



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**GÖĞÜS VE KARIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİNDE
KULLANILAN KONTRAST MADDELERİN OKSİDATİF STRES
VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Fen Bilgisi Öğretmeni Yılmaz ARSLAN
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nihat MERT

İKİNCİ DANIŞMAN
Doç. Dr. Harun ASLAN
VAN-2022

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÖĞÜS VE KARIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİNDE
KULLANILAN KONTRAST MADDELERİN OKSİDATİF STRES
VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Fen Bilgisi Öğretmeni Yılmaz ARSLAN
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nihat MERT

İKİNCİ DANIŞMAN
Doç. Dr. Harun ASLAN

VAN-2022

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Göğüs Ve Karın Bilgisayarlı Tomografisinde Kullanılan Kontrast Maddelerin Oksidatif Stres Ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Yılmaz ARSLAN

Tarih: 31.01.2022

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince büyük desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden sonuna kadar faydalanmamı sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Nihat MERT'e, çalışmalarımın her aşamasında beni destekleyen Doç. Dr. Harun ASLAN'a, davranışlarıyla hepimize örnek olan ve yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü desteği sağlayan Prof. Dr. Handan MERT'e ve Anabilim Dalı'mızın diğer öğretim üyelerine, tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Salih ÇİBUK'a, hayatımın her döneminde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Arslan Y Göğüs ve Karın Bilgisayarlı Tomografisinde Kullanılan Kontrast Maddelerin Oksidatif Stres ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri Van YYU Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2022. Günlük yaşamımızda birçok alanda kontrast madde kullanımının yaygınlaşmış olması, organizma ile kontrast madde ilişkisinin araştırılmasını zorunlu hale getirmiştir. Sunulan çalışmada Abdomen ve Toraks kontrastlı BT çekimi önerilen hastalarda, çekim öncesi ve çekim sonrası meydana gelecek oksidatif stres, pro-inflamasyon belirteçleri ve böbrek hasarının tespitinde kullanılan sistatin C düzeylerinin incelenmesi hedeflenmiştir. BT çekiminde contrast madde olarak omnipaque kullanılmıştır. Çalışmada Van Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Ünitesinde BT çekimine karar verilen Kontrol grubunu sağlıklı 20 birey oluştururken, deneme grubunda toplam 40 adet hasta vardı. Abdomen BT çekimi önerilen 20 hasta ve Thoraks BT çekimi istenen 20 toplam 40 hasta Abdomen ve Toraks Kontrastlı BT grubunu oluşturuldu. Abdomen ve Toraks kontrastlı BT çekimi yapılan ve ilk kan numunesi alınan aynı hastaların bir sonraki gün ikinci kan örnekler alındı hastalarda başta oksidatif stres parametreleri olarak TAC, TOS, OSI spektrofotometrik inflamasyon belirteçleri olarak IL-6, TNF-alfa, IL-18 düzeyleri ve böbrek fonksiyon belirteci olan Sistatin C düzeyleri ise ELİZA cihazı saptandı. Oksidatif stres parametrelerinden TAC değerleri radyokontrast maddenin verilmesinden 24 saat sonra azalırken ($p<0.01$), TOS düzeyleri artmıştır ($p<0.01$) buna paralel olarak OSI değerleri de değişmiştir ($p<0.01$). inflamasyon belirteçleri olarak incelenen IL-6, TNF-alfa, IL-18 düzeyleri radyokontrast madde uygulanmasını takiben 24 saat sonra ilgili grupta yükselmiştir. Böbrek fonksiyon testi olarak son yıllarda yaygınca kullanılan Sistatin C düzeyleri benzer şekilde çekim sonrası gruplarda artış gösterdi. Anafilaktik şok ve alerjik reaksiyonların varlığı tespit edilmedi. Sonuç olarak kontrast madde verilen bireylerde serum biyokimyasal parametrelerinde çok şiddetli de olmasa yangısel ve oksidatif stresi vurgulayan değişimler saptanmıştır. Farklı araştırmacıların çalışmalarında başka parametreler incelenmiş önemli değişimler saptanmasına rağmen, bu çalışmada incelenen parametrelerin hepsinin birlikte incelendiği ve sistatin C ile bunların pekiştirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bilimsel olarak önemli sonuçları ile klinisyenlere yan etkileri konusunda önemli uyarılar yapan bu araştırma farklı risk faktörlerinin farkında olunması ve kontrast maddelerinin kullanımından önce kişinin nefrit veya başka kronik hastalık varlıklarının taranması, advers reaksiyonların erken tanınmasına ve hızlı tedavi edilmesine olanak tanır.

Anahtar Kelimeler: Kontrast Madde, Oksidatif stres, Kontrast Nefropatisi, BT’ de kullanılan maddeler.

ABSTRACT

Arslan Y Effects of Substances Used in Chest and Abdominal Contrast Computed Tomography on Oxidative Stress and Some Biochemical Parameters Van YYU Institute of Health Sciences 2022. The widespread use of contrast material in many areas of our daily life has made it necessary to investigate the relationship between the organism and the contrast material. In the present study, it was aimed to examine the oxidative stress, pro-inflammation markers and cystatin C levels, which are used in the detection of kidney damage, that will occur before and after the extraction in patients for whom CT scan with Abdomen and Thoracic contrast is recommended. Omnipaque was used as a contrast material in the CT scan. In the study, there were 20 healthy individuals in the control group, while there were 40 patients in the experimental group. The abdomen and thorax CT groups were formed for 20 patients for abdominal CT scan and 20 for thorax CT scan. The first blood sample were taken before the Abdomen and Thorax CT scanning, the second blood samples were taken from the same patients the next day. TAC, TOS, OSI spectrophotometric inflammation markers as IL-6, TNF-alfa, IL-18 and kidney marker Cystatin C levels were determined by the ELISA. TAC values, one of the parameters of oxidative stress, decreased 24 hours after contrast agent administration ($p < 0.01$), while TOS levels increased ($p < 0.01$). Along with these results, the OSI values also changed ($p < 0.01$). IL-6, TNF-alfa, IL-18 levels, which were examined as inflammation markers, increased in the related group 24 hours after radiocontrast administration. Cystatin C levels, which have been widely used as a test of kidney function in recent years, also increased in the groups after CT scans. The presence of anaphylactic shock and allergic reactions was not detected. As a result, changes in serum biochemical parameters emphasizing inflammatory and oxidative stress, although not very severe, were detected in individuals who received contrast media. Although significant changes were detected in studies by different researchers in which other parameters were examined, studies in which all parameters examined in this study were examined together and in which they were reinforced with cystatin C are limited. This research, which gives important warnings to clinicians about its side effects along with its scientifically important results, enables awareness of different risk factors and screening for nephritis or other chronic disease entities before use of contrast agents, allowing early recognition and rapid treatment of adverse reactions.

Key Words: Contrast Agent, Oxidative stress, contrast nephropathy, Substances used in CT

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan.....	II
Teşekkür	III
Özet	IV
Abstract	V
İçindekiler	VI
Simgeler ve Kısaltmalar	IX
Şekiller Listesi	X
Tablolar Listesi	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kontrast Maddeler.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Kontrast maddelerin sınıflandırılması.....	3
2.2. Kontrastlara Özgü Kavramlar	8
2.2.1. Osmolalite	8
2.2.2. Viskozite	9
2.2.3. Molekül ağırlığı.....	9
2.2.4. İyot içeriği	10
2.3. Kontrast Maddelerin Yan Etkileri.....	10
2.3.1. Ekstravazasyon.....	11
2.3.2. Allerjik reaksiyonlar	12
2.4. Kontrastlara Karşı Gelişen Reaksiyonların Yönetimi.....	15
2.4.1. Hasta seçimi, hazırlık ve özel durumlar.....	15
2.4.2. Premedikasyon	16
2.5. Toksite.....	17
2.5.1. İnsidans ve epidemiyoloji	18
2.5.2. Patafizyoloji	18
2.5.3. Tübüler obstrüksiyon	21
2.5.4. Önleme ve tedavi	21
2.6. Serbest Radikaller	22
2.6.1. Serbest radikallerin biyolojik etkileri.....	22
2.7. Antioksidanlar	24

2.7.1. Enzimler	24
2.7.2. Suda çözünen radikal tutucular	25
2.7.3. Yağda çözünen radikal tutucular.....	26
2.7.4. Metal iyonlarını bağlayan proteinler.....	27
2.8. Serbest Radikaller ve Böbrek.....	28
2.9. Oksidatif Strese Karşı Tedavi	29
2.10. Oksidatif Stres Parametreleri	30
2.10.1. Total antioksidan kapasite (TAC).....	30
2.10.2. Total oksidan durum (TOS)	31
2.10.3. OSİ	31
2.11. İnflamasyon ve Belirteçleri	31
2.11.1. Sistatin C	31
2.11.2. Tümör nekroz faktör - alfa (TNF- α)	32
2.11.3. İnterlökin-6 (IL-6).....	32
2.11.4. İnterlökin-18.....	33
3. MATERYAL VE METOT	34
3.1. Bilgisayarlı Tomografinin Çekilmesi.....	34
3.1.1. Kullanılan alet ve malzemeler.....	35
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	35
3.2. Hasta Seçimi.....	35
3.3. Kan Örneklerinin Alınması	36
3.3.1. Kan analizleri	36
3.4. Analizler.....	36
3.4.1. TAC analizi	36
3.4.2. TOS analizi	37
3.4.3. Sistatin C analizi	38
3.4.4. TNF- α analizi	40
3.4.5. IL-6 analizi	41
3.4.6. IL-18 analizi.....	42
3.4.7. İstatiksel analiz.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	75

Ek 1. Tez Orjinallik Raporu	75
-----------------------------------	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomograf
CAT	: Katalaz
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GSH-Px	: Gluttyon peroksidaz
H₂ O₂	: Hidrojen peroksit
HOCM	: Yüksek ozmolaliteli kontrast madde
IL-18	: İntelökin onsekiz
IL-6	: İnterlökin altı
IOCM	: İzo ozmolaliteli kontrast madde
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKN	: Kontrast kaynaklı nefropati
LOCM	: Düşük ozmolaliteli kontrast madde
MR	: Manyetik rezonans
NO	: Nitrik oksit
O₂	: Süperoksit
OH	: Hidroksil
OH₂	: Perhidroksil
OSI	: Oksidatif stres indeksi
RKA	: Renal kan akışı
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süper oksit dismutaz
TAC	: Total antioksidan kapasite
TNF-α	: Tümör nekroz faktör
TOS	: Toplam oksidan durum

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Iyonik noniyonik yapı ile monomerik dimerik yapının gösterimi.....	6
Şekil 2.	Kontrast maddelerin sınıflandırılması.....	8
Şekil 3.	TNF- α 'nın kontrol ve kontrast madde verilen, verilmeyen gruplara göre düzeyleri.....	44
Şekil 4.	Sistain-C'nin kontrol ve kontrast madde verilen, verilmeyen gruplara göre düzeyleri.....	45
Şekil 5.	IL-18'in kontrol ve kontrast madde verilen, verilmeyen gruplara göre düzeyleri.....	45
Şekil 6.	IL-6'nın kontrol, kontrast madde verilen ve verilmeyen gruplara göre düzeyleri.....	46
Şekil 7.	TAC'ın kontrol, kontrast madde verilen ve verilmeyen gruplara göre düzeyleri.....	46
Şekil 8.	TOS'un kontrast madde verilen ve verilmeyen gruplara göre düzeyleri.....	47
Şekil 9.	OSI'nin kontrast madde verilen ve verilmeyen gruplara göre düzeyleri.....	47

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Kontrastın risk faktörleri ve zemin hazırlayan etmenleri.....	13
Tablo 2.	Kontrastlara karşı gelişen reaksiyonların yönetimi	16
Tablo 3.	Kontrol ve abdomen ve toraks BT çekimi yapılan hastaların oksidatif stres parametreleri ile inflamasyon belirteçleri.....	44



1. GİRİŞ

Günlük yaşantımızda birçok alanda kontrast madde kullanımının yaygınlaşmış olması, organizma ile kontrast madde ilişkisinin araştırılmasını zorunlu hale getirmiştir. Günümüzde bilinçli ya da bilinçsiz olarak kullanılan kontrast maddelerin canlı üzerinde ciddi hasarlara neden olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. İçinde bulunduğumuz yüzyıl, teknolojinin hızla geliştiği ve insan hayatını kolaylaştıran, bilimin her alanının ilerlemesine katkıda bulunan, iletişimin ve bilgiye ulaşılmasının kolaylaşmasına imkan veren icatların hayatımıza girmesine olanak vermiştir. Kontrast maddeler, görüntüleme yöntemlerinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Bugün için belli başlı birkaç endikasyon dışında bilgisayarlı tomografi incelemelerinde, intravenöz pyelografide, anjiyografide oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Bundan başka kontrast maddelerin osmolalite, viskozitesine bağlı olarak doğrudan sitotoksik etkisi sonucu oluşan histopatolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Son zamanlarda, birçok klinik durum ile bağlantısı olduğu düşünülen/ispate edilen oksidatif dengedeki bozulmanın, böbrek hasarındaki yeri ile alakalı çalışmalar yapılmaktadır. Serbest oksijen radikalleri, oksijen molekülleri ile etkileşime girer ve biyolojik açıdan son derece aktif olan hidrojen ve peroksit radikallerinin oluşumuna neden olur. Biyolojik sistemlerde oksidatif stres oksidanların aşırı birikmesine neden olmaktadır.

Abdomen ve Toraks BT çekimi esnasında intravenöz yoldan verilen iyotlu kontrast maddenin plazma yarı ömrünün, yaklaşık 2 saat olduğu ve maddenin 24 saat içinde böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda kanda hemen hemen tamamının temizlendiği belirtilmektedir. Iohexsol'un farelerde ve sıçanlardaki akut intravenöz toksisitesi çok düşüktür. Hayvan çalışmaları iohexsolün proteinlere çok düşük oranda bağlandığını ve böbrekler tarafından iyi tolere edildiğini göstermektedir. Kardiyovasküler toksisite ve nörotoksisite düşüktür. İyonik kontrast maddelere kıyasla histamin salgılama yeteneği ve antikoagulan aktivitenin daha az olduğu gösterilmiştir.

Normal koşullar altında, inflamasyon çeşitli zararlı uyarılara karşı koruyucu fizyolojik bir cevaptır. Üremi proinflatuar bir durumdur. Diyaliz tedavisinin kendisi de, kanın diyalizat membranıyla karşılaşması, endotoksinlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı kronik inflamasyona katkıda bulunabilir (Özkök, 2010).

İnflamasyon kronik böbrek hastalığının ilk evrelerinden son dönemine kadar, hastalığın progresyonu ile doğru orantılı olarak artar. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı gibi güçten düşüren bazı kronik hastalıklarda, inflamasyon kontrolsüz ve kalıcı hale gelir. CRP, IL-6 ve TNF-alfa, IL-18 gibi pro-inflamatuar belirteçler inflamasyonu değerlendirmede etkin olarak kullanılmaktadır.

Sunulan çalışmada Abdomen ve Toraks BT çekimi önerilen hastalarda, çekim öncesi ve çekim sonrası meydana gelecek oksidatif stress, pro-inflamasyon belirteçleri ve böbrek hasarının tespitinde kullanılan sistatin C düzeylerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu parametrelerin birlikte incelendiği çalışmalar sınırlı olduğundan bu konuda çalışan klinisyenlere yardımcı olacak bir çalışma görünümündedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrast Maddeler

2.1.1. Tanım

En basit tanımı ile karşıtlık durumudur. Karşıt olan iki nesne birbirini daha da belirgin hale getirir bu da tıp alanında yapıların görüntülenmesini, bu yapılara tanı konulmasını ve tedavilerin gerçekleşmesine olanak sağlamaktadır. Kontrastlar görüntülenmek istenen yapının içine ya da etrafına verilerek, istenilen yapıların görünür hale gelmesini sağlayan maddelerdir (Özkan ve Kaya, 1997).

Kontrastlar, anatomi veya fizyopatolojideki farklılıklar temelinde, vücut dokuları arasındaki tanısal görüntülerdeki farklılıkları artırarak istenilen yapıların daha da görünür hale gelmesini sağlarlar (Luca Cascherab ve ark., 2016).

2.1.2. Kontrast maddelerin sınıflandırılması

Görüntüleme yöntemlerinde, kontrastlar farklı şekillerde sınıflanabilirler. Kontrastlar radyopak ve radyolüsent olmak üzere ikiye ayrılır (Chopra ve Smith, 2004).

Radyolüsent kontrastlar: Karbondioksit, helyum ve hava gibi gaz olan maddelerden oluşurlar. Görüntülenecek yapılara göre X ışınını daha fazla geçirmelerinden dolayı, oluşan görüntüde daha çok siyaha yakın olan bölgeleri temsil ederler.

Genellikle eklem içi yapıların ve sindirim sisteminin görüntülenmesinde kullanılırlar. Diğer kontrastlar gibi olumsuz etkilerinin olmayışı ve akciğerden atılmaları avantajları iken, oluşan görüntünün süreklilik zamanının çok kısa olması dezavantajlarıdır. Yani görüntü oluşur oluşmaz hemen görüntünün çekimini ya da görüntünün kaydı yapmalıdır, yoksa oluşan görüntü hemen kaybolacaktır (Thomsen ve Morcos, 2000).

Radyopak kontrastlar: X ışını az geçiren kontrastlardır. Oluşan görüntü daha çok beyaza yakın olur. Radyopak kontrastlar baryum sülfat ve iyotlu bileşikler olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar (Özkan ve Kaya, 1997).

Baryum sülfat: Akışkanlığı az ancak yapılarla tutunma özelliği fazla olduğundan daha çok sindirim sisteminin görüntülenmesinde kullanılırlar. Zehirlidirler, suda erimediklerinden sindirim organlarında emilime uğramazlar ve hiçbir reaksiyona uğramadan oldukları gibi vücuttan atılırlar. Görüntülenmek istenen yapı bir yırtık sonucu içindeki maddeleri vücut boşluğuna akıtıyorsa baryum sülfat kullanılmamalıdır. Eğer kullanılırsa vücut boşluğuna geçen baryum sülfat inflamasyona sebep olabilir (Thomsen ve Bush, 1998).

İyotlu kontrastlar: Çok amaçlı kullanım yerleri vardır. Bunlar; sinir sistemindeki yapıları görüntülemek için, genellikle belin 3-4 omur aralığından uygulanması ya da damar içine direkt olarak verilmesi veya ağızdan alınması yoluyla uygulanırlar (Davidson ve ark., 2006).

Yapılarında iyot bulunduran kontrastlar, görüntülenecek organ veya kan damarında X-ışını radyasyonunun daha fazla emilmesini ve saçılmasını sağlar. Kontrast artışı, yerel iyot miktarı ve x-ışını enerjisinin seviyesi(kilovolt cinsinden tüp voltajı) ile doğrudan ilişkilidir (Bae, 2010).

Kontrastın iyot dışındaki diğer elementleri radyo-opaklık sağlamaz ancak iyot taşıyıcıları olarak etki ederek bileşiğin çözünürlüğünü artırır. Yapılarında iyot bulunduran kontrastlar, üç iyot atomunun bağlı olduğu bir benzen halkasından oluşur. Halihazırda kullanılan tüm kontrast ortamları, 2,4,6-triiodinatlı bir benzen halkasının kimyasal modifikasyonlarıdır. Bu kontrastların kimyasal yapıları, ozmolaliteleri de dahil olmak üzere fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre yani iyot içeriği ve çözeltideki iyonizasyona göre sınıflandırılırlar (Dickinson ve Kam, 2008).

Kontrastların bulunduğu ana molekül türetilen benzendir. Bir benzen halkası üzerindeki karbon atomları saat yönünde birden altıya kadar numaralandırılmıştır. Benzen halkasında 1 konumunda bulunan yapıya benzoik asit sokularak kontrast üretilir. Bu asit grubu, tuzların veya amidlerin oluşumuna izin verir; suda çözünürlüğü

etkiler. Halkadaki 2,4,6 daki yapılara triiyodobenzoik asit denir çünkü 2, 4 ve 6 konumlarındaki yapılara iyot atomlarının eklenmesiyle elde edilir. İyot, kontrast maddelerde kullanılan elementtir. Görüntü oluşumu için gereklidir. Üç önemli özelliğe sahip olduğu için kontrast üretiminde kullanılır. Bu özellikler; yüksek kontrast yoğunluğu, sağlam benzen molekülüne bağlanma ve düşük toksisitedir. Halkadaki 3 ve 5 pozisyonlarında bulunan karbon yapılarına yan grupların birleşmesiyle kontrastlar daha az zehirli ve daha az yağda çözünen özellik kazanırlar. Böylece kontrastlar suda eriyen ve yağda eriyen olmak üzere ikiye ayrılırlar (Spampinato ve ark., 2017).

Yağda eriyen kontrastlar: Görüntülenmek istenen yapıda yayılım ve emilim hızları oldukça yavaştır. İstenmeyen riskleri fazladır. Örneğin kontrastın damarsal yapılara sızması böylece yağın sistemik dolaşıma katılması ile yağ embolizasyonunun oluşmasıdır. Yağda eriyen kontrast madelere örnek olarak lipiodol verilebilir (Hao D. ve ark., 2012).

Görüntüleme işlemlerinde bu kontrastların risk durumlarının fazla olması ve görüntü için uzun zaman beklenilmesinden dolayı neredeyse hiç kullanılmamaktadırlar. Bunların yerine daha çok suda eriyen kontrastlar kullanılmaktadır.

Suda eriyen kontrastlar: Suda eridiklerinden dolayı akma özellikleri fazladır. Görüntü elde etmek için uzun süre bekleme gerekliliği yoktur. Farklı kimyasal yapıları olup çok amaçlı kullanım alanları vardır.

Kontrastlar sulu çözeltilerinde iyonlaşarak çözünüyorlarsa (yani çözeltide anyon ve katyonlar varsa) bu kontrastlara iyonik kontrastlar denir. Eğer sulu çözeltilerinde moleküler yapıda çözünüyorlarsa (yani çözeltide anyon ve katyon yoksa) bu kontrastlara da iyonik olmayan (nonoionik) kontrastlar denir (Singh ve ark., 2008).

Kontrastlar tek bir halkadan oluşan yapıya sahip iseler buna monomerik, çift halkadan oluşan bir yapıya sahip iseler buna da dimerik kontrastlar denir (Pasternak ve Williamson, 2012).

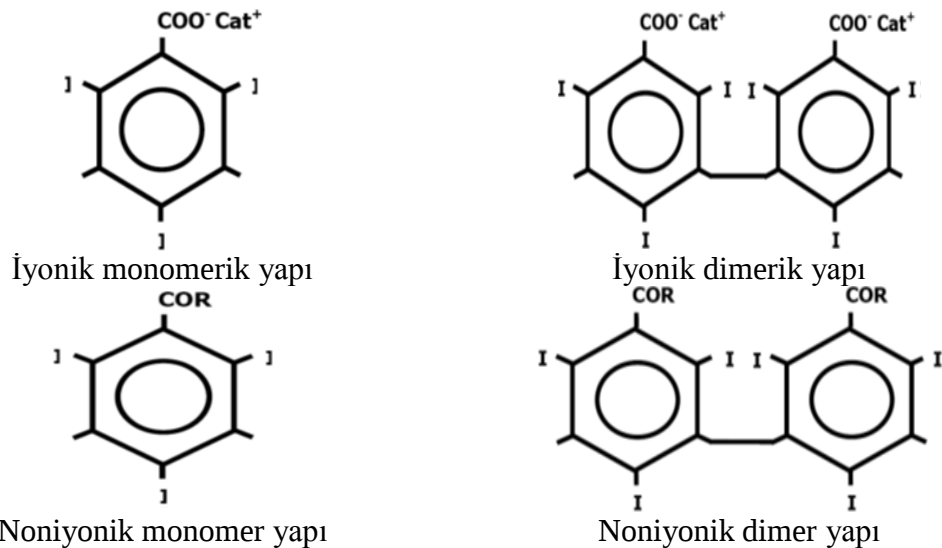
İyonik kontrastlar: Sulu çözeltilerinde anyon ve katyon bulunduran kontrastlardır. İyonik kontrastlar, negatif ve pozitif iyonlara ayrıştıkları için suda çözünürler.

Osmolalitelerinin yüksek olması nedeniyle toksisiteye neden olurlar. İyotun günlük ortalama fizyolojik döngüsü 0.0001 g iken insan vücudundaki (esas olarak tiroid bezindeki) toplam iyot içeriği 0.01 g'dır. 370 mg iyot/ml konsantrasyonuna sahip 120 mL kontrast enjeksiyonu, vücuda bir dakikadan daha kısa sürede verilen 44,4 g iyot ile sonuçlanır. Bu, iyotun günlük vücut cirosunun 300.000 katından fazlasıdır. Bu büyük miktardaki iyot, vücuda nadirde olsa toksisiteye neden olur (Thomsen ve Bush, 1998).

Yüksek osmolar sodyum ve meglumin tuzu içerirler, iyot/partikül oranı= 3/2 dir. Yüksek derişimli olup osmolaliteleri 1500 mOsm/kg sudan daha yüksektir. İnsan plazmasının osmolalitesi 300 mOsm/kg H₂O dur) Bu kontrast malzemelerin merkezi sinir sisteminde nörotoksisite yapma oranı daha yüksektir (Dachman ve Abraham, 1995).

İyonik kontrastlar kendi aralarında ikiye ayrılırlar. Bu kontrastlar bir iyotlu benzen halkasına sahipse monomer, iki iyotlu benzen halkasına sahiplerse dimer olarak adlandırılırlar (monomerik ve dimerik yapı Şekil 1) (Chopra ve Smith, 2004).

