



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN
ÖNLENMESİNDE DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve YALÇINÖZ

KAYSERİ-2012



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN
ÖNLENMESİNDE DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve YALÇINÖZ

Danışman

Prof. Dr. Aynur KARAYOL AKIN

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından TSU-11-3793 nolu proje kodu ile
desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde tecrübe ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Aynur Karayol AKIN ve bölüm başkanım Prof. Dr. Adem BOYACI başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün arkadaşlarıma ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı çalışanlarına,

Yaşamım boyunca hep yanımda olan Annem, Babam, kardeşlerim ve ailemin diğer tüm fertlerine,

Destegi ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Dr. Kürşad YALÇINÖZ'e teşekkür ederim.

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Dr. Merve YALÇINÖZ

Kayseri - 2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.BÖBREĞİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ	3
2.2. RENAL DOLAŞIM VE GLOMERÜLER FİLTRASYON	7
2.3. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ.....	15
2.4. DEKSMEDETOMİDİN	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	55
KAYNAKLAR.....	56
KABUL ONAY SAYFASI.....	68

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	: Anjiyotensin Konverting Enzim
ADH	: Antidiüretik Hormon
Ang	: Anjiyotensin
AİDS	: Acquired İmmune Deficiency Syndrome
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
ASA	: American Society of Anesthesiologist
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
AVP	: Arjinin Vazopressin
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
C&G	: Cockcroft – Gault Formülü
CABG	: Koroner Arter By-pass Greftleme
Cl	: Klor
	: Karbondioksit
Cr	: Kreatinin
CrCl	: Kreatinin Klirensi
DA	: Dopamin
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
dk	: Dakika
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid

EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
FDA	: Food and Drug Administration
FF	: Filtrasyon Fraksiyonu
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
H⁺	: Hidrojen
HK2	: Proksimal Tübül Hücreleri
HMGB-1	: Yüksek Mobiliteli Grup B1 Proteinin
HT	: Hipertansiyon
iv	: İntravenöz
İABP	: İntraaortik Balon Pompası
K⁺	: Potasyum
kD	: Kilo Dalton
KM	: Kontrast Madde
KMN	: Kontrast Madde Nefropatisi
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NGAL	: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
Na⁺	: Sodyum
NAC	: N-Asetil Sistein
NO	: Nitrik Oksit
	: Oksijen
PAH	: P-aminohippurat
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
pAkt	: Phosphorylated Akt
PGE-1	: Prostaglandin E-1
PKAG	: Perkütan Koroner Anjiyografi

RKA	: Renal Kan Akımı
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RIA	: Radio Immuno Assay
RNA	: Ribo Nükleik Asit
RPA	: Renal Plazma Akımı
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SCr	: Serum Kreatini
SPSS	: Statistical Packeting Software for Science
TLR4	: Tool-Like Reseptör 4

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kontrast madde gelişimindeki risk faktörleri	20
Tablo 2: Perkütan koroner girişim sonrası kontrast madde nefropati insidansı, kreatinin klirensi değeri ve diyabetik olma durumuna göre sıklığı	21
Tablo 3: Mehran ve arkadaşlarının KMN'sini tahmin etmek için kullandığı risk puanlaması.....	24
Tablo 4. Grupların Demografik Verileri ve Tıbbi Özgeçmişleri	36
Tablo 5. Perkütan Koroner Anjiyografi Özellikleri	37
Tablo 6. Grupların Hemogram Değerleri	37
Tablo 7. Grupların Biyokimyasal Değerleri	38
Tablo 8. Grupların Mehran Risk Skorları.....	39
Tablo 9. Grupların Renin, ANP,NGAL ve Sistatin C Değerleri	39
Tablo 10. Grupların Sistolik Arter Basınç Değerler	42
Tablo 11. Grupların Diyastolik Kan Basıncı Değerleri.....	43
Tablo 12. Grupların Kalp Hız Değerleri.....	44
Tablo 13. Grupların Oksijen Satürasyon Değerleri	45

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1: Erişkin böbreğinin ortadan frontal kesiti	3
Şekil 2: KMN’ sinde olası mekanizmalar.....	17
Grafik 1. Grupların Renin değerleri.....	40
Grafik 2. Grupların ANP değerleri.....	40
Grafik 3. Grupların NGAL değerleri	41
Grafik 4. Grupların Sistatin C değerleri.....	41
Grafik 5. Grupların Sistolik Arter Basınç Değerleri.....	42
Grafik 6. Grupların Diyastolik Kan Basıncı Değerleri	43
Grafik 7. Grupların Kalp Hız Değerleri.....	44
Grafik 8. Grupların Oksijen Satürasyon Değerleri.....	55

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİNDE DEKSMEDETOMİNİN EKİNLİĞİ

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada; kontrast madde uygulanan diyabetik hastalarda deksmedetomidinin böbrek fonksiyonları, hormonal ve hemodinamik parametreler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Üniversite Etik Kurul onayı alındıktan sonra 18 yaş üstü, diyabetik, serum kreatin değeri $<3\text{mg/dl}$ olan, perkütan koroner anjiyografi yapılacak ASA II-III 60 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışma prospektus, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapıldı.

Hastalar 30'ar kişilik iki gruba ayrıldı. Her iki gruba işlem öncesi 12 saat boyunca 3ml/kg/sa dozunda $\%0,9$ 'luk izotonik sodyum klorürlü mayi verildi. Perkütan koroner anjiyografi sırasında ve sonrasında 12 saat 1 ml/kg/sa hızında $\%0,9$ 'luk izotonik sodyum klorür infüzyonuna devam edildi. Grup D'ye (deksmedetomidin grubu; $n=30$) mayi replasmanı ile birlikte PKAG'den hemen önce $100\text{ml } \%0,9$ izotonik sodyum klorür içinde $1\mu\text{g/kg}$ deksmedetomidin 10 dk içinde intravenöz olarak verildi. Perkütan koroner anjiyografi süresince ve sonrasında bir saat boyunca $1\mu\text{g/kg/sa}$ hızında deksmedetomidin infüzyonuna devam edildi. Grup K'ya (kontrol grubu; $n=30$) ise $100\text{ml } \%0,9$ izotonik 10 dk içinde i.v. olarak verildi. Anjiyografi süresince ve sonrasında 1 saat boyunca 1 ml/kg/sa hızında izotonik infüzyonuna devam edildi.

Hastalardan işlem öncesinde, işlem sonrası 6. ve 24. saatlerde NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), Sistatin-C, Renin ve Atrial Natriüretik Peptit değerleri için kan örneği alındı. İşlem öncesinde ve işlem sonrası 24. saatte tam kan sayımı ve biyokimya değerleri için kan örneği alındı.

BULGULAR: Demografik veriler ve PKAG sırasındaki işlem özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Grupların hemogram ve biyokimyasal

değerlerinde 0. ve 24. saatlerde anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ancak her iki grupta da ürik asit değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$)

Gruplar arasında 0. ve 6. saatlerde Renin, ANP, NGAL değerlerinde anlamlı fark yokken ($p>0,05$), 24. saatte kontrol grubunda deksmedetomidin grubuna göre Renin ve NGAL düzeyleri anlamlı yüksek, ANP değeri ise anlamlı düşüktü ($p\leq 0,05$). Sistatin C değerlerinde ise 0., 6. ve 24. saatlerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

SONUÇ: Bu çalışmada PKAG yapılan diyabetik hastalarda deksmedetomidin uygulanan grupta kontrol grubuna göre NGAL ve Renin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük, ANP'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kontrast madde nefropatisi, diyabetes mellitus, deksmedetomidin

EFFICACY OF DEXMEDETOMIDINE IN PREVENTING CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY

ABSTRACT

AIM: The aim of this study was to evaluate the effects of dexmedetomidine on renal fuccion, hormonal and hemodynamic paramaters in contrast media induced diabetic patients.

METHODS: The present study was approved by the Medical Faculty Ethics Committee at Erciyes University. 18 year older, serum creatine level <3mg/dl and ASA II-III sixty (60) diabetic patients who undergoing percutan coronary intervention (PCI) enrolled to study. This study was conducted as prospective, randomized, double blind and placebo controlled.

Sixty patient were divided into two groups. 0,9 % isotonic sodium chloride (3 ml/kg /h) was given to both groups for 12 hours before the procedure. During and after PCI 0,9 % isotonic sodium chloride (1 ml/kg/h) for 12 hour was continued. Group of deksmedetomidin (group D; n=30) received 1µg/kg dexmedetomidine within the 100ml % 0,9 isotonic sodium chloride just before the PCI as intravenously for 10 minutes with fluid replacement. Group of control (group C; n=30) received 100 ml 0,9 % isotonic sodium chloride just before the PCI as intravenously for 10 minutes with fluid replacement.

Complete blood count, biochemical data, NGAL, cystatin-C, renin and atrial natriuretic peptide values was measured in blood samples. Six hours after procedure for NGAL, cystatin-C, renin and ANP meaurements. Blood samples were recollected for biochemical data, NGAL, cystatin-C, renin and ANP at 24. hour after procedure.

RESULTS: There were no statistical differences in demographic findings and in procedural features during PCI ($p>0,05$). And also there were no significant differences between groups in biochemical data and blood count at 0 and 24 hours

after PCI ($p>0,05$). But in both groups serum uric acid level significantly elevated regarded to baseline levels ($p<0,05$).

While there were no statistically significant difference in terms of Renin, ANP and NGAL measurements at basal and 6th hour measurements ($p>0,05$), the measurements at 24th hour revealed a significant elevation for Renin and NGAL levels but decrease for ANP levels ($p\leq 0,05$). There were no significant difference in cystatin-C values at 0, 6 and 24 hours ($p>0,05$).

CONCLUSION: NGAL and renin values were significantly decreased, whereas ANP level was significantly elevated in diabetic patient underwent to PCI who treated with dexmedetomidine compared with control groups.

Key Words: Contrast induced nephropathy, diabetes mellitus, dexmedetomidine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN), intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği akut böbrek yetmezliği durumudur (1). KMN sıklıkla geri dönüşümlüdür, ancak bazı vakalarda düzelme sağlanamayabilir (2). Bu durum ise hastanın hastanede kalış süresini ve mortalitesini arttırır.

KMN'yi önlemek için işlem öncesi kalsiyum kanal blokeri kullanımı, asetil-sistein kullanımı, vazodilatör ajan kullanımı, teofilin kullanımı, dopamin ve fenoldopam infüzyonu, diüretik kullanımı, ekstrasellüler volümün artırılması, kontrast maddenin tipi ve miktarının ayarlanması gibi çalışmalar yapılmıştır (3). Bugüne kadar kontrast madde nefropati riskini azaltmada faydası kabul edilmiş tek yaklaşım ise hidrasyondur. KMN'nin patofizyolojisi kesin olarak anlaşılamadığı halde; vazokonstriksiyon, oksidatif stres, bozulmuş nitrik oksid üretimi ve apoptoz KMN'nin patogenezinde suçlanan faktörlerden bazılarıdır.

Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatin (Cr) düzeyleri, akut böbrek hasarının teşhisi için ideal endojen madde değildir. Böbrek fonksiyonlarını eş zamanlı yansıtmazlar ve serum düzeyleri geç dönemde yükselir ki bu durum tedavide gecikmeye neden olur (4). Sistatin C ve Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) akut böbrek hasarını erken dönemde tespit eden yeni endojen maddelerdir (5,6).

Sistatin C düşük molekül ağırlıklı endojen sistein proteinaz inhibitörüdür. Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) tahmin edilmesinde serum Cr düzeyinden daha

üstün bir endojen madde olduğu gösterilmiştir (7). Glomerülden serbest filtre edilerek, proksimal tübüllerden tamamen absorbe olur ve sekresyona uğramaz. Ayrıca yaş, cinsiyet, kas kitlesi ve diyetten etkilenmez (4).

NGAL, akut böbrek hasarını en iyi ve en erken gösteren endojen maddelerden biridir. İskemik ve nefrotoksik böbrek hasarının teşhisinde, idrar ve serum NGAL düzeylerinin çok erken dönemde yükseldiği insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle tübül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde oldukça hassas endojen maddedir (5).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda kontrast madde uygulaması öncesinde verilen alfa-2 agonistlerin plazma kreatin seviyesini düşürdüğü, renal tübüler nekrozu, renal apoptozu ve renal kortikal proksimal tübül vakuolizasyonunu önlediği gösterilmiştir (8). Deksmetomidin de bir alfa-2 reseptör agonistidir. Alfa-2/alfa-1 selektivitesi klonidinden 8 kat daha fazladır (9). Bu reseptörlerin aktivasyonu sodyum (Na^+) ve su atılımını stimüle eder. Bu etki; renin ve antidiüretik hormon (ADH) sekresyonunun inhibisyonu ve adrenal steroidogenezin blokajı sonucu oluşur (10). Yapılan hayvan çalışmalarında deksmedetomidin infüzyonunun böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (11,12).

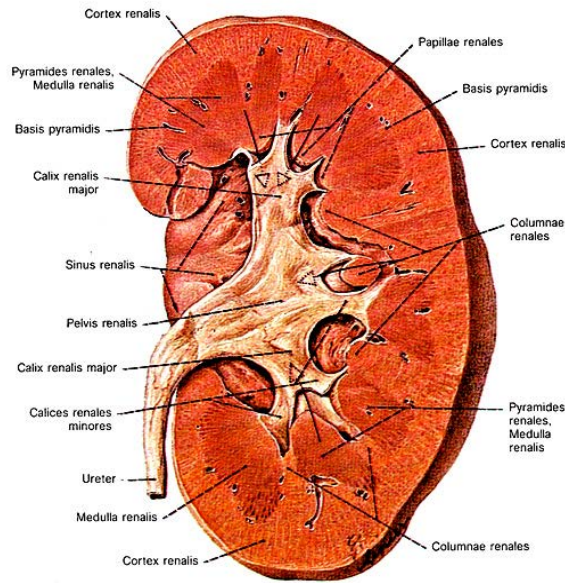
Diyabeti olan hastalarda kontrast madde nefropati riski yüksektir. Diyabeti ve böbrek yetmezliği olan hastalarla, sadece böbrek yetmezliği olan hastalar karşılaştırıldığında diyabetik grupta kontrast nefropatisi sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Üstelik diyabeti olan ve kontrasta bağlı nefropati gelişen hastalarda oligüri ve diyaliz ihtiyacı daha fazla görülmektedir. On yılı geçen diyabet öyküsü, ≥ 50 yaş, vaskülopati ve böbrek yetmezliği olan diyabetik hastanın tamamına yakınında kontrast nefropatisi gelişmektedir. Bu hasta grubunda dehidratasyon KMN riskini artırmaktadır (13).

Bu çalışmada kontrast madde uygulanan diyabetik hastalarda deksmedetomidinin böbrek fonksiyonları, hormonal ve hemodinamik parametreler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BÖBREĞİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Her iki böbrek, periton boşluğunun dışında ve karın arka duvarında yer alırlar. Yetişkin insanda böbrek ağırlığı 150 gramdır. Böbrek medial kısmında hilum denilen arter, ven, lenfatik, sinirleriyle birlikte üreterlerin girip çıktığı çukur bir bölge bulunur. Eğer böbrekler en üst noktası ile alt ucu arasındaki uzun ekseninden ikiye kesilecek olursa dış kısmında korteks, iç kısmında medulla denen iki ana bölge ayrırddılır (14).



Şekil 1: Erişkin böbreğinin ortadan frontal kesiti

2.1.1. Nefron

İnsanda her böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip bir milyon kadar nefrondan oluşur. Böbrekler nefronları yenileyemezler. Bu nedenle, böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır.

Her nefronun iki ana bölümü vardır. Birincisi kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül (glomerüler kapiller) ikincisi ise böbrek pelvisi içindeki yolu boyunca, filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun tübüllerdir (14).

2.1.1.1. Glomerüler Kapillerler

Glomerül diğer kapiller ağlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek hidrostatik basınca (60 mmHg kadar) sahip, dallanan anastomoz yapan kapiller bir ağdan oluşmuştur. Glomerüler kapillerler, epitel hücreleri ile örtülmüştür ve tüm glomerül Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerüler kapillerlerden filtre olan sıvı, Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan proksimal tübül içine akar (14).

Sıvı, proksimal tübülden böbrek medullasının derinliklerine doğru inen Henle kıvrımına akar. Her kıvrımın bir inen (descending) bir de çıkan (ascending) kolu vardır. İnen kolun ve çıkan kolun alt ucunun duvarları çok incedir, bu nedenle Henle kıvrımının ince kısmı (segmenti) olarak isimlendirilir. Henle kıvrımının inen kolu, kortekse doğru dönüş yaptıktan sonra, tübüler sistemin diğer kısımlarında olduğu gibi duvarı kalınlaşır ve bundan dolayı, çıkan kolun kalın segmenti olarak adlandırılır (14).

Çıkan kalın kolun sonunda, duvarında bir plak içeren kısa kısma maküla densa denir. Maküla densadan sonra sıvı proksimal tübül gibi böbreğin korteksinde yerleşmiş olan distal tübüle ulaşır. Distal tübülü, birleştirici tübül ve kortikal toplayıcı tübül izler. Sıvı, buradan kortikal toplayıcı kanala ulaşır. Sekiz-on adet kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek medullada seyreden ve medullar toplayıcı kanal denen daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar birleşerek giderek daha genişleyen kanalları oluştururlar ve sonunda papillanın tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalırlar. Her böbrekte her biri 4000 nefrondan idrar toplayan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanal vardır (14).

2.1.1.2. Proksimal Tubülüs

Proksimal tubülüsün iki ana geri emilim fonksiyonu vardır: Bunlardan ilki filtre edilen sodyum ve suyun %50-55'inin geri emilimi, ikincisi ise filtre edilen glukoz, fosfat, amino asitler ve diğer organik solütlerin hemen hemen tamamının sodyumla ilişkili olarak reabsorbe edilmesidir (14).

2.1.1.3. Henle Kulpu

Henle kıvrımı, inen ince Henle, çıkan ince Henle ve çıkan kalın Henle kısımları olarak, fonksiyonu farklı üç bölgeden oluşur.

İnce Henlenin inen kısmı suya çok fazla, üre ve sodyum dahil solütlerin çoğuna orta derecede geçirgendir. Nefronun bu kısmının ana fonksiyonu duvarından maddeleri basit diffüzyonla geçirmektir. Filtre olan suyun takriben %20'si Henle kulpundan geri emilir ve hemen hemen bunun tümü bu inen ince Henle kısmında gerçekleşir, çünkü çıkan ince ve kalın Henle kollarının idrarın yoğunlaştırılmasında önem taşıyan bir özellikleri, suya hiç geçirgen olmayışlarıdır.

Çıkan kolun yarısından itibaren başlayan kalın Henle kısmı metabolik aktivitesi yüksek; sodyum, klorür ve potasyumun aktif olarak geri emilimine olanak sağlayan kalın epitel hücrelerine sahiptir. Filtre olan sodyum, klor ve potasyumun yükünün yüzde 25'i, büyük bölümü çıkan kalın koldan olmak üzere, Henle kıvrımından emilir. Kalsiyum, magnezyum, bikarbonat gibi diğer iyonların önemli bir miktarı da, çıkan kalın Henle kolundan emilir. Çıkan Henlenin ince kısmının geri emme kapasitesi, kalın kısmından çok daha az olduğundan bu kısımdan bu solütlerin herhangi birinin emilen miktarı önemli değildir (14).

