Doç. Dr. ALPER ONBAŞILI**

**AYDIN-2010**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

# **TRİMETAZİDİNİN RATLARDA KONTRAST NEFROPATİ GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. TEVGER SARUHAN**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Doç. Dr. ALPER ONBAŞILI**

**AYDIN-2010**

Bu Araştırma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından TPF-09004 sayı ile desteklenmiştir

## İÇİNDEKİLER

<b>1) GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>4</b>
<b>2) GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
2.a) Kontrast Nefropatisi .....	<b>5</b>
-Tanım .....	<b>5</b>
-Epidemiyoloji, mortalite ve morbidite .....	<b>5</b>
-İnsidans .....	<b>6</b>
2.b) Kontrast Nefropatisi Patogenezi .....	<b>7</b>
2.c) Risk faktörleri .....	<b>15</b>
2.d) Serbest Oksijen Radikalleri ve Böbrek.....	<b>20</b>
2.e) Kontrast Nefropatisini önleme .....	<b>27</b>
2.f) İskemi ve reperfüzyon mekanizması .....	<b>31</b>
2.g) Trimetazidine .....	<b>33</b>
<b>3) MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>36</b>
<b>4) İSTATİKSEL ANALİZ</b> .....	<b>41</b>
<b>5) BULGULAR</b> .....	<b>42</b>
<b>6) TARTIŞMA</b> .....	<b>51</b>
<b>7) SONUÇLAR</b> .....	<b>54</b>
<b>8) TÜRKÇE ÖZET</b> .....	<b>55</b>
<b>9) İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	<b>57</b>
<b>10) KAYNAKLAR</b> .....	<b>59</b>
<b>11) TEŞEKKÜR</b> .....	<b>73</b>

## **GİRİŞ ve AMAÇ ( 1 )**

Kontrast madde nefropatisi (KMN), iyotlu kontrast maddelerin tanısall ve tedavi amaçlı kullanımının artmasıyla birlikte, hastane içinde meydana gelen akut böbrek yetersizliğinin önemli nedenlerinden birisi haline gelmiştir. KMN, hastanın mortalite ve morbiditesini, hastanede kalış süresini ve maliyetini artırır(1). Klinik olarak KMN, kontrast madde verdikten sonra böbrek fonksiyonlarındaki akut azalma olarak tanımlanır (2). Renal medullar hipoksi ve iyotlu kontrast maddelerin renal tübülüsler üzerine olan doğrudan toksik etkisi KMN patofizyolojisinde suçlanan mekanizmalardır (3).

Birçok tanımlamaları olmasına karşın, çoğunlukla radyolojik inceleme sonrası 1 ile 7 gün içinde serum kreatinin düzeylerinde %50 veya bazal kreatinin değerinden % 25'den fazla artışın olması ve bir başka neden tespit edilememesi olarak kabul edilmektedir (4). Kreatinindeki bu artış genellikle 7-10 günde gerileyip başlangıç değerine iner.

KMN gelişmesi beraberindeki risk faktörlerinin sayısı ile doğrudan ilişkilidir. KMN için tanımlanan pek çok risk faktörü arasında en önemlileri, önceden var olan böbrek yetersizliği, diyabet ve kullanılan kontrast madde miktarıdır (5).

KMN insidansını azaltacak en etkili yöntem, kontrast madde vermeden önce risk faktörlerini tanımlayarak önlem almaktır. KMN'in önlenmesinde bugüne değin kanıtlanmış olan saline ile hidrasyon ve bir antioksidan ajan olan N-acetil sistein kullanımınıdır (6).

Biz bu çalışmamızda KMN fizyopatolojisinden sorumlu mekanizmaya etki edebileceğini düşündüğümüz ve bugüne kadar KMN önleme amacı ile ratlar üzerinde çalışılmamış, hücre düzeyinde antiiskemik ve antioksidan bir ajan olarak tanımlanmış trimetazidin kullanarak KMN'sini önlemeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER ( 2 )

### KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN TANIMI

Kontrast madde nefropatisi (KMN), sıklıkla intravasküler radyografik kontrast madde kullanılan olgularda işlemden sonraki 48 saat içerisinde akut böbrek yetmezliği gelişmesi olarak tanımlanır (7). İdeal olarak böbrek fonksiyon yetersizliğinin belirlenmesi için seri halde kreatinin klirensinin ölçülmesi gereklidir. Ancak bu birçok merkez tarafından hem uygulanması zor hem de pahalı bulunmaktadır. Bu nedenle literatürde böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesinde izole serum kreatinin seviyelerinin ölçümü kullanılmaktadır. Kontrast madde nefropatisi, radyografik kontrast madde kullanımından sonraki ilk 48 saat içerisinde bazal serum kreatinin değerinde %25 oranında veya absolute serum kreatinin değerinde en az 0.5 mg/dl oranında artış olmasıdır (8). Serum kreatinin konsantrasyonu tipik olarak kontrast madde uygulanımından sonraki iki veya üç gün içerisinde pik yapar ve tekrar normal değerlere dönmesi yaklaşık iki haftalık bir süreç gerektirir.

### EPİDEMİYOLOJİ, MORTALİTE ve MORBİDİTE

Klinik radyoloji ve kardiyolojide büyük çoğunluğu kateterizasyon işlemi olmak üzere tanı ve tedavi amaçlı uygulamalarda “iyotlu kontrast madde” kullanılmaktadır. Örneğin Almanya, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika’da yılda milyonda 6000 civarında kardiyak kateterizasyon ve yine her yıl yaklaşık milyonda 2000 kişiye de koroner anjioplasti yapıldığı tahmin edilmektedir. Kontrast maddelerde kullanılmak üzere yaklaşık yıllık 1800 ton iyot (I) satışı olduğu tahmin edilmektedir. Her 100 ml kontrast madde içinde iyot konsantrasyonu 300 mg I/ml civarındadır. Yani her 100 ml kontrast maddede yaklaşık 30 gr I bulunmaktadır (9). Kontrast maddeye bağımlı nefropati hastaneye renal yetmezlik ile başvuran olguların önemli sebeplerinden birisidir. Yüksek mortalite ve morbidite ile seyredilmekte ve son dönem böbrek hastalığının sebepleri arasında gösterilmektedir (10). Ülkemizde KMN’nin görülme sıklığına yönelik yeterli ve güvenilir veriler bulunmamaktadır. Amerika’da hastane kaynaklı akut böbrek

yetmezliğinin cerrahi ve hipotansiyondan sonraki üçüncü en sık nedenidir (11). Hastane kaynaklı kontrast kullanımına bağlı akut renal yetmezlik gelişen hastalarda mortalite oranı doğrudan serum kreatinin konsantrasyonundaki artışla ilişkilidir. Serum kreatinin düzeyinde 0.5- 0.9 mg/dl artışta mortalite oranı %3.8 iken, 3 mg/dl'den daha fazla bir artışta mortalite oranı %64 düzeyine kadar yükselmektedir (12).

## **İNSİDANS**

Kontrast nefrotoksitesi tanısı sıklıkla serum kreatinin düzeylerindeki değisiklikler baz alınarak konur. Serum kreatininindeki 44 mikromol/lt (0.5 mg/dl ) üzerinde artış ya da baz değerinden %25 daha fazla artış bir minör etki olarak kabul edilirken, 88 mikromol/L (1mg/dl) üzerinde artış yada bazal değer ile karşılaştırıldığında %50 üzerinde artış majör etki olarak kabul edilir (9,13,14). Kontrast madde nefropatisi insidansı çeşitli çalışmalarda çok farklı oranlarda bildirilmiştir. Bu farklılığın nedeni sıklıkla tanısız kistasların farklı olmasına ve her bir hasta için kişisel risk faktörlerinin farklı olmasına bağlıdır.

İntravenöz kontrast maddelerle kontrast nefropatisi ortaya çıkma oranı sağlıklı kişilerde yaklaşık % 2-3 kadardır. İntravenöz enjeksiyonla kıyaslandığında intraarterial enjeksiyon uygulananlarda kontrast madde nefropatisi görülme sıklığı daha yüksektir (9,15). Yine de diğer risk faktörleri bulunmayan hastalar için KMN riski intraarteriyel enjeksiyondan sonra bile düşük olup %2-7 civarındadır (16,17,18). Kontrast nefropatisi için özel risk taşıyan hastaların yüzdesi %3,5 ile %15,5 arasında tahmin edilir (13). En önemli risk faktörü azalmış renal fonksiyon, ikincisi ise diyabettir (17-20). Femoral arter anjioplastisi yapılan hastalarda kontrast madde nefropatisi geliştirme riski; düşük risk grubuna sahip hastalarda %2 iken serum kreatin değerleri >133 mikromol/lt (1.5mg/dl) olan ve diyabeti bulunan hastalarda %38'e çıkar (21). Geniş hasta serilerinde yapılmış rektospektif çalışmalarda genel popülasyonda kontrasta bağlı nefropati insidansı %0,1 ile 13 arasında değişir (22). Byrd ve Sherman adlı araştırmacılar son bir yıl içerisinde kontrast madde kullanmış 12000 hastayı geriye dönük taradıkları zaman, 18 kontrast nefropatisi vakası yakalamışlardır (İnsidansı %0,15) (23). Harkonen ve Kjellstrand yaptıkları rektospektif bir analizde inceleme öncesi kreatinin düzeyleri

> 2 mg/dl olan diyabetik 29 hastanın 22 sinde kontrast nefropatisi geliştiğini gözlemlemişlerdir (%76) (24).

### **KONTRAST NEFROPATİSİNİN PATOGENEZİ**

Kontrast nefropatisinin patogenezinin ardındaki mekanizma hala açıklanmış değildir. Tüm suda çözünen, nefrotropik iyotlu kontrast maddeler, renal epiteliyal hücreler üzerinde direk toksik etkiye sahip olup, kontrasta bağlı renal medüller iskemiye neden olabilirler (25,26). Kontrast nefropatisinin patogenezi mekanizmaları komplekstir (Şekil 3). Bununla birlikte ozmotik etki, renal hemodinamik etki ve renal tübül etki olmak üzere üç ana faktörden bahsedilir.

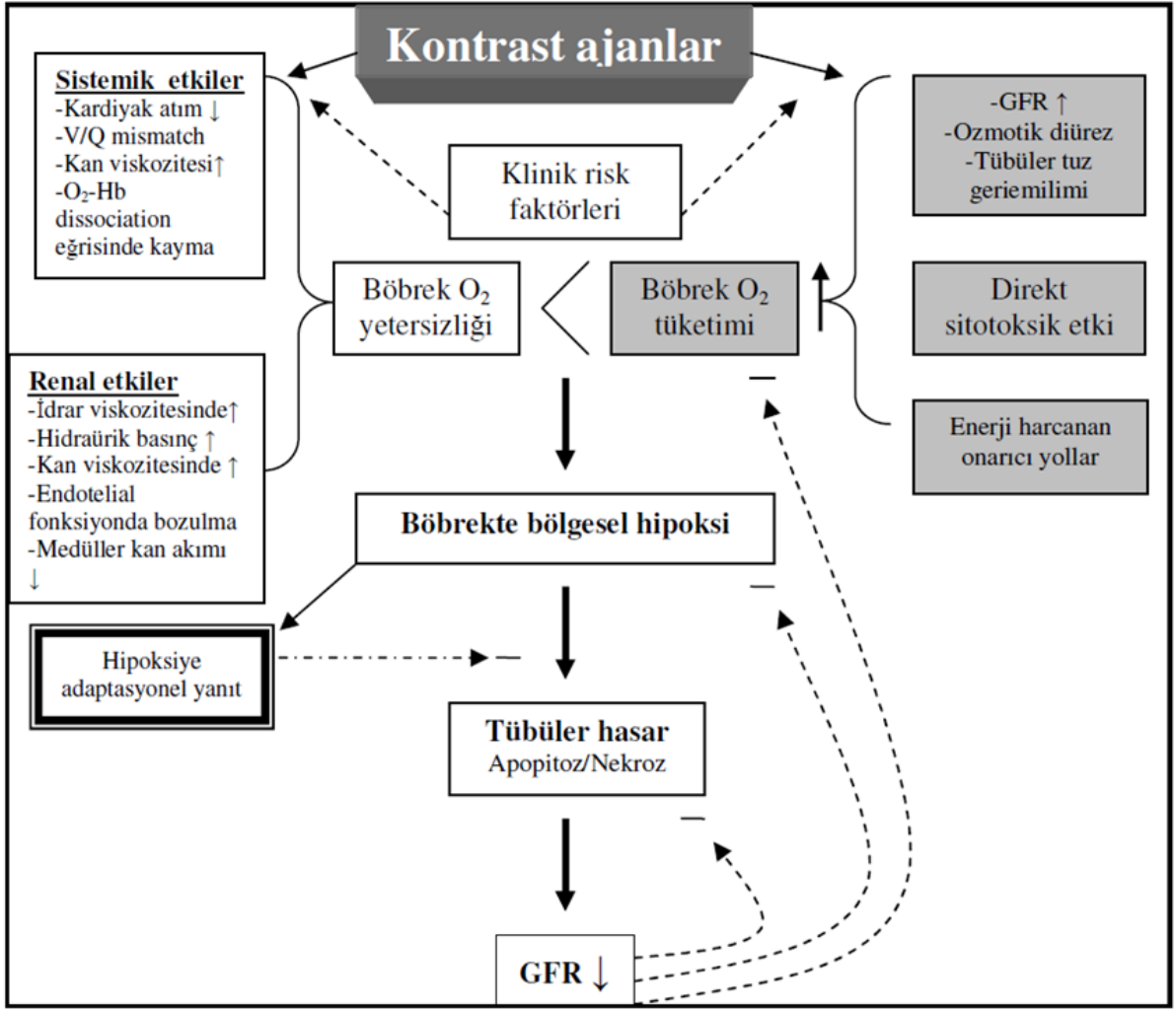
**Ozmotik etkiler:** Kontrast maddeler proteinlere az miktarda bağlanan ve yağda çözülebilen küçük moleküllerdir. Bu yüzden bazal membranda kolayca filtre olurlar. Renal tübül absorpsiyon göz ardı edilirse kontrast maddeler böbrekte az çok inülin gibi davranırlar. Kontrast maddelerin hem plazma hem de renal klirensleri glomerülofiltrasyon fazı için belirteç olarak kullanılabilir (27). Ultrafiltrattaki suyun %99'u renal tübülardan absorbe edildiğinden kontrast madde idrarda 100 kat daha konsantre hale gelir. Özellikle enjeksiyonundan sonraki 4 saatlik periyot boyunca 200-500 mg/ml konsantrasyona kadar pik yapar. Kontrast maddenin böbrek tübüllerine olan ozmotik yükü uygulanımından sonraki ilk saatlerde en yüksek düzeydedir. Bu etki en fazla yüksek ozmolar kontrast maddelerde görülür. İdrarın bu yüksek ozmolaliteli hali intratübül hidrostatik basınçta artışa neden olur. Bu olayın sonucunda da glomerül içi basınç ve glomerül filtrasyon hızı azalır. Kontrast madde enjeksiyonundan sonraki dakikalar içerisinde sodyum ve su ekspozisyonu belirgin olarak artar. Sonuçta da ozmotik diürez ortaya çıkar. Distal tübüllerdeki makula densada artmış sodyum yükü tübüloglomerül feed-back mekanizmayı uyarır ya da glomerül filtrasyon fazında azalmaya neden olur (28). Yüksek ozmolar kontrast maddeler, düşük ve izozmolarlar maddelere göre bu feed back mekanizmayı daha güçlü uyarırlar. Renal medullanın oksijenizasyonu normalde çok düşüktür. Ozmotik diürez ve kontrast madde tarafından indüklenmiş distal nefronlara artmış tuz dağılımı renal metabolik aktiviteyi artırır. Renal oksijen tüketimi ve medullar hipoksi artar (16). Buna ilave olarak hem yüksek ozmolar hem de düşük ozmolar kontrast maddeler ratlarda medüller damarlarda eritrosit

aglutinasyonunu indüklerler. Bu da renal medullar hipoksiye katkıda bulunur (29). Ayrıca rat deneyleri, kontrast maddelerin henle kulpunun çıkan kısmında (burası metabolik olarak oldukça aktiftir) nekroz oluşumunu indüklediğini göstermiştir (30).

