

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN), kontrast madde kullanımını takiben gelişen, insidansı hasta populasyonunun taşıdığı risk faktörlerine, kullanılan kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine, hacmine, işlem öncesi alınan önlemlere göre değişen bir akut böbrek yetmezliği (ABY) halidir. Kontrast maddeler (KM) hastanede ortaya çıkan nefropatilerin üçüncü en sık nedenidir ve KMN hastanede ortaya çıkan nefropatilerin yaklaşık olarak %11-12'sinden sorumludur (1-3). Kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda hastane içi mortalite %36 ve 2 yıllık sağkalım %19'dur (3,4). Kontrast madde nefropatisi gelişmesi için diyabet bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Kontrast madde nefropatisi gelişme sıklığı perkütan koroner girişim yapılan diyabetik olmayan hastalarda yaklaşık %13 iken, diyabetik hastalarda yaklaşık %20'dir (5). Bu oran renal fonksiyon bozukluğu varlığında daha da artmaktadır.

Akut böbrek yetmezliğinin alt tipi olarak kabul edilen KMN'nin tedavisi asıl olarak destek tedavisinden oluşmaktadır. Bu durum koruyucu önlemleri bu komplikasyonla mücadelede daha önemli bir yere koymaktadır. Klinik çalışmalarda KMN'den korunmada, hidrasyon, antioksidan ve vazodilatör ajanlar başta olmak üzere hemodiyaliz, hemofiltrasyon, nitrik oksit sentezini arttıran ajanlar, endotelin reseptör antagonistleri ve endotel fonksiyonunu düzelten ajanlar yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak yüksek riskli hastalarda pek çok klinisyen tarafından kullanılan hidrasyon ve N-asetil sistein dışında klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir ajan veya yöntem yoktur.

Alfa lipoik asit (ALA) ilk kez 1951 yılında bulunmuş tiyol grubu içeren, antioksidan özelliği olan bir moleküldür. Alfa lipoik asitin antioksidan özelliği 1980'li yıllarda anlaşılmıştır. Alfa lipoik asit asimetrik karbon atomu içerir ve iki optik izomere sahiptir. Bunlar R-alfa lipoik asit (R-ALA) and S-alfa lipoik asittir (S-ALA). Doğal olarak oluşan R-alfa lipoik asittir ve bu molekül mitokondriyal enzim komplekslerinde proteinlere bağlanarak enerji üretimi ve alfa-keto asitlerin ve amino asitlerin katabolizmasında görev alır (6). Ditiyolan halkası sayesinde yüksek bir indirgeme özelliğine sahiptir. Diyetle yeterli miktarda bulunmasına rağmen; fizyolojik sistemlerde mitokondride bulunan lipoik asit sentaz tarafından sentezlenebilmektedir. Vücutta dihidrolipoik asit (DHLA)'e indirgenir. Dihidrolipoik asit antioksidan etkisinin yanında özellikle demir varlığında prooksidan etki gösterebilir (7).

Şehirli ve arkadaşları (8) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada alfa lipoik asitin renal iskemik reperfüzyona bağlı gelişen biyokimyasal belirteçleri ve histopatolojik değişiklikleri iyileştirdiğini göstermişlerdir.

Bu nedenle planladığımız prospektif randomize çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında koroner anjiyografi yapılan diyabetik hastalarda alfa lipoik asitin antioksidan özelliğinin KMN gelişimi engellenmesindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrast Madde Nefropatisi

2.1.1. Tanım

Kontrast maddelere (KM) bağılı gelişen ve böbrek yetersizliğine yol açabilecek diğler tüm sebeplerin dışlandığı akut böbrek yetmezliğı kontrast madde nefropatisi (KMN) olarak tanımlanmaktadır. Kontrast maddelerin uygulanmasından 48 saat sonra serum kreatinin düzeyinde bazal düzeye göre % 25 artış olması veya kontrast madde maruziyetinden 48 saat sonra serum kreatinin değerinde bazal değere göre 0,5 mg/dl (44mikromol/litre) yada daha fazla artış olması KMN olarak kabul edilmektedir (2,9,10).

2.1.2. İnsidans

İnvaziv tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile KMN önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmuştur. Yapılan çalışmalarda hastanede ortaya çıkan nefropatilerin % 11-12'sinin kontrast madde kullanımına bağılı olduğı gösterilmiştir (2,3). Hastaların %60'ında serum kreatininin ilk 24 saatte, %90'ından fazlasında 72.saatte yükseldiğı, 4. veya 5. günde pik yaptığı 7 ile 10. günler arasında normal düzeye geldiğı bilinmektedir (1-3). Kontrast madde nefropatisi en sık kardiyak kateterizasyon gibi anjiyografik işlemlerden sonra ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi gibi tanı yöntemlerini takiben gelişebilir. Kontrast madde nefropati insidansı değişik çalışmalarda farklıdır. Bu farklılık nefropati tanımındaki farklılığa, hasta seçimine, mevcut risk faktörlerine bağılı olabilir. Birçok klinikte hastalar kalp kateterizasyonu işlemlerinden (genellikle diyagnostik koroner anjiyografi) birkaç saat sonra veya hemen ertesi gün taburcu edildiğı için kontrast madde nefropatisinin gerçek insidansı bilinmemektedir.

Kontrast madde nefropatisi gelişmesi için ana predispozan faktör altta yatan bir kronik böbrek hastalığıdır. Diyabetes mellitus (DM), konjestif kalp yetmezliğı, kullanılan kontrast madde miktarı, 72 saat içinde birden fazla kontrast madde uygulanması, ileri yaş, değişik nedenlere bağılı volüm yetersizliğı, nefrotoksik ilaç kullanımı gibi faktörler de diğler risk faktörleri olarak sayılabilir (3,11-15). Son yıllarda noniyonik (düşük osmolaliteli) kontrast madde kullanımı ile KMN gelişme riski bir ölçüde azalmıştır (16). Kontrast madde nefropatisi gelişimini önlemek için değişik farmakolojik stratejiler kullanılmaktadır, ancak hiçbiri henüz yeterli değildir.

Kontrast nefropati gelişimi yönünden risk altında olan diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenleri koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve

periferik arter hastalığı gibi makrovasküler hastalıklardır. Yaşa göre eşleştirilmiş diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında koroner kalp hastalığı diyabetik erkeklerde 2 ile 3 kat, diyabetik kadınlarda ise 5 ile 6 kat daha yaygındır. Diyabetiklerde koroner kalp hastalığı genel popülasyondan daha erken ortaya çıkar ve daha kötü bir prognoza sahiptir. Kardiyak otonomik nöropatiye ikincil sessiz koroner kalp hastalığı da diyabetiklerde sık görülmektedir. Makrovasküler hastalık nedeniyle anjiyografi yapılan hastaların çoğu diyabetiktir ve KMN gelişimi yönünden risk altındadır. Kontrast nefropati gelişme sıklığı perkütan koroner girişim yapılan diyabetik olmayan hastalarda yaklaşık %13 iken, diyabetik hastalarda bu oran yaklaşık %20'dir (5).

2.1.3. Klinik Özellikler

Kontrast madde nefropatisinin spesifik bir tanısal belirleyicisi olmamasına rağmen halen en çok kabul gören, spesifik ve ekonomik tanı yöntemi kontrast madde verildikten 24-48 saat sonra serum kreatinin değerlerinin ölçümüdür. Böbrek yetmezliği oligürik veya nonoligürik olabilir, nonoligürik form daha sıktır. Kontrast madde nefropatisine bağlı ABY sıklıkla klinik olarak belirti vermez. Nadiren diyaliz ihtiyacı gerekli olabilir (17). Pek çok çalışmada kontrast maddenin, N-asetil-Beta-D-glukozaminidaz, gama glutamil transpeptidaz, alkalen fosfataz, 3-nitrotirozin Beta2-mikroglobulin, adenzin deaminaz bağlayıcı protein, albuminüri ve proteinüri gibi çeşitli üriner enzimler ve tübüler ve glomerüler fonksiyonun göstergeleri üzerine etkileri araştırılmıştır (18). Sonuçta bu göstergelerin sınırlı klinik değeri olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu göstergelerin araştırmalarda kullanılmasının, gelecekte, KMN'nin teşhis ve tedavisinde amaçlanan hedeflere ulaşılmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2.1.4. Patofizyoloji

Kontrast madde nefropatisinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Pek çok faktörün karşılıklı etkileşiminin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Kontrast maddelerin renal tübüler hücreler üzerine olan doğrudan toksik etkileri ve renal medullar hipoksi KMN oluşumunda suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalardır. Diğer mekanizmalar arasında intratübüler tıkanma, mikrosirkülatuar değişiklikler, değişmiş glomerüler permeabilite seçiciliği, kontrast maddelere karşı hipersensitivite gibi immünolojik mekanizmalar bulunur (19-21). Patogeneizde ileri sürülen mekanizmalar Tablo 1'de verilmiştir (11,12).

Tablo 1: Kontrast madde nefropatisi patogenetik mekanizmalar

<p>1. Glomerüler mikrodolaşım bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">• pH, elektriksel yük, osmolalite, kemotoksisite• Eritrosit değişiklikleri• Pseudoaglutinasyon (kontrast madde ve para-/kriyoglobulinemia) <p>2. Böbrek hemodinamisinde “bifazik” değişiklikler</p> <ul style="list-style-type: none">• Başlangıç vasodilatasyonu takiben vasokonstriksiyon• Glomerüler filtrasyon hızında azalma• Renin-anjiyotensin II sisteminin intrarenal aktivasyonu <p>3. Medüller perfüzyonda değişiklikler</p> <p>4. Direkt tübülotoksik etkileri</p> <ul style="list-style-type: none">• İntrasitoplasmik vakuolizasyon• İntraselüler Ca⁺⁺ akümülyasyonu• Proksimal tübülde Na reabsorpsiyonunun azalması → distalde artmış sodyum → intrarenal Renin-anjiyotensin II salınımı → glomerüler filtrasyon hızında azalma• Serbest oksijen radikallerinde artış• Na, K –ATPaz supresyonu• Kontrast maddenin Bence Jones veya Tamm-Horsfall mikroproteini ile agregasyonu
--

1) Kontrast maddenin nefronlar üzerine direkt toksisitesi: Kontrast maddenin iyonik yüküne ve osmolalitesine bağlıdır (22). Renal dokunun yüksek osmolar yüke maruz kalması ‘osmotik nefrozis’ adında karakteristik histopatolojik değişikliklere neden olur. Kontrast maddelerin tübülüsle doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediyatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır (23). Kontrast maddenin renal epitel üzerine olan direkt tübül toksisite bulguları; proksimal epitel hücre vakuolizasyonu, interstisyel inflamasyon, hücresel nekroz, enzimüri (alanin aminopeptidaz, gama-glutamil transferaz) ve sodyum transportunun inhibisyonudur. En sık gözlenen histopatolojik özellik proksimal tübüllerdeki ciddi fokal veya diffüz vakuolizasyon veya belirgin tübül nekrozdur. Kontrast madde maruziyeti sonrası 10 gün içinde renal biopsinin yapıldığı 211 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 47 hastada osmotik nefrozis, 29 hastada tübül atrofi ve/veya nekroz saptanmış, ancak serum kreatinin düzeyindeki değişim ile osmotik nefrozisin ciddiyeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (18).

Tablo 2: Kontrast madde toksisitesinden sorumlu mekanizmalar

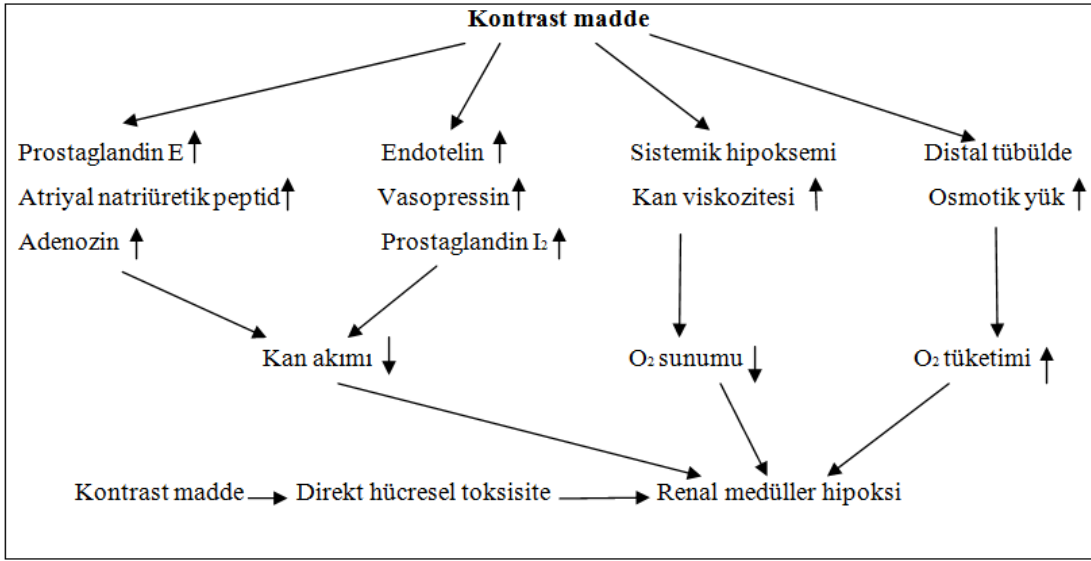
<ul style="list-style-type: none">• Ozmotik hücre dehidratasyonu• Kan-beyin bariyerinin aşılması• Endotel hücrelerinden vazoaaktif maddelerin salınımı• Kompleman sistem aktivasyonu• Anyonlar tarafından Gibbs-Donnan dengesinin değiştirilmesi• Plazma iyonik Ca^{++} ve Mg^{+} düzeylerinde azalma• Kolinesteraz inhibisyonu• Enzim sistemleri inhibisyonu• Histamin salınımının uyarılması• Prostaglandin salınımının uyarılması• Vasovagal yanıt• Trombosit aktivasyonu• Hücre içi haberci sistemi değişimi• Pıhtılaşma faktörleri inhibisyonu• Lipid çözünürlüğü ve membran değişimleri• Kontrast maddelere immün sistem yanıtı (antikor oluşumu)
--

2) Böbreklere olan mikroateroemboliler: Perkütan koroner girişim sırasında kateter aortadan geçerken yaklaşık %50 oranında kolesterol embolisi olur (24). Bu embolilerin çoğu klinik olarak sessiz embolilerdir, yaklaşık %1 oranında yüksek riskli hastalarda akut böbrek yetmezliği, mezenter iskemisi, ekstremitelerde mikrodolaşım bozukluğu ve embolik inmeye neden olabilir (25).

3) Kontrast maddenin ve mikroateroembolin indüklediği vasokonstriksiyon: İntrarenal vasokonstriksiyon perkütan koroner girişim sonrasında, hipoksik-iskemik hasarlanmaya neden olan kontrast maddeye ve kolesterol embolisine karşı oluşan patolojik vasküler cevaptır. Gelişen hipoksi nörohormonal sistem aktivasyonunu tetikler ve sonuç olarak böbrek kan akımı azalır. Vasküler hastalık, endotelial disfonksiyon ve böbrekte nefron ünitelerinde azalma olması durumunda kontrast maddenin böbrek damarlarından geçiş süresi uzar ve böbrek damarlarında vasokonstriksiyon meydana gelir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda kontrast madde maruziyeti sonrası bifazik bir hemodinamik cevabın ortaya çıktığı gösterilmiştir. Morris ve arkadaşları (26) konuyla ilgili yaptıkları ilk çalışmalarında kontrast maddenin intraarteryel uygulaması sonrasında ilk olarak vazodilatasyonun ortaya çıktığını ve bunu renal kan akımında uzamış azalmanın takip

ettiğini gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde Bakris ve arkadaşları (27) yine hayvan deneyinde iyonik yüksek osmolar kontrast maddenin intraarteryel infüzyonunun başlangıçta kan akımında artmaya sebep olduğunu ve bunun renal vasküler yapıda ciddi uzamış (3 saat) vazokonstriksiyon ile sonlandığını göstermişlerdir. Kontrast madde injeksiyonunu takiben böbrek kan akımında geçici artış sonrasında uzamış azalma olmaktadır. Güçlü bir endojen renal vasokonstriktör olan endotelin, kontrast nefropatinin patogenezinde çok önemli rol oynar. Kontrast madde verilmesi ile (daha çok yüksek osmolaliteli kontrast madde) plazma ve idrar endotelin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (19,28-31). Spesifik endotelin reseptör antagonistleri ile kontrast nefropati insidansının azaldığını gösteren çalışmalar vardır (19,28,29). Klause ve arkadaşları (31) kontrast madde infüzyonunu takiben endotelin düzeyinin 5 dakika içinde arttığını ve 30 dakika sonra normal sınırlara indiğini göstermişlerdir. Endotelin, güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyona neden olur. Bu da renal meduller iskemik hasara katkıda bulunur. Hayvan deneylerinde endotelin reseptör antagonistlerinin kontrast maddeye bağlı renal vazokonstriksiyonu azalttığı gösterilmiştir (32). Adenozinin vazoaktif etkileri vasküler yataktaki adenozin A₁ ve A₂ reseptörlerinin oranına bağlıdır. Kalpteki etkilerinin tersine adenozinin böbreğe lokal olarak uygulanımı vazokonstriksiyonla sonuçlanır (33). Kontrast madde nefropatisinin veya bir şekilde böbrek hasarının başlamasıyla azalan adenozin trifosfatın adenozin birikimine neden olduğu düşünülmekte ve böylece uzamış vazokonstriksiyon ortaya çıkmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalarda adenozin reseptör antagonisti olan teofilinin kontrast maddeye bağlı gelişen GFH ve böbrek kan akımındaki azalmanın derecesini hafiflettiği öne sürülmüştür (18). Sonuç olarak böbrek tübülüslerinde vasküler yataktan peritübüler boşluğa kontrast madde ekstravazasyonu olur ve hücrel hasar meydana gelir. Bu nedenle KMN'de önceden var olan böbrek yetmezliği önemli bir belirleyici faktördür (30,34,35). Kontrast madde nefropatisine kıyasla ateroembolik hastalıkta böbrek fonksiyonlarındaki bozulma geç başlar, böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk daha uzun süre devam eder ve böbrek fonksiyonlarının tamamen düzelme olasılığı daha düşüktür (36,37).