2.1.1.4. Distal Tübül

Henle kulpunun çıkan kalın kolu distal tübüle boşalır. Distal tübülün ilk kısmı, aynı nefronda GFH ve kan akımını kontrol eden feed-back kontrol sağlayan jukstaglomerüler cihazı oluşturur. Distal tübülün bundan sonraki kısmı oldukça kıvrımlıdır ve Henle kıvrımının çıkan kalın kısmı ile arasında geri emilim özellikleri yönünden oldukça fazla benzerlikler vardır. Yani sodyum, potasyum ve klor dahil iyonların önemli kısmını çabuk bir şekilde geri emerken su ve üreye karşı hiç geçirgen değildir. Tübüler sıvı burada seyreltildiği için, bu bölge, dilüe edici (seyreltici) bölge adını alır (14).

2.1.1.5. Toplayıcı Kanal

Toplayıcı kanal, kortikal ve medüller kısım olmak üzere ikiye ayrılır. Her ikisi birlikte, filtre olan Na^+ yükünün, %5-7'sinin reabsorbsiyonundan sorumludurlar (15).

2.1.1.5.1. Kortikal Toplayıcı Kanal

Nefronun bu kısmında iki tip hücre vardır: Primer olarak potasyum (K^+) sekrete eden, aldosteron aracılı Na^+ reabsorbsiyonuna katılan temel (principal-P hücreleri) hücreler ve asit-baz regülasyonundan sorumlu interkale hücreler (I hücreleri). Aldosteron, I hücrelerinin luminal kenarında H^+ salgılayan Adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesini artırır. Ek olarak I hücrelerinin; H^+ salgılayan ve K^+ reabsorbsiyonu yapan bir luminal $\text{K}^+-\text{H}^+-\text{ATPaz}$ pompası vardır. Bazı I hücreleri fazla alkali yüküne yanıt olarak HCO_3^- salgılama yeteneğine de sahiptir (15).

2.1.1.5.2. Medüller Toplayıcı Kanal

Toplayıcı kanalın bu kısmı, diğer adı arjinin vazopressin (AVP) olan ADH'nın primer etki yeridir. Bu hormon reseptör (reseptörleri vasküler rezistansı artırır) aracılığı ile adenilat siklazı aktive eder. ADH hücre membranındaki akuaporin-2 adı verilen su kanalı, proteinin ekspresyonunu uyarır. Lüminal membranın suya geçirgenliği ADH varlığına bağlıdır. Dehidratasyon luminal membranı suya geçirgen hale getiren ADH salgılanmasını artırır. Bunun tersine yeterli hidrasyon ADH salgısını baskılar. Ayrıca, nefronun bu kısmı idrarın asidifikasyonunda da rol alır. Salgılanan H^+ iyonları titre edilebilir asit ve amonyum iyonu formunda atılır (15).

2.1.1.5.3. Jukstaglomerüler Aparat

Jukstaglomerüler hücreler, afferent ve efferent arterioller ile maküla densa arasında özelleşmiş hücre grubudur. Bu hücrelerde renin enzimi bulunur ve sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Renin salınımı, -adrenerjik sempatik stimülasyonuna bağlıdır. Renin, afferent arteriöl duvar basıncını ve maküla densadan geçen klor akımını değiştirir. Sempatik sinir sistemi lifleri ve baroreseptörler içeren arterioller, intraluminal kan basıncı değişikliğine verilen cevapta önemli rol oynar. Jukstaglomerüler hücrelerden salınan renin, anjiotensinojenden anjiotensin I oluşumuna neden olur. Anjiotensin I anjiotensin II'ye dönüştürülür, anjiotensin II ise kan basıncının düzenlenmesinde ve aldosteron sekresyonunda rol oynar (16).

2.2. RENAL DOLAŞIM VE GLOMERÜLER FİLTASYON

Renal fonksiyon, renal kan akımı (RKA) ile yakın ilişkilidir. Oksijen tüketiminin kan akımı tarafından belirlendiği tek organ böbreklerdir (15). Normal bir yetişkin insanda böbrekler 1000- 1250 ml/dk kan ile perfüze olur (16). RKA'nın yaklaşık %80'i normalde kortikal nefronlara ulaşır ve sadece %10-15'i jukstaglomerüler apparata gider. Yaklaşık 50 mmHg oksijen basıncına sahip olan renal kortekste göreceli olarak yüksek olan kan akımının büyük kısmı filtrasyon işlevinde kullanılır. Bunun sonucu olarak korteks, bu kan akımından göreceli olarak daha az oksijen çeker. Bunun aksine, renal medulla solüt reabsorbsiyonundan dolayı yüksek metabolik aktiviteye sahiptir ve yüksek ozmotik gradienti sürdürebilmek için düşük kan akımı gerekir. Medulla yaklaşık 15 mmHg kadar oksijen basıncına sahip olup iskekiye karşı savunmasızdır. Belirli koşullar altında RKA'nın, kısa Henle kulplu kortikal nefronlardan daha uzun kulplu jukstamedüller nefronlara yeniden dağıldığı bilinmektedir. Sempatik sitümlasyon, artmış katekolamin ve anjiyotensin II düzeyleri ve kalp yetmezliği RKA'nın medullaya yeniden dağılımına neden olabilir. Her ne kadar bu yeniden dağılımın önemi tartışmalı olsa da, klinik olarak Na^+ retansiyonu ile ilgili gibi görünmektedir (15). Glomerüllerin çoğu renal kortekste olduğu ve enerji kullanımında oksidatif metabolizmaya bağımlı olduğu için iskemik hipoksi renal kortikal yapılarda özellikle de proksimal tübüllerde hasar oluşturur (16).

İnsanların çoğunda, her böbreğe aortadan çıkan tek bir renal arter girer. Renal arter daha sonra, renal pelviste interlobar arterlere ayrılır. İnterlobar arterler de renal korteks medulla birleşim yerinde arkuat arter dallarını verir. Arkuat arterler interlobüler dallara ayrılırlar ve sonunda her nefrona tek bir afferent arteriol ile girer. Her glomerülden gelen kan tek bir efferent arteriolle drene olur ve daha sonra bitişik renal tübülüs boyunca, ikinci bir kapiller sistem içinde seyrederek. Peritübüler kapillerlerde primer olarak reabsorbsiyon olur. İkinci kapiller pleksusun drenajını sağlayan venüller, kanı her iki tarafta ayrı bir renal ven ile inferior vena kavaya boşaltırlar (15).

2.2.1. Klirens

Birim zaman içinde (genellikle dakika (dk)) bir maddeden tamamen temizlenen kan hacmine klirens denir. RKA ve GFH'nin ölçümünde kullanılır (16).

2.2.2. Renal Kan Akımı

Renal plazma akımını (RPA) ölçen problemlerin hastaya uygulanması pratik olmadığı için RPA ve RKA klirens teknikleri ile indirekt olarak değerlendirilmektedir. RPA en sık p-aminohippurat (PAH) klirensi ile ölçülür. PAH glomerülden filtre edilen, tübülünden sekrete edilen ve böbreklerden tek bir geçişte plazmadan tamamen temizlendiği farz edilen organik anyondur. RPA 660 ml/dk ve RKA ise yaklaşık 1200 ml/dk'dır (17).

2.2.2.1. Renal Kan Akımının Kontrol Mekanizmaları

Renal kan akımının düzenlenmesinde, intrinsik otoregülasyon, tübüloglomerüler denge, hormonal ve nöronal değişiklikler rol alır (16).

2.2.2.1.1. İntrinsik Regülasyon

Renal kan akımı otoregülasyonu, normalde ortalama kan basıncı değeri 80-180 mmHg arasında iken sağlanır. Ortalama kan basıncı 70 mmHg'dan daha düşük olduğu zaman kan akımı genellikle düşer. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte afferent arteriollerin kan basıncı değişikliklerine bir intrinsik miyojenik yanıtı olarak düşünülür. Bu sınırlar içinde afferent arterioller, vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon, RKA'yı ve GFH'yi nisbeten sabit tutar. Otoregülasyon sınırlarının dışında, RKA basınca bağımlı olur. Ortalama sistemik kan basıncı 40-50 mmHg'nın altına düştüğünde glomerüler filtrasyon genellikle durur (15).

2.2.2.1.2. Tübüloglomerüler Denge ve Geribildirim

Renal tübüler akım hızındaki değişiklikler GFH'yi etkiler. Tübüler akımdaki artış GFH'yi düşürürken, akımdaki azalma GFH'de artışa neden olur. Geniş bir perfüzyon basıncı aralığında GFH'nin sürdürülmesinde tübüloglomerüler geri bildirim muhtemelen önemli bir rol oynar. Mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da, makula densanın afferent arteriöl tonusunda ve glomerüler kapiller permeabilitede refleks değişiklikler yaparak, tübüloglomerüler geri bildirimden sorumlu olduğu düşünülür. Bu mekanizmada anjiyotensin II de muhtemelen hacim artışına yanıt olarak adenosin ve renin salınımını inhibe ederek, afferent arteriollerini dilate eder (15).

2.2.2.1.3. Hormonal Regülasyon

Afferent arteriol basıncındaki artış, renin salınımı ve anjiotensin II oluşumunu uyarır. Anjiyotensin II yaygın arteriel vazokonstrüksiyona neden olur ve sekonder olarak RKA'yı azaltır. Hem afferent hem de efferent arterioller kasılır. Fakat efferent arterioller daha küçük olduğu için bunlarda oluşan direnç afferent arterioldekinden daha fazla olur. Böylelikle GFH göreceli olarak korunur. Çok yüksek anjiotensin II her iki arteriolün de kasılmasına neden olur ve GFH'yi belirgin şekilde düşürür (15). Hemodinamik instabilite durumunda prostaglandin E2, D2 ve I2 gibi vazodilatör ajanlar; Anjiotensin II'nin afferent ve efferent arteriollerdeki vazokonstrüktör etkisini azaltarak, renal kan akımını korur. Prostaglandinlerin inhibisyonu; yeterli hidrasyonda, normal Na^+ homeostazisinde ve normal RKA varlığında renal fonksiyonu olumsuz etkilemezken, hipotansiyon ve hipovolemi varlığında renal hasara neden olur (16).

2.2.2.1.3.1. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

Memelilerde RAAS (Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi), bir hormonal aktivite zinciri ile böbrek işlevlerini, sıvı - elektrolit dengesini ve kan basıncını kontrol eder. Bu sistem, dolaşımdaki RAAS ve onunla bağlantılı olan, ancak bağımsız hareket eden doku RAAS sistemi olmak üzere iki farklı kompartmandan oluşmaktadır.

Sistemik renin-anjiotensin sistemi: Renin, böbrek afferent arteriolü düz kas hücreleri arasındaki granüler hücreler tarafından sentezlenen ve jukstaglomerüler hücrelerce depolanan ve salınan, dolaşımdaki yarı ömrü 15-20 dakika olan glikoprotein yapıda bir enzimdir. Renal kan akımı ve perfüzyon basıncı değişikliği, vücut pozisyonu, beta adrenerjik aktivite artışı, vücut sıvı-elektrolit denge bozukluğu, macula densa'ya ulaşan sıvı ve Na^+ azalması renin salınımını etkiler (18). Anjiotensinojen, başta karaciğerde az miktarda da böbrek tubülüs hücreleri tarafından yapılan, karaciğer ve serebrospinal sıvıda depolanan alfa-2 globindir. Plazma yarı ömrü 4-16 saat olan anjiotensinojen, aktif renin tarafından anjiotensin I'e (Ang I) dönüştürülür. Plazma renin düzeyindeki hızlı oynamalara karşın, plazma anjiotensin seviyesi oldukça stabildir. Ang I, inaktif prohormon yapısında bir glikoprotein olup, plazma yarı ömrü 1-2 dakikadır (19). Ang I'in, yaklaşık %90'ı akciğerlerin vasküler endotelindeki ACE ile Ang II'ye dönüşür. ACE etkisi ile

oluşan Ang II, oldukça güçlü Na^+ -su tutucu etkili vazokonstriktör ajandır. (20). Ayrıca aldosteron salınımını uyarak da Na^+ -su tutulumunu artırır.

Lokal renin-anjiotensin sistemi: Yaklaşık %10-20'si plazmada olan RAAS'ın, %80- 90'ı dokularda bulunmaktadır. Pulmoner damar yatağı dışındaki ACE dışı diğer peptidazların etkisi ile böbrek damar endoteli, karaciğer, kalp, sürrenal korteks, beyinde Ang II oluşmaktadır. Dolaşımdaki RAAS, endokrin etki göstererek kan basıncında akut değişikliklere yol açar. Dokudaki RAAS ise otokrin ve parakrin etkiler ile vasküler yapı ve fonksiyonlarda uzun süreli değişikliklere yol açar. Bu nedenle hipertansiyon gelişiminin yanı sıra vasküler ve kardiyak hipertrofi oluşumu, renal hasar gibi değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle böbrek peritübüler kapillerler ve proksimal tübülüsdeki lokal RAAS, sistemik RAAS'a göre 1000 kat daha fazla konsantrasyonda olduğundan böbrekteki etkisi, sistemik olandan çok daha güçlüdür (21).

2.2.2.1.3.2. Atrial Natriüretik Peptit

ANP, atriumdaki miyositlerden distansiyona yanıt olarak salınır. ANP, düz kasları gevşetir, norepinefrin ve anjiotensin II'nin vazokonstriktif etkilerini antagonize eder. ANP'nin öncelikle afferent arteriollerini dilate ettiği, efferent arteriollerin kasılmasına neden olabildiği ve GFH'yi etkin şekilde artıran mezenşiyal hücreleri gevşettiği görülmektedir. ANP, renin salınımını ve anjiotensinin oluşturduğu aldosteron sekresyonunu da baskılar. Ayrıca aldosteronun distal ve toplayıcı kanallardaki etkisini antagonize eder (15).

2.2.2.1.4. Nöronal Regülasyon

T4-L1 spinal kord segmentlerinden çıkan sempatik uyarılar çölyak ve renal plexuslar ile böbreklere ulaşır (16). Sempatik sinirler jukstaglomerüler aparatı (β_1) ve renal vasküler yapıları (α_1) uyarır. Bu inervasyon, stresin yol açtığı RKA düşüşlerinden sorumludur. α_1 adrenerjik reseptörler, proksimal tübülüslerde Na^+ reabsorpsiyonunu artırırken, α_2 -reseptörler bu reabsorpsiyonu azaltır ve su atılımını uyarır (15).

Sonuç olarak; sempatoadrenal sistem, renin-anjiotensin sistemi, aldosteron ve ADH; RKA'yı, GFH'yi, idrar akımını ve Na^+ ekskresyonunu azaltırken; protaglandinler, kininler ve ANP gibi vazodilatörler artırır (16).

2.2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı

GFH, RPA'nın yaklaşık %20'sidir. Tamamen filtre edilen fakat sekresyon ve reabsorbsiyona uğramayan bir fruktoz polisakkarit olan inülin klerensi iyi bir GFH ölçüsüdür. GFH'nin normal değeri, yaklaşık olarak erkeklerde 120 ± 25 mL/dk, kadınlarda ise 95 ± 20 mL/dk dır. Hafif derecede böbrek bozukluğunda kreatinin klirensi (CrCl) genellikle 40-60 ml/dk'dır. CrCl'nin 25-40 ml/dk arasında olması orta derecede böbrek disfonksiyonunu gösterir ve her zaman semptom oluşmasına neden olur. CrCl'nin 25 ml/dk'nın altında olması ciddi böbrek yetmezliğinin belirtisidir. CrCl, inülin klerensi kadar doğru sonuçlar vermese de, GFH'nin ölçümü için daha pratik bir yoldur. Normalde renal tübüllerden bir miktar Cr salgılandığı için CrCl değeribeklenen GFH'den daha yüksek çıkar. Cr kastaki fosfokreatininin bir yıkım ürünüdür. Kreatinin klerensi aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\text{CrCl} = ([\text{kreatinin}]_i \times \text{idrar akım hızı}) / [\text{kreatinin}]_p$$

$[\text{kreatinin}]_i$ = idrardaki kreatinin konsantrasyonu

$[\text{kreatinin}]_p$ = plazmadaki kreatinin konsantrasyonu

GFH'nin RPA'ya oranı filtrasyon fraksiyonu (FF) olarak adlandırılır ve normalde % 20'dir. GFH hem afferent hem de efferent arteriollerin tonusuna bağlıdır. Afferent arteriollerdeki dilatasyon veya efferent arteriollerdeki vazokonstrüksiyon FF'yi artırır ve RPA azalsa bile GFH'yi idame ettirir. Afferent arteriol tonusu, geniş aralıklı kan basıncı değişikliklerinde GFH'nin sabit kalmasından sorumludur (15).

Klinik uygulamada sıklıkla CrCl'ye başvurulur. Ancak bunun için 24 saatlik idrarın toplanması gerekmektedir. İdrar toplama işleminin hasta açısından sıkıcı olması kadar güvenirliliğininde kısıtlı olması nedeniyle idrar toplama işlemi gerektirmeyen, Cr'nin plazma düzeyinden hesaplanan klirens ve GFH regresyon eşitliklerine yani amprik formüllere yönelinmiştir. Bu formüllerden klinik pratikte en sık kullanılan Cockcroft ve Gault'un (C&G), erişkinler için tanımladığı GFH formülüdür. Nefrolojide olduğu kadar genel tıp pratiği, geriatri ve onkolojide önemli klinik kararlarda C&G formülüne başvurulur (22).

C&G formülü:

$$\text{CrCl} = (140 - \text{yaş}) \times \text{ideal vücut ağırlığı} / (\text{plazma kreatinin} \times 72)$$

$$\text{İdeal ağırlık (erkek için)} = 50 + 2,3 \times (\text{Boy (cm)} - 152,4) / 2,54$$

İdeal ağırlık (kadın için) = $45,5 + 2,3 \times (\text{Boy (cm)} - 152,4) / 2,5$

Formülde; CrCl: ml/dk, yaş: yıl ve plazma Cr konsantrasyonu: mg/dl'dir. Kadınlarda kas kitlesinin daha az olması nedeni ile bunu kompanse etmek için bu denklem 0.85 ile çarpılır. GFH'deki akut değişiklikleri takiben serum Cr konsantrasyonunun yeni bir düzeyde dengeye ulaşması için 48-72 saatlik bir süre gerekir (15).

2.2.4. Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümünde Kullanılacak Maddelerin Özellikleri

GFH endojen veya ekzojen bazı maddelerin üriner veya plazma klirensinden ölçülebilir. İdeal maddenin özellikleri; glomerülden serbestçe filtre olmalı, glomerüler filtrattaki ve plazmadaki konsantrasyonu eşit olmalı, tubülüslerden sekrete ve reabsorbe olmamalıdır. Ayrıca böbrekte metabolize edilmemeli, plazma proteinlerine bağlanmamalı, vücuttan idrardan başka bir yolla atılmamalı, vücutta sentez edilmemeli ve katabolize olmamalıdır (23).

2.2.5. Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Serum Cr düzeyi renal fonksiyonları stabil olan hastalarda faydalı bir test iken, GFH'nin hızlı değişiklik gösterdiği durumlarda güvenilir değildir. Serum Cr konsantrasyonu total vücut suyuna, kas kitlesine ve katabolizmaya bağlıdır. Perioperatif sıvı uygulaması total vücut suyunu arttırarak serum Cr'sini dilüe eder ve renal bozukluğun tahmin edilmesinde değeri azalır.

Plazma Cr ölçümü böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan standart biyokimyasal testtir. Plazma Cr seviyesi ile GFH arasında lineer bir ilişki yoktur. Hastaların %30 kadarında plazma Cr düzeyi normal olduğu halde belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu görülmüştür. Cr, karaciğerde endojen olarak üretilmekle birlikte egzogen olarak etle alınıp kaslara taşınarak, non-enzimatik dehidratasyonla Cr'ye dönüştürülmektedir. Kas kitlesi, total vücut Cr havuzunun %98'ini oluşturmaktadır. Cinsiyet, ırk ve yaşa bağlı vücut kompozisyonunda olan değişiklikler, egzersiz ve kas hastalıkları Cr oluşum hızını etkileyerek, plazma Cr düzeyini ve idrarla atılan Cr miktarını değiştirmektedir. Diyetle alınan Cr beslenme alışkanlığına göre de değişiklik göstermektedir (24).