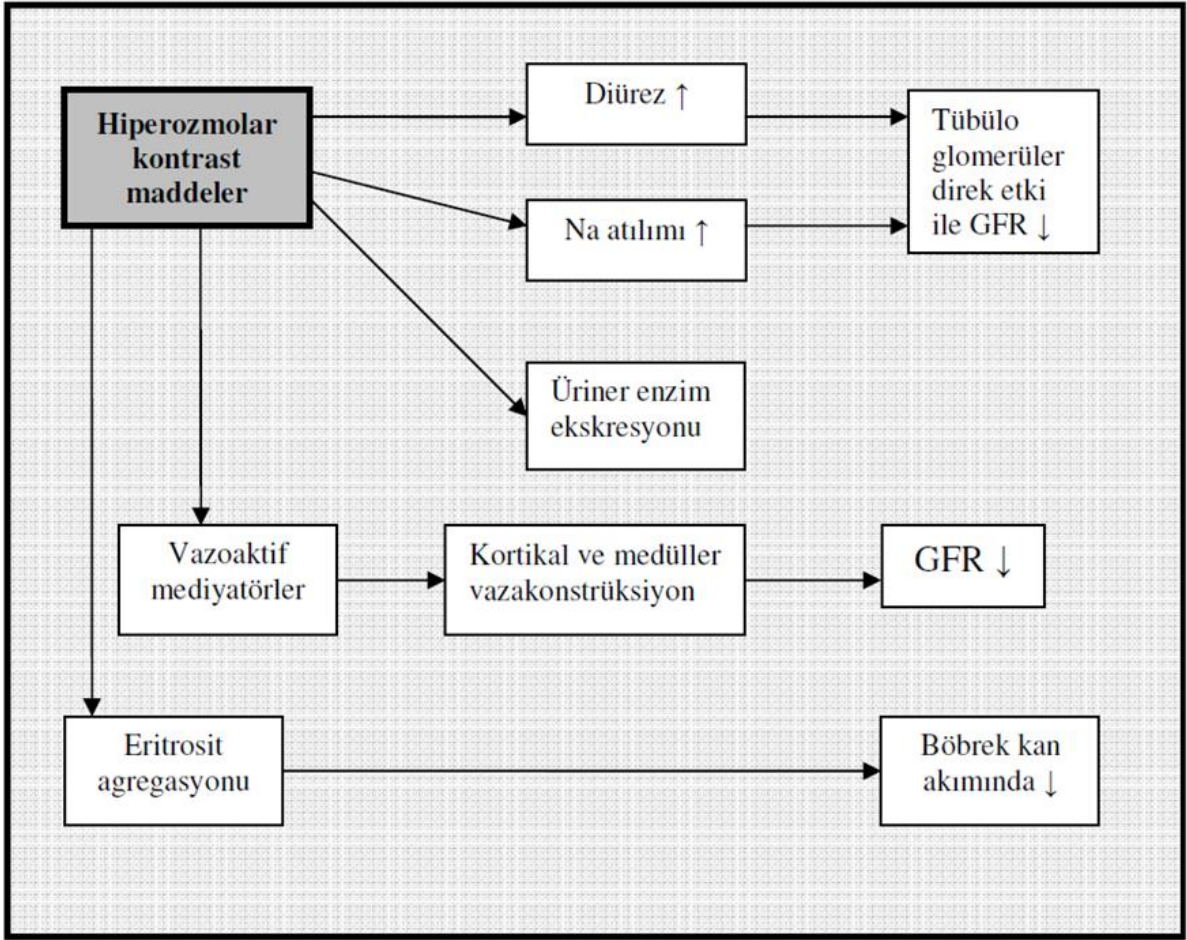
**Tübüler etkiler:** Kontrast madde verilmesinden sonra renal dokunun yüksek ozmotik yüke maruz kalması sonucu “ozmotik nefroz” adı verilen karakteristik histopatolojik değişiklikler oluşur (31). Ozmotik nefrozda en yaygın histopatolojik bulgular proksimal tübül hücrelerinde fokal veya yaygın vakualizasyon veya tübüler nekrozdur. Proksimal tübül hücrelerinde izlenen bu vakualizasyonlar muhtemelen dev lizozomlardır. Bunlar küçük miktarlarda (%1’in altında) intrasellüler kalmış kontrast maddeyi içeren vakuollerdir (28,32,34). Bu olay yüksek ozmolar kontrast maddelerden çok, düşük ozmolar kontrast maddelerde görülür. En belirgin olarak da izoozmolar kontrast maddelerle ortaya çıkar. Bu durum şu şekilde açıklanabilir; düşük ve izoozmolar kontrast maddelerde ozmotik diürez daha ılımlıdır. Buna karşın yüksek ozmolar kontrast maddelere göre viskoziteleri daha yüksektir. Bu da proksimal tübül hücrelerinin daha yüksek intratübüler konsantrasyona daha uzun süre maruz kalmalarına ve vakualizasyonların gelişmesine neden olur (28,32,37). Bir çalışmada; yüksek ozmolar kontrast madde kullanılan renal anjiyografi ve intravenöz ürografi tetkiki yapılan 210 hastaya, tetkikten 10 gün sonra renal biopsi yapılmıştır. Hastaların 47 tanesinde ozmotik nefroz saptanmıştır. Ayrıca hastaların 29’unda ozmotik nefroza tübüler atrofi ve/veya nekrozun eşlik ettiği görülmüştür. Proksimal tübül hücrelerinde gelişen bu vakualizasyonlar bütünüyle geri dönüşümlüdür. Tübüler enzimlerin ekskresyonundan bağımsızdır (32). Kontrast nefropatisinin değerlendirilmesinde idrarda bulunan proksimal tübüler enzimlerin kantitatif ölçümünün oldukça duyarlı olduğu kanıtlanmıştır. Üriner ekskresyona uğrayan lizozomal enzimler; N-asetil- $\beta$ -glukozaminidaz (NAG) ve Alkalen fosfataz (ALP) kontrast madde enjeksiyonundan sonra ilk 24-48 saat içerisinde genellikle pik yapar ve 72 saate kadar normale döner (38). Bu enzimlerin üriner ekskresyondaki tespitinde proksimal tübüllere yüksek ozmotik yüklenmenin bir sonucu olduğu konusunda tartışmalar mevcuttur. Bir çalışmada kontrast madde infüzyonundan sonra üriner NAG ekskresyonunda önemli oranda artış olduğu ve bunun da kontrast maddenin renal proksimal tübüller üzerindeki direk toksik etkisine bağlı olduğu belirtilmiştir (39). Diğer bir çalışmada; bu nefrotoksik etkinin doz ve



konsantrasyondan bağımsız olduğu belirtilmiştir (17). Bu nefrotoksik etkinin araştırılması için yapılan bir çalışmada; eşit molar dozlarda kontrast maddeler iopentol ve iodixanol kullanılarak özellikle sağlıklı gönüllülerde bir inceleme yapılmıştır (32). Mannitol; sağlıklı gönüllülerde kontrast madde enjeksiyonundan sonra 0 ile 4. saniyeler boyunca idrarda NAG ve ALP ekskresyonu arttırmıştır. Ancak kontrast madde verildiğinde üriner enzimlerdeki artış belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Etkileri de en bariz olarak 24 ile 48. saatler arasında görülmüştür. Bundan şöyle bir sonuç çıkarılmıştır; kontrast maddelerin üriner enzimler üzerindeki etkisi sadece ozmotik yüklenme ile açıklanamaz. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra artmış idrar enzim ekskresyonunun serum kreatinindeki artış ile korele olmadığı ortaya konmuştur. Bu yüzden de böyle bir tartışmalı konu ortaya çıkmıştır. Proksimal tübüler enzimleri idrardaki artmış miktarlarının tespit edilmesi her zaman kontrast madde nefropatisini işaret etmez (40). Bununla birlikte bu buluş kontrast maddelerin tübülötoksik olmadığını da göstermez. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada kontrast maddenin toksik etkilerinin proksimal renal tübüler segment üzerinde olduğunu ve bu etkinin hipoksi ile birlikte daha da arttığı gösterilmiştir (41). Kontrast maddeler çeşitli enzim sistemleri üzerinde düşük ancak, önemli kemotoksik etkilere sahiptirler (42). Aynı şekilde intrasellüler ATP ve hücre solunumu üzerinden, yine tübüler hücreler üzerine izole etkileri vardır (34,42,43). Diatrizoat ile renal mitokondriyal oksijen tüketimi (süksinat ve pruvat-malat'ın inhibüsyonu sonucu) doz bağımlı olarak inhibe olmaktadır (Sekil 2) (44).



**Şekil 1:** Kontrast nefropatisinin patogenez mekanizmaları (42)



**Şekil 2:** Hiperozmolar kontrast maddelerin etkileri (45)

**Hemodinamik mekanizmalar:** Kontrast maddelerin renal kan akımı üzerine etkileri bifaziktir. Öncelikle renal kan akımında çok kısa bir artış olup, daha sonra bunu azalma izler. Kontrast madde verildikten sonra erken dönemde renal vasküler yapılarda vazodilatasyon olur. Bunu uzamış vazokonstriksiyon izler, intrarenal vasküler direnç artar. Renal kan akımı azalırken glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma gözlenir. Kontrast maddelerin böbrek tubulusundaki bu etkisi diğer tüm vasküler yataktaki kontrast maddeye bağlı vazodilatasyona benzer özelliktedir. Ozmotik diürece ve intratübüler obstrüksiyona sekonder artan intratübüler basınç ile GFR ve renal kan akımı azalır. Bu şekilde makula densanın sodyum yükü artar. Sonuçta oluşan vazokonstriksiyon hem sistemik, hem de renal sirkülasyondaki

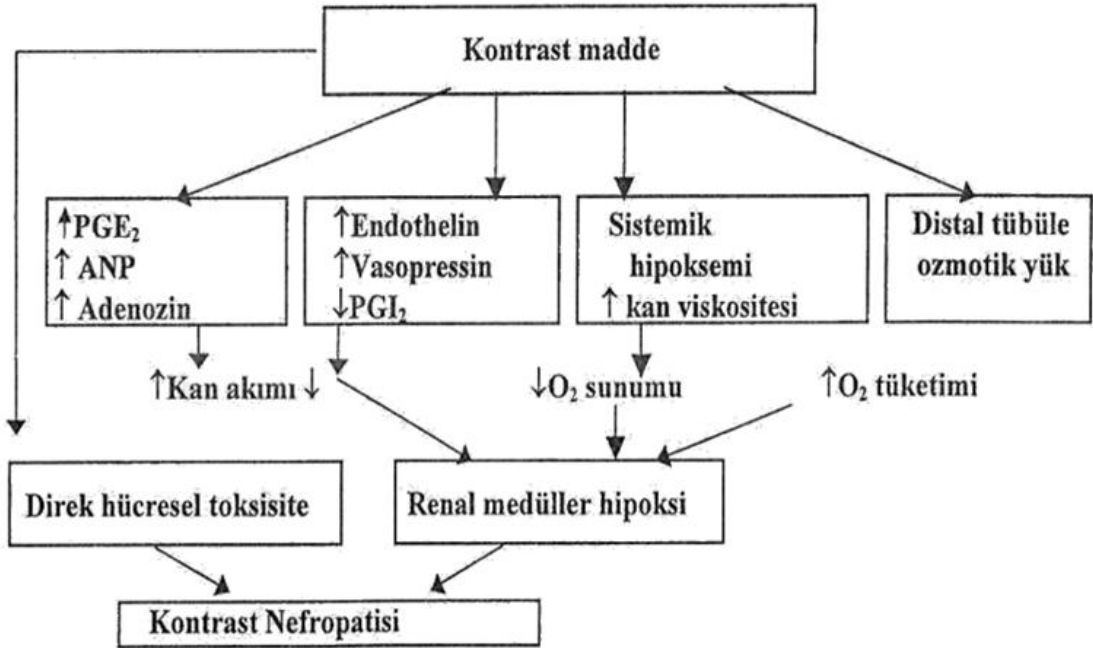
dolaşan deformabilitesi artmış eritrositlere bağlı değişikliklerin sonucudur (28). Kontrast madde nefropatisinin gelişiminde renal medüller hipoksi gelişimi de önemli bir etkidir. İskemik hasar açısından böbreğin dış medullasının derin kesimleri özellikle daha duyarlıdır (Bu bölge hipoksi için sınır kabul edilir, PO<sub>2</sub> düzeyleri sıklıkla 20 mmHg'ye kadar düşer). Tersine kortekste perfüzyon oldukça yüksekti (45,46). Kontrast madde maruziyeti sonrasında gelişen medüller hipoksi ve iskemiye açıklayan iki olası mekanizma vardır. İlki daha önce anlatıldığı üzere KM'nin direk renal vazokonstriksiyona neden olması, ikincisi ise eritrosit agregasyonuna neden olarak dolaylı yoldan oksijen dağılımında azalma meydana getirmesidir (29). İzozmolar dimerik KM daha fazla eritrosit agregasyonuna neden olurlar. Sonuçta renal mikrosirkülasyonda akım azalır, bu azalma düşük ozmolar monomerik KM'lerde daha belirgindir. Bu etki muhtemelen artmış viskozitenin sonucudur (47,48). Benzer şekilde diğer birkaç araştırmada da izozmolar dimerik kontrast maddelerin medüller hipoksemiye düşük ozmolar kontrast maddelere göre daha fazla sebep olduğu kanıtlanmıştır (49,50). Kontrast maddeler ayrıca endotelial faktörleri de stimüle ederler. Kontrast madde ile endotelin (bilinen en güçlü vazokonstriktör madde) sentezi artar ve renal kortikal NO (vazodilatatör) sentezi azalır (16). Bu endojen faktörler yine kontrast maddeye bağlı renal kan akımı azalmasının sebepleri olarak kabul edilirler. Böbrek kan akımına etkili muhtemel mediyatörler endotelin, adenozin, kalsiyum iyonları ve serbest oksijen radikalleridir. Adenozin; periferel sirkülasyonda bir vazodilatör iken renal kortekste vazokonstriktördür (51,52). Yapılan çalışmalarda adenozinin glomerüler feed-back kontrolde majör mediyatör olduğunu göstermektedir. Bir adenozin antagonisti olan teofilin kontrast nefropatisi riskini azaltmak için profilaktik ajan olarak kullanılması yönünde araştırılmaktadır (38,53). Kalsiyumun da kontrast maddeye cevap olarak gelişen vazokonstriksiyondan sorumlu mediyatör olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri olan Verapamil ve Diltiazemin hayvan deneylerinde kontrast maddeye vazokonstriktör cevabı azalttığı görülmüştür (54). Nitrendipin ile yapılan klinik çalışmalar, kalsiyum kanal blokörlerinin profilaktik etkilerini desteklemektedir (55). Endotelin'in kontrast maddelere bağlı vazokonstriktör cevaptan sorumlu olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar vardır (56). Böbrek medüller kan damarları endoteline karşı çok duyarlıdır. Ratlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada;

kontrast madde verilmesinden sonra serum endotelin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Aynı etki hipertonic salin, glikoz ya da mannitol infüzyonundan sonra gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmanın araştırmacıları bir başka çalışmalarında; sığır endotel hücre kültürlerinden endotelin salınımının özellikle iyonik kontrast ajan (iothalamate) verildiğinde noniyonik kontrast ajanlara (ioversol) kıyasla belirgin olarak artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Ancak bu çalışmanın sonucunda endotelin'in böbrek hücre toksisitesi ya da nefropatisi olayından tamamı ile sorumlu mediyatör olduğu sonucu ortaya çıkarılamamış olup insanlar üzerindeki araştırmalar devam etmektedir (57). Kontrast nefropatisini önlemede endotelin reseptörlerinin bloke edilmesi yeni yapılan birkaç çalışmada denenmiştir. Fakat böbrek yetersizliği olan hastalarda KMN'den korunmada yeterli olmadığı bulunmuştur (58).

Kontrast ajanların insan kırmızı kan hücrelerinde rijidite artışına neden oldukları ve bu şekilde kan viskozitesini artırdıkları bulunmuştur. Bir çalışmada özellikle iyonik kontrast maddelerin noniyoniklerle kıyaslandığında kan viskozitesinde belirgin artışa neden oldukları gözlemlenmiştir (59). Köpeklerde yapılan çalışmalar kontrast maddenin intrarenal verilmesinden sonra serbest oksijen radikallerinin üretiminde artış olduğunu göstermektedir (60). Kontrast madde enjeksiyonundan sonra hem allopurinol hem de süperoksit dismutaz glomerüler filtrasyon hızında düşmeye neden olur. Ancak bu konuda çalışmalar kanıttan yoksundur ve veriler sınırlıdır.

**Tablo I:** KMN patogenezinde ileri sürülen mekanizmalar

Hemodinamik değişiklikler	Tubuler hücre hasarı
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Azalmış renal kan akımı</li><li>▪ Artmış kan viskozitesi</li><li>▪ Eritrosit değişiklikleri</li><li>▪ İntratübüler basınçta artış</li><li>▪ Trombüs oluşumu</li><li>▪ Endotel hasarı</li><li>▪ Azalmış filtrasyon fraksiyonu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Akut tübüler nekroz</li><li>▪ Medüller nekroz</li><li>▪ Vakuolizasyon</li><li>▪ Tübüler fonksiyon bozuklukları</li></ul>
Intratübüler tıkanma	İmmünolojik mekanizmalar
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mukoproteinlerce jel oluşumu</li><li>▪ Albüminüri</li><li>▪ Artmış ürat ekskresyonu</li><li>▪ Artmış okzalat ekskresyonu</li><li>▪ Azalmış GFR</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Proliferatif glomerulonefrit</li><li>▪ Antikor oluşumu</li><li>▪ Allogreft rejeksiyonu</li><li>▪ Kompleman aktivasyonu</li></ul>



**Şekil 3:** Kontrast nefropati patogenezinde mediatörlerin rolü

## **KONTRAST NEFROPATİDE RİSK FAKTÖRLERİ**

Kontrast nefropati gelişimindeki risk faktörleri hastaya, kontrast maddeye ve prosedüre bağlıdır.

### **HASTA İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ:**

Kontrast nefropati kardiyak kateterizasyona maruz kalan 70 yaştan büyük hastaların %11'inde yaştan bağımsız olarak tahmin edilebilir (61,62). Çoğu zaman multifaktöriyeldir. Renal glomerüler ve tubuler fonksiyonlardaki değişiklikler çoğu zaman renovasküler hastalıklara bağlıdır.

Yapılan geniş bir çalışmada kadınlar erkeklere göre diğer risk faktörlerine sahip olmak açısından daha yatkındırlar. Bu nedenle kadınlarda risk % 26 oranında artar. Ve böylelikle kadın cinsiyet kontrast madde nefropatinin bağımsız bir belirleyicisi olmuştur.(62).

Eşlik eden renal hastalık en büyük kontrast nefropati belirleyicisidir ve ciddiyeti (serum kreatinin konsantrasyonuna göre belirlenir) kontrast nefropati insidansı ile direkt olarak ilişkilidir (61-64). 439 hastayı içeren ve koroner anjiyografi öncesi 1,8 mg/dl veya daha yüksek kreatinin seviyesine sahip olan hastalarda kontrast nefropati insidansı %37 dir. Bu hastaların % 7,1 ile % 0,9 'unda uzun veya kısa dönemde hemodiyaliz gereksinimi olmuştur (65).

7000'den fazla koroner anjiyografi yapılan hastanın dahil edildiği bir çalışmada serum kreatinin 2-2,2 mg/dl arasında olan hastaların %22,4'ünde 3mg/dl veya daha fazla olanların % 30,6'sında kontrast nefropati oluşmuştur(61).

Diabetes mellitus bir diğer koroner anjiyografi sonrası gelişen kontrast nefropati'in güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür (61-64, 67-71).

Rihal ve arkadaşları renal fonksiyonu normal veya hafifçe bozulmuş (kreatinin<2 mg/dl) diabetes mellituslu hastalarda kontrast nefropati gelişim riskini %4,1 olarak bulurken bu oranın diabetes mellitus olmayan hastalardan 2 kat daha fazla bir oran olduğunu bildirmişlerdir (61,62,68).

