

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİDE KIM-1, PROFİLİN-1
DÜZEYLERİ VE TİYOL DİSÜLFİT HOMEOSTAZININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Merve TATLIGÜN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU

ŞANLIURFA

2023

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİDE KİM-1, PROFİLİN-1
DÜZEYLERİ VE TİYOL DİSÜLFİT HOMEOSTAZININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Merve TATLIGÜN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 20.02.2023 tarih ve 23002 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2023

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlama sürecimde ve asistanlığım sırasında vaktini, emeğini, enerjisini ve bilgisini benden esirgemeyen değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU'na,

Mesleki tecrübelerini paylaşarak, akademik süreçlerde desteğini esirgemeyen, çalışmam sırasında kıymetli fikirleri ile bana ışık tutan Prof. Dr.M. Ali EREN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Tevfik SABUNCU olmak üzere Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Prof. Dr. Savaş Cumali EFE, Prof. Dr. Abdi Metin SARIKAYA, Doç.Dr. İdris KIRHAN, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KARAASLAN, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zehra AĞAN'a,

Tezimin şekillenmesi sürecinde benden yol göstericiliğini esirgemeyen Prof.Dr. İbrahim Halil ALTIPARMAK'a,

Sevgili öğretmenim Bahri YILDIRIM başta olmak üzere öğrendiğim ilk harften şimdi yazdığım teze kadar emeği olan tüm öğretmenlerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

Hemşire ve diğer yardımcı sağlık personellerimize;

Tezimin her aşamasında emeğini esirgemeyen hep destek olan dekanlığımızın değerli memuresi Tervat ZERAY'a,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen aileme,

Tıp eğitimimden bu yana hayatımın her aşamasında bana destek olan sevgili eşim Av.Mehmet Nabi TATLIGÜN'e ve bu süreçte beraber geçireceğimiz zamanlarından çaldığım canım kızım Öykü Rana TATLIGÜN'e sonsuz teşekkürler...

Dr.Merve TATLIGÜN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Böbrek Hasarı	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Akut Böbrek Hasarı Tanı ve Evreleme Kriterleri	2
2.1.3. Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisi	4
2.1.4. Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi	5
2.1.5. Akut Böbrek Hasarına Tanısal Yaklaşım	9
2.2. Kontrast Madde Nefropatisi	10
2.2.1. Tanım	10
2.2.2. Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı	11
2.2.3. Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri	13
2.2.4. Kontrast Madde Özellikleri	14
2.2.5. Kontrast Madde Nefropatisi Gelişiminden Korunma ve Tedavi	15
2.2.5.1. Kontrast Maddenin Dozu ve Tipi	15
2.2.5.2. Volüm Kaybı ve Kullanılan İlaçlar	16
2.2.5.3. Kontrast Madde Nefropatisi Tedavisi	16
2.3. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)	17
2.4. Profilin-1 (PFN-1)	18
2.5. Tiyol disülfid	18
2.5.1. Dinamik Tiyol Disülfid Homeostazı	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Etik Kurul İzni	20
3.2. Hastalar ve Takip	20
3.3. Metod	21
3.4. Veri Analiz Yöntemi	22

4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35
8. EKLER	46
Ek-1: Etik Kurul Onayı	46
Ek-2: Turnittin Raporu	47



Tablo-1: AKIN' a Göre ABH Evreleme Kriterleri	3
Tablo-2: RIFLE'ye Göre ABH Evreleme Kriterleri	3
Tablo-3: KDIGO'ya Göre ABH Evreleme Kriterleri	4
Tablo-4: Prerenal ABH etiyolojisi	7
Tablo-5: Renal ABH Etiyolojisi	8
Tablo-6: Postrenal ABH Etiyolojisi	9
Tablo-7: KMN Oluşumunda Olası Mekanizmalar	12
Tablo-8: Mehran'a Göre KMN Gelişimi Risk Faktörleri	14
Tablo-9: Kontrast Madde Özellikleri	15
Tablo-10: Gruplara Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri	25
Tablo-11: Gruplara Göre Biyomarkerların Düzeyleri ve Anlamlılık Düzeyleri	27
Tablo-12: Uygulanan Kontrast Madde Miktarı ile Biyomarkerların Korelasyon Katsayıları	28
Tablo-13: Belirteçler Arası Korelasyon Analizi	28

Œekil-1: ABH Etiyolojisi GekiŒim Mekanizmaları

6



KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hastalığı
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
AKIN	: Acute Kidney Injury Network
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIN	: Kontrast İnduced Nephropaty
CKD	: Chronic Kidney Disease
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
ERBP	: Avrupa Renal İyi Uygulama Grubu
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	: Glomerülonefrit
HCT	: Hematokrit
HDL	: High-Density
HF	: Heart Failure
HGB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
KAG	: Koroner Anjiyografi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KIM-1	: Kidney Injury Molecule 1
KN	: Kontrast Nefropati
KY	: Kalp Yetmezliği
LDL	: Low-Density Lipoprotein
NAC	: N-Asetil Sistein
NO	: Nitrik Oksit
NSAID	: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.

PFN-1	: Profilin 1
PLT	: Platelet
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RIFLE	: Risk, Injury, Failure, Loss Of Kidney Function, And End-Stage Kidney Disease
RRT	: Renal Replasman Tedavisi



ÖZET

Kontrast İlişkili Nefropatide Kim-1, Profilin-1 Düzeyleri Ve Tiyo Disülfid Homeostazının Değerlendirilmesi

Dr.Merve TATLIGÜN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş: Kontrast madde nefropatisi (KMN), hastanede gelişen akut böbrek hasarının (ABH) üçüncü en yaygın nedenidir. Bazı biyobelirteçler, böbrek hasarını erken dönemde tespit edebilir. Çünkü böbrek hasarı, kontrast maddenin uygulanmasından hemen sonra başlar. Böbrek Hasarı Molekülü-1 (KIM-1), fizyolojik koşullar altında böbrekte oldukça düşük içeriklerde eksprese edilen bir proteindir. Profilin-1 (PFN-1) endotel hücre disfonksiyonu yapar ve akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Plazma tiyo disülfid homeostazı (TDH), kontrast madde ile sinerjistik bir etki gösterir ve ABH görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, kontrast madde uygulaması ile KMN gelişim riskini değerlendirmede KIM-1, PFN-1 düzeyleri ve TDH'nın kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı koroner anjiyografi sırasında kontrast madde uygulanan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen ve gelişmeyen grup, ile sağlıklı gönüllüler arasında KIM-1, PFN-1 düzeyleri ve TDH'nı değerlendirerek KMN gelişim riskini belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra, hastanemiz anjiyografi ünitesinde Ocak 2023-Haziran 2023 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılması planlanan hastalar dahil edildi. İşlem öncesinde iki biyokimya tüpüne kan alınarak santrifüj edilip -80° C'de saklandı. Koroner anjiyografi işleminden sonra 48-72 saat içinde hastaların rutin kontrol kanlarına bakıldı. KMN gelişmeyen 30, KMN gelişen 30 ve 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 90 katılımcıda KIM-1, PFN-1, tiyo disülfid düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: PFN-1 kontrol grubunda ortalama $318,6 \pm 84,9$ pg/ml, KMN gelişen hastalarda $631,1 \pm 431,8$ pg/ml, KMN gelişmeyen hastalarda ise $414,9 \pm 183,3$ pg/ml idi. KMN gelişen grup ile KMN gelişmeyen grup PFN-1 değerleri arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,015$). KIM-1 kontrol grubunda ortalama $1,9 \pm 0,5$ ng/ml, KMN gelişen hastalarda $5,8 \pm 1,1$ ng/ml, KMN gelişmeyen hastalarda $2,7 \pm 1,0$ ng/ml idi. PFN-1 ile KIM-1 arasında kuvvetli pozitif yönde korelasyon vardı.

($r=0,789$ $p\leq0,001$). KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları KIM-1 düzeyleri arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,043$). KMN gelişen ve KMN gelişmeyen grupların total tiyol, doğal tiyol, disülfid, disülfid/doğal tiyol (SS/SH), disülfid/total tiyol (SS/TT), doğal tiyol/total tiyol (SH/TT) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,965$, $p=0,933$, $p=0,983$, $p=0,856$, $p=0,891$, $p=0,891$) KMN gelişen hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun doğal tiyol, disülfid, disülfid/doğal tiyol (SS/SH), disülfid/total tiyol (SS/TT), doğal tiyol/total tiyol (SH/TT) değerleri arasında ki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (hepsi için $p<0,001$). KMN gelişmeyen hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun doğal tiyol, disülfid, disülfid/doğal tiyol (SS/SH), disülfid/total tiyol (SS/TT), doğal tiyol/total tiyol (SH/TT) değerleri arasında ki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (hepsi için $p<0,001$).

Sonuç: Tanı ve tedavi amacıyla kontrast madde verilerek yapılan işlemlerde KMN tanısının erken konulup, gerekli önlemlerin alınması çok önemlidir. KMN gelişme riski taşıyan hastalara kontrast madde verilmeden bakılacak olan KIM-1, PFN-1 düzeylerinin ölçümü, KMN gelişim riskini saptamada önlemlerin erken alınmasına, hastanede kalış sürelerinin kısaltılmasına, morbidite ve mortalitenin azaltılmasına yardımcı olabilecek umut verici bir belirteçdir.

Anahtar kelimeler: kontrast madde nefropatisi, KIM-1, Profilin-1, Tiyol disülfid homeostazi

ABSTRACT

The Evaluation of KIM-1, Profilin-1 Levels and Thiol Disulphide Homeostasis in Contrast-induced Nephropathy

Merve TATLIGUN, MD

Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

Introduction: Contrast-induced Nephropathy (CIN) is the third most common cause of acute kidney injury which develops in hospitals. Some biomarkers may recognize kidney injury in the early stage because kidney injury immediately happens after applying contrast media procedure. Kidney Injury Molecule-1(KIM-1) is a protein that is produced at extremely low contents in the kidney under physiological conditions, Profilin-1 (PFN-1) leads to endothelium cell dysfunction and it has been associated with acute kidney injury. Plasma thiol disulphide homeostasis shows a synergistic effect with contrast agent and it has been figured out that Plasma TDH increases the frequency of incidence of acute kidney injury. The purpose of this study is to evaluate the usability of KIM-1, PFN-1 levels and TDH in assessing the risk of CIN development with the contrast agent administration.

Objectives: The purpose of this study is to determine the risk of development of Contrast-induced Nephropathy by assessing KIM-1, Profilin-1 level and thiol disulfide homeostasis of patients with renal dysfunction or without, and of healthy volunteers who are given contrast agent during coronary angiography.

Methods: After the approval of Ethics Committee of the study, in the angiography unit of our hospital, from the patients who were about to be applied coronary angiography between January and June 2023, the sample of blood was taken into two biochemistry tubes before the procedure. Being centrifuged, the tubes were held at -80° C'. All the patients, who had coronary angiography, were given to low osmos (500-700 mOsm/kg) İohexol (Omnipaque) (viskosite:6,3 ionisite:300) intravenously. They were asked to come control for the control within 48-72 hours after coronary angiography procedure. Their routine control blood samples were checked. In a total of 90 participants, 30 of whom coronary angiography did not develop CIN, 30 who developed CIN, and 30 healthy volunteers who were routinely examined and with no additional disease, KIM-1, PFN-1 and TDH levels were evaluated.

Results: PFN-1 was on average $318,6 \pm 84,9$ pg/ml in the control group, $631,1 \pm 431,8$ pg/ml in patients developing CIN, and $414,92 \pm 183,31$ in patients not developing CIN. The difference between the group of developing CIN and not developing CIN was very significant ($p=0,015$). KIM-1 was on average $1,9 \pm 0,5$ ng/ml in the control group, $5,8 \pm 1,1$ ng/ml in patients developing CIN, and $2,7 \pm 1,0$ ng/ml in patients not developing CIN. A strong positive correlation came out between PFN-1 AND KIM-1 ($r=0,789$ $p \leq 0,001$). The difference of KIM-1 levels in patients developing CIN and not developing was very significant ($p=0,043$). The difference between total thiol, natural thiol, disulfide, disulfide/natural thiol (SS/SH), disulfide/total thiol (SS/TT), natural thiol/total thiol (SH/TT) levels of the groups with and without CMN was not statistically significant. ($p=0.965$, $p=0.933$, $p=0.983$, $p=0.856$, $p=0.891$, $p=0.891$, respectively). The difference between the natural thiol, disulfide, disulfide/natural thiol (SS/SH), disulfide/total thiol (SS/TT), natural thiol/total thiol (SH/TT) values of the patients who developed CMN and the healthy control group was statistically significant ($p < 0,001$, for all). The difference between natural thiol, disulfide, disulfide/natural thiol (SS/SH), disulfide/total thiol (SS/TT), natural thiol/total thiol (SH/TT) values of the patients who did not develop CMN and the healthy control group was statistically significant ($p < 0,001$, for all).