Kreatinin glomerüllerden serbest filtrasyona uğramakla birlikte, böbrek tübüllerinde de sekrete edilir. İdrar akımının azaldığı konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda, Cr tübüllerden pasif difüzyonla reabsorbe olmaktadır. Birçok ilaç (amilorid, aspirin,

probenesid, simetidin, spironolakton, triamteren, trimetoprim...) Cr'nin tübüler sekresyonunu engellemektedir. Birçok laboratuvar, plazma Cr seviyesini ölçmek için standart otomatik analizler kullanmaktadır. Bazı endojen (protein, ketonlar, glukoz, yağ asitleri, ürat, üre, bilirubin) ve ekzojen (sefalosporinler gibi) maddelerin yüksek konsantrasyonları, plazma Cr düzeyinin yüksek saptanmasına neden olabilmektedir. GFH'nin tayininde idrar ve plazma klirensi, radyonüklid yöntemler, radyolojik yöntemler ve düşük molekül ağırlıklı proteinler kullanılabilir (16,24).

2.2.6. Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümünde Kullanılan Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler

Çeşitli endojen maddelerin direkt plazma konsantrasyonları ya da klirensleri GFH'nin tesbiti için kullanılmıştır. Bu maddeler; üre, Cr ve ürattır. Düşük molekül ağırlıklı proteinlerden β 2-mikroglobulin, α 1-mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, üre, Cr ve ürat GFH ölçümünde ideal gösterge özelliklerine sahip değildir (25). Bu maddeler sabit üretim hızına sahip olmayıp, çeşitli hastalıklardan, diyet, katabolizma ve kas kitlesinden etkilenmektedirler. Akut böbrek hasarının teşhisinde, NGAL ve sistatin C gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin serum düzeyleri oldukça hassas göstergelerdir. Özellikle kardiyak cerrahi sonrası erken postoperatif dönemdeki akut böbrek hasarının teşhisinde serum NGAL ve sistatin-C düzeylerinin geleneksel yöntemlere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (26).

2.2.6.1. Sistatin C

Sistatin C, g trace veya post-gamaglobulin olarak da adlandırılan, izoelektrik noktası 9,3 olan, düşük molekül ağırlıklı (13,359 kilo dalton (kD)) bir proteindir. 120 amino asit rezidüsünden oluşan, glikozillenmemiş bir polipeptid zinciri içerir. Bu polipeptid içerisindeki 73-83 ve 97-117 pozisyonundaki sistein rezidüleri disülfid bağı oluştururlar (25,27).

Sistatinler, endojen proteaz inhibitörleridirler ve sistein proteaz C1 ailesinin proteolitik aktivitesini düzenlerler (28). Proteinlerin normal fizyolojik durumlar veya inflamasyon, kanser gibi patolojik durumlara bağlı yıkımlarında, katepsinler ve onların inhibitörleri arasındaki dengenin düzenlenmesinde, sistatin C önemli bir yere sahiptir. İnsan sistein proteazları, peptid ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik olarak parçalanmasında, kollajen katabolizmasında ve malign hücrelerin normal sağlıklı dokulara penetrasyonunda rol

alır (25). Sistatin moleküllerinin her birinin, ayrı spesifik inhibitör aktivitesi bulunduğu düşünülmektedir. Çeşitli biyolojik sıvılarda bir veya birden fazla tipte sistatin molekülü bulunmaktadır (25). Sistatin protein ailesi üç tip inhibitör içerir. Tip 1'de sistatin A ve B vardır. Bunlar hücre içi proteaz inhibitörleri olmakla beraber, bazı vücut sıvılarında düşük seviyede bulunabilirler (29). Sistatin C, D, E/M, F, S, SA ve SN tip 2 sistatinlerdir. Bahsi geçen sistatin türevlerinin sinyal peptidleriyle birlikte üretilmelerinden dolayı muhtemelen hücre dışı fonksiyonlara sahip oldukları düşünülmektedir (27).

Sistatin C, genel olarak lizozomal sistein proteazlara karşı tüm sistatinler içerisinde en kuvvetli inhibe edici aktiviteye sahiptir. Ayrıca sistatin C; insan dokularında ve vücut sıvılarında çok geniş dağılım gösterir. Tip 3 sistatinler L ve H kininojenden oluşmaktadır. Sistatin C ve α 2-makroglobulin sistein proteazların en önemli plazma inhibitörleridirler. Sistatin C, vücuttaki çekirdekli hücrelerin hemen hepsinde yapılır. Konsantrasyonunun en yüksek olduğu yerler seminal plazma, serebrospinal sıvı ve süttür (29). Yapımı inflamatuvar olaylardan etkilenmediği için akut faz proteini değildir. Gen yapısı bilinmektedir (30). Düşük molekül ağırlıklı olması ve fizyolojik pH'da pozitif elektrik yüküne sahip olması nedeniyle glomerüllerden kolayca süzlebilmektedir. Glomerüler filtrata geçtikten sonra proksimal tubülüslerden reabsorbe olur. Geri emilen sistatin C'nin tamamı burada katabolize edilir. Sistatin C tayini için alınan plazma ve serum örnekleri, buzdolabında veya dondurulmuş olarak aylarca saklanabilir (31).

Sistatin C'nin yapım hızı, inflamatuvar ve malign olaylardan, hastanın yaşından, cinsinden ve kas kitlesinden etkilenmez. Ancak malign melanomlu ve kolorektal kanserli hastalarda serum sistatin C seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (32). Hipotiroidisi olan hastalarda serum sistatin C değeri düşük, hipertroidisi olan hastalarda yüksek saptanmıştır (33).

GFH tayini için araştırılan düşük molekül ağırlıklı proteinlere göre serum sistatin C düzeylerinin, GFH ile daha yakın korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Son yıllarda sistatin C'nin GFH takibinde, serum Cr'nin yerini alıp alamayacağı konusunda çalışmalar yapılmakta ise de halen rutin kullanıma geçmemiştir (34).

2.2.6.2. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

NGAL, ilk olarak insan nötrofillerinden izole edilen, jelatinaza kovalent olarak bağlı, 25 kD ağırlığında bir proteindir. NGAL, insan nötrofil lipokalin, lipokalin-2, siderokalin, 24p3 ve LCN2 olarak da bilinir (35). Böbrekteki iskemik ve nefrotoksik hasarlanmadan sonra, serum ve idrar düzeyinin belirgin şekilde yükseldiği bilinmektedir. Proksimal tübül hücrelerinden sentezlenebilir ve iskemik tübüler hasarlanmada miktarı dramatik olarak yükselir (4). N-asetil β -glukozamidaz ve β 2-mikroglobulin gibi tübüler hasarın tespitinde oldukça hassas olan endojen maddelerden daha erken dönemde yükselir (36). NGAL böbrek, akciğer, mide ve kolon'dan çok düşük miktarda salgılanır. NGAL salgısı, hasara uğramış epitelden belirgin şekilde artar. Örneğin NGAL konsantrasyonu akut bakteriyel enfeksiyon valığında serumda, KOAH ve astımı olan hastalarda balgamda, amfizemi olan hastalarda ise plevral sıvıda yükselir (37). Çeşitli uyaranlardan sonra, birkaç saat içinde böbrek tubülüslerinde NGAL haberci RNA'sı artar (35). İskemi sonrası, böbrekteki bazı nefron segmentlerinde NGAL miktarı artar ve daha çok proksimal tübüllerde birikerek, idrardaki düzeyi yükselir (5).

Ayrıca NGAL, hasarlı tübüllerde epitelizasyonu arttırarak ve apoptozisi azaltarak ABY'ye karşı koruyucu etki gösterir. Bu koruyucu etki şöyle açıklanmaktadır: NGAL, proksimal tübül hücrelerine demir temin eder. Bu demir sırasıyla; Hemoksijenaz 1' in artmasına neden olur. Bu enzim de tübül hücrelerine karşı koruyucu etki gösterir. Plazma ve idrar NGAL düzeyi serum Cr seviyeleri ile doğru orantılıdır. Bu hastalarda yapılan böbrek biyopsileri sonucunda, kortikal nefronların %50'sinde, immünreaktif NGAL'nin yoğun olarak biriktiği gösterilmiştir (38). NGAL, iskemik ve nefrotoksik renal hasarın teşhisinde kullanılan sensitivitesi ve spesifitesi yüksek yeni, noninvaziv bir endojen maddedir (39).

2.3.KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ

2.3.1. Tanım

Bugüne kadar farklı şekillerde tanımlanmış olup, en basitiyle KMN, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetersizliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin dışlandığı ABY'dir. Kontrast madde maruziyetinden 48 saat sonra serum kreatinin seviyelerinde 0.5 mg/dl'den daha fazla bir artış, yada bazal

serum kreatinin seviyesine göre %25 ve daha çok artış meydana gelmesi KMN olarak tanımlanmıştır (40). KMN, hastanede kalış süresinde uzamaya, morbidite, mortalite ve maliyet artışına, hatta geri dönüşümü olmayan son dönem böbrek yetersizliğine neden olabilir (41).

2.3.2. İnsidans

KMN hastanede kazanılmış akut böbrek yetersizliklerinin %10 sıklıkla en sık üçüncü nedenini oluşturmaktadır (42). Kontrast maddeye maruz kalan hastaların %5-12'de görülmektedir (40,43). İnsidans düşük riskli gruplarda %3,7, yüksek riskli gruplarda %70 olarak bildirilmektedir (13,44). Böbrek yetersizliği olan olguların %5,5'inde ve diyabetik nefropatili olguların %50'sinde görülmektedir (44). KMN'ye bağlı mortalitenin %30 olduğu bildirilmektedir (45). Sıklığı, serum kreatin değeri 2,0 mg/dl' nin altında olan olgularda % 3,6, 2,0-4,0 mg/dl olanlarda %47 ve 4,0mg/dl' nin üzerinde olanlarda %80 olarak saptanmıştır (43).

2.3.3. Patofizyoloji

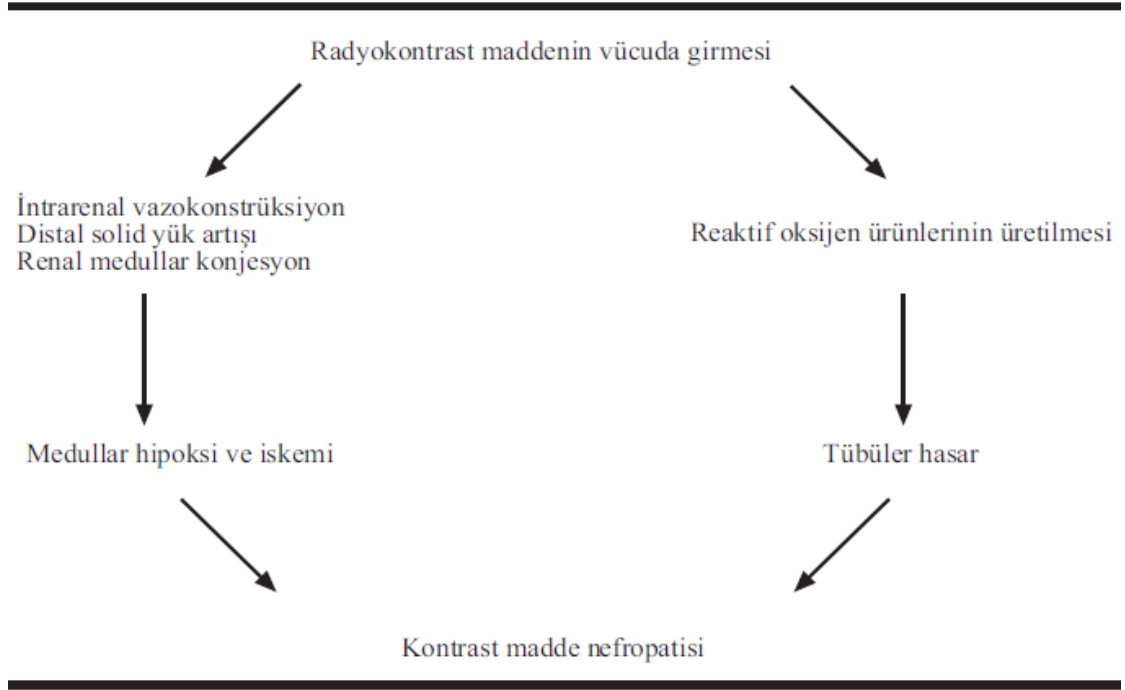
Kontrast maddelerin renal tübüler hücreler üzerine olan doğrudan toksik etkisi ve renal medullar hipoksi KMN oluşmasında suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalardır (46). İyotlu kontrast maddeler böbrek kan akımında iki fazlı yanıtı neden olur. İlk olarak kısa süreli vazodilatasyon periyodunu takiben daha uzun süreli devam eden vazokonstriksiyon fazı meydana gelir (46). Kontrast madde verildikten sonra ikinci fazda meydana gelen ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyonun hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak belli değildir.

2.3.3.1. Renal Medullar Hipoksi

İntrarenal vazokonstriksiyon ve kontrast madde solidleri renal medullar hipoksi oluşmasında önemlidir. Miyokardiyal depresyon nedeniyle renal perfüzyon azalması ve immün mekanizmalar ile lümen içi obstrüksiyona neden olan hipersensitivite reaksiyonları da KMN oluşmasında suçlanan diğer mekanizmalardır (40,46). Kontrast madde verildikten sonra adenosin, kalsiyum ve endotelin gibi intrarenal vazokonstriksiyona neden olan faktörlerin, KMN patogenezinde önemli rolleri vardır (47). Bununla birlikte, nitrik oksit ve prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerde azalmaya neden olan komorbid durumların varlığı da KMN meydana gelmesine katkıda bulunur (48).

2.3.3.2. Adenozin

Periferik dolaşımda adenozinin vazodilatör etkisi var iken intrarenal etkileri daha karışıktır. Böbrek kan akımını ve GFH'nı azaltır (47,49). Makula densaya ulaşan hipertonic tübüler sıvı proksimal tübül hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adenozin salınmasına neden olur (49,50).



Şekil 2: KMN'sinde olası mekanizmalar

2.3.3.3. Endotelin

İyotlu kontrast maddenin vücuda girmesi ile renal endotel hücreleri ve mezenşim hücreleri tarafından üretilen endotelinin salınımının arttığı gösterilmiştir (51). Endotelin, güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstrüksiyona neden olur. Bu da renal medullar iskemik hasara katkıda bulunur.

2.3.3.4. Nitrik Oksit Ve Vazodilatatör Prostaglandinler

Normal koşullarda vazodilatör ve vazokonstrüktör güçler denge halindedir. Nitrik oksit ve vazodilatör prostoglandin üretimi azaldığında bu denge vazokonstrüksiyon lehine bozulabilir (48). Vazokonstrüktif güçlerin hakimiyeti böbrekleri hipoksik hasara duyarlı hale getirir. Örneğin, nitrik oksit sentez inhibitörü olan N w-nitro-L-arginine metil ester, vazodilatasyon yanıtının oluşmasını engelleyerek renal

vazokonstriksiyona ve hipoksik hasara neden olabilir (49). Yapılan çalışmalarda, vazodilatasyon etkileri olan prostoglandinlerin sentezini inhibe eden non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kontrast madde verildikten sonra böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (48).

2.3.3.5. Artmış Distal Solid Yükü ve Medullar Hipoksi

Proksimal tubülüs hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak iyotlu kontrast maddeler henle kulpunun çıkan kalın kolunda solid yükünü artırır (52). Bu olay henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tubülüs hücrelerinin reabsorbtif iş yükünü ve bu hücrelerin oksijen gereksinimini artırır. Artmış oksijen gereksinimi tubülüs hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirir.

2.3.3.6. Kırmızı Kan Hücrelerinin Agregasyonu

Kontrast maddelerin kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır. Bu etkileri sayesinde medullar konjesyon meydana gelir. Sonuçta medullar kan akımı azalır, medullar hipoksi daha da artar (53).

2.3.3.7. Renal Tübüler Hasarlanma

KMN'ye neden olan tübüler hasarın oluşmasında doğrudan tübüler hasar ve tübüler obstrüksiyon olmak üzere iki temel mekanizma vardır (54-56).

2.3.3.8. Reaktif Oksijen Ürünleri Ve Doğrudan Nefrotoksisite

Kontrast maddelerin tubülüslere doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediyatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır (57). Kontrast madde vücuda girdikten sonra vücutta reaktif oksijen ürünleri üretilmeye başlar. Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (54). miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Kalsiyum ve adenosin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık eder (57). Kontrast madde vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenşim hücrelerinde hasar meydana gelir. Bu hasar reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli rolleri olan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. İyotlu kontrast madde maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artışa neden olan intrarenal ksantin oksidaz aktivitesi de artar. Kontrast madde verdikten sonra enzimüri tespit edilmesi ve hücre

zedelenmesini gösteren histolojik değişikliklerin meydana gelmesi, kontrast maddelerin renal tubülüs hücreleri üzerine toksik etkilerinin olduğunun bir başka göstergesidir (55).

2.2.3.9. Tübüler Obstrüksiyon

Kontrast maddeler iki farklı mekanizma ile tübüler obstrüksiyona neden olur. İlk olarak ürik asit atılımını arttırmaları. Ürik asit presipitatları tübüler obstrüksiyona, dolayısıyla tübüler hasara neden olabilir (56). İkincisi, renal tubülüslerde obstrüksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu arttırmaları (56).

2.3.4. Klinik Özellikler, Klinik Gidiş ve Ayırıcı Tanı

KMN, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetersizliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin dışlandığı akut böbrek yetersizliğidir. KMN nedeniyle meydana gelen ABY vakalarının çoğu nonoligürik olup, büyük olasılıkla iyileşirler ve diyaliz gereksinimleri de olmaz. Ancak, vakaların yaklaşık %30'unda farklı düzeylerde böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Yüksek riskli hastalarda kontrast madde verildikten sonraki ilk 24 saat içinde oligüri gelişebilir ve kreatinin seviyeleri 5 mg/dl'yi aşabilir, hatta diyaliz gereksinimi bile olabilir (40). Hastaların büyük çoğunluğunda serum kreatinin düzeyi, kontrast madde uygulandıktan sonraki ilk 24-48 saat içinde yükselmeye başlamakta, 3-5 gün içinde tepe değerine ulaşmakta, 1-3 hafta içinde normale gelmektedir (43). İdrar analizinde renal tübüler epitelyal hücreler, düşük dereceli proteinüri görülebilir.

Sonuç olarak; iyotlu kontrast madde kullanımı ve girişimsel işlemler gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Koroner arter hastalığı olanların göreceli yaşlı olması, bu hastalarda beraberinde diyabet ve hipertansiyona sık rastlanması, anjiyoplasti/stent işlemlerinde yüksek dozda kontrast madde kullanılması gibi nedenlerden dolayı KMN, önemli bir sorun haline gelmiştir. KMN potansiyel olarak önlenilebilen bir klinik durumdur. KMN'nin önlemek için atılacak ilk adım risk faktörlerinin belirlenmesidir. Risk faktörlerinin hemen hepsi de ayrıntılı anamnez ve temel kan testleri ile belirlenebilir. Özellikle yüksek riskli hastalarda KMN gelişebileceği her zaman göz önünde bulundurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

2.3.5. Risk Faktörleri

Kontrast oluşumu ile ilgili risk faktörleri geçmişte geniş bir şekilde araştırılmıştır. Bu risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bunlarda kendi arasında hastaya bağlı ve işleme bağlı olarak kendi içinde ikiye ayrılmaktadır (58).

Tablo 1: Kontrast madde gelişimindeki risk faktörleri (58).