Bir diğer diyabetik hastalarla yapılmış hastalarda ortalama serum kreatinin değeri 1,3 mg/dl olanlarda 2 kat rölatif kontrast nefropati gelişim riski olduğu

bildirilmiştir. Buna ek olarak diyabetik hastalar normale oranla 5 kat daha fazla hemodiyaliz ihtiyacı göstermektedirler (71).

Epidemiyolojik oranlara, diabetes mellitus oranlarına ve eşlik eden koroner arter hastalığı varlığına bakıldığında, diabetes mellituslular kontrast nefropati gelişimi için yüksek risk grubunu oluştururlar. Kardiyak kateterizasyon uygulanan diabetes mellitus'lu hastalarda renal yetmezlik genellikle birlikte görülür. Yapılan birçok çalışmada her iki hastalığı da olan hastalarda yapılan her genel radyografik tetkik uygulaması, kontrast nefropati gelişimine katkıda bulunur (72,73).

Koroner anjiyografi ile sınırlı çalışmalarda gösterilmiştir ki; başlangıçta renal yetmezlik mevcutsa ( kreatinin > 2), hastalarda diabetes mellitus olsun veya olmasın kontrast nefropati açısından eşit riske sahiptirler ve bu risk renal hastalık derecesi ile koreledir (61,74).

Dört çalışma göstermiştir ki; sol ventrikül fonksiyonları % 49'un altında olması, klas 3-4 KKY veya KKY ile ilgili herhangi bir öykü olması, kontrast nefropati için bağımsız faktörlerdir. Bu durum diabetes mellituslu ve renal bozukluğu olan hastalar içinde daha büyük riskleri oluşturur (61,65,69,75).

KKY'ye eşlik eden riskler düşük kardiyak outputa bağlı renal kan akımındaki bozukluklara bağlıdır. Aynı zamanda risk bu popülasyonun ACEİ, diüretik ve NSAİ kullanımına bağlı olarak da yükselir (61,76).

Kontrast nefropati için bildirilen diğer belirleyiciler serum albümin düşüklüğü (< 3.5 mg/dl), Na'un 135 meq'dan düşük değerleri (66) , hipertansiyon varlığı (62) ve çeşitli ilaçların kullanımınıdır. ACEİ ilaçlar bölgesel renal hemodinami üzerine olumsuz etkileri açısından veriler seyrek ve çoğu çelişkilidir. Genelde kontrast nefropati gelişimi için önleyici rolleri olduğu düşünülmektedir (77,78). NSAİ'lar için sadece teoriler ve hayvan modelleri mevcuttur. İlk raporlarda kontrast nefropati için bir risk faktörü olduğu düşünülmüş, ancak yapılan daha büyük çalışmalarda gözlenen riskin eşlik eden renal hastalığa, volüm eksikliği gibi risk faktörlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (77-80).



## **KONTRAST MADDE İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ:**

**Osmolarite:** Kontrast maddeler tiryodobenzen moleküllerinin değişen sayılardaki iyodin molekülleri ile monomer ve dimerlerinden oluşan suda çözünebilen yapılardır. Bu radyografik kontrast etkisini oluşturur. Yüksek iyodin içeriği kontrast etkisinin artmasına sebep olur, bu da artmış osmalirete sebebidir. Bu yüzden spesifik ajanın ozmaliritesi iyodun konsantrasyonuna ve solüsyonundaki yapıların sayısına bağlıdır. Azalan osmalarite sırasına göre iyonize monomer, non-iyonize monomer, iyonize dimer, non-iyonize dimerolarak sınıflandırılabilir (77,80).

25 randomize çalışmada toplanan bilgilere göre yüksek ozmalar kontrast maddeler, düşük osmalar kontrast maddeye göre daha çok artmış kontrast nefropati ile ilişkilidir. Bu fark daha çok başlangıçtaki renal hastalığa bağlıdır (15,78). Son yapılan çalışmalardan birinde başlangıçta renal hastalığı olan diyabetik hastalarda koroner ve aort anjiyografi uygulanımında düşük osmalariteli ajan kullanımının kontrast nefropatiden en iyi korunmayı sağladığı gösterilmiştir.

**İyonik içerik:** İnsanlarda yapılan bir çalışma, hayvanlarda yapılan ve non iyonik kontrast madde kullanımı ile iyonik kontrast maddelerle kıyaslandığında non iyonik kontrast maddelerle daha az renal tübüler toksisite geliştiğini doğrulamıştır (82).

Koroner anjiyografi yapılan ve kontrast nefropati açısından düşük riskli hastalarda yapılan küçük klinik çalışmalarda, kontrast nefropati açısından her iki tip madde arasında çok az bir fark olduğu gösterilmiştir (64,83). Ancak 1196 koroner anjiyografi yapılan hastanın katıldığı bir randomize çalışmada, diabetes mellitus olsun ya da olmasın başlangıçta renal hastalığı olan hastalarda non iyonik kontrast madde kullanımı kontrast nefropati gelişme insidansını azalttığı gösterildi (63). Buna ek olarak semptomatik veya hemodinamik ilaç yan etkileri non iyonik düşük ozmalar ajanlarla daha az görülmüştür (84).

## **PROSEDÜRLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ:**

Koroner anjiyografi sırasında uygulanan kontrast miktarı ile kontrast nefropati riski doğru orantılıdır (61,67-70,85). 7000 hasta ile yapılmış bir çalışmada her 100 ml kontrast kullanımı ile kontrast nefropati riskinin 1,12 kat arttığı gösterilmiştir (61).

Başlangıçta renal hastalığı bulunan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada, 125 ml den fazla kontrast uygulananın kontrast nefropati gelişimini 10 kat artırdığı gösterilmiştir (85). Mutlak bir eşik değeri kullanmaktansa hastaya spesifik bir volüm kullanmanın (kilo ve serum kreatinin konsantrasyonuna endeksli) kontrast nefropatide hemodiyaliz ihtiyacının 12 kat azalmasını sağlayabilir (86).

İşlemlerle ilgili diğer bir faktör ise koroner anjiyografinin zamanlamasıdır. Kontrast nefropati insidansı, dolaşım kollapsı olan hastalarda, 24 saatten az sürede miyokard infarktüsü geçirmiş veya bir önceki kontrast kullanımından 48 saatten az bir sürede ikinci doz uygulanan hastalarda artar (51,70).

**Tablo II:** Kontrast madde nefropatisinin risk faktörleri

**Major Risk Faktörleri**

Varolan renal yetersizlik (serum kreatinin düzeyi≥1.2 mg/dl)  
Diabetes Mellitus (özellikle insüline bağımlı)

**Minör Risk Faktörleri**

Konjestif kalp yetersizliği  
Hipotansiyon  
Dehidratasyon  
Hipoksi  
Yüksek doz kontrast madde kullanımı (>2 ml kontrast madde/kg)  
Kısa aralıklarla kontrast maddeye maruziyet

**Olası Minör Risk Faktörleri**

Yaş (>70)  
Sigara kullanımı  
Hiperkolesterolemi  
Hipertansiyon  
Hiponatremi  
Karaciğer yetmezliği  
Plazmositom/Paraproteinemi  
Proteinüri ≥++  
Nefrotoksik ilaçlar  
Aminoglikozidler-Vankomisin  
Amfoterisin B-Diüretikler  
Biguanid türü oral antidiyabetikler  
Nonsteroidantiinflamatuvar ilaçlar  
Siklosporin A-Kemoterapötik ilaçlar

## **SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE BÖBREK**

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında serbest oksijen radikallerinin akut kronik ve/veya immün ve immün olmayan böbrek hastalarında patofizyolojik önemi saptanmıştır. Tablo 3'de patogeneizde serbest oksijen radikallerinin rolü gösterilmiş böbrek hastalıkları yer almaktadır (88).

**Tablo III:** patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğu düşünölen böbrek hastalıkları

---

### **Glomeröler hastalık**

- Minimal değişim hastalığı
- Membranöz glomerülopati
- Nötrofil bağımlı hasar, antiglomeröler bazal membran nefriti

### **Akut böbrek yetmezliği**

- Postiskemik
- Toksik: sisplatin, gentamisin, vankomisin, amikasin
- Kontrast nefropati, miyoglobiniüri/hemoglobiniüri, radyasyon

### **Obstruktif nefropati**

### **Pyelonefrit**

### **İlerleyici böbrek yetmezliği**

---

Önceki çalışmalarda böbrek dokusu veya idrarda artmış oksidan hasar ürünlerinin saptanması ve/veya serbest oksijen radikalleri inhibitörleri verilmesi ile koruyuculuğun deneysel olarak gösterilmesi ile serbest oksijen radikallerinin nefropati patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (88). Çeşitli iskemi ve inflamasyon modellerinde reaktif oksijen partiküllerinin glomeröler hasara neden olduğu bilinmektedir (88).

## Serbest Oksijen Radikalleri-Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerinin düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Kontrol mekanizmasının temel amacı serbest radikallerin aşırı yapılmasını önlemek, aynı zamanda da sağlam olan komşu hücreleri korumaktır. Antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilir gibi serbest radikal meydana gelişini engelleyenler ve mevcut olanları etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılabilirler. Ayrıca enzim olanlar ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılabilirler. Hücrelerin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler (89,90).

**Tablo IV:** Antioksidanlar

### **A) Endojen Antioksidanlar:**

#### **1. Enzimler**

- Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi
- Superoksit dismutaz
- Katalaz
- Glutasyon peroksidaz

#### **2. Enzim olmayanlar**

- Lipid fazda bulunanlar
- Alfa-tokoferol, Beta-karoten
- Sıvı fazda (hücre sitozolünde veya kan plazmasında) bulunanlar
- Askorbikasit, Ürat, Sistein, Seruloplazmin, Transferin, Laktoferrin, Miyogloblin,
- Hemoglobin, Ferritin, Albumin, Bilirubin, Glutayon
- Hem sıvı hem de lipid fazda bulunanlar
- Melatonin

## **B) Ekzojen Antioksidanlar**

- Ksantin Oksidaz İnhibitörleri: Allopürinol, oksipürinol, folik asit, pterin, aldehit, tungsten
- İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
- Rekombinant superoksit dismutaz
- Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albumin
- Demir redoks döngüsünün inhibitörleri: Desferrioksamin, seruloplazmin

Normalde oksidan stres mevcut antioksidanlar tarafından dengelenmektedir. Dengenin bozulması durumunda doku hasarı ve/veya hastalık gelişebilir. Oksidanlarla mücadelede temel stratejiler oksidanları arttırıcı etkenlerden uzaklaşmak, tetiklenen biyokimyasal olayları engellemek, oksidan salgılayan hücreleri etkisizleştirmek ve antioksidan kullanmaktır. Oksidan moleküllerle mücadelede en önemli mekanizma, belirli düzeyi aşmış oksidanlara doğrudan etki ederek onları inaktif hale getiren antioksidanlardır. Tablo 4 de tedavide kullanılabilen antioksidanlar yer almaktadır (88).

**Tablo V: Tedavide kullanılabilen antioksidanlar**

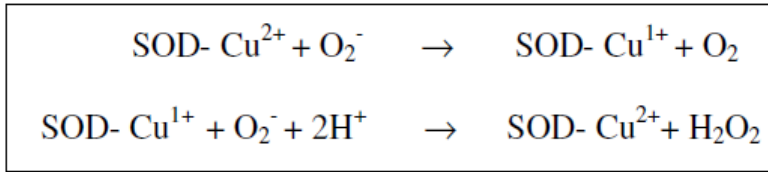
- 
- Rekombinant Superoksit dismutaz (SOD)
  - Demir şelatörleri: Desferrioksamin
  - Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopurinol
  - E, C, A vitamini-Beta karoten
  - Tiol grubu. NAS, metionin, glutathion,
  - Probukol
  - Trimetazidin
  - Anjiyotensin enzim inhibitörleri
- 

Serbest oksijen radikalleri bileşiklerinin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemlerini kullanırlar. Antioksidan bileşenlerin bazıları hücre tarafından sentez edilirken, bazıları da dışarıdan, diyetle alınmaktadır.

### **Superoksit Dismutaz**

İlk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanan SOD (süperoksitdismutaz) yapısında bakır, çinko ve manganez içerdiğinden metalloenzim olarak adlandırılır. Superoksidin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler ve superoksit düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol oynar. Katalizlediği bu reaksiyon spontan olarak meydana gelebilir. Fakat SOD aracılığı ile reaksiyon hızı 4000 kat artar. Sitoplâzmadaki dimerik, bakır ve çinko içeren (Cu-Zn-SOD) ve mitokondride tetramerik, manganez içeren (Mn-SOD) izomeri mevcuttur. Cu-Zn-SOD 21 no' lu kromozomda, Mn-SOD 6 no' lu kromozomda lokalizedir (81). Cu-Zn-SOD siyanidle inhibe edilirken, Mn-SOD inhibe

olmaz. Her iki SOD'ın katalizlediği reaksiyon aynıdır (92). Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni katabolize eden hücreleri superoksit serbest radikalının zararlı etkilerine karşı korumaktadır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder (93). SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO<sub>2</sub> artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda superoksit üretimi olmasına rağmen, intraselüler superoksit düzeyleri düşük tutulur. SOD'nin ekstraselüler aktivitesi çok düşüktür (94). SOD' un süperoksit anyonuna etkisi şu şekilde olmaktadır; süperoksit anyonu, Cu<sub>2+</sub> ve bir arginin rezidüsünün guanido grubuna bağlanır, bu bağlanma sonucunda süperoksitten bir elektron Cu<sub>2+</sub> 'a transfer olurken Cu<sub>1+</sub> ve moleküler oksijen meydana gelir, ikinci bir süperoksit anyonu Cu<sub>1+</sub> 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki proton alarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluştururken, enzim tekrar Cu<sub>2+</sub> formuna dönmüş olur (95).



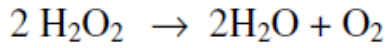
SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intraselüler öldürülmesinde de rol oynar. Bu nedenle, SOD granülosit fonksiyonu için çok önemlidir. Lenfositlerde de granülositlerden daha fazla miktarda SOD bulunmaktadır (96). SOD aktivitesindeki genetik ya da sonradan meydana gelmiş değişiklikler ile hastalığa karşı hassasiyet ya da direncin birbiriyle ilişkili olabileceği bazı araştırmacılar tarafından kaydedilmiştir. Bazı araştırmacılara göre, polimorfonükleer lökosit (PMNL) tarafından artmış süperoksit salınımı, PMNL' lerin azalmış süperoksit toplayıcı aktivitesinden sorumlu olabilir. Cu-Zn-SOD aktivitesi prematürelerin ve yaşlıların eritrositlerinde, psöriazisli hastaların lökositlerinde düşük bulunmuştur (97,98).

### **Katalaz**

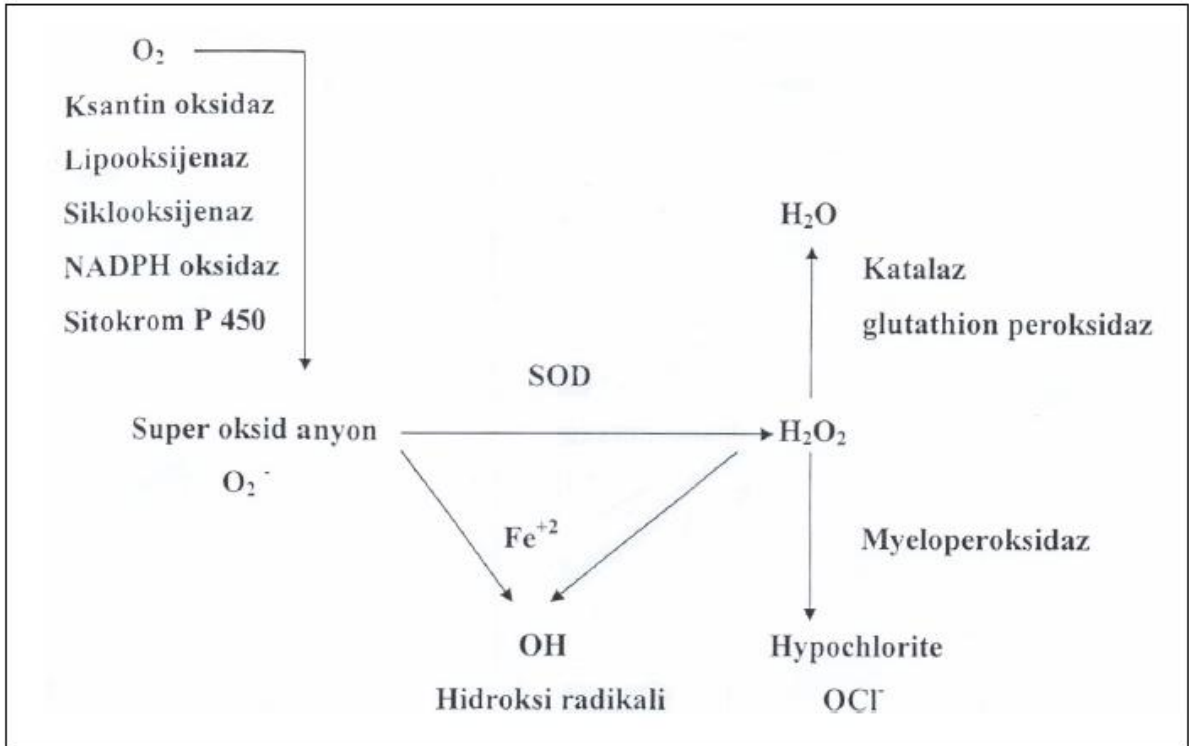
Leew ve arkadaşları tarafından ilk kez 1901 yılında tabiatта saptanmasının ardından (99), 1937 yılında Sumner ve Dounce tarafından karaciğerde bulunduğu gösterilmiştir (100). Dört adet hem grubu içeren bir hemoprotein yapısında olan



katalazın (CAT) doku aktiviteleri farklılıklar gösterir. En yüksek aktivite karaciğer ve böbrekte saptanırken, en düşük aktivite destek dokusunda izlenmektedir. Dokularda esas olarak mitokondri ve peroksizom partiküllerine bağlı olarak bulunurken, sitoplazma ve endoplazmik retikulumda da aktivitesi mevcuttur. Hidrojen peroksidin aşırı arttığı ortamlarda aktivite göstererek, moleküler oksijen ve suya parçalanmasını sağlar.