Conclusion: In procedures where contrast agent is applied for diagnosis and treatment, it is very important to take necessary precautions by diagnosing CIN early. Before giving contrast agent to the patients who have the risk of CIN development, the measurement of KIM-1 and PFN-1 levels is a promising marker that will help take early precautions for diagnosing the risk of CIN development, shorten the length of hospital stay, and reduce morbidity and mortality.

Keywords: Contrast-induced Nephropathy, KIM-1, Profilin-1, Thiol disulphide homeostasis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN), intravasküler iyotlu kontrast maddeye maruz kalınmasının sonucunda oluşabilecek potansiyel bir komplikasyondur. Hastalara kontrast uygulamasından sonraki birkaç gün içinde böbrek fonksiyonunda küçük ve geçici azalmalar olarak ortaya çıkan kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı, ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu ve ölüm dahil olmak üzere ciddi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (1). KMN'nin patofizyolojisinde intrarenal vazokonstriksiyon, azalmış renal kan akımı, medullar hipoksi, oksidatif stres, endotel hücre disfonksiyonu, reaktif oksijen türlerinin oluşumu gibi faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir (2).

Tiyol/disülfid dengesi (TDH), oksidatif stresin oldukça yeni bir göstergesi olarak çeşitli çalışmalara konu olmaktadır. Hem yüksek doğrusalılık hem de tekrarlanabilirlik ile basit, güvenilir ve duyarlıdır. TDH, antioksidan koruma, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptoz gibi birçok hücrel aktivitede kritik bir role sahiptir (3).

Böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1), akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığının oluşumu ve ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir (4). KIM-1, apikal membranın proksimal tübülündeki lezyona göre eksprese edilen bir tip 1 transmembran proteinidir (5). Tübüler hasarın varlığı için hassas ve spesifik bir belirteç olan KIM-1, normal böbrekte eksprese edilmez, ancak ekspresyonu, çeşitli böbrek hasarı tiplerinden sonra proksimal tübüler epitel hücrelerinde indüklenir ve belirgin şekilde artar (6).

Başlangıçta bir aktin ayırıcı/bağlayıcı protein olarak tanımlanan profilin, aktin polimerizasyon dinamiklerinde yer almıştır. Aktin içindeki ADP/ATP değişimini katalize eder ve polimerizasyon hızını artırır (7). Endotel hücre disfonksiyonu yapan Profilin-1, renal fonksiyon düşüşü ile koreledir (8).

KMN önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden birisidir. Bu nedenle, çalışmamızda KMN gelişim riskini belirlemede biyobelirteçlerin yerinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Böbrek Hasarı

2.1.1. Tanım

Akut böbrek hasarı (ABH) eski tanımıyla akut böbrek yetmezliği böbreğin glomeruler filtrasyon hızında saatler ya da haftalar içinde gerçekleşen azalmayla birlikte oliguri veya anüri tablosu ile seyreden laboratuvar değerlerinde üre ve kreatinin seviyelerinin artışı ve/veya elektrolit bozuklukları görülebilen bir hastalıktır (9, 10).

2.1.2. Akut Böbrek Hasarı Tanı ve Evreleme Kriterleri

ABH'nin anlaşılması için birkaç farklı evreleme kriteri kullanılmakla beraber genellikle KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes), RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) ve AKIN (Acute Kidney Injury Network) kılavuzları kullanılmaktadır.

2007 yılında yayınlanan AKIN klavuzunda serum kreatinin değeri ve 48 saatlik idrar çıkışı esas alınmıştır (11, 12). AKIN'a göre akut böbrek hasarı serum kreatinin seviyesinin 48 saat içerisinde ≥ 0.3 mg/dL veya $\geq 50\%$ artış veya 6 saatten daha fazla süreyle idrar çıkışının 0.5 mL/kg/saatten az olması olarak tanımlanır (11-13).

Tablo-1: AKIN' a Göre ABH Evreleme Kriterleri(13)

EVRE	Serum kreatinin değeri	İdrar çıkış kriteri
EVRE 1	Serum kreatinin seviyesinde ≥ 0.3 mg/dL artış olması veya bazal değerin %150- 200'üne çıkması	İdrar çıkışının 6-12 saatlik sürede 0.5 mL/kg/saatten daha az olması
EVRE 2	Serum kreatinin seviyesinin bazal değerin %200-300'üne çıkması	İdrar çıkışının 12-24 saatlik sürede 0.5 mL/kg/saatten daha az olması
EVRE 3	Serum kreatinin seviyesinin bazal değerin %300'ünün üzerine çıkması veya Serum kreatinin değerinde ≥ 4 mg/dL artış olması	İdrar çıkışının 24 saatten daha uzun süredir 0.5 mL/kg/saatten az olması veya 12 saatten uzun süredir anüri görülmesi veya Böbrek replasman tedavilerinin başlanması

RIFLE' ye (14) göre ABH evrelemesi Tablo-2'de belirtilmiştir.

Tablo-2: RIFLE'ye Göre ABH Evreleme Kriterleri (14)

RIFLE	Kreatinin Değeri	İdrar hacmi
Risc (Risk)	Serum kreatin değerinin bazale göre 1.5 katına çıkması	İdrar çıkışının 6-12 saatlik sürede 0.5 ml/kg/saatten az olması
Injury (Hasar)	Serum kreatinin değerinin bazale göre 2 katına çıkması	İdrar çıkışının 12-24 saatlik sürede 0.5 ml/kg/saatten az olması
Failure(yetmezlik)	Serum kreatinin değerinin bazale göre 3 katına çıkması veya Serum kreatinin değerinde akut ≥ 4 mg/dL artış	İdrar çıkışının 24 saatten fazla süredir 0.5 ml/kg/saatten az olması veya 12 saatten uzun süredir anüri görülmesi veya böbrek replasman tedavilerinin başlanması
Loss (Kayıp)	Böbrek replasman tedavisi ihtiyacının 4 haftadan fazla olması	
End Stage Kidney Disease (Son Dönem Böbrek Hastalığı)	Böbrek replasman tedavisi ihtiyacının 3 aydan fazla olması	

En sık kullanılan diğer bir sınıflama KDIGO tarafından 2012 senesinde oluşturulmuştur (15). KDIGO'ya göre ABH serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dL veya 7 gün içinde ≥ 50 artış veya 6 saatten fazla süreyle idrar çıkışının 0.5 mL/kg/saatten az olması olarak

tanımlanmaktadır. KDIGO kılavuzu böbrek hasarı sınıflaması yapılmadan önce hastalardaki volüm durumunun değerlendirilmesi, üriner sistemde gelişebilecek olan obstrüktif patolojilerin kontrol edilmesi gerektiğini belirtir (16). Bahse konu bu durum KDIGO'nun da baz aldığı AKIN kriterlerinde de dikkate alınmaktadır. KDIGO klavuzuna AKIN kriterlerinden farklı kriter olarak bir hafta içinde bazal kreatinin seviyesinden 1,5 kat artış eklenmiştir ve bu sınıflamaya göre akut böbrek hasarı 3 evre olarak ele alınmıştır.

KDIGO' ya göre akut böbrek hasarının evrelemesi Tablo 3 de özetlenmiştir (16).

Tablo-3: KDIGO'ya Göre ABH Evreleme Kriterleri (16)

ABH sınıfı	Serum Kreatinin (Sc) artış miktarı	İdrar hacmi
Evre 1	Serum kreatin (Sc) ≥ 0.3 mg/dL artması veya bazal değerinin 1.5-1.9 katına ulaşması	İdrar çıkışının 6-12 saatlik sürede 0.5 ml/kg/saatten az olması
Evre 2	Serum kreatinin (Sc) bazal değerinin 2-2.9 katına ulaşması	İdrar çıkışının 12-24 saatlik sürede 0.5 ml/kg/saatten az olması
Evre 3	Serum kreatinin bazal değerinin 3 katından fazlaya ulaşması veya serum kreatinin değerinde ≥ 4 mg/dL artış veya renal replasman tedavilerinin başlanması	İdrar çıkışının 24 saatten fazla süredir 0.3 ml/kg/saatten az olması veya 12 saatten uzun süredir anüri görülmesi

2.1.3.Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisi

ABH evrelemesinde kullanılan sınıflamalardaki kriterlerin farklılık göstermesi ve değerlendirilen hasta gruplarının çeşitli olmasından kaynaklı gerçek insidans ve prevelans değerleri net olarak bilinmese de günümüzde senede yaklaşık olarak 13,3 milyon kişide ABH meydana geldiği düşünülmektedir (17, 18). Hasta bildirimlerinin büyük bir bölümünü geliştirmekte olan ülkelerden yapıldığı, akut böbrek hasarı ile mortalite arasında direkt bağlantı sağlanamamasına karşın, ABH'nın yılda yaklaşık olarak 1,7-2 milyon insanın ölümüne sebep olduğu düşünülmektedir (18, 19). 2013 senesinde yapılan bir meta-analizde; >18 yaş ABH insidansı %21,6 (evre 1 ABH %11,5, evre 2 ABH %4,8 ve evre 3 ABH %4,0) olarak bulunmuştur. ABH tanısı alan erişkinlerde bütün sebeplere bağlı mortalite oranının % 23,6 olduğu bildirilmiştir (20).

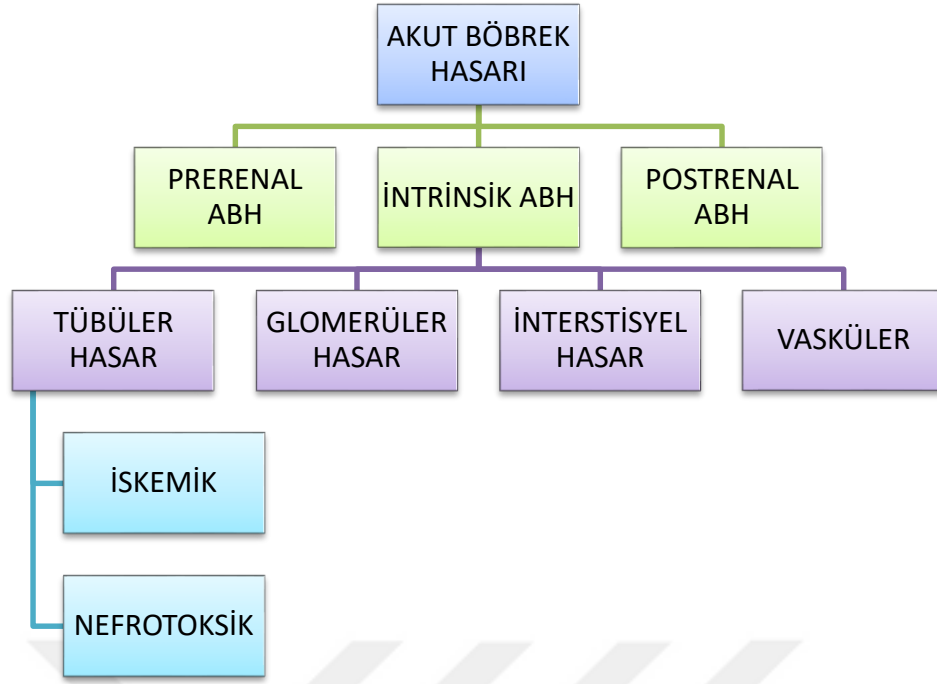
KDIGO sınıflaması kullanılarak yapılmış olan, daha çok hastane kayıtları kullanılan 3.5 milyondan fazla katılımcıyı içeren, 143 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde akut böbrek hasarı insidansı %22 olarak bulunmuştur (20).