Değiştirilemeyen	Hastaya bağlı faktörler	Değiştirilebilir
Yaş KBY ile birlikte DM KBY Konjestif kalp yetmezliği Hemodinamik instabilite Nefroti sendrom Renal transplant		Volum açığı Anemi Nefrotoksik ilaç kullanımı Düşük serum albumini
Prosedüre bağlı faktörler		
İABP Acil/primer PKA İntraarteryel KM uygulaması		KM volumü KM'nin osmolalite 72 saatte birden fazla KM uygulaması

2.3.5.1. Yaş

Sebebi açıklanamamasına rağmen ileri yaşta KMN daha sıktır. Bunun sebebinin yaşla birlikte GFH ve tubüler fonksiyonun azalması, damar girişiminin daha zor olması nedeniyle yüksek miktarda kontrast maddeye ihtiyaç duyulması ve komorbiditelerin eşlik etmesi gibi multifaktöryel etkenlerin olduğuna inanılmaktadır. Çoklu varyans analizi ile yapılan birkaç çalışmada 70 yaş üzerinde olmanın KMN için bağımsız öngörücü bir faktör olduğu gösterilmiştir (59).

2.3.5.2. Daha Önceden Varolan Renal Hastalık

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tek başına en büyük risk faktörüdür (43). Yapılan kapsamlı bir derlemede kontrast nefropati gelişen hastaların yaklaşık %60 kadarının önceden KBy'si olduğunu göstermiştir (43). Bazalde KBY ne kadar şiddetli olursa

risk de o kadar fazla olmaktadır (43). GFH' nin <60 ml/dk/1. olması major risk faktörüdür (58,60). KBY'de vazodilatatör cevap bozulur ve kontrast madde klirensi azalır. İyotlu kontrast maddeler esas olarak glomerüler filtrasyon yoluyla ekskrete edilirler. Normal GFH'li kişilerde iyotlu kontrast maddenin yarı ömrü 40-120 dakikadır, fakat ciddi renal bozukluğu olanlarda bu süre 16-84 saate kadar uzar (61). Kontrast Nefropati Konsensus Çalışma Paneli raporuna göre, SCr düzeyi erkeklerde 1.3 mg/dl ve üzeri, kadınlarda 1.0 mg/dl ve üzeri olduğunda kontrast nefropati riskinin yükseldiği belirtilmektedir (62).

2.3.5.3. Diabetes Mellitus

Bu grup KMN gelişim riski en yüksek grubu oluşturmaktadır ve geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği gelişimi açısından en yüksek insidansa sahiptir (63,64). Böbrek fonksiyonları korunmuş, proteinüri veya mikro albuminüri olmayan diyabetik hastalarda KMN riski daha düşük olmakla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda sinerjistik etki nedeniyle KMN için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Serum kreatin değeri >2.5 mg/dl olan diyabetiklerde KMN riski %50'den fazladır (65). Diyabetik olmayan normal böbrek foksionu olan hastalarda KMN insidansı %2'dir, tip1 DM ve renal yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, tip1 DM olup renal yetersizliği olmayanlarda %7 oranında KMN gelişmektedir (65). Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha düşüktür (66). Bazı yayınlarda diyabetiklerde serum kreatinin değeri >2 mg/dl veya serum kreatinin değeri >3 mg/dl olarak saptanması yüksek risk olarak belirlenmiştir (65).

Tablo 2. Perkütan koroner girişim sonrası kontrast madde nefropati insidansı, kreatinin klirensi değeri ve diyabetik olma durumuna göre sıklığı (67).

Bazal kreatinin klirensi (ml/dakika)*	50	40	30	20	10
Diyabeti olan (%)	0.2	2	10	43	84
Diyabeti olmayan (%)	0.04	0.3	2	12	48
* Kreatinin klirensi (Cockcroft – Gault formülü): (140- yaş) x ağırlık (kg) / serum kreatinin x 72 (kadın için: x 0.85)					

2.3.5.4. Kontrast Maddenin Tipi, Miktarı Ve Veriliş Sıklığı

Kontrast maddeler fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre ikiye ayrılırlar.

Kimyasal özellikleri; osmolalite, iyot miktarı ve sıvıdaki iyonizasyonudur. Klinik pratikte osmolalite en sık kullanılan kategorize edici etkindir (68). Kontrast maddelerin renal kan akımında ve GFH’de hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesi ile orantılı olduğu gösterilmiştir (68).

Kontrast maddeler osmolaritesine göre, yüksek, düşük ve izoosmolar olarak üçe ayrılırlar. Düşük osmolar kontrast maddeler de noniyonik monomer (iohexol, iopamidol, ioversol, iopromide), iyonik dimer (ioxaglate), noniyonik dimer (iotrol, iodixanol) olarak üç gruba ayrılır. Renal tutulumu olan hastalarda noniyonik, düşük osmolar kontrast madde kullanımı X-ray arteriyografi işlemi sonrası gelişecek renal hasarı azaltmaktadır (69). Yüksek osmolar ve iyonik olmayan kontrast maddeler özellikle bazal böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar için risk teşkil etmektedir. Ayrıca, noniyonik kontrast maddeler her ne kadar yüksek riskli hastalarda KMN gelişim oranını azaltıyorsa da, bunların trombotik olay geliştirme riski, iyonik olanlardan daha yüksektir (70). Radyokontrast madde miktarı ile renal disfonksiyon arasında bir ilişki vardır. Yapılmış bir çalışmada radyokontrast ajan miktarının her 5 ml artışının KMN riskini kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda %65 artırdığı gösterilmiştir (71). Kontrast maddenin miktarı >125 cc ise KMN sıklığı yaklaşık %20’dir. Eğer doz < 125 cc ise KMN riski %2’dir (72). Aslında güvenli kontrast madde miktarını tanımlamak mümkün değildir. Çünkü hastanın risk seviyesi, hastaya ait vücut kitle indeksi gibi spesifik özellikler bunda etkilidir.

Yetmiş iki saat içinde ikinci kez kontrast madde kullanılırsa yine KMN riski artar. Bazı yayınlarda ise bir hafta içinde tekrar kontrast madde kullanımı, risk olarak belirtilmiştir. Genel prosedür ise iki kontrast madde uygulaması arasında mümkünse 5 günlük bir sürenin olmasıdır (69,70).

2.3.5.5. Ejeksiyon Fraksiyonu

Ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül fonksiyonunu belirtmekte kullanılan bir ölçüttür. Normal kişilerde 67 ± 9 dur. Evre IV kalp yetersizliği olan hastalarda EF değeri özellikle %50’nin altında ise hastaların kardiyak performansları bozulduğu gibi, renal perfüzyonları da bozulmaktadır ve bu hastalar radyokontrast maddeye maruz kaldıklarında KMN gelişim oranları normal bireylere göre daha yüksek

olmaktadır (13). Koroner anjiyografi yapılan hastaların EF değeri %30'un altında değilse, bu hastaların EF değerlerinin KMN gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını saptanmıştır (73).

2.3.5.6. Azalmış İntravasküler Volüm ve Dehidratasyon

Efektif kan volümünün herhangi bir şekilde azalması KMN riskini artıran önemli bir faktördür. Kardiyak siroz ve nefrotik sendrom da azalmış intravasküler volüme neden olduğu için bu grup içine girmektedir (63,74). Bu nedenle hastaların işlem öncesi dehidrate olmadıklarının tespiti gereklidir. Volüm değerlendirmesi açısından hastalarda pulmoner kapiller “wedge” basınç ölçümü invazif bir yöntemdir. Volüm durumunun tespiti açısından klinik dehidratasyon bulgularının yanı sıra, vena kava inferior kollaps indeksi ve sol atriyum çapı ile hepatik ven çaplarının ölçümü, kontrast madde verilmesi işleminden önce yapılabilecek non invazif yöntemlerdir (75).

2.3.5.7. Kardiyojenik Şok ve Hipotansiyon

Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olduğu durumlarda kardiyojenik şokta kontrast maddenin vücuttan atılımı yavaşlayacak ve dolayısıyla nefropati riski de artacaktır (41).

2.3.6. Risk Değerlendirmesi ve Skorlama Sistemleri

Hastalar genellikle KMN için birden fazla risk faktörüne sahiptir. Tüm skorlama sistemleri bu risk faktörlerini kapsayacak şekilde düzenlenmiştir.

Bartholomew ve arkadaşları zamandan etkilenmeyen bir skorlama sistemi geliştirmeye çalışmışlardır (76). Oluşturdukları skorlamada tahmini kreatin klirensi <60 ml/dk (2), acil perkütan koroner anjiyografi (2), intraaortik balon pompası kullanımı (2), diabetes mellitus (1), konjestif kalp yetmezliği (1), hipertansiyon (1), periferik damar hastalığı (1) ve kontrast miktarı (1) olmak üzere çeşitli değişkenler bulunmaktadır (76).

Mehran ve arkadaşları da benzer şekilde hipotansiyon, intraaortik balon pompası, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, yaş>75, anemi ve kontrast miktarını içine alan sekiz değişken kullanmıştır. Her değişkene etkisine göre belli bir puan vermişlerdir. Hastada bulunan risk faktörlerinin

puanlarını toplamışlar ve hastaları yüksek riskli grup (≥ 16) ve düşük riskli grup (≥ 5) olarak ikiye atırmışlardır (60).

Tablo 3: Mehran ve arkadaşlarının KMN'sini tahmin etmek için kullandığı risk puanlaması (60).

Risk faktörleri	Puan
Hipotansiyon	5
İABP	5
Konjestif Kalp Yetmezliği	5
Yaş>75	4
Anemi	3
Diyabet	3
Kontrast Miktarı	1/100
Serum Kreatin>1,5 ya da	4
	2 (40-60)
GFR<60 ml/dk/1,73m ²	4 (20-40)
	6 (<20)

Risk Puanlaması	KMN Riski	Diyaliz Riski
<5	%7,5	%0,04
6-10	%14	%0,12
11-16	%26,1	%1,09
>16	%57,3	%12,6

Özetle, özellikle kardiyologlar, nefrologlar ve radyologlar KMN risk faktörlerini iyi bilmek zorundadırlar. Girişim öncesi yan etkileri en aza indirecek stratejileri kullanmalı ve hızlıca tanı koyup kontrast maddeye karşı gelişmiş herhangi bir reaksiyonu tedavi etmelidirler. Günümüzde kontrast madde nefrotoksitesinin önlenmesi noktasında bir direnç söz konusudur. Bunun iki sebebi vardır. Birincisi iyi bir önleyici girişimin işlem öncesi yapılamaması, ikincisi ise girişimi yapan hekimlerin işlem öncesi hasta riskini kestirememesidir. KMN gelişen hastaların tedavileri, kronik hemodiyaliz ihtiyacı, uzamış hastane kalış süresi, cerrahi veya önleyici prosedürlerin uygulanmasının gecikmesi, yoğun bakım takipleri gibi birçok yükü de beraberlerinde getirmiştir. Böylece KMN'nin hem hastaya hem de ülke ekonomisine zararlı etkileri olmaktadır. Bu nedenle KMN risk faktörlerini kontrast

madde kullanılarak yapılan tüm girişimlerde göz önünde bulundurmalı ve risk altındaki hastalarda gerekli önlemlerimizi almalıyız.

2.3.7. KMN'nin Önlenmesinde Öneriler

KMN çoğunlukla bir iki hafta içinde düzelebilir, ancak buna rağmen 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. KMN açısından risk altında olan bireylerde işlemden 24 ile 96 saat arası dönemde serum kreatinin düzeylerinin ölçümü nonoligürik böbrek yetmezliğinin tanınması açısından önemlidir (55).

KMN'nin halen spesifik bir tedavisi yoktur. Öncelikle yapılması gereken yüksek riskli hasta popülasyonunun tespit edilmesi ve koruyucu tedavinin planlanmasıdır. Birçok çalışmada KMN'nin önlenmesinde koruyucu tedavi stratejileri araştırılmıştır. Etkinliği kanıtlanmış veya muhtemel etkin olan yaklaşımlar aşağıda belirtilmiştir. Bunlardan en güvenli olanı volüm genişleticileridir. Ayrıca profilaktik hemodiyaliz hemofiltrasyon ve KMN'sinde etkili olabilecek farmakolojik ajanlar araştırılmaktadır (55).

2.3.7.1. Hidrasyonun Sağlanması

Sıvı uygulaması KMN'nin önlenmesinde uzun süredir benimsenen bir yaklaşımdır. Sıvı uygulamasıyla RAAS aktivitesinde azalma, tübüloglomerüler feedbackin down regülasyonu, sodyum alımı ve diürezin artması, kontrast maddenin dilüsyonu, böbrek korteks ve medulla damarlarının vasokonstriksiyonunun önlenmesi, tübüler obstrüksiyonun önlenmesi ve endotelin gibi diğer vasokonstriktörlerin azalmasının sağlanması amaçlanmaktadır. Sıvı uygulaması özellikle böbrek hasarı olan hastalarda KMN gelişim sıklığını azaltmaktadır (77).

Hastanın idrar çıkını en azından 150 ml/saat hızında tutacak şekilde iv %0.45 salin infüzyonu KMN'ye karşı koruyucudur. Bir diğer yöntemde 1ml/kg/saat olacak şekilde işlemden 12 saat önce infüzyona başlayıp, işlemden 12 saat sonrasına kadar buna devam edilmesidir (77).

2.3.7.2. Vasodilatör Ajanlar

2.3.7.2.1. Fenoldopam

Fenoldopam mesylate, selektif DA1 reseptör agonistidir. Fenoldopamın dopaminden farklı olarak DA2 reseptörleri üzerine etkisi yoktur veya adrenerjik agonisti değildir. Yarılanma süresinin 45 dakika olması ve sitokrom p 450 sistemince metabolize edilmemesi ve majör bir ilaç etkileşiminin olmaması fenoldopam KMN profilaksisinde tercih edilen bir ajan haline getirmiştir (64).

2.3.7.2.2. Dopamin

Klasik düşünce düşük doz dopaminin (2,5 mcg/kg /dak) renal vazodilatör olduğudur. Klinik çalışmalar düşük doz dopaminin KMN'nin önlenmesinde ya da tedavisinde kullanımını desteklememektedir (2).

2.3.7.2.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Yapılan çalışmalarda iskemik ve nefrotoksik ABY modellerinde kalsiyum kanal blokerlerinin protektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (78). Kalsiyum kanal blokerleri Anjiotensin II nin vazokonstrüktör etkisini önler, GFH ve böbrek kan akımından bağımsız olarak su ve sodyum geri emilimini inhibe eder (78).

2.3.7.2.4. Prostaglandin E1

KMN'nin önlenmesinde PGE1'in rolü hakkında az miktarda veriler vardır (77).

2.3.7.2.5. Adenozin Antagonisti

Yapılan çalışmalarda teofilin gibi adenozin reseptör blokerleri kullanılarak kontrast maddeye bağlı vazokonstrüksiyonun önlenebileceği iddia edilmiştir (47).

2.3.7.2.6. Asetilsistein

NAC'ın koruyucu etkisinin hangi yolla olduğu tam anlaşılamamış olmakla birlikte, farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. N-asetilsistein oluşan serbest oksijen radikallerini temizleyerek hücre hasarını azaltır; ayrıca nitrik oksit sentezini artırdığı gibi, NO ile başlanarak, daha stabil ve etkili form olan s-nitrosothiol oluşturarak vazodilatasyon ve kan akımını artırır (79).

2.3.7.2.7. Sodyum Bikarbonat

Sodyum bikarbonat infüzyonunun üriner pH artışı ile serbest oksijen radikallerini azalttığı, sonuç olarak KMN gelişiminde koruyucu olabileceği öne sürülmüştür. Fakat henüz mevcut bilgilerle insanlarda KMN'ye karşı korumada sodyum klorür ve sodyum bikarbonatın etkinliğini karşılaştırmak mümkün değildir (80).

2.3.7.2.8. Endotelin Reseptör Antagonistleri

Rat modellerinde Endotelin A blokerlerinin KMN'sinde kısmen koruyucu olduğuna dair veriler bulunmaktadır (81).

2.3.7.2.9. Atrial Natriüretik Peptid (ANP)

ANP potent bir vazodilatatördür ve böbrek kan akımını artırır. Kurnik ve arkadaşlarının çalışmasında intravenöz ANP, diyabetik veya nondiyabetik böbrek bozukluğu olan hastalarda KMN insidansını azaltmamıştır (82).

2.3.7.2.10. Proflaktik Hemodiyaliz

Teorik olarak kontrast işlemi sonrası yapılacak hemodiyalizle kontrast ajan dolaşımından atılacak ve toksik etkisi de azalmış olacaktır. Fakat kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılmış çalışmalarda bunun faydası net olarak gösterilememiştir. Bunun nedenleri olarak da kontrast maddenin verilmesi ile hemodiyalizin başlama zamanı arasında uzun bir sürenin olması ve nefrotoksik etkinin diyaliz öncesinde başlamış olmasının bunda rol alacağını vurgulamıştır (83).

2.3.7.2.11. Kontrast Madde Seçimi

Kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte KMN gelişme riskini belirleyen önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı KMN gelişim riski daha yüksektir (68). Sonuç olarak; KMN gelişim riski, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda yüksek osmolariteli kontrast madde veya düşük osmolariteli kontrast madde kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Bununla birlikte Kronik böbrek yetmezliği olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise düşük osmolariteli kontrast madde kullanımı, yüksek osmolariteli kontrast maddeye göre KMN sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır (68).

2.3.7.2.12. Diğer Önleyici Tedaviler

Mannitol, diüretik günümüzde artık önerilmeyen eski tedavi stratejileridir ve kesin olarak yararlı etkileri olduğu gösterilememiştir. Endotelin antagonistleri, taurin, L-Arginin ve allopurinol ile yapılmış bazı çalışmalarda bunların KMN profilaksisinde etkili olabileceği gösterilmiştir (84). Fakat rutin profilakside önerilecek kadar yeterli klinik çalışma yapılmamıştır.

Sonuç olarak kontrast madde uygulanması öncesinde yüksek riskli hastaların tespit edilmesi, yeterli hidrasyonun sağlanması, işlem esnasında düşük osmolar kontrast madde kullanılması, kontrast madde miktarının kısıtlanması ve işlemden 48-72 saat sonra serum kreatinin düzeyinin takibi KMN'nin önlemesi ve takibindeki en önemli noktalardır.

2.4. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, -adrenoseptör agonistidir. -adrenerjik agonistler, analjezi ve sempatolitik özelliklerinin yanı sıra sedasyon, anksiyoliz ve hipnoz da sağlarlar (7).

2.4.1. Metabolizma ve Farmokokinetik Özellikleri

Deksmedetomidin hızlı bir şekilde vücutta dağılır ve büyük oranda karaciğerde metabolize olur. N-metilasyon (%21) veya sitokrom P450 metabolizması tarafından hidroksilasyonunu takiben konjugasyona uğrar. Çok az miktarda molekül, değişmemiş olarak idrar ve dışkıyla atılır. Karaciğer yetmezliği olanlarda aktif ilacın metabolizması azalacağından, ilacın uygulama dozunun azaltılması gerekebilir. Deksmedetomidinin radyoaktif işaretli dozunun yaklaşık %95'i idrarda, %4'ü ise dışkıyla elimine edilir. Major atılım metabolitleri glukuronidlerdir. Deksmedetomidinin proteine bağlanması ortalama %94 olup, tam kan ve plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0.66'dır. Yüksek dozlardaki vazokonstriksiyon etkisi ilacın dağılım hacmini azaltabilir. Deksmedetomidin önerilen dozlar arasında (0,2-0,7 µg/kg/saat) 24 saatten uzun olmayacak şekilde infüzyon yapıldığında lineer bir kinetik gösterir. Dağılım yarı ömrü (t_{1/2}) yaklaşık 6 dk, eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) ortalama 2 saat ve kararlı durum dağılım hacmi ortalama 118 litredir. Klirensinin tahmini değeri yaklaşık 39 L/saat'tir. Deksmedetomidinin farmakokinetiği cinsiyete

ve yaşa bağımlı değildir. Ayrıca böbrek yetmezliği olanlarda farmakokinetiği değişmez (85).