Serbest oksijen radikali oluşum ve yıkımında temel enzimatik reaksiyonlar şekil 4'te gösterilmektedir.



**Şekil 4:** Serbest oksijen radikali yapımında ve yıkımında temel enzimatik reaksiyonlar

**Tablo VI:** serbest oksijen radikalleri

Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit ( $O_2^-$ ) Hidroksil radikal ( $OH^-$ ) Alkoksil radikal ( $LO^-$ ) Peroksil radikal ( $LOO^-$ ) Singlet oksijen	Hidrojen peroksit( $H_2O_2$ ) Lipid hidroperoksit (LOOH) Hipoklorik asit (HOCL) R-NH <sub>2</sub>

**Tablo VII:** Serbest oksijen radikal kaynakları

Endojen Kaynaklar	Egzojen Kaynaklar
Mitokondri $O_2^{\cdot-}$ Hücre zarı (pSORtoglandin sentezi) OH Sip p- 450( detoksifikasyon) $O_2^{\cdot-}$ Aktive lökositler(fagositoz) Elektron taşıma zinciri Oksidan enzimler	Kirlilik Sigara dumanı İyonize radyasyon Ozon $pO_2$ Pestisitler Güneş ışığı İlaçlar

Serbest radikaller saldırgan olup hücreleri ya da hücre bileşenlerini doğrudan oksitleme yeteneklerine sahiptirler. Serbest oksijen radikallerinin zararlı etkileri şöyle sıralanabilir.

1. Hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein, DNA ve karbonhidratların yapısını bozma
2. Membran lipidlerinin peroksidasyonu başlatma ( $O_2^-$  ve  $OH^-$  radikalleri ile )
3. Mitokondriyal aerobik solunumu bozma
4. Hücre potasyum kaybının artışı
5. Dokulara fagositlerin toplanmasını kolaylaştırmak
6. Litik enzimlerin aktivasyonu
7. Kollojen, savunma enzimlerinin yıkımı
8. Kapiller geçirgenlikte bozulma

## **KONTRAST NEFROPATİSİNİN GELİŞİMİNİ ÖNLEME:**

### **Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri:**

Hasta da acil koroner anjiyografi endikasyonu yoksa işlem miyokard enfarktüsünden 24 saat sonrasına değin ve yine dolaşımsal kollapsı olan ya da KKY hastalarında hemodinamik durumun düzelmesi için 24 saat ertelenmelidir.

Kontrast nefropati için risk faktörü olmayan hastalarda daha önceden IV kontrast madde kullanılmışsa koroner anjiyografi 48 saat sonrasına geciktirilmelidir. Diyabetli ya da önceden böbrek hastalığı olanlarda bu süre 72 saattir. Önceki kontrast alımına bağlı serum kreatinin yüksekliği olan hastalarda koroner anjiyografi kreatinin seviyesi pik yapana ve tekrar stabilize olana değin ertelenmelidir. ACEİ'lerinin, NSAİ'ın ve diüretiklerin anjiyografinin 1–2 gün öncesinden kesilmesi mantıklıdır. İşlemi yapan operatör hastanın risk faktörleri açısından uyanık olmalıdır ve mümkün olan en az miktarda non iyonik izosmolar kontrast madde kullanmalıdır.

### **KANITLANMIŞ ÖNLEYİCİ MÜDAHALELER:**

#### **1) Saline ile hidrasyon**

Kontrast verilmeden önce ve sonra yapılan IV hidrasyonun yararlı etkileri renal kan akımının ve GFR'in artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İzotonik solüsyonlar daha potent volüm ekspansiyonu ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron (RAS) inhibisyonu yapmaları nedeni ile hipotonik solüsyonlara tercih edilirler. Hidrasyonla non hidrasyonu karşılaştıran çalışmalar olmamasına rağmen değişik hidrasyon modellerini karşılaştıran çalışmalar bu müdahaleyi desteklemektedirler. Bir çalışmada önceden böbrek hastalığı olan vakalara % 0,45 saline solüsyonu, mannitol veya furosemid kombinasyonu uygulanmasına göre randomize edilmişlerdir (101). Sadece salin alan grupta kontrast nefropati insidansı % 11 iken bu rakam mannitol grubunda 2 kat, furosemid grubunda 4 kat daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar renal hastalığı olup da hidrasyon almayan olgularda %22 olarak saptanan KMN, % 37 oranlarından daha azdır (61,63,65) .

Başka bir çalışmada yatan hastalar ile 12 saatlik IV hidrasyon veya hastane dışındaki hastalara 10 saatte 1 ltd oral hidrasyon ardından, işlem sonrası 6 saatlik IV hidrasyon protokolleri karşılaştırılmıştır (101,102). Bu çalışmanın

sonucunda hafif veya orta derecede renal yetmezliği olan elektif kardiyak kateterizasyon uygulanacak hastalara yatırılarak IV hidrasyona gerek olmadığı saptanmıştır.

Başka bir çalışmada 1620 hasta koroner anjiyografi öncesi % 0,9 veya %0,45 lik saline göre randomize edilmişlerdir (103). İzotonik solüsyon alan hastalarda hipotonik solüsyona göre üçte bir oranında daha az kontrast nefropati görülmüştür (% 0,7-2.0.). Belirgin yarar kadınlarda, diyabetiklerde ve 250 cc'den daha fazla kontrast alan hastalarda saptanmıştır.

Koroner anjiyografinin ertelenemediği konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda özellikle ayrıca dikkat edilmelidir. Akciğer ödemi ve renal perfüzyon arasında hidrasyonun dengeli yapılması uygundur. Bu konuda pulmoner arter katateri ile PCWP ayarlama da yardımcı olabilir.

## **2) N- ACETİL SİSTEİN (NAC)**

NAC, antioksidan etkilerinin reaktif sülfidril gruplarına bağlı olduğu dşnlen asetile L-sisteindir. NAC'ın sitotoksik serbest oksijen radikallerini bertaraf ettiği ne sürülmüştür. Böylece kontrast maddenin olumsuz etkilerinin önüne geçmektedir. Ek olarak kontrast maddenin olumsuz hemodinamik etkilerini NO ve nitrik-oksit sentaz (NOS) yolu ile renal vazodilatasyon yaparak engellemektedir (104).

NAC ile yapılan ilk randomize çalışma bilgisayarlı tomografi çekilen 83 hasta üzerinde yapılmıştır. 1200 mg NAC ile kontrast nefropati insidansında % 90 oranında azalma bildirilmiştir (105). Sonuçlar serum kreatinin konsantrasyonundaki değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmaması sebebi ile gölgede kalmıştır.

Bundan sonra, daha önceden renal hastalığı olup koroner anjiyografi çekilen hastalarla yapılan bir non randomize ve 6 randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (106) (107- 112). Randomize alışmalarda NAC dozu 600 mg po günde iki kez, koroner anjiyografiden bir gün önce ve bir gün sonra (107,109-111), bir çalışmada 400 mg günde 2 kez (112) ve bir çalışmada da 150 mg/kg IV 30 dk önce ve 50 mg/kg IV 4 saat olmak üzere kullanılmıştır (108). Toplam 455 hasta üzerinde yapılan 4 çalışmada NAC gruplarında anlamlı olarak kontrast nefropati daha az gözlenmiştir (%3 e karşı %8 ve %12 e karşı %45) (108,110,112). 306 hasta ile yapılan 2 çalışmada kayda değer yarar gözlenmemiştir (107,109). Baker ve ark. IV

NAC ile yaptığı çalışmada kontrast nefropati insidansının % 21'den % 5'e azaldığını bildirmişlerdir. Etki mekanizması ve uzun dönem sonuçları hakkında hala sorular mevcut olmasına rağmen elde olan bilgiler koroner anjiyografi sırasında NAC kullanımının ucuz ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

### **KANITLANMAMIŞ ÖNLEYİCİ GİRİŞİMLER**

**ZORLU DİÜREZ:** Daha önceden bahsedilen bir çalışmada hastalara % 0,45 saline solüsyonu tek başına veya furosemid veya mannitol ilaveli olarak uygulanmıştır. Sırası ile iki ve üçbuçuk kat kontrast nefropati insidansında artış göstermiştir. Geniş bir prospektif randomize çalışma sonuçlarına göre anjiyografi başlangıcında iv izotonik, furosemid ve mannitol ile yapılan zorlu diürezin kontrast nefropati insidansında azalma sağlamadığı gösterilmiştir (113).

**HEMODİYALİZ:** Önceden renal hastalığı olan 113 hasta kontrast madde verilmesinden sonra hemodiyaliz alan ve almayan gruplara randomize edilmişlerdir (113). Kontrast nefropati insidansında fark saptanmamıştır. İki başka çalışmada hemodiyalizin efektif olarak kontrast maddenin plazma seviyelerini % 80 azalttığı ancak kontrast nefropati oranını azaltmadığı görülmüştür (114,115).

**KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ:** Genel radyolojik incelemeler uygulanan hastalar üzerinde yapılan bir-iki küçük çalışmada kontrast madde verilmesinden bir-dört saat önce verilen nitrendipin, felodipin veya nifedipinin bir gün önce başlanıp işlemden iki gün sonrasına değin kullanımının kontrast nefropati insidansını azaltmadığı gösterilmiştir (116-118). Bir küçük randomize çalışmada nifedipinin bir gün önce başlanıp işlemden iki gün sonra devamına değin verildiğinde, GFR' de fayda gösterilmiştir (119). Daha büyük randomize çalışmalar veya koroner anjiyografi yapılan hastaları içeren büyük bir çalışma yoktur.

**TEOFİLİN:** Potent bir endojen vazokonstriktör olan adenosin seviyeleri kontrast madde maruziyetinden sonra yüksek bulunmuştur. Diabetes mellituslu veya renal hastalığı bulunanlarda vazokonstriktör etkiler daha belirgindir. Bir adenosin inhibitörü olan teofilinin renal akımdaki bozukluğu engellediği, fakat anjiyografi olan hastalarda kontrast nefropati insidansını azaltmadığı gösterilmiştir (120-122).

**PGE1:** 130 hastayı içeren bir pilot çalışmada renal hastalık varlığında kontrast maddenin verilmesinden 1 saat önce başlayan ve 6 saat boyunca devam eden PGE1'in intravenöz yolla infüzyonunun potansiyel yararları gösterilmiştir (123). Koroner anjiyografi yapılan hastalarda klinik olarak önemli sonuçlar elde edilen randomize çalışmalar yoktur.

**DOPAMİN:** Dopamin düşük dozda renal arteriyollerdeki dilatasyon etkisi nedeni ile kontrast nefropatiyi engelleyebileceği düşünülerek araştırmalar yapılmıştır. Koroner anjiyografi yapılan hastalarla yapılan dört çalışmada, dopaminin renal kan akımını artırmasına rağmen kontrast nefropati önleyici etkisi saptanmamıştır (74,120,124,125).

**FENOLDOPAM:** Dopamin 1 reseptörünün selektif agonisti olan fenoldopam renal vasküler yatakta vazodilatasyon artmış kortikal ve medüller kan akımı ve GFR artışına neden olmaktadır. Bu renal hemodinamik etkilerin kontrast madde etkilerine karşı koyacağı ve kontrast nefropatiyi önleyebileceği düşünülmüştür. Kontrast nefropati önleme konusundaki potansiyeli güvenilirliği ile desteklenmektedir. Sitokrom p-450 tarafından metabolize edilmez ve bilinen ilaç etkileşimi yoktur. Karaciğer, böbrek hastalığı olanlarda doz ayarlaması gerektirmez. Yüksek riskli hastalarla yapılan gözlemsel çalışmalarda koroner anjiyografi yapılan ve fenoldopam verilen hastalarda, kontrast nefropati insidansı % 5'in altında, özellikle diabetes mellituslu ve renal hastalığı olanlarda bu yarar belirgin saptanmıştır (126,127). Randomize çalışmalarda elde edilen bilgiler daha az cesaret vericidir, ancak Yapılan en büyük kontrast nefropati çalışmasında ( KONTRAST çalışması) 315 hasta koroner anjiyografi'den bir saat önce başlanan ve işlem sonrası 12 saat devam edilen fenoldopam dozu 0.05 -1.0 µg/kg/dk'dan saline randomize edilmiştir. Bütün hastalar %0,45 saline % 50 hasta NAC ve %90 hasta ortalama 153 ml non iyonik düşük osmolariteli kontrast madde almıştır. Plasebo ve fenoldopam alan hastalarda benzer kontrast nefropati oranı görülmüştür ( % 30'a 34). Tedavinin başarısızlığı hem diabetes mellitus'lu hem renal hastalığı olanlarda ve NAC almayanlarda daha çok görülmüştür. Bu sonuçların olası nedeni kontrast madde etkilerinin kontrast nefropati gelişmesine etkili olmamasıdır. Bu hipotez başka renal vazodilatör ilaçlarla daha önceden yapılan klinik çalışmaların başarısızlığı tarafından desteklenmektedir.

## İSKEMİ REPERFÜZYON MEKANİZMASI

### Reperfüzyonda Serbest Radikal Üreten Kaynaklar:

İskemide gelişen olaylar, temelde reperfüzyonda oksijen ve kan ürünlerinin yeniden dokuya gelmesiyle oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumu için zemin hazırlamaktadır. Reperfüzyonda çok çeşitli hücre, organel ve enzimler serbest radikal kaynağını oluşturmaktadır. Bu kaynakları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

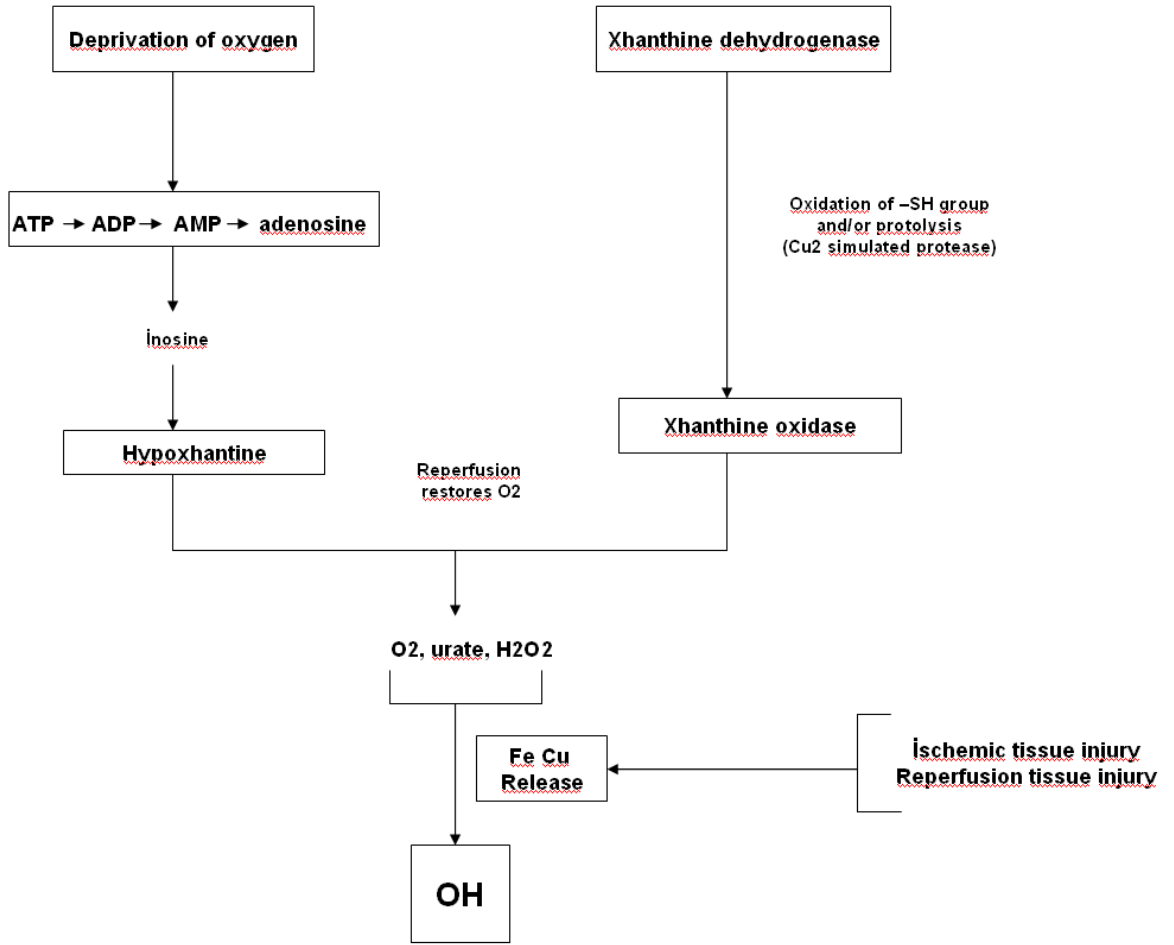
#### 1-Mitokondrial elektron transport zincirinden elektron sızıntısı

Normal koşullarda Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin kısmi indirgenmesi sırasında oluşan serbest radikallerin oranının %1-5 olduğu belirtilmiştir. Reperfüzyonda gelen ani ve yüksek konsantrasyondaki moleküler oksijenin iskemi sırasında birikmiş indirgen eşdeğerler (NADH, FADH<sub>2</sub>) ile kısmi indirgenmesi sonucunda, serbest radikal üretimi artmaktadır

Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda ise serbest radikal üretimi membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanır

#### 2-Vasküler endotel kaynaklı ksantin oksidaz (XO) reaksiyonu

Ksantin oksidaz normalde NAD-bağımlı dehidrojenaz olarak etki eder ve herhangi bir serbest radikal üretimine neden olmaz. İskemi sırasında Ca<sup>+2</sup> bağımlı proteazlarca veya sülfidril gruplarının oksidasyonu ile ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümünün artması ile dokuda ksantin oksidaz düzeyleri artar. Yine iskemide ATP'nin hidrolizi ile ortaya çıkan pürin metabolitlerinden hipoksantin ve ksantin, XO için substrat oluşturmaktadır. Reperfüzyon ile moleküler oksijenin ani ve fazla miktarda dokuya girmesi sonucu ksantin oksidaz reaksiyonu ile ürik asit, yan ürün olarak da süperoksit anyon radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) oluşmaktadır. Oluşan süperoksit radikali daha sonra hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>)'ni oluşturmaktadır (128).