Daha önce yapılan başka bir araştırmada 1988 yılında popülasyonda %0,061 olan akut böbrek hasarı insidansının, 2002’de %0,288’e yükseldiği görülmüştür (21). Hemodiyaliz ihtiyacı olan ABH insidansının 1988-2002 yılları arasında 7 kat arttığı ve 2009 yılına kadar her yıl yüzde 10 artışın devam ettiği görülmüştür (22). Yapılan diğer bir çalışmada 2000- 2014 yılları arasında akut böbrek hasarı tanısı ile yapılan yatışlarda diyabetik hastalarda %140, diyabeti olmayanlarda ise %230 oranında artış olduğu görülmüştür (23). İnsidansdaki bu artışa; ortalama yaşam ömrünün artması, akut böbrek hasarı gelişmesine neden oluşturan diyabetes mellitus (DM) ,esansiyel hipertansiyon (HT) , kalp yetmezliği (KY), kronik böbrek yetmezliği, kanser, sepsis gibi ek hastalıkların görülme sıklığının artmış olması, hekimlerin artmış farkındalığı, daha detaylı tanı kriterlerinin kullanılıyor olması, nefrotoksik ajanların (kemoterapötik ajanlar, antibiyotikler, nsaii ilaçlar gibi) kullanımının artması, girişimsel işlemlerin artması gibi faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir (22, 24).

2.1.4.Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi

ABH’nin gelişimine genellikle iskemi, hipoksi ve nefrotoksisite neden olmaktadır. Gelişimindeki temel sebep çoğunlukla renal perfüzyonda azalmayla ilişkili, eGFR’de hızlı düşme gerçekleşmiş olmasıdır. Bu da geçici hipoksiden, intrinsik renal hasara dönüşümü tetikleyebilmektedir. Böbrek hücrelerindeki hasar kalıcı olup, kronik böbrek yetmezliğine ilerleme şeklinde sonuçlanabilir(25).

Akut böbrek hasarı, gelişim mekanizmalarına göre prerenal, renal ve postrenal olmak üzere 3 grupta incelenir (26).



Şekil-1: ABH Etiyolojisi Gelişim Mekanizmaları (26)

ABH'nın en sık görülen tipi prerenal azotemidir (27, 28). Renal kan akımını azaltan her şey prerenal azotemiye sebep olabilmektedir. Prerenal akut böbrek hasarı renal hipoperfüzyona sekonder olarak gelişir. Böbrek parankim yapısı henüz zarar görmediği için hipoperfüzyon sebebi ortadan kalktığında renal kan akımını normale dönüp, böbrek fonksiyonları hızla düzelebilir. Ancak hipoperfüzyon süresi ve şiddeti ile renal hasarlanma doğru orantılıdır. Hipoperfüzyon süresinin uzun ve şiddetinin fazla olmasına bağlı olarak akut böbrek hasarı oluşabilmektedir(25, 26, 29).

İnsan vücudunda kan akımı azaldığı takdirde baroreseptörler (arteriyel sistemdeki ve kalpteki) uyarılır. Baroreseptörlere gelen uyarı ile sempatik sistem, renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve arjinin vazopressin sistemi (AVP) aktive olur. Nöroendokrin sistemden salınan norepinefrin, endotelin, anjiotensin II ve AVP nedeniyle splanknik ve muskulokutanöz arteriyollerde vazokonstrüksiyon olur. Kalp ve beyin gibi hayati organlarda da kanlanma korunmaya çalışılır (30). Kemoreseptörlerin RAAS'ni aktive etmesi ile susama hissi ve su alımı artar. Anjiotensin II ile böbrekte efferent arteriyollerde de vazokonstrüksiyon gelişir ve glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon (GFR) korunmaya çalışılır. Gelişen bu vazokonstrüksiyon ile proksimal tübüllerde su ve tuz reabsorbsiyonu arttırılır. Aynı anda afferent arteriyollerdeki baroreseptörleri perfüzyon basıncının düşüklüğünü algılayarak lokal miyojenik refleks ile afferent arteriyollerde vazodilatasyon sağlayarak glomerüler filtrasyon hızını korumaya çalışır. Bahse konu bu sistem ortalama arteriyel basınç (OAB) 80-120 mmHg arasında seyrederken düzgün bir şekilde çalışır ancak OAB <80 mmHg olduğunda bu sistem tam olarak işlevini yerine getiremez ve GFH

düşmeye başlar (31). İleri yaş ve ek hastalığı olan kişilerde böbrek otoregülasyonunun tam olarak çalışmaması nedeniyle daha kolay ABH oluşabilmektedir (32-34).

Tablo-4: Prerenal ABH etiyolojisi(26)

Prerenal ABH oluşturan patoloji	Etyoloji
İntravasküler Volümde Azalma	• GİS Kaybı (kusma, ishal, hemoraji) • Üçüncü boşluklara kayıp (pankreatit, peritonit, retroperitoneal hemoraji .) • Hemoraji • Az su tüketimi • Renal sebepler (aşırı diüretik kullanımı, ozmotik diürez, adrenal yetmezlik, diyabetes insipidus vb.)
Azalmış kardiyak volüm	• Konjestif kalp yetmezliği • Perikardiyal tamponad • Masif Pulmoner tromboemboli • Kardiyopulmoner arrest
Sistemik vazodilatasyon	• Sepsis • İlaç intoksikasyonu (sedatif ve vazodilatör ilaç) • İnterlökin tedavisi • Siroz
Böbrek Otoregülasyon Mekanizmasının Bozulması	• Afferent arteriyoller vazokonstriksiyon • NSAİİ kullanımı • Hiperpotasemi • Kalsinörin inhibitör toksisitesi • Efferent arteriyoller vazodilatasyon • ACE inhibitörü kullanımı • ARB kullanımı • Hepatorenal sendrom

Böbrek parankiminde ki hasara bağlı olarak oluşan akut böbrek hasarı tipine renal akut böbrek hasarı denir. ABH vakalarının ortalama yüzde 35-40'ını renal akut böbrek hasarı oluşturmaktadır (35). Damar içi volüm kaybı veya ortalama arteriyal basınçtaki azalma glomerüler filtrasyon hızının azalmasına sebep olur (36). Böbrekte tübüller, glomerüller, interstisyel ve vasküler yapılar etkilenmektedir (Tablo 6). Renal akut böbrek hasarlı vakaların yüzde 80-90'ı nefrotoksik ajan ya da iskeminin sebep olduğu akut tübüler nekroz (ATN) vakalarından oluşmaktadır (35, 37).

Tübüler akut böbrek hasarı hastane kaynaklı akut böbrek hasarının en sık sebebidir. Genellikle nefrotoksik ajan ve iskemi nedeniyle oluşur. Yoğun bakım servisinde yatan hastalarda

meydana gelen akut böbrek hasarının üçte ikisinin sebebi sepsis, bozulmuş renal perfüzyon ve nefrotoksik ajanlardır (31, 38).

İskemik tübüler nekroz ile prerenal azotemi renal perfüzyon bozukluğuna bağlı meydana gelirken, iskemik tübüler nekrozda tübül epiteli ile birlikte renal parankimde de hasar vardır. ATN’ da hasar bazen tamamen düzelmeyebilir. Hasarın şiddetine bağlı olarak kronik böbrek hastalığı oluşabilir (30). ATN klasik olarak üç aşamadan oluşmaktadır: ortalama 1-2 hafta devam eden ve 24 saatlik idrar çıkış miktarı < 400 ml olduğu oligürük faz, 10-14 gün süren, 24 saatlik idrar çıkış miktarının >400 olduğu non-oligürük faz ve iyileşme fazıdır. Ayrıca bu üç aşamalı tanımlamanın dışında uzamış oligürük faz veya başlangıçta non-oligürük faz da görülebilmektedir (39).

Penisilin, sefalosporin, sülfonamid, rifampin, trimetoprim vb. ilaç kullanımı sonrası ya da çeşitli enfeksiyonlara (hanta, leptospira, legionella) karşı gelişen tübülointerstisyel nefritler de renal akut böbrek hasarına sebep olabilmektedir (32, 34, 39, 40). İlaç ilişkili ABH’n fizyopatolojisini açıklamak karışık bir durumdur. Bu duruma her ilacın kendine özgü mekanizmalar ile böbrek hasarına neden olabilmesi, birden fazla ilaç ve ilaç gruplarının kullanımda olması neden olmaktadır (41, 42). Akut tübülointerstisyel nefrit çoğunlukla iyi prognozlu bir hastalıktır. Fakat nadir de olsa son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilir (43-45).

Tablo-5: Renal ABH Etiyolojisi (26)

RENAL ABH TİPİ	ETYOLOJİ
TÜBÜLER	• Renal iskemi (hipovolemi,şok, kanama , travma, pankreatit, gebelik) • Nefrotoksik ajan kullanımı (antibiyotikler, antineoplastik ilaçlar, kontrast madde, anestezi ilaçlar, ağır metaller) • Endojen toksinler (hemogloblin, miyogloblin, üre)
GLOMERÜLER	• Akut post-enfeksiyöz glomerülonefrit • SLE nefriti • IgA nefropatisi • Enfektif endokardit • Good-pasture sendromu • Granülomatoz polianjitis (Wegener Granülomatozu)
İNERSTİSYEL	• Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar • İlaçlar (antibiyotikler, diüretikler, NSAID’ ler vs.)
VASKÜLER	• Makrovasküler (bilateral renal arter stenozu, bilateral renal ven trombozu) • Mikrovasküler (vaskülitler, malign hipertansiyon, aterosklerotik veya trombotik emboli, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura)

Postrenal akut böbrek hasarı idrar akışının herhangi bir nedene bağlı olarak engellenmesi neticesinde oluşan akut böbrek hasarı tipidir. Akut böbrek hasarının yaklaşık olarak yüzde 5'ini postrenal ABH oluşturur (46). Mesane çıkışından eksternal üretral meatusa kadar olan tıkanıklıkta, her iki üreter tıkanıklığında postrenal ABH görülebilir (47). En sık mesane boynunun yapısal veya fonksiyonel obstrüksiyonu neden olmaktadır. Kadınlarda erkeklerden daha az görülmektedir. Bu durumun sebebi ise erkeklerde prostat varlığı ve erkek üretrasının kadın üretrasından daha uzun olmasıdır. Kadınlarda ise servikal malignitelerde gelişebilen obstrüksiyonlar neden olabilmektedir. Obstrüksiyonun erken döneminde glomerüler filtrasyon hızı korunurken ilerleyen zamanda obstrüksiyonun proksimalinde lümen içi basınçta artış olur. Artan basınç renal pelvis ve tübüller ile glomerüllere kadar iletilir. Bu durumda glomerüler filtrasyon hızı azalmaya başlar. Ayrıca üriner sistemde gelişen obstrüksiyon böbrek perfüzyonunu bozar ve inflamatuvar cevabı başlatarak glomerüler filtrasyon hızındaki düşmeye katkıda bulunur (48-52). Klinik uygulamada çoğunlukla oligüri veya anüri tablosundaki hastalar görülmektedir. Postrenal ABH'da erken tedavi başlandığında klinik tablo hızlı toparlarken geç kalındığında böbrek parankiminde gelişen hasara bağlı olarak kalıcı böbrek hasarı oluşabilir (32, 40).

Tablo-6: Postrenal ABH Etiyolojisi (26)

PATOLOJİ	ETYOLOJİ
Ekstrarenal Obstrüksiyon	• Bening prostat hipertrofisi • Uygun yerleştirilmemiş katater • Neoplazi • Retroperitoneal fibrozis
İntrarenal Obstrüksiyon	• Nefrolitiazis • Kan pıhtısı • Papiller nekroz

2.1.5. Akut Böbrek Hasarına Tanısal Yaklaşım

Hastaları değerlendirmeye diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi anamnez ve fiziki muayene ile başlanmalıdır. ABH için risk oluşturan durumlara (kısa süre önce kontrast madde alımı, ileri yaş, diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek hastalığı (KBH), konjestif kalp yetmezliği (KY), karaciğer yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon) anamnez alınırken özellikle dikkat edilmelidir. Prerenal akut böbrek hasarlı bireylerin anamnezlerinde çoğunlukla sıvı alımının azalması, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal (GİS) kayıplar vardır. Yaşlı erkek bireylerde, ürogenital sistem malignitesi olan veya böbrek taşı öyküsü bulunan hastalarda postrenal akut böbrek

hasarı düşünölmelidir. Bahsedilen hastalarda pollaküri, dizüri, noktüri, idrar çıkış miktarında azalma gibi şikayetler görölebilmektedir. Yan ağrısı ve/veya hematüri şikayeti çoğunlukla nefrolitiazis veya papiller nekroz gibi obstrüksiyon yapan nedenleri düşöndürmelidir (14, 44, 45, 53-56).