2.4.2. Etki Mekanizması

Bir imidazol bileşiği (+-4-5-[1-(2,3-dimetil-fenil)etil]-1H-imidazol) olan deksmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir ve güçlü, ileri derecede selektif α_2 -adrenerjik reseptör agonistidir (85). Moleküler ağırlığı 236.7, pH değeri 4.5-7, pKa değeri 7.1 dir. Deksmedetomidin suda çözünabilir, lipid veya propilen glikol içermez (86). Etki mekanizması klonidin de dahil olmak üzere diğer sedatif ajanlardan farklıdır. Beyin ve spinal korddaki reseptörlerin aktivasyonu sinirsel uyarıyı inhibe ederek hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Diğer alanlardaki reseptörlerin aktivasyonu ise sekresyonlarda, barsak motilitesinde, intraoküler basınçta ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olurken, vasküler ve diğer düz kaslarda kasılmaya, böbreklerden Na^+ ve su salınımında artmaya, renin salınımının inhibisyonuna ve GFH'de artmaya neden olur (85).

Presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörün aktivasyonu, norepinefrin salınımını inhibe eder, ağrı sinyallerinin yayılımını durdurur. Santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ise sempatik aktivasyonu inhibe ederek kan basıncını ve kalp hızını düşürür. Deksmedetomidin bu etkileri kombine ederek analjezi, sedasyon ve anksiyoliz yaratır. α_2 -adrenerjik reseptör agonistlerinin analjezik etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Hem spinal, hem supraspinal birçok yer, santral sinir sistemindeki nosiseptif sinyallerin iletimini modüle etmektedir. Hatta periferik α_2 -adrenöseptörler antinosisepsiyona aracılık edebilir (87). İlaçlar bu yerlere etki ederek nosiseptif iletimi azaltır ve analjeziye sebep olabilirler. Deksmedetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak postsinaptik adrenöseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve bunların da inhibitör pertussis toksine duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak K^+ kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. Deksmedetomidinin sedatif etkileri locus seruleus'taki α_2 -adrenöseptörleri stimüle etmesine bağlanmaktadır. Analjezik etkilerin beyin ve omurilik düzeylerinde benzeri bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. En yüksek oranda α_2 reseptörler beyinde uyanıklığın önemli modülatör merkezi ve beyin baskın noradrenerjik çekirdeği olan locus seruleus'ta bulunmuştur. Deksmedetomidinin sedatif ve analjezik özelliklerinden α_2 -adrenöseptör alt tipinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (88). Deksmedetomidinin α_2 -reseptörlerine, özellikle de α_{2A} subtipine selektivitesi klonidinden daha etkili bir sedatif

ve analjezik olmasına neden olmaktadır. ∴ seçicilik oranı deksmedetomidin için 1620:1; klonidin için 220:1 dir. Deksmetomidinin tüm etkileri, sedasyon ve sempatolitik etkileri bir -adrenerejik antagonisti olan atipamezol uygulanarak kolaylıkla geri çevrilebilmektedir (89).

2.4.3. Farmakodinamik Özellikleri

Deksmetomidin doza bağımlı olarak -adrenöseptör seçiciliği gösterir. Deksmetomidin uygulanan yoğun bakım hastalarında istenen sedasyon düzeylerine erişilmiş, daha az anksiyete görülmüş ve analjezi gereksiniminde anlamlı bir azalma olmuştur. Hastalar kolayca uyandırılabilmiş, koopere ve oryante durumda kalmış ve sonuç olarak hastaların tedavi kolaylığında artış sağlanmıştır. Deksmetomidinin kalp üzerine direkt etkisi görülmemektedir. Deksmetomidin alan hastalarda baroreseptör refleks korunur ve pressör sitümuluslara karşı refleks kalp hızı cevabı artar. Bununla birlikte kardiyovasküler depresyona, bradikardi ve hipotansiyona neden olabilir. Özellikle yüksek dozda kullanıldığında sağlıklı cerrahi hastalarda bradikardi insidansı %40 gibi yüksek olarak rapor edilmiştir. Bu geçici etkiler volüm infüzyonu, atropin veya efedrin ile başarılı şekilde tedavi edilmektedir (89).

2.4.4. Klinik Kullanımı

2.4.4.1. Renal Etkileri

Anestezi ve cerrahi strese karşı oluşan metabolik ve endokrin cevap sonucu meydana gelen hemodinamik ve hormonal değişiklikler, akut böbrek yetmezliğini (ABY) tetikleyen önemli faktörlerdir (90). -adrenoreseptörlerin önemli bir avantajı böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkileridir. -reseptörlerin aktivasyonu renal vasküler rezistansı arttırarak kan akımının korteksten medüllaya redistribüsyonuna neden olur. - reseptör stimülasyonu diürez ve natriüreze neden olur. Vazopressin sekresyonunu azaltır ve renal tübüllere etkisini antagonize eder (91). Böbrekteki jukstaglomerüler hücreler renin salınımında ve kontrolünde yer almaktadır. Renin salınımı β-adrenöseptör mekanizma ile stimüle edilirken, -adrenöseptör agonistleri direk olarak renin salınımını inhibe etmektedir. Renin inhibisyonu, afferent arteriolar dilatasyona yol açarak GFH'yi arttırır (85). Ayrıca -reseptör stimülasyonu, ANP salgılanmasına neden olarak GFH'yi arttırır (91).

2.4.4.2. Kardiyovasküler Etkileri

-agonistlerinin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri kalp hızında azalma, sistemik vasküler rezistansta azalma ve dolaylı olarak miyokardın kontraktilitesi, kardiyak output ve sistemik kan basıncında düşmedir. Yüksek selektif bir -agonist geliştirilerek bu kardiyovasküler yan etkiler azaltılırken, istenilen hipnotik ve analjezik özelliklerin arttırılacağı düşünülmüştür (92). Organizmada strese karşı cevap oluşmakta ve sempatik sinir sistemi aktive olup, plazma katekolamin seviyesi artmaktadır. Katekolamin artışı taşikardi ve kan basıncı artışıyla giden bir hiperdinamik durum yaratır (91). Deksmetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonunda düşme ve bunun sonucunda yine doza bağlı olarak kalp hızı ve kan basıncında azalma yapar (10,91). İnsanlarda deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri, bifazik cevap şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kan basıncında başlangıçta görülebilen artış muhtemelen deksmedetomidinin periferel -reseptörler üzerindeki etkisine (vasküler düz kaslardaki periferel -adrenoseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan vazokonstriksiyona) bağlıdır (91).

2.4.4.3. Sedatif Etkisi

Deksmetomidin, yoğun bakımda ideal bir sedatif ajandan beklenen iyi bir sedasyon sağlama ve kolay uyandırılabilirlik, analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabilite sağlama, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması kriterlerine teorik olarak tamamen uymaktadır (93).

2.4.4.4. Anestezik Ve Analjezik İhtiyacını Azaltıcı Etkisi

Deksmetomidin anestezik ihtiyacını azaltır. Operasyon sırasında deksmedetomidin infüzyonunun, izofluran ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Spinal kord seviyesindeki -reseptör stimülasyonunun analjezi yaptığına dair güçlü kanıtlar vardır. Preoperatif tek doz deksmedetomidin, hem intraoperatif hem de postoperatif opioid analjezik ihtiyacını azaltmaktadır (91).

2.4.4.5. Deksmetomidinin Diğer Etkileri

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin aşağıdaki etkileri rapor edilmiştir: Vücut ısısında düşme, bazal ve pentagastrinin indüklediği gastrik asit ve pepsin sekresyonunda azalma, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, intraoküler basınçta azalma, midriyazis, barsak hareketlerinde yavaşlama, sitokrom P450 (CYP 2D6) inhibisyonu, adrenalin-halotan ile indüklenmiş aritmilerde azalma,

halotanla indüklenmiş anestezide baroreseptör reflekslerin korunması, hafızanın geçici olarak baskılanması. Ayrıca insanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin kısa süreli uygulaması büyüme hormonunun kan seviyesini arttırmıştır (91).

2.4.5. Doz ve Uygulama

Deksmedetomidinin mevcut formunun yetişkinler için önerilen kullanımı; 10 dk'dan daha uzun sürede uygulanan 1 µg/kg i.v. yükleme dozundan sonra 0.2-0.7 µg/kg/saat infüzyon şeklindedir. İnfüzyon dozu istenilen sedasyon düzeyine göre titre edilmelidir. Benzer farmakokinetik özellikleri olmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda çocuklardaki ihtiyacın daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Kardiyak cerrahi sonrası infant ve neonatallerin retrospektif incelemesinde deksmedetomidin ihtiyacının 0.1- 1.5 µg/kg/saat olduğu bildirilmiştir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Anjiyografi Ünitesi'nde Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından prospektus, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Klinik Araştırmaları Etik Kurul (07.06.2011 tarih/2011-345 sayılı) onayı alındı.

Araştırmaya başlamadan önce araştırmanın amacı ve kullanılan ilaçlar hakkında hastalara sözlü bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Her hasta için bilgilendirilmiş onay formu dolduruldu. Araştırma Helsinki Deklerasyon İlkeleri doğrultusunda yapıldı.

Çalışmaya perkütan koroner anjiyografi yapılacak 60 hasta dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü, diyabetik, serum kreatin değeri $<3\text{mg/dl}$ olan, yöntemi kabul eden, kullanılan ilaca karşı allerjisi olmayan, perkütan koroner anjiyografi yapılacak ASA II-III hastalar alındı.

Kontrast madde hipersensitivitesi, hamilelik, laktasyon, pulmoner ödemi olan hastalar, acil koroner anjiyografi yapılacak hastalar, akut renal yetmezlikli, son dönem böbrek yetmezliği, serum kreatin $\geq 3\text{mg/dl}$, diyaliz hikayesi olan hastalar, multiple myelom, kardiyojenik şok, akut myokard infarktüsü geçiren hastalar, son 7 gün içinde kontrastlı radyolojik inceleme yapılmış hastalar, teofilin, mannitol, dopamin,

dobutamin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve fenoldopam kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar işleme alınmadan önce yaş, boy ve kiloları, eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Hastalardan bazal tam kan sayımı BUN, Cr, Na⁺, K⁺, Cl⁻, NGAL, Sistatin-C, Renin ve Atrial Natriüretik Peptit değerleri için kan örneği alındı. Ekokardiyografi sonuçları incelenerek sol ventrikül EF değerleri, kapak patolojisi ve duvar hareket bozukluğu olup olmadığı kaydedildi.

Kontrast madde gelişim riskini belirlemek için halen en sık kullanılan Mehran Risk Skorlama Yöntemi kullanıldı (60).

Mehran risk skorlamasına göre hipotansiyon 5 puan, intraaotik balon pompası ihtiyacı 5 puan, kalp yetmezliği 5 puan, 75 yaş üzeri 4 puan, anemi 3 puan, diyabetes mellitus 3 puan, her 100 cc kontrast volümü başına 1 puan ve kreatin klirensi 40-60 ise 2 puan, 20-40 ise 4 puan, <20 ise 6 puandır. Toplam risk skoru ≤5 ise düşük riskli, 6-10 ise orta riskli, 11-16 ise yüksek riskli, ≥16 ise çok yüksek riskli olarak değerlendirildi.

Hastalar 30'ar kişilik iki gruba ayrıldı. Her iki gruba işlem öncesi 12 saat boyunca 3ml/kg/sa dozunda %0,9'luk izotonik sodyum klorürlü mayi verildi. Perkütan koroner anjiyografi sırasında ve sonrasında 12 saat 1 ml/kg/sa hızında %0,9'luk izotonik sodyum klorür infüzyonuna devam edildi. Hastalar monitörize edilerek bazal kalp hızı, kan basıncı, ve satürasyonları kaydedildi.

Grup D'ye (deksmedetomidin grubu, n=30) mayi replasmanı ile birlikte PKAG'den hemen önce 100ml % 0,9 izotonik sodyum klorür içinde 1 µg/kg deksmedetomidin (precedex Abbott Labs North Chicago, IL 60064 ABD) 10 dk içinde intravenöz olarak verildi. Perkütan koroner anjiyografi süresince ve sonrasında bir saat boyunca 1µg/kg/sa hızında dekmedetomidin infüzyonuna devam edildi. Grup K'ya (kontrol grubu, n=30) ise 100ml %0,9 izotonik 10 dk içinde i.v. olarak verildi. Perkütan koroner anjiyografi sırasında ve sonrasında 12 saat 1 ml/kg/sa hızında %0,9'luk izotonik sodyum klorür infüzyonuna devam edildi. Hastalar monitörize edilerek bazal kalp hızı, kan basıncı, ve satürasyonları kaydedildi.

Sonrasında her iki grubunda kalp hızı, kan basıncı ve satürasyonları işlem boyunca ve işlem sonrası bir saat 10'ar dk ara ile kaydedildi.

Hastaların PKAG'leri Kardiyoloji Anjiyografi Ünitesi'nde yapıldı. Hastalara sağ veya sol femoral yaklaşımla, Judkins tekniği ile 6F kataterler kullanılarak koroner anjiyografi yapıldı. Sineanjiyografi donanım olarak Philips İntegris H 5000 (Hollanda) kullanıldı. Kontrast madde olarak non-iyonik, düşük osmolar özellikteki Iopromide (Ultravist-370: 370mg iodine/ml, Schering AG, Germany) kullanıldı.

Hastalardan işlem sonrası 6. saatte NGAL, Sistatin-C, Renin ve ANP için kan alındı. İşlem sonrası 24. saatte BUN, Cr, Na⁺, K⁺, Cl⁻, NGAL, Sistatin-C, Renin ve ANP için kan alındı. BUN, Cr, Na⁺, K⁺, Cl⁻ ve kan sayımı Biyokimya Merkez laboratuvarında Beckman-Coulter marka, Synchron ELX-20® (Boulevard, USA) model otomatik analizöründe ölçüldü. Renin düzeyi için EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri +4°C'de, 5000 devirde 5 dk santrifüz edildi. Santrifüz sonrasında elde edilen plazmalar küçük tüplere alınarak -70°C'lik buzdolabında saklandı. Çalışmanın sonunda Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda RIA Laboratuvar toplanan bu plazmalar eritildi. Anjiotensin I RIA (RIAZEN Renin Plasma Activity, R-EX-MZ-007, ZenTech s.a.) ile çalışıldı. Normal referans aralığı 0,5-1,9ng/ml/sa olarak belirtildi. Serum Sistatin-C, NGAL ve ANP için biyokimya tüpüne alınan kanlar 3000 devirde 5dk santrifüj edildi ve serumları küçük plastik tüplere alınarak -70°C'de saklandı. Çalışmanın sonunda Araştırma Biyokimya Laboratuvarı'nda serum preparatları oda ısısında eritildikten sonra Sistatin-C düzeyleri (Human Cystatin C ELISA Kit, Catalog No EK0678, BOSTER BIOLOGICAL TECHNOLOGY., LTD.), Human Lipocalin-2/ NGAL düzeyleri (Quantikine® ELISA, Catalog Number DLCN20, R&D Systems) ve ANP düzeyleri (RayBio® Human/Mouse/Rat ANP Enzyme Immunoassay Kit, EIA-ANP-1, RayBiotech, Inc.) Elisa yöntemi ile çalışıldı. Araştırmacılara hastaların hangi grupta yer aldığı ile ilgili bilgi verilmedi. Bütün hastaların yaş ve boya göre ideal kiloları hesaplanarak, Cockcroft-Gault formülü ile CrCl hesaplandı.

Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Özet istatistikleri yüzde, ortalama±standart sapma, medyan (min-max) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız iki örnek t, normal dağılmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testinin exact yöntemi kullanılmıştır. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler, diyabet süresi, ejeksiyon fraksiyonu, hipertansiyon öyküsü, serebrovasküler hastalık öyküsü, periferik vasküler hastalık öyküsü, aldıkları diyabet tedavisi, sahip oldukları diyabetik komplikasyon öyküsü, kalp yetmezliği varlığı, geçirdikleri balon anjiyoplasti öyküsü ve sigara kullanım öyküsü açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$, Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Demografik Verileri ve Tıbbi Özgeçmişleri

	Grup K (n=30) $\bar{x} \pm ss$	Grup D (n=30) $\bar{x} \pm ss$	p
Yaş (yıl)	64,2±9.4	61,7±11.9	0,372
Boy Kilo İndeksi	27,3±4,7	29,1±8,7	0,584
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	62,9±8,6	60,3±9,2	0,259
Diyabet Süresi (Yıl)	7,2±6,9	8,0±6,4	0,527
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	15/15	18/12	0,436
Hipertansiyon (Var/Yok)	22/8	19/11	0,405
Serebrovasküler Hastalık (Var/Yok)	4/26	0/30	0,038
Periferik Vasküler Hastalık (Var/Yok)	5/25	1/29	0,085
Diyabetik Tedavi (Oral Antidiyabetik/İnsülin)	24/6	20/10	0,082
Diyabet Komplikasyonu (Var/Yok) (Nefropati, retinopati, nöropati)	5/25	1/29	0,081
Kalp Yetmezliği (Var/Yok)	2/28	2/28	1,000

Balon Anjiyoplasti	7/23	6/24	0,754
Sigara (Var/Yok)	8/22	11/19	0,405

Gruplar arasında PKAG sırasındaki verilen kontrast madde miktarı, PKAG süresi, verilen sıvı miktarı, intraaortik balon pompası kullanımı, inotrop destek ihtiyacı, işlem esnasındaki hipotansiyon, anjiyo sonucu ve işlem sonrası diyaliz ihtiyacı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$, Tablo 5).

Tablo 5. Perkütan Koroner Anjiyografi Özellikleri

	Grup K (n=30) $\bar{x} \pm ss$	Grup D (n=30) $\bar{x} \pm ss$	p
Kontrast Madde Miktarı (ml)	117,3±35,6	119,3±33,9	0,705
Anjiyo Süresi (dk)	20,6±7,8	22,5±7,3	0,218
Anjiyoda Verilen Sıvı miktarı (ml)	238,3±104,7	268,3±104,6	0,108
Diyaliz (Var/Yok)	0/30	0/30	1,000
İntraaortik Balon Pompası (Var/Yok)	5/25	2/28	0,228
İnotrop Desteği (Var/Yok)	2/28	0/30	0,150
Sistolik Arter Basıncı ≤ 80 (Var/Yok)	2/28	0/30	0,150
Anjiyo sonucu (Medikal/Stent/İABP/CABG)	14/5/9/2	17/3/9/1	0,771

Grupların hemogram değerlerinde 0. ve 24. saatlerde anlamlı fark yoktu ($p>0,05$, Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Hemogram Değerleri

		Grup K (n=30) $\bar{x} \pm ss$	Grup D (n=30) $\bar{x} \pm ss$	p
Hemoglobin (g/dL)	0. Saat	13,5±1,7	13,9±1,4	0,449
	24. Saat	13,4±1,7	13,8±1,3	0,260
Hematokrit (%)	0. Saat	40,6±4,5	41,1±4,0	0,641
	24. Saat	40,3±4,3	41,2±4,3	0,452
Trombosit (x1000)	0. Saat	249,7±73,5	238,5±50,9	0,497
	24. Saat	253,9±70,3	244,6±53,3	0,566

Gruplar arasında 0. saat ve 24. saat biyokimyasal parametrelerinde anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$, Tablo 7) . Ancak her iki grupta da ürik asit değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$).