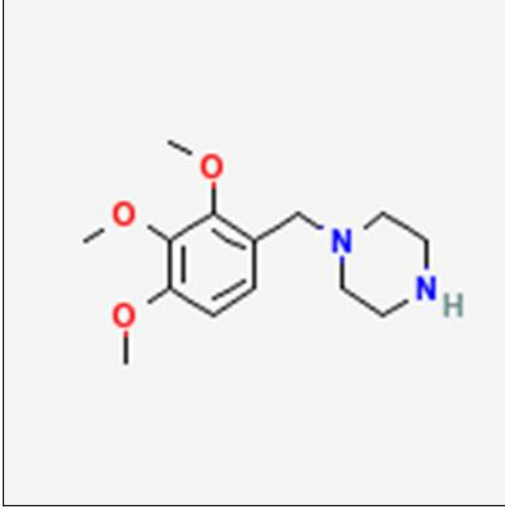
Sekil 5: İskemik veya hipoksik dokuların reoksijenasyonu üzerine doku hasarı için düşünülmüş bir mekanizma



## TRİMETAZİDİN

Farmakokinetik özellikleri:

TMZ (1-(2,3,4-trimetoksibenzil)-piperazin) ve molekül ağırlığı 339,26 Da olan bir ajandır ve kimyasal yapısı aşağıdadır.



**Şekil 6:** Trimetazidine'in kimyasal yapısı

Oral uygulamadan sonra intestinal mukozadan hızla emilir ve çoğu organ ve dokuya dağılır. Bir tek 20 mg doz alımı ile plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşılır. Yarılanma ömrü 6 saat iken %80'i 48 saat içinde idrarla atılır. Tüm dokulara dağılımının renal koruma getirebileceği gösterilmiştir.

### **TMZ'in etki mekanizması:**

İskemi sırasında oluşan metabolik hasarı, yağ asidi  $\beta$  oksidasyonunda etkili olan uzun zincirli 3-ketoaçil-KoA tiolaz ( 3-KAT) enzimini selektif ve kısmi olarak inhibe eder.

İnhibisyonun sonuçları ise: Yağ asidi oksidasyonunda azalma, glikoz oksidasyonunun simülasyonu ile glikoliz ile glikoz oksidasyonu dengesi düzelir, fazladan H ve Ca aşırı yükünün zarar verici sonuçları sınırlanır, ATP üretimi artar (129). ATP'in korunması, intraselüler asidoz ve aşırı Ca yükünün azaltılması ile hücre metabolik etki açıklanabilir.

TMZ'nin iskemi-reperfüzyondan kaynaklanan iyon dengesizliğini, özellikle hücre içi H ve Na değişimlerini azaltma yoluyla, azaltıp azaltmadığı sıçan kalplerinde çalışılmış (130). Reperfüzyonun ilk dakikalarında hücre içi Na düzeyinde bir artış meydana gelmiş ve bu durum TMZ verildiğinde baskılanmış.

TMZ'nin Na/K-ATP az aktivitesinin inhibisyonuna ve açıl karnitin düzeylerinin azaltılmasına ve hücre içi Ca birikimine engel olarak iskemi sırasında mitokondriyal işlevleri koruduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak TMZ'in iskemi reperfüzyonun neden olduğu iyon dengesizliğine karşı iskeminin şiddetine bağlı olarak koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. TMZ'nin sitoprotektif etkisi bu mekanizma ile açıklanabilir (131).

İskemik asidoz üzerine TMZ'nin etkisi hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Reperfüzyonun ardından olumlu olarak ATP ve kreatinin fosfat düzeylerindeki artışın ve bu durumun perfüzyon sırasında önemli fonksiyonel kazançlar sağladığı doğrulanmıştır (131).

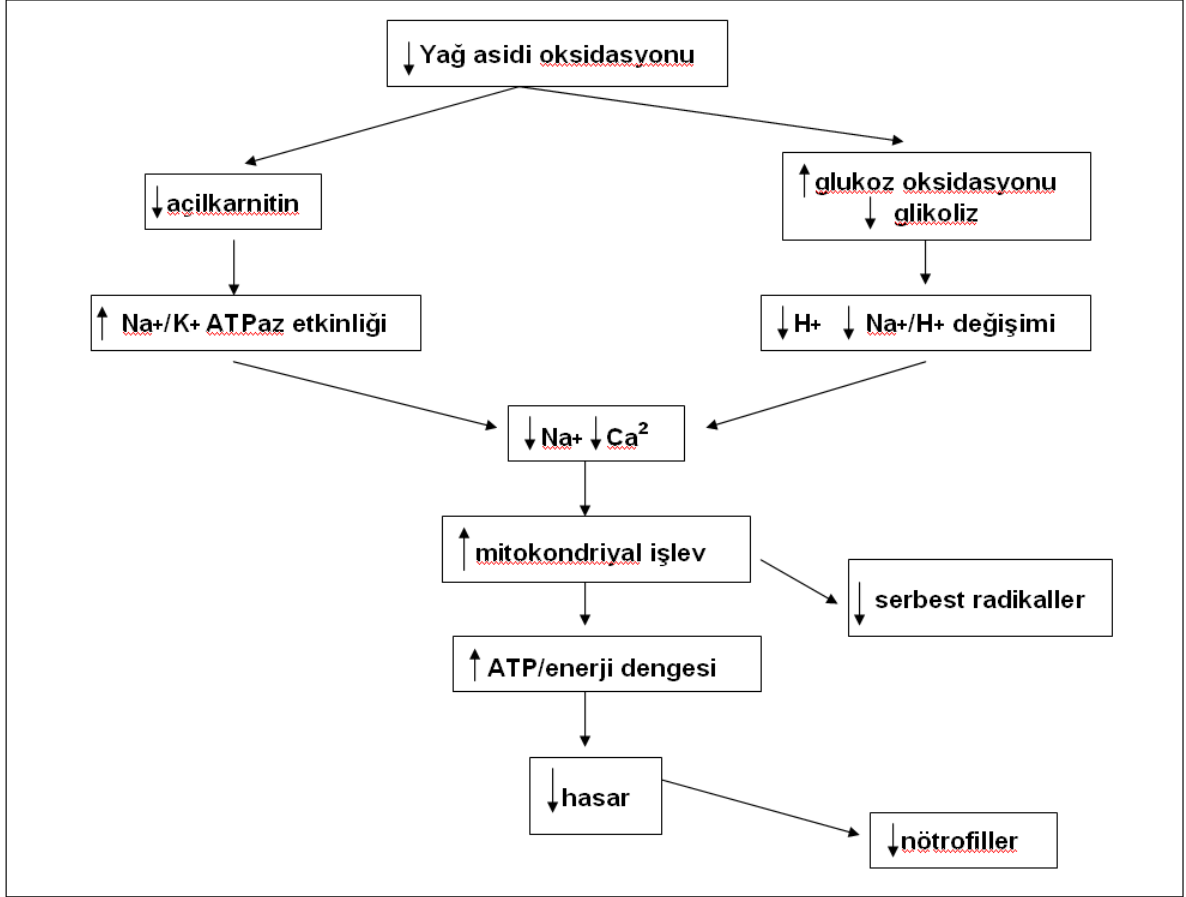
TMZ ile yapılan çalışmalardan birinde iskemiye maruz kalmış domuz böbreğinde, renal perfüzyon akımını artırdığı, GFR ve proksimal tubuler fonksiyonları belirgin iyileştirdiği gösterilmiş (132). Reperfüzyon sırasındaki renal fonksiyonlardaki bu düzelme, hücresel ve interstisyel ödem ile az ilişkili bulunmuş. TMZ'nin reperfüzyon sırasındaki lipid peroksidasyonunu belirgin iyileştirdiği saptanmış.

TMZ ile yapılan bir diğer çalışmada iskemi reperfüzyon sırasındaki mitokondriyal fonksiyonlarda koruma sağladığı gösterilmiştir (133).

TMZ ile yapılan son çalışmalardan birinde mitokondriyal koruma ile birlikte renal medüller yıkımı engellediği gösterilmiş (134).

Son olarak birkaç ay evvel henüz yayınlanmış bir çalışmada KMN ile serum antioksidan kapasite arasındaki ilişkiye bakılmış. Renal hasar gelişen hastalar ile gelişmeyenler arasındaki antioksidan kapasite düzeyleri arasında ilişki saptanmamış (135).

**Şekil 7:** TMZ'in etki mekanizmasını aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz.



TMZ bağlı yan etkiler:

Trimetazidinin monoterapi olarak değerlendirildiği karşılaştırmalı olmayan kısa süreli çalışmalarda herhangi bir istenmeyen yan etki bildirilmemiş. Ancak bazı çalışmalarda hafif veya orta şiddette yorgunluk, baş dönmesi, GIS yakınmaları ve kas krampları bildirilmiştir.

Günde 3 kez 20 mg'lık standart dozun hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde hiç bir etkisi izlenmemiş.

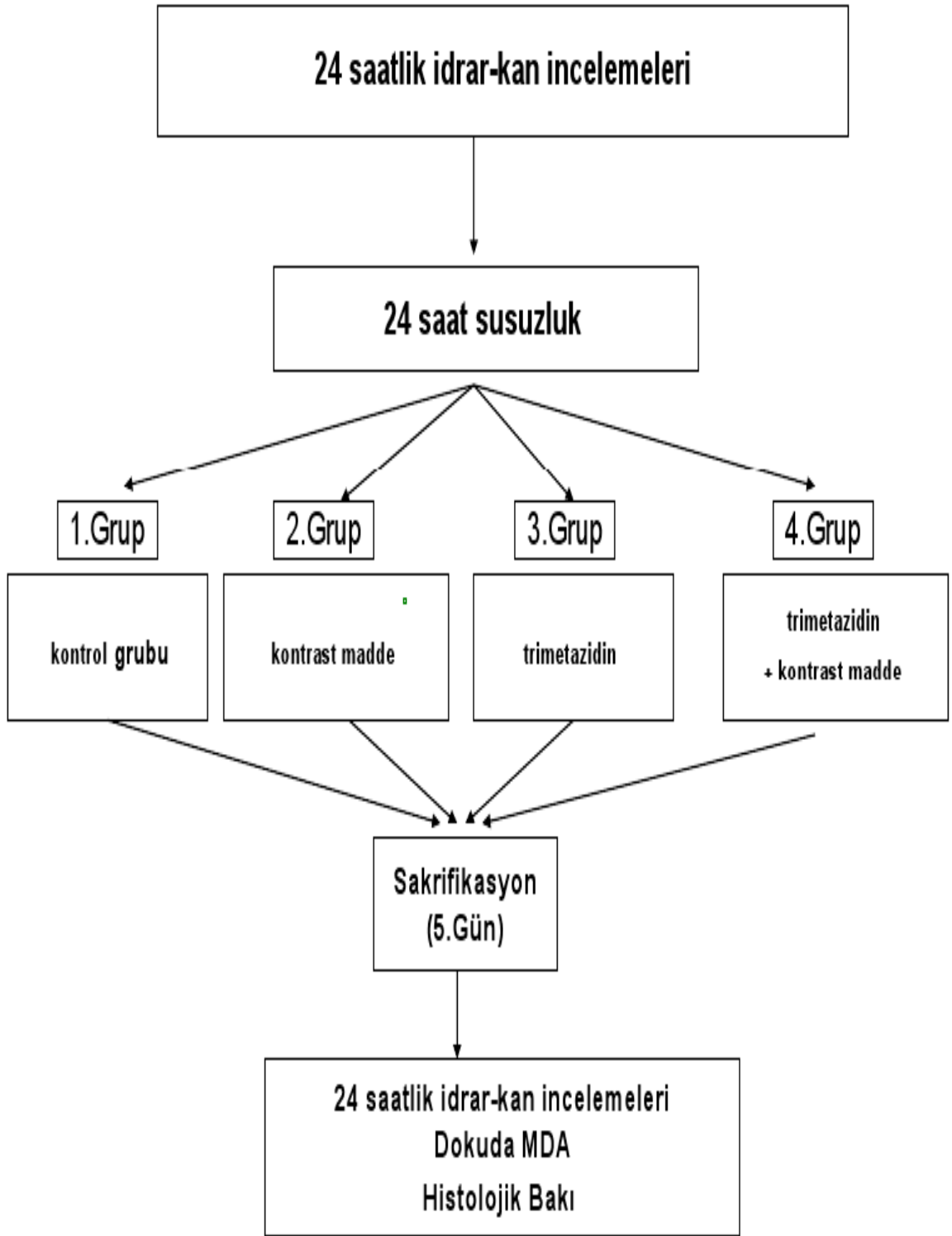
### **MATERYAL VE METOD ( 3 )**

Vücut ağırlıkları 175-290 gr arasında değişen 28 wistar rat çalışmaya alındı. Ratlar, kontrol, kontrast, trimetazidin ve kontrast + trimetazidin olmak üzere 4 gruba bölündü.

Birinci gün tüm ratlar işaretleterek tartıldı. Vücut ağırlıkları kayıt edildi. Eter anestezisi altında ratlardan bazal kan örnekleri alındı. Ratlar metabolik kafeslere kondu. 24 saat ratlar metabolik kafeste tutuldu. İkinci gün 24 saatlik idrarlar toplandı. Ratlara ilaç uygulanarak (trimetazidin,% 0.09 NaCl) nefropatiyi aşık hale getirmek amacıyla susuz bırakılmak üzere normal kafeslere alındı. 24 saat susuz bırakılan ratlara, tekrar tartıldıktan sonra ilaç (trimetazidin,% 0.09 NaCl) ve kontrast madde verildi. Kontrast madde olarak iohexol (omnipaque 300/100mg/ml) 10 ml/kg dozunda kullanıldı. Dördüncü gün ratlara ikinci doz ilaç uygulanarak, 24 saatlik idrar toplanması amacıyla tekrar metabolik kafeslere konuldu. 24 saat metabolik kafeste tutulan ve 24 saatlik idrar örneği toplanan ratlar beşinci gün kan örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi. Çıkarılan böbreklerden sağ böbrek histopatolojik incelemeye alındı. Sol böbrek malondialdhyde (MDA) ve total antioksidan kapasitesi bakılmak üzere saklandı. Oluşan nefropati histopatolojik olarak değerlendirildi. Trimetazidin alan ve almayan gruplar arasında elde edilen histopatolojik ve biyokimyasal veriler karşılaştırıldı.

**Tablo VIII:Çalışma Kurgusu**  
n=28, Wistar Albino cinsi Erkek Rat, ort. ağırlık 200-250 gr

	<b>Gruplar</b>			
	<b>Kontrol</b>	<b>KM</b>	<b>Trimetazidin</b>	<b>Trimetazidin +KM</b>
	% 0.9 NaCl Oral  <i>sadece</i> 2. 3. ve 4. gün	İohexol 10 ml/kg (Omnipaque 300 mg I/ml) İV, kuyruk veni <i>sadece</i> 3.gün	10 mg/kg/gün Oral (Trimetazidin) <i>sadece 2. 3. ve 4. gün</i>	
24 saatlik uyum periyodunun ardından				
<b>I. GÜN</b>	Ratların boyanması (işaretlenmesi) ve tartılması, eter anestezisi altında kan örneklerinin alınması (serumda kreatinin değerlerinin ölçülmesi) ve ratların metabolik kafeslere alınması			
<b>II. GÜN</b>	24 saatlik idrar örneklerinin toplanması (idrarda kreatinin değerinin ölçülmesi), ilaç uygulanması (%0.9 NaCl / Trimetazidin) ve ratların 24 saat süreyle susuz bırakılması			
<b>III. GÜN</b>	Dehidrasyon sonrası ratların tartılması, ilaç uygulanması (%0.9 NaCl Trimetazidin) ve eter anestezisi altında KM verilmesi			
<b>IV. GÜN</b>	İlaç uygulanması (%0.9 NaCl / Trimetazidin) ve ratların metabolik kafeslere konması			
<b>V. GÜN</b>	24 saatlik idrar örneklerinin toplanması (idrarda kreatinin değerinin ölçülmesi), ratların sakrifiye edilmesi ve kan örneklerinin alınması (serumda kreatinin ve dokuda TAS değerlerinin ölçülmesi), böbreklerden histopatolojik (%10 formalin) ve biyokimyasal (-80 C) analizlerin yapılması Ayrıca her bir hayvandan serum örnekleri alınacak. Bu amaçla kuyruk veninden alınan kanlar serum tüplerine konup santrifüj edilecek ve serumları alınacak			



**Şekil 8:** Çalışma kurgusu

## PATOLOJİ

Sakrifikasyon sonrası sağ böbrek inceleme için alındı. Otolizi engellemek için nefrektomi sonrası böbrek pelvisten geçecek Şekilde horizontal olarak kesildi. rnek %10 formaldehit içinde saklandı. Doku rnekleri %4'lk nötral tamponlu formalinde 24 saat fikse edildi.

Rutin doku takip işlemi sonrası hazırlanan parafin bloklardan 4µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen eozin ile boyandı. IŐık mikroskopu ile incelenen örneklerde glomerüloskleroz, glomerülde fokal nekroz, bowman kapsül aralığında genişleme, tübül epitelinde dejenerasyon, tübül epitelinde nekroz, tübül dilatasyonu, İnterstisyel inflamasyon konjesyon, damar duvarında kalınlaşma, İnterstisyel fibrozis yönünden değerlendirme yapıldı.

Değerlendirmede bulgu yok ise (-), bulgu var ise kendi içinde hafif (+), orta (++) , Şiddetli (+++) olarak derecelendirildi.

## BIOKİMYA

Kan örnekleri 3000 devir/dk hızda 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum ve idrar örnekleri -85°C'de çalışma gününe kadar saklandı. İdrar ve serum kreatinin değerleri tüm örneklerde aynı seansta Hitachi marka oto analizörde Jaffe yöntemiyle ölçüldü. Doku MDA, Sol böbrek biyokimyasal incelemeler için kullanıldı.

### Kullanılan Çözeltiler

%10'luk Triklor Asetik Asit (TCA): 10 g TCA tartılarak 100 ml'lik balon jojeye alındı ve 100 ml distile su içinde çözdürüldü.

% 0.675'lik Thiobarbutirik Asit (TBA): 0.675 g TBA tartılarak 100 ml'lik balon jojeye konuldu ve 100 ml distile su içerisinde çözdürüldü.