Fiziki muayene sırasında hastanın volüm durumu dikkate alınmalıdır. Fiziki muayene sırasında suprapubik hassasiyet, ödem ve abdominal kitle yönünden hasta özellikle değeriendirilmeli ve postrenal ABH düşünölyorsa ilk olarak üriner sistem ultrasonografisi çekilmesi ve ardından mesane kateterizasyonunun yapılması gerekir. Bütün akut böbrek hasarı ön tanısı olan hastalarda mesane kateterizasyonu hastaların idrar çıkış miktarının kayıt altına alınması ve postrenal akut böbrek hasarı tanısı açısından önem arz etmektedir. ABH tanı ve tedavi takibinde klinik uygulamada en çok serum kreatinin değeri baz alınmaktadır. Ancak serum kreatinin değeriinin bireylerin kas kitlesi, yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmesi ve ABH'nı daha erken tanısı konusunda kısıtlılıkları olması nedeniyle farklı biyobelirteçler değeriştirilmeye çalışılmaktadır (66).

Hastalardan serum kreatinin ve BUN dışında tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kan gazı, tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, idrar osmolaritesi, idrar sodyum değeri ve fraksiyonel Na ekskresyonu (FeNa) değeriilerine bakılmalıdır (57). Hastaların bazal metabolik durumu, renal replasman ihtiyaçları göz önünde bulundurulmalıdır. FeNa ABH'nın prerenal / renal ayırımında oldukça spesifiktir (67). Yüzde 1'den daha düşük olması durumunda, akut böbrek hasarının prerenal bir nedeni olduğunu gösterirken, yüzde 2'den büyük bir değeri, intrinsik sebepleri gösterir (58). FeNa'nın % 1'in altında olması prerenal akut böbrek hasarını düşöndürür fakat tübüler fonksiyonların tam olarak bozulmadığı (glomerülonefrit, hepatorenal sendrom veya ATN gibi) durumlarda da FeNa'nın %1'in altında olabileceği akılda tutulmalıdır (59). Renal biyopsi, prerenal ve postrenal akut böbrek hasarında yapılmaz. Ancak glomerüler ya da intrinsik hasarın varlığı düşünölyorsa seçilmiş bazı olgularda renal biyopsi yapılması önerilmektedir.

2.2. Kontrast Madde Nefropatisi

2.2.1. Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı

KMN için uygulamada en çok kullandığımız tanım; başka bir neden olmadan, kontrast madde verilmesinin ardından 48-72 saat sonrasında serum kreatinin düzeyinin 0,5 mg/dl' den fazla

veya bazal kreatinin değerin %25' inden fazla artmasıdır (60). KMN gelişen hastalarda serum kreatinin değerin 3-5 gün sonra en yüksek değerine ulaştığı, kreatinin yüksekliğinin 14 güne kadar devam edebildiği ve sonrasında bu değerin genellikle normale döndüğü bilinmekle birlikte, bazı vakalarda ilerleyici akut böbrek hasarı veya diyaliz gerekliliği oluşabilmektedir (60, 61). Bu durumda endişe edilen ise, akut böbrek hasarında mortalite oranlarının yüzde 40 - yüzde 90'lara ulaşmasıdır (62, 63).

2.2.2. Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı

KMN hastane nedenli ABH sebepleri arasında üçüncü sıradadır (64). Geriye dönük yapılan çalışmalar incelendiğinde azalmış böbrek kan akımının, cerrahi işlemlerin ve nefrotoksik maddelerin sık kullanılmasının kontrast madde nefropatisi gelişimini etkilediği gösterilmiştir (65). KMN insidansı yapılan farklı çalışmalarda %1,3-33 arasında değişmektedir (66). KMN insidansı; kullanılan kontrast maddenin kimyasal özellikleri ve miktarı, uygulanan hastanın var olan risk faktörleri, hastanın bazal eGFR değeri ve uygulama öncesi yapılan tedavilere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (65). Risk faktörü bulunmayan hastalarda görülme sıklığı <%5 iken en az iki risk faktörü bulunan hastalarda görülme sıklığı yaklaşık olarak %50'dir (67-69). KMN gelişmesi ile ilgili tanımlanan risk faktörleri arasında; hastanın ileri yaşta olması, kronik böbrek hastalığı, diyabetes mellitus, anemi, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması, aterosklerotik kalp hastalığı yer alır. Diyabet ile birliktelik gösteren koroner arter hastalarında KMN gelişme riski artmaktadır (70). Bilinen böbrek yetmezliği tanımlı hastalarda KMN görülme sıklığı hastanın GFR'sine göre yüzde 12-50 arasında değişmektedir (64).

Yapılan hayvan araştırmalarından elde edilen bilgilere göre KMN patogeneğinde ATN önemli bir faktördür. KMN fizyopatolojisi tam anlaşılmamış olsa da mekanizmasında NO, endotelin/adenozin dengesindeki değişiklikler ile medüller hipoksi, renal vazokonstriksiyon ve kontrast maddenin doğrudan etkisi sitotoksikite yer almaktadır. Bununla beraber böbrek yetmezliğini kolaylaştıran prerenal faktörler ve tübüler obstrüksiyon da mekanizmanın çalışmasına katkı sağlar (71).

Kontrast madde verilmesinin ardından salgılanan endotelinin etkisi vazokonstriksiyon olur. Bu sırada NO salınımı azalır ve vazokonstriktif etki artar. Kontrast madde verilmesinin ardından daha ileri zamanda oluşan vazokonstriksiyon sebebi ile böbrek perfüzyonu bozulur. Renal korteksin perfüzyonu iyi olduğu için daha az etkilenirken, medullada perfüzyonun ve pO₂ renal

kortekse göre daha düşük olduğundan medulla hipoksik kalır (71). Medüller hipoksi patogeneğinde NO'nin azalmasının yanında prostaglandinlerin azalması da vazokonstriksiyon etkisini arttırarak rol oynar. Bu nedenle non-steroidal anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçları kullanan kişilerde bu durum daha da belirginleşebilir (72).

Kontrast madde verilmesinin ardından makula densaya gelen hipertonic tübüler sıvı vasküler düz kas hücrelerinde A2 reseptörleri aracılığıyla vazokonstriksiyona yapan endotelin salgılanmasına sebep olur. Bununla beraber diyabetik deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda adenozeine bağlı renal medulladaki vazokonstriksiyonda artış görülmüştür. Bu artışın diyabetlilerde endotelin reseptör duyarlılığındaki artış ile açıklanmıştır (72).

Hipoperfüzyon sonucunda gelişen doku hipoksisi nedeniyle oluşan ROS hastanın antioksidan kapasitesini aştığında organ hasarı oluşur. Antioksidan kapasitesi ve glomerüler filtrasyon hızı yaş ile ters orantılı olduğu için kontrast nefropatisi yaşlılarda daha fazla görülür (73).

Tablo-7: KMN Oluşumunda Olası Mekanizmalar (74, 75)

Medüller hipoksi sonucu oluşan renal tübüler nekroz	1. Reolojik değişim- vizkosite 2. Ozmotik yük- artmış gereksinim 3. Vazoaktif maddelerin imbalansı - Vazodilatator maddelerin salınımının azalması - Vazokonstriktör maddelerin salınımının artması 4. Sistemik hemodinamik instabilite
Direkt tübüler sitotoksite	1. Mitokondriyal yol ile oluşan apoptoz 2. Reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretimi 3. Endotel hücrelerden artmış adenozein üretimi 4. Medüller hipoksi 5. NO etkisi ile oluşan vazodilatasyonun ROT tarafından engellenmesi 6. ROT neticesinde oluşan vazokonstriksiyon

Diğer akut tübüler nekroz çeşitleri ile karşılaştırıldığında kontrast madde nefropatisi çoğunlukla böbrek fonksiyonlarının daha hızlı normalleşmesi ile karakterizedir. Kontrast madde nefropatisi ile akut tübüler nekroz birlikte olmasına karşın; iyileşme süresinin niçin daha kısa olduğu açıklanamamıştır. Ancak diğer akut tübüler nekroz tiplerinde görülen patolojilere göre tübüler nekroz şiddetinin kontrast nefropatisinde daha az olduğundan iyileşme süresinin kısa olduğu düşünülmektedir. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın nekroz dışında tübül epitel hücrelerindeki fonksiyonel değişimler sebebiyle olması da bir diğer nedendir (76). Ayrıca prerenal

nedenlerin veya intratübüler obstrüksiyonun da bu duruma katkıda bulunması olasılıklar arasındadır (71).

2.2.3. Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri

Normal şartlar altında KMN oligüri gözlenmeksizin, 48 – 72 saatte serum kreatininde artış ile seyredip hemodiyaliz gerektirmeden düzelir. Serum kreatinin seviyesinin 3 ile 7 gün içerisinde normal seviyesine dönmesi beklenir. Hastalarda KMN görülmesinde farklı risk faktörlerinden bahsedilmektedir (73).

Glomerüler filtrasyon hızı 30'dan az olan hastalar KMN için yüksek riskli kabul edilir. İdrar çıkışı olmayan hemodiyaliz (HD) hastalarında profilaktik tedaviye gerek yoktur. Anürik olmayan HD hastalarında ise kontrast madde verilmesi böbrek fonksiyonlarını daha da bozabileceği için dikkatli olunması gerekir. Kontrast verilecek hastaların risk durumunu belirleyebilmek için glomerüler filtrasyon hızı hesaplaması yapılabilir fakat akut böbrek yetmezliği olan hastalarda hesaplanan GFR ile böbreğin gerçek fonksiyonu örtüşmeyebilir. ABH nedeniyle hemodiyalize yeni başlanmış hastalarda böbrek fonksiyonlar geri gelebileceğinden, kontrast maddenin kalıcı böbrek yetmezliğine neden olup HD gerektirebileceği unutulmamalıdır (71).

Hastanın DM tanısının olması, diyabetin mikrovasküler hasarları sebebiyle KMN gelişme riskini artırır. DM'de kullanılan metforminin yaklaşık olarak yüzde 90'ı renal yollardan atılır. Bu nedenle KMN gelişmesi durumunda laktik asidoz gelişmesi kolaylaştığından metformin kullanan diyabetik hastalarda KMN açısından dikkatli olunmalıdır (77). Yaşlı hastalarda antioksidan kapasite azaldığı, hipovolemi sık görüldüğü ve glomerüler filtrasyon hızı azaldığı için KMN riski artar (78). Konjestif kalp yetmezliği ve hipotansiyon, hastalarda renal kanlanmayı bozup medüller iskemi ve hipoksiyi arttırdığı için KMN görülme sıklığını arttırmaktadır. Hastanın kronik hipertansiyon tanılı olması, hipertansiyonun mikrovasküler etkisi nedeniyle KMN görülme sıklığını artırır ancak klinik pratikte bu durum ispatlanmamıştır (73).

Hastanın mevcutta kullandığı ilaçlar (NSAİİ'ler, diüretikler, amfoterisin B ve aminoglikozitler vs.) da KMN gelişme riski açısından önemlidir. Ancak bu durumun zıttı olarak ACE inhibitörleri KMN gelişiminde rol oynayan endotelin salınımını azalttığı için KMN gelişme riskini azaltabileceği düşünülmektedir (79).

KMN gelişimde önemli olan diğer bir faktör ise kullanılan kontrast maddenin miktarı ve çeşididir. Kontrast maddeler osmolaritelerine göre sınıflanmaktadır. Osmolaritesi yüksek olan kontrast maddelerin nefropati riski yüksektir. Osmolaritesi yüksek olan kontrast maddeler klinik uygulamada kullanılmamaktadır. Kullanılan kontrast maddenin iyonik olması KMN gelişme riskini arttırmaktadır. Osmolaritesi düşük olan kontrast maddeleri ile izoosmolar kontrast maddeler nefropati geliştirme riski açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Bunların dışında KMN gelişimini önlemek için verilebilecek azami kontrast madde miktarı belirlenememiştir (80).

KMN risk faktörü sayısı arttıkça gelişme riski de artar. Bu durumla ilgili Mehran ve arkadaşları yaptıkları araştırmaya göre Mehran risk skoru oluşturulmuştur (Tablo-9). Mehran risk skoru kontrast madde verilen hastalarda KMN görülme sıklığını tahmin etmek için yapılmıştır. Bu skora göre risk skoru ≤ 5 ise %7,5 risk skoru 6-10 ise %14, risk puanı 11-15 ise %26,1, risk skoru ≥ 16 ise %57.3 oranında KMN gelişme riski vardır (78).