İyonik kontrastlara örnek olarak ürografin, bilioscopin, ürovideo, telebrix, biliptin ve hexabrix verilebilir. Bu kontrastlardan hexabrix dimerik yapıda bulunurken diğer iyonik kontrastlarda monomerik yapıda bulunurlar (Costa ve Nancy, 2004).



Şekil 1. İyonik noniyonik yapı ile monomerik dimerik yapının gösterimi (Thomsen ve Morcos, 2000).

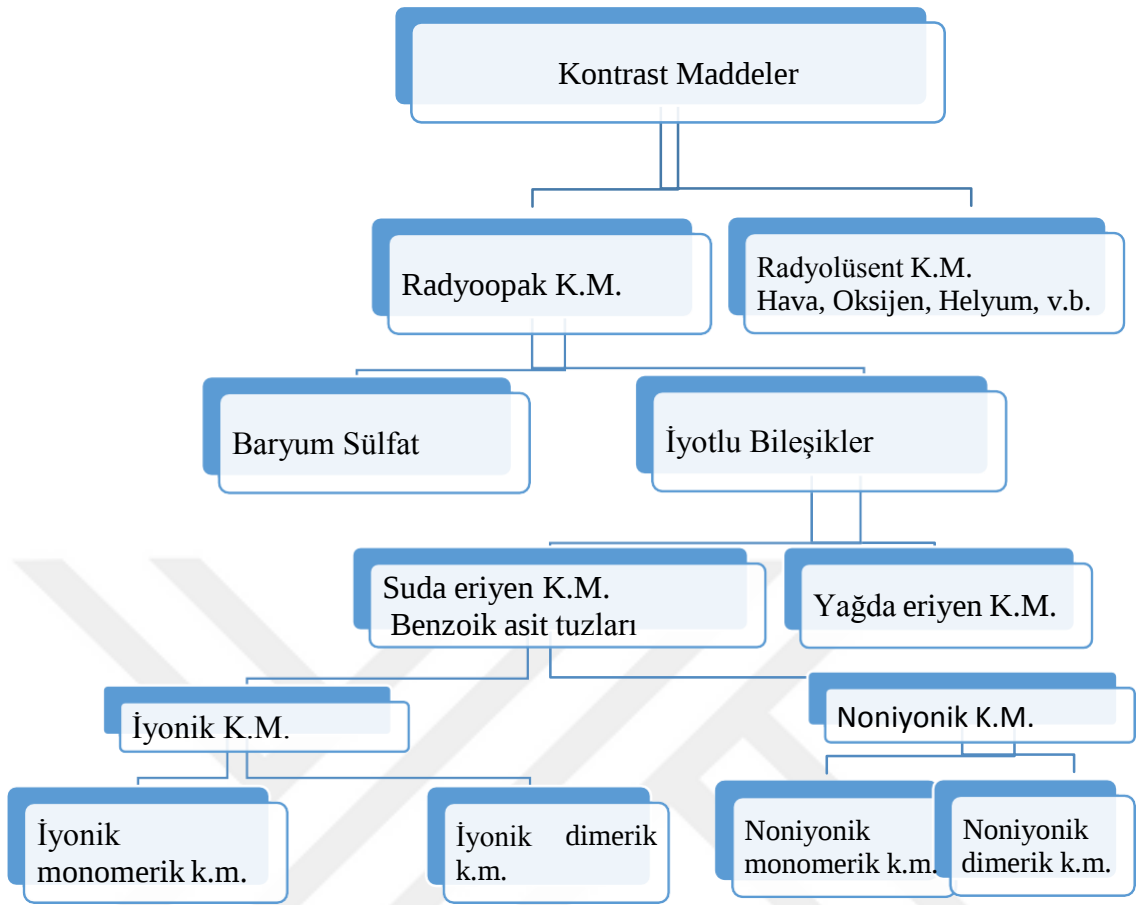
Noniyonik kontrastlar: Sulu çözeltilerinde anyon ve katyon bulunmaz. İyonik olmayan kontrastlar ayrışmazlar ve suda çözünürlüklerini sağlayan polar OH grupları içerirler (Thomsen ve Webb, 2014).

İyonik olmayan kontrastlar iyonik kontrastlara göre daha çok suyu sever, bu da onları daha az nörotoksik yapar. Ayrıca daha düşük ozmolaliteye sahiptirler. Dolayısıyla bu kontrastların istenmeyen etkileri daha azdır (Chopra ve Smith, 2004). Sodyum ve meglumin içermezler osmolaliteleri düşüktür (Bruce ve McClennan, 1990).

Proteinler veya makromoleküllerle birleşmediklerinden iyonik kontrastlardan önemli ölçüde daha az toksik yapar. Tüm miyelografi prosedürleri ve ayrıca nöral doku çevresine kontrast madde enjeksiyonu prosedürleri en iyi noniyonik ajanlarla yapılır.

Bu kontrast malzemeler de monomerik ve dimerik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Monomerler bir iyotlu benzen halkasına sahipken, dimerler iki iyotlu benzen halkasına sahiptir (şekil 1. monomerik ve dimerik yapı). Kontrast malzemelerin sınıflandırılması tablo biçiminde şekil 2. de gösterilmiştir (Bettmann ve Michael, 2004).

Noniyonik kontrastlara örnek olarak xenetix, omnipaque, iopamiro, iomeron, visipaque, isovist ve ultravist verilebilir. Bu kontrastlardan isovist dimerik yapıda bulunurken diğer nonoionik kontrastlarda monomerik yapıda bulunurlar,



Şekil 2. Kontrast maddelerin sınıflandırılması (Özkan ve Kaya, 1997).

2.2. Kontrastlara Özgü Kavramlar

2.2.1. Osmolalite

Osmolalite, bir kilogram (veya litre) çözelti suyu (plazma) başına miliozmol çözünen maddedir yani bir sıvının belirli bir haciminde çözünen partikül miktarıdır (Kerimis ve ark., 2017).

Kontrastlarda osmolalitenin fazla olması istenen bir durum değildir. Bunun sebebi negatif yüklü iyonlar, kontrast malzemelerin yoğunluğunu artırırken diğer taraftan da kontrastın akışkanlığını azaltırlar. Buda istenmeyen yan etkilerin oluşmasını sağlar (Bettmann, 1990)

Bireye uygulanan yüksek yoğunluklu kontrast, etrafındaki yapılardan suyunu çeker. Bu olayın sebebidir osmozdur. Osmoz; bir çözelti, su moleküllerini geçiren ve

çözünenleri geçirmeyen bir zar tarafından iki bölmeye ayrıldığında, seçici ve yarı geçirgen olan zarın iki tarafında çözünen madde konsantrasyonu eşit olmadığında, su moleküllerinin daha yoğun olan tarafa göç etmesidir ve buna osmoz denir. Bu göç, iki ortamın yoğunluğu eşit oluncaya kadar devam eder (Janáček, 2000).

Böylece etrafındaki sıvıyı çeken kontrast damarsal yapıda bulunan tek katlı yassı epitelyum hücrelerinin zarar görmesine sebebiyet vererek ağrılara neden olur. Damarsal yapının bozulmasıyla histaminin salınımına ve böylece allerjik reaksiyonlarının başlamasını tetikler. Daha sonra kan-beyin bariyerinde tahribatlara, tromboz, kardiyak işlemlerde kalp atış hızının olması gerekenden çok daha az olmasına(bradiaritmie) ve benzeri durumlara sebebiyet verebilirler (Eisenman ve ark., 1967).

2.2.2. Viskozite

Sıvı bir yapının akışkanlığa karşı gösterdiği zorluk olarak tanımlanabilir. Viskozite arttıkça kontrastın akışkanlığı azalır ve yapılara tutunma özelliği yani yapışkanlığı da artar.

Kontrast malzemelerde akışkanlık kontrastın kullanılacağı yere göre az ya da çok olması istenir. Görüntülemek istenen yapı sindirim sistemine ait ise kontrastın yapışkanlığının artması istenir. Böylelikle kontrast görüntülenmek istenen yapıları daha iyi sıvar neticede daha iyi bir görüntü elde edilir. Fakat kontrast, damar içi uygulama ile verilecekse kontrastın viskozitesinin düşük yani kontrastın akışkan olması istenir. Çünkü akışkan kontrast, görüntülemek istediğimiz yapılara daha hızlı ulaşır ve istenmeyen etkileri de az olur. Bu istenmeyen etkiler, endotelial hasarlar olup böbrekte de toksiteye sebep olmaktadır (Powe ve ark., 1989).

Kontrastın molekül büyüklüğü, yoğunluğu, anyon ve katyonların çok olması viskoziteyi arttırırken, ısı azaltır.

2.2.3. Molekül ağırlığı

Maddeler aynı atomlardan oluşan elemanlerden ya da farklı atomlardan oluşan moleküllerden oluşurlar. Molekül ağırlığı demek o molekülün ağırlığı yada o molekülü meydana getiren atomların ağırlıklarının toplamı demektir. Molekülün ağırlığı kendisini

meyda getiren atomların ağırlıkları ve büyüklükleri ile de doğru orantılıdır (Goel ve ark., 1989).

Büyük molekülü kontrastlar, küçük molekülü kontrastlara göre doku ve yapılara daha az geçerler. Molekül büyüklüğü toksiteyi azaltırken viskoziteyi arttırdığı için, kontrastın istenmeyen etkilerinin görülme olasılığına sebebiyet verebilir.

2.2.4. İyot içeriği

Kontrastı oluşturan iyot atomları ağırlıklarının, molekül ağırlığına oranı olarak tanımlanır. Monomerik kontrastlarda 3 iyot atomu mevcut iken dimerik kontrastlarda ise 6 adet iyot atomu vardır. Kontrastlarda iyot atomunun fazla olması istenilen bir özelliktir. İyot atomları x-ışını ile reaksiyona girerek görüntü oluşur. İyot atomlarının fazlalığı, oluşan görüntüdeki keskinliği daha da arttırır (Kelly ve ark., 1978).

2.3. Kontrast Maddelerin Yan Etkileri

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinde kullanılan kontrastlar giderek daha fazla kullanılması, istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasını arttırmıştır. Ancak kontrastların istenmeyen etkilerini azaltabilmek için yapılan çalışmalar, kontrast malzemelerin hayatı riske edecek etkilerinin azalmasına sebep olmuştur (Shedadi, 1980).

İyonik kontrastların yerine iyonik olmayan kontrastların kullanılması oluşan yan etkilerin azalmasına sebep olmuştur. Örneğin Japonya'da yüksek ozmolar iyonik kontrastların kullanımı ile düşük ozmolar iyonik olmayan kontrastların kullanımı sonucunda oluşan yan etkiler hakkında ülke çapında büyük ölçekli (337,647 vaka) karşılaştırmalı bir klinik çalışma ileriye dönük olarak yapılmıştır. 169.284 vakaya (%50.1) iyonik kontrast, 168.363 vakaya (%49.9) iyonik olmayan kontrast uygulanmıştır. İstenmeyen yan etkilerin genel prevalansı iyonik kontrast grubunda

%12,66 ve iyonik olmayan kontrast grubunda %3,13 olarak bulunmuştur. İyonik kontrastların kullanıldığı vakalardaki incelemelerin %0.22'sinde ve iyonik olmayan

kontrast kullanılan vakalardaki incelemelerin %0.04'ünde şiddetli yan etkiler meydana gelmiştir (Zhang ve ark., 2016).

Kontrastların oluşturduğu istenmeyen etkileri; ektravazasyon, allerjik reaksiyonlar ve toksite olmak üzere üç ana başlık altında incelenir.

2.3.1. Ekstravazasyon

Ekstravazasyon, damar içine verilen kontrastın iyi bilinen bir komplikasyonudur. Kontrastların damar dışına taşıp etrafındaki yapılarazarar vermesidir (Federle ve ark., 1998).

Kontrastın verildiği bölgede lokal şişlik saptanması ile teşhis konur. Kontrastın verildiği bölge hemen yükseltip bu bölgeye buz paketleri ile uygulama yapılır. Bir radyoloji asistanı veya ilgili hekim, her ektravazasyonu kontrol ederek yerel hastaları en az 2-4 saat radyoloji bölümünde takibe alınmalıdır. Eğer cilt kabarması, tahmini ektravaze hacim 30 ml den fazla iyonik kontrast yada 100 ml den fazla iyonik olmayan kontrasttan oluşuyorsa, azalmış kılcal dolum varsa, artan ağrı ya da ektravazasyon bölgesinde veya distalinde duyu değişikliği oluyorsa plastik cerrahi servisine konsültasyon atılabilir. Hasta taburcu olduktan sonra, bir hemşire veya radyolog belirti veya semptomlar tamamen düzelene kadar hastayı en az 24 saatte bir telefonla arayarak bilgi edinirler. Eğer şişliğin olduğu bölgede çözünürlük oluşmazsa, hastanın ek değerlendirme için hastaneye dönmesi istenir (Cohan ve ark., 1996).

Özellikle yüksek ozmolarlı kontrastların kullanılması ektravazasyonu daha da problemli hale getirir. Dolayısıyla iyonik olmayan kontrastların kullanılması daha az problemlere sebep olurken monomerik iyonik kontrastlar daha fazla problemlere sebep olurlar. Risk taşıyan hasta grupları; yaşlılar, kemoterapi alanlar, damarsal hastalıkları olanlar ve şeker hastaları olarak sayılabilir (Wang ve ark., 2007).

Alınabilecek tedbirler; daha önce farklı işlemler için kullanılan damarların mümkünse kullanılmaması ve yeni damar yolunun açılması, damar yolunun el ve ayak sırtından açılmaması, turnikenin distalde olması, açılan damar yoluna kontrast verilmeden önce yaklaşık 10cc izotonik verilmesi, manuel enjektörler yerine basınca duyarlı otomatik enjektörlerin kullanılması olabilir. Kontrastın hastaya enjekte edildiği

ancak, görüntüleme için henüz çekimin başlamadığı süre içerisinde damarın kontrol edilmesi de önem arzeder (Cohan ve ark., 1996).

2.3.2. Allerjik reaksiyonlar

Tıbbın her alanında özellikle de nükleer tıp ve radyoloji alanları arasında teknolojinin çapraz kullanımı genişlemektedir. Teknolojinin hızlı gelişimi görüntüleme yöntemlerine olan gereksinimi ve damar içi kullanılan kontrastların kullanımını arttırmıştır. Bu durum doğal olarak kontrastların istenmeyen etkilerinde artışa sebep olmuştur. Böylece kontrast malzemelerin istenmeyen etkilerinin yönetimi için prosedürlerin oluşumu, risk faktörleri, klinik özellikleri, duruma ilişkin temel anlayış giderek artmakta ve hassasiyet kazanmaktadır (Namasivayam ve ark., 2006).

İyotlu kontrastlar görüntüleme yöntemlerinde en sık kullanılan ilaçtır. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 50 milyondan fazla bilgisayarlı tomografi çalışması yapılırken bunun yaklaşık %50'sinde damar içine verilen iyotlu kontrastlar kullanılır. Kalp kateterizasyonu ve koroner girişimlerde de kontrast kullanımında artış meydana gelmiştir. Radyolojik çalışmalarda kontrast kullanımının giderek artan bu eğilimi ile radyologların, girişimsel kardiyologların ve hastayı sevk eden doktorların kontrastlara karşı oluşan istenmeyen durumların ve bunların yönetiminden haberdar olmaları önemlidir (Namasivayam ve ark., 2006).

Kontrast malzemelerin oluşacak istenmeyen reaksiyonlarını yönetmek için; kontrast reaksiyonlarının oluşumunu en aza indirmenin yollarını anlamak ve bir plan geliştirerek reaksiyonları etkili bir şekilde tanımlayıp, tedavi etmekten geçer (Singh ve Daftary, 2008).

Her yıl intravasküler kontrast ile milyonlarca görüntüleme çalışması yapılmaktadır. Günümüzde görüntüleme tekniklerinde en çok iyotlu kontrastlar kullanılır. Modern iyotlu kontrastlar vücudun hemen her yerinde kullanılabilir. Çoğu zaman intravenöz olarak kullanılırlar. Ayrıca intraarteriyel, intratekal ve intraabdominal olarak da uygulanabilirler. Genellikle güvenli olup yan etkiler hafiftir. Ancak bu kontrastlar tamamen riskten yoksun değildir ve olumsuz yan etkiler ortaya çıkarabilirler (Cochran ve ark., 2001).

İyonik kontrast alan hastaların %15'inde iyonik olmayan kontrast alan hastaların %3'ünde hafif akut reaksiyonlar meydana gelir. İyonik kontrast alan hastaların %1-2'sinde ve iyonik olmayan kontrast alan hastaların %0.2-0.4'ünde orta dereceli reaksiyonlar görülür. İyonik kontrast alan hastaların %0.2'sinde ve iyonik olmayan kontrast alan hastaların %0.04'ünde şiddetli reaksiyonlar meydana gelebilir. Ölümcül reaksiyonlar nadirdir ve risk iyonik olmayan ve iyonik olan kontrastlar için benzerdir (1:170.000) (Namasivayam ve ark., 2006).

Kimyasal özelliklerinden dolayı kontrastlar genellikle su, kan, plazma, veya beyin omurilik sıvısına göre daha viskozdur ve daha büyük ozmolaliteye sahiptir (bir kilogram su başına daha fazla molekül). Viskozite ve ozmolalitenin rolü, kontrastlara karşı gelişen istenmeyen durumlarda önem kazanır (Lasser ve ark., 1994).

Son on yılda, tri-iyotlu benzoik asit türevlerine sodyum ve meglumin tuzlarının eklenmesiyle, nispeten toksik olmayan ilk iyotlu kontrast elde edildi. Bu hiperozmolar (1400 mOsm/kg) kontrastların ozmolalitesi kanın sekiz katıdır. Düşük ozmolaliteli (600-850 mOsm/kg) iyonik olmayan kontrastlar 1970'lerde geldi ve tri-iyotlu benzoik asit türevinin iyonik olmayan bir moleküle dönüştürülmesiyle elde edildi. Bunu kısa süre sonra bir iyonik dimerik kontrastlar izledi ve nihayetinde 1980'lerin iyonik olmayan dimerlerinin bulunmasına yol açtı. Bugün kullanılan en popüler kontrastları oluştururlar (Barrett ve ark., 1992). Son kontrast sınıfı, kaninkine benzer bir ozmolaliteye sahiptir (290 mOsm/kg) Yeni ürünlerin geliştirilmesi, esas olarak enjekte edilen çözeltinin ozmolalitesini azaltmaya odaklanırken kontrasta maruz kalmaya karşı da olumsuz reaksiyonların oluşumunu önemli ölçüde azalttı (Meth ve Maibach, 2006).

Tablo 1. Kontrastın risk faktörleri ve zemin hazırlayan etmenleri (Singh ve ark., 2008).

Faktörler	Zemin hazırlayan etmenler
Altta yatan tıbbi koşullar	Astım, kalp hastalığı, dehidratasyon, böbrek hastalığı, diyabet
Hematolojik koşullar	Miyelom, orak hücre hastalığı, polisitemi
Kontrastla ilgili	20 mg dan fazla iyot miktarı, daha hızlı enjeksiyon oranı, İntra arteriyel uygulama, önceki kontrast reaksiyonlar
Yaş	Bebekler ve 60 yaşından büyükler
Cinsiyet	Kadınlarda görülme olasılığı erkeklere nazaran daha fazladır

Kontrast reaksiyonu riskini artıracak faktörlerin çoğu Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastada oluşabilecek bir reaksiyona karşı her an hazırlıklı olunmalıdır (Bettmann ve Morris, 1986).

İki temel kontrast reaksiyon türü vardır. Bunlardan ilki, hemen gerçekleşen anafilaktik reaksiyonlar, ikincisi ise kontrasta karşı gecikmiş reaksiyonlardır. Kontrast reaksiyonları, bu etkilerin birinden veya her ikisinin kombinasyonundan meydana gelebilir.

Anında Gerçekleşen (Anaflaktik) Reaksiyonlar: Adından da anlaşılacağı gibi, bu reaksiyon türü en geç 1 saate kadar hemen gerçekleşir. En sık görülen advers reaksiyonlardır ve ciddi bazen de ölümcül komplikasyonlara neden olabilirler. Bu reaksiyonlar; astımlı hastalarda, daha önce reaksiyonları olan hastalarda, kardiyovasküler ve böbrek hastalığı olan hastalar ve β -blokerler (beta blokerler sempatik sinir sistemi aktive eden reseptörleri bloke ederek ters etki gösterirler. Kısaca kalp atım hızını azaltır, kan basıncını düşürürler) kullanan kişilerde görülme olasılığı daha fazladır (Brisman ve ark., 1991).

Bu tür reaksiyonlar genellikle hemen başlar ve dozdan bağımsızdır. Verilen kontrastın miktarından bağımsız, kontrast hastaya çok az miktarlarda verilse dahi istenmeyen etkiler görülür. Tahmin edilemeyen, kontrastın özelliklerinden değil de kişilerin özelliklerine (genetik yapılarına) göre gelişen reaksiyonlardır. Reaksiyon mekanizmaları tam olarak açıklanamayan, çok nadir görülen ancak gerçekleştiklerinde ciddi ve hayatı tehdit eden reaksiyonlardır (Webb ve ark., 2003).

En çekişmeli anlaşmazlık, ani reaksiyonların doğasıdır. Kesin etiyolojisi daha az anlaşılmıştır. Bu reaksiyonların önerilen mekanizması, histamin ve serotonin salınımı gibi enzim indüksiyonunu içerir. Eritem, ürtiker, anjiyoödem, taşikardi ile ilişkili hipotansiyon, dispne, bronkokonstriksiyon, solunum aresti, bulantı, kusma, şiddetli karın ağrısı, hepatotoksite ve anaflaktik şok ve benzeri semptomlar görülür. Anafilaksin özelliği, oluşan reaksiyonların mast hücreleri ve bazofiller tarafından granüler histamin salınımınıdır. Bu konuda kesin kanıtlar vardır. Laroche ve arkadaşları (Laroche ve ark., 1998). tarafından gerçekleştirilen çalışmalar kontrasta karşı ani

şiddetli reaksiyonları olan hastaların %70'inde plazma histamin ve triptaz düzeylerinin arttığına işaret etmiştir (Seymour ve ark., 2004).

Geciken Reaksiyonlar: Bu reaksiyonların kontrast maddenin özelliğinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Bu reaksiyonlar fiziksel koşullara bağlıdır (Miller, 1997). Ani reaksiyonların aksine, gecikmiş kontrast reaksiyonlarının arkasındaki patofizyolojiyi açıklamaya çalışan çok daha fazla bilimsel fikir birliği vardır. Bunlar çoğunlukla vücudun, özellikle kanın homeostazının bozulması (iyoniklik gibi kontrast maddenin özellikleri dolaşımında serbest iyonlara neden olur ve akabinde sinir veya kalp ile ilişkili elektrik yüklerini bozabilir) ve cilt reaksiyonlarıdır. Deri reaksiyonları, genellikle bir makulopapüler döküntü, ürtiker, anjiyoödem ve iyododermadır. Kontrastların neden olduğu gecikmiş cilt reaksiyonlarının çoğunda aşırı duyarlılık mekanizmalarının neden olduğuna dair bugüne kadar güçlü kanıtlar vardır. Bu mekanizmalar, deride sitokin salgılanması yoluyla eozinofiller, monositler ve aktive sitotoksik T hücreleri tarafından başlatılan klinik semptomları üreten antijene özgü bellek T hücrelerinin bir havuzunu içerir. Bu varsayım, açıklanan klinik öykülere, risk faktörlerine, cilt testi sonuçlarından elde edilen sonuçlara ve ortaya çıkan histolojik bulguların açıklamalarına dayanmaktadır (Bush ve Dennis, 1991).

Kardiyovasküler, solunum, üriner, gastrointestinal, ve sinir sistemleri en çok kontrast maddenin ürettiği fizyolojik değişikliklerden etkilenir. Geciken reaksiyonların tepkimeleri sıcaklık, metalik tat, bulantı, kusma, bradikardi, hipotansiyon ve nöropatidir (Almen, 1994).

2.4. Kontrastlara Karşı Gelişen Reaksiyonların Yönetimi

Kontrastların kullanımından kaynaklanan olumsuz durumları yönetmenin iki temel bileşeni vardır. Bunlar 1.Hasta seçimi, hazırlık ve özel durumlar 2. Premedikasyondur (Ramalho ve Joana, 2017).

2.4.1. Hasta seçimi, hazırlık ve özel durumlar

Bireye kontrast uygulanmadan önce, hastanın kontrast kullanımına bağlı oluşan olumsuz etkilere yatkınlığı var mı yok mu değerlendirilmelidir. Burada bilgileri

değerlendiren hekimin hastada kontrast kullanımını olumsuz etkileyecek bir hastalığının ya da kullandığı ilacın olup olmadığını kesinlikle göz önünde bulundurması gerekmektedir. Kontrast uygulama kararı verildikten sonra, güvenli erişim sağlanmalı ve kateterin seçimi, kontrastın verileceği hıza göre belirlenmelidir. Tüm hava sızıntıları ve kabarcıklar enjeksiyon sisteminden çıkarılmalıdır. İşlemin adımları hastaya tek tek ve anlayabileceği bir dille anlatılmalıdır. Böylece hastaya güven verilmiş olur (Berner ve ark., 2009).