Tablo 7. Grupların Biyokimyasal Değerleri

		Grup K (n=30) $\bar{x} \pm ss$	Grup D (n=30) $\bar{x} \pm ss$	p
BUN (mg/dL)	0. Saat	21,3±9,1	21,1±8,7	0,970
	24. Saat	22,5±8,8	20,8±8,2	0,374
Kreatin (mg/dL)	0. Saat	1,04±0,3	1,14±0,3	0,722
	24. Saat	1,15±0,3	1,19±0,3	0,876
Kreatinin Klirensi	0. Saat	77,7±30,8	77,9±28,0	0,979
	24. Saat	69,0±22,8	75,4±30,1	0,132
Na⁺ (mmol/L)	0. Saat	140,8±3,7	141,8±2,8	0,420
	24. Saat	139,8±4,7	141,0±3,3	0,438
K⁺ (mmol/L)	0. Saat	4,5±0,4	4,6±0,5	0,124
	24. Saat	4,3±0,5	4,5±0,4	0,118
Cl⁻ (mmol/L)	0. Saat	106,5±4,6	106,8±3,6	0,806
	24. Saat	106,6±4,0	106,6±3,9	0,974
Ca⁺⁺ (mg/L)	0. Saat	9,1±0,5	9,3±0,5	0,293
	24. Saat	9,1±0,5	9,3±0,4	0,087
Ürik Asit (mg/L)	0. Saat	5,18±1,5	5,57±1,2	0,227
	24. Saat	5,58±0,83*	6,0±1,0*	0,254
Glukoz (mg/dL)	0. Saat	167,2±48,7	161,5±55,7	0,411
	24. Saat	174,0±56,9	165,0±44,1	0,404

* Ürik asit başlangıç değerine göre 24. saatte anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$)

Gruplar arasında Mehran Risk Skorlamasına göre aldıkları puanlar ve kontrast madde nefropati gelişim ihtimali açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$, Tablo 8).

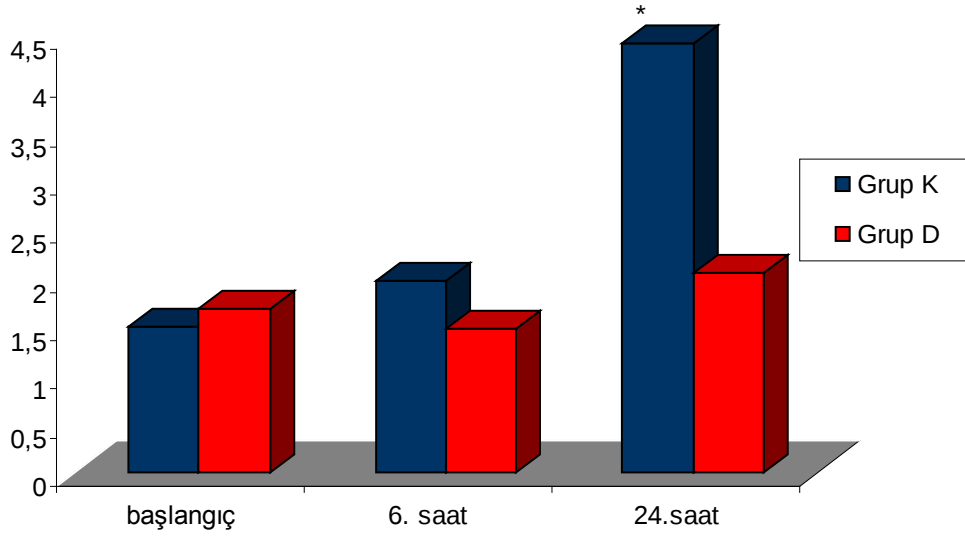
Tablo 8. Grupların Mehran Risk Skorları

		Grup K (n=30) $\bar{x} \pm ss$	Grup D (n=30) $\bar{x} \pm ss$	P
Mehran	Puan	6,7 $\pm$ 3,7	5,6 $\pm$ 2,9	0,252
	Risk %	12,7 $\pm$ 6,7	10,4 $\pm$ 5,1	0,153

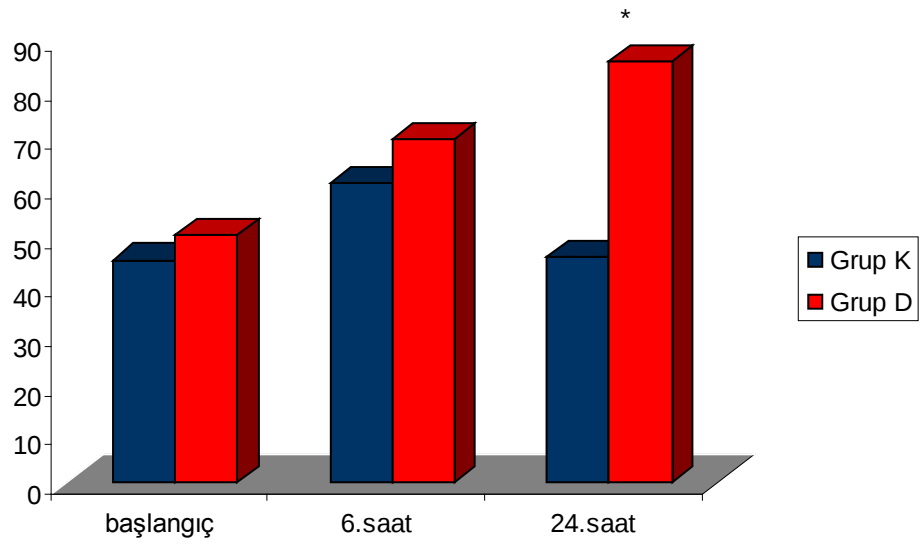
Gruplar arasında 0. ve 6. saatlerde Renin, ANP, NGAL değerlerinde anlamlı fark yokken ($p>0,05$), 24. saatte kontrol grubunda deksmedetomidin grubuna göre Renin ve NGAL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek, ANP değeri ise anlamlı düşüktü ($p<0,05$, Grafik 1, 2 ve 3, Tablo 9). Sistatin C değerleri ise 0., 6. ve 24. saatlerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$, Grafik 4, Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Renin, ANP,NGAL ve Sistatin C Değerleri

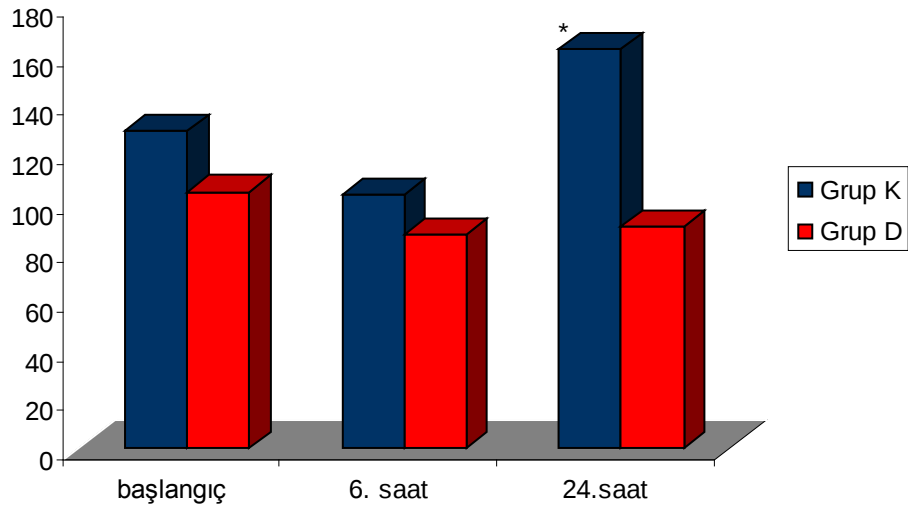
		Grup K (n=30) Median (min-max)	Grup D (n=30) Median (min-max)	P
Renin (ng/ml/saat)	0. Saat	1,5 (0,3-33,4)	1,6 (0,03-31,40)	0,813
	6. Saat	1,9 (0,1-33,5)	1,4 (0,27-31,39)	0,520
	24. Saat	4,4 (0,3-38,2)	2,0 (0,05-26,71)	0,035
ANP (pg/ml)	0. Saat	45,2 (1,62-99,2)	50,3 (4,0-131,9)	0,060
	6. Saat	60,8 (4,09-860,5)	69,8 (0,4-958,4)	0,284
	24. Saat	45,8 (3,14-436,00)	85,6 (5,4-795,1)	0,008
NGAL (mg/ml)	0. Saat	0,12 (0,04-0,30)	0,10 (0,05-0,25)	0,520
	6. Saat	0,10 (0,03-0,18)	0,08 (0,05-0,20)	0,511
	24. Saat	0,16 (0,07-0,31)	0,08 (0,04-0,24)	0,001
Sistatin C (ng/ml)	0. Saat	218,3 (154,5-266,5)	204,7 (148,1-346,1)	0,337
	6. Saat	209,6 (154,8-333,7)	206,3 (128,9-279,6)	0,176
	24. Saat	212,8 (141,4-288,4)	204,7 (146,2-273,7)	0,251



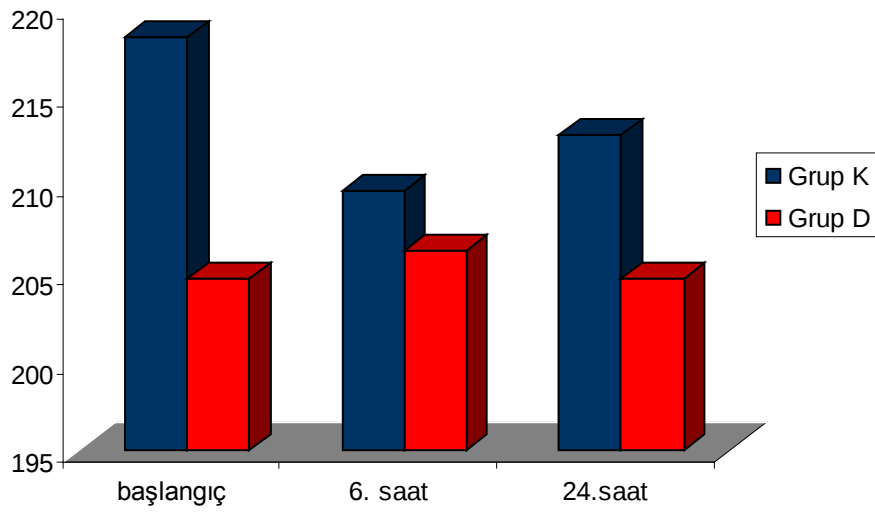
Grafik 1. Grupların Renin değerleri (ng/ml/saat) (* p<0,05)



Grafik 2. Grupların ANP değerleri (pg/ml) (*p<0,05)



Grafik 3. Grupların NGAL değerleri (ng/ml) (* $p < 0,05$)

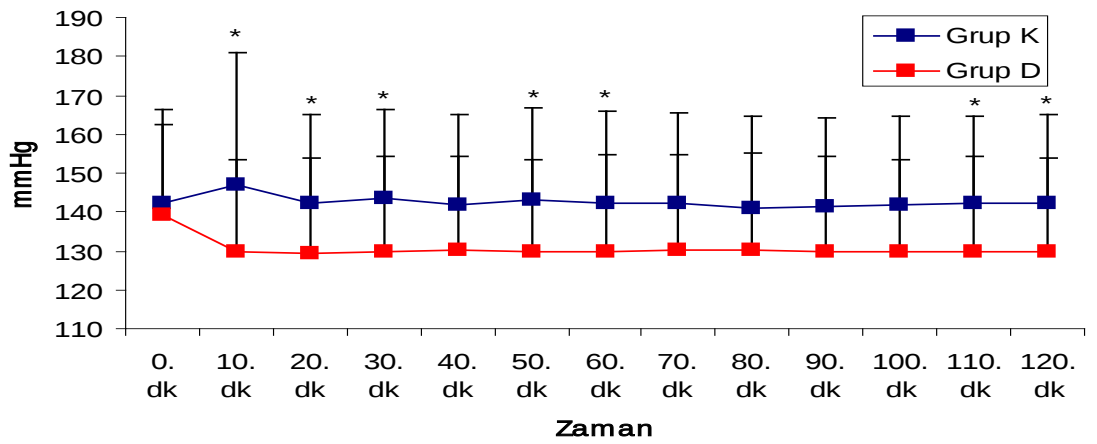


Grafik 4. Grupların Sistatin C değerleri (ng/ml)

Sistolik arter basıncı ölçümlerinde 0., 40., 70., 80., 90. ve 100. dakikalarda gruplar arasında anlamlı fark yokken ($p>0,05$, Tablo 10); 10., 20.,30., 50., 60., 110. ve 120. dakikada deksmedetomidin grubunda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$, Tablo 10, Grafik 5).

Tablo 10. Grupların Sistolik Arter Basıncı Değerleri

SAB	Grup K (n=30) $\bar{x} \pm ss$	Grup D (n=30) $\bar{x} \pm ss$	<i>p</i>
0. dk	142,1 $\pm$ 24,2	139,1 $\pm$ 23,4	0,439
10. dk	146,9 $\pm$ 34,0	129,9 $\pm$ 23,7	0,029
20. dk	142,1 $\pm$ 22,8	129,4 $\pm$ 24,4	0,041
30. dk	143,4 $\pm$ 23,1	129,9 $\pm$ 24,4	0,032
40. dk	142,0 $\pm$ 23,1	130,2 $\pm$ 23,9	0,057
50. dk	143,2 $\pm$ 23,4	129,9 $\pm$ 23,4	0,032
60. dk	142,3 $\pm$ 23,4	129,7 $\pm$ 25,1	0,049
70. dk	142,2 $\pm$ 23,2	130,3 $\pm$ 24,5	0,059
80. dk	141,1 $\pm$ 23,7	130,4 $\pm$ 24,7	0,093
90. dk	141,2 $\pm$ 22,9	129,9 $\pm$ 24,4	0,070
100. dk	141,7 $\pm$ 22,8	129,6 $\pm$ 23,8	0,051
110. dk	142,2 $\pm$ 22,6	129,8 $\pm$ 24,3	0,046
120. dk	142,2 $\pm$ 22,8	130,0 $\pm$ 23,8	0,048

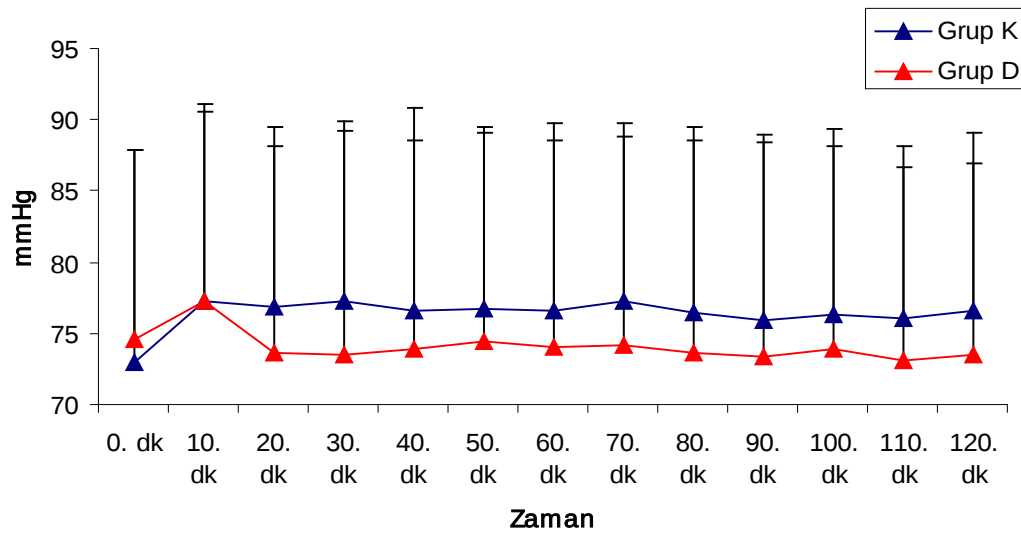


Grafik 5. Grupların Sistolik Arter Basıncı Değerleri

Gruplar arasında diyastolik kan basıncı ölçümleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$, Tablo 11, Grafik 6).

Tablo 11. Grupların Diyastolik Kan Basıncı Değerleri

DAB	Grup K (n=30) $\bar{x} \pm ss$	Grup D (n=30) $\bar{x} \pm ss$	p
0. dk	72,9 $\pm$ 15,0	74,6 $\pm$ 13,3	0,527
10. dk	77,3 $\pm$ 13,2	77,3 $\pm$ 13,8	0,258
20. dk	76,9 $\pm$ 12,6	73,6 $\pm$ 14,5	0,347
30. dk	77,3 $\pm$ 12,6	73,5 $\pm$ 15,7	0,304
40. dk	76,6 $\pm$ 14,2	73,9 $\pm$ 14,7	0,774
50. dk	76,7 $\pm$ 12,8	74,4 $\pm$ 14,7	0,534
60. dk	76,6 $\pm$ 13,1	74,0 $\pm$ 14,6	0,466
70. dk	77,3 $\pm$ 12,5	74,1 $\pm$ 14,7	0,374
80. dk	76,4 $\pm$ 13,1	73,6 $\pm$ 14,9	0,438
90. dk	75,9 $\pm$ 13,1	73,4 $\pm$ 15,0	0,503
100. dk	76,3 $\pm$ 13,0	73,9 $\pm$ 14,2	0,494
110. dk	76,0 $\pm$ 12,2	73,1 $\pm$ 13,6	0,396
120. dk	76,6 $\pm$ 12,5	73,5 $\pm$ 13,5	0,361

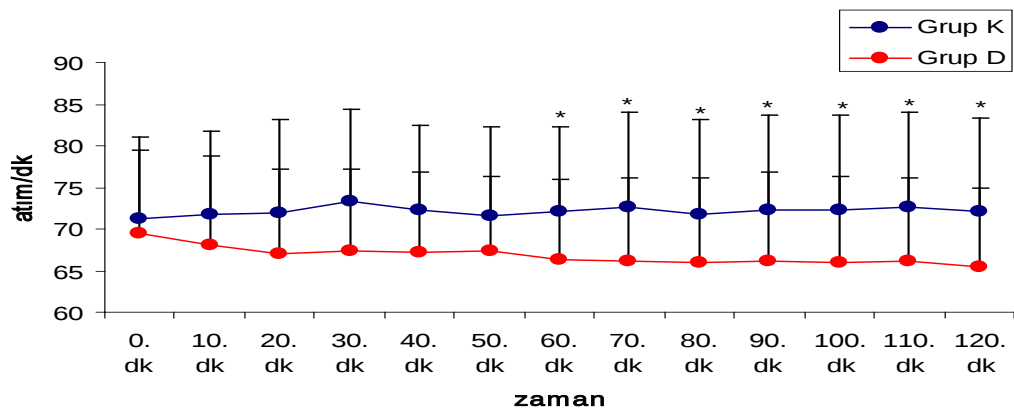


Grafik 6. Grupların Diyastolik Kan Basıncı Değerleri

Gruplar arası 0., 10., 20., 30., 40. ve 50. dakika kalp hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$, Tablo IX); 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dakikalarda deksmedetomidin grubunda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$, Tablo 12, Grafik 7).