Kontrast maddenin indüklediği vasokonstriksiyonda birçok vasoaktif madde rol almaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Kontrast madde nefropatisi patogenezinde mediatörlerin rolü.

Kortiko-medüller kan akımında bölgesel azalma: Yapılan çalışmalar böbrek kan akımındaki değişikliklerinin böbreğin farklı bölümlerinde farklı olduğunu ortaya koymuştur. Liss ve arkadaşları (38), iohexol infüzyonunun renal korteksteki kan akımını %20'ye kadar artırırken aynı anda dış medulladaki kan akımını %40'a kadar azalttığını krom 51 işaretli eritrositleri kullanarak göstermiştir. Sonuçta renal kan akımı medulladan kortekse yönelmekte ve bu etki ile (çalma fenomeni) 'seçici renal medüller iskemi' gelişmektedir. Sağlıklı sıçanlara kontrast madde enjekte etmişler ve medulladaki kan akımındaki azalmanın oksijen tüketimindeki %60'lık azalma ile beraber olduğunu göstermişlerdir (38). Bu dış medüller kan akımındaki seçici azalma ve ortaya çıkan hipoksi KMN'sindeki histopatolojik bulgulara katkıda bulunuyor olabilir. Dış medulladaki oksijen düzeyi medüller kan akımına ve metabolik ihtiyaca göre değiştiği için kontrast maddenin medüller oksijenasyon ve bunun sonucu ortaya çıkan nefrotoksisite üzerine olan etkileri kişiler arasında büyük farklılıklar gösterecektir. Diyabetes mellitusta kontrast maddelerin medüller kan akımı üzerine olan etkileri çok daha belirgin olmaktadır. Örneğin, Palm ve arkadaşları (39), streptozosin ile diyabetes mellitus oluşturulan sıçanlarda kontrast madde enjeksiyonu ile medüller kan akımında azalma olduğunu ancak normal hayvanlarda bu azalmanın olmadığını bulmuşlardır.

4) Bozulmuş nitrik oksit, prostoglandin üretimi ve bozulmuş vazodilatasyon:

Normal koşullarda vazodilatör ve vazokonstrüktör güçler denge halindedir. Nitrik oksit (NO) L-arginine'den NO sentetaz enzimi tarafından sentezlenen güçlü bir vazodilatördür. Nitrik oksit ve vazodilatör prostoglandin üretimi azaldığında bu denge

vazokonstrüksiyon lehine bozulabilir. Vazokonstrüktif güçlerin hâkimiyeti böbrekleri hipoksik hasara duyarlı hale getirir. Örneğin, nitrik oksit sentez inhibitörü olan L-Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME), vazodilatasyon yanıtının oluşmasını engelleyerek renal vazokonstrüksiyona ve hipoksik hasara neden olabilir (18). Ribeiro ve arkadaşları (40) farklı kontrast maddelerin NO üretimi üzerindeki etkilerini in vitro olarak araştırmışlar ve NO üretimindeki azalmanın solüsyonun osmolaritesi ile orantılı olduğunu bulmuşlardır. Iodixanol (290 mOsm) NO üretimini etkilemeyen tek ajan olarak bulunmuştur. Bu gözlemler renal damarlardaki direkt vazokonstriksiyonun yanı sıra, iyotlu kontrast maddelerin vazodilatasyon ve otoregülasyondaki önemli bir yolu bloke ettiğini düşündürmektedir. Vasodilatatör etkili prostaglandinler kontrast madde ile oluşan vasokonstriksiyonu önleyebilir. Hayvan modellerinde kontrast nefropatiyi indüklemek için indometazin ile ön tedavi yapılması gerekmektedir. Kontrast maddeler üriner prostaglandin atılımını artırırken, böbrek prostasiklin sekresyonunu azaltır. Yapılan çalışmalarda, vazodilatör etkileri olan prostaglandinlerin sentezini inhibe eden nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların KMN riskini arttırdığı gösterilmiştir (18).

5) Reaktif oksijen radikalleri ve apoptoz: Ciddi vazokonstriksiyon ve otoregülatör kapasitenin kaybı reaktif oksijen radikallerinin salınımı yoluyla renal hasara katkıda bulunur (20,30). O₂ miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Bakris ve arkadaşları (27) köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada kontrast maddenin intrarenal verilmesi ile renal vende malondialdehit (MDA-lipid peroksidasyonunun aktivite göstergesi) düzeylerinin arttığı, renal kan akımı ve renal filtrasyon hızında anlamlı düşme olduğunu göstermişlerdir. Kontrast madde ile birlikte süperoksit dismutaz (SOD) ve allopurinol verilmesi glomerül filtrasyon hızında ve MDA düzeylerindeki değişiklikleri önlerken, renal kan akımındaki azalma engellenememiştir. Çalışmada kontrast maddenin intrarenal uygulanması sonucunda serbest oksijen radikallerinin böbreğe vermiş olduğu zarar sonrasında idrarda görülen Tamm-Horsfall proteininde (THP) artış olduğu gösterilmiş ve araştırmacılar Tamm-Horsfall proteinini kontrast maddelerin yol açtığı nefropatinin bir belirtisi olarak kabul etmişlerdir (27). THP Henle kulpunun çıkan kolunda ve distal tübülüsün başlangıcında lokalizedir. Kalsiyum ve adenozin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık eder. Organ hasarı, doku hipoksisinin ortaya çıkardığı reaktif oksijen radikalleri hastanın antioksidan kapasitesini aştığı zaman meydana gelmektedir. Oksidan hasara karşı koyabilme yeteneği yaşla azalır ve bunun yaşlı hastalarda KMN gelişiminin sık görülmesine katkıda bulunduğu

düşünülmektedir. Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (18,23). Hücre hasarı sonucu oluşan KMN gelişiminde apoptoz artışı olduğunu düşündüren kanıtlar vardır. Katholi ve arkadaşları (41) yaptıkları bir çalışmada kontrast madde toksisitesine bağlı apoptoz bulgularını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada yüksek osmolar iyonik kontrast madde diazoksitin böbrek epitelyal DNA fragmantasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu etkiyi mannitol ve sodyum klorür gibi diğer yüksek osmolar maddelerin de yaptığı gösterilmiştir. Yüksek osmolar noniyonik ajan iopamidolun DNA bozukluğuna neden olduğu gösterilememiştir. N₁₀ asetil sistein ve taurine gibi antioksidan ajanların hipertonsiteye bağlı böbrek epitelyal hücre apoptozunu azaltabileceği öne sürülmektedir (18). Yoshioka ve arkadaşları (42), dehidratasyonun böbrekleri kontrast maddeye daha duyarlı hale getirdiğini, dehidrate bırakılan sıçanlarda yapılan çalışmada kontrast madde verilmesi ile renal kortikal antioksidan enzimlerde (katalaz, süperoksit dismutaz) azalma olurken, ekzojen antioksidan (katalaz) enzim verilmesinin renal hasarı önlediğini göstermişlerdir.

Kontrast madde uygulamasına bağlı serbest oksijen radikali (SOR) oluşumunu açıklayan pek çok mekanizma vardır. Bunlardan önemli olanları (27,43):

a) İyonik kontrast maddeler hiperosmotik özelliklerine bağlı olarak glomerüler bazal membran ve mezangiuma lökosit migrasyonu ve SOR üretimine neden olarak doku hasarı oluşturur. Son çalışmalarda SOR'lerinin ratlarda izole glomerül ve mezangiumda kontraksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu glomerül filtrasyon katsayısını azaltarak glomerül filtrasyon hızında azalmaya neden olabilir.

b) Kontrast maddelerin benzoik asit halkası direkt olarak SOR'i oluşumuna neden olmaktadır.

6) Kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu: Yapılan hayvan çalışmalarında kontrast maddenin böbrek papillasında kapiller kan akımında azalma, eritrosit agregasyonunda artış ve oksijen parsiyel basıncında azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda yüksek osmolar kontrast maddelerin hipertonic etkisi ile eritrosit membran deformitesini ve hacmini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkileri sayesinde medullar konjesyon meydana gelir. Sonuçta medullar kan akımı azalır ve medullar hipoksi daha da artar. Kan viskozitesinde artış, böbrek kan akımında azalma ve GFH'da düşme ile sonuçlanmaktadır (38).

7) Artmış distal solit yükü ve medullar hipoksi: Proksimal tübülüs hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak iyotlu kontrast maddeler Henle kulpunun çıkan

kalın kolunda solit yükünü arttırır (18). Bu olay Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tübülüs hücrelerinin reabsorbtif iş yükünü ve bu hücrelerin oksijen gereksinimini artırır. Artmış oksijen gereksinimi tübülüs hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirir.

8) Tübüler obstrüksiyon: Kontrast maddeler iki farklı mekanizma ile tübüler obstrüksiyona neden olur. İlk olarak ürik asit atılımını arttırırlar. Ürik asit presipitatları tübüler obstrüksiyona, dolayısıyla tübüler hasara neden olabilir. İkincisi, renal tübülüslerde obstrüksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu arttırırlar (18).

9) İmmünolojik değişiklikler: Birçok çalışmada KMN'nin immün mekanizmalarla oluşabileceği gösterilmiştir (18). Kontrast madde verilmesinden sonra plazma C3a konsantrasyonunda artışla kompleman sisteminin aktive olabileceği gösterilmiştir. Kompleman sistemin alternatif yolla aktive olması mezengiyumda nötrofil ve makrofajların stimülasyonuna neden olmaktadır. Böbrek parankiminin bu hücrelerle infiltrasyonu serbest oksijen radikallerini arttırmaktadır. Bu vakalarda deri döküntüsü, eozinofili ve bronkospazm da ortaya çıkabilir (44).

10) Kalsiyumun rolü: Hayvan çalışmalarında hücre içinde kalsiyum birikiminin iskemik ve toksik hücre hasarının gelişmesinde en önemli patofizyolojik basamağı oluşturduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Ürik asit kristalleri ve tübüler proteinlerin yanı sıra kalsiyum presipitasyonu ile renal tübüllerin mekanik obstrüksiyonunun da patogeneizde rol alabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca kalsiyumun reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık ettiği de bilinmektedir. Kontrast madde maruziyetinden önce T tipi kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem veya verapamil gibi) veya bir kalsiyum şelatörü olan etilen glikol tetra asetik asit ile tedavi edilenlerde renal vasküler yataktaki vazokonstriksiyonun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (18).

2.1.5. Risk Faktörleri (Tablo 3)

Kontrast madde nefropatisi gelişen hastaların yönetimi ve önleyici önlemlerin alınabilmesi için bu komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastaların doğru bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi KMN gelişme riski kullanılan tanımlamaya ve hasta grubunun özelliklerine göre değişmektedir.

Tablo 3: Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörleri.

<p>1. Hasta ile ilişkili risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Daha önceden var olan böbrek yetersizliği• Spesifik hastalıklar (DM, multiple miyelom, sınıf III ve IV konjestif kalp yetersizliği)• Dehidratasyon, volüm azalması• Hiperürisemi, hiperürikozüri• İleri yaş (>60 yaş) <p>2. İlaçla ilgili faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">• Nefrotoksik potansiyel• Doz• Tekrarlanan kullanım <p>3. İlaç etkileşimleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Sinerjik nefrotoksik potansiyeli olan tanısal veya terapötik ajanların birlikte kullanımı (örneğin: radyokontrast ajanlar, aminoglikozidler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), sisleptin...)
--

1) Bozulmuş böbrek fonksiyonu: Kontrast madde nefropatisi gelişimi için en önemli risk faktörü daha önceden var olan ve sıklıkla bilinmeyen kronik böbrek hastalığı öyküsüdür (34,35). GFH 60 ml/dk'nın altında olanlarda KMN gelişme riski artmıştır ve bu hasta grubuna özellikle dikkat edilmesi gerekir. Farklı çalışmalarda KBH olan hastalarda kontrast madde nefropatisi insidansının normal renal fonksiyonlulara oranla artmış olduğu ve nefropati insidansının KBH derecesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (14,36,45). Önceden var olan kronik böbrek hastalığı KMN gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu halde, araştırmacılar endikasyonu olan hastalarda bu endişeden dolayı kontrast madde gerektiren işlemlerden kaçınılmasının doğru olmadığını belirtmektedirler. Bir çalışmada standart kriterlere göre koroner anjiyografi endikasyonu olduğu halde yaşlı ve böbrek yetmezliği olan hastalarda klinisyenlerin işlemde kaçındığını göstermiştir (46).

2) Yaş: Pek çok çalışmada ileri yaşın KMN gelişmesi için risk faktörü olduğu bulunmuş ve bunun ileri yaşlarda bozulmuş renal fonksiyondan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (14,47,48). Yaşlı hastalarda endotel fonksiyonu bozulmuştur ve vasküler tamir kapasitesi azalmıştır (49). Organ hasarı, doku hipoksisinin ortaya çıkardığı reaktif oksijen radikalleri hastanın antioksidan kapasitesini aştığı zaman meydana gelmektedir. Oksidan

hasara karşı koyabilme yeteneği yaşla azalır. Bu hasta grubunda artmış KMN riskinin ve azalmış iyileşme oranının nedeni bu faktörler olabilir.

3) Diyabetes mellitus (DM): Diyabetes mellitus, insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde mutlak veya göreceli yetersizlik sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklar, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arterioskleroz ile karakterize bir sendromdur (50). Tüm toplumlarda önem taşıyan bir hastalık olup, prevalansı ve insidansı yüksek bir hastalık olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından epidemik hastalık olarak kabul edilmiştir. DM yaşam kalitesini düşüren, yaşam süresini kısaltan, birey ve toplum için büyük ekonomik yük getiren bir hastalıktır. En verimli yaş grubunu etkilemekte olup, erken morbidite ve mortalite nedenidir. Dünyada diyabetiklerin %90'ını tip 2 DM hastaları oluşturmakta ve sinsi seyretmesi nedeniyle gerçek prevalansın saptanması kolay olmamaktadır. Çeşitli ülkelerde, farklı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplar arasında DM prevalansı farklıdır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2006 yılı verilerine göre tüm dünyada 246 milyon diyabet hastası vardır. Bu sayının 2025 yılında 380 milyon civarında olması beklenmektedir (51). Türkiyede DM prevalansı, Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TÜRDEP 2) Çalışması genel sonuçlarına göre yaklaşık %13,7'dir (52). Diyabetes mellitusun tanı kriterleri tablo 4'de verilmiştir (53).

İnsülin tedavisinin kullanıma yaygın olarak girmesinden sonra DM'un akut komplikasyonları önemli ölçüde azalmıştır. Ancak DM'un uzun dönem komplikasyonları halen önem taşımaktadır. Bu komplikasyonlar hastayı daha zor koşulları olan bir yaşama götürürken, bir yandan da hastaya ekonomik olarak büyük bir yük oluşturmaktadır. Diyabetes mellitus, görme problemleri, böbrek ve ekstremiteler ile ilgili sorunlara ek olarak diyabetik vasküler hastalıklar (iskemik kalp hastalığı, infarktüs, periferik damar hastalığı) içinde bir risk faktörüdür. Bu nedenle diyabetik hastalarda kontrastlı anjiyografik incelemeler sık yapılmaktadır. Pek çok çalışmada DM çok değişkenli analizlerde KMN için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (14,47,49,54,55). Kronik böbrek hastalığı olan diyabetik hastalarda, böbrek hastalığı olmayan diyabetik hastalara göre komplikasyon görülme oranı 4 kat fazladır (36). Diyabetik hastalarda vasküler hastalıkların sıklığında artış, bu artmış riskin nedeni olabilir. Diyabetik hastalarda birlikte nefropati bulunması durumunda KMN insidansı artış göstermektedir (28,56,57). Diyabetes mellitusun süresi ve diyabete bağlı komplikasyonların miktarı da KMN riskini arttıran faktörlerdir (55). Diyabetes mellitus ve KBH olan hastalarda kontrast nefropati gelişme riski azotemi

derecesine bağı olup, hafif ve orta derecede azotemisi olanlarda % 40 iken, ağır azotemisi olanlarda % 50 ve % 90 arasında değişmektedir (34-36,45).

Lautin ve arkadaşları (54) femoral arteriografi uygulanan 394 olguyu içeren bir çalışmada tip 1 diyabetin, azotemisi olmayanlarda bile kontrast nefropati için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Tablo 4: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.

1. Diyabet semptomlarına (poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve bulanık görme gibi klasik semptomlar) ek olarak herhangi bir zamanda ölçülen (rastgele) plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'den büyük ya da eşit olması (11,1 mmol/L) Veya
2. Açlık (10-12 saat) plazma glukoz konsantrasyonunun 126 mg/dl (7,0 mmol/L) veya üzerinde olması Veya
3. Oral glukoz tolerans testinde (75 gram glukoz ile 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl (11,1 mmol/L)) veya üzerinde olması.

a) Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati özellikle batı ülkelerinde son dönem böbrek yetmezliğinin esas nedenidir. Diyabetik nefropatinin insidansı Tip 1 DM ve Tip 2 DM'ta birbirine yakındır. Toplumsal verilere dayanan çalışmalara göre Tip 2 DM'ta nefropati prevalansı % 5-10'dur. Bunun nedeni bu hastaların uzun bir subklinik hiperglisemi yaşamış olmalarıdır. Benzer çalışmalar diyabetik nefropati insidansının Tip 2 DM hastalarında 20. yıldan sonra %25-60 olduğunu göstermiştir (58).