2.4.2. Premedikasyon

Tıp literatüründe genellikle, hastaya yapılacak herhangi bir işlem öncesi yapılan psikolojik ve farmakolojik işlemler olarak tanımlanır. Buradaki amaç, yapılacak işlemten rahatsız olan bireylerin korkularını yenmelerini sağlamak ve kontrastın oluşturacağı olumsuz etkiler için gerekli ilaçların verilmesidir (Khachman ve ark., 2009).

Tablo 2. Kontrastlara karşı gelişen reaksiyonların yönetimi (Singh ve Daftary, 2008).

Reaksiyon	Etyoloji	İzleme	Tedavi
Ürtiker	Allerjik reaksiyon	İşaretlemek ve takip etmek	Difenhidramin, 25-50 mg ağızdan, 0.1-0.3 mL epinefrin,
Bronkospazm	Allerjik reaksiyon	Oksijen doygunluğu, Nabız, BP	6-10 L/dak oksijen, 0.1-0.3 mL deri altından/kas içinden epinefrin, 1 mL intravenöz epinefrin, acil sağlık ekibini arayın,
Yüz veya gırtlak ödemi	Allerjik reaksiyon	Oksijen doygunluğu, Nabız, BP	6-10 L/dak oksijen, 0.1-0.3 mL deri altından/kas içinden epinefrin, 1 mL intravenöz epinefrin, acil sağlık ekibini arayın,
Hipotansiyon ve taşikardi (hızlı nabız)	Vazodilatasyon	Oksijen doygunluğu, Nabız, BP	60 saniye bacakları kaldırın, 6-10 L/dak oksijen, Intravenöz sıvılar; 1 mL intravenöz epinefrin, acili ara
Hipotansiyon ve bradikardi (yavaş nabız)	vazovagal yanıt	Oksijen doygunluğu, Nabız, BP	60 saniye bacakları kaldırın, 6-10 L/dak oksijen, 0.6–1 mg intravenöz atropin, tekrarlamak gerekirse toplam 2-3 mg, acil sağlık ekibini ara,
Anafilaktoid olmayan Kardiyak aritmi	İyonik anormallikler; kimyasal varyasyonlar	Oksijen doygunluğu, Nabız, BP, ECG	Acil protokollerini takip edip acil durumu ara, tıbbi takım
Hypertansiyon	histamin salınımı katekolamin	Oksijen doygunluğu, Nabız, BP, ECG	Dilaltı olarak 0.4mg Nitrogliserin, %2 merhem fentolamin, acil sağlık ekibini arayın,

Tablo 2'nin devamı arka sayfadadır.

Tablo 2 (devamı). Kontrastlara karşı gelişen reaksiyonların yönetimi (Singh ve Daftary, 2008).

Reaksiyon	Etyoloji	İzleme	Tedavi
Nöbetler	İyonik anormallikler; kimyasal varyasyonlar	Oksijen doygunluğu, Nabız, BP, ECG	6-10 L/dak Oksijen, intramüsküler / intravenöz 5mg diazepam, İntravenöz 0.5-1mg midazolam, acil sağlık ekibini arayın,
Pulmoner ödem	Ozmolar değişiklikler, büyük neden sıvı hacmikaymaları	Oksijen doygunluğu, Nabız, BP, ECG	6-10 L/dak Oksijen 20-40 mg intravenöz furosemid, 1-3 mg intravenöz morfin, acil durumuara

2.5. Toksite

Kontrast kaynaklı nefropati (KKN), iyotlu kontrast maddenin intravasküler kullanımını gerektiren uygulamalardan kaynaklanmaktadır. Hastane kaynaklı böbrek yetmezliğinin üçüncü en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir. KKN genellikle, diğer böbrek fonksiyon bozukluğu nedenlerinin yokluğunda, kontrast uygulamasından sonraki ilk 48 saat içinde serum kreatininde en az 0,5 mg/dl veya başlangıca göre %25 artış olarak tanımlanır (Bettmann, 2005).

Kontrastın neden olduğu böbrek yetmezliğinin mekanizması tam olarak nasıl oluştuğu iyi anlaşılmamıştır. Kontrast madde ile ilişkili nefrotoksisite, doğrudan kontrast kaynaklı renal tübüler epitel hücre toksisitesinin ve renal medüller iskeminin bir sonucu gibi görünmektedir. Ayrıca, anahtar bir mekanizma, muhtemelen nitrik oksit, prostaglandinler, endotelin ve reaktif oksijen türlerinin aktiviteleri dahil olmak üzere vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizliklerin neden olduğu böbrek dinamiklerindeki değişiklik gibi görünmektedir.

Kontrast nefrotoksisitesi için birkaç risk faktörü vardır. Bunlar, önceden var olan kronik böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalar, İleri kalp yetmezliği ve verilen toplam kontrast madde dozunun fazla olmasıdır (Hou ve ark., 1983).

Toksisite aynı zamanda uygulanan kontrastın hacmine, tipine ve diğer nefrotoksik ilaçların birlikte kullanılıp kullanılmadığına da bağlıdır. KKN için spesifik bir tedavi olmadığından ve destekleyici önlemler de sınırlı olduğundan, bu durumla başa çıkmanın en iyi yolu tedbir almaktır. Şu anda önerilen tedbirler: işlem sırasında

hidrasyon, düşük ozmolaliteli kontrast kullanımı ve kontrast madde miktarının sınırlandırılması olarak sıralanabilir. Son zamanlarda, asetilsistein ve fenoldopam'ın profilaktik uygulamasının etkinliğine ilişkin ön olumlu verilerden büyük ilgi toplanmıştır. Birincisi, doğrudan oksidatif doku hasarını önleyebilirken, ikincisi seçici bir intrarenal vazodilatördür (Parfrey ve ark., 1989).

2.5.1. İnsidans ve epidemiyoloji

Kontrast madde nefropatisi, yatışı yapılan hastanın hastanede kalma süresini, morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran bir olaydır. Akut böbrek yetmezliği insidansı toplumun genelinde %1,5-2,5 gibi görünse de, risk faktörü taşıyan bireyler için bu oranlar değişmektedir. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan (plazma kreatinin düzeyi 1.5 ve 4.0 mg/ arasında olan) kişilerde %4 ila %11 inde, ileri böbrek fonksiyon bozukluğu, belirgin hacim kaybı, şiddetli kalp yetmezliği veya çoklu kontrast çalışmaları yapılan kişilerde ise %40'ın üzerinde özellikle diyabetik nefropatisi olan hastalarda, bazal plazma kreatinin düzeyi 4 ila 5 mg/dL ise %50 veya daha fazlasında görülmektedir (Mueller ve ark., 2004). Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda hastane içi ölüm oranı, serum kreatinin konsantrasyonunun büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. Ölüm oranı, serum kreatinin düzeyi 1 mg/dL'nin altında olan hastalarda %3,8, 4 mg/dL'nin altında olan hastalarda %64 kadar, 4,1 mg/dL ve üstünde olan hasyalarda ise %75-80 olarak değişir (Rudnick ve ark., 1995).

2.5.2. Patofizyoloji

Nefrotoksite ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, kontrastın neden olduğu böbrek yetmezliğini meydana getiren mekanizmalar karmaşıktır ve iyi anlaşılmamıştır. Ana faktörler ozmotik, toksik ve hemodinamiktir (Halpern ve ark., 1995).

Ozmotik etkiler: Renal kan akışındaki (RKA) bir depresyon, kontrast madde ozmolalitesinin birincil sonucu olabilir. Ozmolaliteye göre, kontrast maddeler şu şekilde ayrılır: yüksek ozmolalite (HOCM) (1.600-2.000 mOsm/kg, plazmanın yaklaşık 6 katı); düşük ozmolalite (LOCM) (600-844 mOsm/kg, plazmanınkinin yaklaşık iki katı) ve izoozmolalite (IOCM) (290 mOsm/kg). Kontrastlar, düşük protein bağlama ve lipid çözünürlüğüne sahip küçük moleküllerdir. Bazal membrandan serbestçe süzülürler.

Renal tübüler absorpsiyonları ihmal edilebilir düzeydedir ve bu nedenle idrarda 100 kez konsantre olurlar. Sonuç olarak, enjeksiyondan sonraki ilk saatlerde böbrek tübüllerine sunulan kontrast maddenin ozmotik yükü çok yüksektir. (McClennan, 1987). Kontrast enjeksiyonundan birkaç dakika sonra, ozmotik diürezlerin bir sonucu olarak sodyum ve su atılımı belirgin şekilde artar. Distal tübülde maküler densaya artan sodyum yükü, tübüloglomerüler geri besleme mekanizmasını uyarır, bu da glomerüler filtrasyon hızında bir azalmaya yol açar. HOCM, bu geri bildirim mekanizmasının LOCM'den daha güçlü uyarıcılarıdır ve teorik olarak IOCM en az etkiyi göstermelidir (King ve ark., 1989).

Düz kas hücreleri üzerindeki kontrast madde ozmolalitesinin doğrudan etkileri, muhtemelen hemodinamik yanıtın başka bir bileşenidir. Hücresel düzeyde hipertonic maddelere renal vasküler düz kas yanıtı iyi belgelenmiştir ve otoregülasyonun aktif vazomotion hipotezi tarafından kapsanmıştır. Renal medullanın oksijenlenmesi normalde çok düşüktür. Ozmotik diürez ve kontrast maddenin neden olduğu distal nefrona artan tuz dağıtımı, renal metabolik aktiviteyi ve renal oksijen tüketimini artırır ve medüller hipoksiyi şiddetlendirir. Ek olarak, hem HOCM hem de LOCM, sıçanlarda medüller damarlarda eritrosit agregasyonunu indükler ve bu da renal medüller hipoksiye katkıda bulunur (Dachman, 1995).

Doğrudan toksik etkiler: Kontrast maddenin uygulanmasından sonra proksimal tübüler hücrelerin vakuolizasyonu (ozmotik nefroz) tarif edilmiştir. Vakuolizasyon muhtemelen küçük miktarlarda (<%1) hücre içi tutulan kontrast ortamı içeren dev lizozomlardan kaynaklanmaktadır (Cockroft ve Gault, 1976).

HOCM'den çok LOCM'de görülür ve en çok IOCM'den sonra telaffuz edilir. Bu, LOCM ve IOCM ile daha hafif bir ozmotik diürez ve daha yüksek intratübüler konsantrasyon ve proksimal tübüler hücreye daha uzun süre maruz kalma nedeniyle olabilir. Bu vakuolizasyon tamamen geri dönüşümlüdür ve kontrast madde ile ilişkili nefrotoksisite veya tübüler enzimlerin idrarla atılımı ile ilgili değildir (Iakovou ve ark., 2003).

İdrarda proksimal tübüler enzimlerin kantitatif tayini, kontrast madde nefrotoksisitesinin değerlendirilmesinde son derece hassas olduğunu kanıtlamıştır.

Lizozomal enzim N-asetil- β -glukozaminidaz ve fırça kenarlı enzim alkalın fosfatazın idrarla atılımı genellikle kontrast madde uygulamasından sonraki ilk 24 saat içinde zirveye ulaşır ve ardından 48 saat sonra normale döner. Enzimlerin idrarla atılımının sadece proksimal tübüle yüksek ozmotik yükün bir etkisi olduğu tartışılmıştır. Ancak bazı araştırmalar kontrast maddenin idrar enzimleri üzerindeki etkisinin sadece ozmotik yük ile açıklanamayacağı ve muhtemelen iyot veya diğer spesifik kontrast maddelerle ilgili faktörlerden kaynaklandığı sonucuna varmıştır (Katholi ve ark., 1995). Bununla birlikte, artan üriner enzim atılımının bulguları, kontrast maddeden sonra serum kreatinin seviyesindeki bir artışla ilişkilendirilmemiştir. Böylece idrarda proksimal tübüler enzimlerin belirlenmesinin kontrast madde nefrotoksitesinin klinik teşhisi için uygun olmadığı tartışılmıştır. Ancak kontrast maddelerin tübülotoksik olmadığı anlamına gelmez. Kontrast ortamı, çeşitli enzim sistemlerinde ve hücre içi adenosin trifosfatta ve izole edilmiş tübüler hücrelerde solunumda düşük fakat önemli bir kemotoksitesite gösterir (Gutierrez ve ark., 2002).

Hemodinamik etkiler: Kontrast madde uygulamasından sonra akut böbrek yetmezliğinin ana mekanizmalarından biri olarak kontrast kaynaklı renal vazokonstriksiyon tanımlanmıştır (Persson ve ark., 2005). Kontrastla indüklenen vazokonstriksiyonda rol oynayan faktörler şunlardır: İntrarenal intrakapsüler basınçtaki değişiklikler, kontrast maddenin intrasellüler hidrasyondaki değişiklikler yoluyla düz kas kontraktilesi üzerindeki doğrudan etkileri, renal perfüzyondaki akut değişiklikler, başlangıç vazodilatasyon, hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler, adenosin ve endotelin gibi vazoaaktif maddelerin intrarenal salınımına ikincil renal arter düz kas yanıtı ve medüller dolaşımında kırmızı kan hücrelerinin toplanması sayılabilir (Rihal ve ark., 2002).

Kontrast maddenin RKA üzerindeki etkisi bifaziktir. RKA'da çok kısa bir artış ve ardından sabit bir düşüş. Anestezi uygulanmış köpeklerde kontrast kaynaklı renal hemodinamik değişikliklerin ayrıntılı gözlemlerini bildiren ilk kişilerdi. Bu, böbreğe özgüdür, çünkü kontrast madde diğer tüm vasküler yataklarda vazodilatasyona neden olur (Silver ve ark., 2015).

RKA'da kontrast madde kaynaklı azalma için araçlar olarak birçok endojen madde önerilmiştir. Muhtemel araçlar endotelin, adenosin, kalsiyum iyonları ve serbest

oksijen radikalleridir. Kontrast madde ile endotelin sentezi artar ve renal kortikal nitrik oksit sentezi azalır. Çok sayıda rapor, endotelinin kontrast maddeye verilen hemodinamik yanıtta bir aracı olarak rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Ancak insanlarda yapılan ön çalışmalar endotelinin bu bozuklukta önemli bir rolü olmadığını düşündürmektedir. (Golshahi ve ark., 2014). Renal kortekste bir vazokonstriktör olan adenosin, glomerüler geri besleme kontrolünün ana aracısıdır. Bir adenosin antagonisti olan teofilin, kontrast madde nefrotoksitesini riskini azaltmak için profilaktik bir ajan olarak araştırılmıştır (Drager ve ark., 2004). Kalsiyum, kontrast maddeye verilen vazokonstriktör yanıtının bir aracısı olarak önerilmiştir. Kalsiyum kanal blokerlerinin profilaktik kullanımı geniş kabul görmese de, kalsiyum kanal blokerleri köpeklerde kontrast maddenin vazokonstriktör tepkisini azaltmıştır. Ayrıca, köpeklerde yapılan araştırmalar, kontrast maddenin intrarenal uygulamasının, apoptozda ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktörlerin uygulanmasından sonra sinyal iletim yollarında yer alan serbest oksijen radikallerinin üretiminin artmasıyla sonuçlandığını göstermiştir (Andreucci ve ark., 2014).

2.5.3. Tübüler obstrüksiyon

Kontrast kaynaklı nefrotoksitesinin birincil nedeni olarak tübüler obstrüksiyon lehine argümanlar, nefrogramın genellikle hemen yoğun olduğu ve akut üreter obstrüksiyonunda görülebileceği gibi böbreklerin tipik olarak bilateral olarak büyüdüğü gözlemini içerir. Kontrast maddelerinin erken kullanımından kaynaklanan miyelom hastalarında böbrek yetmezliği raporları, Bence- Jones proteininin tübüler obstrüksiyona neden olan yoğun çökmesini tanımlamıştır ve bu nedenle başlangıçta bu hastalarda özellikle yüksek riskten sorumlu mekanizma olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, yeni kontrast ajanlarla ve iyi hidrate olan hastalarda bu tür çökme olası değildir (Heinrich ve ark., 2005).

2.5.4. Önleme ve tedavi

Kontrastla ilişkili nefrotoksitesiyi önlemek için optimal strateji belirsizliğini koruyor. Şu anda, öneriler işlem sırasında hidrasyon, düşük veya izo-ozmolaliteli kontrast kullanımı, ve kontrast madde miktarının sınırlandırılmasıdır. Yakın zamanda,

asetilsistein ve fenoldopam'nin profilaktik uygulamasının etkinliğine ilişkin ön pozitif verilerden önemli ölçüde bilgi toplanmıştır (Barrett ve Carlisle, 1993).

2.6. Serbest Radikaller

Bilindiği üzere tüm maddelerin yapı taşı atomlardır. Atomlar; çekirdekten ve bu çekirdeğin etrafında dolaşan elektronlardan oluşurlar. Atomlar kararlı ya da kararsız yapıda bulunurlar. Kararlı yapıda olan atomların son yörüngesindeki elektronlar birbirlerine zıt olup bu elektronlara ortaklaşmış elektronlar denir. Kararsız yapıdaki atomlarda da eşleşmemiş elektronlar bulunur. Bu kararsız yapılara da radikaller denir. Kararsız atomlar kararlı olmak isterler, bunun içinde başka maddelerle reaksiyona girerler. Bu reaksiyonların sonucunda vücudumuz için zararlı bileşikler oluşabilir. (Jones, 2006).

Kararsız yapıya sahip olan radikaller, kararlı bir yapıya sahip olabilmek için diğer element ve moleküllerden elektron alma eğilimindedirler (Betteridge 2000). Radikallerin birbirleri ile ya da başka moleküllerle tepkimeye girmeleri sonucunda yeni radikaller oluşabilir. Kararlı bir yapı için yapılan bu kimyasal tepkimelere yüksek enerji gerekir. Ömürleri çok kısadır. Bu çalışmada, oksidatif stres gibi temel fizyolojik fenomende yer alan reaktif oksijen türlerine odaklanacaktır. Radikaller oksijen kökenli olabilecekleri gibi nitrojen ve kükürt kökenli de olabilirler. Reaktif oksijen türleri içerisinde en etkili radikal ise hidroksil'dir. Bu etkin radikale karşı vücudumuzu koruyacak bir mekanizma yoktur. Başlıca reaktif oksijen türleri dioksijen, süperoksit iyonu, hidrojen peroksit ve hidroksildir (Halliwell ve Barry, 2007).

Oksidatif stres; herhangi bir sebepten radikallerin üretiminde bir artış olması ve bunun yanında antioksidan yapılarındaki zafiyetten ötürü, radikallerin önlenememesi ve doku hasarlarının oluşmasıdır.

2.6.1. Serbest radikallerin biyolojik etkileri

Serbest Radikallerin Olumlu Etkileri: Serbest radikaller, özellikle fagositoz sırasında antijenlere karşı hareket ederek bağışıklık fenomeninde yer alır. Bu rol inflamasyon sırasında artar. Bunun yanında hücreler arası iletişimde, oksijenli solunum

yapan canlılar da ATP üretimde önemli rol oynarlarlar. (Yan, 2014). Canlının, ilaçların zararlı etkilerinden arınmasında ve enzimlerin uyarılıp harekete geçmelerinde görev alırlar (Sies, 2014).

Serbest Radikallerin Olumsuz Etkileri: Radikallerin olumlu etkileri yanında olumsuz etkileri de vardır, bunun sebebi tepkimeye girdikleri maddelerin yapısını değiştirirler. Sonuç olarak, radikaller sağlıklı hücrelerde apoptozu indükleyebilir ve inflamasyonu veya hücresel değişiklikleri tetikleyebilir ve organizmaya zarar verebilir. Organizmada öncelikli olarak lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle tepkimeye girerler

Radikallerin Lipidlere Etkileri: Radikallerin lipidler üzerine en önemli etkileri lipid peroksidasyonu şeklinde olmaktadır. Bu işlem radikaller tarafından başlatılan, hücre zarında bulunan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur. Bu kimyasal tepkimeleri başlatan en önemli radikaller; süperoksit radikali, hidroksil radikali, peroksil radikalidir. Kimyasal tepkimenin başlaması için doymamış yağ asitlerinde bulunan alfa-metilen gruplarındaki hidrojenin kopması gerekir ve böylece doymamış yağ asidi bir radikal özelliği kazanır. Zayıf yapıda olan bu lipid radikali kendi içinde çift bağ aktarımı ve bu yapıya oksijen eklenmesi ile peroksil radikale dönüşür. Lipid peroksil radikali de hücre zarında bulunan doymamış yağ asitlerinden hidrojen koparır ki bu yeni kimyasal tepkimelere sebep olur. Peroksil radikali koparttığı hidrojenleri alarak hidroperoksite dönüşür. Oluşan hidroperoksit'in aldehit ve karbonil yapılara dönüşmesi ile bu kimyasal tepkimeler sona erer. Bu tepkimeler sonucu hücre zarında taşıma sistemleri, hücre içindeki ve dışındaki iyon dengeleri bozulur, kalsiyum fazlalığı oluşurken aldehitlerin de sitotoksik etkileriyle, hücre önemli zarara uğrar (Storz ve ark., 1999).

Radikallerin Proteinlere Etkileri: Radikaller proteinlere doğrudan veya dolaylı olarak etki edebilirler. Proteinleri oluşturan bağlar radikallerden oldukça kolay etkilenirler. Radikaller ayrıca kan ve yapısal proteinleri oksitleyebilir ve proteolitik sistemi inhibe edebilir. Oksidasyon sırasında proteinler amino asitleri kaybedebilir veya parçalayabilir. Böylece proteinlerin kimyasal yapıları değişir (Davie, 2016). Radikallerle proteilerin tepkimesi sonucu karbon atomları oksijen atomları ile birleşerek karbonil gruplarını ve oksitlenmiş amin gruplarını oluştururlar. Oksitlenmiş proteinler amino asitleri yeniden oluşturmak için katabolize edilir, ancak karbonil yan ürünleri bu

sürece giremezler. Böylece radikaller proteinlerin yeniden üretilmesini, parçalanmasını ve işlevlerini yani proteinin normal döngüsünü bozarlar (Jones ve Sies, 2015).

Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri: Radikallerin nükleik asitlerde yapısal değişmelere sebep olurlar. DNA yapısında bazlar bulunur. Pürin ve pirimidin bazlarının parçalanması, DNA yapısındaki kopmalar radikallerin etkileridir. Nükleik asitlerin her parçası radikaller tarafından saldırıya açıktır. Nükleik asitlerin onarım sistemi sürekli, ancak kapasitesi aşılabılır ve onarım süreçleri değiştirilebilir. Sonuç olarak, nükleik asitlerin oksidasyonu, mutagenezi tetikleyebilir. Bunun sonucunda insanlarda kansere ve hücre yaşlanmasına neden olurlar (Massudi ve ark., 2012).

2.7. Antioksidanlar

Antioksidanlar; radikallerin oluşturdukları etkileri ortadan kladırarak yapılarıdır. Bunu da radikallerin oluşumunu durduran, sınırlayan, radikallerin oluşturdukları tepkimeleri bozarak ya da zarar gören yapıları onararak yaparlar.

Vücudumuzda üretilen radikallerin olumlu etkilerinin yanında olumsuz etkileri de mevcuttur. Olumsuz etkilerinin azaltılması, durdurulması ya da tamamen ortadan kaldırılması için canlıların antioksidan bir sisteme ihtiyacı vardır. Bu sistem de enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılır.

Antioksidan sistemleri enzimler, suda çözünen radikal tutucular, yağda çözünen radikal tutucular ve metal iyonlarını bağlayan proteinler olmak üzere dört gruba ayrılır (Arifin ve Sanus, 2018).

2.7.1. Enzimler

Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon transferaz bu grupta yer alan enzimlerdir

Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit dismutaz, radikallere karşı ve oksidatif strese karşı ilk savunma hattıdır. Süperoksit dismutaz, O_2^- (oksijen) dismutasyonunu ve H_2O_2 (hidrojen peroksit) oluşumunu katalize eden bir grubu temsil eder (Kemp ve ark., 2008).

Tüm hücreler istirahat halindeyken, mitokondride üretilen O_2 'nin büyük bir kısmı mitokondriyal süperoksit dismutaz tarafından indirgenir ve diğer kısmı sitozole difüze olur. Kas hücrelerinde, süperoksit dismutaz aktivitesinin %65-85'i vücutta yapılır. Vücutta farklı süperoksit dismutaz formları bulunur bunlar, bakır ve çinko bulunduran form sitozolde bulunurken mangan bulunduran diğer formu ise mitokondride bulunurlar (Levonen ve ark., 2014).

Katalaz (CAT): Özellikle canlının kendisine zarar veren zehirli maddelerden arındırılması işleminde görev alır ve oksijenli solunum yapan canlılarda bulunur. Katalaz $H_2 O_2$ 'yi su ve oksijene dönüştürür (Taşçı ve ark., 2016).

Katalaz ayrıca bazı toksik maddeleri bir peroksidaz reaksiyonu yoluyla detoksifiye etmek için $H_2 O_2$ kullanabilir (Arifin ve Sanusi, 2018).

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px): Hücre sitozolünde ve mitokondride glutasyon peroksidaz mevcuttur. Glutasyon peroksidaz, $H_2 O_2$ ve lipid hidroperoksitlerini dönüştürme yeteneğine sahiptir. Bu reaksiyon, glutasyonu kullanarak onu oksitlenmiş glutatyon peroksidaz ve katalaz, $H_2 O_2$ üzerinde aynı etkiye sahiptir. Ancak glutasyonperoksidaz, yüksek radikal konsantrasyonu ile daha verimlidir. Katalaz ise daha düşük $H_2 O_2$ konsantrasyonunda bile önemli etkiye sahiptir (Sies, 1993).