Tablo-8: Mehran' a Göre KMN Gelişimi Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Skor
Hipotansiyon	5
İntra aortik balon pompası	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
Yaş > 75	4
Anemi	3
Diyabet	3
Verilen Kontrast maddenin miktarı	Her 100 cm ³ için 1
Serum kreatinin > 1.5 mg/dl	4
veya	
GFR < 60 ml/dk/1.73 m ²	40 – 60 = 2 20 – 40 = 4 < 20 = 6

2.2.4. Kontrast Madde Özellikleri

Kontrast maddede yüksek atenüasyon ve az yan etkinin birlikte olması istendiğinden bir çok farklı fizyolojik etki ve fizikokimyasal özellik içeren kontrast madde çeşitleri ortaya çıkmıştır (81). İyonik (polar) ve osmolaritesi yüksek kontrast maddeler görüntü kalitesini iyi sağlayıp suda da iyi çözünürler. Fakat osmolaritesi yüksek olan kontrast maddelerin alerjik reaksiyon ve nefrotoksisite risklerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Osmolaritesi yüksek olan kontrast maddeler, osmolaritesi düşük olanlara kıyasla 2-3 kat daha fazla osmolariteye sahiptir. Osmolaritesi

yüksek olan kontrast maddelerin kullanımının ardından KMN gelişiminin daha sık olduğu görülmüştür. Bu bilgilerle kontrast madde uygulanmasının ardından KMN gelişim riski yüksek olan KBH ve DM tanısı olan hastalara osmolaritesi düşük kontrast madde uygulanması önerilmektedir. CIN Working Panel konsesensusu böbrek toksisitesi ile ilgili net tanımlayıcı bilgiler sunmasa da kontrast maddenin osmolaritesi ve böbreklere iletilen osmotik yük nedeniyle doğrudan veya dolaylı olarak KMN gelişiminde önem arz ettiği düşünülmektedir (81).

Günümüzde tercih edilen kontrast maddeler şu şekildedir:

Düşük osmolal olanlar: osmolalitesi düşük olan ajanlar, birinci nesil ajanlara göre daha düşük osmolalitesi vardır, ancak osmolalitesi plazma ile kıyaslandığında daha yüksek osmolaliteye (500 ila 850 mosmol/kg) sahip olduğu görülür. Daha çok kullanılan osmolalitesi düşük olan ajanlar, noniyonik ajanlar (ioheksol, ioversol ve iopamidol) ile iyonik ajan, ioksaglatı içermektedir.

İzo-osmolal olan ajanlar: sadece bir tane izo-osmolal ajan (iyodiksanol) vardır. İyodiksanol iyonik değildir ve plazma ile karşılaştırıldığında izo-osmolaldır (290 mosmol/kg).

Tablo-9: Kontrast Madde Özellikleri

Kontrast madde	Tip	İyot miktarı (mg/ml)	Osmolalite (mosm/kg)	
Metrizoat	İyonik	370 mg/ml	2100mosm/kg	Yüksek osmolar
Diatrizoat	iyonik monomer	300 mg/ml	1150mosm/kg	
İoksaglat	İyonik	320 mg/ml	580mosm/kg	Düşük osmolar
İoheksol	non-iyonik	350 mg/ml	884mosm/kg	
İopamidol	non-iyonik monomer	370 mg/ml	796mosm/kg	
İyodiksanol	non-iyonik dimer	320 mg/ml	296mosm/kg	İzo-osmolar

2.2.5. Kontrast Madde Nefropatisi Gelişiminden Korunma ve Tedavi

2.2.5.1. Kontrast Maddenin Dozu ve Tipi

Kontrast madde kullanılırken etkili ancak en az kontrast dozunun kullanılması ve yakın zamanlı tekrarlanan kontrast uygulamasından kaçınılmalıdır (48-72 saat içinde) (82). İoheksol gibi non-iyonik ajan yerine izo-osmolal ajan olan iyodiksanol veya iyonik olmayıp düşük osmolariteye sahip olan iopamidol veya ioversol gibi ajanların kullanımı önerilmektedir. Osmolaritesi yüksek olan kontrast maddelerinin (1400 ila 1800 mosmol/kg) kullanımı önerilmemektedir. Non-iyonik, izo-osmolar veya düşük osmolal ajanlar, iyonik yüksek osmolaliteye sahip olan ajanlardan daha

güvenli sayılmaktadır (83). İzo-osmolal ajan, iyodiksanol, risli gruptaki hastalar için iyoheksolden daha güvenli olabilir, ancak diğer non-iyonik düşük osmolalitesi düşük ajanlarla kıyaslandığında, sadece az bir faydası olmuştur (80, 84, 85).

2.2.5.2. Volüm Kaybı ve Kullanılan İlaçlar

KMN gelişmesinden hastayı korumak için en güvenli yöntem volüm genişletilmesini sağlamaktır. Yapılacak işlem ertelenemeyen hallerde işlem öncesi 500 ml %0,9 NaCl ile hastanın hidrate edilmesi ya da hastanede yatışlı olan hastalarda kontraendikasyon yok ise işlemden 4 ile 6 saat öncesinde ve işlemden sonra 24 saat süresince saatte 100 ml hızında hidrasyon uygun görülmüştür (86).

İntra-arteriyel kontrast madde kullanması planlanan hastalar, sıvı kaybından kaçınarak işlemden 24- 48 saat öncesinde NSAİD' leri kullanmamalıdır. Volüm azalması ve NSAİD' ler, renal vazokonstriksiyon yaparak kontrast nefropatisi riskinde artışa sebep olabilir.

ACE inhibitörlerinin ve ARB' lerin kullanımına ara verilmesinin yararını açıklayacak yeterli veri yoktur ancak ortaya çıkan hipertansiyonla ilişkili riskler vardır (87).

2.2.5.3. Kontrast Madde Nefropatisi Tedavisi

N-asetil sistein (NAC)' ın antioksidan ve renal vazodilatör etkisi olması sebebiyle teorik olarak profilaktik tedavide yararlı olduğu düşünülmüş yan etki profili de az olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. NAC iki eşit doza bölünerek her bir uygulamada 600 mg olacak şekilde hastalara verilebilir (86). Ancak asetilsisteini inceleyen meta-analizler çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Randomize yapılan en büyük çalışmada, planlı anjiyografi yapılan 4993 yüksek riskli hastada oral asetilsistein ile daha iyi sonuçlar elde edilememiştir (88).

KMN gelişiminde rol oynadığı düşünülen reaktif oksijen türevleri sebebiyle idrarın alkalize edilmesinin nefropati gelişimini önlemeye yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu durumla ilgili hastaların mayilerine bikarbonat eklenmesinin hastaya faydalı olabileceği düşünülse de bahsedilen tedavinin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (89).

Etkinliği henüz kesinleşmediği için pratikte kullanılsa da ACE inhibitörleri, statinler ve diüretiklerin de KMN önlenmesinde teorik olarak faydalı olabileceği gösterilmiştir (73).

KBH tanılı olan hastalarda KMN gelişmesinin önlenmesi için rutin hemofiltrasyon veya HD uygulaması önerilmemektedir. Yapılan bir meta-analizde 8 HD ve 3 hemofiltrasyon/hemodiyafiltrasyon çalışmasını içeren, renal replasman tedavisinin (RRT) hiçbir faydasının olmadığını göstermiştir (90).

Diyalize bağımlı hastalarda intravasküler kontrast kullanımının neden olduğu volüm yüklenmesinin önlenmesi için ek diyaliz seansı endikasyonu bulunmamaktadır. Bunun dışında, HD hastalarında rezidüel böbrek fonksiyonunu korumak veya kontrast maddeye karşı alerjik ya da toksik reaksiyon riskini azaltmak için, intravasküler kontrast madde kullanımından sonra hemen diyaliz yapılması gerektiğini gösteren hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Hekimlerden bazıları intravasküler kontrast madde uygulandıktan sonra 24-36 saat içinde ek HD tedavisi uygularken, bazıları ise planlı HD tedavisine kadar 48-72 saat beklemektedir (91).

KMN gelişmesi durumunda hastalar hidrasyonları sağlanarak yakın takip edilmeli, mayilerine N-asetil sistein ve sodyum bikarbonat eklenerek tedaviye destek sağlanmalıdır. Renal iskemiye arttırmamak için hastanın hipotansif kalmasından kaçınılmalıdır. Tedaviden istenen sonuç elde edilmediği hallerde son seçenek olarak RRT' nin gerekliliği düşünülmelidir (92).

2.3. Böbrek Hasarı Molekül-1 (KIM-1)

Akut ve kronik böbrek hastalıklarında böbrek hasarının erken tanı konulup, böbrek fonksiyonlarını korumak için tedavinin erkenden başlanmasına ihtiyaç vardır. Bu nedenle böbrekte gelişen patofizyolojik sürecin erken bilinmesini sağlayacak basit, non-invaziv ve spesifitesi yüksek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (93).

KIM-1, tip 1 transmembran glikoproteinidir. Ichimura, akut böbrek hasarı gelişmesinin ardından idrarda görülen böbrek tübül hasar belirteci olarak ilk bildiren olmuştur. Daha sonrasında ise kronik böbrek hastalığında uzun dönem prognozu gösteren bir belirteç olarak göstermiştir (94).

KIM-1, böbrek proksimal tübül epitel hücre hasarını göstermede ideal bir biyobelirteçtir: sağlıklı böbrekte, KIM-1 sentezi eser miktarda olur; iskemik, toksik böbrek hasarı durumunda, hasarlı tübüllerin hücrelerinde KIM-1 ekspresyonunun aktivasyonu ve apikal hücre zarında artan sentezi gözlenmektedir. KIM-1' in hücre membranından dökülmesi, kanda ve/veya idrarda KIM-1 düzeyinin artmasına sebep olur. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmaların sonuçlarına

göre, böbrek proksimal tübül epitel hücrelerinde KIM-1 sentezi ile birlikte idrar ve kan plazmasındaki konsantrasyonu, böbreklerdeki patolojik sürecin ciddiyeti ile doğru orantılıdır (95).

2.4. Profilin-1 (PFN-1)

Profilin (PFN), ökaryotik canlılarda ve birkaç virüsteki aktin monomerlerine bağlanan 14–17 kDa' lık bir proteindir (7). Dört farklı kromozomal lokasyonda kodlanan çeşidi var olup en çok bulunan tipi PFN-1 olarak karşımıza çıkmaktadır (7, 96, 97).

PFN-1, 139 aminoasit kalıntısından oluşan sitozolik bir proteindir ancak az miktarda hücrenin çekirdeğinde ve plazma membranında da bulunur (98). PFN-1' in en önemli işlevi aktin monomerlerini ayırıp ve fosfotidil inositol bifosfat (PIP2) artışının olduğu hallerde aktin salınımını sağlamaktır (99). Aktin polimerizasyonunun katalizlenmesi profilin seviyesi ile ilişkilidir; profilin seviyesinin düşük olması durumunda katalizör işlevi görürken, yüksek seviyede olması inhibitör işlevi yapar (100). PFN-1 hücre göçünde, hücre bölünmesinin geç sitokenez aşamasında, apoptozda da yer aldığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (101).

PFN-1 seviyesi, yapılan deneysel araştırmada vasküler düz kas hücrelerinde aterosklerotik plak olması halinde ve kronik inflamasyonun olduğu hallerde artar (102). O halde PFN-1 otofaji-apoptoz, vasküler geçirgenlik, anjiyogenez ve nitrik oksit sinyalinde görev alır (103). Endotel hücre disfonksiyonu yapan PFN-1 seviyesi böbrek fonksiyonlarındaki azalış ile koreledir (8).

2.5. Tiyol disülfid

Tiyoller, bir sülfidril (SH) grubu barındıran, serbest radikal süpürücü ve antioksidan olarak görev alan bir grup organik bileşiktir (104, 105). Tiyoller, sülfidril grupları sebebiyle oksidasyona karşı hassasiyetleri yüksektir (106). Sistein kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyolları ve moleküler kitlesi düşük olan tiyoller arasında karışık disülfid oluşumuna neden olabilir. Oluşan bu disülfür bağları tekrardan tiyol gruplarına indirgenerek, dinamik tiyol disülfid homeostazı korunur (104). Tiyol, protein oksidasyonunun en değerli biyobelirteçlerinden biridir (107). Ayrıca hem antioksidan hem oksidan belirlenmesinde kullanılmaktadır (108).