### Testin Prensibi

MDA, aerobik şartlarda TBA ile 90°C'de inkübasyonu sonucu pembe renkli kompleks oluşturur. Bu kompleksin absorpsansı spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda okunur. Analizler ve analize ait hesaplamalar Draper ve Hadley'nin tarif ettiği metoda göre belirlendi (140).

### Testin Yapılışı

Her deney tüpüne 2.5 ml % 10'luk TCA üzerine de 0.5 ml doku konuldu. Vorteksle karıştırıldıktan sonra, tüpün ağzı kapatılıp 90°C' deki su banyosunda 15 dakika bekletildi.

Su banyosundan alınan tüpler, buz içerisinde 15 dakika bekletildikten sonra, oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatant elde edildi. 2 ml süpernatant alınarak başka tüpe aktarıldı ve üzerine % 0.675'lik TBA' dan 1 ml ilave edilerek, 90°C'deki su banyosunda 15 dakika bekletildi. Örnekler tekrar buz dolu kap içerisinde 15 dakika bekletildikten sonra,



oda sıcaklığına gelmesinin ardından spektrofotometrede 532 nm'de kör tüpüne karşı absorbanları okundu.

Kör tüpü hazırlanırken, deney başlangıcındaki doku yerine 0.5 ml distile su alınıp diğer işlemlerin aynısı uygulandı.

### **Testin Hesaplanması**

MDA-TBA kompleksinin 532 nm'deki ekstinksiyon katsayısından ( $n = 1.56 \cdot 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ) yararlanılarak nmol/mg doku protein cinsinden MDA değerleri hesaplandı.

## **İSTATİKSEL ANALİZ ( 4 )**

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu kolmogorov siminov testi ile incelendi. Serum kreatinin değerleri normal dağılım göstermediği için tanımlayıcı istatistikler medyan (%25-75 persantil) olarak gösterildi. Gruplara göre karşılaştırmalarda kruskal-wallis (ANOVA ve WİLCOXON T ) kullanıldı.

Diğer sürekli değişkenler (MDA, TAK vs) normal dağılım gösterdiği için tanımlayıcı istatistikleri ortalama  $\pm$  standard sapma olarak gösterildi. gruplara göre tek yönlü varyans analizi ve eşleştirilmiş T testleri kullanıldı.

Histopatolojik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında KRUSKAL WALLİS-ANOVA testi kullanıldı.

## BULGULAR ( 5 )

Çalışma boyunca rat kaybı olmadı. Ratların bazal vücut ağırlığı benzerdi. Bazal ve dehidratasyon sonrası vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında bütün gruplarda anlamlı bir azalma mevcuttu. Bu azalma gruplar arasında benzerdi. İşlem (kontrast, trimetazidin vs) sonrası hiçbir grupta idrar kreatinin klirensinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmedi (TABLO 9).

**Tablo IX:** Gruplar arası ağırlık azalması ve idrar klirensi karşılaştırılması

	BAZAL AĞIRLIK	DEHİDRATASYON SONRASI AĞIRLIK	P DEĞERİ	BAZAL İDRAR KREATİNİN KLİRENSİ	İŞLEM SONRASI İDRAR KREATİNİN KLİRENSİ	P DEĞERİ
KONTROL GRUBU	230±30	210±29	□ 0,001	0,49±0.08	0.5±0.1	0.778□
KONTRAST GRUBU	239±38	217±34	□ 0,001	0,52±0.1	0.51±0.09	0.182□
TRİMETAZİDİN GRUBU	233±21	213±21	□ 0,001	0.53±0.07	0.54±0.05	0.256□
KONTRAST + TRİMETAZİDİN	251±25	224±23	□ 0,001	0.5±0.06	0.49±0.07	0.526□
□ ANLAMLILI DEĞİL						

Benzer şekilde işlem sonrası hiçbir grupta ve gruplar arasında, serum kreatinin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. ( TABLO 10)

**Tablo X:** Kan kreatinini gruplar arası ikili karşılaştırma

		MEDİAN	PERCENTİL %25-75	P değeri
KAN KREATİNİN PRE	Kontrol (k)	0.4	0.4-0.6	k-km=0.0616
	Kontrast madde (km)	0.6	0.5-0.8	k-tmz=1.0000
	Trimetazidin (tmz)	0.5	0.4-0.5	k-km+tmz=0.5851
	Kontrast madde + Trimetazidin (km+tmz)	0.5	0.5-0.6	km-tmz=0.3315 km-km+tmz=1.0000 tmz- km+tmz=1.0000
KAN KREATİNİN POST	Kontrol (k)	0.4	0.4-0.5	k-km=0.0268
	Kontrast madde (km)	0.7	0.5-0.8	k-tmz=1.0000
	Trimetazidin (tmz)	0.5	0.4-0.5	k-km+tmz=1.0000
	Kontrast madde + Trimetazidin (km+tmz)	0.5	0.4-0.6	km-tmz=0.1999 km-km+tmz=0.6683 tmz- km+tmz=1.0000

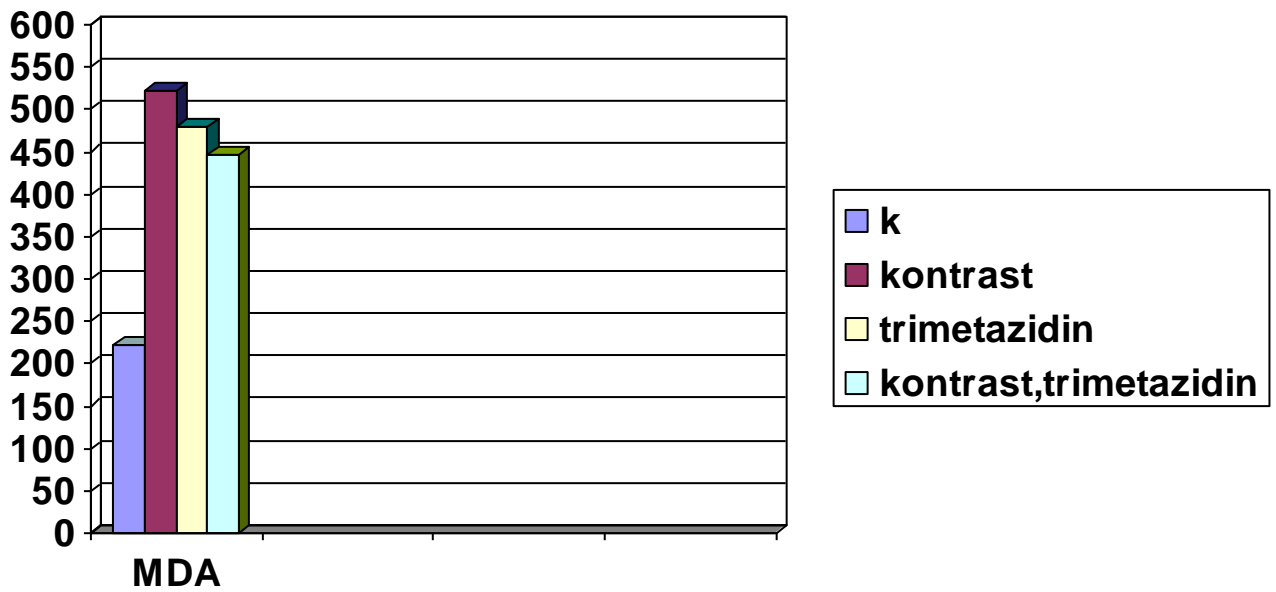
Doku MDA ve total antioksidan kapasite açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (TABLO 11, ŞEKİL 9, ŞEKİL 10).

**Tablo XI:** Gruplar arası TAK ve MDA karşılaştırılması

	GRUP	MEAN±SD	P değeri
MDA	KONTROL	222.0±52.3	p=0.005 □
	KONTRAST	522.5±159.1	
	TRİMETAZİDİN	480.7±200	
	KONTRAST+ TRİMETAZİDİN	447.2±155.5	
TOTAL ANTIÖKSİDAN KAPASİTE	KONTROL	0.5638±0.034	p=0.016 □
	KONTRAST	0.5804±0.024	
	TRİMETAZİDİN	0.6101±0.022	
	KONTRAST+ TRİMETAZİDİN	0.5705±0.022	

□ P<0.005 İSTATİSTİKSEL OLARAK ANLAMSIZ

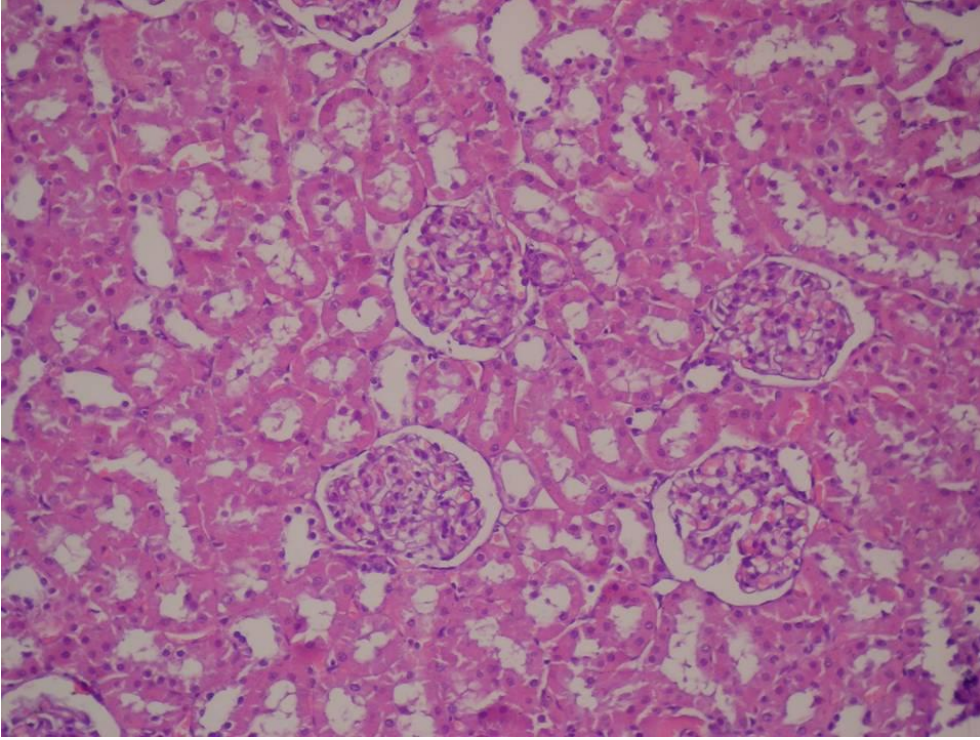
**Şekil 9:** Gruplar arası MDA karşılaştırılması



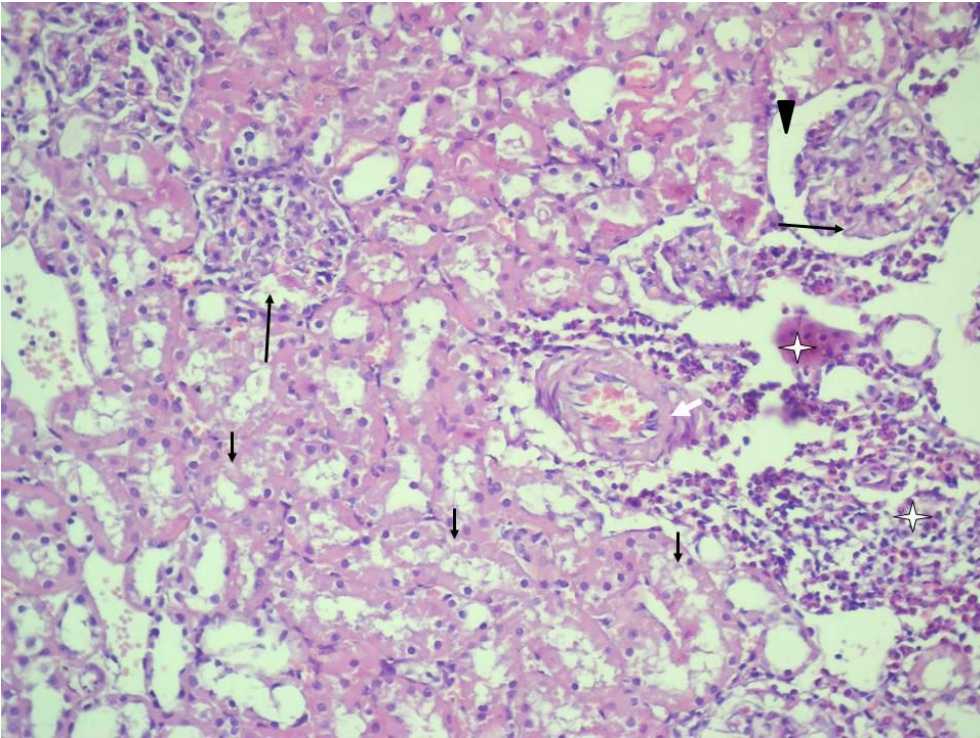
**Şekil 10:** Gruplar arası TAK kapasite karşılaştırılması



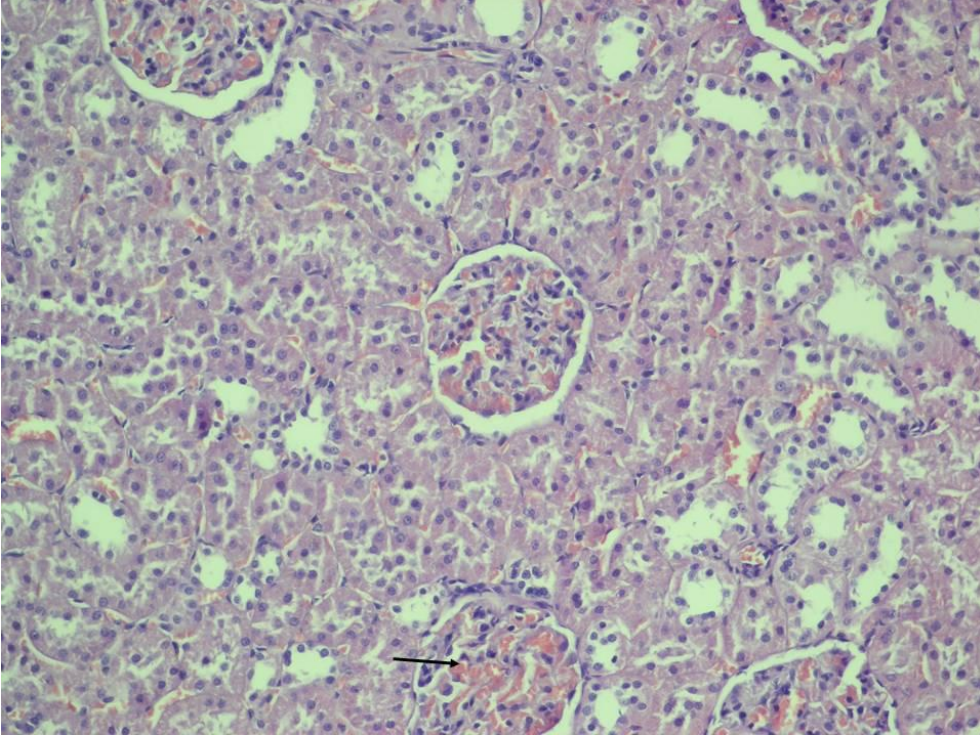
Renal hasarın histopatolojik göstergeleri olan glomerüller, tubuler ve damar yapısındaki lezyonlar sıklık ve şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı (RESİM 1,2,3,4). Lezyonların şiddetine göre puan verilerek gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı (yok:0, hafif:1, orta:2, şiddetli:3 puan). (TABLO 12,)



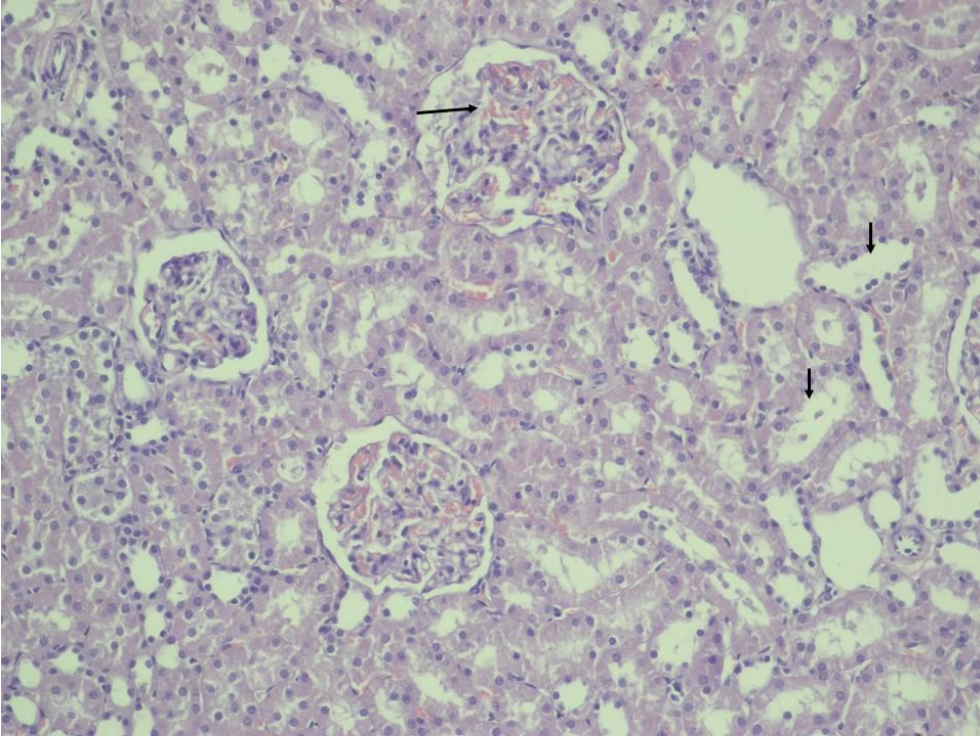
Resim 1: Kontrol grubunda hafif konjesyon bulguları gösteren böbrek dokusu (HE, x200).



Resim 2. KM grubunda konjesyon, Bowman kapsül aralığında genişleme (ok başı), tubuler dilatasyon ve dejenerasyon (küçük oklar), fokal glomerüler nekroz (uzun oklar), inflamasyon (yıldızlar) ve damar duvarında kalınlaşma (beyaz ok) bulguları gösteren böbrek dokusu (HE, x200).