Yeni son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların % 40'dan fazlası DM'a bağlıdır. Bazı ırklarda diyabetik nefropati insidansı daha fazladır. Beyaz ırk ile kıyaslandığında Meksika kökenli Amerikalılarda 6 kat, Afrika kökenli Amerikalılarda 4 kat daha fazla görülür (59).

Diyabetik bir hastada diyabetik nefropati tanısı 3-6 ay arasında en az 2 idrar tahlilinde günlük 30-300 mg arası olarak tanımlanan mikroalbuminuri, >300 mg albuminuri veya >500 mg proteinüri saptanması ile konur (60).

Diyabetik nefropatinin klinik seyri Tip 1 DM'ta, Tip 2 DM'a göre daha iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Diyabetik nefropati mikroalbuminuri ile başlayıp sürekli proteinuri ve kötüleşen azotemi ile giden kronik böbrek hastalığı durumudur. Bu hastalar uygun şekilde tedavi edilmez ve izlenmezlerse proteinüri sıklıkla nefropatik düzeye ilerler ve böbrek fonksiyonları bozulur. Dikkat edilmesi gereken durum, mikroalbuminurinin tip 2 DM hastalarında tanı anında mevcut olabileceğidir (58).

b) Diyabetik Nefropati Evreleri

Diyabetik nefropati gelişim süreci Mogensen'in tanımladığı beş evreden oluşur (58,61,62).

Evre 1: Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Dönemi

Diyabetes Mellitus tanısının konduğu anda mevcuttur. Bu başlangıç döneminde, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon mevcuttur. GFH %20-40 oranında artabilir (GFH>135ml/dk/1.73m²). Bu dönem egzersiz esnasında belirgin üriner albumin ekskresyonu (ÜAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik olduğu (%20 oranında büyür) USG tetkiki ile gösterilebilir. Bu dönemde değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya konulmuştur. Diyabetik hastalarda normoglisemi sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere ilerlemeden geriler.

Evre 2: Sessiz Dönem

Bu dönemde klinik bulgu yoktur. Bu dönem 10-15 yıl kadar sürebilir. Başlangıçta glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak bu durum zamanla azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyreder. Ancak egzersiz ile ÜAE devam eder. Yapılan çalışmalar, bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma meydana geldiğini göstermiştir. Birçok hastanın bu evreden 3. evreye geçmediği gösterilmiştir. Bu evrede iyi glisemik kontrol GFH'deki azalmayı yavaşlatır.

Evre 3: Mikroalbuminürik Evre

Devamlı bir mikroalbuminuri vardır. Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı (İAAH) dakikada 20-200 µg veya 24 saatte 30-300 mg'dır. Önceleri aralıklı olan albuminüri daha sonraları devamlı olur. Hastanın mikroalbuminürik olduğunun kanıtlanması için, 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayininin en az ikisinin pozitif olması gerekmektedir.

Mikroalbuminüri kan basıncında hafif, fakat farkedilebilir bir yükselme ile birlikte. Kan basıncında bu değişiklik, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı tayıneri sırasında, kan basıncında nokturnal olarak beklenen düşmenin sıklıkla gözlenmemesi ile birlikte.

Bu devrede glomerüler bazal membran (GBM) ve fraksiyonel mezengial volüm daha da artar. Sonuçta filtrasyon yüzeyinde azalma oluşur. Glomerüler filtrasyon hızı yüksek veya normal olabilir. Daha az sıklıkta düşme gözlenir. Bu devre 1-20 yıl arasında sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (< 0,8 g/kg/gün) ve antihipertansifler (özellikle ADEİ'leri ve ARB'ler) ile İAAH artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süreci geciktirilebilir.

Evre 4: Klinik (Aşikâr) Diyabetik Nefropati Dönemi (Azotemik Devre)

Diyabetik nefropati gelişiminde 3. evreden sonra değişmez bir şekilde 4. evre gelişir. Bu devre aşikâr veya yerleşik nefropati olarak adlandırılır. Histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri (>0,5gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda %15-40 artar, GFH ayda ortalama 1ml/dk azalır. Antihipertansif tedavi ile GFH'ındaki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercihen ADEİ ve ARB'ler kullanılır. Böbreklerde morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlar.

Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Üremik Devre)

Tabloya son dönem böbrek yetmezliği hâkimdir. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem görülmeye başlar. Ağır hipertansiyon, üre, kreatinin yüksekliği vardır. Hipoalbuminemi ve yaygın ödem, nefrotik sendrom ile birlikte bulunabilir. Yaşlı hastalarda kalp yetmezliği ile birlikte, otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (Monckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFH 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde hastalar renal replasman tedavisi (peritoneal diyaliz, hemodiyaliz vb.) programına alınmalıdır.

4) Kardiyovasküler hastalık: Pek çok çalışma ciddi ve yaygın kardiyovasküler hastalığı olanlarda KMN'nin daha sık görüldüğünü göstermiştir. Konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) de artmış riskle ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (14,55,63). Hiponatremi muhtemelen konjestif kalp yetmezliğinin bir göstergesi olduğu için KMN gelişimini öngördüren parametrelerden biri olarak bulunmuştur. Digoksin ve diüretik kullanan hastalarda da risk artışı söz konusudur (47,55).

Yapılan araştırmalarda hipertansiyon bağımsız yüksek risk göstergesi olarak saptanmıştır (55,64).

Yüksek kolesterol düzeyleri ve KMN gelişim riski açısından çelişkili veriler mevcuttur (55,65). Statin kullanımının KMN gelişim riskini azalttığı yapılan birkaç çalışma ile gösterilmiştir (66,67,68).

5) İşlem sırasındaki hemodinamik dengesizlik: Birkaç geniş çalışmada hipotansiyon ve intraaortik balon pompası kullanımı gibi işlem sırasındaki hemodinamik dengesizliklerin KMN ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55,63,64,69). Primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda anterior miyokart enfarktüsü bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (69). Hipotansiyon renal perfüzyonu azalttığı ve ciddi hastalığı olan kişilerde akut böbrek yetmezliğinin bir nedeni olduğu için KMN riskini arttırmaktadır.

Intraaortik balon pompası kullanımının aorttan ateroembolilere neden olarak böbrek yetmezliğini kötüleştirebileceği de unutulmamalıdır (63).

6) Nefrotoksik ilaçlar: Alamartine ve arkadaşları (70) nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda (NSAİİ, diüretikler, amfoterisin B, aminoglikozitler) KMN gelişme eğiliminin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Daha öncede belirttiğimiz gibi diüretiklerin etkisi doğrudan değil beraberlerinde görülen yüksek KKY insidansından kaynaklanıyor olabilir. ADE inhibitörü kullanımının etkileri ile ilgili bilgiler çelişkili sonuçlardan ibarettir. Dangas ve arkadaşları (63) ADE inhibitörü kullanan hastalarda KMN insidansını daha düşük bulmuşlardır. Benzer şekilde bir klinik çalışmada kaptoprilin KMN riskini azalttığı gösterilmiştir (71). Bununla birlikte ADE inhibitörü kullanımının riski arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır (72).

İmmünglobulinler, sisplatin, interlökin 2, metotreksat, siklosporin, takrolimus, vankomisin gibi ilaçların da KMN riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (55,73,74).

7) Kontrast madde: Akut böbrek yetmezliğinin en sık önlenebilir nedeni kontrast maddelerin kullanımınıdır. Teknolojinin gelişmesiyle kontrast maddelerin tıpta kullanımı giderek artmıştır. Kontrast maddeler 4 gruba ayrılmaktadır:

1. İyonik monomer
2. İyonik dimer
3. Noniyonik monomer
4. Noniyonik dimer

Kontrast maddeler biyolojik sıvılarda dağılımına göre ikiye ayrılmaktadır (Tablo 5) (75):

1. Ekstrasellüler sıvı kontrast madde: Damar içi sıvı verildikten sonra hızla ekstrasellüler ve interstisyel sıvıya dağılım gösterir.

2. Dokuya özgü kontrast madde: Kontrast madde damar içi veya ağız yolu ile verildikten sonra ağırlıklı olarak bazı organlarda tutulur.

Tablo 5: Biyolojik sıvılarda dağılımı yönünden kontrast maddelerin sınıflandırılması

Ekstrasellüler sıvı kontrast madde		Dokuya özgü kontrast madde	
Ticari İsim	Jenerik İsim	Ticari isim	Jenerik İsim
Amipaque	Metrizamide	Bilimiro	Iopronik asit
Angiografin	Diatrizoate	Biliscopin	Iotronik asit
Hexabrix	Ioxaglate	Biloptin	Iopodat
Imagopaque	Iopentol	Cholebrine	Ioetamik asit
Isovist	Iotrolan	Endomirabil	Iodoksamik asit
Omnipaque	Iohexol	Telepaque	Iopanoik asit
Omniscan	Gadodiamide		
Optiray	Ioversol		
Prohance	Gadoteridol		
Iopamiron,Niopam	Iopamidol		
Ultravist	Iopromide		
Urografin	Diatrizoate		
Urovison	Diatrizoate		
Urovist	Diatrizoade		

Ekstrasellüler sıvı kontrast maddelerinin sınıflandırılması ve fizikokimyasal özellikleri tablo 6’te verilmiştir (26).

Tablo 6: Ekstrasellüler sıvı kontrast maddelerin sınıflandırılması ve fizikokimyasal özellikleri.

Sınıf	İyot atomu /mol	Solüsyondaki partikül	Molekül ağırlığı (g/mol)	0.3 osm/kg H ₂ O iyot içeriği (mg/ml)	300 mg/ml'deki ozmolalite (osm/kg H ₂ O)
İyonik monomer Diatrizoate Iothalamate Metrizoate Ioxihalamate Iodamide Oglicate	3	2	600-800	70	1.5-1.7
Noniyonik monomer Iopamidol Iohexol Ioversol Iopentol Iopromide Ioxilan	3	1	600-800	15	0.6-0.7
İyonik dimer Ioxaglate	6	2	1.269	150	0.56
Noniyonik dimer Iotrol Iodixanol	6	1	1.550- 1.626	300	0.30

İyotlu kontrast madde ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki ilk olarak yaklaşık 50 yıl önce iodopyracet ile bildirilmiştir (55).

Kontrast maddelerin hepsi hidrofilitik ve düşük lipit çözünürlüğüne sahip olduğundan proteinlere, reseptörlere ve membranlara düşük bağlanma afinitesi gösterir. Bu nedenle kontrast maddeler ekstrasellüler aralıkta dağılırlar. Kontrast maddelerin özellikleri solüt konsantrasyonlarına bağlıdır. Bu özellikler dansite, viskozite ve ozmolalitedir. Osmolarite KMN gelişiminde kontrast maddeye ait en önemli özelliktir (26,41). Ekstrasellüler sıvı kontrast maddelerinin farmakokinetik özellikleri Tablo 7’te verilmiştir (75). Kontrast maddelerin yaygın kullanımı istenmeyen etkilere neden olmaktadır.

Kontrast maddeye bağlı yan etkiler:

1. Anafilaktoid yan etkiler
2. Doza bağlı yan etkiler
3. Organa özgü veya organa özgü olmayan yan etkiler
4. Karma yan etkiler

Kontrast maddelerin Őiddetlerine göre yan etkileri:

1. Hafif (tedavi gerektirmeyen)
2. Orta (hastanede yatış gerektirmeyen)
3. Őiddetli (yaŐamı tehdit eden ve hastanede tedavi gerektiren)

Tablo 7: Ekstrasellüler sıvı kontrast maddelerin farmakokinetik özellikleri

<ul style="list-style-type: none">• Suda znrlk• Plazma proteinlerine çok düşük bağlanma afinitesi (<%5)• Glomerüler filtrasyon ile böbrekten atılım• Atılım yarı ömrü 1,5-2 saat• ok düşük böbrek dıŐı atılım (%2)• Enterohepatik sirkülasyonun olmaması• Böbrek yetmezliğinde uzamış, fakat tam atılım• Diyaliz ile vücuttan elimine edilebilir olmaları• Kan-beyin bariyerinden ve plasentadan önemsiz miktarda geçiş• ok az enteral emilim
--

İyonik Kontrast Maddeler ile Noniyonik Kontrast Maddelerin KarŐılaŐtırılması

İyonik kontrast maddeler ile karŐılaŐtırıldıklarında noniyonik kontrast maddeler daha düşük osmolaliteye, kemotoksisiteye, daha yüksek hidrofilitateye sahiptir ve bu nedenle daha az yan etkiye neden olurlar (36,76-78). Yapılan çalışmalarda iki grup kontrast maddenin yan etkilerinin karŐılaŐtırılması sonucunda noniyonik kontrast maddelerin yol açtığı yan etki insidansının (%3,1) iyonik kontrast maddelerin yol açtığı yan etki insidansından (%12,6) düşük olduğu saptanmıştır (79).

Bütün bunlar noniyonik kontrast maddelerin, iyonik kontrast maddelere oranla daha az nefrotoksik olabileceklerini göstermiştir. Yapılan bir prospektif, çok merkezli çalışmada

elektif koroner anjiyografi uygulamasında noniyonik olan kontrast madde (Iohexol) veya iyonik kontrast madde (Diatrizoate) verilen 1196 hastada kontrast nefropati gelişme insidansı karşılaştırılmıştır (36). Sonuç olarak bu çalışmada azotemisi olmayan hastalarda, diyabetik olup olmamasından bağımsız olarak kontrast nefropati oranı düşük bulunmuştur. Diyabetik olmayan ve azotemisi olan grupta iyonik kontrast madde verilenlerde kontrast nefropati oranı % 7, noniyonik kontrast madde verilenlerde % 4, diyabetik olup azotemisi olan grupta iyonik kontrast madde verilenlerde % 27, noniyonik kontrast madde verilenlerde % 12 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları yapılan metaanalizler ile desteklenmiştir (80,81). Sonuç olarak noniyonik kontrast madde kullanımı ile kontrast nefropati gelişme riski bir ölçüde azalmıştır.

Ribeiro ve arkadaşları (40) farklı kontrast maddelerin NO üretimi üzerindeki etkilerini in vitro olarak araştırmışlar ve NO üretimindeki azalmanın solüsyonun osmolaritesi ile orantılı olduğunu bulmuşlardır. Iodixanol (290 mOsm) NO üretimini etkilemeyen tek ajan olarak bulunmuştur.

Toplam 31 çalışmanın bir metaanalizinde, düşük osmolar kontrast maddenin yüksek osmolar kontrast maddeye göre daha düşük nefropati riskiyle beraber olduğu gösterilmiştir (81). Düşük osmolar kontrast maddelerin kendi aralarında karşılaştırıldıkları pek çok çalışmada aralarında nefropati riski açısından fark bulunmamıştır (55).

Düşük osmolar ve isoosmolar iki kontrast maddenin karşılaştırıldığı bir çalışmada isoosmolar iodixanol düşük osmolar iohexola göre anlamlı olarak daha az kontrast nefropatisine neden olmuştur (16).

Kontrast madde volümü: Literatürde kontrast madde volümünün KMN için bağımsız bir risk faktörü olduğu pek çok çalışmada çok değişkenli analizlerde gösterilmiştir (14,36,47). Ancak KMN'nin görülmeyeceği bir eşik kontrast volümü değeri olmadığı ve 30 ml gibi çok küçük volümlerde bile yüksek riskli hastalarda nefropati gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Kullanılan kontrast volümünün düzeltilmiş kontrast volümüne oranı 1'in üzerinde ise KMN riski yüksektir. Düzeltilmiş kontrast volümü formülü Şekil 2'de verilmiştir (55). Bir çalışmada daha fazla kontrast kullanılan hastalarda diyaliz gerektiren KMN riskinin 6,2 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (55).

$$\text{Düzeltilmiş kontrast volümü} = \frac{5 \text{ ml} \times \text{vücut ağırlığı}}{\text{Bazal serum kreatinini}}$$

Şekil 2: Düzeltilmiş kontrast volümü

Cigarroa ve arkadaşları (82) düzeltilmiş kontrast volümü formülünün belirlediği miktar aşıldığında kontrast nefropati insidansının belirgin oranda arttığını göstermiştir. Bu çalışmada kontrast madde miktarı aşılmayan azotemisi olan hastalarda kontrast nefropati insidansı % 2 (86 hasta), iken bu değer aşılarda grupta % 21 (29 hasta) olarak gözlenmiştir.

Manske ve arkadaşları (83) tip 1 diyabeti ve ağır azotemisi (ortalama serum kreatinin düzeyi 5,9 mg/dl) olanlarda 30 ml'den az kontrast madde kullanılan grupta kontrast nefropati insidansı % 26 iken, 30 ml'nin üzerinde kontrast madde kullanılan grupta kontrast nefropati insidansının % 79'a ulaştığını göstermiştir.

İşleme özgü olsa da intraarteriyel kontrast kullanılan çalışmalarda intravenöz yola göre nefropati riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (55).

Tekrarlayan kontrast madde uygulamanın KMN riskini arttırdığı gösterilmiştir (55). Mümkünse ikinci kontrastın 2 haftadan önce uygulanmaması önerilir. GFH < 60 ml/dk olan hastalarda özellikle beraberinde DM de varsa noniyonik isoosmolar maddeler tercih edilmelidir.

8) Diğer nedenler:

a) Anemi: Düşük hematokrit değerinin KMN için risk oluşturduğu gösterilmiştir (55). Anemi medüller hipoksiye neden olarak riski artırıyor olabilir.

b) İmmünoğlobülinopatiler: İlk vaka yayınlarında multiple myelom hastalarında KMN riskinin arttığı belirtilse de daha sonra yapılan bir retrospektif çalışma da bu grup hastalarda riskin artmadığı bulunmuştur (55,84). Waldenström makroglobülinemili ve poliklonal hipergamaglobülinemili hastalarda vaka düzeyinde kontrast sonrası akut böbrek yetmezliğinin geliştiğini bildiren yayınlar vardır (55,85).

c) Siroz: İlk yapılan çalışmada farklı bulunsada sonraki çalışmalarda siroz KMN için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (55,86).

d) Irk: Irk KMN için bir risk faktörü değildir.