2.7.2. Suda çözünen radikal tutucular

Bu grupta Glutasyon, C vitamini ve Ürik Asit gibi maddeler bulunur

Glutasyon: Hücrenin kendisinde bulunan ve hücre için çok önemli olan antioksidandır. Glutasyon radikalleri ve peroksitleri çeşitli reaksiyonlarla etkisizleştirerek organizmayı radikallerin olumsuz etkilerinden korur. Toksiteyi azaltan reaksiyonlarda görev alır. Bunun dışında çeşitli enzimlerin kofaktörü ya da substratı olarak görev alır. Birçok dokuda fazlasıyla bulunur ama en çok karaciğerde bulunurlar. Sülfidril grupları açısından oldukça zengin olan bu yapı sülfidril grupları indirgeyerek protein ve enzimlerin fonksiyonel çalışmasını sağlarlar. Hücre zarında proteinlerin taşınmasında da görev alırlar (Paniker ve ark., 1970).

C vitamini: C vitamini en önemli antioksidanlardan biridir. Sıvılarda C vitamini yağ asidi peroksil radikalini ve alkoksil radikalini nötralize etme yeteneğine sahiptir. Hücrelerin içindeki C vitamini radikal ile reaksiyona girdikten sonra aktif formlarını yenileyerek E vitamini ve glutatyonun etkisini güçlendirir. C vitamini ayrıca güçlü bir oksitleyici etkiye sahip olan bakır iyonlarını yakalama yeteneğine de sahiptir. Bu nedenle, C vitamini takviyesi sıklıkla incelenmiştir. Sporcularda oksidatif strese karşı koruyucu etkileri tartışılır. C vitamini eksikliğinin performans üzerinde olumsuz etkileri vardır C vitamini takviyesi özellikle E vitamini gibi diğer antioksidanlarla birlikte vücudun korunmasına yardımcı olur (Sies ve Cadenas, 1985).

Ürik asit: Daha çok fiziksel aktiviteler sonucu oluşan ürik asit pürinlerin yıkımı sonucu oluşur. Plazmatik ürik asit daha sonra korumak için kaslara yayılarak kasları radikallerin oksidasyonundan kurtarır. Bunun nedeni, plazma ve kastaki ürik asidin aynı zamanda singlet oksijen, peroksil radikali ve peroksinitrit radikalleri üzerinde doğrudan etkileri olan, önemli antioksidanlardan biri olmasıdır. Bazı çalışmalar, ürik asidin plazmatik antioksidan kapasitenin büyük bir bölümünü (>%50) temsil ettiğini göstermiştir. Bu işlem Fe^{3+} katalize edilen C vitamini oksidasyonunu ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Dolayısı ile ürik asit bir C ve E vitamini koruyucusudur (Lushchak, 2014).

2.7.3. Yağda çözünen radikal tutucular

Bu grupta E vitamini, Beta-karoten, bilirubin, Ubikinol ve flavonoidler bulunur (Jones, 2006).

E vitamini: E Vitamini, tokoferoller olarak bilinen çeşitli izoformlardan oluşan yağda çözünen bir vitamindir. α -Tokoferol daha aktif ve bol formdur. Daha çok mitokondrinin iç ve dış zarlarında bulunur. E vitamini önemli bir zincir kırıcı antioksidandır. Radikallerin lipidler üzerindeki etkilerini durduran E vitamini, hücre zarlarında önemli etkileri vardır. E vitaminin eksikliği oksidatif stres, azalmış oksidatif kapasite ve dayanıklılık ile ilişkili yorgunluğu artırabilir (Azzi ve ark., 2004).

β -Karoten ve vitamin A (Retinol): Birçok gıdada bulunan A vitaminin yağda çözünür. İhtiyaç duyulması halinde hücrelerdeki β -karoten A vitaminine çevrilir. Bunun

mekanizması olmakla birlikte in vivo etkisi açık değildir, β -karoten (özellikle tekli oksijen ve lipid radikallerinde) serbest radikalleri devre dışı bırakmak ve lipid peroksidasyonu azaltmak için önerilmektedir. Antioksidan sistemi içinde E vitamini daha ne kadar az önemli β -karoten ve A vitamini, hücreleri radikallere karşı korumak için C vitamini ve E vitamini ile birlikte hareket eder. β -karoten takviyesi oksidatif strese karşı faydalı etkilere sahip gibi görünmektedir (Levonen ve ark., 2014).

Albümin, seruloplazmin ve bilirubin: Albümin, seruloplazmin ve bilirubin, radikallere elektron vererek spesifik olmayan zincir kırıcı antioksidanlar olarak hareket ederler. Albümin (bir tiyol proteini) ve seruloplazmin, bakır taşınmasında rol oynar ve bu nedenle Fenton reaksiyonu ile radikallerin oluşumunu azaltırlar. Ancak bu proteinlerin etkileri dolaylı olduğu ve kan gibi vücut sıvılarında etkili olduğu için sınırlı bir antioksidan etkiye sahiptirler (Sies, 2015).

Flavonoidler: Flavonoidler, bitkilerde fenilalanin, tirozin amino asitlerinden oluşan fenolik maddelerdir. İn vitro çalışmalar, pro oksidan enzimleri inhibe etme veya kompleks oluşturma yeteneğine sahiptirler. Flavonoidlerin antioksidan etkilerine işaret etmiştir. Flavonoidler ayrıca doğrudan hidrojen atomu bağışı yoluyla bazı radikaller üzerinde doğrudan yakalama etkisine sahiptir. Artan kanıtlara rağmen flavonoidlerin antioksidan özellikleri hakkında hala bilgi eksikliği vardır. Ayrıca, flavonoidler, E vitamini ve β -karoten üzerinde idareli bir etki yapabilmektedir (Poole, 2015).

2.7.4. Metal iyonlarını bağlayan proteinler

Ferritin, Transferin, Hepatoglobulin, Seruloplazmin olarak sayabiliriz (Sies, 1993).

Bunlardan ferritin, organizmanın büyümesinde, gelişmesinde ve çoğalmasında görev alır. Katalazın etkisini arttıran bir etkiye sahiptir. Ancak C vitamini ile tepkimeye girmesi antioksidan sistem üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir. Bundan dolayı organizmadaki demir dengesi önem arz etmektedir. Ferritin, kanda veya hücrelerde demiri sekestre ederek radikallerin oluşumunu en aza indirdiği için, radikal aracılı hasara karşı ferritinin koruyucu rolünü destekler (Finaud ve ark., 2006).

2.8. Serbest Radikaller ve Böbrek

Oksidatif stres insan vücudunda birçok hastalığa neden olur. Nörodejeneratif hastalıklar, maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma, fibromiyalji ve kronik yorgunluk oksidatif stres ile ilişkilidir. Oksidatif stres, kontrast kaynaklı akut böbrek yetmezliğinin altında yatan ana mekanizmalardan biri olarak gösterilmektedir. Bu konuyla ilgili çok az çalışma mevcuttur ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Persson ve ark., 2005).

Kontrast verildikten sonra böbrekte adenozin ve endotelin gibi vazoaaktif maddelerin intrarenal salınımı ile damarsal yapılarda daralmalar meydana gelir. Bu daralmalar sonucu böbrekte hipoksi ve buna bağlı olarakta radikaller oluşur (Tervahartiala ve ark., 1997).

Reaktif oksijen türlerinin birçok hastalığın patofizyolojisi üzerindeki etkisi çok sayıda bilimsel yayında geniş çapta belgelenmiştir. Nefropatiler, reaktif oksijen türlerinin şüphesiz rol oynadığı patolojilere aittir. Reaktif oksijen türlerinin ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik, lipid metabolizmasını değiştirerek mezangial hücreler üzerinde yıkıcı etkiye neden olur. Bu fenomen sıklıkla glomerülonefrit ve nefritik sendromlu hastalarda gözlenir. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda reperfüzyon mekanizmasında hipoksantin ve oksijen birikimi üretilen reaktif oksijen türlerinin ile böbrek hücrelerine zarar verir. Nitrik oksidin süperoksit anyon radikali tarafından inaktivasyonu, renal arterlerde vasküler direnci artırır ve hipertansif nefropati gelişimine katkıda bulunur. Glikasyon son ürünlerine önemli bir rol atfedilen diyabetik nefropati, oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaların azalması, oksidan/antioksidan dengesizliği ile ilişkili bir başka nefropatidir. Spesifik olmayan sistem hücrelerinin aktivasyonu ile proinflamatuvar süreçler ve serbest radikal süreçler tarafından böbrek yapısının tahrip edilmesi üriner sistem enfeksiyonlarında önemli bir rol oynar. Üriner sistem neoplastik hastalıkları olan hastalarda da benzer fenomenler gözlenir. Yukarıdaki patolojik durumların her biri sonuç olarak nefro-ikame tedavisi gerektiren kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda sayısız detoksifikasyon tekniğinin uygulanmasına rağmen, bunların hiçbirisi henüz "altın standart" haline gelememi, çünkü şimdiye kadar yapılan araştırmalara göre hepsi diyaliz

sırasında serbest radikal reaksiyonlarını indükler ve plazmanın toplam antioksidan potansiyelini azaltır (Michael ve ark., 2014).

Reaktif oksijen türlerinin iskemik, toksik ve immünolojik aracılı böbrek hasarının patogeneğinde rol oynadığını gösteren önemli kanıtlar vardır. Deneysel renal iskemide, reaktif oksijen türlerinin kaynakları elektron taşıma zincirini, oksidan enzimleri (ksantin oksidaz), fagositleri ve epinefrinin oto-oksidasyonunu içerir. Reaktif oksijen türlerinin, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna ve dolayısıyla, özellikle proksimal tübül segmentinde, hücre taşıma ve enerji üretimi için yapısal bütünlük ve kapasitenin bozulmasına neden olur. Deneysel immün glomerülonefritte, reaktif oksijen türlerinin hem infiltrate kan kaynaklı hücreler (polimorfonükleer lökositler ve monositler) hem de yerleşik glomerüler hücreler, özellikle mezangial hücreler tarafından üretilir. Oluşumları morfolojik lezyonlara ve proteazların aktivasyonu ve proteoglikan sentezinin azalması yoluyla proteinlere glomerüler geçirgenliğin modifikasyonlarına neden olur. Ek olarak, vazokonstriktör biyoaktif lipidlerin (prostaglandinler, tromboksan ve trombosit aktive edici faktör) serbest bırakılması ve muhtemelen rahatlatıcı nitrik oksitin inaktivasyonu yoluyla glomerüler kan akışında ve glomerüler filtrasyon hızında bir azalmayı teşvik ederler. Reaktif oksijen türlerinin insan glomerüler hastalıklarındaki rolünü ele almak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Michael ve ark., 2014).

2.9. Oksidatif Strese Karşı Tedavi

Hastalığın erken döneminde gerçek zamanlı tanıyı iyileştirmek, ilerlemeyi daha iyi tahmin etmek ve tedavi etkinliğini ilerletmek için hastalarda anormal derecede yüksek radikal seviyelerinin düzensiz ve sürekli üretiminin ölçülmesi oldukça arzu edilir ancak hedeflere ulaşmak şu anda mümkün değildir. Klinik öncesi çalışmalarda kullanılan yöntemler, ölüm sonrası dokuda radikalleri ölçtüğü veya örneğin standart olmayan manyetik rezonans ekipmanı gerektirdiği için hastalara kolayca çevrilemez. Bunun yerine, klinik ölçümler, oksidatif stresin kan veya beyin omurilik sıvısı biyobelirteçlerini değerlendirir. Sonuç olarak, klinisyenler eksik bilgilerle çalışmak ve antioksidan dozu, zamanlaması, ilaç kombinasyonları ve seçilen tedavi stratejisinin hedef dokudaki oksidatif stresi gerçekten azaltıp azaltmadığına ilişkin eğitilmiş

tahminlerde bulunmak zorundadırlar. Klinik çalışmalar sıklıkla, hastalığa özgü sonuçları değiştirmede etkili olamayacak kadar basit veya çok geç başlamış olabilen tek bir antioksidan her şeyi çözer yaklaşımına dayanır.

2.10. Oksidatif Stres Parametreleri

Total antioksidan durum (kapasite) (TAC), toplam oksidan durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI), oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki redoks dengesini yansıtan temel faktörlerdir. TAS, tüm antioksidanların aktivitesinin bir göstergesidir; TOS, ROS'un (reaktif oksijen türlerinin) bir göstergesidir ve OSI, TOS'un TAS'ye oranıdır ve oksidatif stres seviyesini gösterir (Erel, 2005). TAC analizinin en büyük avantajı, sadece tek bir bileşiğin antioksidan kapasitesini ölçmek yerine biyolojik bir örnekteki tüm antioksidanların antioksidan kapasitesini ölçmektir (Kusano ve Ferrari, 2008). İnsan plazmasının Toplam Antioksidan Kapasitesinin (TAC) nicelenmesi önemli bir klinik hedeftir, çünkü birçok hastalığın oksidatif stresle ilişkili olduğundan şüphelenilir. Toplam oksidan seviye (TOS), genellikle vücudun toplam oksidasyon durumunu hesaplamak için kullanılır.

Benzer şekilde, toplam antioksidan kapasite (TAC), vücudun genel antioksidan durumunu ölçmek için kullanılır (D'Autréaux ve Michel, 2007).

2.10.1. Total antioksidan kapasite (TAC)

Vücudumuzdaki antioksidan sistemin değerlendirilmesini sağlayan parametredir. Vücudumuzu serbest radikallere karşı koruyan antioksidan yapının parametrelerinin tek tek ölçümü pahalı, karmaşık ve zaman alıcıdır. Saydığımız sebeplerden ötürü total antioksidan kapasitenin ölçümü her geçen gün artmaktadır. Ayrıca total antioksidan kapasitenin ölçümü diğer yönteme göre daha anlamlı bilgiler sunar. İster organizmanın kendisinden ya da çevresel etmenlerden kaynaklanan, serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresi etkisizleştiren antioksidan sistemin sürekliliği için kan çok önemlidir. Kanın taşıma işlevi yanında plazmada bulunan antioksidan yapılar bulunmaktadır. Bunlar total antioksidan kapasitenin belirlenmesinde çok önemlidirler. Bu yapılar içerisinde en önemlileri C vitamini, ürik asit ve albümindir. Çünkü kandaki miktarları diğer antioksidanlara nazaran daha fazladır (Clermont ve ark., 2000).

2.10.2. Total oksidan durum (TOS)

Kanda birbirinden farklı antioksidanlar bulunmaktadır. Antioksidanların birlikte yaptıkları etkiler, tek tek yaptıkları etkilerden doğal olarak çok daha fazladır. Her antioksidanın tek tek seviyesine bakmaktansa, total oksidan durum ölçümü yapılmaktadır. Total oksidan durum ölçümü, birçok farklı teknikle yapılabilmesine karşın çok zaman alıcıdır (Clermont ve ark., 2000; Galle,2001).

2.10.3. OSİ

TOS / TAC oranı olan oksidatif stres indeksi (OSI), vücutta TAC ve TOS'un kapsamlı bir ölçümü olduğu için vücutta daha hassas bir oksidatif stres indeksi olabilir. TOS, TAC ve OSI, vücuttaki genel oksidatif stres durumunu değerlendirmek için kullanılan oksidatif stres parametreleridir (Wu ve ark., 2017).

2.11. İnflamasyon ve Belirteçleri

Normal koşullar altında, inflamasyon çeşitli zararlı uyaranlara karşı koruyucu fizyolojik bir cevaptır. Üremi proinflamatuvar bir durumdur. Diyaliz tedavisinin kendisi de, kanın diyalizat membranıyla karşılaşması, endotoksinlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı kronik inflamasyona katkıda bulunabilir (Özkök, 2010). İnflamasyon kronik böbrek hastalığının ilk evrelerinden son dönemine kadar, hastalığın progresyonu ile doğru orantılı olarak artar. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı gibi güçten düşüren bazı kronik hastalıklarda, inflamasyon kontrolsüz ve kalıcı hale gelir. IL-6 ve TNF-alfa, IL-18 gibi pro-inflamatuvar belirteçler inflamasyonu değerlendirmede etkin olarak kullanılmaktadır (Avcı, 2013).

2.11.1. Sistatin C

Sistatin-c gamma globülin olarak bilinmekle birlikte, yapısında 122 amino asit bulunduran ve küçük molekül ağırlıklı (13kDa ağırlığında) olan bir proteindir. Sistatin C vücudumuzun bağışıklığına zarar veren yapılara karşı, vücudumuzun verdiği tepkide önemli bir rol oynar. Canlılığını yitirmiş hücrelerden dış ortama salınan enzimlerin, bağ dokuya zarar vermesini durdurur. Virüslerin ve bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlara

karşı vücudun savunmasında görev aldığı düşünülmektedir. Nükleusu bulunan tüm hücrelerde sentezlenmektedir. Küçük molekülü olması aynı zamanda da bazik bir yapıda olmasından dolayı, glomerülustan rahatlıkla geçerler. Sistain C'nin sabit bir oranda üretilmesi, glomerüllerden kolayca geçebilmesi, kas kitlesinin azlığı ya da fazlalığı gibi değişkenlerden etkilenmemesinden dolayı, glomerüler süzülüm hızının eğlendirilmesi açısından daha etkili bir belirteçtir. Sistain C'nin, böbreğin normal çalışıp çalışmadığını anlamada daha etkili olduğu düşünülmektedir. Böbrek hastası olan, özellikle böbrek nakli olacak hastalarda daha hassas bir belirtecin varlığı oldukça önemlidir (Filler ve ark., 2005).

2.11.2. Tümör nekroz faktör - alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktör – alfa 185 aminoasitten oluşan ve 26 kDa ağırlığında olan bir transmembran proteindir. Bir çeşit glkoprotein ola TNF- α , özellikle diyalize hastalarda doku hasarından sonra ya da oluşan oksidatif stres sonrası saptanan ilk belirteçtir. Lipid hücrelerinden salgılanan TNF- α , bağışıklık işlerini düzenler. Tip 1 ve Tip 2 TNF- α reseptörleri ile etkisini gösteren, dolaşımda olan TNF- α 'nın en çok bulunduğu yer deri altı yağ dokusudur. Yağ hücrelerinin hacmini ve sayısını düzenleyen TNF- α yağ yıkımını artırır, tümöral yapılarda programlı hücre ölümlerini artırır, leptin salınımını artırır, insülin reseptörlerinin azalmasına neden olduğundan insülin direncinin oluşmasına sebep olur. Endotel hücrelerde neovaskülarizasyona sebep olurlar ve oksidatif stresin artmasına neden olurlar (Mukhopadhyay ve ark., 2006; Prins ve ark., 1997).

2.11.3. İnterlökin-6 (IL-6)

Molekül ağırlığı 22000-30000 kDa arasında olan interlökin-6, 184 aminoasitten birleşmesiyle oluşmuştur. Yedinci kromozomun üzerinde yer alan interlökin-6, bağışıklık hücrelerince üretilirken, diğer hücrelere nazaran en çok yağ hücreleri tarafından üretilir. Lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreleri ve kemik iliği stroma hücrelerinden de üretimleri yapılmaktadır. İnterlökin-6'nın bağışıklık sistemindeki cevabı B lenfositleri ve karaciğer hücreleri üzerinedir. . İnterlökin-6 vücudumuzda virüsler, bakteriler ve benzeri sebeplerden oluşan hastalıklara karşı

vücudumuzun verdiği ilk tepkilerin oluşumuna yardımcı olan plazma proteinlerinin karaciğer hücrelerinden üretilmesine sebep olur. Kan aracılığıyla karaciğere ulaşan interlökin-6, karaciğerden trigiliseritin üretilip salınmasını sağlar ve pıhtı oluşumunu artırır. İnterlökin-6 üretimini destekleyen farklı hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler tümör nekroz faktör, interlökin-1, interferon-beta gibi yapılardır (Kishimoto, 1989).

2.11.4. İnterlökin-18

İnterlökin-18 insanlarda IL-18 geni tarafından kodlanan bir proteindir. İlk defa interferon gama indükleyici faktör olarak isimlendirmesi yapılmıştır. 24 kDa' luk öncül inaktif bir protein şeklinde (proIL-18) sentezlenmektedir. Kaspaz 1 öncülüğünde 18 kDa'luk aktif formuna dönüşür. ProIL-18, kaspaz 1 haricinde lökositler yardımıyla salınan proteinaz-3 gibi hücre dışı enzimler tarafından da kesilebilmektedir (Sugawara ve ark., 2001). IL-18 böbreklerin proksimal tubülünde indüklenir ve pro-inflamatuvar bir sitokindir. Daha önce yapılan çalışmalarda IL-18 ve sistatin C değerlerine bakılarak böbrek nakli yapılan hastalarda diyaliz endikasyonu tespit edilmiştir. IL-18 değeri inflamatuvar artritler, inflamasyonlu bağırsak hastalıklarında immun sistem hastalıklarında ve akut böbrek hasarında önemli rol oynamaktadır (Ozaki, 2007). Aynı zamanda inflamasyon mediatörü olarak iskemik doku hasarında seviyesi artar ve nötrofil kemotaksisi sağlar. Akut tubüler nekroz durumunda kaspaz-1 aracılığıyla intraselüler IL-18'in yükseldiğini gösteren deneysel bilgiler bulunmaktadır. Genel olarak kaspaz-1 ve IL-18 sitokini proksimal tubüllerde meydana gelmektedir (Trof ve ark., 2006; Edelstein ve ark., 2007). IL-18 sitokininin distal kıvrıntılı, toplayıcı tubüllerde ve kanallarda da dönüşümü olabilmektedir. IL-18, nötrofillerin inflamasyon bölgesine doğru hareket etmesinde etkilidir. Fareler ile yapılan bir deneysel çalışmada IL 18'in akut böbrek yetmezliğinde proksimal tubüllerde varlığı gösterilmiştir. IL-18 değerinin iskeminin neden olduğu proksimal tubül hasarı sonrasında yükseldiği saptanmıştır. Böbrek transplantasyonu sonrası idrardaki IL-18 seviyesinin hızlı bir şekilde düşmesinin, kreatinin'in normalizasyonunun erken belirtisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Melnikov ve ark., 2001).

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Bilgisayarlı Tomografinin Çekilmesi

Bu çalışmada Van Y.Y.Ü. Dursun Odabaş Tıp Merkezi Radyoloji Ünitesinde BT çekimine karar verilen hastalar kullanılmıştır. Bilgisayarlı Tomografi çekimleri Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'ndaki bilgisayarlı tomografi ünitesinde bulunan Siemens Somatom Definition

A.S.126 kesitli Bilgisayarlı Tomografi aleti ile yapıldı.

Araştırmada Abdomen ve Toraks Kontrastlı BT çekimi için Van YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezi Radyoloji ünitesine gelen hastalar kullanıldı. kontrast madde olarak omnopaque verildi, OMNIPAQUE (OPAKİM Tıbbi Ürünler Sanayi ve Ticaret

A. Ş.), berrak, renksizden soluk sarıya kadar renkte, steril aköz bir çözeltidir. Yetişkinlerde ve çocuklarda, anjiyografi, ürografi, flebografi ve bilgisayarlı tomografide kontrast arttırmada kullanılan röntgen kontrast maddesidir. Subaraknoid enjeksiyonu takiben lomber, torasik, servikal miyelografi ve bazal sisternaların bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde, artrografi, endoskopik retrograd pankreatografi (ERP), endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), herniyografi, histerosalpingografi, sialografi ve gastrointestinal sistemin tetkiklerinde kullanılır. Abdomen çekiminde kontrasta ek olarak 1 litre suya 100 cc dupalak katıp verildi. Beher ml de 300 mg I'a eşdeğer 647 mg ioheksol içerir. İoheksol, non-iyonik, monomerik, yapısında üç iyot içeren, suda çözünür bir röntgen kontrast maddesidir.

BT- kontrast arttırmak için; OMNIPAQUE Yetişkinlerde 140 mgI/ml 240 mg I/ml veya 300 mg I/ ml veya 350 mg I/ ml konsantrasyonlarında 100-400 ml 100-250 ml 100- 200 ml 100-150 ml hacimlerinde kullanılır ve Total iyot miktarı genellikle 30-60 g olarak bildirilmiştir. Yan etkilerin büyük bir bölümü 30 dakika içinde ortaya çıktığından kontrast madde verilmesinden sonra hasta gözlem altında tutuldu.

3.1.1. Kullanılan alet ve malzemeler

Derin dondurucu (Indesit) Spektrofotometre (Shimadzu UV 1201V)

ELISA okuyucu (Stat Fax 2100, USA) ELISA yıkayıcı (Stat Fax 2600, USA), Yazıcı (Epson, LX-300+II), İnkübatör (Awareness Stat Fax 2200, USA), Hassas terazi (Scal Tec, SBc 31), Etüv (Nüve EN 400), Soğutmalı santrifüj (Hettich, Universal 320 R), Ayarlanabilir otomatik pipetler (Brand, Eppendorf), Çoklu pipet (Thermo), EDTA'lı tüp, Jelli biyokimya tüpü, Eppendorf tüp.