Resim 3. TMZ grubunda hafif konjesyon bulguları gösteren böbrek dokusu (HE, x200).



Resim 4. TMZ+KM grubunda konjesyon (uzun ok) ve hafif tubuler dilatasyon (kısa oklar) gösteren böbrek dokusu (HE, x200)

Vakalar	Gl skleroz (+/-)	Gl fokal nekroz (-/+++)	Bowman kapsülünde genişleme (-/+++)	Tübül epiteli Dej (-/+++)	Tübül epiteli nekroz u (-/+++)	Tübül dilatasyon (+/-)	İnters. İltihabı hc İnf. (-/+++)	Damar konj. (+/-)	Damar duvar kalınlaşma (+/-)	İnters. Fibro-zis (+/-)
<b>Kontrol</b>										
1-1	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
1-2	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
1-3	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
1-4	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
1-5	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
1-6	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
1-7	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
<b>KM</b>										
2-1	-	+	+++	++	++	++	++	++	+	-
2-2	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
2-3	-	++	++	++	++	+	+	++	+	-
2-4	-	+	++	++	++	+	++	++	+	-
2-5	-	++	++	++	++	++	++	+	-	-
2-6	-	++	++	+++	+++	+	++	++	+	-
2-7	-	+	+	++	++	++	+	+	-	-
<b>TMZ</b>										
3-1	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
3-2	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-
3-3	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-
3-4	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
3-5	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-
3-6	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-
3-7	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
<b>TMZ-KM</b>										
4-1	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
4-2	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
4-3	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-
4-4	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-
4-5	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-
4-6	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-
4-7	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-

**TABLO XII. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME VE SONUÇLAR**



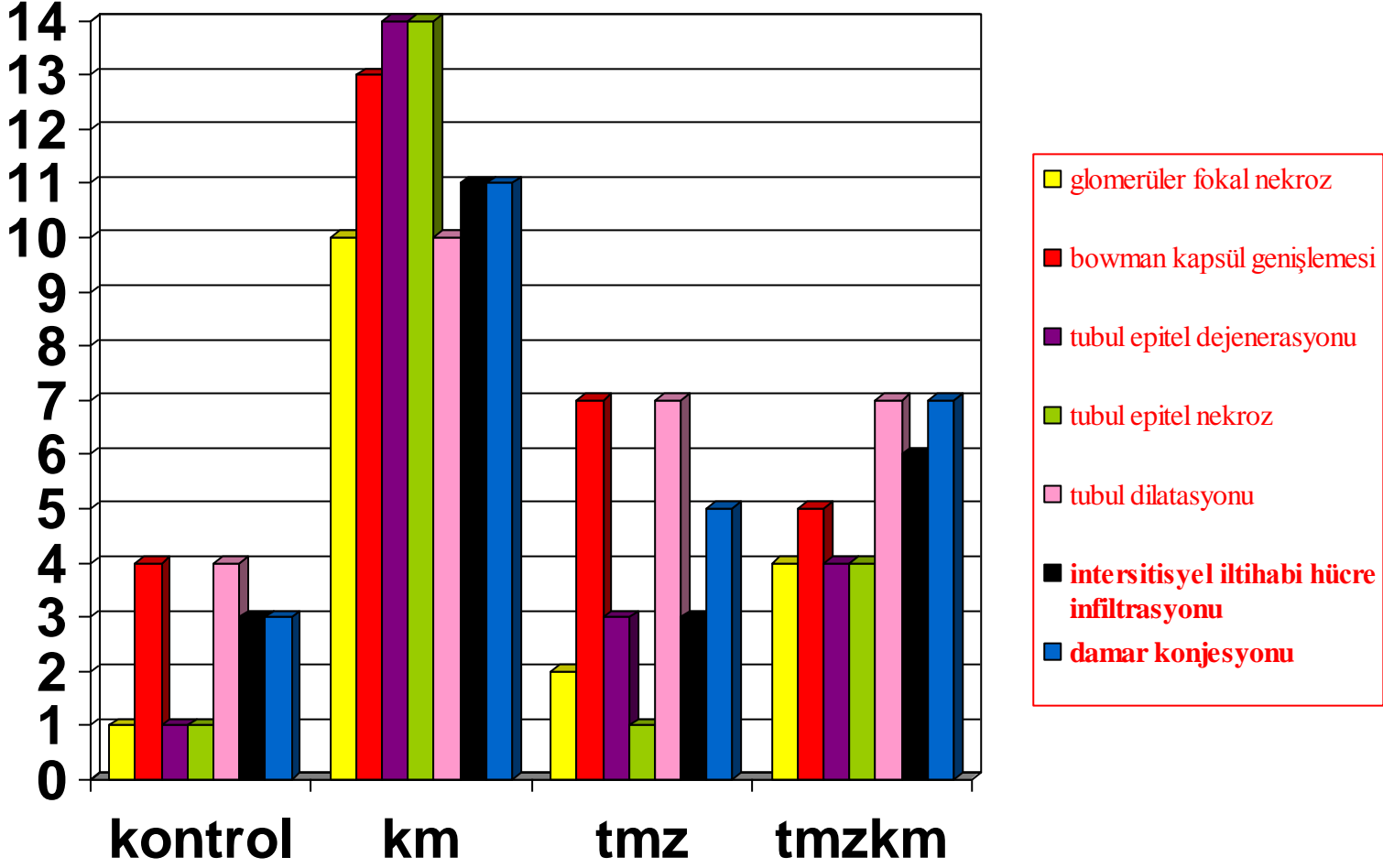
Bütün histopatolojik parametrelerde lezyonların şiddeti açısından kontrast madde grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (TABLO XII, ŞEKİL 11).

**TABLO XIII:** Histopatolojik parametrelerin gruplar arası ikili karşılaştırılması, (KRUSKAL-WALLİS TESTİ P DEĞERİ)

	Glomerüler fokal nekroz	Bowman kapsül genişleme	Tübül epiteli Dejenerasyonu	Tübül epiteli nekroz	Tübül dilatasyon	İnterstisyel iltihabı Hücre İnfiltrasyonu	Damar konjesyonu
Kontrol-km	0.0108□	0.0167□	0.0038□	0.0018□	0.0889	0.0312□	0.0167□
Kontrol-tmz	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
Kontrol-km+tmz	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.7132
Km-tmz	0.0400	0.3704	0.0038□	0.0229□	1.0000	0.0312□	0.1629
Km-km+tmz	0.3440	0.0534	0.1159	0.0676	1.0000	0.6256	0.9170
Tmz-km+tmz	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000

□ P □ 005 İstatistiksel olarak anlamlı

Şekil 11: Histopatolojik parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması



## TARTIŞMA ( 6 )

Ratlar üzerinde yaptığımız bu çalışma, Trimetazidinin ratlar üzerinde kontrast nefropatiye olan etkinliğini histopatolojik olarak gösteren ilk çalışmadır. Aynı zamanda Trimetazidinin nefropatiyi engelleme mekanizmasını ortaya koymaya yönelik ilk çalışmadır.

Deneyssel hayvan modelleri KMN'nin anlaşılmasında değerli bilgiler sağlamasına karşın bu modelin oluşturulmasında güçlükler vardır. Kontrast maddenin tek başına verilmesiyle istenilen sıklıkta ve şiddette böbrek yetmezliği geliştirilemez. Literatürde standart kontrast nefropati oluşturan deneyssel model yoktur. Bu durum araştırmacıları farklı yöntemleri denemeye itmektedir. Bu amaçla kontrast madde ile birlikte dehidratasyon, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, diüretik kullanımı, gliserol enjeksiyonu ve nefrektomi gibi ek yöntemler kullanılabilir (142). Deneyssel modellerde dehidratasyon süresi 16 saat ile 72 saat arasında değişmektedir (143,144,145). Kullanılacak kontrast madde konusunda değişik görüşler olmasına karşın, genel kanı iyonik kontrast maddelerin daha nefrotoksik olduğu yönündedir (13,14). Bu sebeple biz bu çalışmada 24 saatlik dehidratasyon sonrası nefropati insidansını arttırmayı planladık, daha sonra iyonik kontrast madde kullanılarak nefropati modeli oluşturmayı amaçladık. Çalışmamızda diğer çalışmalarda kullanılan kontrast madde dozları (6-10 ml/kg) kullanıldı (30,145,146).

Dehidratasyon sonrası tüm gruptaki ratların vücut ağırlıklarının anlamlı azalma olması, dehidratasyonun sağlandığını göstermektedir. Kontrast verilen grupta tubuler kesitlerde, tubuler glomerüler ve damarsal yapılarda oluşan hasarlanma, kontrast nefropatinin geliştiğini ortaya koymaktadır.

Kreatinin değerlerindeki değişme ise istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır. Kreatinin değerlerinde klinik olarak anlamlı artış saptanmaması geri kalan hasarlanmamış nefronların kompensasyonu ile açıklanabilir. Dehidratasyonun diüretik veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ile kombinasyonu KMN insidansını ve şiddetini arttırabilirdi. Fakat bu ilaçların kendilerinin nefrotoksik olması nedeniyle, nefropatinin kontrasta ya da ilaç (Diüretik, NSAİ) yan etkisine bağlı olup olmadığı anlaşılabilirirdi.

Kontrol grubu verileri ile kontrast madde grubu karşılaştırıldığında gerek tübüller gerek glomerüler ve gerekse damarsal lezyonların şiddeti açısından lezyonların şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanması kontrast nefropatinin oluştuğunu göstermektedir. Kontrol grubu ile Kontrast+Trimetazidin grubu verilerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında lezyonların şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması Trimetazidin'in kontrast madde kullanımına bağlı tubuler, glomerüler ve damarsal hasarlanmayı azalttığını göstermektedir. Çalışmamızın en önemli bulgusu budur. Diğer yandan Trimetazidin ve kontrol grubunun tubuler hasarlanma düzeylerinin benzer olması, Trimetazidin'in nefrotoksik olmadığını göstermektedir.

Benzer şekilde, kardiyak kateterizasyon yapılan hastalarda yapılan Onbaşılı A. ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada oral Trimetazidin verilmesi ile serum kreatinin değerinde yükselmenin engellendiği ve kontrast nefropati insidansının azaldığını bildirmişlerdir (147).

Kontrast madde kullanımına bağlı renal fonksiyonlarda bozulma temel olarak renal hemodinamide değişiklikler ve tübül üzerine direkt toksik etkilere bağlıdır. Heyman ve arkadaşları KMN patogenezi ile ilgili hipotezlerinde direkt tubuler toksisitenin hipoksi ile arttığını ileri sürmüşlerdir. Kontrast madde verilmesi ile sistemik ve lokal mediatörlerin etkisi ile vazokonstriksiyon oluşur ve lokal hipoksiye neden olur. Hiperozmolar kontrast madde verilmesi ile oluşan ozmotik diüreze bağlı oksijen ihtiyacı artışı da renal medulla hipoksisini artırır. Liss ve arkadaşlarının non iyonik izosmolar kontrast maddenin ratlara enjeksiyonu ile yaptığı çalışmada; enjeksiyon sonrası renal medulla da PO<sub>2</sub>'in azaldığını göstermişlerdir (50,148). Heyman'ın çalışmasında renal medulla da oluşan hipoksiyi azaltabilmek amacı ile prostoglandin, atriyal natriüretik faktör, adenozin ve endotele bağımlı relaksasyon faktörü (EDRF) salındığı gösterilmiştir. (150)

KMN'in patogenezi göz önünde bulundurulduğunda renal medüller iskemiye engelleyen antioksidan maddelerin kullanımının KMN'yi renal hasarlanmayı azaltarak önlemesi beklenir. TMZ, bir antioksidan ve hücre düzeyinde antiiskemik etkileri sebebi ile KMN'in her iki mekanizmasına etki edip KMN'in engellenmesinde iyi bir seçenek olabilir.

Doucet ve arkadaşlarının transplante domuz böbreğinde kısa ve uzun dönem graft fonksiyonlarına TMZ'in etkisini araştırdıkları çalışmada, kan ve idrarda oksidan ürün düzeylerine bakılmış. TMZ'in oksidan stres ve iskemi reperfüzyon hasarına duyarlı olan medüller bölgenin hasarını azaltması yolu ile renal fonksiyonları koruduğunu göstermişlerdir (134).

Faure JP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında TMZ'in, renal greft fonksiyonlarına olumlu etkisinin nefronlardaki mitokondriyal fonksiyonları koruyarak etki ettiğini göstermişlerdir (133). Hauret ve arkadaşlarının TMZ ile yapılan çalışmalardan birinde iskemiye maruz kalmış domuz böbreğinde, renal perfüzyon akımını artırdığı, GFR ve proksimal tubuler fonksiyonları belirgin iyileştirdiğini göstermişlerdir. TMZ'in reperfüzyon sırasındaki lipid peroksidasyonunu belirgin iyileştirdiğini saptamışlardır (132).

TMZ'nin Tetik ve arkadaşları tarafından rat barsağında iskemi reperfüzyon hasarı yapılarak yapılan çalışmasında, TMZ'nin hasar oluşturmada kullanımı ile barsak mukozası hücrelerinde lipid peroksidasyonunu azaltarak hücrenin yapısal ve fonksiyonel yıkımını azalttığını göstermişlerdir (136). Mikroskopik incelemede TMZ grubunda nötrofil birikimi daha az gözlenmiş. Buradaki olumlu etkinin bir göstergesi olarak da mukozadaki myeloperoksidaz aktivitesi kontrol grubunda TMZ verilen gruba göre yüksek bulunmuş. Bu da TMZ'in reperfüzyon sonrası nötrofil birikimini azaltarak hasardan koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

Oliver ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, retinadaki iskemi reperfüzyon hasarında retinal dokudaki NO düzeylerine ve oksidan hasar ürünlerine bakmışlar. TMZ'in retinal tabakayı koruyucu yolunun retinal oksidatif stresi azaltıp antioksidan etki ile olduğunu söylemişlerdir (137).

Imene ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise TMZ'nin kardiyomyositlerde fosfolipid sentezini artırdığını ve kardiyak hipertrofiyi önlediğini göstermişlerdir (138).

Lavancy ve ark. iskemik rat kalplerinde kullanılan TMZ'in iskemi esnasında hücre sel asidozu azalttığını, intraselüler PH' ya bakarak göstermişlerdir, ayrıca reperfüzyon sırasında fosforilasyonu ATP/P oranını artırarak sağladığını göstermişlerdir (139). Bu da TMZ kullanımı ile miyokardın iskemi-reperfüzyon hasarından korunduğunu destekleyen bir bulgudur.

Her ne kadar TMZ'in antioksidan etkilerinin KMN' yi azaltması beklenirse de, çalışmamızda tubuler hasarlanma, serum kreatinin, total antioksidan kapasite ve MDA değerleri arasında korelasyon saptanmaması, TAK ve MDA düzeyleri gruplar arasında benzer olması nedeniyle TMZ nin bu etkisinin antioksidan özellikleri dolayısıyla yaptığını söyleyemeyiz. Trimetazidinin TAK ve MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişime yol amamasına rağmen KMN sıklığını azaltması, KMN oluşumunda sorumlu mekanizmanın renal medüllada iskemi oluşumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

## **SONUÇLAR ( 7 )**

Trimetazidin, kontrast madde ile birlikte verildiğinde renal hasarlanmayı azaltır. Trimetazidinin kontrast nefropati riskini azaltırken böbrek üzerindeki olumlu etkisini, renal medüllada oluşturduğu antiiskemik etki ile ilişkili olabilir. Mekanizmanın tam olarak aydınlatılması için Trimetazidinin antioksidan ve antiiskemik etkileri üzerine yoğunlaşan çalışmalara gereksinim vardır.

## ÖZET ( 8 )

### TRİMETAZİDİNİN RATLARDA KONTRAST NEFROPATİ GELİŞİMİNE ETKİSİ

**Giriş:** Kontrast madde nefropatisi (KMN) böbrek fonksiyonlarında kalıcı bozulmaya yol açabilen önemli bir komplikasyondur. KMN oluşumunda kontrast maddenin antioksidan enzim aktivitesinde azalma yapması, böbrek medüllasında iskemi oluşturması gibi mekanizmalar ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, ratlara kontrast madde verilmesi ile Trimetazidinin (TMZ) böbrek fonksiyonları ve total antioksidan kapasite (TAK) üzerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

**Materyal metot:** 28 Wistar rat çalışmaya alındı ve 4 gruba bölündü. Çalışmanın başlangıcında tüm ratlardan bazal kan örnekleri alındı. Metabolizma kafesleri kullanılarak 24 saatlik idrar toplandı. Serum ve 24 saatlik idrar örneklerinden kreatinin analizleri yapıldı, kreatinin klirensleri hesaplandı. Kontrast nefropatiyi aşikar hale getirebilmek için 24 saat boyunca ratlar susuz bırakıldıktan sonra 1.gruba.(kontrol grubu) herhangi bir ilaç verilmedi. 2. gruba kontrast madde 3. gruba trimetazidin 10mg/kg ve 4.gruba trimetazidin + kontrast madde verildi. 5.günün sonunda ratlardan kreatinin bakılmak üzere kan örnekleri alındı ve ratlar 1 gün metabolik kafeste tutularak 24 saatlik idrar toplandı. Sakrifikasyon sonrası çıkarılan böbreklerden sağ böbrek histopatolojik incelemeye alındı. Sol böbrek malondialdehyde (MDA) ve total antioksidan kapasitesi bakılmak üzere saklandı. Oluşan nefropati histopatolojik olarak değerlendirildi. Trimetazidin alan ve almayan gruplar arasında elde edilen histopatolojik ve biyokimyasal veriler karşılaştırıldı. Kontrast madde nefropatisi (KMN); bazal kreatinin değerinin 0,5 mg/dl artması veya bazal kreatinin değerinin %25 veya daha fazla artması olarak tanımlandı.

**Bulgular:** serum kreatinini, idrar kreatinin klirensi, TAK ve MDA düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak korele fark saptanmadı. tubuler, medüller ve damarsal lezyonların şiddeti gruplar arasında karşılaştırıldığında bütün parametrelerde kontrol grubu ile kontrast grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark gözlemlendi. Trimetazidin+kontrast grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlemlenmedi. Trimetazidin grubu ile kontrol grubunun sonuçlarının benzer olması Trimetazidin'in nefrotoksik olmadığını ve Trimetazidin'in kontrast nefropatiyi önlediğini gösterir.