Risk faktörlerinin etkisi aditif ve risk faktörlerinin sayısı arttıkça nefropati riski belirgin olarak artar. Bunun için geliştirilmiş çeşitli risk tahmin modelleri vardır. Bunlardan biri Mehran ve arkadaşlarının ortaya koyduğu risk skorlama yöntemidir (15).

Akut böbrek yetmezliği gelişiminde, kontrast madde kullanımı yanında, özellikle önemli risk faktörü olmayan hastalarda ve özellikle de PKG sonrasında, hemodinamik bozukluk, ateroemboli, ilaç toksisitesi, aort diseksiyonu, postrenal obstrüksiyona neden olan durumlar (prostatizm, antikolinergik ilaç kullanımı) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Aterosklerotik plaktan ayrılan ateroembolik parçacığın küçük bir arteri tıkaması ateroembolik hastalığa neden olur. Kontrast madde nefropatisi ile karşılaştırıldığında ateroembolik hastalıkta böbrek fonksiyonlarındaki bozulma geç başlar, böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk daha uzun süre devam eder ve böbrek fonksiyonlarının tamamen düzelmeye olasılığı daha düşüktür (2,36,37).

Risk faktörleri	Skor
Hipotansiyon	5
İABP	5
KKY	5
Yaş >75	4
DM	3
Anemi	3
Ortalama kontrast miktarı	Her 100 cc için 1
Serum Kr >1,5 mg/dl	4
GFH < 60 ml/dk/1,73 m ²	2=40-60
	4=20-40
	6= < 20

Risk skoru	KMN riski	Diyaliz riski
< 5	% 7,5	% 0,04
6-10	% 14	% 0,12
10-16	% 26,1	%1,09
≥ 16	% 57,3	% 12,6

Şekil 3: Mehran Risk Skorlama Yöntemi (15)

İABP: İntraaortik Balon Pompası, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, DM: Diyabetes Mellitus, Kr: Kreatinin, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

2.1.6. Kontrast Madde Nefropatisi Riskini Azaltma Yöntemleri

Kontrast madde nefropatisi çoğunlukla bir iki hafta içinde düzelebilir, ancak komplikasyon riskini arttırdığı ve hastanede yatış süresini uzattığı için önem arz etmektedir. Bunun için KMN risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve geliştiği takdirde etkin tedavisinin planlanması önemlidir. Kontrast madde nefropatisi açısından risk altında olan bireylerde işlemten sonra 24 ile 96 saat arası dönemde serum kreatinin düzeylerinin ölçümü nonoligürik böbrek yetmezliğinin tanınması açısından önemlidir. Kontrast madde nefropatisinin günümüzde özel bir tedavisi yoktur. Öncelikle yapılması

gereken yüksek riskli hastaların tespit edilmesi ve koruyucu tedavinin planlanmasıdır. Birçok çalışmada KMN'nin önlenmesinde koruyucu tedavi stratejileri araştırılmıştır.

1) Volüm genişletme ve hidrasyon: Volüm genişletme KMN riskini azalttığı kesin olarak gösterilmiş bir yöntemdir. Kontrast madde nefropatisinin ilk vaka bildirimlerinde vakalar dehidrate idiler (12). Dehidrate olmalarının nedeni, bu vakaların genellikle sıvı kısıtlamayla idrardaki kontrast madde konsantrasyonunun artırılmasının gerektiği intravenöz ürografi uygulanan hastalar olmasıydı. İlk kontrolsüz çalışmalarda hidrasyonun nefropati riskini azalttığından gösterilmesinden sonra kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur (12,87). Volüm genişletmenin hangi mekanizma ile yararlı etkisi olduğu açık olmamakla birlikte şu mekanizmaların katkısı olabileceği düşünülmektedir:

a) %0.45 salinin i.v. infüzyonu serbest su atılımını artırarak tübül lümenindeki kontrast maddenin dilüsyonunu artırır. Bu profilaksi şekli kontrast maddenin tübül hücrelerindeki presipitasyonunu önleyerek nekrotik epitelyum hücrelerinin lümeni tıkamasını önler.

b) Normal salinin %0.45 salin infüzyonuna üstünlüğü gösterilmiştir (88). Distal nefrondaki Na miktarının artırılması renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu azaltarak renal kan akımını artırıyor olabilir.

c) İntravenöz volüm genişletme nitrik oksitin renal üretimindeki düşmeyi azaltır. Hayvan çalışmalarında, noniyonize yüksek osmolar maddelerin NO üretimini azaltarak renal vasküler yapının otoregülatör kapasitesini azalttıkları gösterilmiştir. En uygun i.v. sıvının hangisi olduğuna dair çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler vardır. Mueller ve arkadaşları (88) %0.9 salin infüzyonunun %0.45 salin infüzyonuna üstün olduğunu göstermiştir. Sodyum bikarbonatın %0.9 salin infüzyonu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, sodyum bikarbonat KMN'ni önlemede anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur (89). Sodyum bikarbonatın idrarı alkalileştirerek serbest oksijen radikallerini azaltacağı ve böylece nefrotoksisite riskini azaltacağı düşünülerek bu ajan profilaksi çalışmalarında kullanılmıştır.

Bugün için en uygun i.v. sıvının izotonik salin olduğu kabul edilmektedir. Sodyum bikarbonatın profilakside önerilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İntravenöz sıvının miktarı ve süresinin araştırıldığı çalışmalara göre KMN riskini azaltmak için önerilen protokol 1-1,5 ml/kg/saat i.v. sıvının işlemden 12 saat önce başlanması ve işlemden sonra 6-24 saat sonra devam edilmesidir. Ancak ayaktan gelen hastalarda bu protokol pratik olmamaktadır. Bu hastalarda işlemden 3 saat önce infüzyonun başlanması ve 12 saat devam edilmesi önerilir (12). Oral hidrasyonun faydalı

olduğu gösterilmiş olmasına rağmen i.v. hidrasyon kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (90). Sol ventrikül sistolik fonksiyonu azalmış olan hastalarda fazla volüm yükü akciğer ödemeine neden olabileceği için daha az miktarda ve gerekirse yakın hemodinamik monitorizasyonla infüzyonun ayarlanması önerilir (12).

2) Hemodiyaliz: Diyaliz kontrast maddeyi uzaklaştırmada etkindir (12,91). Ancak profilaktik hemodiyalizin kontrast madde ile eş zamanlı uygulanmasının dahi nefropati riskini azaltmadığı gösterilmiştir (92). Ancak kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kontrast madde kullanılacaksa, bu hastalarda takipte diyaliz gerekebileceği düşünülerek önlemlerin alınması önerilir.

3) Hemofiltrasyon: Perkütan koroner girişim uygulanan ciddi böbrek hastalığı olan 114 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada işlemden 4-8 saat önce başlanan ve 18-24 saat devam eden hemofiltrasyonun normal salin infüzyonuna üstün olduğu bulunmuştur. Ancak hemofiltrasyonun profilakside önerilebilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu işlemin yüksek maliyetli olduğu ve yoğun bakım takibi gerektirdiği de akılda tutulmalıdır (93).

Kontrast madde nefropatisini önlemek için profilakside çeşitli farmakolojik ajanlarla çalışmalar yapılmıştır. Pek çok çalışmada kullanılan ajanla olumsuz veya çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Günümüzde KMN riski taşıyan hastalarda klinikte faydası kesin, tutarlı olarak kanıtlanmış bir ajan yoktur. Çalışmaların çoğu koroner anjiyografi ve/veya perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda, intraarteriyel kontrast madde ile yapılmıştır. İntravenöz kontrast maddenin kullanıldığı çok az çalışma vardır. Kontrast madde nefropatisini önlemek için çalışılan ajanlar bu komplikasyonun anlaşılabilen patofizyolojisi göz önüne alınarak kullanılmıştır. Kontrast madde nefropatisi profilaksisinde 3 grup ilaç çalışılmıştır: a) vazodilatörler, b) intrarenal mediatörlerin antagonistleri, c) sitoprotektif ajanlar.

4) Teofilin/aminofilin: Adenozin bir intrarenal vazokonstriktör ve tübüloglomerüler feedback mekanizmasında bir aracı olduğu için adenozin reseptör antagonistlerinin KMN'ni önlemek için kullanılması mantıklıdır. Yedi çalışmanın bir metaanalizinde teofilin ve/veya aminofilinin bu komplikasyonu önlemede etkin olduğu bulunmuştur (94). Fakat etkin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (95,96). Ancak bu iddianın tam olarak kanıtlanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu ajanların faydalı etkileri dar terapötik indeksleri ve ciddi yan etkilerine karşı tartılmalıdır.

5) Statinler: Endotelial fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri olduğu, nitrik oksit üretimini devam ettirdikleri ve oksidatif stresi azalttıkları için statinlerin KMN riskini azaltabilecekleri düşünülmüştür. Renal bozukluğu olan (bazal serum kreatininin $\geq 1,5$

mg/dl), koroner anjiyografi uygulanan 1002 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada işlem öncesi statin başlanan hastalarda KMN gelişim riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur (97). Literatürde 29409 hastanın kayıtlarından elde edilen sonuçlar da bu bulguyu desteklemiştir (12). Bununla birlikte statinlerin KMN gelişimini önlemede anlamlı etkilerinin olmadığı gösterildiği çalışmalarda vardır (98).

6) Askorbik asit: İyi tolere edilebilen antioksidan aktivitesi olan bir ajan olduğu için riski azaltmak amacıyla denenmiştir. Diğer pek çok ajanla olduğu gibi riski azalttığını gösteren çalışmaların (99) yanı sıra etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (100).

7) Prostaglandin E₁ (PGE₁): Kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde PGE₁'in rolü hakkında az miktarda veri vardır. Gurkowski ve arkadaşları (101) 200 µg dozunda günde 4 kez olacak şekilde işlemden 3 gün önce başlanan ve işlemden sonra iki gün devam edilen misoprostolün plaseboya göre KMN gelişim riskini azalttığını göstermişlerdir.

8) N-asetil sistein (NAC): NAC KMN'ni önlemek amacıyla üzerinde en fazla çalışma yapılmış ajandır. Kontrast madde nefropatisinin patogenezinde reaktif oksijen radikallerinin rolü bir antioksidan olarak bu ajanın çalışılmasına neden olmuştur. Pek çok çalışmada işlemden bir gün önce başlanan ve işlem günü devam edilen günde iki kez 600 mg oral NAC kullanılmış olmasına rağmen, intravenöz kullanımda dahil çok farklı uygulama şekilleri denenmiştir. Sonuç olarak bu ajanın yararlı olduğunu destekler pek çok bulgunun (102-104) yanı sıra daha fazla verinin gerekli olduğunu bildiren çok sayıda çalışma da vardır (12,105,106). Yapılan son bir çalışma NAC'in bazı çalışmalarda belirgin faydasının bulunmasının nedeninin GFH'da gerçek düzelmeyi yansıtmayan kreatinin düzeyindeki etkisinden kaynaklanıyor olabileceğini iddia etmiştir (107). NAC tedavisi kontrast madde almayan kişilerde de serum kreatinin düzeyini düşürmüş ve serum kreatininini üzerinden hesaplanan kreatinin klirensini arttırmıştır. Fakat GFH'nın daha iyi bir göstergesi olan sistatin C üzerine etkisi olmamıştır. NAC, renal tübüler sekresyon veya artmış kas metabolizması gibi başka mekanizmalarla serum kreatinin düzeyini azaltıyor olabilir.

9) Fenoldopam / dopamin: Dopamin renal vazodilatasyona sebep olduğu ve renal kan akımını arttırdığı için KMN riskini azaltmak amacıyla denenmiştir. Birkaç küçük çalışmada (108,109) dopaminin riski azalttığı bulunsa da prospektif çift kör randomize bir çalışma da düşük doz dopaminin (2 µg/kg/dk) iv saline ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (110). Fenoldopam teorik olarak renal medulladaki kan akımını seçici olarak arttıran selektif dopamin A₁ reseptör antagonistidir. Bazı çalışmalarda (111,112) nefropati

riskini azaltmada faydalı gibi gözükse de iki büyük prospektif randomize çalışmada salin infüzyonuna ek yarar getirmediği bulunmuştur (113,114).

10) Kalsiyum kanal blokerleri: Kalsiyum kanal blokerleri vazodilatör etkilerinden dolayı KMN riskini azaltmak amacıyla çalışılmışlardır. Bu amaçla kullanılan çok çeşitli dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin faydalı olduğu konusunda çelişkili yayınlar vardır. Bu klinik çalışmalardan yola çıkarak kalsiyum kanal blokerlerinin KMN'nin önlenmesinde onaylanmış bir etkisi olmadığı sonucuna varmak mümkündür (12).

11) Atriyal natriüretik peptit (ANP): ANP böbrek üzerinde pek çok etkiye sahiptir ve hayvan modellerinde KMN gelişimini önlemede etkin bulunmuştur. Klinik çalışmalarda ise etkisiz olduğu ortaya konulmuştur (12).

12) L-Arginine: Nitrik oksit sentezinde substrat olduğu için teorik olarak böbreği koruyucu olabileceği düşünülse de klinik çalışmalar bunu desteklememiştir (115).

13) Furosemid: Çalışmalarda kontrast öncesi kullanılan furosemidin nefropati gelişim riskini arttırdığı bulunmuştur (12).

14) Mannitol: Kontrast madde nefropatisini önlemede ek fayda sağlamamaktadır (116).

15) Endotelin reseptör antagonistleri: Sıçan modellerinde Endotelin A blokerlerinin KMN'den kısmen koruyucu olduğuna dair veriler bulunmaktadır (12). Non selektif endotelin reseptör antagonistlerinin KMN gelişimini arttırdıkları gösterilmiştir (12).

16) Metformin tedavisine ara verilmesi: Kontrast madde nefropatisi gelişimi ile ilgisiz olmakla beraber, metformin kullanımının bir komplikasyonu olan metabolik asidoz riski böbrek yetmezliği ile arttığı için kontrast madde kullanımından hemen önce metforminin kesilmesi ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda seyrederse 48 saat sonra tekrar başlanması önerilir. Bazalde böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda ise kontrast kullanımından 48 saat önce metforminin kesilmesi önerilir (12). Nefrotoksik ilaçlar KMN gelişme riski yüksek olan hastalarda işlemden 24 saat önce kesilmelidir.

2.1.7. Prognoz

Kontrast madde kullanımı sonucunda ortaya çıkan akut böbrek yetmezliğinin ölüm riskini arttırdığı uzun süredir bilinen bir gerçektir. On altı binden fazla hastada yapılan retrospektif bir çalışmada KMN gelişenlerde hastanede yatışları boyunca mortalite %34 bulunurken nefropati gelişmeyenlerde bu oran %7 bulunmuştur. Diğer yandaş

hastalıklarına göre düzeltme yapıldıktan sonra KMN gelişenlerde ölüm riskinin 5,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (2). Yine başka bir çalışmada KMN gelişenlerde hastane içi mortalite %22 bulunurken gelişmeyenlerde sadece % 1,4 olarak bulunmuştur. Buna ek olarak takipte yıllar boyunca ölüm riskinin KMN gelişen hastalarda bu komplikasyonla karşı karşıya kalmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (KMN gelişenlerde 1 yıl sonra %12.1, 5 yıl sonra %44.6; KMN gelişmeyenlerde 1 yıl sonra %3.7, 5 yıl sonra %14.5) (14). Kronik böbrek hastalığı olan (serum kreatininin $\geq 1,8$ mg/dl) ve perkütan koroner girişim uygulanan 439 hastada yapılan bir çalışmada serum kreatinindeki artışla orantılı olarak 1 yıllık mortalitenin arttığı belirtilmiştir. Serum kreatinindeki %25'lik artıştan sonra mortalitenin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (13). Kontrast madde nefropatisi gelişenlerde geç kardiyovasküler olaylar daha sık gözlenmektedir. 5967 hastalık bir seride nefropati gelişenlerde takipte miyokart enfarktüsü insidansı %24 olarak bulunurken, nefropati gelişmeyenlerde bu oran %11,6'da kalmıştır (2). Kontrast madde nefropatisi gelişenlerde koroner bay-pass gerekliliği, transfüzyon gerektiren kanama, vasküler komplikasyonlar gibi hastane içi istenmeyen olaylar daha sık görülmektedir. Beklenildiği gibi işlem sonrası KMN gözlenen hastalarda hastanede yatış süresi de daha uzun olmaktadır (63).

2.2. Glomerül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2.2.1 Serum Kreatinin, Glomerül Filtrasyon Hızı, NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ve Sistatin C Seviyelerinin Ölçümü

1) Kreatinin: Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem serum kreatinin ölçümüdür. Ancak serum kreatinin seviyesi yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmesi ve tübüler sekresyona uğraması nedeniyle böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tek başına yeterli değildir.

2) Glomerül Filtrasyon Hızı: Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde GFH kullanılması daha doğru bir yöntemdir. GFH tahmininde bazı formüller kullanılır. Bunlardan Cockcroft-Gault formülünde, plazma kreatininden yola çıkılır ve yaş, kas kitlesi, cinsiyete göre GFH hesaplanır (Şekil 4). Bu formülü uygulamak için plazma kreatinin aşırı değişken olmaması gerekir. Ayrıca karaciğer yetmezliği, kas kitlesi kaybı, ödem ve aşırı obez olan hastalarda doğru sonuçlar vermez (117,118).

GFH (Erkeklerde) = $\frac{(140-\text{yaş}) \times \text{kilo (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}}$
GFH (Kadınlarda) = $\frac{(140-\text{yaş}) \times \text{kilo (kg)} \times 0,8}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}}$
GFH: Glomerül Filtrasyon Hızı

Şekil 4: Cockcroft-Gault formülü ile glomerül filtrasyon hızının belirlenmesi

3) Sistatin C: Sistatin C 122 aminoasitli 13 kDa ağırlığında nonglikozile polipeptitli bir sistein proteinaz inhibitörüdür ve sistatin süper ailesine aittir. Sistatin süper ailesi 3 protein ailesinden oluşur (Tablo 8).