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

TAC analizi, (Rel Assay Diagnostics, Cat.No. RL0017) TOS analizi, Rel Assay Diagnostics, Cat.No. RL0024

Cystatin C (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E1104Hu, China)

TNF- α ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E0082Hu, China)
IL-6 ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E0090Hu, China) IL-18
ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E0147Hu, China)

3.2. Hasta Seçimi

Kontrol grubunu sağlıklı 20 birey oluştururken, deneme grubunda toplam 40 adet hasta vardı. Abdomen BT çekimi önerilen 20 hasta ve Thoraks BT çekimi istenen 20, toplam 40 hasta Abdomen ve Toraks Kontrastlı BT grubunu oluşturuldu Bu numuneler BT öncesi olarak isimlendirildi. Aynı hastaların ertesi gün aynı saatlerde ikinci kan örnekler alındı ve bunlarda BT sonrası olarak adlandırıldı. Çalışılan oksidatif stres parametrelerini etkileyebilecek, oral kontraseptif kullananlar, neoplastik, (lenfoma, vs), romatolojik, nörodejeneratif (Alzheimer hastalığı, vs.) ve psikiyatrik (şizofreni, obsessif kompulsif bozukluk, vs.) hastalıkları olanlar ile gebeler veya çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmada 20 sağlıklı kişi ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi polikliniklerine gelen hastaların ilgili klinisyenin istemi sonrasında BT çekimi talep edilen hastaların ilk kan örnekleri alındı. Abdomen ve Toraks Kontrastlı BT çekimi yapılan ve ilk kan numunesi alınan aynı hastaların bir sonraki ikinci kan örnekler alındı.

3.3.1. Kan analizleri

Kontrol ve hastalardan alınan kan örnekleri derhal santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analizler yapılınca kadar -60 derecede saklandı. Bu numunelerde TNF- α , IL-6, IL-18 ve Cystatin C analizleri ELİZA cihazı ile (Statfax 2600 otomatik yıkayıcı ve Statfax 2100 okuyucu) ,TAC ve TOS spektrofotometrik olarak (Spektrofotometre Shimadzu UV 1201V) kullanarak ölçüldü. OSİ değerleri ise formül yardımıyla hesaplandı.

3.4. Analizler

3.4.1. TAC analizi

TAC analizi, (Rel Assay Diagnostics, Cat. No. RL0017) kullanılarak spektrofotometrede cihazında yapıldı.

Test prensibi: Numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS'yi renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirger. 660 nm'deki absorbans değişimi, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilişkilidir. Test, kararlı bir antioksidan standart solüsyon ile kalibre edilir. Bu standart solüsyon Trolox Equiv. Olarak adlandırılan bir E vitamini analogudur.

Test yapılışı:

Dalga boyu 660 nm

Aşağıdaki gibi küvete pipetleme yapıldı.

Numune, standart, H2O 18 µl

Ayıraç 1. 300 µl

İyice karıştırıldı.

10 saniye sonra absorbans (A1) okundu.

Ayıraç 2..... 45 µl

İyice karıştırıldı.

5 dakika sonra 370C'de veya 10 dakika sonra oda ısısında absorbans (A2) okundu.

Hesaplama:

$A2-A1 = \Delta Abs$ (Standart veya numunenin veya H2O)

Sonuç: $[\Delta Abs \text{ H2O} - \Delta Abs \text{ numune}] / [\Delta Abs \text{ H2O} - \Delta Abs \text{ standart}]$

3.4.2. TOS analizi

TOS analizi, Rel Assay Diagnostics, Cat.No. RL0024 ile spektrofotometrik ölçüldü.

Test prensibi: Numunede bulunan oksidanlar demirli iyon-şelatör kompleksini demirli iyonla okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan arttırıcı moleküller tarafından uzatılır. Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks yapar. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilişkilidir. Deney hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri olarak ifade edilir (µmol H2O2 Equiv/L).

Test yapılışı: Ölçüm işlemleri kit prosedürüne göre gerçekleştirildi. Dalga boyu 530 nm

Aşağıdaki gibi küvete pipetleme yapıldı.

Numune, standart, H₂O..... 45 µl

Ayıraç 1..... 300 µl

İyice karıştırıldı.

10 saniye sonra absorbans (A1) okundu.

Ayıraç 2..... 15 µl

İyice karıştırıldı.

5 dakika sonra 370C’de veya 10 dakika sonra odasında absorbans (A2) okundu. Hesaplama:

$A2-A1 = \Delta Abs$ (Standart veya numunenin) Sonuç: $[\Delta Abs \text{ numune} / \Delta Abs \text{ Standart}] \times 10^*$

*Standartın konsantrasyonu

Kontrast madde verildiğinde oluşan oksidatif stresin anlaşılmasını sağlayan bir parametrelerin yorumlanmasında kullanılan TAC ve TOS analizleri spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi. TOS seviyesinin TAC seviyesine yüzde oranı, oksidatif stres indeksi (OSI) olarak kabul edilip aşağıdaki formülle hesaplandı. OSI’nin hesaplanması için TAS’ın birimi µmol’e çevrildi. Daha sonra, OSI (Arbitrary unit)=[(TOS µmol/L)/(TAS µmol/L)] x100 formülüne göre hesaplandı

3.4.3. Sistatin C analizi

Sistatin C analizi, sistatin C ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E1104Hu, China) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı. Bu kit enzim bağlantılı immünosorbent test yöntemiyle çalışır. Optik dansitenin ölçümü 450 nm dalga boyunda yapılır.

Test prensibi: Bu kit içerisinde daha önce insan aistatin C antikoru ile kaplanmış monoklonal enzim oyukları bulunur. Daha sonra bu oyuklara sistatin C eklenir ve oyuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotine edilmiş insan

sistatin C antikoru ilave edilir ve numunedeki sistatin C'ye bağlanır. Daha sonra Streptavidin-Horseradish Peroxidase (HRP) eklenir ve biyotinlenmiş sistatin C antikoru bağlanır ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama işlemiyle kombine olmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilir ve insan sistatin C miktarıyla orantılı olarak renk gelişir ve reaksiyona asidik bir çözeltisi eklenerek sonlandırılır. Absorbansın 450 nm'de ölçümü yapılır.

Test yapılışı: Test öncesi standartlar aşağıdaki gibi hazırlandı: Standart No 5; 120 µl orijinal standart +120 µl standart diluent Standart No 4; 120 µl Standart 5 +120 µl standart diluent

Standart No 3; 120 µl Standart 4 +120 µl standart diluent

Standart No 2; 120 µl Standart 3 +120 µl standart diluent

Standart No 1; 120 µl Standart 2 +120 µl standart diluent

Test normal oda ısısında yapıldı. Standart kuyucuklara 50 µl standart konuldu. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuğa antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10 µl anti-sistatin C antikoru eklendi, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Sonra iyice karıştırılıp platenin üstünü sızdırmayan bir madde ile örtülüp, 37° C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklardaki sıvı uzaklaştıktan sonra önceden hazırlanan distile su ile sulandırılmış konsantre yıkama solüsyonu ile beş defa olmak üzere yıkama yapıldı. Her yıkama için

30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0.35 ml yıkama tamponu ile iyice ıslatıldı. Kuyucuklardaki sıvı tam uzaklaştıktan sonra 50 µl substrat solüsyon A, 50 µl substrat solüsyon B eklenerek karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatılarak 37° C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. On dakika sonra her kuyucuk içine 50 µl stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi ve mavi renk sarıya döndü. Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış dalga boyunda anında her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

3.4.4. TNF- α analizi

TNF- α analizi, TNF- α ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E0082Hu, China) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı. Bu kit enzim bağlantılı immünosorbent test yöntemiyle çalışır. Optik dansitenin ölçümü 450 nm dalga boyunda yapılır.

Test prensibi: Bu kit içerisinde daha önce insan TNF- α antikoruna ile kaplanmış monoklonal enzim oyukları bulunur. Daha sonra bu oyuklara TNF- α eklenir ve oyuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotine edilmiş insan TNF- α antikoruna ilave edilir ve numunedeki TNF- α bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş TNF- α antikoruna bağlanır ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama işlemiyle kombine olmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilir ve insan TNF- α miktarıyla orantılı olarak renk gelişir ve reaksiyona asidik bir çözeltisi eklenerek sonlandırılır. Absorbansın 450 nm’de ölçümü yapılır.

Test yapılışı: Test öncesi standartlar aşağıdaki gibi hazırlandı: Standart No 5; 120 μ I orijinal standart +120 μ I standart diluent Standart No 4; 120 μ I Standart 5 +120 μ I standart diluent

Standart No 3; 120 μ I Standart 4 +120 μ I standart diluent

Standart No 2; 120 μ I Standart 3 +120 μ I standart diluent

Standart No 1; 120 μ I Standart 2 +120 μ I standart diluent

Test normal oda ısısında yapıldı. Standart kuyucuklara 50 μ I standart konuldu. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuğa antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 μ I numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10 μ I anti-TNF- α antikoruna eklendi, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50 μ I streptavidin-HRP eklendi. Sonra iyice karıştırılıp platenin üstünü sızdırmayan bir madde ile örtülüp, 37° C’de 60 dakikada inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklardaki sıvı uzaklaştıktan sonra önceden hazırlanan distile su ile sulandırılmış konsantre yıkama solüsyonu ile beş defa olmak üzere yıkama yapıldı. Her yıkama için

30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0.35 ml yıkama tamponu ile iyice ıslatıldı. Kuyucuklardaki sıvı tam uzaklaştıktan sonra 50 µl substrat solüsyon A, 50 µl substrat solüsyon B eklenerek karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatılarak 37° C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. On dakika sonra her kuyucuk içine 50 µl stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi ve mavi renk sarıya döndü. Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış dalga boyunda anında her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

3.4.5. IL-6 analizi

IL-6 analizi, IL-6 ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E0090Hu, China) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı. Bu kit enzim bağlantılı immünosorbent test yöntemiyle çalışır. Optik dansitenin ölçümü 450 nm dalga boyunda yapılır.

Test prensibi: Bu kit içerisinde daha önce insan IL-6 antikoruna ile kaplanmış monoklonal enzim oyukları bulunur. Daha sonra bu oyuklara IL-6 eklenir ve oyuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotine edilmiş insan IL-6 antikoruna ilave edilir ve numunedeki IL-6 bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş IL-6 antikoruna bağlanır ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama işlemiyle kombine olmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilir ve insan IL-6 miktarıyla orantılı olarak renk gelişir ve reaksiyona asidik bir çözeltisi eklenerek sonlandırılır. Absorbansın 450 nm'de ölçümü yapılır.

Test yapılışı: Test öncesi standartlar aşağıdaki gibi hazırlandı: Standart No 5; 120 µl orijinal standart +120 µl standart diluent Standart No 4; 120 µl Standart 5 +120 µl standart diluent

Standart No 3; 120 µl Standart 4 +120 µl standart diluent

Standart No 2; 120 µl Standart 3 +120 µl standart diluent

Standart No 1; 120 µl Standart 2 +120 µl standart diluent

Test normal oda ısısında yapıldı. Standart kuyucuklara 50 µl standart konuldu. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuğa antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10 µl anti-IL-6 antikor eklenildi, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Sonra iyice karıştırılıp platenin üstünü sızdırmayan bir madde ile örtülüp, 37° C'de 60 dakikada inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklardaki sıvı uzaklaştıktan sonra önceden hazırlanan distile su ile sulandırılmış konsantre yıkama solüsyonu ile beş defa olmak üzere yıkama yapıldı.

Her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0.35 ml yıkama tamponu ile iyice ıslatıldı. Kuyucuklardaki sıvı tam uzaklaştıktan sonra 50 µl substrat solüsyon A, 50 µl substrat solüsyon B eklenerek karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatılarak 37° C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. On dakika sonra her kuyucuk içine 50 µl stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi ve mavi renk sarıya döndü. Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış dalga boyunda anında her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

3.4.6. IL-18 analizi

IL-18 analizi, IL-18 ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E0147Hu, China) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı. Bu kit enzim bağlantılı immünosorbent test yöntemiyle çalışır. Optik dansitenin ölçümü 450 nm dalga boyunda yapılır.

Test prensibi: Bu kit içerisinde daha önce insan IL-18 antikor ile kaplanmış monoklonal enzim oyukları bulunur. Daha sonra bu oyuklara IL-18 eklenir ve oyuklarda kaplanan antikora bağlanır. Daha sonra biyotine edilmiş insan IL-18 antikor ilave edilir ve numunedeki IL-18 bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş IL-18 antikoruna bağlanır ve inkübasyona bırakılır.

İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama işlemiyle kombine olmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilir ve insan IL18 miktarıyla orantılı olarak renk gelişir ve reaksiyona asidik bir çözeltisi eklenerek sonlandırılır. Absorbansın 450 nm'de ölçümü yapılır.

Test yapılışı: Test öncesi standartlar aşağıdaki gibi hazırlandı: Standart No 5; 120 µI orijinal standart +120 µI standart diluent Standart No 4; 120 µI Standart 5 +120 µI standart diluent

Standart No 3; 120 µI Standart 4 +120 µI standart diluent

Standart No 2; 120 µI Standart 3 +120 µI standart diluent

Standart No 1; 120 µI Standart 2 +120 µI standart diluent

Test normal oda ısısında yapıldı. Standart kuyucuklara 50 µI standart konuldu. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuğa antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 µI numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10 µI anti-IL-18 antikor ekleni, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50 µI streptavidin-HRP eklendi. Sonra iyice karıştırılıp platenin üstünü sızdırmayan bir madde ile örtölüp, 37° C'de 60 dakikada inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklardaki sıvı uzaklaştıktan sonra önceden hazırlanan distile su ile sulandırılmış konsantre yıkama solüsyonu ile beş defa olmak üzere yıkama yapıldı. Her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0.35 ml yıkama tamponu ile iyice ıslatıldı. Kuyucuklardaki sıvı tam uzaklaştıktan sonra 50 µI substrat solüsyon A, 50 µI substrat solüsyon B eklenerek karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatılarak 37° C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. On dakika sonra her kuyucuk içine 50 µI stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi ve mavi renk sarıya döndü.

Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış dalga boyunda anında her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi

3.4.7. İstatiksel analiz

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma olarak ifade edildi. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Man-Whitney U testinden yararlanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi olarak ($p<0.05$) alındı ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı.

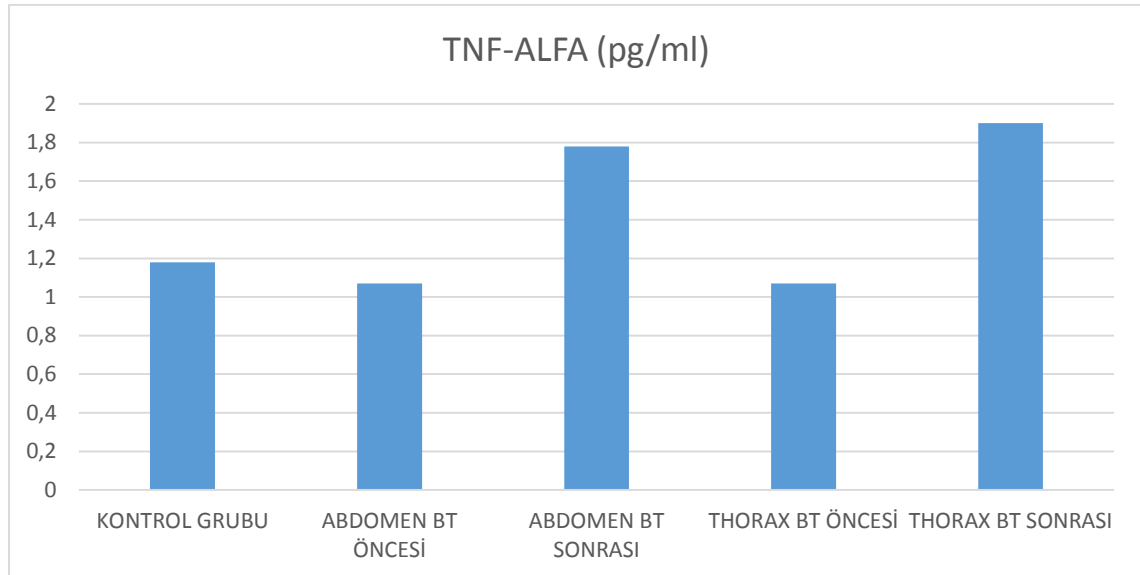
4. BULGULAR

Sunulan çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Radyoloji Ünitesinde BT çekimine karar verilen hastalarda oksidatif stres parametreleri olarak TAC, TOS, OSI, inflamasyon belirteçleri olarak da IL-6, TNF-alfa, IL-18 düzeyleri saptandı. Çalışmaya alınan tüm hasta gruplarına ait değerler Tablo 3'te verildi.

Tablo 3. Kontrol ve abdomen ve toraks BT çekimi yapılan hastaların oksidatif stres parametreleri ile inflamasyon belirteçleri.

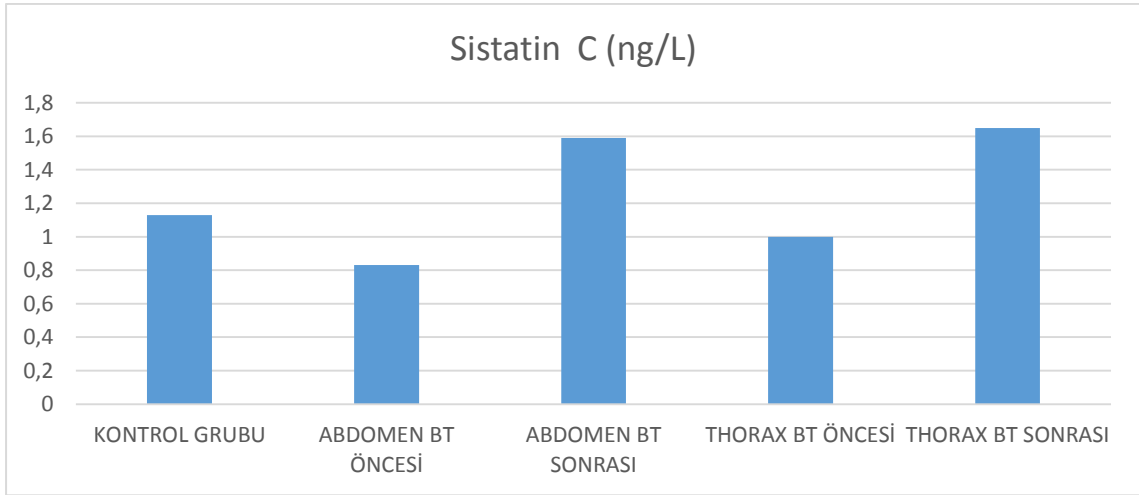
	KONTROL GRUBU	ABDOMEN BT ÖNCESİ	ABDOMEN BT SONRASI	THORAX BT ÖNCESİ	THORAX BT SONRASI	P
	X±Sx	X±Sx	X±Sx	X±Sx	X±Sx	
TNF- α (pg/ml)	1.18±0.16 ^b	1.07±0.24 ^b	1.78±0.30 ^a	1.07±0.30 ^b	1.9±0.24 ^a	0.01
Sistatin C (ng/L)	1.13±0.32 ^b	0.83±0.31 ^b	1.59±0.53 ^a	1.00±0.35 ^b	1.65±0.40 ^a	0.01
IL-18 (ng/L)	2.00±0.59 ^b	0.63±0.21 ^b	1.46±0.45 ^a	2.24±0.17 ^c	3.20±0.36 ^d	0.01
IL-6 (ng/L)	0.61±0.17 ^b	2.17±0.27 ^c	3.40±0.45 ^d	0.66±0.23 ^b	1.29±0.42 ^a	0.01
TAC (mmol Trolox Equiv/L)	1.48±0.07 ^a	1.62±0.19 ^a	0.89±0.22 ^b	1.16±0.20 ^a	0.94±0.22 ^b	0.01
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equiv/L)	3.90±0.68 ^b	5.15±0.91 ^a	7.44±1.30 ^c	5.24±1.09 ^a	7.08±1.16 ^c	0.01
OSI (Arbitrary Unite)	2.69±0.62 ^b	3.19±0.56 ^b	8.91±2.83 ^a	3.27±0.77 ^b	7.99±2.58 ^a	0.01

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfler grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı göstermektedir (p<0.01).



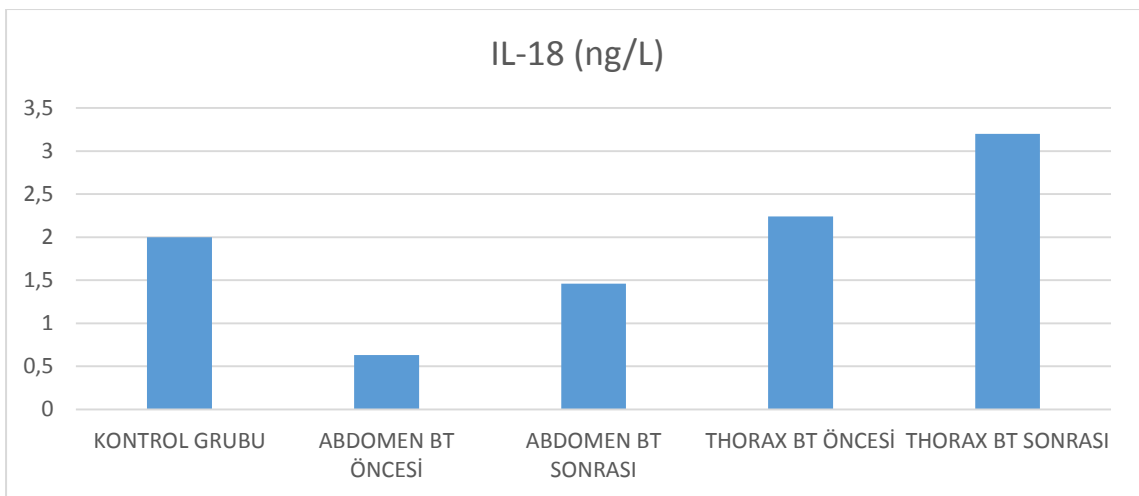
Şekil 3. TNF- α 'nın kontrol ve kontrast madde verilen, verilmeyen gruplara göre düzeyleri.

Kontrol ve BT çekimine karar verilen hastalarda TNF- α düzeyi Şekil 3'te gösterildi. En yüksek değeri Thoraks BT Sonrası gruba (1.90 ± 0.24) ait iken en düşük değeri Thoraks BT Öncesi ve Abdomen BT Öncesi gruplarına ($1,07 \pm 0,24$) aittir. Gruplar arasındaki ortalama değerler farklılıkları istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.01$).



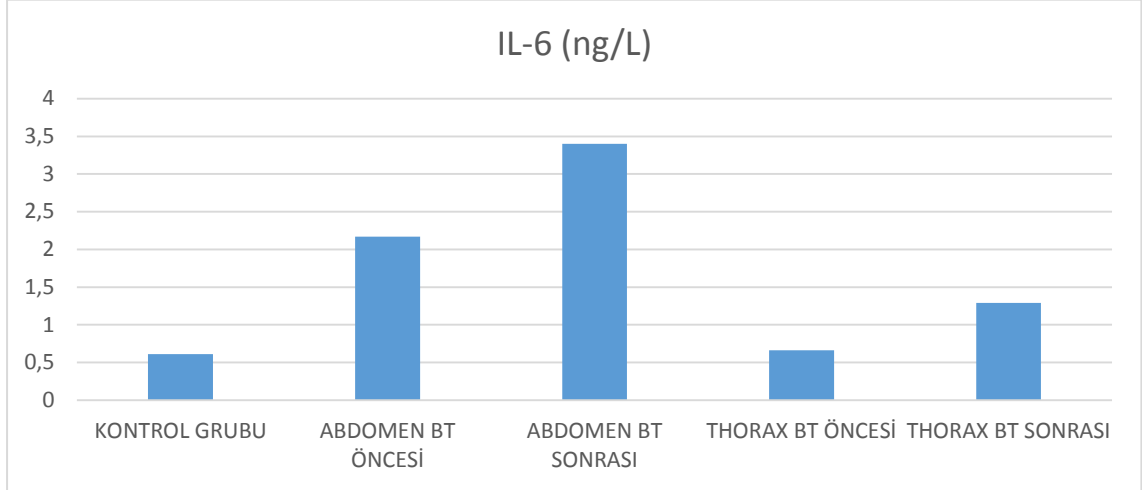
Şekil 4. Sistatin-C'nin kontrol ve kontrast madde verilen, verilmeyen gruplara göre düzeyleri.

Araştırmada incelenen kontrol ve BT çekimi yapılarak kontrast madde verilen tün hastaların Sistatin-C düzeyleri Şekil 4'de gösterilmiştir. En yüksek değeri Thoraks BT Sonrası grubuna (1.65 ng/L) en düşük değer ise Abdomen BT Öncesi grubuna (0.83 ng/L) aittir. Gruplar arasındaki sistatin C ortalama değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.01$).



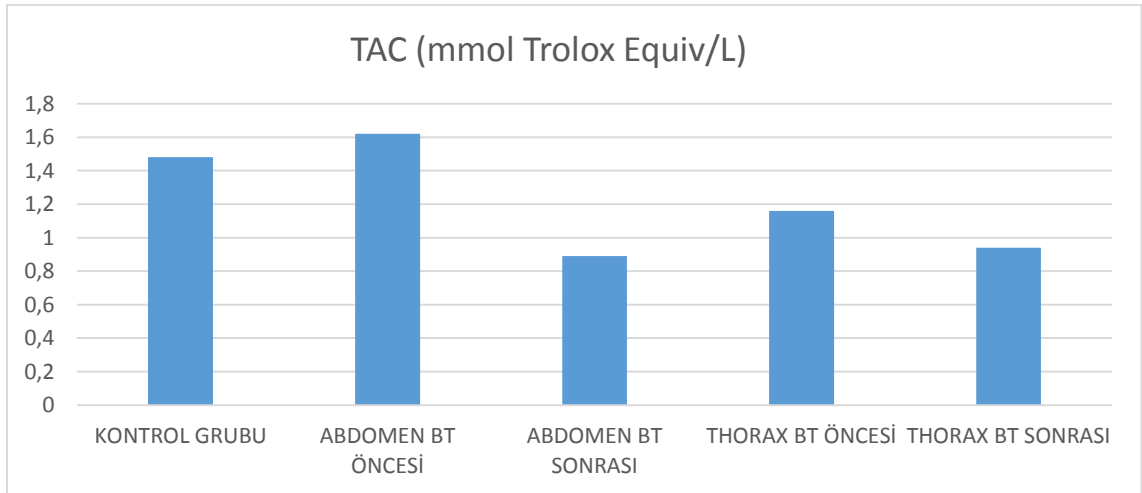
Şekil 5. IL-18'in kontrol ve kontrast madde verilen, verilmeyen gruplara göre düzeyleri.