Tiyol antioksidanları, reaktif oksijen türleri (ROS) ile birlikte hücreleri oksidatif hasarın etkilerinden korumaktadır. Bu birliktelik, oksidatif stres halinde tiyol antioksidanlarının harcanmasına, bu şekilde tiyol konsantrasyonunda düşüşe sebep olur (109) .

2.5.1. Dinamik Tiyol Disülfid Homeostazı

Dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH), tiyollerin ve disülfidlerin seviyelerini temsil ederken, proteinlerdeki tiyol oksidasyonunun geri döndürmektedir (106). TDH; antioksidasyon, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz ve enzimatik aktivitelerin düzenlenmesinde önemli görev alır (3). Bunların dışında, dinamik TDH' nın bozulması, akut miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, uterin miyom ve multipl miyelom gibi bir çok hastalıkta etkili olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (110-112)

TDH' nı değerlendirilirken klinik pratikte;

- Native tiyol
- Dinamik disülfid
- Toplam tiyol
- Disülfid/Toplam Tiyol
- Disülfid/Native Tiyol
- Native Tiyol/Toplam Tiyol parametreleri ve oranları değerlendirilmektedir (3).

Oksidatif stresin, doku ve hücre hasarının gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif stresin rol aldığı hastalıkların tedavisinde antioksidanların kullanımına yer verilebileceği tartışılmaktadır (3).

Plazma TDH, kontrast madde ile sinerjistik bir etki gösterir ve ROS düzeylerini artırarak akut böbrek hasarı görülme sıklığını artırır. Tiyol/disülfid seviyeleri ile ilgili yapılan son çalışmalarda, aşırı oksidatif strese bağlı olarak azalan doğal tiyol seviyesi, artan disülfid seviyesi ve artan disülfür/toplam tiyol oranını içerir (113-115).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.01.2023 tarihli, 2 nolu oturumda ve 23.01.2023 sayılı, saat 13.30 kararı ile onay alındı.

3.2. Hastalar ve Takip

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra, hastanemiz anjiyografi ünitesinde Ocak 2023-Haziran 2023 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılması planlanan 240 hasta dahil edildi. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalardan yazılı ve bilgilendirilmiş onam formu alındı. Koroner anjiyografi yapılan hastaların hepsine düşük osmolar (500-700 mOsm/kg) İohexol (Omnipaque) (viskosite:6.3 ionisite:300) intravenöz yoldan verildi. Hastalara verilen kontrast madde verilen miktarı kayıt altına alındı.

Vaka grubu dahil olma kriterleri;

- Kontrast madde verilen bireyler,
- 18 yaş üzeri bireyler

Vaka grubu dışlama kriterleri

- Araştırmaya katılmayı kabul etmeyenler,
- Bilinen böbrek hastalığı varlığı (KBH, SDBY, renal transplantasyon vs.),
- Malign hastalık öyküsü olan bireyler,
- Gebeler,
- 18 yaş altı bireylerden

Kontrol grubu dahil olma kriterleri;

- 18 yaş üstü,
- Ek hastalığı olmayan bireyler

Kontrol grubu dışlama kriterleri dışlama kriterleri;

- Araştırmaya katılmayı kabul etmeyenler,
- malign hastalık öyküsü olanlar
- 18 yaş altı bireylerden oluşmaktaydı.

Hastalardan işlem öncesinde alınan kanlar jelli (biyokimya tüpleri) tüpe aktarıldı. Daha sonra kanlar 4000 rpm’ de 10 dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan PFN-1, KİM-1 ve tiyol disülfid düzeyleri çalışılmak üzere –80 °C’de saklandı. Koroner anjiyografi işleminden sonra 48-72 saat içinde hastaların kontrole gelmeleri istendi. Kontrole gelen hastaların rutin biyokimyasal parametrelerine bakıldı. Katılan hastaların 26’sının 48-72 saat içerisinde kontrole gelmemesi 5’inin işlem öncesi bakılan tetkiklerinde böbrek yetmezliği oluşu nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

48 ile 72 saat içinde hastaların bazal kreatinin değerinden % 25’inden fazla artış olanlar ve/veya bazal kreatinin değerinde 0.5 mg/dl’den fazla artış olan 30 hasta KMN gelişen gruba dahil edilirken, bu kriterin dışında kalan 179 hastadan KMN gelişen grup ile yaş cinsiyet uyumu gözetilerek randomize seçilen 30 hasta KMN gelişmeyen gruba dahil edildi. Rutin tetkikleri yapılan ek hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubuna dahil edildi.

3.3. Metod

Çalışmamızda hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalıkları, hemogram, glukoz, kreatinin, GFR, sodyum, CRP, HDL, LDL, trigliserit, Hba1c, KİM-1, PFN-1, doğal tiyol, dinamik disülfid, toplam tiyol ölçümleri değerlendirildi. KİM-1, PFN-1, doğal tiyol, dinamik disülfid, toplam tiyol tetkiklerini çalışmak için katılımcılardan muayene sırasında alınmış kanlar Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya AR-GE Laboratuvarında kullanılan cihazlardan yararlanarak çalışıldı.

Human Profilin 1, Human Kidney Injury Molecule 1 Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitlerle çalışıldı (Catalog no: E5920Hu). Kitler üretici firmanın kataloguna uygun biçimde çalışıldı. TDH, Rel Assay Diagnostics markalı kitlerle Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ve spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

3.4. Veri Analiz Yöntemi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilme aşamasında, istatistiksel analizi yapabilmek için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren ve göstermeyen sayısal değişkenler, sırasıyla ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup arasındaki sayısal değişkenlerin normallik dağılımına göre karşılaştırılmasında Student's T testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Yates düzeltmesi ve Fisher kesin testi kullanıldı. Laboratuvar değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Laboratuvar değişkenler 2 izlem arası değişimi normallik dağılımına göre tekrarlayan ölçümlerde T testi veya Wilcoxon testi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Ocak 2023-Haziran 2023 tarihleri arasında hastanemizde koroner anjiyografi yapıp KMN gelişen 30 hasta, KMN gelişmeyen 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 90 olgudan oluşmaktadır.

Araştırmaya katılma kriterlerini karşılayan 179 hastanın %16,7' sinde (n:30) kontrast madde nefropatisi gelişti, bu sonuç literatürle uyumluydu.

KMN gelişen hastaların yaş ortalamaları $61,40 \pm 8,22$, KMN gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları $58,00 \pm 8,35$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $58,20 \pm 9,21$ ' idi ve grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,235$).

KMN gelişen hastaların 14'ü (%46,7), KMN gelişmeyen hastaların 13'ü (%43,3), kontrol grubunun ise 14'ü (%46,7) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,882$).

KMN gelişen 18 hastada (%60) ek hastalık (12 hastada HT, 11 hastada DM) vardı. KMN gelişmeyen 18 hastada (%60) ek hastalık (13 hastada HT, 11 hastada DM) vardı.

KMN gelişmeyen hastalara verilen kontrast madde miktarı ortalama $116,66 \pm 40,11$ ml iken KMN gelişen hastalara verilen kontrast madde miktarı ortalama $155,00 \pm 49,74$ ml olup KMN gelişmeyen gruba göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Biyokimyasal belirteçlerin gruplar arasındaki değişkenliğine bakıldığında;

LDH kontrol grubunda ortalama $183,60 \pm 21,84$ U/L'idi, KMN gelişen hastalarda ise $295,26 \pm 114,47$ olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). KMN gelişmeyen hastaların ortalama LDH'sı $264,70 \pm 99,82$ U/L ve kontrol grubuna göre daha yüksek olup bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,002$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları LDH değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,750$).

HDL kontrol grubunda ortalama $40,63 \pm 8,60$ mg/dl'idi, KMN gelişen hastalarda ise $33,10 \pm 8,76$ mg/dl olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

($p=0,004$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $31,86\pm 8,98$ mg/dl idi ve kontrol grubuna göre daha düşüktü, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,001$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,850$)

Glukoz kontrol grubunda ortalama $98,7\pm 22,8$ mg/dl idi, KMN gelişen hastalarda ise $139,9\pm 69,8$ mg/dl olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,029$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $142,3\pm 76,2$ mg/dl idi ve kontrol grubuna göre daha yüksekti, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,019$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,988$)

Nötrofil kontrol grubunda ortalama $3,5\pm 1,2$ mcL idi, KMN gelişen hastalarda ise $6,5\pm 1,8$ mcL olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $6,8\pm 2,9$ mcL idi ve kontrol grubuna göre daha yüksekti, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları nötrofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,834$).

WBC kontrol grubunda ortalama $6,7\pm 1,5$ mcL idi, KMN gelişen hastalarda ise $9,8\pm 1,9$ mcL olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $10,1\pm 3,4$ mcL idi ve kontrol grubuna göre daha yüksekti, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,872$).

Diğer biyokimyasal belirteçlerde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. (Tablo-10)

Tablo-10: Gruplara Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri

	Grup	Ortalama±SD	Anlamlılık (P)
Kreatinin	KMN Gelişen Hastalar	0,69±0,17	0,053β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	0,78±0,12	0,322¥
	Kontrol	0,75±0,12	0,633&
GFR	KMN Gelişen Hastalar	91,13±20,99	0,750β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	94,40±8,16	0,982¥
	Kontrol	91,96±20,43	0,857&
HDL	KMN Gelişen Hastalar	33,10±8,76	0,850β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	31,86±8,98	0,004¥
	Kontrol	40,63±8,60	0,001&
Trigliserit	KMN Gelişen Hastalar	186,66±127,87	0,969β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	193,30±108,11	0,676¥
	Kontrol	163,33±79,14	0,526&
LDL	KMN Gelişen Hastalar	110,36±30,43	0,995β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	109,53±39,11	0,942¥
	Kontrol	107,50±30,39	0,970&
LDH	KMN Gelişen Hastalar	295,26±114,47	0,379β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	264,70±99,82	0,000¥
	Kontrol	183,60±21,84	0,002&
Üre	KMN Gelişen Hastalar	34,19±10,97	0,898β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	33,05±11,31	0,468¥
	Kontrol	31,13±7,32	0,741&
HbA1C	KMN Gelişen Hastalar	8,56±9,92	0,434β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	6,67±1,78	0,107¥
	Kontrol	5,38±0,47	0,684&
Glukoz	KMN Gelişen Hastalar	139,93±69,85	0,988β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	142,31±76,28	0,029¥
	Kontrol	98,76±22,84	0,019&
HGB	KMN Gelişen Hastalar	14,08±2,10	0,888β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	14,29±1,69	0,921¥
	Kontrol	13,90±1,43	0,664&
WBC	KMN Gelişen Hastalar	9,81±1,98	0,872β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	10,13±3,49	0,000¥
	Kontrol	6,79±1,57	0,000&
Nötrofil	KMN Gelişen Hastalar	6,50±1,84	0,834β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	6,82±2,99	0,000¥
	Kontrol	3,57±1,23	0,000&
MPV	KMN Gelişen Hastalar	10,70±2,16	0,895β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	10,43±2,45	0,054¥
	Kontrol	9,28±2,42	0,144&
CRP	KMN Gelişen Hastalar	1,05±1,17	0,600β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	1,53±3,08	0,263¥
	Kontrol	0,28±0,27	0,034&

β: KMN Gelişen Hastalar ile KMN Gelişmeyen Hastalar arasındaki fark

¥: KMN Gelişen Hastalar ile Kontrol Grubu arasındaki fark

&: KMN Gelişmeyen Hastalar ile Kontrol Grubu arasındaki fark

Oksidatif stres belirteçlerin gruplar arasındaki değişkenliğine bakıldığında;

KIM-1 kontrol grubunda ortalama $1,99 \pm 0,59$ ng/ml idi, KMN gelişen hastalarda ise $5,84 \pm 1,14$ ng/ml olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $2,79 \pm 1,09$ ng/ml idi ve kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,689$). KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,043$).

PFN-1 kontrol grubunda ortalama $318,62 \pm 84,95$ pg/ml idi, KMN gelişen hastalarda ise $631,14 \pm 431,82$ pg/ml olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $414,92 \pm 183,31$ pg/ml idi ve kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,390$). KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,015$).