Sistatin C büyük oranda nükleuslu hücrelerden sentez edilir ve özellikle nöroendokrin hücrelerde yoğun olarak bulunur. Yapımı inflamasyondan, diyet faktörlerinden, cins, yaş ve kas kitlesinden etkilenmez, gün içerisinde belirgin diurnal ritmi yoktur. Sistatin C yapımı inflamasyondan etkilenmediği için akut faz proteini değildir.

Sistatin C özellikle adrenal medullada, pankreas adacıklarında, tiroit bezinde ve adenohipofizde yoğun olarak bulunmuştur. Ayrıca beyin kortikal nöronlarında da varlığı tespit edilmiştir. Sistatin C bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır (119). Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı normal erişkinde; 0,6-2,5 mg/lit, ortalama 1,0 mg/lit'dir (120).

Düşük moleküler ağırlığı ve bazik pH'sı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre olur ve serum düzeyleri stabildir. Daha sonra proksimal tübülüslerde tamamı reabsorbe edilip proksimal tübülüs hücrelerince katabolize edilir. Dolayısı ile normal idrar konsantrasyonu oldukça düşük olup ortalama 0,03-0,3 mg/lit'dir (120-122).

Pediyatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada renal hastalık varlığında serum sistatin C ve serum kreatinin düzeyi ile inulin klirensinin korelasyon gösterilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir üstünlük olmamakla birlikte sistatin C kreatinin klirensine göre hafif bir üstünlük göstermiştir (123).

Serum sistatin C düzeylerinin akut böbrek yetmezliği gibi hızlı GFH azalması beklenen hastalarda yapılan çalışmalarda kreatinine göre daha erken bulgu verdiği ve daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (124,125). Sistatin C seviyeleri kontrast maruziyetinden 24 saat içerisinde pik yaparak 48 saat içerisinde normal seviyesine dönmektedir (126).

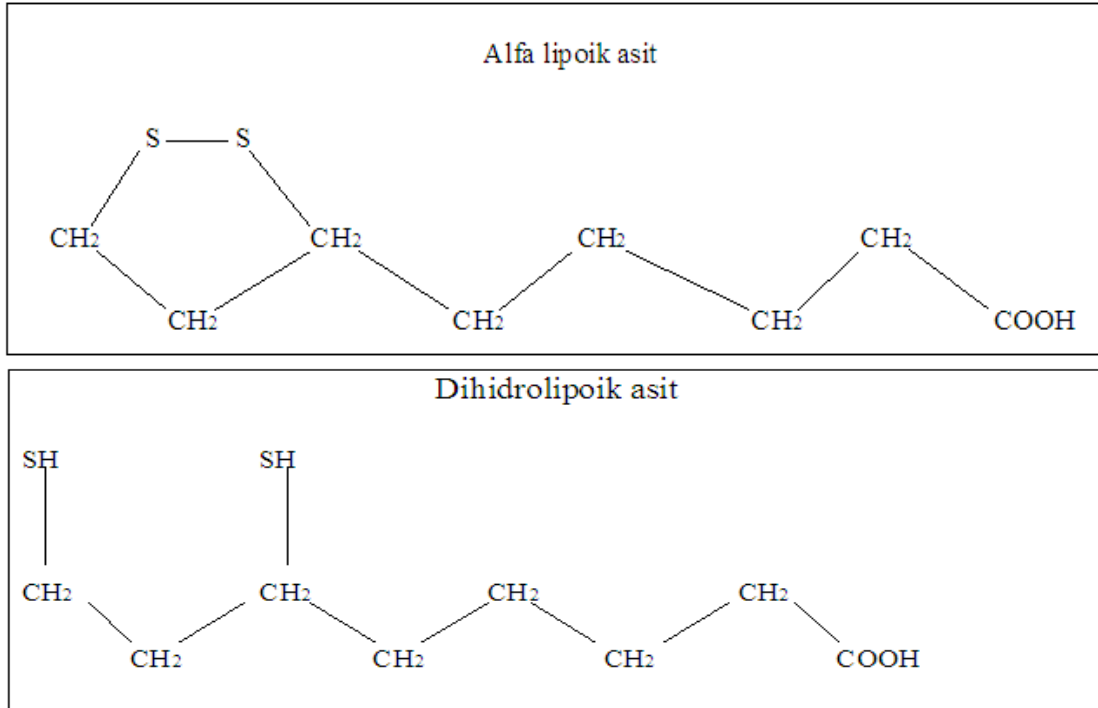
Tablo 8: Sistatin süper ailesi (119,120,127)

Aile 1	Aile 2	Aile 3
Sistatin A Sistatin B	Sistatin C Sistatin D Sistatin S Sistatin SU=SN Sistatin SA	Düşük molekül ağırlıklı kininojen Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

4) NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin): Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), molekül büyüklüğü 25 kDa olan lipokalın ailesinin bir üyesidir. NGAL küçük bir molekül olduğu için bozulmaya dirençlidir, böbreklerden kolayca filtre olur ve idrarda saptanır. NGAL nefrotoksik ve iskemik hasar sonrasında renal kortikal tübülde, kanda ve idrarda yüksek oranda birikir (128). Bu nedenle NGAL akut böbrek hasarının erken, sensitif ve invaziv olmayan belirteci olabilir (129).

2.3. Alfa lipoik asit

İlk kez 1951 yılında bulunmuş bir moleküldür. Alfa lipoik asitin antioksidan özelliği 1980'li yıllarda anlaşılmıştır. Alfa lipoik asit fizyolojik sistemlerde bulunan, tiyol grubu içeren ve antioksidan aktivitesi olan önemli bir moleküldür (130). Alfa lipoik asit nispeten küçük bir moleküldür. Alfa lipoik asit ve dihidrolipoik asitin kimyasal yapıları Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5: Alfa lipoik asit ve dihidrolipoik asitin kimyasal yapıları

Alfa lipoik asitin yükseltgenmiş formu intramoleküler disülfid bağı oluşturan, disülfid türevi bir oktanoik asittir. Alfa lipoik asitin okside olmuş ditiyolan halkası çevresel şartlara bağlı olarak moleküle yüksek bir indirgeme özelliği kazandırmaktadır. Alfa lipoik asit ve dihidrolipoik asit (DHHLA)'in kimyasal reaktivitesini sağlayan da ditiyolan halkasıdır. Bu yapı ALA'ı bilinen tiyol içeren diğer biyomoleküller arasında özgün kılmaktadır (131).

Alfa lipoik asit insan diyetinde yeterli miktarda bulunmasına rağmen, de novo olarak mitokondride lipoik asit sentaz tarafından sentezlenmektedir. Hem lipit hem de sulu ortamda çözünür, kolayca emilir ve hücrelere taşınarak, DHHLA'e indirgenir. Alfa lipoik asit hücreye girdikten sonra sitozolik enzimler olan glutasyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktaz ve mitokondrial enzim E3 tarafından indirgenmektedir.

Nutrisyonel destek olarak R-ALA veya R-ALA ve S-ALA rasemik karışımı kullanılmaktadır. Alfa lipoik asit oral uygulanmasını takiben, hızla barsaklardan absorbe olur. Maksimum plazma düzeyleri alfa lipoik asidin oral uygulanmasından yaklaşık 30-60 dakika sonra ölçülür. Hızlı doku dağılımına bağlı olarak insanlarda alfa lipoik asidin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Lipoat metabolizmasındaki katabolik süreç pentanoik asit yan zincirinin β -oksidasyonu üzerinden gerçekleşmektedir. Alfa lipoik asit metaboliti olan 3 ketolipoat, serbest ALA'nın β -oksidasyonla salgılandığını göstermektedir (7,130). Alfa lipoik asit sitrik asit siklusundaki multienzim dehidrogenaz kompleksinin (piruvat dehidrogenaz ve α -ketoglutarat dehidrogenaz) kofaktörüdür. Alfa lipoik asit ekzojen verildiğinde serbest radikal temizleyici, metal şelasyon ve vitamin E, askorbik asit ve glutasyonun rejenerasyonu gibi antioksidan özellikler gösterir (132). Dihidrolipoik asitin, ALA'ya göre antioksidan etkisi daha fazladır (7). Alfa lipoik asit asimetric karbon atomu içerir ve iki ayrı izomerik konfigürasyonu vardır. R formu doğal, S formu ise sentetiktir (132). Alfa lipoik asit ve DHHLA doğal olarak fizyolojik sistemlerde bulduklarından ideal terapötik antioksidan oldukları düşünülebilir. Alfa lipoik asit, antioksidan etkiye ilaveten bazı metabolik yollardaki enzim aktivitelerini de etkileyebilir. Hepatik mikrozomal enzimlerden sitokrom P450 redüktaz ile disülfid-tiyol değişimi yoluyla P450 redüktazı inhibe edebilir. Nitrik oksit sentaz ile sitokrom P450 redüktaz homologdur. Bu yüzden ALA nitrik oksit sentazı da inhibe edebilir (130). Dihidrolipoik asitin antioksidan etkisi kanıtlanmış olmasına rağmen özellikle demirin varlığında prooksidan etki gösterebilir. Dihidrolipoik asit invitro hem ferrik hem ferröz demir ile şelat oluşturur. Bu nedenle demirin oksidatif hasarını önler. Ancak ferritinden demirin ayrılmasını ve Fe⁺³'ün Fe⁺²'ye dönüşümünü azaltarak oksidatif hasarı arttırabilir (132). Alfa lipoik asit ve

DHLA'in antioksidan ve prooksidan olarak fonksiyon gösterme yeteneği oksidan stresin tipi ve fizyolojik şartlar tarafından belirlenmektedir (7).

Yapılan alışmalarda ALA oksidatif hasarın oluşturduğu karaciğer patolojisinde, ağır metal toksisitesinde ve diyabetik polinöropatide oluşan hasarlara karşı koruyucu rol üstlenmektedir (6,133,134).

şehirli ve arkadaşlarının (8) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada alfa lipoik asitin renal iskemik reperfüzyona bağlı gelişen biyokimyasal belirteçleri ve histopatolojik değişiklikleri iyileştirdiğini göstermişlerdir. Alfa lipoik asit bu korumayı muhtemelen nötrofil infiltrasyonunu engelleyerek, antioksidan durumu ve inflamatuvar mediyatörleri düzenleyerek yapmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma alfa lipoik asitin diyabetik hastalarda KMN'ni engellemedeki yerini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya Başkent Üniuersitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde elektif koroner anjiografi (KAG) planlanan diyabetik hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın protokolü Başkent Üniuersitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 30.06.2009 tarihli KA09/377 sayılı kararla onaylanmıştır.

3.1 Hasta Grupları

Başkent Üniuersitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine Ocak 2010- Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran ve koroner anjiografi ve/veya ventrikülografi planlanan 78 diyabetik hasta çalışmaya alındı. Serum kreatinini >1,5mg/dl olan hastalar, acil revaskülarizasyon ihtiyacı olanlar, perkütan koroner girişim yapılan hastalar, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, kontrast madde alerjisi olanlar, 48 saat içinde nefrotoksik ajan kullanımı öyküsü olanlar, 7 gün içinde kontrast madde kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Böbrek Fonksiyonlarının İşlem Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

Hastaların hepsinde kan üre azotu (BUN), kreatinin, sistatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) düzeyleri ölçüldü ve kreatinin klirensi hesaplandı. Serumda kreatinin anjiografiden önce (Kr0), anjiografiden sonra 24. saatte (Kr1) ve anjiografiden sonra 48. saatte (Kr2), serumda sistatin C anjiografiden önce (sis0) ve anjiografiden sonra 24. saatte (sis1), serumda ve idrarda Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) anjiografiden önce (NGAL0), anjiografiden sonra 4. saatte (NGAL1) ölçüldü. Hastaların hepsinin kan basıncı, aldığı sıvı ve çıkardığı idrar miktarı takip edildi. Glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi amacıyla Cockcroft-Gault formülü kullanıldı.

3.3 Biyokimyasal Analizler

Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası kan örneklerinde serum kreatinin ölçümü kinetik Jaffe metodu uygulanarak Hitachi Modullar PP Analyzer (Roche) cihazı ile yapıldı. Serum sistatin C düzeyi Human Cystatin C sandwich enzyme immunoassay (ELISA) yöntemi ile sistatin C kitleri kullanılarak (Biovendor Laboratory Medicine, Inc.) üretici firmanın önerilerine göre DYNEX Technologies DSX Modal Microelisa Analyzer cihazı

ile hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 24. saat serum örneklerinde çalışıldı. Serum ve idrar NGAL düzeyleri ise Human Lipocalin-2/NGAL ELISA sandwich enzyme immunoassay yöntemi ile (Biovendor Laboratory Medicine, Inc.) üretici firmanın önerilerine göre DYNEX Technologies DSX Modal Microelisa Analyzer cihazı kullanılarak hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 4. saat serum ve idrar örneklerinde ölçüldü.

3.4 Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı

İşlemden önce ve işlemden 48 saat sonra kan alınarak serum kreatinin değerine bakıldı. Bazal değere göre en az %25 artış veya bazal değere göre en az 0,5 mg/dl artış KMN olarak kabul edildi.

3.5 Kullanılan Kontrast Madde ve Koroner Anjiyografi İşleminin Özellikleri

Koroner anjiyografi işlemi sırasında tüm hastalara kontrast madde olarak non-iyonik, düşük ozmolar iyotlu kontrast madde olan iohexol kullanıldı. İşlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarı her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Hastaların KAG işleminin olduğu gün oral ve intravenöz olarak hidrasyonları yapıldı ve her hasta için yapılan toplam hidrasyon miktarı kaydedildi.

3.6. Bilgilendirilme ve Onam Formu

Koroner anjiyografi yapılacak tüm hastalara; koroner arter hastalığı, KMN, KAG, uygulanacak tedavi yöntemleri, tedavinin amacı tedavi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar, hastalığın doğal seyri ve yapılacak olan araştırma hakkında ayrıntılı bilgi sözlü olarak verildikten sonra yazılı onam alındı. Hastaların çalışmaya katılmaları durumunda tedavisinde herhangi bir değişiklik yapılmayacağı belirtildi. Çalışmanın etik kurallara uygunluğu Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.7 Çalışma Dizaynı

Çalışma tek merkezli ve prospektif olarak planlandı. Çalışmada koroner anjiyografi yapılan 78 diyabetik hasta değerlendirildi. Hastalar KAG işleminden önce bire bir ALA grubuna ve kontrol grubuna randomize edildi. ALA grubundaki 39 diyabetik hastaya Thioctacid 600 mg HR (alfa lipoik asit) tablet formu verildi. Hastalara Thioctacid 600 mg HR (alfa lipoik asit) tablet formu anjiyografiden 30 dakika önce, anjiyografiden sonra 24. saatte, 48. saatte ve 72. saatte olmak üzere toplam 4 doz olarak verildi.

Hastaların hepsinde kan üre azotu (BUN), kreatinin, sistatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) düzeyleri ölçüldü ve kreatinin klirensi hesaplandı. Serumda kreatinin anjiografiden önce (Kr0), anjiografiden sonra 24. saatte (Kr1) ve anjiografiden sonra 48. saatte (Kr2), serumda sistatin C anjiografiden önce (sis0) ve anjiografiden sonra 24. saatte (sis1), serumda ve idrarda neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) anjiografiden önce (NGAL0), anjiografiden sonra 4. saatte (NGAL1) ölçüldü. Hastaların hepsinin nabız, kan basıncı, aldığı sıvı ve çıkardığı idrar miktarı takibi yapıldı.

3.8 İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Parametrik testlerin varsayımlarını sağlayan değişkenler bakımından bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Parametrik testlerin varsayımlarının yerine gelmediği belirlenen değişkenlerde bağımsız iki grup ortancaları Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin oluşturduğu çapraz tablolar Fisher Exact testi ile değerlendirildi.

Aynı bireylerden farklı zaman periyodlarında alınan ölçümler, grup faktörü de dahil edilerek iki faktörlü tekrarlanan ölçümler varyans analizi ile karşılaştırıldı. Bu analiz uygulanmadan önce değişkenlerin sağa çarpık dağılım gösterdiği belirlendiğinden değişkenlere logaritmik transformasyon uygulanarak tekrarlanan ölçümler varyans analizinin ön şartları sağlandı. Analiz sonrası çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Bonferroni testi kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca, minimum-maksimum değerler ve çeyrekler arası değişim (interquartile range, IQR) şeklinde, kategorik değişkenler için ise vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

$p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri setinin analizinde SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanıldı (SPSS version 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi).

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 78 hasta alındı. Hastaların 39 tanesi kontrol grubuna, 39 tanesinde ALA grubuna randomize edildi. ALA grubundaki hastalara Alfa lipoik asit (Tioctacid HR 600 mg) verilirken kontrol grubundaki hastalara ilaç verilmedi. Hastaların hidrasyonları intravenöz ve oral olarak yapıldı.

Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $66,48 \pm 9,64$, ALA grubundaki hastaların yaş ortalaması $64,32 \pm 8,37$ olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,290$). ALA grubunun 24 tanesi (% 61,5), kontrol grubunun 23 tanesi (% 59) erkek hastalardan oluşuyordu ve iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=1.000$) (Tablo 9). Gruplar arasında vücut kitle indeksi, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin kullanımı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 9). Kontrol grubundaki hastaların Mehran risk skoru $5,59 \pm 1,96$, ALA grubundaki hastaların Mehran risk skoru $5,49 \pm 1,73$ olarak bulundu. İki grup arasında Mehran risk skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,539$). ALA grubunda koroner kalp hastalığı hikâyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olması ($p<0,05$) nedeniyle gruplar arasında sigara içiciliği ($p<0,05$), ASA kullanımı ($p<0,05$) ve nitrat kullanımı ($p<0,05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 9, Tablo 11).