Tüm grupların IL-18 düzeyleri incelendiğinde en yüksek değer (3.20 ng/L) thoraks BT sonrası gruba aittir. En düşük değer ise abdomen BT öncesi grubuna (0.63 ng/L) aittir (Şekil 5). Gruplar arasında ortalama değerler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.01$).



Şekil 6. IL-6'nın kontrol, kontrast madde verilen ve verilmeyen gruplara göre düzeyleri.

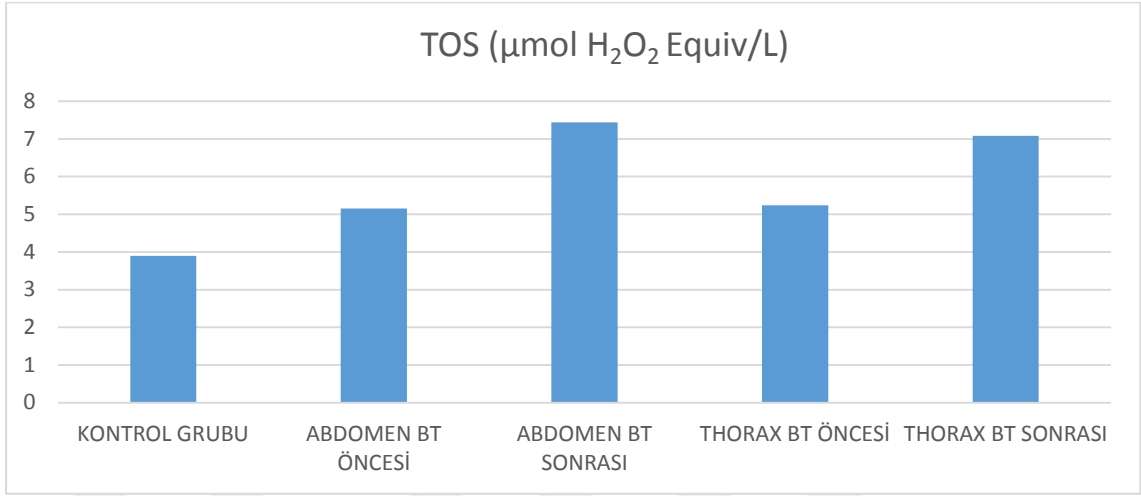
Sağlıklı ve deneme gruplarına ait en yüksek IL-6 düzeyi abdomen BT sonrası (3.40 ng/L) gruba aittir. En düşük değer kontrol grubunda (0.61 ng/L) saptanmıştır (Şekil 6). Gruplar arasındaki ortalama IL-6 farklılıkları istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.01$).



Şekil 7. TAC'ın kontrol, kontrast madde verilen ve verilmeyen gruplara göre düzeyleri.

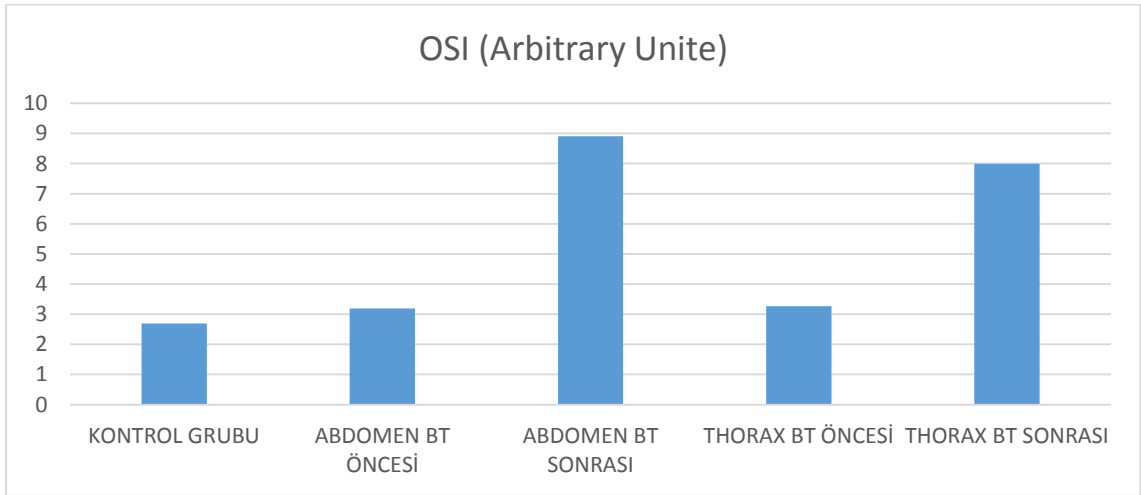
TAC'ın en yüksek değeri Abdomen BT Öncesi gruba (1.62 mmol Trolox Equiv/L) aittir. En düşük değer ise (0.89 mmol Trolox Equiv/L) Abdomen BT Sonrası

grubunda saptandı (Şekil 7). Gruplar arasındaki ortalama TAC farklılıkları istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.01$).



Şekil 8. TOS'un kontrast madde verilen ve verilmeyen gruplara göre düzeyleri.

Gruplarda saptanan TOS'un en yüksek değeri Abdomen BT Sonrası grubunda saptanırken ($7.44 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$), en düşük TOS değeri Kontrol grubuna $3.90 (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L})$ aittir (Şekil 8). Gruplar arasındaki ortalama IL-6 farklılıkları istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.01$).



Şekil 9. OSI'nin kontrast madde verilen ve verilmeyen gruplara göre düzeyleri.

En düşük değer (2.69 arbitrary unite olarak) kontrol grubunda saptanırken, yüksek değer ise (8.91 arbitrary unite biriminde) Abdomen BT Sonrası grupta tesbit edildi (Şekil 9). Yine yapılan hesaplamalarda OSI farklılıkları gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.01$).

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Radyografik kontrast maddeler (RKM), radyografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi X-ışını tabanlı görüntüleme tekniklerinde iç organların ve yapıların görünürlüğünü artırmak için kullanılan bir grup medikal ilaçtır. Günümüzde kullanılan kontrast maddeler, genelde 2,4,6-tri-iyotlu bir benzen halkasının kimyasal modifikasyonu ile elde edilmiş teşhis ve tedavi amaçlarıyla radyoloji rutininde vazgeçilmez maddelerdir. İyot bazlı kontrast maddeler genellikle incelenen bölgelerdeki normal ve patolojik alanları ayırt etmek için kullanılan genellikle güvenli ve yan etkiler sınırlı ve hafiftir (Andreucci, 2014). RKM'lerin yan etkileri, kaşıntı gibi hafif bir rahatsızlıklardan başlayıp ölüm riskine kadar geniş bir dağılım gösterir. Kontrast madde orijinli nefropati iv veya intraarteriyel kontrast madde uygulanması sonucunda şekillenen önemli yan etkilerdir. Diğer yan etkiler gecikmiş alerjik, anafilaktik ve deri reaksiyonlarıdır. Kontrast maddeye karşı kişinin daha önce geçirdiği alerjik reaksiyonlar yeni yan etkilerin oluşma riskini artırır (Lightfoot ve ark., 2009). RKM'nin yukarıdaki bilgilere ek olarak saptanan en önemli yan etkileri aşırı duyarlılık reaksiyonları, hipotiroidizm ve kontrast nedenli nefropatidir. Hafif hipersensitivite reaksiyonları arasında (<%3), ani deri döküntüleri, kızarıklık veya ürtiker kaşıntı, burun akıntısı, bulantı, kısa süreli öğürme ve/veya kusma, terleme, öksürük ve baş dönmesinden oluşur. Orta ve şiddetli (<0.04%) yan etkiler arasında anjiyoödem, hipertansiyon veya hipotansiyon kalıcı kusma, yaygın ürtiker, baş ağrısı, yüz ödemi taşikardi veya bradikardi, açık bronkospazm, gırtlak ödemi, kalp yetmezliği laringeal ödem, hafif bronkospazm veya dispne, çarpıntı, abdominal kramplar, koroner arter spazmı, ölümcül kardiyak aritmiler (ventriküler taşikardi) ve bilinç kaybı, pulmoner ödem, nöbetler, bayılma gözlenirken 100.000 hastada birden az oranda ölüm saptanmıştır. Radyokontrast nefropati akut böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir (Parfrey ve ark., 1989). Bununla birlikte, patogenezi tam olarak tanımlanmamıştır. Radyokontrast madde verilmesi sonucunda meydana gelen hasar 4 şekilde açıklanabilir: Birincisi, radyokontrast madde enjeksiyonu, endotel kaynaklı vazokonstriktif ve vazodilatör faktörler (ör. endotelin, nitrik oksit ve adenosin) arasındaki bir dengesizlikten kaynaklandığı düşünülen bir süreç olan renal vazokonstriksiyonu (Weisberg ve ark., 1992; Tumlin ve ark., 2002) uyarır. Şiddetli damar daraltıcı etki indüklenirse hücre

dekolmanları apoptoz ve nekroz ile sonuçlanan iskemik tübüler hasar gelişebilir. Proksimal tübüller bu olaydan çok etkilenirler. İkincisi, doku iskemisini takiben “reperfüzyon hasarı” meydana gelebilir. Bu, doku pH'ında iskeminin neden olduğu azalmaların hızlı bir şekilde düzeltilmesiyle indüklenen oksidatif stres veya "yeniden alkalinizasyon hasarı" gibi bir dizi faktörden kaynaklanabilir (Zager ve ark. 1993). Üçüncüsü, radyokontrast madde Tamm Horsfall glikoproteini ile birlikte distal tübül lümeninde çökerek, kalıplar oluşturabilir (Schwartz ve ark., 1970). Dökülen tübüler hücrelerin bu kalıplara dahil edildiği ölçüde, intra-tübüler obstrüksiyonun kötüleşmesiyle sonuçlanabilir. Dördüncüsü, radyokontrast madde doğrudan tübüler hücrelere zarar verebilir. Bu, potansiyel olarak ya doku ozmolalitesindeki radyokontrast madde kaynaklı yükselmelerinden ya da doğrudan kontrast kaynaklı sitotoksisteden kaynaklanabilir (Hizoh ve Haller, 2002).

Sistatin C düşük molekül ağırlığına sahip bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Vücuttaki tüm çekirdeğe sahip hücreler tarafından sentezlenir. Böbrekte glomerüllerden molekül ağırlığının düşük ve alkali pI'na sahip olması nedeniyle daha serbest süzülür (Acar Ağırağaç, 2014). Vücuttan sadece glomeruler filtrasyon yoluyla atılması, kas kitlesi cinsiyet ve yaş gibi bazı kriterlere göre düzeyinin değişmemesi nedeniyle bazı avantajlara sahip olup, serum kreatinin ve kreatinin klirensi gibi böbrek sağlığı için iyi bir belirteçtir (Randers ve ark., 1998; Arslan ve ark., 2014). Serum sistatin C araştırma ve klinik uygulamada glomerüler filtrasyon hızının basit, doğru ve hızlı bir endojen belirteci olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, Sistatin C'nin serum kreatinin üzerindeki üstünlüğüne ilişkin çelişkili raporlar vardır ve birkaç çalışmada da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak glomerüler filtrasyon hızının ölçümünde Sistatin C'nin serum kreatinin doğruluğunu bir referans GFR standardına göre karşılaştırmak için çeşitli çalışmalardan elde edilen mevcut verilerin meta-analizini gerçekleştiren araştırmacılar, 54 makaleyi incelemişler ve serum sistatin C yi; korelasyon veya ortalama ROC grafiği AUC ile ölçülen bir GFR belirteci olarak serum kreatininden daha iyi bir belirteç olarak bildirmişlerdir (Herget-Rosenthal ve ark., 2004).

Serum sistatin C düzeyi farklı böbrek hastalarında 1.90 mg/L iken, hemodiyalizli hastalarda 7.14 mg/L olarak bildirilmiştir (Randers ve ark., 1998).Yapılan diğer çalışmalarda böbrek fonksiyon testi olarak serum sistatin C düzeylerinin serum

kreatinine göre göre daha üstün veya eşdeğer olduğu bulunmuştur (Zaffanello ve ark., 2007). Özellikle yaşlı bireyler ve orta derceli böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip hastalarda, serum kreatininden daha iyi bir böbrek fonksiyon markırı olduğu saptanmıştır (Fliser ve Ritz, 2001; Herget-Rosenthal ve ark., 2000). Font ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada böbrek hastalıklarının farklı evrelerindeki toplam 52 hastada sistatin C düzeyleri 2.35 mg/L olarak hesaplanmıştır.

Sunulan bu çalışmada en yüksek Sistatin-C değeri 1.65 ng/L olarak thoraks BT sonrası grupta bulunmuştur. En düşük değeri de abdomen BT öncesi grubuna aittir (0.83 ng/L). Tablo 3' de görüldüğü gibi kontrast madde verilmesini takiben, değerlerde yükselmeler oluşmuş, Toraks BT çekim sonrası değeri böbrek hastalığını işaret eden 1.90 ng/ ml'ye yakın olarak bulunmuştur.

Sistatin C, serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve kan üre nitrojen seviyeleri, korunmuş böbrek fonksiyonu olan 140 hastada CT işleminden önce ve 1 gün ve 1 hafta sonra değerlendirildi. CT'den 24 saat sonra sınırsız oral sıvı alımı uygulanarak oral sıvı alımı miktarı ile her bir renal belirteçteki değişiklikler arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Sistatin C, oral sıvı hacminin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmede ve özellikle diyabetik hastalarda CT sonrası potansiyel böbrek hasarını saptamada serum kreatininden daha duyarlı bir belirteçtir. Toyonari ve ark. (2011) Bilgisayarlı tomografi uygulanan kanserli hastalarda düşük ozmolariteli (noniyonik) iyotlu kontrast maddenin uygulanmasından önce ve sonra laboratuvar ölçümleri olarak serum kreatinin ve sistatin C konsantrasyonlarını kullanarak böbrek fonksiyonunu değerlendirilen bir çalışmada ayaktan 400 onkolojik hasta incelendi. Serum kreatinin ve sistatin C konsantrasyonları, kontrast uygulamasından önce ve 72 saat sonra ölçüldü. Serum kreatinin ve sistatin C konsantrasyonları kullanılarak yapılan değerlendirme, kontrastlı BT incelemesi yapılan kanserli hastalarda böbrek fonksiyonunda değişiklikler göstermiştir. Bu çalışmada kullanılan türde ve dozajda düşük ozmolariteli iyotlu kontrast maddenin kullanımına bağlı önemli bir böbrek hasarı gözlenmedi (Melo ve ark., 2015).

Kontrast madde verilisini takiben böbrekte oluşan hasarı açıklayan temel mekanizma için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Madde verilmesini takiben vazokonstrüktör mekanizma devreye girerek renal medüller iskemi oluşması en kabul

gören açıklamadır. Böylece böbreği korumak için nefropatik oluşumda rol oynayan araçlara (kalsiyum kanal blokerleri, dopamin-1 reseptor agonistleri, adenozin reseptör antagonistleri vb gibi) karşı birtakım maddelerle nefropatik döngü kırılmaya çalışılmaktadır (Özden, 2008).

Vücutta oluşan oksidatif ürünler ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında var olan dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) gibi azot türleri oksidatif moleküller arasında incelenirken; endojen veya diyet / eksojen olarak alınan moleküller antioksidan özellikte olabilir. Oksidatif stres organik biyomoleküllerin oksidasyonunu ve akabinde protein, lipid, nükleik asit (DNA) ve karbonhidrat gibi moleküllerin hasarını şekillendirir. Birçok kronik hastalığın patojenitesinde temel faktörlerden en önemlisi olarak oksidatif stres gösterilmektedir (Liakopoulos ve ark., 2017). Vücutta çeşitli kimyasal reaksiyonlar neticesinde oluşan reaktif oksijen ürünlerin varlığı hassas dengelerle ayarlanır ki bu vücudun savunma sisteminin önemli bir parçasıdır. Reaktif oksijen türleri hücrelerin solunum, sinyal mekanizmasında ve bakterileri fagosite edilmesi gibi birçok olayda hayati önem taşır. Serbest radikaller her zaman kötü oluşumlar olarak değerlendirilemez çünkü hücre menfaatine ve koruyucu amaçlarla da sentezlenebilir. Örnek olarak karaciğerin önemli görevlerinden olan detoksifikasyon işlemlerinde serbest radikalleri kullanılır. Ayrıca nötrofiller vücuda giren patojenlerle savaşmak onları yok etmek için serbest radikalleri üretebilir. Vücuttaki hassas oksidan /antioksidan dengenin bozulması reaktif oksijen ürünlerinin istenmeyen etkilerine neden olur. Sapan dengenin düzenlenmesi için eksojen ve endojen (enzimatik) mekanizmalar devreye girer. Reaktif oksijen ürünlerini vücut için zararsız kimyasal yapılara dönüştüren SOD, CAT, GSH-Px gibi enzimler endojen mekanizmada içinde incelenir (Özden, 2008).

Bu tezde de incelenen İyonize edici radyasyonun canlı organizmalardaki maddelerle etkileşimi direkt ve indirekt yollardan oluşur ki indirekt etki suyun hidrolize olmasıyla şekillenir. Neticede O_2 , OH , OH_2 ve H_2O_2 'yi içeren reaktif oksijen radikalleri açığa çıkar (Halliwell ve Gutteridge, 1999). SOR, oksijen molekülleriyle etkileşerek biyolojik olarak derece aktif hidrojen ve peroksit radikallerini oluşturur. Genel olarak daha önce açıklandığı gibi çeşitli şekillerde radyasyon alan dokularda oksidan/antioksidan denge bozularak, hücredeki protein, DNA, lipid gibi biyomoleküller

oksidasyona uğrarlar (Cooke ve ark., 2003). Ancak DNA'nın oksidasyonu neticesinde DNA 'nın çift sarmal şeklinin bozulması veya nükleik asitlerde baz değişimleri oluşabilir. Onarılmamış veya hatalı onarılmış DNA çift kırığı, delesyon, subsitusyonlar ile kromozomal mutasyonlar ve sitotoksiste gelişebilir (Barker, 2005). İyonize edici radyasyonun biyolojik sistemlerdeki etkileri üzerinde birçok in-vivo ve in-vitro çalışmalar vardır. Sinha ve ark. (2011) gama radyasyon uyguladıkları Swiss albino farelerinde nükleer translokasyonlar ve lipid peroksidasyona dolayısıyla antioksidanlarda azalma saptarlarken, in vitro ortamda radyasyona uğratılan hücre kültürlerinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun kalıcı oksidatif strese neden olduğu netice de genomik istikrarsızlık olabileceği Yoshida ve ark. (2012) tarafından bildirilmişlerdir. antioksidan olarak tanımlanan maddelerin miktarı yangı, enfeksiyon, travma gibi durumlarda artar. Literatürde, düşük iyoğunlukta ultraviyole radyasyon verilmesinin seruloplazminin ferroksidaz aktivitesinde azalmaya neden olmuştur (Winyard, 1989). Periferik kandaki nötrofillerde saptanan bu aktivitenin, artan oksijen radikalleri nedeniyle şekillendiği iddia edilmiştir Antioksidanlara ultraviyole radyasyonun etkisi ile O_2 , OH , OH_2 ve H_2O_2 , $-OH$ gibi reaktif oksijen metabolitleri oluşur. BT uygulaması iyonize edici radyasyon kullanılarak görüntüleme yapılan yaygın kullanılan bir radyolojik yöntem olduğundan, bilinen yan etkileri yanında, kontrast madde verilmeden de yapılan BT incelemesinin, antioksidan parametreleri azalttığını bulunmuştur (Yıldız ve ark., 2012).

Özellikle tanı amaçlı kullanılan çeşitli görüntüleme yöntemleri ve teknolojinin ilerlemesi ile İnsan dokuları ile giderek daha da artan bir şekilde radyasyona maruz kalmaktadır. Bu açıdan radyasyon alan kişilerde neden olması muhtemel hasarların ortaya çıkarılması gerekmektedir. Radyasyon uygulamasından sonra başta apoptoz olmak üzere hücre ölümünün ve oksijen serbest radikallerinin meydana geldiği bilinmektedir. Gerçekten de iyonlaştırıcı radyasyona uygulamaları canlılarda reaktif oksijen radikalleri üretir ki bu maddeler DNA hasarına, çeşitli intrasellüler sinyal yollarında olumsuz etkilere, hücre proliferasyonunun inhibe edilmesine ve sonunda apoptoz nekroz ve mitotik hasarlar nedeniyle hücrenin yaşam ve ölüm dengesinin bozulmasına neden olur. Oluşan bozukluk ve hasarının muhtemel mekanizması bilinmemekle birlikte, bunun sitokin aktivitesi ve oksidatif stres ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Luchetti ve ark., 2006, Gorman ve ark., 1996).

Serbest radikaller ve antioksidan ajanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanan oksidatif stres, kontrast kaynaklı nefropatide önemli rol oynayan risk faktörlerinden biridir (Kinnison ve ark., 1989; Beynon ve ark., 1994) kontrast kaynaklı nefropati gelişen iskemik hastalarda glutatyonda azalma olduğunu bildirmişlerdir (Sumimura ve ark., 2003). Aynı araştırmacılar, iyonik iyotlu radyografik kontrast maddenin yüksek konsantrasyonlarının süperoksit radikal üretimini inhibe ettiğini ve iyonik ortamın iyonik olmayan iyotlu radyografik kontrast maddelerden daha güçlü olduğunu göstermişlerdir. İyotlu radyografik kontrast ortamının orta konsantrasyonlarının hidroksil radikali üretimini azalttığını bildirmişlerdir. Her iki iyotlu radyografik kontrast maddeleri bu açıdan eşit derecede potansiyele sahipti. Toplam antioksidan durum analiz edildiğinde İyonik olmayan iyotlu radyografik kontrast maddelerin düşük konsantrasyonları, iyonik muadillerinden daha yüksek antioksidan kapasite göstermiştir (Christiansen, 2005). Mevcut çalışma sonuçları, iyotlu radyografik kontrast ortamının zayıf antioksidan özellikler sergilediğini öne sürdü, ancak bu bulgu, antioksidan etkinliklerinin in vivo olarak önemli olabileceği konusunda umut veriyor. İyotlu radyografik kontrast maddenin serbest radikal ve oksidatif stres düzeylerini artırdığını ve bunun da nihayetinde hücre hasarına aracılık edebileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır (Oowaki ve ark., 1994; Almen, 1994). Bu çalışmalar, iyotlu radyografik kontrast maddenin, sıçanların süperoksiti nasıl artırdığına ve hücre ölüm hızına ilişkin raporları da içermektedir. Bununla birlikte, iyotlu radyografik kontrast ortamının süperoksit dismutazın aktivitesi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (Simons ve ark., 2011). İyotlu radyografik kontrast maddenin sıçanlarda reaktif oksijen türlerinin üretimini ve böbrek hasarını artırabileceğini bildirilmiştir. İyotlu radyografik kontrast madde ayrıca insan proksimal renal tübüler epitel hücrelerinde sitotoksiteyi arttırmıştır (Morcos ve Thomsen, 2001; Lasser ve ark., 1987). Diğer yazarlar, iyotlu radyografik kontrast maddelerin hemodiyaliz hastalarında şiddetli ve uzun süreli oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, iyotlu radyografik kontrast madde, hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres belirteçleri olan ileri oksidasyon protein ürünlerini (AOPP), katalaz, 8-hidroksideoksiguanozin ve malondialdehiti arttırmıştır (Lasser ve ark., 1994).

Sunulan bu çalışmada Tablo 3'te gösterildiği gibi TAC düzeyi kontrol ve Abdomen-Toraks BT çekim öncesinde, kontrast madde uygulamasından sonraki değerlerden daha yüksek olarak bulunmuştur. Zira uygulanan radyasyon ve işlemin total

antioksidan kapasite üzerine olumsuz etkisi neticesinde değerler azalmıştır. Abdomen BT öncesi 1.62 mmol Trolox Equiv/L olan TAC düzeyi 0.89 mmol Trolox Equiv/L'e, Toraks BT öncesi 1.16 mmol Trolox Equiv/L olan TAC değer 0.94 mmol Trolox Equiv/L'a inmiştir. Araştırmacıların bildirdiği gibi kontrast madde verilmesinin yani BT uygulamasının antioksidan parametreleri azalttığını sunulan bu çalışmada da bulunmuştur.

Yine bu çalışmanın TOS değerleri literatür bilgi ve Tablo 3 incelendiği zaman değişimler göstermiştir. TAC değerlerinin aksine TOS düzeylerinin arttığı, deneme grubunda oksidan maddelerin arttığı bulunmuştur. Gerçekten de Abdomen ve Toraks BT de 5.15 ve 5.24 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L) olan düzeyler sırasıyla 7.44-7.08 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L)'e düşmüştür. Bu da yine BT uygulaması sonucunda, uygulamanın 24 saat sonrasında zararlı etkisinin olduğu gösterilmiştir.