Tablo 12. Grupların Kalp Hız Değerleri

Kalp Hızı	Grup K (n=30) $\bar{x} \pm ss$	Grup D (n=30) $\bar{x} \pm ss$	p
0. dk	71,2 $\pm$ 9,8	69,4 $\pm$ 10,1	0,502
10. dk	71,7 $\pm$ 10,1	68,1 $\pm$ 10,7	0,191
20. dk	72,0 $\pm$ 11,2	67,1 $\pm$ 10,1	0,084
30. dk	73,3 $\pm$ 11,0	67,3 $\pm$ 9,9	0,071
40. dk	72,2 $\pm$ 10,3	67,2 $\pm$ 9,6	0,072
50. dk	71,6 $\pm$ 10,7	67,3 $\pm$ 9,1	0,100
60. dk	72,1 $\pm$ 10,2	66,4 $\pm$ 9,5	0,031
70. dk	72,6 $\pm$ 11,5	66,2 $\pm$ 9,9	0,025
80. dk	71,8 $\pm$ 11,4	66,0 $\pm$ 10,1	0,044
90. dk	72,2 $\pm$ 11,4	66,1 $\pm$ 10,8	0,038
100. dk	72,3 $\pm$ 11,3	65,9 $\pm$ 10,5	0,028
110. dk	72,6 $\pm$ 11,5	66,2 $\pm$ 9,9	0,025
120. dk	72,1 $\pm$ 11,3	65,5 $\pm$ 9,5	0,019

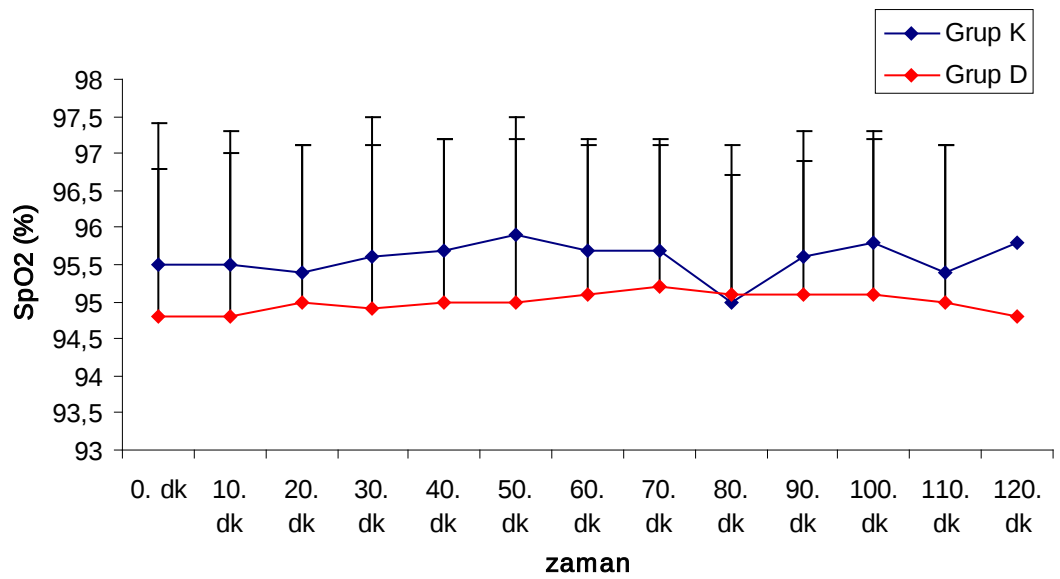


Grafik 7. Grupların Kalp Hız Değerleri

Gruplar arasında oksijen satürasyon değerlerinde anlamlı fark yoktu ($p>0,05$, Tablo 13, Grafik 8).

Tablo 13. Grupların Oksijen Satürasyon Değerleri

Satürasyon	Grup K (n=30) $\bar{x} \pm ss$	Grup D (n=30) $\bar{x} \pm ss$	<i>p</i>
0. dk	95,5 $\pm$ 1,9	94,8 $\pm$ 2,0	0,178
10. dk	95,5 $\pm$ 1,8	94,8 $\pm$ 2,2	0,222
20. dk	95,4 $\pm$ 1,7	95,0 $\pm$ 2,1	0,710
30. dk	95,6 $\pm$ 1,9	94,9 $\pm$ 2,2	0,376
40. dk	95,7 $\pm$ 1,5	95,0 $\pm$ 2,2	0,355
50. dk	95,9 $\pm$ 1,6	95,0 $\pm$ 2,2	0,183
60. dk	95,7 $\pm$ 1,5	95,1 $\pm$ 2,0	0,341
70. dk	95,7 $\pm$ 1,4	95,2 $\pm$ 2,0	0,459
80. dk	95,0 $\pm$ 1,7	95,1 $\pm$ 2,0	0,430
90. dk	95,6 $\pm$ 1,7	95,1 $\pm$ 1,8	0,425
100. dk	95,8 $\pm$ 1,5	95,1 $\pm$ 2,1	0,395
110. dk	95,4 $\pm$ 1,7	95,0 $\pm$ 2,1	0,222
120. dk	95,8 $\pm$ 1,5	94,8 $\pm$ 7,4	0,259



Grafik 8. Grupların Oksijen Satürasyon Değerleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada PKAG yapılan diyabetik hastalarda deksmedetomidin uygulanan grupta kontrol grubuna göre NGAL ve Renin düzeylerinin daha düşük, ANP'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Perkütan koroner anjiyografi yapılan hastaların %1-%15'inde KMN gelişmektedir. Bu hastaların ise %50 ya da daha fazlasında önceden var olan böbrek yetmezliği veya diyabetes mellitus mevcuttur. Weisberg ve ark. (94), yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda KMN'nin diyabetik olmayanlara göre 6 kat daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir.

Lautin ve ark. (95), femoral arteriyografi uygulanan 394 olgu içeren çalışmalarında DM'si olmayan hastalarda KMN insidansını %2, DM'si olup böbrek fonksiyonları korunmuş hastalarda %16, DM'ye azoteminin eşlik ettiği hastalarda %38 oranında gözlemişlerdir. Rihal ve ark. (41), yaptığı çalışmada diyabeti olmayanlarda KMN %2 oranında gelişirken, DM'si olan ve bazal kreatin konsantasyonu $\leq 1,1$ mg/dl olanlarda %3,7 oranında bildirmişlerdir.

Toprak ve ark. (96), Cockcroft klerensi 15-60 ml/dk arasında, 137'si diyabetik, 140'ı prediyabetik, 144'ü normal açlık glukozu olan 421 hastayı çalışmalarına almışlardır. Kreatin değerinin 48 saat içinde bazal değere göre %25 ve üzerinde artışı KMN olarak belirlenmiştir. KMN diyabetik hastalarda %20, prediyabetik hastalarda %11.4, normal hastalarda %5.5 oranında görülmüştür. GFH'de azalma diyabet grubunda daha yüksek çıkmıştır. Hastanede kalış süresi diyabet grubunda 2.45 ± 1.45 gün,

prediyabet grubunda 2.27 ± 0.68 gün ve normal grupta ise 1.97 ± 0.45 gün olarak bulunmuştur. Diyabet grubunda %3.6, prediyabet grubunda %0.7 oranında diyaliz ihtiyacı olmuş ve 3 aylık dönemdeki toplam hemodiyaliz sayısı diyabet ve prediyabet grubunda daha yüksek çıkmıştır. Serum glukozunun ≥ 124 mg/dl olması KMN öngörülmesi açısından en iyi cut-off değeri olarak belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında diyabetik hastaların KMN için daha yüksek riske sahip olduğu belirtilmiştir. Bizde çalışmamızda KMN için yüksek risk grubu olan diyabetik hastalarda çalışmayı uygun bulduk.

Klinik uygulamada diğer yöntemlere nazaran daha ucuz ve çoğu merkezde yapılabilmesi nedeniyle, GFH'nin tespitinde sıklıkla CrCl'ye başvurulur. Ancak bunun için 24 saatlik idrar toplanması gereklidir. İdrar toplama işleminin hasta açısından sıkıcı olması kadar güvenilirliğinin de kısıtlı olması nedeniyle araştırmacılar, idrar toplama işlemi gerektirmeyen ve Cr'nin plazma düzeyinden hesaplanan klirens ve GFH regresyon eşitliklerine, yani amprik formüllere yönelmişlerdir. Bu formüllerden klinik pratikte en sık kullanılanı C&G'nin erişkinler için tanımladığı GFH formülüdür. Bizde çalışmamızda GFH'yi hesaplamak için Cockcroft – Gault Formülünü kullandık.

Bachorzewska ve ark. (6), serum kreatinleri normal olup koroner anjiyografi yapılacak 100 hastada NGAL'in KMN'nin erken belirleyicisi olup olamayacağına, buna ek olarak NGAL ile sistatin C, tahmini GFH, serum ve idrar kreatinini arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Serum ve idrar NGAL değerini PKAG öncesi ve sonrası 2., 4., 8., 24. ve 48. saatlerde değerlendirmişlerdir. Serum NGAL değeri 2., 4. ve 8. saatlerde yükselirken, idrar NGAL değeri 2., 8. ve 24. saatlerde yükselmiştir. Sistatin C işlemiden 24 sonra yükselmiştir. KMN prevalansı %11 olarak bulunmuştur. KMN gelişen hastalarda serum NGAL düzeyi PKAG'den 2 saat sonra veya idrar NGAL'i 4 saat sonra anlamlı şekilde yükselirken Sistatin C yalnızca 8 ve 24 saat sonra yüksek bulunmuştur. GFH KMN gelişen hastalarda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Mitsnefes ve ark. (97), ise NGAL ve sistatin C ile ölçülen GFH ve tahmini GFH arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Herget-Rosenthal ve ark. (98), serum sistatin C değerinin ABY'nin teşhisinde kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini ve kreatinden bir veya iki gün önce ABY'yi belirleyebileceğini rapor etmişlerdir. Rickli ve ark. (99), sistatin C'nin kontrast madde uygulamasından 24 saat sonra maksimum değerine eriştiğini

gözlemlemişlerdir. Radovan ve ark. (100), hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinde GFH'nin değerlendirilmesinde sistatin C düzeyinin, C&G formülü ile ölçülen CrCl'den daha üstün tanısal değerinin olduğunu rapor etmişlerdir. Bir meta-analiz çalışmasında hafif derecedeki böbrek yetmezliğinde serum Cr ile karşılaştırıldığında GFH'nin ölçülmesinde sistatin C'nin daha üstün tanısal değerinin olduğu gösterilmiştir. ABY'nin teşhisinde serum sistatin C düzeyinin, serum Cr düzeyinden 1 veya 2 gün daha erken dönemde yükseldiği bildirilmiştir (5).

Liu ve arkadaşları (101), GFH'si 30-70 ml/dk/1. olup koroner hastalığı mevcut olan veya şüphelenilen 311 hastayla yaptıkları çalışmada; ilk 50 hastadan PKAG öncesi ve sonrası 2., 4., 8., 24., 48. saatlerinde kan örnekleri alarak NGAL ve Sistatin C'nin pik zamanlarını belirlemişlerdir. Plazma NGAL düzeyi işlemden sonraki 2 saat içinde yükselmeye başlamış 4. saatte pik yapmıştır. Plazma Sistatin C değeri ise işlemden sonraki 2 saat içinde yükselmeye başlamış 24. saatte pik yapmıştır. Böylece NGAL için en uygun pik zamanının 4. saat, Sistatin C için 24. saat olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuçta NGAL ve sistatin C'nin tek seferlik ölçümlerinin sensivite ve spesifitesinin zayıf olduğunu, bununla birlikte NGAL'in kontrast sonrası 4. saatteki %25'lik rölatif yükselişinin KMN açısında daha yüksek tanısal değere sahip olduğunu göstermişlerdir.

McCullough ve ark. (102), koroner anjiyografi yapılan hastalarda kontrast madde uygulamasından önce ve sonrası 1., 2., 4., 6., 12., 24. ve 48.'inci saatlerde kan örnekleri almışlardır. Tahmini GFH ile NGAL arasında bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Pik NGAL düzeyine $29,0 \pm 22,2$ saatte ulaşılmış, ortalama ve pik değer bazal değere göre iki kat artmıştır. Sadece iki hastada serum kreatin %25 veya $\geq 0,5$ mg/dl yükselmiştir. Azalmış renal fonksiyonlu koroner anjiyografi yapılacak hastalarda tahmini GFH ile bazal NGAL değerleri korele bulunmuştur. NGAL'in artışındaki büyüklük bazal değer ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Nefropatinin değerlendirmesinde NGAL seviyelerini yorumlamak için bir bazal NGAL'e ihtiyaç olduğu bulunmuştur. Bizde çalışmamızdan işlem öncesi kan alarak bazal değerlerini not ettik.

Ishibashi ve ark. (103), yaptıkları çalışmada PKAG'ye gidecek olan 100 hastada serum sistatin C düzeyinin KMN'yi öngörmede kullanışlı olup olmadığına bakmışlar. On iki aylık takip sonrasında hafif derece böbrek yetmezliği olan (tahmini GFH 60-89 ml/dk) hastalarda KMN %8.3, orta derece böbrek yetmezliği olan (tahmini GFH

30-59 ml/dk) hastalarda KMN %34.4, ciddi derece böbrek yetmezliği olan (tahmini GFH 60-89 ml/dk) hastalarda KMN %100 olarak bulunmuş. Cut-off sistatin C seviyesi >1.18 mg/L olarak alındığında sensitivitesi %81.8, spesivitesi %90.9 olarak bulunmuştur. Serum sistatin C seviyeleri orta dereceli böbrek yetmezliği olup KMN gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi göstermiştir ki serum sistatin C seviyesi bağımsız olarak kısa dönem mortaliteyi öngörmektedir. Bazal serum sistatin C ise orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda KMN gelişip gelişmeyeceğini anlamlı olarak öngörmektedir.

Çalışmamıza perkütan koroner anjiyografi yapılan hastaları aldık. PKAG yapılan hastalar genellikle işlemden sonraki ilk 48 saatte bazen daha erken taburcu edilmektedir. Bu durum ise 48 saat sonra gelişmeye başlayan KMN'nin erken teşhis ve tedavisinin yapılamamasına neden olmaktadır. Bu nedenle biz hastalarda KMN gelişimini NGAL ve sistatin C düzeylerine bakarak değerlendirmeyi uygun bulduk.

Geleneksel olarak hidrasyonun KMN'nin önlenmesinde öncelikli tedavi olduğu düşünülmektedir. Solomon ve ark. (104), çalışmalarına kardiyak anjiyografi yapılacak ve KBY'si olan hastaları almışlardır. Hastaları profilaktik tedavi olarak yalnızca salin alan, salin ve mannitol alan, salin ve furosemid alan grup olarak üçe ayırmışlardır. Yalnızca salin alan grupta diğer iki gruba kıyasla kontrast madde nefrotisinin daha az geliştiğini gözlemlemişlerdir.

Wrobel ve ark. (105), koroner anjiyografi ve anjiyoplasti yapılacak olan diyabetik hastalarda KMN'nin önlenmesi amacıyla mineralli suyla yapılan oral hidrasyonla izotonik solusyonla yapılan intravenöz hidrasyonu karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma koroner anjiyografi ve anjiyoplasti yapılan diyabetik hastalarda mineralli suyla yapılan oral hidrasyonla, intravenöz hidrasyonun renal fonksiyonlar üzerine benzer etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Kontrast madde uygulamasından önce ve sonra yeterli hidrasyonun sağlanması KMN'ye yol açan negatif hemodinamik durumu geriye çevirebilir. Amerikan Radyoloji Koleji'nin klavuzuna göre hastalar kontrast madde uygulamasından 6-12 saat önce başlanarak uygulamadan sonraki 4-12 saat boyunca %0,45 ve %0,9 NaCl ile hidrate edilmesi tavsiye edilmektedir. İntravenöz volümü genişletmek renin-anjiyotensini ve vazopressini inhibe ederek, lokal prostaglandin sentezini artırarak medüller hipoksiye karşı koruma sağlar. Bununla birlikte kontrast maddeyi dilüe ederek direkt hücresel

hasarı engeller (106). Trivedi ve ark. (107), KMN'den korunmada i.v. normal salin ile oral hidrasyonu kıyaslamışlardır. İV salin grubunda oral hidrasyon grubuna göre KMN oranı anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Mueller ve ark. (3), %0,9'luk izotonik salin ile %0,45'lik hipotonik salini kıyaslamışlardır. İzotonik salin KMN'den korunmada daha etkin bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamızda ilaç uygulanan ve uygulanmayan her iki grupta da izotonik salin ile hidrasyon uygulamasını uygun bulduk.

Hidrasyon zamanını ve miktarını değerlendiren iki çalışmanın birincisinde kontrast madde uygulamasından hemen önce hidrasyona başlanmış işlem sonrası 12 saat devam edilmiştir. İkinci çalışmada ise en az 12 saat önce hidrasyona başlanmıştır. Çalışmaların sonucunda hidrasyona erken başlamanın daha uygun olacağı gözlenmiştir (108). Bizde çalışmamızda hidrasyona 12 saat önce başladık.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar düşük osmolar kontrast maddenin yüksek osmolar kontrast maddeye göre daha az nefrotoksik olduğunu göstermiştir. Rudnick ve ark. (109), yaptığı çalışmada koroner anjiyografi yapılacak 1196 hastada yüksek osmolar diatriazoat ile düşük osmolar iohexol karşılaştırılmıştır. Nondiabetik azotemik hastalarda yüksek osmolar kontrast madde grubunda KMN %7 iken düşük osmolar kontrast madde grubunda %4 oranında görülmüştür. Diabetik azotemik hastalarda bu fark daha belirgin izlenmiştir. Yüksek osmolar kontrast madde alan hastalarda %27, düşük osmolar kontrast madde alan hastalarda %12 oranında KMN gözlenmiştir. Diğer bir metaanalizde kontrast madde nefropati insidansının düşük osmolar kontrast maddede %50 daha az olduğu gösterilmiştir (68). Bizde çalışmamızda kontrast madde olarak non-iyonik, düşük osmolar özellikteki İopromide kullandık.

KMN'nin insanlardaki patofizyolojisi net değildir. Hipoteze göre vazokonstriksiyona bağlı iskemi ve reaktif oksijen türlerinin böbrek tübüllerine direk toksisitesinin kombinasyonu olduğu öne sürülmüştür (110). Kontrast maddenin intraarteryel infüzyonu başlangıçta vazodilatasyona ardında vazokonstriksiyona sebep olur. Bunun sonucu korteksin kan akımının %20 artışı, medulladaki kan akımının %40 azalması şeklindedir. Adrenerjik reseptörler çok sayıda biyolojik fonksiyonu yönetir. Bunların içinde böbreğin yer aldığı tüm organ sistemlerinde kan akımının regülasyonunu da bulunmaktadır (111). Alfa-2 adrenerjik agonizm tarafından rejyonel vasküler rezistansın redüksiyonu kontrast madde maruziyetinde renal

medüller kan akımının devamlılığını sağlayabilir. Renal medüller kan akımındaki düşüşler kontrast madde maruziyetine uğrayan tüm hayvan çalışmalarında gözlenmiştir. Ancak Billings ve ark.(8), yaptıkları çalışmada α -2 agonist tedavisi alan hayvanlarda perfüzyondaki bu düşüşün olmadığı belirtilmiştir.

Deksmedetomidin uygulamasının renal vazokonstriksiyonu azalttığı düşünülmektedir. Alfa-2 agonistler beyinde dördüncü ventrikülün yanındaki lokus sereleustaki α -2b reseptörlerini aktive eder ve santral sinir sistemi aracılığı ile doza bağlı olarak plazma norepinefrinini azaltır. Buna karşın damar düz kaslarındaki α -2c reseptörlerinin periferik uyarımı vazokonstriksiyona sebep olur ve sistemik vasküler direnci artırır. Bu durum deksmedetomidinin hızlı yüklemesi esnasında veya yüksek doz infüzyonunda gözlenir (112). Deksmedetomidin norepinefrinin strese bağlı artışını azaltır. Bu durum ise renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını korur. Alfa-2 agonistlerin cerrahi strese yanıtı önlediği ve bu yolla adrenerjik etkiye bağlı vazokonstriksiyondan böbreği koruduğu gösterilmiştir (113). Deksmedetomidin böbrek damarların direk olarak etkileyebilir. Böbrekte norepinefrinin sempatik yolla presinaptik salınımını azaltır, böylece renal arteriyel vazodilatasyonu da destekler (114). Bu nedenle çalışmamızda KMN'ye karşı korumada deksmedetomidinin etkin olabileceği düşünüldü.