Gruplar arasında ADEİ kullanımı, ARB kullanımı, KKB kullanımı, BB kullanımı, klopidogrel kullanımı, statin kullanımı ve diüretik kullanımı arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 11).

Bazal kreatinin değeri kontrol grubunda $0,84$ ($0,76-1,00$)mg/dl, ALA grubunda $0,81$ ($0,75-0,97$) mg/dl idi ve iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,667$). Bazal kreatinin klirensi kontrol grubunda $88,87 \pm 21,09$ ml/dk/ $1,73$ m², ALA grubunda $96,73 \pm 23,91$ ml/dk/ $1,73$ m² olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,127$). İki grup arasında bazal hemoglobin, HbA1c, NGAL(serum) ve NGAL(idrar) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 10). Kontrol grubunda bazal sistatin C düzeyi $1170,46 \pm 479,70$ ng/ml, ALA grubunda bazal sistatin C düzeyi $954,92 \pm 300,86$ ng/ml idi ve bazal sistatin C düzeyleri arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 9: ALA grubu ve kontrol grubunun bazal karakteristik özellikleri:

Temel Özellikler	Kontrol grubu (n=39)	ALA grubu (n=39)	p değeri
Cinsiyet	K:16 (% 41) E:23 (% 59)	K:15 (% 38,5) E:24 (% 61,5)	1,000
Yaş	66,48±9,64	64,32±8,37	0,290
VKİ (kg/ m ²)	28,85±3,67	29,10±3,88	0,765
Sigara	10 (%25,6)	1 (% 2,6)	<0,05
HT	35 (% 89,7)	34 (% 87,2)	1,000
DM	İnsülin:13 (% 33,3) OAD:26 (% 66,7)	İnsülin:12 (% 30,8) OAD:27 (% 69,2)	1,000
KAH hx	11 (% 28,2)	24 (% 61,5)	<0,05
KAH	26 (% 66,7)	33 (84,6)	0,112
PAH	1 (%2,6)	1 (%2,6)	1,000
HL	30 (% 76,9)	24 (% 61,5)	0,220
SD	15 (% 38,5)	20 (% 51,3)	0,363
DD	34 (% 87,2)	35 (% 89,7)	1,000
SVKH	32 (% 82,1)	29 (% 74,4)	0,584
SKB (mmHg)	148,10±20,34	140,15±24,48	0,123
DKB (mmHg)	85,06± 10,80	79,56±10,85	<0,05
Nb (atım/dk)	74,72±10,39	74,90±9,86	0,938

ALA: Alfa Lipoik asit, K: Kadın, E: Erkek, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH hx: Koroner Arter Hastalığı hikayesi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, PAH: Periferik Arter Hastalığı, HL: Hiperlipidemi, SD: Sistolik Disfonksiyon, DD: Diyastolik Disfonksiyon, SVKH: Sol Ventrikül Konsantrik Hipertrofisi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, Nb: Nabız

Tablo 10: ALA grubu ve kontrol grubunun işlem öncesi biyokimyasal değerleri

	Kontrol grubu (n=39)	ALA grubu (n=39)	p değeri
Hb (g/dl)	13,38±1,57	13,64±1,62	0,466
HbA1c (%)	7,07±1,38	7,63±1,42	0,084
BUN (mg/dl) [¥]	18,00 (14,00-22,00)	17,00 (15,00-20,00)	0,798
Kr (mg/dl) [¥]	0,84 (0,76-1,00)	0,81 (0,75-0,97)	0,667
NGAL(s) (ng/ml) [¥]	99,60 (69,30-141)	96,60 (63,60-130,80)	0,667
NGAL(i) (ng/ml) [¥]	16,80 (3,60-37,00)	14,00 (5,50-24,70)	0,674
Sis C (ng/ml)	1170,46±479,70	954,92±300,86	<0,05
Kr Kl (ml/dk/1,73 m ²)	88,87±21,09	96,73±23,91	0,127

[¥]: Mann-Whitney U testi

ALA: Alfa Lipoik asit, Hb: Hemoglobin, HbA1c: Hemoglobin A1c, BUN: Kan Üre Azotu, Kr: Kreatinin, NGAL(s): Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin serum, NGAL(i): Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin idrar, Sis C: Sistatin C, Kr Kl: Kreatinin Klirensi

Tablo 11: ALA grubunun ve kontrol grubunun kullandığı ilaçlar

İlaç	Kontrol grubu (n=39) n(%)	ALA grubu (n=39) n(%)	p değeri
ADEİ	13 (% 33,3)	11 (% 28,2)	0,807
ARB	15 (% 38,5)	12 (% 30,8)	0,635
KKB	14 (% 35,9)	13 (% 33,3)	1,000
BB	23 (% 59,0)	21 (% 53,8)	0,820
Statin	19 (% 48,7)	25 (% 65,8)	0,169
ASA	19 (% 48,7)	29 (% 74,4)	<0,05
Klopidogrel	5 (% 12,8)	9 (% 23,1)	0,377
Furosemid	2 (% 5,1)	5 (% 12,8)	0,431
Tiazid	16 (% 41,0)	8 (% 20,5)	0,085
Spirolakton	1 (% 2,6)	2 (% 5,1)	1,000
Kumadin	2 (% 5,1)	3 (% 7,7)	1,000
Nitrat	3 (% 7,7)	11 (% 28,2)	<0,05

ALA: Alfa Lipoik asit, ADEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü, KKB:Kalsiyum Kanal Blokörü, BB: Beta Blokör, ASA: Asetil Salisilik Asit

Kullanılan kontrast miktarı kontrol grubunda 80,00 (60,00-120,00) ml, ALA grubunda ise 75,00 (50,00-100,00) ml idi, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,068$). Kontrol grubuna işlem süresince $2862,05\pm 447,36$ ml, ALA grubuna ise $2636,92\pm 592,43$ ml hidrasyon uygulandı, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($0,062$). (Tablo 12)

Tablo 12: ALA grubunda ve kontrol grubunda kullanılan kontrast madde miktarı ve hidrasyon miktarları

	Kontrol grubu (n=39)	ALA grubu (n=39)	p değeri
Kontrast [¥] (ml)	80,00 (60,00-120,00)	75,00 (50,00-100,00)	0,068
Kontrast [¥] (ml/dk)	1,17 (0,47-2,43)	1,01 (0,32-3,33)	0,068
Hidrasyon (ml)	$2862,05\pm 447,36$	$2636,92\pm 592,43$	0,062
İdrar (ml)	$2509,74\pm 471,33$	$2305,13\pm 651,39$	0,116

¥ : Mann-Whitney U testi

ALA: Alfa Lipoik asit

Birinci tanımlamaya göre (bazal kreatinin değerine göre $> \% 25$ artış) değerlendirildiğinde tüm hastaların 6 tanesinde ($\% 7,7$) KMN gelişti. Kontrol grubunda 3 hastada ($\% 7,7$), ALA grubunda 3 hastada ($\% 7,7$) KMN gelişti. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=1,000$) (Tablo 13).

İkinci tanımlamaya göre (bazal kreatinin değerine göre $\geq 0,5$ mg/dl artış) değerlendirildiğinde tüm hastaların 2 tanesinde ($\% 2,6$) KMN gelişti. Kontrol grubunda 2 hastada ($\% 5,1$) KMN gelişirken, ALA grubunda hiçbir hastada KMN gelişmedi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,494$) (Tablo 13). Kontrast madde nefropatisi gelişen hastaların hiçbirinde uzamış hospitalizasyon veya hemodiyaliz ihtiyacı olmadı.

Tablo 13: ALA grubunda ve kontrol grubunda kontrast madde nefropatisi gelişim sıklığı

	Kontrol grubu (n=39) n(%)	ALA grubu (n=39) n(%)	p değeri
KMN ($> \% 25$ artış)	3 ($\% 7,7$)	3 ($\% 7,7$)	1,000
KMN ($\geq 0,5$ mg/dl artış)	2 ($\% 5,1$)	0 ($\% 0$)	0,494

ALA: Alfa Lipoik asit, KMN: Kontrast Madde Nefropatisi

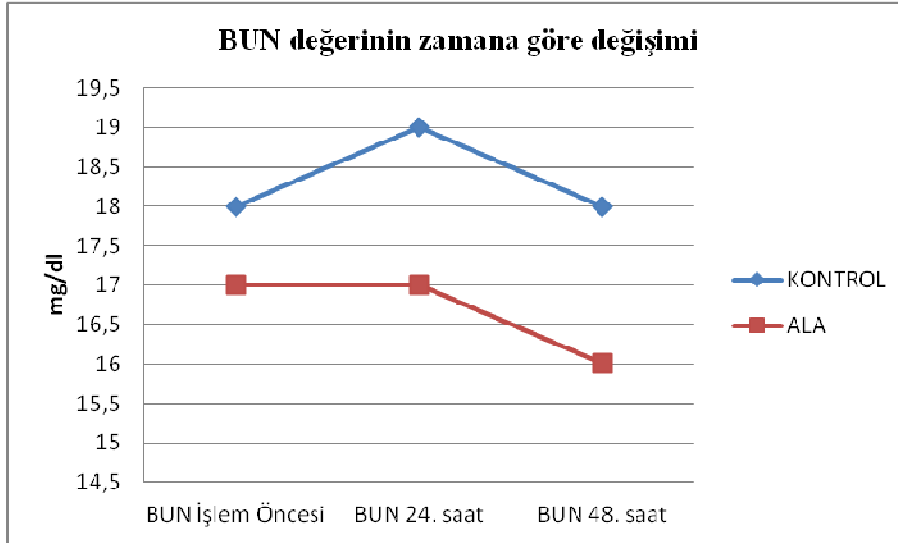
İşlem öncesi, 24. saat ve 48. saat BUN ölçüm değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,594). Bu durumun hem kontrol hem de ALA grubu için değişmediği belirlendi (p=0,452) (Tablo 14).

Tablo 14: ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi, 24. saat ve 48. saat BUN değerleri

	BUN (mg/dl) (İÖ) Median (%25-%75) IQR	BUN (mg/dl) (24.s) Median (%25-%75) IQR	BUN (mg/dl) (48.s) Median (%25-%75) IQR	p değeri
Kontrol grubu [¥] (n=39)	18,00 (14,00-22,00) 8,00	19,00 (15,00-23,00) 8,00	18,00 (15,00-21,00) 6,00	0,594
ALA grubu [¥] (n=39)	17,00 (15,00-20,00) 5,00	17,00 (13,00-21,00) 8,00	16,00 (13,00-21,00) 8,00	

¥: Tekrarlanan ölçümler varyans analizi

ALA: Alfa Lipoik asit, BUN: Kan Üre Azotu, İÖ: İşlem öncesi, 24. s: 24. saat BUN değeri, 48. s: 48. saat BUN değeri, Median: Ortanca değer, %25: Yüzde yirmibeşlik çeyrek dilim, %75: Yüzde yetmişbeşlik çeyrek dilim, IQR: Çeyreklikler arası değişim



Şekil 6: Serum BUN düzeyinin zamana göre değişim grafiği
ALA: Alfa Lipoik asit, BUN: Kan Üre Azotu

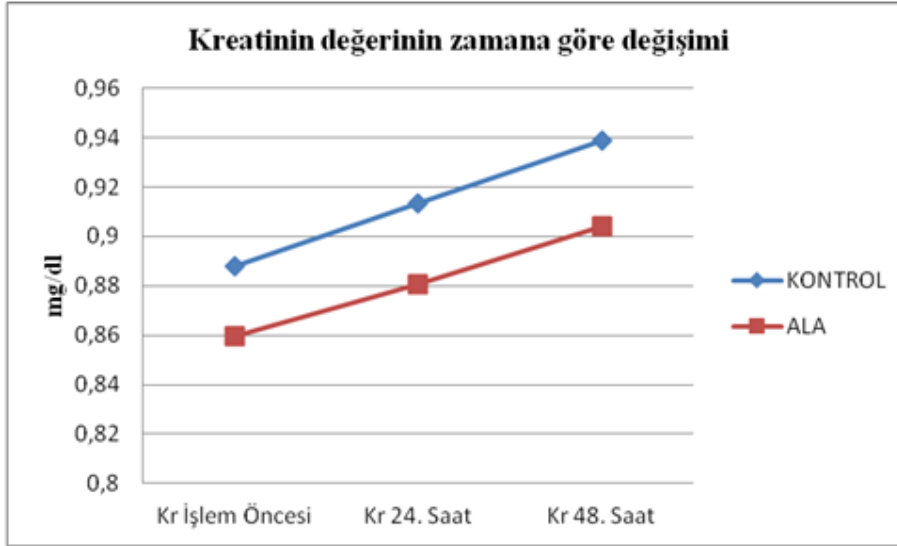
İşlem öncesi, 24. saat ve 48. saat kreatinin ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucu bu anlamlılığın işlem öncesi ve 48. saat kreatinin ölçüm değerleri arasındaki farklılıktan kaynaklandığı belirlendi ($p<0,05$). Bu durumun her iki grup içinde geçerli olduğu saptandı ($p=0,981$) (Tablo 15).

Tablo 15: ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi, 24. saat ve 48. saat kreatinin değerleri

	Kr (mg/dl) (İÖ)	Kr (mg/dl) (24.s)	Kr (mg/dl) (48.s)	p değeri
Kontrol grubu [¥] (n=39)	0,89±0,18	0,91±0,24	0,94±0,28	<0,05
ALA grubu [¥] (n=39)	0,86±0,18	0,88±0,21	0,90±0,18	

¥: Tekrarlanan ölçümler varyans analizi

ALA: Alfa Lipoik asit, Kr: kreatinin, İÖ: İşlem öncesi, 24. s: 24. saat Kr değeri, 48. s: 48. saat Kr değeri



Şekil 7: Serum kreatinin düzeyinin zamana göre değişim grafiği
ALA: Alfa Lipoik asit, Kr: kreatinin

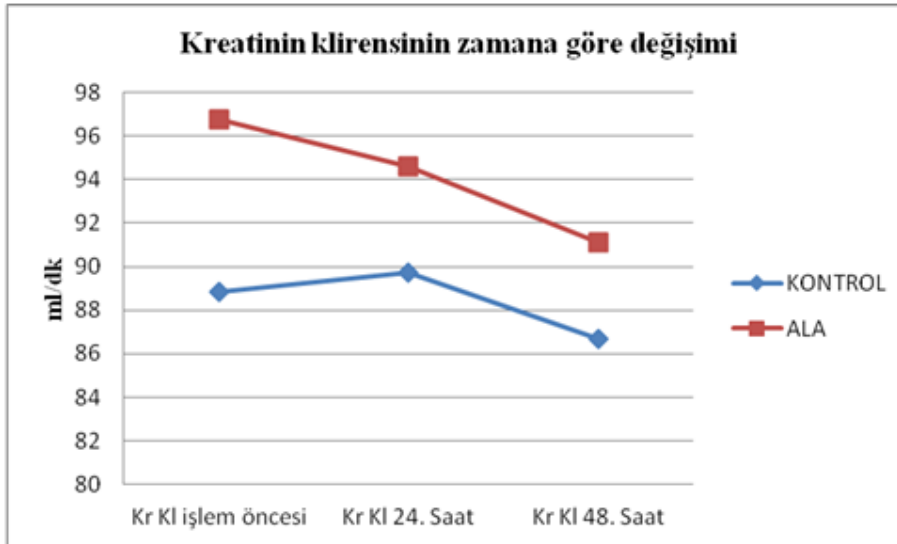
İşlem öncesi, 24. saat ve 48. saatte hesaplanan kreatinin klirensi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yapılan çoklu karşılaştırma testi sonucu bu anlamlılığın işlem öncesi ve 48. saatteki hesaplanan kreatinin klirensi değerleri arası farklılıktan ve 24. saatteki ve 48. saatteki hesaplanan kreatinin klirensi değerleri arasındaki farklılıktan kaynaklandığı saptandı ($p<0,05$), bu durum her iki grupta mevcut idi ($p=0,825$) (Tablo 16).

Tablo 16: ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi, 24. saat ve 48. saat kreatinin klirensi değerleri

	Kr Kl (ml/dk) (İÖ)	Kr Kl (ml/dk) (24. s)	Kr Kl (ml/dk) (48. s)	p değeri
Kontrol grubu ^Y (n=39)	88,87±21,09	89,71±28,75	86,66±27,13	<0,05
ALA grubu ^Y (n=39)	96,73±23,91	94,59±26,33	91,13±23,83	

^Y: Tekrarlanan ölçümler varyans analizi

ALA: Alfa Lipoik asit, Kr Kl: Kreatinin Klirensi, İÖ: İşlem öncesi, 24. s: 24. saat Kreatinin Klirensi değeri, 48. s: 48. saat Kreatinin Klirensi değeri



Şekil 8: Kreatinin klirensinin zamana göre değişim grafiği
ALA: Alfa Lipoik asit, Kr Kl: Kreatinin Klirensi

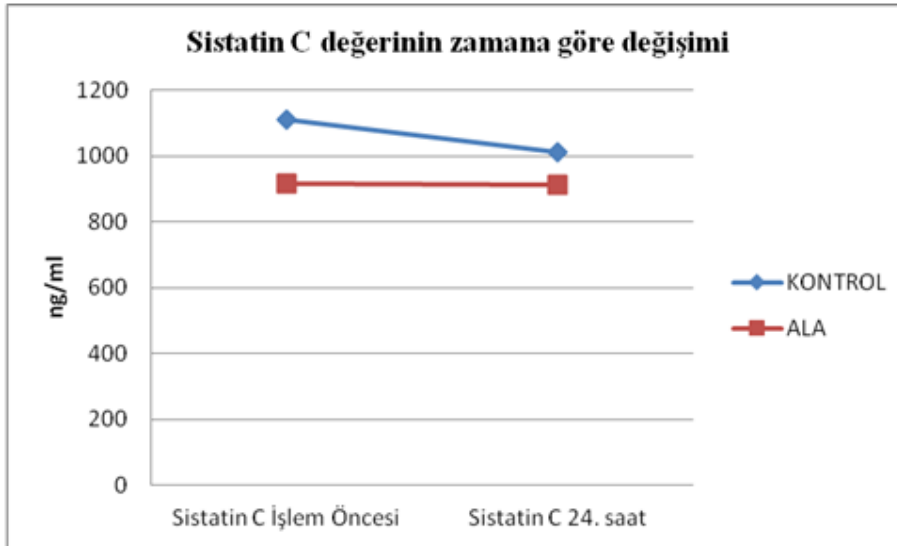
İşlem öncesi ve 24. saat sistatin C ölçüm değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,254). Bu durumun hem kontrol grubu hem de ALA grubu için değişmediği belirlendi (p=0,388) (Tablo 14).