Doğal tiyol kontrol grubunda ortalama $313,89 \pm 83,02$ $\mu\text{mol/L}$ idi, KMN gelişen hastalarda ise $231,29 \pm 49,17$ $\mu\text{mol/L}$ olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $237,14 \pm 46,79$ $\mu\text{mol/L}$ idi ve kontrol grubuna göre daha düşüktü, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,933$).

Disülfid kontrol grubunda ortalama $17,93 \pm 7,08$ $\mu\text{mol/L}$ idi, KMN gelişen hastalarda ise $46,21 \pm 12,68$ $\mu\text{mol/L}$ olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $45,72 \pm 11,27$ $\mu\text{mol/L}$ idi ve kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,001$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,983$).

Disülfid / doğal tiyol (SS/SH) kontrol grubunda ortalama $6,51 \pm 4,58$ idi, KMN gelişen hastalarda ise $19,94 \pm 3,36$ olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $19,39 \pm 3,43$ idi ve kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,001$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,856$).

Disülfid / total tiyol (SS/TT) kontrol grubunda ortalama $5,52 \pm 3,07$ idi, KMN gelişen hastalarda ise $14,17 \pm 1,80$ olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $13,89 \pm 1,80$ idi ve kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,001$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,891$).

Doğal tiyol / total tiyol (SH/TT) kontrol grubunda ortalama $88,94 \pm 6,15$ idi, KMN gelişen hastalarda ise $71,65 \pm 3,60$ olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). KMN gelişmeyen hastalarda ise $72,22 \pm 3,60$ idi ve kontrol grubuna göre daha düşük olup istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0,001$). Ancak KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hasta grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,891$).

Diğer Oksidatif stres belirteçlerde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. (Tablo-11)

Tablo-11. Gruplara Göre Biyomarkerların Düzeyleri ve Anlamlılık Düzeyleri

Biyomarker	Grup	Ortalama+SD	Anlamlılık (P)
PFN-1	KMN Gelişen Hastalar	$631,14 \pm 431,82$	0,015β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	$414,92 \pm 183,31$	0,000¥
	Kontrol	$318,62 \pm 84,95$	0,390&
KIM1	KMN Gelişen Hastalar	$5,84 \pm 1,14$	0,043β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	$2,79 \pm 1,09$	0,003¥
	Kontrol	$1,99 \pm 0,59$	0,689&
Doğal tiyol	KMN Gelişen Hastalar	$231,29 \pm 49,17$	0,933β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	$237,14 \pm 46,79$	0,000¥
	Kontrol	$313,89 \pm 83,02$	0,000&
Total Tiyol	KMN Gelişen Hastalar	$323,71 \pm 69,93$	0,965β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	$328,59 \pm 63,96$	0,359¥
	Kontrol	$349,76 \pm 80,92$	0,500&
Disülfid	KMN Gelişen Hastalar	$46,21 \pm 12,68$	0,983β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	$45,72 \pm 11,27$	0,000¥
	Kontrol	$17,93 \pm 7,08$	0,000&
Disülfid/Doğal tiyol	KMN Gelişen Hastalar	$19,94 \pm 3,36$	0,856β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	$19,39 \pm 3,43$	0,000¥
	Kontrol	$6,51 \pm 4,58$	0,000&
Disülfid/Total tiyol	KMN Gelişen Hastalar	$14,17 \pm 1,80$	0,891β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	$13,89 \pm 1,80$	0,000¥
	Kontrol	$5,52 \pm 3,07$	0,000&
Doğal tiyol /Total tiyol	KMN Gelişen Hastalar	$71,65 \pm 3,60$	0,891β
	KMN Gelişmeyen Hastalar	$72,22 \pm 3,60$	0,000¥
	Kontrol	$88,94 \pm 6,15$	0,000&

β: KMN Gelişen Hastalar ile KMN Gelişmeyen Hastalar arasındaki fark

¥: KMN Gelişen Hastalar ile Kontrol Grubu arasındaki fark

&: KMN Gelişmeyen Hastalar ile Kontrol Grubu arasındaki fark

Uygulanan kontrast madde miktarı ile PFN-1, disülfid/doğal tiyol, disülfid/total tiyol arasında zayıf derecede pozitif yönde korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,371$ $p=0,005$, $r=0,275$ $p=0,038$, $r=0,281$ $p=0,034$).

Uygulanan kontrast madde miktarı ile doğal tiyol (SH), total tiyol (TT), doğal tiyol/total tiyol arasında zayıf derecede negatif yönde korelasyon vardı (sırasıyla $r= -0,339$ $p=0,010$, $r= -0,263$ $p=0,048$, $r= -0,281$ $p=0,034$).

Tablo-12: Uygulanan Kontrast Madde Miktarı ile Biyomarkerların Korelasyon Katsayıları

		PFN-1	KIM-1	SH	TT	Disulphide	SS/SH	SS/TT	SH/TT
Kontrast	R	0,371	0,144	-0,339	-0,263	-0,055	0,275	0,281	-0,281
Madde	P	0,005	0,285	0,010	0,048	0,686	0,038	0,034	0,034

PFN-1 ile KIM-1 arasında kuvvetli pozitif yönde korelasyon vardı ($r=0,789$ $p\leq 0,001$) PFN-1 ile doğal tiyol, doğal tiyol/total tiyol arasında zayıf negatif yönde korelasyon vardı (sırasıyla $r=-0,296$ $p=0,007$, $r=-0,292$ $p=0,008$) PFN-1 ile disülfid/doğal tiyol, disülfid/total tiyol arasında zayıf pozitif yönde korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,286$ $p=0,010$, $r=0,292$ $p=0,008$) PFN-1 ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktu.

KIM-1 ile disülfid, disülfid/doğal tiyol, disülfid/total tiyol arasında zayıf derecede pozitif yönde korelasyon vardı (sırasıyla $r= 0,234$ $p=0,035$, $r= 0,271$ $p=0,014$, $r= 0,265$ $p=0,017$) KIM-1 ile doğal tiyol/total tiyol arasında zayıf derecede negatif yönde korelasyon vardı ($r= -0,265$ $p=0,017$) KIM-1 ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktu.

Tablo-13: Belirteçler Arası Korelasyon Analizi

		KIM1	SH	TT	Disulphide	SSSH	SSTT	SHTT
PFN-1	R	0,789	-0,296	-0,208	0,234	0,286	0,292	-0,292
	P	0,000	0,007	0,062	0,087	0,010	0,008	0,008
KIM-1	R		-0,169	-0,059	0,234	0,271	0,265	-0,265
	P		0,131	0,599	0,035	0,014	0,017	0,017

5.TARTIŞMA

Kontrast madde verilmesi sonrası KMN tanısının erken konulup, gerekli önlemlerin alınması çok önemlidir. KMN gelişme riski taşıyan hastalara kontrast madde verilmeden bakılacak olan KIM-1, PFN-1 düzeylerinin ölçümü, KMN gelişim riskini saptamada önlemlerin erken alınmasına, hastanede kalış sürelerinin kısaltılmasına, morbidite ve mortalitenin azaltılmasına yardımcı olabilecek umut verici bir belirteçtir.

İlk olarak 1954 yılında tanımlanan KMN halen önemini korumaktadır (116). KMN, hastaneye yatış ve hastanede kalış süresi ile birlikte yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (117). Bu nedenle bu çalışmayı yapmamızdaki amaç KMN gelişim riskini belirlemek için hastalara kontrast madde uygulanmadan önce bakılan KIM-1,PFN-1 düzeyleri ile tiyol disülfid homeostazının kullanılabilirliğini araştırmaktır.

KMN hastanın bazal kreatin seviyesinin kontrast madde verilmesinin ardından geçen 48-72 saat içerisinde 0,5 mg/dL' nin üzerinde artması veya bazal kreatin seviyesinden %25 artması olarak tanımlanmaktadır (8). KMN patofizyolojisi halen tam olarak açıklanabilmiş değildir, bu nedenle çalışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalar kontrast maddelerin nefrotoksik etkili olduğunu kanıtlamıştır. KMN gelişiminde iskemik hasar, reaktif oksijen türlerinin etkisi olduğu düşünülmektedir (118). Bazı vakalarda da kronik böbrek hasarı, hemodiyaliz ve ölümle sonuçlanabilmektedir. Koroner anjiyografi işleminden sonra KMN gelişiminde bir çok risk faktörü rol oynamaktadır (67, 68, 119, 120). Bu risk faktörleri arasında; diyabet, kronik böbrek yetmezliği, ileri yaş, kalp yetmezliği öyküsü, hastanın dehidrate olması, diüretik kullanımı, uygulanan kontrastın miktarı, hastada hiponatremi, hipoalbuminemi olması sayılabilir (67).

Koroner anjiyografi yapılan hasta grupları için kontrast maddenin miktarı ve çeşidinin KMN için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (121). Düşük osmolar maddeler için içerdiği iodyin gramını eGFR'ye oranlandığında bulunan oran 1 ise %10 risk ile KMN gelişebilir, ancak bu oran 3 ise bu risk %50 olur (122). Yapılan çalışmalar neticesinde eGFR değeri 60ml/dakika/1.73m² altında olan hastalar için önerilen kontrast madde miktarı 100 ml'dir. Çünkü 100 ml'den fazla kullanılan kontrast maddenin daha çok KMN oluşturduğu saptanmıştır (123). Yaptığımız çalışmada da KMN gelişen grupta, KMN gelişmeyen gruba göre daha fazla kontrast madde kullanıldığını tespit ettik.

2008’de ESUR Kontrast Media Güvenlik Komitesi KMN gelişmesini kolaylaştıran risk faktörleri içerisinde ileri yaşı da eklemiştir (124). İleri yaş vasküler yetmezlikte artış, vazodilatör kompensasyon mekanizmalarında düşüş, vasküler yanıtı sağlayan pluripotent kök hücrelerde kayıp, endotelial fonksiyonlarda azalma ile seyretmektedir. Bu faktörlerin neticesinde böbrek fonksiyonlarda fizyolojik düşüş yaş ilerledikçe kaçınılmaz olmaktadır. Bahsettiğimiz faktörler de ileri yaş hastalarda KMN riskini ve nefropati gelişiminden sonra böbrek fonksiyonlarında düzelme hızını etkilemektedir (125). Yaptığımız çalışmada gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu.

Mehran ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kadın cinsiyet KMN gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (126). Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise KMN gelişim riskinin erkek bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (124). Yapılan bir çalışmada KMN insidansının kadın hastalarda erkek hastalara göre üç kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Kadın hastalarda vücut yüzey alanının daha küçük olması ve bu duruma bağlı KMN gelişiminde risk artışı olarak değerlendirilse de bu konuda kesin bilgi bulunmamaktadır (127). Bizim yaptığımız çalışmada gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu.

Kolesterol yüksekliği ve okside LDL, NO sentatazin aktivitesini azaltıp, SOR üretimini artırmakta, bu da NO yapımını azaltıp vazokonstriksiyona sebep olmaktadır (128). Andrade ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; KMN ile kolesterol yüksekliği arasında ilişki bulunmuştur (129). Çalışmamızda gruplar arasında hiperlipidemi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anemi varlığı, KMN gelişimi için risk faktörüdür (130, 131). Kontrast madde uygulanan kişilerde anemi varlığında kontrast madde kaynaklı oluşan vazokonstriksiyonla medullada, böbreğin dış medullasında pO_2 ‘da düşüş olur, bununla birlikte anemi derinleştikçe renal meduller hipoksi şiddetlenmektedir. Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada uygulanan kontrast maddenin, mekanizması tam bilinmeyen bir etkiyle hemoglobinin oksijene olan affinitesini arttırdığı, bu nedenle renal iskemiyi arttırdığı belirtilmiştir (132). Yapılan bu çalışmalar aneminin renal iskemiyi ağırlaştırarak kontrast ilişkili böbrek hasarını arttırdığını göstermiştir (133). Bu çalışmaların dışında Murakami ve arkadaşları, kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemisi olan 843 kontrast madde nefropatili hastayı içeren çalışmada kronik böbrek yetmezliğiyle birlikte anemi olması halinde KMN riskinin 3 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (134). Yaptığımız çalışmada anemi varlığı ile KMN riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. Örneklemimizin küçük olması bu sonuca sebebiyet vermiş olabilir.