İnflamasyon yani yangı süreci canlıları enfeksiyonlara karşı korumada, doku-onarım işleminde, strese uyum sağlamada ve homeostatik durumun düzenlenmesinde koruyucu olan fizyolojik bir mekanizmadır. Ancak bu işlemin kalıcı olarak aktive edilmesine hangi olayların neden olduğunu anlamak önemlidir. Yangı kısa süreçte faydalı olan bir dizi olaylarla faydalı iken kalıcı hale gelmesi başka yan etkilere sebep olur (Medzhitov, 2008). Kontrollü bir yangısal cevap konakçıya zarar verici sitimulusların bertaraf edilmesi ve dokunun iyileşme işlemlerinin başlatılmasıyla fayda sağlar; ancak süregelen ve kurlsız olması durumunda zararlı olabilir. Kalıcı inflamasyonun aging ve yaşam tarzına bağlı olarak çeşitli kronik hastalıklarda yaygın bir fenomendir (Kooman ve ark., 2017). Kalıcı inflamasyonun, birçok hastalıkta (kronik böbrek hastalıkları, ateroskleroz, osteoporoz, diyabet, kanser ve depresyon) çok sayıda komplikasyona destek verdiği düşünülmektedir (Cobo ve ark., 2018).

İnflamasyonun etkin olarak değerlendirmesinde de CRP, IL-6 ve TNF-alfa, IL-18 gibi pro-inflamatuar belirteçler kullanılmaktadır (Avcı Çicek, 2013). İnflamatuar cevaplar TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerce düzenlenir. Bu sitokinler lipid ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen akut faz proteinlerinin üretimini ayarlar (Mendall ve ark., 1997). Proinflamatuvar sitokinler vasküler adezyonu düzenler. TNF- α spesifik olarak endotelial hücreler tarafından solubl hücre adezyon molekülünün üretimini sitimule eder (Bevilacqua, 1993). Proinflamatuvar sitokin düzeylerinin artması kronik

inflamasyonda önemli bir göreve sahiptir. Kronik böbrek hastalarının serumlarında IL-6 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinler yüksek olarak tespit edilmiştir. (Zoccali ve ark., 2006; Wong ve ark., 2007). İnflamatuvar sitokinler IL-18 düzeyinin yüksek olması, muhtemelen kardiyovasküler mekanizmalar nedeniyle kronik renal problemlere sahip olan kişilerin hastanede kalış oranlarının daha yüksek olacağını göstermiştir (Chiang ve ark., 2004). Eksperimetal ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, IL-18'in aterosklerotik plak gelişimi ve kırılabilirliği ile yakından ilişkili olduğuna işaret etmiştir (Mallat ve ark., 2001). Ayrıca, sağlıklı farelerde günlük IL-18 uygulamasının miyokard hipofonksiyonuna neden olabileceği rapor edilmiştir (Woldbaek ve ark., 2005). Bu nedenle, IL-18'in koroner ateroskleroza ağırlaştırarak veya miyokard fonksiyon bozulmasının indüklemek için direkt olarak kardiyomiyositlere etki edip sol ventriku disfonksiyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir (Gerdes ve ark., 2002). Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda artmış IL-18 seviyeleri, kardiyovasküler ölüm için güçlü ve bağımsız bir parametre olduğu kabul edilmiştir (Blankenberg ve ark., 2002). Ayrıca daha yüksek IL-18 düzeyinin mortalite ile ilişkisi belirsizdir (Liu ve ark., 2014). Yangısal ve kronik olayların geliştiği böbrek yetmezliklerinde IL-6 seviyesinin arttığı ve kardiyovasküler riskle ilişkisi bulunmuştur (Liu ve ark., 2006). Bununla birlikte ortamda yangı nedenleri ve toksinlerin uzaklaştırılması neticesinde inflamasyonun azaldığına ait veriler de mevcuttur (Yuen ve ark., 2005). Kronik böbrek hastalığına sahip bireylerde serumda pro-inflamatuvar sitokinlerin artması mortalitedeki yükseklik ile ilişkilidir (Kimmel ve ark., 1998). Hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres birlikte artmaktadır. Yani farklı nedenlerde oluşan yangılarda organizmada oksidan madde oluşumunda da artış gözlenmiştir. Nitekim kronik renal yetmezlik durumlarında oksidatif stres ve inflamasyon markırları sağlıklı insanlara göre artmıştır (Oberg ve ark., 2004). Artan inflamasyon göstergelerinin (özellikle hs-CRP ve IL-6) kardiyovasküler mortalite ve morbidite için güçlü bir prediktör olduğu da bilinmektedir (Stenvinkel, 2001).

Viral hastalıklarda da pro-enflamatuvar bir mediatörlerden olan IL-6 IL-10 ve CRP infeksiyon ve doku hasarına karşı konak cevabında önemli role sahiptir. Güncel pandemik COVID-19 hastalığında klinik tablonun ağırlığı ile sitokin düzeylerindeki artış ilişkili bulunmuştur IL-6 düzeylerinin bakteriyel sepsis ve sitokin fırtınası

tablolarında daha yüksek düzeylere çıktığına ve aynı zamanda mortalite artışıyla ilişkin literatür bilgileri de mevcuttur.

Serum IL-6, bir uyarıdan (enfeksiyon, travma veya başka herhangi bir enflamasyon) sonra birkaç dakika içinde yükselir ve yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir (Jawa ve ark., 2011). IL-6 seviyesi, inflamasyonun boyutu, organ disfonksiyonunun şiddeti ve sepsis ve ölüm ile ilişkilidir. Birkaç çalışma, sepsiste IL-6'daki hızlı düşüşün daha iyi bir sağkalım oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Jekarl ve ark., 2015). Hızlı indüksiyonu ve çok kısa yarı ömrü nedeniyle (Jawa ve ark 2011) IL-6, inflamasyonun boyutunu ve tedavi başarısını göstermek için prokalsitonin ve CRP'den daha iyi görünmektedir (Weidhase ve ark., 2019)

Birçok sitokin organizmada oluşan doku hasarı, enfeksiyonlara yanıtın koordinasyonunda ve patojene maruz kalma olaylarında görev alırlar. Bu araçlar otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalar aracılığıyla işlevlerini yaparlar. Sitokin ailesinden olan interlökin-6 ve bazı diğer üyeleri lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemede önemli rol oynarlar. Interlökin-6, birçok hücre tipini hedef alan ve geniş bir dizi cevabı indükleyen sitokinlerdendir. Bu tepkiler genellikle, basitçe, pro- veya antiinflamatuvar olarak sınıflandırılır. IL-6'nın anahtar görevi akut faz yanıtına aracı olmasıdır. Tilg ve ark., 1997; Kopf ve ark., 1994) inflamatuvar bir uyarı yeterince şiddetli olduğunda çok sayıda sistemik değişiklik oluşturmak için akut faz yanıt oluşur. Burada amaç normal homeostatik mekanizmaları yeniden oluşturmaktır. Spesifik olarak incelendiğinde herhangi bir doku hasarında, lökositlerin, endotel hücrelerinin ve fibroblastların aktivasyonunu tetikleyen içeren lokal bir reaksiyonları başlatır. Bu aktivasyonların sonucunda ateş, lökositoz ve akut faz maddelerin salınımı ile karakterize sistemik bir yanıtı indükleyen sitokinlerin salınımı şekillenir (Heinrich ve ark., 1990). Cerrahi hastalarda yaranın büyüklüğü ile orantılı olarak serum IL-6 konsantrasyonları artarken (Kashiwabara ve ark 2007) benzer şekilde sepsiste IL-6 konsantrasyonları da yükselmiştir. Enfeksiyöz, travmatik ve inflamatuvar durumlarda yine hastalığın şiddeti ile orantılı olarak hemen hemen her durumda yüksek IL-6 konsantrasyonları ölçülmüştür (Damas ve ark., 1992). IL-6 düzeylerindeki geçici değişiklikler, hücre tepkilerinin düzenlenmesinin göstergeleri olabilir.

Sunulan bu tez çalışmasında Tablo 3'te de görüldüğü gibi radyokontrast madde verilen kişilerde IL-6 düzeyleri omnipaque verilmesinden 24 saat sonra gerek kontrol ve gerekse kontrast madde verilmeyen gruplara göre önemle artmıştır ($p<0.01$). İstatistiksel önem göstererek abdomen BT çekilen grupta 2.17 ng/L'den 3.40 ng/L'ye aynı şekilde Toraks BT çekilen grupta 0.66 ng/L'den 1.29 ng/L'ye yükselmiştir ($p<0.01$).

İskemi/reperfüzyon gibi böbrek yaralanmalarında GSH deplesyonu rapor edilmiştir. Sinha ve ark. (2011), arsenik kaynaklı nefropatinin önemli bir aracısının serbest oksijen radikalleri olduğunu bildirmiştir. Başka bir kontrast madde verilmesiyle oluşan nefrotoksisite çalışmasında nefrotoksisite gruplarında azalmış SOD düzeyleri saptanırken (Ozgun ve ark., 2012), sisplatin ile indüklenen nefrotoksisitede, sisplatin verilen gruplarda MDA düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir (Sahu ve ark., 2014). Bu çalışmalara göre, oksidatif stres hasarının kontrast madde verilerek yapılan çalışmalarda da nefrotoksisite gözlenmiştir (Cox ve Tsikouris, 2004). Oksidatif stres olarak nefrotoksisitenin patogenezinde rol oynayan bir diğer faktör de inflamatuvar süreçtir. Bu süreçte inflamasyon nedeniyle salınan makrofajlar, oksidan salınımına ek olarak proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de artırır. İnflamatuvar yanıt gelişen tüm olgularda başta TNF- α ve IL-1 β olmak üzere proinflamatuvar sitokinler salınır (Albayrak ve ark., 2013). Oksidatif stres sırasında da TNF- α artışı gözlenmekle birlikte, ROS'taki artış da TNF- α 'nın artması için bir habercidir (Zhou ve ark., 2003). Sisplatin uygulanan nefrotoksik sıçanlarda yapılan bir çalışmada TNF- α düzeylerinde artış gözlenmiştir. Benzer şekilde, gliserol ile indüklenen bir nefrotoksisite çalışmasında, sıçanlarda TNF- α konsantrasyonu önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (Gu ve ark., 2014). Zhang ve ark. (2007), IL-1 β ve TNF- α 'daki artış ve azalmaların böbrek hasarına bağlı gruplar arasında paralel olduğunu bildirmiştir.

Sunulan bu çalışmada Tablo 3'te de görüldüğü gibi radyokontrast madde verilen kişilerde TNF- α düzeyleri kontrast madde verilmesinden 24 saat sonra, kontrol ve kontrast madde verilmeyenlere göre artmıştır ($p<0.01$). İstatistiksel önem göstererek abdomen BT çekilen grupta 1.07 ng/L'den 1.78 ng/L'ye aynı şekilde Toraks BT çekilen grupta 1.07 ng/L'den 1.90 ng/L'ye yükselmiştir ($p<0.01$).

İskemi sırasında salınan proinflamatuvar sitokinler beyne zarar verdiğinden, çalışmada inme 'Stroke' hastalarında serum interleukin-18 (IL-18) düzeylerinin

değerlendirilmesi ve bunların epidemiyolojik ve klinik verilerle ilişkisinin araştırılması amaçlanan bir çalışmada inme hastalarında daha yüksek serum IL-18 seviyeleri saptandı. Sonuçlar, IL-18'in felç kaynaklı iltihaplanmaya dahil olduğunu ve ilk serum IL-18 seviyelerinin felç sonucunun tahmini olabileceğini düşündürmektedir. IL-18'in etkileri, otoimmün, nörovasküler, kardiyovasküler hastalıklar böbrek hasarı, inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. IL-18'in radyasyon hasarındaki artışı da birçok grup tarafından rapor edilmiştir (Zaremba ve Losy, 2003).

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-18, insanlarda IL-18 geni tarafından kodlanır. Öncelikle insanlarda makrofaj hücreleri ve mononükleer hücreler tarafından salgılanan beyin için ilk basamak bağışıklık savunması olması muhtemeldir (Yong ve ark. 2019, Zaremba ve Losy, 2003). Başlangıçta aktif olmayan öncü pro-IL-18 olarak ifade edilir ve daha sonra esas olarak sistein proteaz kaspaz-1 tarafından proteolitik bölünme ile aktif bir forma dönüştürülür, IL-18 seviyesinin metabolik sendromun yanı sıra tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Murphy ve ark 2016). Ek olarak, artan IL-18 seviyesinin iskemik inme ataklarında çok önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır bazı araştırmacılar, artan IL-18 seviyesi tarafından indüklenen bir proinflamatuvar profilin, protrombotik ve pro-aterosklerotik bir ortam yarattığı ve nihayetinde yaşlı insanlarda felce katkıda bulunabilecek hipotezini öne sürmüşlerdir (Stott ve ark., 2009). IL-18, nötrofiller, makrofajlar ve T ve NK hücreleri makrofaj hücreleri, kan mononükleer hücreleri ve nöronlar tarafından sentezlenir. Bir pleiotropik proinflamatuvar sitokin olarak edinilmiş ve doğuştan gelen bağışıklıktaki rolüne ek olarak, IL-18'in artan karotis intima media kalınlığı ve aterosklerotik plakların yayılması ve kararsızlığı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Yuen ve ark., 2007). IL-18 ayrıca TNF-alfa ekspresyonunu ve IL-10 sentezini indükleyebilir, sitokinler inflamatuvar süreci inhibe edebilir, ateroskleroz plaklarının kararsızlığı ve inme için ana risk faktörü olan tromboz oluşumu. Ayrıca, artan IL-18 seviyesi, diğer inflamatuvar ve hemostatik belirteçlerin (IL-6, C-reaktif protein) ekspresiyon artışıyla da ilişkilidir (Yuen ve ark., 2007)

Son çalışmalar radyasyona maruz kalmanın lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtlara neden olduğunu ve hücre ve doku hasarını indüklediğini ileri sürülmüştür (Xianghong ve ark., 2020). IL-18'in radyasyona bağlı yaralanmalarda önemli bir rol

oynadığı bildirilmiştir. Burada, IL-18'in doğal bir antagonisti olan IL-18 bağlayıcı proteinin (IL-18 BP), 0.5-10 Gy TBI'den sonra 1. günde fare serumunda önemli ölçüde arttığı (1,7-63 kat) gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu yüksek IL-18BP seviyesi, ışınlanmış farelerde aktif IL-18'i etkisizleştirmek için yeterli olmayıp, bu farelerin serumunda radyasyon dozuna bağlı serbest IL-18 artışına neden olup, ışınlanmış hücrelerde ve dokularda patolojik değişikliklere yol açmış ve sonunda hayvan ölümüne neden olmuştur. Elde edilen veriler, IL-18'in radyasyona bağlı hücre ve doku hasarı ve işlev bozukluğunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir; ve ilk kez, IL-18BP'nin IL-18 aktivasyonuna karşı koyduğunu ve bu nedenle radyasyona bağlı çoklu organ yaralanmalarını hafifletebileceğini/tedavi edebileceğini ve ölümcül dozlarda radyasyona maruz kaldıktan sonra 24 saat ve sonrasında daha geniş bir terapötik pencere ile hayvan sağkalımını artırabileceğini göstermiştir, IL-18'in etkileri, klinik ve hayvan çalışmalarında otoimmün hastalıkla, kardiyovasküler hastalıklar, nörovasküler EC hasar, infrarenal aort oklüzyonunun aracılık ettiği böbrek hasarı, hemofagositik lifohistiyositoz ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. IL-18BP ve anti-IL-18 antikoru, IL-18'i nötralize etmek ve bu hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır (Chiang ve ark., 2004; Blankenberg ve ark. 2002; Gerdes ve ark., 2002).

Sunulan bu tez çalışmasında Tablo 3'te görüldüğü gibi radyokontrast madde verilen kişilerde IL-18 düzeyleri omnipaque verilmesinden 24 saat sonra gerek kontrol ve gerekse kontrast madde verilmemiş gruplara göre önemle artmıştır ($p<0.01$). İstatistiksel önem göstererek abdomen BT çekilen grupta 0.63 ng/L'den 1.46 ng/L'ye, aynı şekilde Toraks BT çekilen grupta 2.24 ng/L'den 3.20 ng/L'ye yükselmiştir ($p<0.01$).

Radyasyon aracılı çoklu organ hasarının mekanizmaları iyi anlaşılmamıştır ve akut radyasyon yaralanmalarını tedavi etmek için FDA onaylı birkaç tıbbi önlem vardır. Radyasyon, "tehlike sinyallerine" ve antijen salınımına yol açan hücresel DNA hasarına neden olur. Bu hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMP'ler) endojendir. Moleküller hasarlı hücrelerden salınır ve immün hücre aktivasyonu, inflamasyon ve ölümle sonuçlanabilen önemli proinflamatuvar nedensel faktörlerdir (Venereau ve ark., 2015, Savage ve ark., 2012). Ek olarak, radyasyona bağlı proinflamatuvar sitokinlerin yoğun

salınımı hücre apoptozu, yaşlanma, piroptoz veya nekrozu indükler (Li ve ark., 2018). IL-1 aile üyeleri IL-1 β , IL-18 ve IL-33, inflamatuvar ve immün yanıtlarda kilit rol oynar ve hastalıkların patogeneğinde önemli etkiye sahip oldukları tanımlanmıştır. Yakın zamanda IL-1 β , IL-18, ve IL-33, fare timusu, dalak ve kemik iliğinde (BM) toplam vücut ışınlamasından (TBI) sonra yukarı regüle edilmiştir. Bu sitokinlerden IL-18 fare, mini domuz ve insan olmayan primatta (radyasyon dozuna bağlı bir şekilde NHP serumu ve/veya idrarı) önemli ve kalıcı bir artış ile karakterize edilmiş ve en yüksek IL-18 seviyeleri TBI'dan sonra 3. günde gözlenmiş, bu da IL-18'i düşündürür. Radyasyona bağlı yaralanmalarda önemli roller oynar (Lukens ve ark., 2012, Ha ve ark., 2014).

Zaremba ve Losy (2003) çalışmalarının sonucu olarak, IL-18'in radyasyona bağlı hücre ve doku hasarında ve IL-18/IFN- γ ve/veya ROS enflamatuvar yolu yoluyla işlev bozukluğunda önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir. IL-18BP, IL-18 aktivasyonuna karşı koyar ve bu nedenle radyasyona bağlı çoklu organ yaralanmalarını azaltabilir/tedavi edebilir ve ölümcül radyasyon maruziyeti dozlarının 24 saat ve ötesinde daha geniş bir terapötik pencere ile sağkalımı artırabilir. Farelerde deneysel radyasyon hasarı için IL-18BP'nin optimal terapötik dozu ve IL-18BP'nin radyasyona bağlı fare gastrointestinal ve kalp yaralanmaları üzerindeki etkileri önemle araştırılmalıdır (Zaremba ve Losy, 2003).

Türkmen ve ark. (2012) radyokontrast kaynaklı nefropati teşhisinde IL-18 (bir proinflamatuvar sitokin), böbrek hasarı molekül-1 ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin düzeylerinin erken saptanmasının önemli olduğunu bildirmiştir. Son çalışmalar ile IL-18'in iskemiye bağlı renal tübüler hasarı ortaya çıkardığı düşünülmektedir (Coca ve ark 2008). Bazı raporlar, akut böbrek hasarı olan hastalarda IL-18 düzeylerinin 4-6 saat içinde yükselmeye başladığını ve 12 saatte pik yaptığını göstermiştir (Parikh ve ark., 2004). Akut böbrek hasarı olan hastalarda IL-18 seviyeleri 4-6 saat içinde yükselmeye başlamış ve 2 saatte zirveye ulaşmıştır (Goldenberg ve Matetzky, 2005). İdrarda proinflamatuvar sitokin IL-18 seviyeleri arttıkça, iskemi, reperfüzyon hasarı, allogreft reddi, sisplatin toksisitesi ve endotoksemi gibi tübüler inflamasyon meydana gelir (Leslie ve Meldrum, 2008). Parikh ve ark. (2004), akut tübüler nekrozu ve gecikmiş greft reaksiyonu olan 72 hastanın diğer böbrek hastalıklarından (idrar yolu enfeksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom veya prerenal azotemi) önemli ölçüde daha

yüksek IL-18 düzeylerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Kontrast madde öncesi spot idrar IL-18 seviyelerine kıyasla kontrast sonrası 6. ve 24. saatlerde spot idrar IL-18 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiş ve 6. ve 24. saat seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak, radyokontrast uygulamasını takiben altıncı saatteki spot idrar IL-18 seviyeleri, böbrek hasarını erkenden tanımlamak için bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (Türkmen ve ark., 2012).

Son dönem böbrek hastalarında CRP, IL-6 ve IL-18 gibi proinflatuar sitokinlerin dolaşımdaki seviyeleri yüksek olarak tespit edilmiştir. Proinflatuvar sitokinlerin artması kronik inflamasyonda çok önemli bir rol oynar. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler olaylar ve kötü sonuçlar ile ilişkilidir (Chiang ve ark., 2004; Tripepi ve ark., 2005; Zoccali ve ark., 2006; Wong ve ark., 2007). İnflatuar sitokinler arasında, yüksek IL-18 düzeyinin, muhtemelen kardiyovasküler mekanizmalar nedeniyle diyaliz hastalarında ilerideki dönemlerde hastanede kalma oranının daha yüksek olacağı gösterilmiştir (Chiang ve ark., 2004; Yano ve ark., 2005). Deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, IL-18'in aterosklerotik plak progresyonu ve kırılganlığı ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Mallat ve ark., 2001). Ayrıca, günlük IL-18 uygulamasının sağlıklı farelerde miyokard fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği bildirilmiştir (Woldbaek ve ark., 2005). Bu nedenle, muhtemelen IL-18'in koroner ateroskleroza ağırlaştırarak veya miyokard disfonksiyonunu indüklemek için doğrudan kardiyomiyositlere etki ederek sol ventrikular disfonksiyonuna yol açtığı ileri sürülmektedir (Gerdes ve ark., 2002; Woldbaek ve ark., 2005). Dolaşımdaki artmış IL-18 seviyeleri, koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda kardiyovasküler ölüm için güçlü ve bağımsız bir öngörü olduğunu kanıtlamıştır (Blankenberg ve ark., 2002). Bununla birlikte, daha yüksek bir IL-18 düzeyinin mortalite ile ilişkili olup olmadığı ve IL-18'in diyaliz hastalarında erken risk sınıflandırması için yararlı olup olmadığı hala belirsizdir (Liu ve ark., 2014)

Tüm bu spesifik ve incelenen parametrelere ait bilgilerin ışığı altında yapılan çalışmanın değerlendirilmesi yapıldığında ortaya bazı önemli sonuçlar çıkmaktadır. Öncelikle iki kontrol grubu kullanılması hedeflenmiştir. Birinci kontrol grubu sağlıklı ve BT çekimine gereksinim duymayan kişilerden oluşturulmuş ve her gruba bağımsızca

karşılaştırılmıştır. Diğeri ise hasta ve BT çekimi istenen, klinisyenlerce teşhis için BT çekimi önerilmiş bireylerden meydana getirilmişti. Bireylerden çekim öncesi kan alınmış ve incelenmiştir. Hemen çekim sonrası kan alınmayıp ertesi gün tekrar kan alımı için kliniğe davet edilmiş ve bir gün önceki uygulanan radyokontrast maddenin muhtemel yan etkileri araştırılmıştır. Parametreleri Tablo 3'te sunulduğu haliyle karşılaştırılması yapıldığında OSI dahil hepsinde istatistiksel önemde değişimler saptanmıştır. BT çekimi yapılan kişilerin takip edilmesi sonucunda 40 bireyde ölüm meydana gelmediği, deride alerjik reaksiyonların olmadığı öğrenilmiş ve takiben bugüne kadar ciddi komplikasyonlarla araştırmacılara başvuru olmamıştır.

Cistatin C düzeylerindeki artış, uygulanan kontrast maddenin böbrek üzerine olumsuz etki yapabileceği ve böbrek hastalığı geçiren ve halihazırda hasta olanlarda dikkat edilmesini, uygulamanın serum kreatinin veya sistatin C düzeyleri normale döndükten sonra yapılmasının yerinde olacağını vurgulamaktadır. İnflamasyon belirteçlerinin yükselmesi uygulamayı takiben organizmanın az da olsa savunma haline geçip sitokinlerin sentezini artırarak reaksiyon gösterdiğini işaret etmektedir. Oksidatif stres parametrelerinin analizinde yukarıda belirtilen şekilde oksidan maddelerin artışı ve antioksidan maddelerin azaltılması, sentezinin engellenmesi ile oksidatif stresin olduğu gözlenmiştir. Bu negatif durum gerek böbrekte ve gerekse beyin gibi hassas farklı dokularda başka problemlere ortamı hazırlar görülmektedir. Zaten kontrast madde tarafından indüklenen nefropati bu tür çalışmalarda karşılaşılan en önemli patolojidir.

Sonuç olarak bu araştırma planı ile kontrast madde verilen bireylerde çok şiddetli de olmasa yangısal ve oksidatif stresi doğuracak değişimler saptanmıştır. Bu değişimler farklı araştırmacıların çalışmalarında da vardır ancak incelenen parametrelerin hepsinin birlikte incelendiği ve sistatin C ile bunların pekiştirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bilimsel olarak önemli sonuçları ile klinisyenlere yan etkileri konusunda önemli uyarılar yapan bu araştırma farklı risk faktörlerinin farkında olunması ve kontrast maddelerinin kullanımından önce kişinin nefrit veya başka kronik hastalık varlıklarının taranması, advers reaksiyonların erken tanınmasına ve hızlı tedavi edilmesine olanak tanır.