Tablo 17: ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi ve 24. saat sistatin C değerleri

	Sis C (ng/ml) (İÖ) Median (%25-%75) IQR	Sis C (ng/ml) (24. saat) Median (%25-%75) IQR	p değeri
Kontrol grubu [¥] (n=39)	1109,00 (846,00-1526,00) 680,00	1013,00 (821,00-1633,00) 812,00	0,254
ALA grubu [¥] (n=39)	916,58 (727,47-1115,98) 388,51	912,68 (756,74-1305,26) 548,52	

[¥]: Tekrarlanan ölçümler varyans analizi

ALA: Alfa Lipoik asit, Sis C: Sistatin C, İÖ: İşlem öncesi, Median: Ortanca değer, %25: Yüzde yirmibeşlik çeyrek dilim, %75: Yüzde yetmişbeşlik çeyrek dilim, IQR: Çeyreklikler arası değişim



Şekil 9: Serum sistatin C düzeyinin zamana göre değişim grafiği
ALA: Alfa Lipoik asit

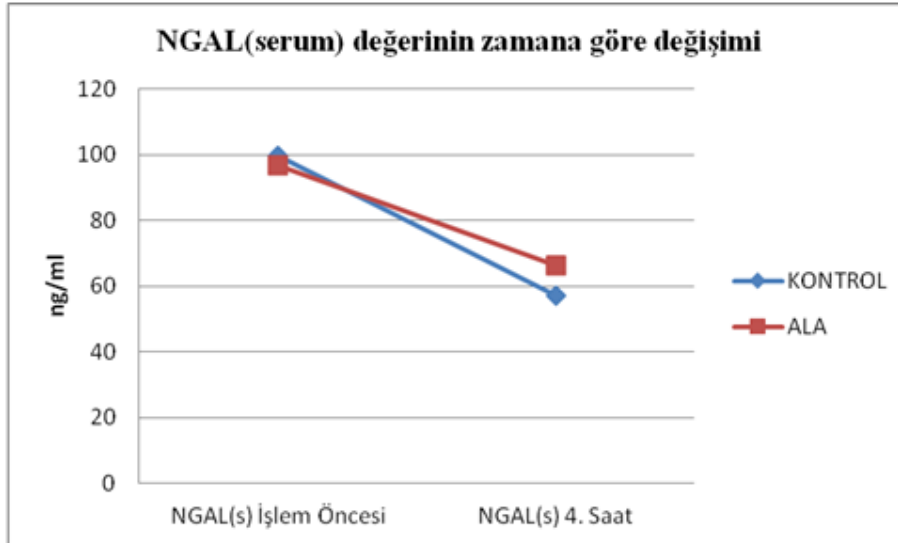
İşlem öncesi ve 4. saat NGAL(serum) ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). Bu durumun her iki grup için de geçerli olduğu belirlendi ($p = 0,257$) (Tablo 18).

Tablo 18: ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi ve 4. saatteki serum NGAL değerleri

	NGAL(s) (ng/ml) (İÖ) Median (%25-%75) IQR	NGAL(s) (ng/ml) (4. s) Median (%25-%75) IQR	p değeri
Kontrol grubu [‡] (n=39)	99,60 (69,30-141) 71,70	57,30 (35,70-85,50) 49,80	< 0,001
ALA grubu [‡] (n=39)	96,60 (63,60-130,80) 67,20	66,30 (46,80-89,40) 42,60	

[‡]: Tekrarlanan ölçümler varyans analizi

ALA: Alfa Lipoik asit, NGAL(s): Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (serum), İÖ: İşlem öncesi, 4. s: 4. saat Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (serum) değeri, Median: Ortanca değer, %25: Yüzde yirmibeşlik çeyrek dilim, %75: Yüzde yetmişbeşlik çeyrek dilim, IQR: Çeyreklikler arası değişim



Şekil 10: Serum NGAL düzeyinin zamana göre değişim grafiği

ALA: Alfa Lipoik asit, NGAL(s): Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin serum düzeyi

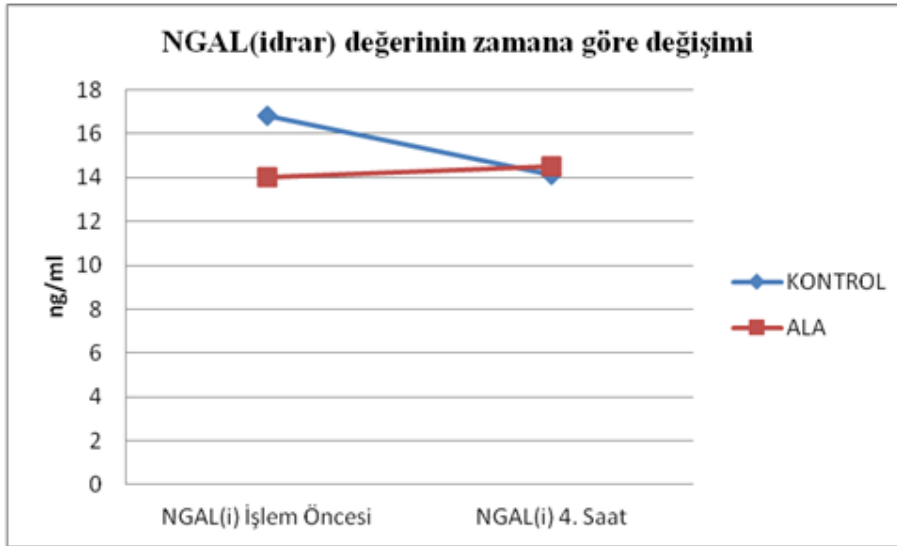
İşlem öncesi ve 4. saat NGAL(idrar) ölçüm değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,317). Bu durumun hem kontrol grubu hem de ALA grubu için değişmediği belirlendi (p=0,466) (Tablo 19).

Tablo 19: ALA grubunda ve kontrol grubunda işlem öncesi ve 4. saatteki idrar NGAL değerleri

	NGAL(i) (ng/ml) (İÖ) Median (%25-%75) IQR	NGAL(i) (ng/ml) (4. s) Median (%25-%75) IQR	p değeri
Kontrol grubu [¥] (n=39)	16,80 (3,60-37,00) 33,40	14,10 (1,60-21,10) 19,50	0,317
ALA grubu [¥] (n=39)	14,00 (5,50-24,70) 19,20	14,50 (4,40-20,00) 15,60	

[¥]: Tekrarlanan ölçümler varyans analizi

ALA: Alfa Lipoik asit, NGAL(i): Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (idrar), İÖ: İşlem öncesi, 4. s: 4. saat Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (idrar) değeri, Median: Ortanca değer, %25: Yüzde yirmibeşlik çeyrek dilim, %75: Yüzde yetmişbeşlik çeyrek dilim, IQR: Çeyreklikler arası değişim



Şekil 11: İdrar NGAL düzeyinin zamana göre değişim grafiği
ALA: Alfa Lipoik asit, NGAL(i): Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin idrar düzeyi

5. TARTIŞMA

İyotlu kontrast madde ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki yaklaşık 50 yıl önce iodopyracet ile bildirilmesiyle (55) birlikte gündeme gelen KMN, kontrast madde kullanımı sonrası gelişen ve diğer tüm nedenlerin ekarte edildiği böbrek yetmezliği olarak tanımlanır (2). Günümüzde sık olarak kullanılan koroner anjiyografi ve /veya anjioplasti işlemleri ve bilgisayarlı tomografi kontrast madde nefropatisi gelişiminde önemli yer tutmaktadır. Kontrast madde nefropatisi patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kontrast ajana bağlı gelişen renal hemodinamide bozulma, oksidatif stres, renal tübüler hasar, meduller kan akımının vazokonstriksiyona bağlı azalması temel nedenler arasında düşünülmektedir. Kontrast madde kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği genellikle geçici olmakla beraber, diyaliz gerektirecek kadar ciddi de olabilir ve hatta kalıcı böbrek yetmezliğine bile sebep olabilir. Son yıllarda bu ciddi sorunun daha iyi bilinmesi, daha az nefrotoksik olan kontrast maddelerin kullanılması ve koruyucu önlemlerin alınması ile birlikte kontrast nefropati insidansı yaklaşık olarak %15'den %7'ye gerilemiştir (73). Kontrast madde nefropatisini önleme çabaları bu konudaki temel stratejiyi oluşturduğu için araştırmacılar hangi hastalarda özellikle önlem alınması gerektiğini araştırmışlar ve risk belirleme yöntemleri geliştirmeye çalışmışlardır. Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, düşük kreatinin klirensi, İABP ihtiyacı, acil girişim gerekliliği, hipertansiyon, ileri yaş, kontrast volümü kontrast nefropati gelişimi açısından en önemli risk faktörleri olarak vurgulanmıştır (55,73). Bugün en sık kullanılan Mehran ve arkadaşlarının önerdiği risk skorlama şeması nisbeten pratikleştirilmiş risk tahmin yöntemidir (15).

Antioksidan etkinlik gösteren ajanların KMN gelişimini engelleyip engellemediğini araştıran pek çok çalışma vardır. Bunlar içerisinde en iyi bilinen ajanlardan birisi N-asetil sistein (NAC)'dir. Reaktif oksijen radikallerinin KMN patogenezinde rolü olduğunun bilinmesi antioksidan özelliği olduğu bilinen bu ajanın pek çok çalışmada, çeşitli dozlar ve çeşitli formlarda kullanılmasına neden olmuştur (13,102-107).

Alfa lipoik asit fizyolojik sistemlerde bulunan, tiyol grubu içeren ve antioksidan aktivitesi olan önemli bir moleküldür (130). Alfa lipoik asit ekzojen verildiğinde serbest radikal temizleyici, metal şelasyon ve vitamin E, askorbik asit ve glutatyonun rejenerasyonu gibi antioksidan özellikler gösterir (132).

Şehirli ve arkadaşları (8) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada renal iskemik reperfüzyon hasarında alfa lipoik asitin etkilerini değerlendirmişlerdir. Takip ettikleri

Wistar Albino sıçanlarını her grupta 8 adet sıçan olacak şekilde 4 farklı gruba ayırmışlardır (Sağ nefrektomize uygulanmış ve sol renal pedinkül oklüde edilmiş salin tedavisi verilen grup (I/R-salin), sağ nefrektomize uygulanmış ve sol renal pedinkül oklüde edilmiş ALA (100 mg/kg iv) tedavisi verilen grup (I/R-ALA), nefrektomi ve pedinkül oklüzyonu uygulanmadan sadece laparotomi yapıp salin tedavisi verilen grup (K-salin), nefrektomi ve pedinkül oklüzyonu uygulanmadan sadece laparotomi yapıp ALA tedavisi verilen grup (K-ALA) şeklinde). Sıçanlarda 45 dakika renal pedinkül oklüzyonu uygulanmasını takiben reperfüzyon sağlanması amacıyla pedinkül oklüzyonu sonlandırılmıştır. Sıçanlara ALA ve salin tedavisi iskemi periyodundan ve reperfüzyon periyodundan 30 dakika önce olmak üzere 2 kez uygulanmıştır. Reperfüzyon periyodundan 24 saat sonra sıçanlardan kan örnekleri ve doku örnekleri alınmıştır. Serum örneklerinde kan üre azotu (BUN), kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), plazma örneklerinde tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β , IL-6, total anti-oksidan kapasite (TAOK) ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) değerlendirilmiştir. Böbrek doku örneklerde malondialdehit (MDA) ve glutasyon düzeyleri, Na⁺/K⁺-ATPaz ve myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi değerlendirilmiştir, böbrek doku örneklerinin ışık mikroskopunda histolojik değerlendirilmesi yapılmıştır. I/R-ALA grubunda serum BUN, kreatinin, TNF- α , IL-1 β , ve IL-6 ve glutasyon düzeylerindeki yükselmenin I/R-salin grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır (p<0,001). Total anti-oksidan kapasitenin (TAOK) ise I/R-salin grubuna göre I/R-ALA grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05). I/R-ALA grubunda LDH aktivitesindeki ve myeloperoksidaz (MPO) aktivitesindeki yükselmenin K-salin grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001). Böbrek doku örneklerinin direk mikroskopik incelemesinde saptanan iskemi reperfüzyon hasarı bulgularının (kapiller konjesyon, tübüler ve interstisyel dejenerasyon, atrofi) ALA tedavisi ile gerilediği izlenmiştir. Bu çalışma ile Şehirli ve arkadaşları alfa lipoik asitin renal iskemik reperfüzyona bağlı gelişen biyokimyasal belirteçleri ve histopatolojik değişiklikleri iyileştirdiğini göstermişlerdir. Alfa lipoik asit bu korumayı muhtemelen nötrofil infiltrasyonunu engelleyerek, antioksidan durumu ve inflamatuvar mediyatörleri düzenleyerek yapmaktadır.

Yapılan çalışmalarda ALA oksidatif hasarın oluşturduğu karaciğer patolojisinde, ağır metal toksisitesinde, diyabetik polinöropatide ve böbrek iskemisinde oluşan hasarlara karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (7,8,134).

Biz de diyabetik hastalarda kontrast madde uygulaması sonrası gelişebilen kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde ALA'in antioksidan özelliğinin koruyucu etkisini

araştırdık ve bu amaçla ALA'i (Thioctacid 600 mg HR) kontrast madde kullanımından 30 dakika önce ve kontrast madde kullanımı sonrasında 24, 48 ve 72. saatlerde olmak üzere toplam 4 doz vermeyi planladık.

Çalışmamıza 39 hasta kontrol grubuna ve 39 hasta ALA grubuna olmak üzere toplam 78 hasta aldık. Kontrol grubu ve ALA grubu arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, hiperlipidemi, kalp yetmezliği açısından fark yoktu (tüm p değerleri >0,05). Hasta alımında randomizasyon uygulamamıza karşın kontrol grubuna göre ALA grubunda KAH hikayesi istatistiksel anlama ulaşacak düzeyde daha sıklıkla (p<0,05). Ancak kontrol grubunu ile ALA grubunun KAH risk faktörlerinin sıklığı açısından benzer olması, kontrol grubunun daha düşük riskli olmadığını ortaya koymaktaydı. Nitekim KAH öyküsü gruplar arasında farklı olmasına karşın koroner anjiyografi sonucuna göre gruplar arasında KAH açısından bir farklılık tespit edilmemiştir. ALA grubunda KAH hikayesinin anlamlı olarak fazlalığı ve bu hastaların ikincil korunma açısından sigarayı bırakma konusunda daha yoğun özendirilmiş olmalarının sonucu olarak bu grupta sigara içiciliği kontrol grubuna göre daha düşük idi (p<0,05). Kontrol grubu ve ALA grubu arasında ADEİ kullanımı, ARB kullanımı, insülin kullanımı, KKB kullanımı, BB kullanımı, klopidogrel kullanımı, statin kullanımı ve diüretik kullanımı arasında anlamlı fark yoktu (tüm p değerleri>0.05). Hastaların ilaç kullanım özellikleri açısından benzer olması KMN'yi önlemek amacıyla uyguladığımız tedavinin etkisini daha net olarak değerlendirmemize imkan sağlamıştır. Ancak ALA grubunda KAH hikayesinin fazla olması nedeniyle bu grupta nitrat ve ASA kullanımı kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla idi (tüm p değerleri <0,05) (Tablo 11).

Kontrol grubu ve ALA grubunda bazal BUN, kreatinin, hemoglobin, HbA1c, NGAL(serum) ve NGAL(idrar) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu (tüm p değerleri >0,05) (Tablo 10). Dolayısıyla her iki grup da bazal böbrek tutulumu ve diyabetin kontrol özellikleri açısından benzer idi. Kontrol grubunda bazal sistatin C düzeyi 1170,46±479,70 ng/ml, ALA grubunda bazal sistatin C düzeyi 954,92±300,86 ng/ml olup kontrol grubunun sistatin C düzeyi ALA grubuna göre bazalde daha yüksek olsa da sistatin C değerinin zaman içindeki değişimi kontrol grubundan farklı değildi. Sistatin C'nin KMN varlığını değerlendirmede oldukça hassas bir belirteç olduğu düşünüldüğünde ALA tedavisinin bu belirtecin artış seyrini etkilemediği sonucuna varılabilir.

İşlem esnasında kullanılan kontrast madde miktarı ve hastaların hidrasyon durumları kontrol grubu ve ALA grubunda benzer idi. Bu benzerlik bizim ALA'in etkisini daha net olarak değerlendirmemizi kolaylaştırmıştır.

Çalışmamızda işlem öncesinde, 24. saatte ve 48. saatte ölçülen BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,594$). ALA grubunda daha belirgin olmak üzere işlem sonrasında ölçülen BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüşler izlendi. Bu durum hastaların işlem esnasında hidrate edilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Her iki grupta da işlem öncesi kreatinin değerlerine göre işlem sonrası kreatinin değerlerinde artış izlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Kreatinin değerlerindeki bu artışın KAG işleminde kullanılan kontrast madde ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yine her iki grup hastalarının işlem sonrası kreatinin klirensi değerlerindeki işlem öncesi kreatinin klirens değerlerine göre azalma mevcut idi. Kreatinin klirensindeki bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Hem ALA grubunda hem de kontrol grubunda işlem sonrası ölçülen NGAL serum düzeylerinde işlem öncesi ölçülen NGAL serum düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,001$). NGAL serum düzeylerindeki azalma gruplar arasında farklı değildi. İşlem sonrasında ölçülen NGAL idrar düzeylerinde ise işlem öncesi ölçülen NGAL idrar düzeylerine göre anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Bu durum da hem kontrol hem de ALA grubu için benzerdi. Kontrast madde nefropatisinde NGAL düzeylerinde artış beklenirken bizim çalışmamızda her iki grupta da serum düzeylerinde anlamlı bir azalmanın izlenmesi, idrar NGAL düzeylerinin ise değişmemesi işlem esnasında uygulanan hidrasyonun etkisi olabilir.