**sonuç:** Trimetazidin, kontrast madde ile birlikte verildiğinde renal hasarlanmayı azaltır. Trimetazidin'in Kontrast nefropati riskini azaltırken böbrek üzerindeki olumlu etkisini, renal medüllada oluşturduğu antiiskemik etki ile ilişkili olabilir. Mekanizmanın tam olarak aydınlatılması için Trimetazidin'in antioksidan ve antiiskemik etkileri üzerine yoğunlaşan çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Trimetazidin, kontrast nefropati, deneysel çalışma



## SUMMARY

### INTRODUCTION:

Contrast induced nephropathy (CIN) is an important complication that can cause permanent failure in renal functions. Possible mechanisms of CIN are renal medullar ischemia and reduction of antioxidant enzymatic activity due to the contrast agent. In this study, we aimed to search the effect of trimetazidin (TMZ) on renal functions and total antioxidant capacity using rats given a contrast agent.

### MATERIALS AND METHODS:

28 Wistar rats were included in the study and were divided into four groups. 24 hour urine was collected using metabolic cages. Serum and 24-hour urine creatinin levels were measured and creatinin clearance was calculated. Rats were dehydrated for 24 hours in order to set off radiocontrast nephropathy. No drugs were administered to the first group (control group); contrast agent was given to the second group; trimetazidine 10mg/kg was given to third group; trimetazidine and contrast agent were given to fourth group. On fifth day, blood samples were obtained to measure creatinin levels. 24-hour urine was collected by putting rats in metabolic cages for one day. After sacrifice, right kidney was excised for histopathologic evaluation. Left kidney was excised for measuring malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity. Nephropathy was determined histopathologically. Histopathological and biochemical results between groups who have taken trimetazidin and not taken trimetazidin were compared. Contrast induced nephropathy (CIN) was defined as an increase of 0,5 mg/dl or increase of 25% and more in serum creatinin over baseline.

## RESULTS:

No significant differences between serum creatinin, urinary creatinin, creatinin clearance, TAS and MDA levels were found. Significant differences between control and contrast groups were found about tubuler, medullar and vascular lesions. No significant differences between trimetazidine + contrast group and control group were found. Similar results obtained in both trimetazidine and control group suggest that trimetazidine is not nephrotoxic and trimetazidine protects against contrast induced nephropathy.

## CONCLUSION:

Trimetazidine when given with contrast agent reduces renal injury. Trimetazidine reduces the risk of contrast induced nephropathy. Its beneficial effect may be relevant with its anti-ischemic effect on renal medulla. For determining the mechanism, further studies focused on the antioxidant and antiischemic effects of trimetazidine are needed.

## KAYNAKLAR ( 10 )

- 1- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous intervention. *Circulation* 2002; 105(19): 2259-64
- 2- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-13.
- 3- Lepor NE. A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on fenoldopam and n-acetylcysteine. *Rev in Cardiovasc Med* 2003; 4: 15-20
- 4- Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989; 64(9): 22E-2E.
- 5- Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:493-503
- 6- Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of in patient vs out patient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114:1570-4
- 7- Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989;64: 22-26.
- 8- Aspellin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. (NEFRIC study). *N Eng J Med* 2003;348: 491-9.
- 9- Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Nephrol* 2000;34:317-322.
- 10- Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism-a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:713-27.68
- 11- Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current concepts in contrast media induced nephropathy. *AJR* 1998; 171:933-939.
- 12- Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989; 36:730-740.
- 13- Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177-82.

- 14-** Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast-media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602–13.
- 15-** Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1995; 188: 171–178.
- 16-** Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34: 685–91.
- 17-** Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41: 1274–9.
- 18-** Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 49–58.
- 19-** Krämer BK, Kammerl M, Schweda F, Schreiber M. A primer in radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2830–4.
- 20-** Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615–20.
- 21-** Quaia E, Bertolotto M. Renal parenchymal diseases: Is characterization feasible with ultrasound? *Eur Radiol* 2002;12: 2006-2020.
- 22-** Quader MS, Sawmiller C, Sumpio BA. Contrast-Induced Nephropathy: Review of Incidence and Pathophysiology. *Annals Vasc. Surg.* 1998;12:612-620.
- 23-** Byrd L, Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review. *Medicine* 1979; 58:270-279
- 24-** VanZee B, et al. Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Ann InternMed* 1978; 89:51-54.
- 25-** Barret BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125-137.
- 26-** 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; 4:28-33.
- 27-** Frennby B Use of iohexol clearance to determine the glomerular filtration rate. Thesis, Malmö, 1996.

- 28-** Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology*. 1997; 204:297–312
- 29-** Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effect of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49:1268–75.
- 30-** Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40:632–42.
- 31-** Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 1980; 15:54–60.
- 32-** Berg KJ, Jakobsen JA°. Nephrotoxicity related to x-ray contrast media. *Adv X-ray Contrast* 1993;1:10–8.
- 33-** Dobrota M, Powell CJ, Holtz E, Wallin A, Vik H. Biochemical and morphological effects of contrast media on the kidney. *Acta Radiol* 1995; 36:196–203.
- 34-** Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252:246–55.
- 35-** Rees JA, Old SL, Rowlands PC. An ultrastructural histochemistry and light microscopy study of the early development of renal proximal tubular vacuolation after a single administration of the contrast enhancement medium “Iotrolan”. *Toxicol Pathol* 1997; 25:158–164.70
- 36-** Tervahartiala P, Kivisaari L, Kivisaari R, et al. Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media. *Nephro* 1997; 76:96–102.
- 37-** Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol* 1993; 34:83-7.
- 38-** Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Müller 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.

- 39-**Nicot GS, Merle LJ, Charmes JP, Valette JP, Nouaille YD, Lachatre GF, et al. Transient glomerular proteinuria, enzymuria, and nephrotoxic reaction induced by radiocontrast media. *JAMA* 1984; 252:2432–4.
- 40-**Porter GA. Radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:146–56.
- 41-** Shafi T, et al. Infusion intravenous pyelography and renal function-effects in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1978; 138:1218-1221.
- 42-**Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 3–11.
- 43-**Nordby A, Halgunset J, Haugen OA. Effect of radiographic contrast media on monolayer cell cultures. *Invest Radiol* 1986; 21: 234–9.
- 44-**Larson T, et al. Renal vasoconstrictive response to contrast medium. *J Lab Clin Med* 1983; 101;385-391.
- 45-**Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 1984; 73:182–190.
- 46-**Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: Its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332:647–655.
- 47-**Deray G, Bagnis C, Jacquaud C, et al. Renal effects of low and isoosmolar contrast media on renal hemodynamics in a normal and ischemic dog kidney. *Invest Radiol* 1999; 34:1–4.
- 48-**Laissy J-P, Menegazzo D, Dumond E, et al. Hemodynamic effect of iodinated high-viscosity contrast medium in the rat kidney: A diffusionweighted MRI feasibility study. *Invest Radiol* 2000; 35:647–652.
- 49-**Lancelot E, Idee JM, Couturier V, et al. Influence of the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: A potential cause of Nephrotoxicity. *J Appl Toxicol* 1999; 19:341–346.
- 50-**Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and isoosmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998;53:698–702.

- 51-**Shammas NW, Kapalis MJ, Harris M, Mckinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 738-740.
- 52-**Huber W, Jeschke B, Page M et al. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intens Care Med* 2001; 27:1200-1209.
- 53-**Katholi RF, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT, Womack KA, McCoy CD, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 95:17–22.
- 54-**Bakris GL, Burnett JC Jr. A role for calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27:465–8.
- 55-**Neumayer HH, Junge W, Kuşfner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised trial. *Nephrol Dial Transpl* 1989; 4:1030–6.
- 56-**Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahan EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993;44:1217–23.
- 57-**Heyman SN, et al. Effect of loversol versus lothalamate on endothelin release and radiocontrast nephropathy. *Investig Radiol* 1993;28:313-318.
- 58-**Wang A, Holcslaw T, Bashore TM et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57:1675–1680.
- 59-** Strickland NH, et al. Contrast media-induced effects on blood rheology and their importance in angiography. *Clin Radiol* 1992;45:240-242.
- 60-**Bakris GL, Lass N, Osama Gaber A, Jones JD, Burnett C Jr. Radiocontrast medium-induced decline in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258:115–20.
- 61-**Rihal CS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acuterenal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105(19):2259-2264.

- 62-**Iakovou I, Dangas G, Mehran R et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15(1):18-22.
- 63-**Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47(1):254-261.
- 64-**Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320(3):149-153.
- 65-**Gruberg L, Mintz GS, Mehran R et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(5):1542-1548.
- 66-**Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150(6):1237-1242.
- 67-** Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86(6 Pt 1):649-652.
- 68-**Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990; 120(3):533-536.
- 69-** Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89(5):615-620.
- 70-** Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104(4):501-504.



- 71-**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):368-375.
- 72-**Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320(3):143-149.
- 73-**Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36(4):730-740.
- 74-**Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45(1):259-265.
- 75-**Hill JA, Winniford M, Cohen MB et al. Multicenter trial of ionic versus nonionic contrast media for cardiac angiography. The Iohexol Cooperative Study. *Am J Cardiol* 1993; 72(11):770-775.
- 76-**Gami AS, Garovic VD. Contrast nephropathy after coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(2):211-219.
- 77-**Cohen EP, Molteni A, Hill P et al. Captopril preserves function and ultrastructure in experimental radiation nephropathy. *Lab Invest* 1996; 75(3):349-360.
- 78-**Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51(5):521-526.
- 79-**Bird JE, Giancarli MR, Megill JR, Durham SK. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(8):1153-1157.
- 80-**Conger J. Hemodynamic factors in acute renal failure. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4(2 Suppl 1):25-37.
- 81-**Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(4):296-304.

- 82-**Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6):491-499.
- 83-**Donadio C, Lucchesi A, Ardini M et al. Renal effects of cardiac angiography with different low-osmolar contrast media. *Ren Fail* 2001; 23(3-4):385-396.
- 84-**Gomes AS, Lois JF, Baker JD, McGlade CT, Bunnell DH, Hartzman S. Acute renal dysfunction in high-risk patients after angiography: comparison of ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1989; 170(1 Pt 1):65-68.
- 85-**Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, O'Dea F, Kent G, Stone E. A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization 1. *N Engl J Med* 1992; 326(7):431-436.
- 86-**Taliercio CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(2):384-390.
- 87-**Freeman RV, O'Donnell M, Share D et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90(10):1068-1073.
- 88-**Ichikiawa I, Kiyama S. Renal antioxidant enzymes: Their regulation and function. *Kidney Int. Jan*;45(1):1-9, 1994.
- 89-**Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull. July*;49(3): 479-80, 1993.
- 90-**Isbir T. Antioksidan sistemler. Endotel. İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu:92-98, 1994.
- 91-**Flohe L, Otting F. Superoxide dismutase assays. *Methods Enzymol.*;105:93-104, 1984.
- 92-**Salin ML, Mccord JM. Superoxide dismutasesin polymorphonuclear leukocytes. *J. Clin. Invest. Oct*;54(4):1005-9, 1974.

- 93-**Niwa Y, Ishimoto K, Kanoh T. Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: Correlation with age and possible predictor of longevity. *Blood*; 76:835-41,1990.
- 94-**Lunec J, Blake D, Oxygen Free Radicals : Their relevance to disease processes. In :Cohen RD, Lewis B, Albert KGMM. *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*. Balliere Tindall, London, 189-212, 1990.
- 95-**Stryer L, Biosynthesis of Amino Acids and Heme. In : *Biochemistry 3*. ed. WH Freeman and company, NewYork,422-3, 1988.
- 96-**Kobayashi Y, Ishigame K, Ishigame Y, Usui T. Superoxide dismutase activity of human granulocytes and lymphocytes. *Lancet*;16:865-6, 1977.
- 97-**Dogan P, Soyuer Ü, Tanrikulu G. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activity in polymorphonuclear leukocytes and serum ceruloplasmin and copper levels in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* Feb;120(2):239-44, 1989.
- 98-**Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem.*;38(1): 66-70, 1992.
- 99-**Aebi H. Catalase In: Bergmeyer U, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York and London: Academic Press, 673-677, 1974.
- 100-** Deisseroth A, Dounce AL. The purification and crystallization of beef erythrocyte catalase. *Arch Biochem Biophys*131:18-29, 1969.
- 101-** Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331(21):1416-1420.
- 102-** Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114(6):1570-1574.
- 103-** Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162(3):329-336.

- 104-** 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):210-212.
- 105-** Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343(3):180-184.
- 106-** Boccia F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58(3):336-341.
- 107-** Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57(3):279-283.
- 108-** Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, KMNight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2114-2118.
- 109-** Briguori C, Manganelli F, Scarpato P et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2):298-303.
- 110-** Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89(3):356-358.
- 111-** Kay J, Chow WH, Chan TM et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(5):553-558.
- 112-** Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8):1383-1388.

- 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 P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(2):403-411.
- 114-** Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(2):358-362.
- 115-** Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(5):323-326.
- 116-** 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(3):444-448.
- 117-** Khoury Z, Schlicht JR, Como J et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995; 15(1):59-65.
- 118-** Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, Nyberg P, Skau T, Larsson R. Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30(1):63-68.
- 119-** Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(12):1030-1036.
- 120-** Abizaid AS, 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(2):260-3, A5.

- 121-** Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998; 11(3):151-156.
- 122-** Shammass NW, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001; 13(11):738-740.
- 123-** 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? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(1):43-49.
- 124-** 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(6):1682-1688.
- 125-** Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans. *Ren Fail* 1993; 15(1):61-68.
- 126-** 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(8):999-1002.
- 127-** Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55(2):169-173.
- 128-** Halliwell B. Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs* 1991; 42(4):569-605.
- 129-** Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86(5):580-588.

- 130-** El Banani H, Bernard M, Baetz D et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res* 2000; 47(4):688-696.
- 131-** Boucher FR. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts. 1994.
- 132-** Hauet T, Mothes D, Goujon JM et al. Trimetazidine prevents renal injury in the isolated perfused pig kidney exposed to prolonged cold ischemia. *Transplantation* 1997; 64(7):1082-1086.
- 133-** Faure JP, Baumert H, Han Z et al. Evidence for a protective role of trimetazidine during cold ischemia: targeting inflammation and nephron mass. *Biochem Pharmacol* 2003; 66(11):2241-2250.
- 134-** Doucet C, Dutheil D, Petit I et al. Influence of colloid, preservation medium and trimetazidine on renal medulla injury. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1673(3):105-114.
- 135-** Elias M, Swae'ed S, Shneor A et al. Serum antioxidant capacity and the risk of contrast medium nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2005; 99(1):c13-c17.
- 136-** Tetik C, Ozden A, Calli N et al. Cytoprotective effect of trimetazidine on 60 minutes of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transpl Int* 1999; 12(2):108-112.
- 137-** Payet O, D'Aldin C, Maurin L, Bonne C, Muller A. Anti-excitotoxic activity of trimetazidine in the retina. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004; 20(1):85-92.
- 138-** Tabbi-Anneni I, Helies-Toussaint C, Morin D, Bescond-Jacquet A, Lucien A, Grynberg A. Prevention of heart failure in rats by trimetazidine treatment: a consequence of accelerated phospholipid turnover? *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304(3):1003-1009.
- 139-** Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: <sup>31</sup>P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286(1):97-110.

- 140-** Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as an index of lipid peroxidation. *Methods in Enzymol* 1990; 186: 421-31
- 141-** Akpolat T, Utas C. Günlük Nefroloji ve Böbrek Yetmezliğinde İlaç Kullanımı. *Türk Nefroloji Derneği*. 2005.
- 142-** Liberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. II Experimental models of acuta renal failure: imperfect but indispensable. *Am J physiol* 2000;278 (1): F1-F12.
- 143-** Bakris GL, Lass N, Gaber AO; Jones JD, Burnett JC. Radiokontrast medium induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258: F115-F120
- 144-** Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41: 1008-15
- 145-** Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media induced lipid peroxidation in rat kidney. *Invest Radiol* 1989;24:697-702
- 146-** Vari RC, Natarjan LA, Whitescarver SA, Jakson BA, Ott CE. Introduction, prevention and mechanisms of contrast medium induced acute renal failure. *Kidney Int* 1988;33:699-707.
- 147-** Onbasili AO, Yeniceriglu Y, Agaoglu P, Karul A, Tekten T, Akar H, Discigil G. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93(6):698-702.
- 148-** Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J* 2003; 146(6):E23.
- 149-** 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.
- 150-** Clauser P, Harpey C. Antioxidant properties of an antiischaemic agent: trimetazidine. *Adv Exp Med Biol* 1990; 264:247-250.



## TEŞEKKÜR ( 11 )

Kardiyoloji uzmanlık tezi çalışmaları süresince katkı ve desteği olan ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emeği bulunan değerli ve saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr.Alper ONBAŞILI başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof.Dr.Tarkan TEKTEN ve Doç.Dr.Ceyhan CEYHAN'a teşekkür ederim. Bununla birlikte tez çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Aslıhan KARUL' a , Patoloji Anabilim Dalından YRD.Doç.Dr. İbrahim METEOĞLU'na ,rat deneyinin kordinasyonu ve uygulanmasında bizzat emeği geçen Veterinerlik fakültesi farmakoloji anabilim dalından YRD.Doç.Dr.Murat BOYACIOĞLU'na teşekkür ederim. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde beraber hareket edip mücadele verdiğimiz Kalp Damar Cerrahisi bölümünün tüm öğretim görevlilerine Prof.Dr.Berent DİŞÇİGİL'in şahsında teşekkür ederim. Asistanlık sürecinde her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz asistan arkadaşlara ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Ekokardiyografi eğitimimize katkısı olan Sonograf Öznur Şentürk'e teşekkür ederim. Anjiyografi ünitesi teknisyenlerinden Esat Mete Turan ve Ümit Afyoncu'ya, Efor - Ekokardiyografi Laboratuvarı Teknisyenleri Biyolog Aslı Kaynarca ve Biyolog Fatma Korkmaz'a bize verdikleri desteklerinden dolayı şükranlarımı sunarım.

**Dr. Tevger SARUHAN**

**Aydın-2010**