KAYNAKLAR

- Acar Ağırağaç Ü. Preeklampsi Hastalarında Böbrek Fonksiyonlarının Sistatin C ile İlişkisinin Araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi; 2014.
- Albayrak A, Halici Z, Polat B, Karakus E, Cadirci E, Bayir Y, et al. Protective effects of lithium: a new look at an old drug with potential antioxidative and antiinflammatory effects in an animal model of sepsis. *Int Immunopharmacol*. 2013; 16: 35–40.
- Almen T. The etiology of contrast medium reactions. *Invest Radiol*. 1994;29(1):37–45.
- Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatin M, Russo D, Michael A, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of its pathogenesis and risk factors. *The SciWorld J*. 2014; 2014: 16.
- Andreucci M. Side Effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int*. 2014; 741018.
- Apel K, Hirt H, Reactive oxygen species: Metabolism, oxidative stres, and signal transduction. *Annu Rev Plant Biol*. 2004;55: 373-399.
- Arifin B, Ibrahim S, Struktur, bioaktivitas dan antioksidan flavonoid. *Jurnal Zarah*. 2018; 6(1), 21-29.
- Arslan ÖA, Öztürk G, Arslan B, Tükek T. The effect of cystatin-C and pro-BNP in determining mortality in elderly patients with sepsis. *Gaziantep Med J*. 2014; 20(1):47-51.
- Avcı Çiçek E. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında İnflamatuvar Durumun Biyokimyasal Değerlendirmesi [Uzmanlık Tezi]. Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2013
- Azzi, Angelo, Kelvin JA, Davies, Frank, Kelly, et al. Free radical biology–terminology and critical thinking. *FEBS Lett*. 2004; 558(1-3): 3-6.
- Bae, Kyongtae T, Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology*. 2010; 256.1: 32-61.
- Barker S, Weinfeld M, Zheng J, Li L, Murray D, Identification of mammalian proteins cross-linked to DNA by ionizing radiation. *J. Biol. Chem*. 2005; 280: 3326–38.
- Barrett BJ, Carlisle EJ, Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high-and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993; 188(1): 171-178.
- Barrett BJ, Patrick S, Parfrey, O'Dea F, Kent G, Stone E, et al. A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization. *N Engl J Med*. 1992; 326(7), 431-436.
- Berner J, Poletti PA, Becker CD, Nendaz M, Adverse reactions to iodinated contrast media: how to prevent them? *Rev Med Suisse*. 2009; 5(221): 2016-8.
- Bettmann MA, Contrast medium-induced nephropathy: critical review of the existing clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20-1, 12-17.
- Bettmann MA, Ionic versus nonionic contrast agents for intravenous use: Are all the answers in? *Radiology*. 1990; 175(3): 616-618.

Bettmann MA, Morris TW, Recent advances in contrast agents. *Radiol Clin North Am*. 1986; 24(3): 347-357.

Bevilacqua MP, Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol*. 1993; 11: 767-804

Beynon HL, Walport MJ, Dawson P, Vascular endothelial injury by intravascular contrast agents. *Invest Radiol*. 1994;29(2):195–197.

Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*. 2002; 106: 24-30.

Brismar, J, Jacobsson BF, Jorulf H, Miscellaneous adverse effects of low-versus high-osmolality contrast media: a study revised. *Radiology*. 1991; 179(1), 19-22.

Bruce L, McClennan, Ionic and nonionic iodinated contrast media: Evolution and strategies for use. *AJR*. 1990; 155:225-233.

Bush WH, Swanson DP, Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR*. 1991; 157(6), 1153-1161.

Caschera L, Lazzara A, Piergallini L, Ricci D, Tuscano B, Vanzulli A, et al. Contrast agents in diagnostic imaging: Present and future. *Pharmacol Res*. 2016; 110: 65-75.

Chiang CK, Hsu SP, Pai MF, Peng YS, Ho TI, Liu SH, et al. Interleukin18 is a strong predictor of hospitalization in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2810-15

Chopra P, Smith H, Use of radiopaque contrast agents for the interventional pain physician. *Pain Physician*. 2004; 7(4): 459-463.

Christiansen C, X-ray contrast media: an overview. *Toxicology*. 2005;209(2):185-187.

Clermont G, Lecour S, Lahet JJ, Siohan P, Vergly C, Chevet D et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res*. 2000;47:618-623.

Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;(33):35-40.

Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systemic review. *Kidney Int*. 2008;73:1008-16.

Cochran S. T, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR*. 2000.

Cockcroft DW, Gault H, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16.1: 31-41.

Cohan RH, Ellis JH, Garner WL, Extravasation of radiographic contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Radiology*. 1996;200(3):593-604.

Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*. 2003; 17: 1195–214.

- Costa, Nancy, Understanding contrast media. *J Infus Nurs.* 2004;27(5):302-12.
- Cox CD, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(4):327-37.
- Dachman AH, New contraindication to intravascular iodinated contrast material. *Radiology.* 1995; 197(2): 545.
- Damas P, Ledoux D, Nys M, Y Vrindts, De Groote D, Franchimont P, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg.* 1992;215(4):356-62.
- D'Autr aux B, Toledan MB, ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(10):813-24.
- Davidson C, Stacul, F, McCullough PA, Tumlin J, Adam, A, Lameire N, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol.* 2006; 98(6): 42-58.
- Davies MJ, Protein oxidation and peroxidation. *Biochem J.* 2016;473(7):805-25.
- Dickinson, MC. Kam PCA. Intravascular iodinated contrast media and the anaesthetist. *Anaesthesia.* 2008;63(6):626-34.
- Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado C sar LA, Seguro AC, et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(7):1803-7.
- Edelstein CL, Hoke TS, Somerset H, Fang W, Klein CL, Dinarello CA, et al. Proximal tubules from caspase-1-deficient mice are protected against hypoxia-induced membrane injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1052-61.
- Eisenman G, Sandblom JP, Walker JL, Membrane structure and ion permeation. *Science.* 1967;155(3765):965-74.
- Federle MP, Chang PJ, Confer S, Ozgun B, Frequency and effects of extravasation of ionic and nonionic CT contrast media during rapid bolus injection. *Radiology.* 1998; 206(3): 637-40.
- Filler G, B kenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, GrubbA, et al. Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005;38(1):1-8.
- Finaud J, Gérard L, Edith F, Oxidative stress. *Sports Med.* 2006;36(4):327-58.
- Fliser D, Ritz E, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, et al. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduce glomerular filtration rate. *Am J Nephrol.* 2000;20(2):97-102.
- Font R, Prats M, Gutiérrez C, Bardaj  A, Lalana M, Marsillach J, et al. Is there a relationship between cystatin C and inflammatory status, oxidative stress and other cardiovascular risk factors in non-diabetic patients with chronic kidney disease?. *Nefrologia.* 2009;29(3):228-35.
- Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(11):2135-7.

- Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, Reynolds RS, Young JL, Schönbeck U, et al. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med*. 2002;195(2):245-57.
- Goel V, Deber RB, Detsky AS. Nonionic contrast media: economic analysis and health policy development. *CMAJ*. 1989;140(4):389-95.
- Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: Pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005;172(11):1461-71.
- Gorman AM, McGowan A, O'Neill CO. Oxidative stress and apoptosis in neurodegeneration. *J Neurol. Sci*. 1996; 139: 45–52.
- Gu H, Yang M, Zhao X, Zhao B, Sun X, Gao X, et al. Pretreatment with hydrogen-rich saline reduces the damage caused by glycerolinduced rhabdomyolysis and acute kidney injury in rats. *J Surg Res*. 2014; 188(1): 243–9.
- Gutierrez NV, Diaz A, Timmis GC, O'Neill WW, Stevens MA, Sandberg KR, et al. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv Cardiol*. 2002;15(5):349-54.
- Ha CT, Li XH, Fu D, Moron M, Fisher C, Arnott Ret al. Circulating interleukin-18 as a biomarker of total-body radiation exposure in mice, minipigs, and nonhuman primates. *PLoS One*. 2014;9(10):109249.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. An introduction to oxygen toxicity and free radicals. In: *Free Radic Biol Med*. Clarendon Press, Oxford. 1999; 18–24.
- Halpern EF, Hill JA, Winniford ME, Cohen MB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int*. 1995;47(1):254-61.
- Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M, et al. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1060-71.
- Hao Y, Ding J, Hong R, Bai S, Wan Z, Mo C, et al. Increased interleukin-18 level contributes to the development and severity of ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(18):7457-7472.
- Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M, et al. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*. 2005; 235(3): 843-9.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265(3):621-36.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66(3):1115–22.
- Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis. Hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol*. 2002;37(8):428-34.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74(2):243-8.

- Hwang SD, Kim YJ, Lee SH, Cho DK, ChoYH, Moon SJ, et al. Iodinated contrast media can induce long-lasting oxidative stress in hemodialysis patients. *Yonsei Med J*. 2013;54(6):1438-46.
- Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2003;15(1):18-22.
- Imlay JA, Pathways of oxidative damage. *Annu Rev Microbiol*. 2003;57:395-418.
- Jafar G, Nasri H, Gharipour M, Contrast-induced nephropathy; A literature review. *J Nephrothol*. 2014;3(2):51-6.
- Janáček K, Sigler K, Osmosis: membranes impermeable and permeable for solutes, mechanism of osmosis across porous membranes *Physiol. Res*. 2000;49(2):191-5.
- Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M, Analytic review: interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care: Part I: Basic Science. *J Intensive Care Med*. 2011;26(1):3-12.
- Jekarl DW, Kim JY, Lee S, Kim M, Kim Y, Han K, et al. Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines: a multiplex analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(4):575-81.
- Jones DP, Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(9-10):1865-79.
- Jones DP, Sies H, The redox code. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(9):73
- Kashiwabara M, Miyashita M, Nomura T, Makino H, Matsutani T, Kim C, et al. Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses. *J Nippon Med Sch*. 2007;74(4):274-83.
- Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Womack KA, McCoy CD, Lucore CL, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology*. 1995;195(1):17-22.
- Kelly JF, Patterson R, Stevenson D, Mathison D, 59. Radiographic contrast media studies in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;62(3):181-4.
- Kerimis D, Kontos CK, Christodoulou S, Papadopoulos I.N, Scorilas A, Elevated expression of miR-24-3p is a potentially adverse prognostic factor in colorectal adenocarcinoma. *Clin Biochem*. 2017;50(6):285-292.
- Khachman D, Gandia P, Sallerin F, Mailly N, Immediate and delayed hypersensitivity reactions to iodinated radiographic contrast agents: an update. *Thérapie*. 2009;64(5):331-9.
- King BF, Hartman GW, Williamson Jr BRN, Leroy AJ, Hattery RR, Low-osmolality contrast media: a current perspective. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(8):976-85.
- Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, et al. Immunologic function and survival in haemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998;54(1):236-44.
- Kinnison ML, Powe NR, Steinberg EP, Results of randomized controlled trials of low-versus high-osmolality contrast media. *Radiology*. 1989;170(2):381-9.
- Kishimoto T, The biology of IL-6. *Blood*. 1989;74(1):1-10.

- Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, Van der Sande FM, Schalkwijk CG et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313(4):938-950.
- Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*. 1994;368(6469):339-42.
- Kunak CS, Ugan RA, Cadirci E, Karakus E, Polat B, Un H, et al. Nephroprotective potential of carnitine against glycerol and contrast-induced kidney injury in rats through modulation of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and apoptosis. *Br J Radiol*. February. 2016; 89(1058): 20140724.
- Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gérard P, Vergnaud M.C, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology*. 1998;209(1):183-90.
- Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM, et al. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR*. 1994;162(3):523-6.
- Lasser EC, Berry CC, Talner LB, Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med*. 1987;317(14):845-9.
- Leslie JA, Meldrum KK. The role of interleukin-18 in renal injury. *J Surg Res*. 2008;145(1):170-5.
- Levonen A L, Hill BG, Kansanen E, Zhang J, Darley-Usmar VM, Redox regulation of antioxidants, autophagy, and the response to stress: implications for electrophile therapeutics. *Free Radic Biol Med*. 2014;71:196-207.
- Li X, Cui W, Hull L, Smith JT, Kiang JG, Xiao M, et al. Effects of low-to-moderate doses of gamma radiation on mouse hematopoietic system. *Radiat Res*. 2018;190(6): 612-622.
- Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis patients: A review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3081856.
- Lightfoot CB, Abraham RJ, Mammen T, Abdolell M, Kapur S, Abraham RJ, et al. Survey of radiologists knowledge regarding the management of severe contrast material-induced allergic reactions. *Radiology*. 2009;251(3):691–6.
- Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, Fink NE, Tracy RP, Klag MJ, et al. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):863-70.
- Liu YW, Su CT, Chang YT, Tsai WC, Su YR, Wang SP, et al. Elevated serum interleukin-18 level is associated with all-cause mortality in stable hemodialysis patients independently of cardiac dysfunction. *PLoS One*. 2014; 9(3):89457
- Luchetti F, Canonico B, Curci R, Battistelli M, Mannello F, Papa S, et al. Melatonin prevents apoptosis induced by UV- B treatment in U937 cell line. *J Pineal Res*. 2006; 40(2): 158-67.

- Lukens JR, Gross JM, Kanneganti TD, IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease. *Front. Immunol.* 2012; 3, 315.
- Lushchak VI, Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014;224:164-75.
- Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Lesèche G, Tedgui A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation.* 2001;104(14): 1598-603.
- Massudi H, Grant R, Guillemin GJ, Braidy N, NAD⁺ metabolism and oxidative stress: the golden nucleotide on a crown of thorns. *Redox Report.* 2012; 17(1): 28-46.
- McClennan BL, Low-osmolality contrast media: premises and promises. *Radiology.* 1987;162(1): 1-8.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008; 454(7203):428-35.
- Melissa K, Go YM, Jones DP, Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: a perspective on redox systems biology. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(6):921-37.
- Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic renal failure. *J Clin Invest.* 2001; 107(9):1145-52.
- Melo F, Italo J, Rubens C, Silva C, Helena D, Junior O, et al. Use of cystatin c and serum creatinine for the diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography at an oncology centre. *PLoS One.* 2015;10(5):122877.
- Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart.* 1997;78(3):273-7.
- Meth MJ, Howard IM, Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf.* 2006;29(2):133-41.
- Michael A, Faga T, Pisani A, Riccio E, Bramanti P, Sabbatini M, et al. Molecular mechanisms of renal cellular nephrotoxicity due to radiocontrast media. *Biomed Res Int.* 2014;2014:249810.
- Miller SH, Anaphylactoid reaction after oral administration of diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium solution. *AJR.* 1997;168(4):959-61.
- Morcos SK, Thomsen HS, Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2001;11(7):1267-75.
- Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ, Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol.* 2004;20(5):505-9.
- Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK, Role of TNF α in pulmonary pathophysiology. *Respir Res.* 2006;7(1):125.
- Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC. Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: an update. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2006;35(4):164-9.

- Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65(3):1009-16.
- Oowaki K, Saigusa H, Ojiri H, Relationship between oral food intake and nausea caused by intravenous injection of iodinated contrast material. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1994;54(6):476-9.
- Ozaki CK. Cytokines and the early vein graft-strategies to enhance durability. *J Vasc Surg.* 2007; 45:92-8.
- Ozgur T, Tutanc M, Zararsiz I, Motor S, Ozturk OH, Yaldiz M, et al. The protective effect of ebselen on radiocontrast-induced nephrotoxicity. *Ren Fail.* 2012; 34(8): 991-7.
- Özden A. Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan İyonik Kontrast Madde Kaynaklı Böbrek Hasarında Oksidatif Stresin Fonksiyonu Ve Olası Oksidatif Stres Üzerine Kafeik Asit Fenetil Esterin Etkisinin Araştırılması Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı [Yüksek Lisans Tezi].Isparta 2008.
- Özkök A. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Endotel Progenitör Hücreleri, İnflamasyon ve Endotel Disfonksiyonu: Nokturnal Ve Konvansiyonel Hemodiyaliz Modalitelerinin Karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi; 2010.
- Pan A, Ambrosini L, Patroni A, Soavi L, Signorini L, Carosi G, et al. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) Adherence to surgical site infection guidelines in Italian cardiac surgery units. *Infection.* 2009;37(2):148-52.
- Paniker NV, Srivastava SK, Beutler E, Glutathione metabolism of the red cells effect of glutathione reductase deficiency on the stimulation of hexose monophosphate shunt under oxidative stress. *Biochim Biophys Acta.* 1970;215(3):456-60.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med.* 1989;320(3):143-9.
- Parikh CR, Jani A, Melkinov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):405-14.
- Pasternak JJ, Williamson EE, Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):390-402.
- Persson PB, Hansell P, Liss P, Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68(1):14-22.
- Powe NR, Kinnison ML, Steinberg EP. Quality assessment of randomized controlled trials of contrast media. *Radiology.* 1989;170(2):377-80.
- Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S, et al. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes.* 1997; 46(12): 1939-44.
- Ragıp Özkan, TamerKaya. Kontrast Maddeler; Temel Radyoloji Tekniği, Bursa, Güneş&Nobel, 1997, 3.Baskı; 263-271.

- Ramalho M, Joana R, Gadolinium-based contrast agents: associated adverse reactions. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(4):755-764.
- Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998 Nov;58(7):585-92.
- Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum sistatin C in children. *Clin Chem*. 1999;45(10):1856-8.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19): 2259-64.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int*. 1995;47(1):254-61.
- Sahu BD, Kalvala AK, Koneru M, Mahesh KJ, Kuncha M, Rachamalla SS, et al. Ameliorative effect of fisetin on cisplatin induced nephrotoxicity in rats via modulation of NF-kappaB activation and antioxidant defence. *PLoS One*. 2014;9(9):105070.
- Savage CD, Lopez-Castejon G, Denes A, Brough D, NLRP3-inflammasome activating DAMPs stimulate an inflammatory response in glia in the absence of priming which contributes to brain inflammation afer injury. *Front Immunol*. 2012;3:288.
- Schwartz RH, Berdon WE, Wagner J, Becker J, Baker DH, Tamm Horsfall Urinary mucoprotein precipitation by urographic contrast agents: In Vitro studies. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;108(4):698-701.
- Seymour CW, Pryor JP, Gupta R, Schwab CW, Anaphylactoid reaction to oral contrast for computed tomography. *J Trauma*. 2004;57(5):1105-7.
- Shedadi WH, Toniolo G. Adverse reactions to contrast media. *Radiology*. 1980;137(2):299-302.
- Sies H, Cadenas E, Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1985;311(1152):617-31.
- Sies H, Role of metabolic H₂ O₂ generation: redox signaling and oxidative stress. *J Biol Chem*. 2014;289(13):8735-41.
- Sies H, Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*. 1993;215(2):213-9.
- Silver SA, Shah PM, Chertow GM, Harel S, Wald R, Harel Z, et al. Risk prediction models for contrast induced nephropathy. *BMJ*. 2015;351:4395.
- Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):587–593.
- Singh J, Daftary A, Iodinated contrast media and their adverse reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):587-93.
- Sinha M, Das DK, Bhattacharjee S, Majumdar S, Dey S. Leaf extract of *Moringa oleifera* prevents ionizing radiationinduced oxidative stress in mice. *J Med Food*. 2011;14(10):1167-72.
- Spampinato MV, Abid A, Matheus MG. Current Radiographic Iodinated Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(4):697-704.

- Stenvinkel P, Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif.* 2001;19(1):53-61.
- Storz G, Imlayt JA Oxidative stress. *Curr Opin Microbiol.* 1999;2(2):188-94.
- Stott DJ, Welsh P, Rumley A, Robertson M, Ford I, Sattar N, et al. Adipocytokines and risk of stroke in older people: a nested case-control study. *Int J Epidemiol.* 2009;38(1):253-61.
- Sugawara S, Uehara A, Nochi T, Yamaguchi T, Ueda H, Sugiyama A et al. Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells. *J Immunol.* 2001;167(11):6568-75.
- Sumimura T, Sendo T, Itoh Y, Calcium-dependent injury of human microvascular endothelial cells induced by a variety of iodinated radiographic contrast media. *Invest Radiol.* 2003;38(6):366-74.
- Takeuchi T, Isobe S, Sato K, Kato MI, Kasai NN, Ohyama H, et al. Cystatin C: a possible sensitive marker for detecting potential kidney injury after computed tomography coronary angiography. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(2):240-5.
- Taşçı SK, Deprem T, Bingöl SA. Effect of melatonin on catalase enzyme in mouse kidney tissue. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2016;22(6).
- Tervahartiala P, Kivisaari L, Kivisaari R, Vehmas T, Virtanen I, Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media. *Nephron.* 1997;76(1): 96-102.
- Thomsen HS, Bush WH, Adverse effects of contrast media. *Drug Saf.* 1998;19(4):313-24.
- Thomsen HS, Morcos SK, Radiographic contrast media. *BJU Int.* 2000;86(1):1-10.
- Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: Antiinflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today.* 1997;18(9):428-32.
- Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld ABJ. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock.* 2006; 26(3): 245-53.
- Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS, Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: A pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J.* 2002;143(5):894-903.
- Türkmen F, İsitmangil G, Berber İ, Arslan G, Sevinç C, Özdemir A. et al. Comparison of serum creatinine and spot urine interleukin-18 levels following radiocontrast administration. *Indian J Nephrol.* 2012;22(3):196-9.
- Vasanthakumar A, Gerlic M, Whitehead LW, Dirago L, Cengia L, Lane RM, et al. IL-18 Production from the NLRP1 Inflammasome prevents obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2016;23(1):155-64.
- Venereau E, Ceriotti C, Bianchi ME, DAMPs from cell death to new life. *Front Immunol.* 2015;6:422.
- Vervloet D, Durham S, Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998;316(7143):1511-4.

- Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Adusumilli S, Dunnick NR, Frequency, management, and outcome of extravasation of nonionic iodinated contrast medium in 69 657 intravenous injections. *Radiology*. 2007;243(1):80-7
- Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK, Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol*. 2003;13(1):181-4.
- Weidhase L, Wellhöfer D, Schulze G, Kaiser T, Drogies T, Wurst U, et al. Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):150.
- Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR, Radiocontrast-induced nephropathy in humans: Role of renal vasoconstriction. *Kidney Int*. 199;41(5):1408-15.
- Winyard PG, Hider RC, Brailsford S, Drake AF, Lunec J, Blake DR, et al. Effects of oxidative stress on some physiochemical properties of caeruloplasmin. *Biochem J*. 1989;258(2):435-45.
- Woldbaek PR, Sande JB, Stromme TA, Lunde PK, Djurovic S, Lyberg T et al. Daily administration of interleukin-18 causes myocardial dysfunction in healthy mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(2):708-14.
- Wong CK, Szeto CC, Chan MH, Leung CB, Li PK, Lam CW, et al. Elevation of proinflammatory cytokines, C-reactive protein and cardiac troponin T in chronic renal failure patients on dialysis. *Immunol Invest*. 2007;36(1):47-57.
- Wu R, Feng J, Yang Y, Significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 2017;12(1):0170003.
- Yan LJ, Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biol*. 2014;2:165-9.
- Yıldız S, Çeçe H, Aktı Z, Kaya İ, Çelik H, Çakır H, et al. Bilgisayarlı tomografinin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. *Harran Üniv Tıp Fak Derg*. 2012; 9(3): 99-103.
- Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, Urata Y, Li TS. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free Radic Res*. 2012;46(2):147-53.
- Yuen CM, Chiu CA, Chang LT, Liou CW, Lu CH, Youssef AA, et al. Level and value of interleukin-18 after acute ischemic stroke. *Circ J*. 2007;71(11):1691-6..
- Yuen D, Richardson RMA, Fenton SSA. Quotidian nocturnal hemodialysis improves cytokine profile and enhances erythropoietin responsiveness. *ASAIO J*. 2005;51(3):236-41.
- Zaffanello M, Franchini M, Fanos V, Is serum cystatin-c a suitable marker of renal function in children? *Ann Clin Lab Sci*. 2007;37(3):233-40.
- Zager RA, Johnson ACM, Hanson SY, Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int*. 2003;64(1):128-39.
- Zager RA, Schimpf BA, Gmur DJ, Physiological pH: Effects on posthypoxic proximal tubular injury. *Circ Res*. 1993; 72: 837-846

Zaremba J, Losy J. Interleukin-18 in acute ischaemic stroke patients. *Circ Res.* 1993;72(4):837-46.

Zhang B, Dong Y, Liang L, Lian Z, Liu J, Luo X, et al. The incidence, classification, and management of acute adverse reactions to the low-osmolar iodinated contrast media Isovue and Ultravist in contrast-enhanced computed tomography scanning. *Medicine.* 2016;95(12):3170.

Zhang B, Ramesh G, Norbury CC, Reeves WB. Cisplatin-induced nephrotoxicity is mediated by tumor necrosis factor-alpha produced by renal parenchymal cells. *Kidney Int.* 2007;72(1):37-44.

Zhou ZX, Wang LP, Song ZY, Lambert JC, McClain CJ, Kang YJ, et al. A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-alpha production. *Am J Pathol.* 2003;163(3):1137-46.

Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(3):169-73.

EKLER

Ek 1. Tez Orjinallik Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 –TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	GÖĞÜS VE KARIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİNDE KULLANILAN KONTRAST MADDELERİN OKSİDATİF STRES VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
12	2	61	1	91
İntihal taraması yapılan program			Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %
			31/01 / 2022	% 8
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) - Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç,				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihali içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. Yılmaz ARSLAN				

Öğrencinin Adı Soyadı	Yılmaz ARSLAN
Anabilim Dalı	Veteriner Biyokimya
Öğrenci No	19930001058
Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Nihat MERT	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Doç.Dr. Hamit Hakan ALP
--	--