Çalışmamız birinci tanımlamaya göre (bazal kreatinin değerine göre $> \%25$ artış) değerlendirildiğinde 3 tanesi kontrol grubunda ($\% 7,7$) ve 3 tanesi ALA grubunda ($\% 7,7$) olmak üzere toplam 6 ($\% 7,7$) hastada KMN gelişti. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=1,000$). İkinci tanımlamaya göre (bazal kreatinin değerine göre ≥ 0.5 mg/dl artış) değerlendirildiğinde tüm hastaların 2 tanesinde ($\% 2,6$) KMN gelişti ve bu iki hasta da kontrol grubunda idi. ALA grubunda ise hiçbir hastada KMN gelişmedi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.494$) (Tablo 13). Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması nedeniyle bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olabilir. Yüzde olarak dikkat çeken ancak istatistiksel anlama ulaşmayan bu farklılık hasta sayısının artırılmasıyla anlam kazanabilir.

Biz çalışmamızda serum kreatinin düzeylerini işlem öncesinde, işlemden sonra 24. saatte ve 48. saatte olmak üzere üç kez değerlendirdik. Daha uzun süreli serum kreatinin takibi yapmamamız belki de KMN gelişen hasta sayısını olduğundan daha az olarak tespit etmemize neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın sonucunda ALA'in KMN'den koruyucu olmadığı sonucuna ulaştık. Teorik olarak, KMN'nin patogenezi düşünüldüğünde, bu komplikasyonu önlemede ALA'in etkili bulunmamasının nedeni profilaktik olarak uygulanan ALA'in işlemden hemen önce başlanması olabilir. Çalışmamızda pratikte ALA grubunda işlem öncesi 30. dakika ve işlem sonrası 24. saatte verilen ALA dozlarının etkisini değerlendirebildik. İşlem sonrası 48. saat ve 72. saatte verilen ALA dozlarının etkisini değerlendirmek daha uzun takip süresi gerektirdiği için mümkün olamadı. Hastalarımız Mehran risk skoru göz önüne alındığında KMN gelişimi açısından düşük-orta riskli hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya yüksek riskli hastaların alınması durumunda ALA'in etkisi daha belirgin olabilir. Sonuçlarımızın ALA lehine çıkmamasının önemli bir nedeni de hastaların her iki grupta da yeterli düzeyde hidrate edilmeleriyle ilişkili olabilir. Ancak kontrast madde uygulanan hastaların KMN'den korunmada etkinliği kanıtlanmış olan hidrasyon uygulamasının yapılmaması etik olmayacağı için iki gruptaki hastalarımız da benzer şekilde hidrate edilmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları;

- 1) Hasta sayısının azlığı
- 2) ALA'in kontrast maruziyetinden 30 dakika önce başlanması
- 3) Etik olarak tüm hastaların hidrate edilmesi zorunluluğudur
- 4) 48. saatten sonra kreatinin değerlerini kontrol etmediğimizden dolayı KMN'ni olduğundan daha düşük bulmuş olabiliriz.

Sonuç olarak, literatürde kontrast madde nefropatisi önlenmesinde ALA kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda kontrast madde nefropatisinden korunmada yaygın olarak kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış olan hidrasyon tedavisine ilave olarak kullanılan ALA'in kontrast madde nefropatisinden koruyucu olmadığını bulduk. Ancak yukarıda sözü edilen çalışmanın kısıtlılıkları göz önüne alınarak KMN önlenmesinde ALA etkisini değerlendirmek için yeni çalışmalar planlanabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Cronin RE. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention. *Pediatr Nephrol* 25: 191-204, 2010.
2. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. CIN consensus working panel epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 98: 5-13, 2006.
3. Pannu N, Wiebe N, Math M, Stat P, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 295: 2765-2779, 2006.
4. Toprak O. Risk Markers for Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Med Sci* 334: 283-290, 2007.
5. McCullough PA, Manley HJ. Prediction and prevention of contrast nephropathy. *J Interv Cardiol* 14: 547-558, 2001.
6. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritschler HJ, Packer L, Rihn BH. Alphalipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 24: 1023-1039, 1998.
7. Çakatay U. Pro-oxidant actions of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Med Hypotheses* 66: 110-117, 2006.
8. Şehirli Ö, Şener E, Çetinel Ş, Yüksel M, Gedik M and Şener G. A-lipoic acid protects against renal ischaemia-Reperfusion injury in rats. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 35: 249-255, 2008.
9. Briguori C, Airoldi F, Andrea DD, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B and Colombo A. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): A randomized comparison of 3 preventive strategies: *Circulation* 115: 1211-1217, 2007.
10. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: Experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 67: 335-343, 2006.
11. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11: 177-182, 2000.
12. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, Tumlin J. CIN Consensus Working Panel. Strategies to reduce the risk of contrast induced nephropathy. *Am J Cardiol* 98:59-77, 2006.
13. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. 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* 36:1542-1548, 2000.
14. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Sing M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR. Incidence and prognostic importance of renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105: 2259-2264, 2002.
15. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 44: 1393-1399, 2004.
16. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348: 491-499, 2003.
17. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast- induced nephropathy. *Medical Clinics of North America* 68: 351-371, 1984.

18. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 98:14-20, 2006.
19. Gross P and Bissemaeker E. Endothelin: what role in acute contrast nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 11: 1716-1718, 1996.
20. Persson PB and Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: The pathophysiology. *Kidney International* 69: 8-10, 2006.
21. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 172: 1461-1471, 2005.
22. Andersen KJ, Christensen EI, Vik H: Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest Radiol* 29: 955-962, 1994.
23. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 29: 465-477, 1997.
24. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: A prospective evaluation of 1000 cases. *J Am Coll Cardiol* 32: 1861-1865, 1998.
25. Wijesundera DN, Karkouti K, Beattie WS, Rao V, Ivanov J. Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery. *Anesthesiology* 104: 65-72, 2006.
26. Morris TW. X-ray contrast media: Where are we now, where are we going? *Radiology* 188: 11-16, 1993.
27. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnet JC: Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol Renal Physiol* 258: 115-120, 1990.
28. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74: 243-248, 1983.
29. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J and Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney International* 44: 1217-1223, 1993.
30. Katholi RE. Contrast-induced nephropathy-update and practical clinical applications: *US Cardiovascular Disease* 2006.
31. Klause N, Arendt T, Lins M, Gronow G. Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Adv Exp Med Biol* 454: 225-234, 1998.
32. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip H, Thames MD, Davidson CJ, Shusterman N, Schwab SJ. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 57: 1675-1680, 2000.
33. Elkayam U, Mehra A, Cohen G, Tummala PP, Karaalp IS, Wani OR, Canetti M. Renal circulatory effects of adenosine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*;32:211-215, 1998.
34. Yerkey MW, Kernis SJ, Franklin BA, Sandberg KR, McCullough PA. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease. *Heart* 90: 961-966, 2004.
35. Denton KM, Shweta A, Anderson WP. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia. *J Am Soc Nephrol* 13: 27-34, 2002.
36. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB. Nephrotoxicity of Ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 47: 254-261, 1995.
37. 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* 24: 713-727, 1994.

38. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 49: 1268-1275, 1996.
39. Palm F, Buerk DG, Carlsson PO, Hansell P and Liss P: Reduced nitric oxide concentration in the renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats effects on renal oxygenation and microcirculation: *Diabetes* 54: 3282-3287, 2005.
40. Ribeiro L, Silva FA, Kurihara RS, Schor N, Mieko E, Higa S. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int* 65: 589-596, 2004.
41. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, McCann WP. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 32: 64-71, 1998.
42. Yoshioka T, Fogo A, and Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney International* 41: 1008-1015, 1992.
43. Gotoh M, Nagase S, Aoyagi K, Hirayama A, Takemura K, Ueda A, Tomida C, Kikuchi H, Koyama A. Thiobarbituric acid reactive substances are increased in the subcutaneous fat tissue of patients with end-stage renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 12: 713-717, 1997.
44. Gyoten M. Activation of the complement system and cytokine production by radiographic contrast media in vascular endothelial cells in vitro. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 58: 811-815, 1998.
45. Moore RD, Steinberg EP, Powe NP, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, Gopalan R: Nephrotoxicity of high osmolality versus low osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 182: 649-655, 1992.
46. Chertow GM, Normand SLT, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 15: 2462-2468, 2004.
47. Gomes AS, Baker JD, Martin-Paredero V, Dixon SM, Takiff H, Machleder HI, Moore WS. Acute renal dysfunction after major arteriography. *AJR Am J Roentgenol* 145:1249-1253, 1985.
48. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 141:1027-1033, 1983.
49. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 66: 286-294, 2005.
50. Williams R: Public health problems of diabetes mellitus and its cost to the community. In Pickup J. And Williams G (eds) *Textbook of Diabetes*. Second Edition, Vol.1, p4. 1-5.1, 1997.
51. Skyler JS. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 3rd Edition*, 2006.
52. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması); Ekim 2010.
53. Gavin JR, Alberti K, Davidson MB, Defronzo RA. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197, 1997.
54. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramiti N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S, Belizon I. Radiocontrast associated renal dysfunction: Incidence and risk factors *AJR* 157: 49-58, 1991.

55. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, Becker CR; CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol.* 18: 42-58, 2006.
56. Weinrauch LA, Healy RW, Zeland OS, Goldstein HH, Kassissieh SD, Libertino JA, Takacs FJ, D'ellia JA: Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Ann Intern Med* 86: 56-59, 1977.
57. Vanzee BE, Hoy WE, Talley TE, Jaenike JR: Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Ann Intern Med* 89: 51-54, 1978.
58. İlicin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları İkinci Baskı Güneş Kitabevi, 2003.
59. Burant CF: Medical management of type two diabetes 5th.Ed. American Diabetes Association, 2004.
60. Yenigun M, Altuntaş Y. Her Yonüyle Diabetes Mellitus. İkinci baskı, İstanbul, Nobel, 2001.
61. Decker T, Norgaard K, Enevoldsen AK, Johnsen KB, Rasmussen BF, Jensen T. Microalbuminuria: Implication for micro and macrovascular disease. *Diabetes Care* 15:1181-1191, 1992.
62. Mogensen CE. Renal Changes and Nephropathy in Diabetes. Hoechst Marion Rousel. Bridgewater NJ: 3-12, 1996.
63. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Contrast induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 95: 13-19, 2005.
64. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, Lansky AJ, Tsounias E, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas GD. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 94: 300-305, 2004.
65. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, Gevorkian N, Gruberg L, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Suddath W, Waksman R. Percutaneous coronary intervention associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 59: 338-343, 2003.
66. Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, Moscucci M. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 118: 843-849, 2005.
67. Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetrovec GW, Di Sciascio G. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 101: 279-285, 2008.
68. Patti G, Ricottini E, Nusca A, Colonna G, Pasceri V, D'Ambrosio A, Montinaro A, Di Sciascio G. Short-term, high-dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty contrast-induced nephropathy] trial. *Am J Cardiol* 108: 1-7, 2011.
69. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 44: 1780-1785, 2004.

70. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med* 14: 426-431, 2003.
71. 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* 51: 521-526, 1999.
72. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, Namboodiri N, Neiderman G, Nissenbaum A, Foti FP, Magno A, Banayat G, Fata F, Manohar NL, Lipner HI. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 18: 639-646, 1996.
73. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25: 296-304, 2003.
74. Bassilios N, Mercadal L, Deray G. Immunoglobulin as a risk factor for contrast media nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1513-1514, 2001.
75. Krause W and Gampieri S. Pharmacokinetics of contrast media. Dawson P, Claub W (eds). *Contrast media in practice*. p:26-34, 1994.
76. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 98: 27-36, 2006.
77. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systemic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 68: 2256-2263, 2005.
78. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) Study. A Randomized Double-Blind Trial of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Circulation* 115: 3189-3196, 2007.
79. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 175: 621-628, 1990.
80. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM. Contrast media-associated nephrotoxicity current opinion in nephrology and hypertension 5: 127-133, 1996.
81. Barret BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188: 171-178, 1993.
82. Cigarro RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 86: 649-652, 1989.
83. Manske CL, Sprafka MJ, Strony JT, Wong Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 89: 615-620, 1990.
84. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 183: 519-521, 1992.
85. Scarpioni R, Cristinelli L, Quaretti P, Imberti D, Cavallotti P. Waldenstrom's macroglobulinaemia and acute renal failure: isoosmolal non-ionic contrast medium is not an absolute contraindication. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1083-1084, 2001.
86. Guevara M, Fernandez-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montana X, Piera C, Alvarez ML, Jimenez W, Gines P, Arroyo V. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 40: 646-651, 2004.
87. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 136: 859-861, 1981.

88. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 162: 329-336, 2002.
89. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 2328-2334, 2004.
90. 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* 114: 1570-1574, 1998.
91. Schindler R, Stahl C, Venz S, Ludat K, Krause W, Frei U. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1471-1474, 2001.
92. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol* 34: 323-326, 2000.
93. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 349: 1333-1340, 2003.
94. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2747-2753, 2004.
95. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Harvey M, Kent KM, Leon MB. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 83: 260-263, 1999.
96. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Muller C, Osswald H, Risler T. 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* 14: 1146-1149, 1999.
97. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 729-736, 2003.
98. Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calviño-Santos R, Vázquez-González N, Castro-Beiras A. Statin therapy and contrast-induced nephropathy after primary angioplasty. *Int J Cardiol* 126: 435-436, 2008.
99. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 110: 2837-2842, 2004.
100. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, Reynen K, Kuhlisch E, Strasser RH. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol* 68: 279-286, 2007.
101. Gurkowsky L, MacDougall M, Wiegmann T: Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction. *Am J Ther* 2: 837-842, 1995.
102. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43: 1-9, 2004.
103. Guru V, Fremes SE. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin Nephrol* 62: 77-83, 2004.

104. Misra D, Leibowitz K, Gowda Ramesh M, Shapiro M, Khan Ijaz A. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 27: 607-610, 2004.
105. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 65: 1366-1374, 2004.
106. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, Agrawal M, Denu-Ciocca C, Ohman ME, Finn WF. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 15: 761-769, 2004.
107. Hoffmann U, Fischereder M, Krueger B, Drobnik W, Kraemer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 15: 407-410, 2004.
108. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with preexisting renal insufficiency. *Am Surg* 64: 432-436, 1998.
109. Hans B, Hans SS, Mittal VK, Khan TA, Patel N, Dahn MS. Renal functional response to dopamine during and after arteriography in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 176: 651-654, 1990.
110. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, Gat O, Popovtzer MM, Gotsman MS, Mosseri M. The renal effect of lowdose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 34: 1682-1688, 1999.
111. Chamsuddin AA, Kowalik KJ, Bjarnason H, Dietz CA, Rosenberg MS, Gomes MD, McDermott CM, Hunter DW. Using a dopamine type 1A receptor agonist in high-risk patients to ameliorate contrast associated nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 179: 591-596, 2002.
112. Kini AA, Sharma SK. Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention. *Rev Cardiovasc Med* 29: 19-25, 2001.
113. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, Bajwa TK. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 57: 279-283, 2002.
114. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, Wang A, Chu AA, Schaer GL, Stevens M, Wilensky RL, O'Neill WW, for the CONTRAST Investigators. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 2284-2291, 2003.
115. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, Wollman Y, Chernichowsky T, Iaina A. Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. *Am J Nephrol* 23: 91-95, 2003.
116. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. 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. *J Am Coll Cardiol* 33: 403-411, 1999.
117. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate. *Postgrad Med* 110: 55- 62, 2001.
118. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in to old concepts *Clin Chem* 38: 1933-1935, 1992.

119. Mussab M, Ruzzante N, Varognolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 36: 859-65, 1998.
120. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Pricev CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 47: 312-318, 1995.
121. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:5 699-707, 2002.
122. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions – a review. *Clin Chem Lab Med* 37: 389-395, 1999.
123. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 44: 1334-1338, 1998.
124. Rosenthal SH, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 64: 41-46, 2005.
125. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltanen S, Pettila V. Evaluation and predictive power of serum cystatine C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 62: 344-350, 2004.
126. Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis H, Riesen W, Wuthrich RP. Time course of cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 61: 98-102, 2004.
127. Newman D: More on cystatin C. *Clin Chem* 45:718-719, 1999.
128. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 115: 610-621, 2005.
129. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Devarajan P. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 21: 856-863, 2006.
130. Liang JF, Akaike T. Inhibition of nitric oxide synthesis in primary cultured mouse hepatocytes by α -lipoic acid. *Chem Biol Interact* 124: 53-60, 2000.
131. St. Clair D, Zhao Y, Chaiswing L, Oberley T. Modulation of skin tumorigenesis by SOD. *Biomed Pharmacother* 59: 209-214, 2005.
132. Goralska M, Dackor R, Holley B, McGahan MC. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epiteial cells. *Exp Eye Res* 76: 241-248, 2003.
133. Pande M, Flora SJS: Lead-induced oxidative damage and its response to combined administration of alpha-lipoic acid and succimers in rats. *Toxicology* 177: 187-196, 2002.
134. Naveed S, Hazel HR, McMillan DC, Talwar D, O'Reilly DSJ: Acute-phase reactants and plasma trace element concentrations in non-small cell lung cancer patients and controls. *Nutr Cancer* 28: 308-312, 1997.