Jianteng Gu ve ark. (115), yaptıkları çalışmada α -2 adrenerjik agonisti olan deksmedetomidinin in vitro ve in vivo iskemi reperfüzyon ilişkili akut böbrek yetmezliğine karşı korumada etkisini araştırmışlardır. İn vitro ortamda, insan böbrek proksimal tubül hücrelerinin (HK2) stabilize hücreleri oksijen ve glukozdan orta derecede mahrum bırakılmış kültüre maruz bırakılmıştır. Deksmedetomidin HK2 hücre ölümünü doz bağımlı olarak azaltmış, bu etki α -2 adrenerjik antagonist olan atipomazole ile hafifletilmiştir. Çalışmanın in vivo kısmında, farelere ya bilateral renal pedikülün 25 dakika boyunca klemplenmesinden ya da sağ renal pedikülün 40 dakikalık bir süre klemplenmesi ve sol nefrektomi yapılmasından 30 dk önce veya sonra Deksmedetomidin 25 μ c/kg intraperitoneal verilmiş. Sonuç olarak deksmedetomidin ile pre-post tedavi sitoproteksiyon (hücresel koruma) sağlamış, ayrıca tübüler yapılanmayı iyileştirmiş ve renal iskemiye takiben fonksiyonları iyileştirmiştir. Hücresel koruma ile ilgili olarak, deksmedetomidin yüksek mobiliteli grup B1 proteinin (HMGB-1) elevasyonunu ve öncelikli olarak verilirse tübüler hücrelerde toll-like reseptör 4(TLR4) ekspresyonunu azalttığı belirtilmiştir.

Deksmedetomidin tedavisi uzun dönem fonksiyonel renal koruma ve nefrektomi sonrası artan sağ kalım oranları sağlamıştır.

Billings ve ark. (8), farelere $\alpha 2$ -agonistlerin etkisini değerlendirmek ioheksol (non-iyonik düşük osmolar kontrast madde) vererek KMN oluşturmuşlardır. İoheksol enjeksiyonundan 24 saat sonra plazma kreatin değerinin, renal tübüler nekrozun, renal apoptozisin ve renal kortikal proksimal tübüler vakuolizasyonunun azaldığını gözlemlemişlerdir. Yohimbin deksmedetomidin ve klonidinin koruyucu etkisini geriye çevirmiştir. İoheksol enjeksiyonu renal medullanın dış kısmındaki kan akımını hızlı bir şekilde (yaklaşık 90 dakika) azaltmıştır. Klonidin ve deksmedetomidin ile tedavi sistemik kan akımını değiştirmeden bu perfüzyondaki düşüşü hafifletmiştir. Proksimal tübüler $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerin sitoprotektif etkisini nasıl gösterdiğini tesbit etmek amacıyla, kültüre edilmiş HK2 ve fare pulmoner endotelial mikrovasküler hücrelerine klonidin veya deksmedetomidin sonrası ioheksol uygulamışlar. İoheksol HK2 ve fare pulmoner mikrovasküler endotelial hücrelerin sağkalımlarında direk doz bağımlı etkiye neden olmuştur.

Kulka ve ark. (113), kardiyak cerrahi olgularında yaptıkları prospektif, randomize, çift kör bir çalışmada preoperatif dönemde klonidin uygulanan grupta CrCl'nin anlamlı olarak daha iyi korunduğunu ve bu yararlı etkinin klonidine spesifik olmayıp, $\alpha 2$ -reseptör agonistlerine özgü olduğunu bildirmişlerdir. Nivaldo ve ark. (90), anestezi uygulanan köpeklerde 2 $\mu\text{g/kg}$ deksmedetomidin infüzyonunun idrar miktarını arttırdığını, serum ADH düzeyini ise azalttığını rapor etmişlerdir. Marangoni ve ark. (12), ratlarda akut hemorajinin neden olduğu hipovolemide, dexmedetomidinin renal fonksiyonlara ve renal histolojiye etkisini araştırdıkları bir çalışmada, deksmedetomidin uygulanan grupta renal fonksiyonların daha iyi korunduğunu bildirmişlerdir.

Dişi köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada 2 $\mu\text{g/kg}$ deksmedetomidin uygulamasından sonra idrar akım hızı 30ml/saatten 60ml/saate çıkmıştır. Bu durum idrar osmolaritesinin ve plazma AVP'sinin azalmasına bağlanmıştır (116).

Alfa-2 reseptör stimülasyonu diürez ve natriüze neden olur. Vazopressin sekresyonunu azaltır ve renal tübüllere etkisini antagonize eder. Ayrıca alfa-2 reseptör stimülasyonunun renin salgısını azalttığı, atrial natriüretik faktör (ANF) salgısını ve GFH'yi arttırdığı rapor edilmiştir (91). Hayvan çalışmalarında ANF'nin

iskemik ve nefrotoksik akut tübüler hasarı; natriürece neden olarak, azotemiye azaltarak ve renal histolojik hasarı azaltarak, renal kan akımını ve GFH'yi artırdığı bildirilmiştir (117). Bizde çalışmamızda deksmedetomidin verdiğimiz grupta ANP düzeyinde artış tesbit ettik. ANP'nin dışardan verilerek yapıldığı çalışmalarda KMN'sinde koruyucu olduğu gösterilmiştir. Morikawa ve ark. (118), yaptıkları çalışmada dışarıdan uygulanan ANP'nin PKAG sonrası gelişen KMN'de koruyucu etkisine bakmışlardır. Birinci gruba (n=126) 0.042 µg/kg/dk'den ANP, 2. gruba (n=128) ise yalnızca ringer solüsyonu verilmiştir. KMN prevelansı ANP grubunda anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. Yapılan 1 ay sonraki kontrolde de ANP verilen grupta KMN insidansının anlamlı düşük olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte diğer bir çalışmada serum kreatini 1.5 mg/dl'den büyük hastalara ANP 0.05 µg/kg/dk'den anjiyografi öncesi 30 dakika ve sonrasında 30 dakika verilmiştir. Ancak ANP'nin KMN'den koruyucu etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (82). Olumlu sonuç veren çalışmalarda ANP renin sekresyonunu antagonize, endotelin salınımını süprese ederek ve afferent arteriollerin dilatasyonu, efferent arteriollerin ise konstriksiyonu ile GFH'yi artırarak KMN'den korunmayı sağladığı belirtilmiştir (118).

Bayram ve ark. (119), perkütan nefrolitotomi yapılan 40 hastaya işlem boyunca 1 µg/kg/saat deksmedetomidin veya 1 ml/kg/saat normal salin infüzyonu uygulamışlardır. Renal fonksiyonları, elektrolit, NGAL, sistatin C ve renin seviyesini değerlendirmişlerdir. İki grup arasında renal fonksiyon, kreatin klerensi, elektrolit, NGAL ve sistatin C açısından 0., 2., 8. ve 24. saatlerde anlamlı fark yokken işlem sonundaki renin seviyesinde ise deksmedetomidin grubunda anlamlı düşük çıkmıştır. Deksmetomidinin renin salınımını direk inhibe ettiğini ve bununla renal arteriyal vazodilatasyonu artırdığını gözlemlemişlerdir. Yapılan çalışmalarda α-2 adrenoreseptör aktivasyonuna lokal cevabın vazodilatasyon, renin salınımının inhibisyonu, artmış GFH, su ve sodyum sekresyonun artması olduğu gösterilmiştir (8,85).

Frumento ve ark. (11), elektif torakotomi yapılacak 28 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Hastalar 24 saat boyunca 0,4 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu alan veya salin alan grup olarak randomize edilmiştir. İdrar çıkışları, hesaplanmış kreatin klerensleri, günlük serum kreatin değeri ve serum kreatindeki fonksiyonel değişiklikleri kayıt etmişlerdir. Deksmetomidin grubunda postoperatif 4. ve 12. saatlerde anlamlı olarak idrar çıkışında artma gözlenmiştir. Deksmetomidin

grubunun %14'ü diüretik ajan alırken kontrol grubunun %43'ü hasta diüretik almıştır. Deksmetomidin grubunda renal fonksiyon belirgin olarak daha iyi korunmuştur. Deksmetomidin infüzyonu sıvı kısıtlaması yapılan ve normal preoperatif ve renal fonksiyona sahip olan post-torakotomi hastalarında diürezi indüklemiştir. Her iki gruptaki hastalar eşit miktarda mayı almasına rağmen deksmedetomidin grubundaki hastaların daha fazla idrar çıkardığı gözlenmiştir. Bu durumun muhtemel sebebinin deksmedetomidinin AVP'nin antidiüretik etkisini ve/veya AVP salınımını azaltması olarak yorumlanmıştır. Ancak bu çalışmada böbrek fonksiyonlarının erken değerlendirilmesi amacıyla NGAL ve sistatin C gibi markırlar kullanılmamıştır.

α 2-adrenerjik agonistler sempatoлизis yapar. Kallio ve ark. (120), deksmedetomidinin insanlar üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Bu etkiyi plazma norepinefini düşürerek gösterdiğini belirtmişlerdir. Hall ve ark. (121), deksmedetomidin infüzyonunun sedatif, amnestik ve analjezik etkisini araştırdıkları çalışmada, deksmedetomidinin ortalama arter basıncı ve kalp hızını düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Biz de çalışmamızda deksmedetomidin verilen grupta sistolik kan basıncı ve kalp hızının anlamlı olarak düştüğünü gözlemledik.

Çalışmamızda PKAG uygulanan diyabetik hastalarda 1 μ g/kg/sa deksmedetomidinin işlemden 10 dakika önce başlanıp, işlem sırasında ve sonrasında bir saat uygulanmasının böbrek fonksiyonları üzerine NGAL ve renin düzeylerini düşürerek ve ANP'yi artırarak KMN'den koruyucu etkisi olabileceği sonucuna vardık.

6. SONUÇLAR

- 1.** Deksmedetomidin NGAL ve renin değerlerini anlamlı olarak düşürürken, ANP'yi artırmıştır.
- 2.** Dekmedetomidinin sistatin C düzeyi üzerine etkisi bulunmamıştır.
- 3.** Deksmedetomidin SAB ve kalp hızında düşüşlere neden olmuştur.
- 4.** Deksmedetomidinin diyabetik hastalarda KMN'den koruyucu etkisi olabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Lepor NE, Mathur VS. Radiocontrast Nephropathy. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000;2:335.
2. Cronin RE. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:191-204.
3. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
4. Bagshaw SM, Bellomo R. Early diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:638-44.
5. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43.
6. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res* 2007;30:408-15.
7. Herget-Rosenthal S, 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* 2005;64:41-6.

8. Billings FTt, Chen SW, Kim M, et al. alpha2-Adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F741-8.
9. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-8.
10. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today* 1999;35:151-7.
11. Frumento RJ, Logginidou HG, Wahlander S, et al. Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal function after thoracic surgery. *J Clin Anesth* 2006;18:422-6.
12. Marangoni MA, Hausch A, Vianna PT, et al. Renal function and histology after acute hemorrhage in rats under dexmedetomidine action. *Acta Cir Bras* 2007;22:291-8.
13. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20.
14. Guyton AC HJ. The Body Fluids and Kidneys. In: (eds), *Textbook of Medical Physiology* (11. ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2006, pp. 291-347.
15. In: Morgan GE, Mikhail MS MM (eds), *Clinical Anesthesiology* (4. ed) McGraw-Hill 2006, pp. 725-41.
16. Sladen R. Renal physiology. In: RD M (eds), *Anesthesia* (6. ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, pp. 777 – 813.
17. Moitra V, Diaz G, Sladen RN. Monitoring hepatic and renal function. *Anesthesiology clinics* 2006;24:857-80.
18. Plavin PF GT, Corool P, Menard J. Clinical investigation of the renin angiotensin-aldosterone system. In: Davison AM CS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals C (eds), *Oxford textbook of clinical nephrology* (2. ed) Oxford University Press, Oxford 1998, pp. 1423-32.

19. Simon G, Illyes G, Csiky B. Structural vascular changes in hypertension: role of angiotensin II, dietary sodium supplementation, blood pressure, and time. *Hypertension* 1998;32:654-60.
20. Ardaillou R. Angiotensin II-complexities beyond AT1 and AT2 receptors. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2988-90.
21. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047-52.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
23. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiær J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 2009;24:929-41.
24. Gerbes A, Gülberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002;50:106-10.
25. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38:S20.
26. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery-A prospective cohort study*. *Crit Care Med* 2009;37:553.
27. Abrahamson M A-FM, Nathanson C.M. Cystatins. *Biochem Soc Symp* 2003;70:179-99.
28. Grubb A LH. Human g-trace, a basic microprotein: Amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79:3024-7.

29. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem* 1986;261:11282-9.
30. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*. 1990;268:287.
31. Erlandsen E, Randers E, Kristensen J. Evaluation of the Dade Behring N latex cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59:1-8.
- tabuc B, Cimerman N, Br  nner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*. 1998;44:2556-7.
33. Wiesli P, Schwegler B, Spinas GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clinica Chimica Acta* 2003;338:87-90.
34. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and β 2-Microglobulin as a measure of Glomerular Filtration Rate. *Acta Med Scand*. 1985;218:499-503.
35. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008;52:595-605.
36. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet* 2005;365:1231-8.
37. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482:298.
38. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005;115:610-21.

39. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:89-94.
40. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989;64:22E-6E.
41. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
42. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74:243-8.
43. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989;36:730-40.
44. Pafrey PS GS, Barrett BJ, et al. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. *N Engl J Med* 1989;320:143-9.
45. Levitz CS, Friedman EA. Failure of protective measures to prevent contrast media-induced renal failure. *Arch Intern Med* 1982;142:642-3.
46. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34:685-91.
47. Deray G, Martinez F, Cacoub P, et al. A role for adenosine calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990;10:316-22.
48. Lear S, Silva P, Kelley VE, Epstein FH. Prostaglandin E2 inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1990;258:F1372-8.
49. Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A1- and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 1993;265:F802-6.
50. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC, Megerian C, Spielman WS. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987;110:406-11.
51. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:58-65.

52. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994;267:F1059-62.
53. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996;49:1268-75.
54. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:465-77.
55. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997;17:15-26.
56. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effect of radiocontrast agents. A study in man of four commonly used preparations. *Ann Intern Med* 1971;74:845-52.
57. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents--a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000;343:210-2.
58. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
59. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13-9.
60. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
61. Lorusso V, Taroni P, Alvino S, Spinazzi A. Pharmacokinetics and safety of iomeprol in healthy volunteers and in patients with renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Invest Radiol* 2001;36:309-16.
62. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519-21.

63. Shammass NW, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001;13:738-40.
64. Kini AS, Mitre CA, Kim M, et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55:169-73.
65. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989;320:143-9.
66. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;141:1027-33.
67. Porter GA. Experimental contrast-associated nephropathy and its clinical implications. *Am J Cardiol* 1990;66:18F-22F.
68. Barret BJ CE. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
69. Harris K, Smith T, Cragg A, Lemke J. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991;179:849-52.
70. Hizoh I, Sträter J, Schick C, Kübler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:911-8.
71. Chalmers N, Jackson R. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999;72:701-3.
72. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 1990;150:1237.
73. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeflil M. Radyokontrast nefropatisi risk profilinin gözden geçirilmesi ve risk değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:331-5.

74. Morcos S, Thomsen H, Webb J. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol*. 1999;9:1602-13.
75. Mees EJD. Cardiovascular aspects of dialysis treatment: the importance of volume control (1. ed). Springer, 2000.
76. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-9.
77. Lin J, Bonventre JV. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:105-10.
78. Carraro M, Mancini W, Artero M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:444-8.
79. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
80. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:859-61.
81. Bird JE, Giancarli MR, Megill JR, Durham SK. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1153-7.
82. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-80.
83. Berger ED, Bader BD, Bosker J, Risler T, Erley CM. Contrast media-induced kidney failure cannot be prevented by hemodialysis. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:162-6.
84. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent--associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:493-503.

85. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
86. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expet Opin Drug Metabol Toxicol* 2008;4:619-27.
87. Nakamura M, Ferreira SH. Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol.* 1988;146:223-8.
88. Hunter J, Fontana D, Hedley L, et al. Assessment of the role of α 2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol.* 1997;122:1339-44.
89. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, et al. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific α 2-adrenoceptor antagonist atipamezole: A pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998;89:574.
90. Villela NR, do Nascimento Junior P, de Carvalho LR, Teixeira A. Effects of dexmedetomidine on renal system and on vasopressin plasma levels. *Experimental study in dogs. Rev Bras Anesthesiol* 2005;55:429-40.
91. Khan Z, Ferguson C, Jones R. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-65.
92. Reves JG GP, Lubarsky D.A. Intravenous nonopioid anesthetics. In: RD M (eds), *Anesthesia* (6. ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, pp. 355-9.
93. Aaltonen T, Adelman J, Akimoto T, et al. Observation of electroweak single top-quark production. *Phys Rev Lett* 2009;103:092002.
94. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45:259-65.
95. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:49-58.

96. Toprak O, Cirit M, Yesil M, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:819-26.
97. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:101-8.
98. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115-22.
99. Rickli H, Benou K, Ammann P, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 2004;61:98-102.
100. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1855-62.
101. Liu XL, Wang ZJ, Yang Q, et al. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J* 2012;125:1051-6.
102. McCullough PA, Williams FJ, Stivers DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel marker of contrast nephropathy risk. *Am J Nephrol* 2012;35:509-14.
103. Ishibashi Y, Yamauchi M, Musha H, et al. Impact of contrast-induced nephropathy and cardiovascular events by serum cystatin C in renal insufficiency patients undergoing cardiac catheterization. *Angiology* 2010;61:724-30.
104. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994;331:1416-20.

105. Wrobel W, Sinkiewicz W, Gordon M, Wozniak-Wisniewska A. Oral versus intravenous hydration and renal function in diabetic patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Kardiol Pol* 2010;68:1015-20.
106. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:553-8.
107. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29-34.
108. Bader BD, Berger ED, Heede MB, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;62:1-7.
109. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
110. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idee JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010;45:188-95.
111. M. W. Drugs and the sympathetic nervous system. In: Wood M WA (eds), *Drugs and Anesthesia: Pharmacology for Anesthesiologists* (ed) Williams & Wilkins, Baltimore 1990, pp. 375-405.
112. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
113. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Preoperative alpha sub 2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: Results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 1996;24:947.

114. Taoda M, Adachi YU, Uchihashi Y, et al. Effect of dexmedetomidine on the release of [3H]-noradrenaline from rat kidney cortex slices: characterization of alpha2-adrenoceptor. *Neurochem Int* 2001;38:317-22.
115. Gu J, Sun P, Zhao H, et al. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit Care* 2011;15:R153.
116. Nascimento PVN CL, Teixeira AB. Renal effects of dexmedetomidine, experimental study in dogs. *Anesthesiology* 2003;A502.
117. Conger JD, Falk SA, Hammond WS. Atrial natriuretic peptide and dopamine in established acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 1991;40:21-8.
118. Morikawa S, Sone T, Tsuboi H, et al. Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1040-6.
119. Bayram A, Esmaglu A, Akin A, et al. The effects of intraoperative infusion of dexmedetomidine on early renal function after percutaneous nephrolithotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:539-44.
120. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective α_2 -adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:33-42
121. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90:699-705

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Merve YALÇINÖZ ait **KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİNDE DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİNLİĞİ** adlı çalışma, jürimiz tarafından **ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan*Prof. Dr. Adem BOYACI*.....İmza

Üye.....*Prof. Dr. Aliye EİMAOĞLU*.....İmza

Üye.....*Prof. Dr. Halim MARDENOĞLU*.....İmza

Üye.....*Prof. Dr. Ayhan KARAYOL ACIN*.....İmza

Üye.....*Prof. Dr. Gülten GÜLER*.....İmza