Akut böbrek hasarı çeşidi olan KMN tanısı, diğer akut böbrek hasarlarında olduğu gibi hastanın serum kreatinin seviyesi baz alınarak konulmaktadır. 48 ile 72 saat içerisinde en yüksek seviyesine çıkan serum kreatinin nedeniyle tanı konulamamasına veya tanıda gecikmeye yol açabilmektedir. Kontrast madde ile yapılan işlemlerin çoğunun ayakta ya da gününbirlik yatışla yapıldığı düşünüldüğünde hastaların tanı alma olasılığı azalmaktadır. 2004 yılında akut böbrek hasarı ile ilgili yapılan bir çalışmada akut koroner sendromun 48 saat sonra tanınması ne kadar önemliyse, kontrast madde nefropatisinin de renal hasar açısından o kadar anlamlı olabileceği belirtilmiştir (135, 136). Geriye dönük hasta verilerinde yapılan çalışmada KMN gelişmesi halinde hastane mortalitesinin %7' den %34'e kadar artabileceği belirtilmektedir(11). Bu nedenle KMN'ye erken tanı konulması ve gerekli tedavi önlemlerinin alınması hasta mortalitesini azaltacaktır. Aktif olarak kullanılan ABH belirteci olan serum kreatinin seviyesi KMN tanısını koymada yetersiz kalmaktadır. Kreatininin yaş, cinsiyet, etnik faktörler ve kas kitlesine göre serum düzeyinin oldukça belirgin farklılıklar göstermesi, renal fonksiyonda ciddi kayıplar oluşmadan düzeyinin değişmemesi, glomerüler filtrasyonun ardından tübüler sekresyona uğrayıp glomerüler filtrasyon hızını olduğundan fazla göstermesi bu düşüncenin temelini oluşturmaktadır

Bahsedilen gerekçelerle böbrekte gelişen patofizyolojik sürecin erken bilinmesini sağlayacak basit, non-invaziv ve spesifitesi yüksek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (93).

KIM-1, tip 1 transmembran glikoproteinidir. İlk kez Ichimura, akut böbrek hasarı gelişmesinin ardından idrarda görülen bir böbrek tübül hasar belirteci olarak KIM-1'i bildirmiştir. Ichimura'nın laboratuvarı daha sonra da kronik böbrek hastalıklarında uzun dönem prognozunu gösteren bir belirteç olduğunu tespit etmiştir (94).

KIM-1, böbrek proksimal tübül epitel hücre hasarını göstermede ideal bir biyobelirteçtir; sağlıklı böbrekte, KIM-1 sentezi eser miktarda olur; iskemik, toksik böbrek hasarı durumunda, hasarlı tübüllerin hücrelerinde KIM-1 ekspresyonunun aktivasyonu ve apikal hücre zarında artan sentezi gözlenmektedir. KIM-1'in hücre membranından dökülmesi, kanda ve/veya idrarda KIM-1 düzeyinin artmasına sebep olur. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmaların sonuçlarına göre, böbrek proksimal tübül epitel hücrelerinde KIM-1 sentezi ile birlikte idrar ve kan plazmasındaki konsantrasyonu, böbreklerdeki patolojik sürecin ciddiyeti ile doğru orantılıdır (95).

İlk olarak hayvan deneylerinde, iskemik veya toksik akut böbrek hasarına yanıt olarak, KIM-1 mRNA' nın hasar ve yeniden yapılanmanın görüldüğü proksimal tübül epitelyal hücrelerinin apikal membranında belirgin derecede arttığı görülmüştür. İdrar KIM1'in ABH tanısında diğer

konvansiyonel biyobelirteçler ve tübüler enzimlerle karşılaştırıldığında erken bir indikatör olduğu gösterilmiştir. KİM-1 ekspresyonunun dediferansiye tübüler epitelde olması KİM-1'in tübüler fibroziste rolü olduğunu düşündürmüştür (137, 138). Bizim yaptığımız bu çalışmada da KMN gelişen, KMN gelişmeyen ve sağlıklı kontrol gruplarının serum plazma KİM-1 düzeyleri karşılaştırıldı. KMN gelişen grupta KİM-1 düzeyi her iki gruba göre anlamlı derecede yüksek iken, KMN gelişmeyen grup ile sağlıklı kontrol arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda KİM-1 düzeyi yüksek olan hastalar KMN gelişimi açısından daha riskli olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda KMN tanısı için erken biyobelirteç olarak araştırdığımız diğer molekül PFN-1, 139 aminoasit kalıntısından oluşup sitozolik bir proteindir (98). PFN-1'in en önemli işlevi aktin monomerlerini ayırıp ve fosfotidil inositol bifosfat (PIP2) artışının olduğu hallerde aktin salınımını sağlamaktır (99). Aktin polimerizasyonunun katalizlenmesi profilin düzeyi ile ilişkilidir; profilin düzeyi düşükken katalizör işlevi görür, yüksekken inhibitör işlevi yapar (100). PFN-1'in hücre göçünde, hücre bölünmesinin geç sitokenez aşamasında, apoptozda da yer aldığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (101).

PFN-1 seviyesi, yapılan deneysel araştırmada vasküler düz kas hücrelerinde aterosklerotik plak olması halinde ve kronik inflamasyonun olduğu hallerde artmaktadır (102). PFN-1 otofaji-apoptoz, vasküler geçirgenlik, anjiyogenez ve nitrik oksit sinyalinde görev alır (103). Endotel hücre disfonksiyonu yapan PFN-1 seviyesi böbrek fonksiyonlarındaki azalış ile koreledir (8). Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre koroner arter hastalığı nedeniyle koroner anjiyografi yapıp KMN gelişen hastalar ile KMN gelişmeyen hastaların PFN-1 düzeyi karşılaştırılmış ve KMN gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. KMN gelişmeyen grup ile sağlıklı kontrol grubunun PFN-1 düzeyleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda PFN-1 düzeyi yüksek olan hastalar KMN gelişimi açısından daha riskli olarak bulunmuştur.

Tiyoller, bir sülfidril (SH) grubu barındıran, serbest radikal süpürücü ve antioksidan olarak görev alan bir grup organik bileşiktir (104, 105). Tiyoller, sülfidril grupları sebebiyle oksidasyona karşı hassasiyetleri yüksektir (106). Sistein kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyoller ve moleküler kitlesi düşük olan tiyoller arasında karışık disülfid oluşumuna neden olabilir. Oluşan bu disülfür bağları tekrardan tiyol gruplarına indirgenerek, dinamik tiyol disülfid homeostazı korunur (104). Tiyol, protein oksidasyonunun en değerli biyobelirteçlerinden biridir (107). Ayrıca hem antioksidan hem oksidan belirlenmesinde kullanılmaktadır (108).

Plazma tiyol/disülfid homeostazı, kontrast madde ile sinerjistik bir etki gösterir ve ROS düzeylerini artırarak akut böbrek hasarı görülme sıklığını arttırır. Tiyol/disülfid seviyeleri ile ilgili yapılan son çalışmalarda, aşırı oksidatif strese bağlı olarak azalan doğal tiyol seviyesi, artan disülfid seviyesi ve artan disülfür/toplam tiyol oranını içerir (113-115). Yapılan bir çalışmada akut miyokard infarktüsli hastalar arasında, başvuruda değerlendirilen işlem öncesi tiyol düzeylerinin, işlem sonrası KMN gelişiminin bağımsız bir göstergesi olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada disülfür/toplam tiyolün KMN gelişimi ile ilişkisinin anlamlı olduğu gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada KMN gelişen grup ile KMN gelişmeyen grubun doğal tiyol, disülfid, disülfid/doğal tiyol (SS/SH), disülfid/total tiyol (SS/TT), doğal tiyol/total tiyol (SH/TT) değerleri arasında daha önceki çalışmaların aksine anlamlı fark saptanmadı. Ancak koroner arter hastalığı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan gruplar ile sağlıklı kontrol grubunun doğal tiyol, disülfid, disülfid/doğal tiyol (SS/SH), disülfid/total tiyol (SS/TT), doğal tiyol/total tiyol (SH/TT) değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. Yapılan bazı çalışmalar artan oksidatif stresin ya da azalan antioksidan durumun aterosklerotik koroner arter hastalıkları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (139, 140). Yaptığımız çalışmada AKS'li hastalarda doğal ve total tiyol düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını ve dolayısıyla dinamik tiyol/disülfid homeostazının oksidan tarafa kaydığını bulduk. Bu sonuçla çalışmamız AKS patogenezinde TDH'nın yer alabileceğini göstermiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tanı ve tedavi amacıyla kontrast madde verilerek yapılan işlemlerde KMN gelişim riski erken belirlenip, gerekli önlemlerin alınması çok önemlidir. Bu nedenle bizim bu çalışmamızdaki amacımız KMN gelişim riskini belirlemek için hastalara kontrast madde uygulanmadan önce plazmalarından bakılan KIM-1, PFN-1 düzeyleri ile tiyol disülfid homeostazının kullanılabilirliğini araştırmaktı. Araştırmamızın sonucunda kontrast madde uygulanacak bireylere kontrast madde uygulanmadan plazmalarında bakılan KIM-1, PFN-1 düzeylerinin KMN gelişim riski ile ilişkili olabileceği, ancak tiyol disülfid homeostazının risk belirlemede yararının olmadığı sonucuna vardık. Kontrast madde uygulanacak bireylere KMN gelişim riski belirlemede uygulama öncesi plazmalarında KIM-1, PFN-1 düzeyleri bakılarak, bu risk azaltılabilir. KMN gelişim riski ile KIM-1, PFN-1 düzeylerinin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha geniş ölçekli, prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Cashion W, Weisbord SD. Radiographic Contrast Media and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(8):1234-42.
2. Elcik D, Kelesoglu S, Yilmaz Y, Cetinkaya Z, Sulaiman J, Yurt R, et al. Relationship between thiol, disulphide volume and contrast-induced nephropathy in acute coronary syndrome patients treated with percutaneous coronary intervention. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021;81(3):173-80.
3. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-32.
4. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol*. 2007;212(2):209-17.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
6. Zhang Y, Xiang C, Gong L, Zhang Y, Zhen J, Hu Z, et al. Kidney injury molecule-1 levels are associated with therapeutic outcomes and renal tubulointerstitial injury severity in idiopathic membranous nephropathy. *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1434-5.
7. Krishnan K, Moens PDJ. Structure and functions of profilins. *Biophys Rev*. 2009;1(2):71-81.
8. Eroglu E, Unal HU, Guclu A, Kocyigit I, Karaman M, Saglam M, et al. The association of profilin-1 levels with survival in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(12):
9. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-66.
10. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J. Acute kidney injury, its definition, and treatment in adults: guidelines and reality. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(12):1074-80.
11. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*. 1996;275(19):1489-94.
12. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committe ADM. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-74.
13. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):31-2.

14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):204-12.
15. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):649-72.
16. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int* 2012;2(1):8-12.
17. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury: *The Lancet*; 2019; 1949-64.
18. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, Tonelli M, Garcia-Garcia G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-43.
19. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241-57.
20. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-93.
21. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1143-50.
22. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):37-42.
23. Pavkov ME, Harding JL, Burrows NR. Trends in hospitalizations for acute kidney injury—United States, 2000–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(10):289-90.
24. Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney international*. 2015;87(1):46-61.
25. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1303-4.
26. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(2):85-98.
27. Bagshaw SM, Bellomo R. Acute renal failure. surgery - oxford international edition 2007;25:398-9.

28. Doi K, Nishida O, Shigematsu T, Sadahiro T, Itami N, Iseki K, et al. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(5):985-1045.
29. Xu K, Rosenstiel P, Paragas N, Hinze C, Gao X, Huai Shen T, et al. Unique Transcriptional Programs Identify Subtypes of AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1729-40.
30. Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int*. 1998;53(2):512-23.
31. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committee ADM. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12(2):47-8.
32. Jefferson JA, Schrier RW. Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure. Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. Philadelphia: Elsevier; 2007; 70-1.
33. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ*. 2006;333(7572):786-90.
34. Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure. Hauser K, Longo B, Jameson F, editors. New York: Mv Graw Hill; 2005; 53-4.
35. Friedewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute Kidney Injury. Brenner BM, editor: Elsevier; 2007; 76-7.
36. Manzoor H, Bhatt H. Prerenal Kidney Failure. StatPearls. Treasure Island (FL) 2023;
37. Gill N, Nally JV, Jr., Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest*. 2005;128(4):2847-63.
38. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 2004;114(1):5-14.
39. Molitoris BA, Finn WF. Acute renal failure: a companion to Brenner and Rector's The kidney. Saunders. 2001;515: 35-8.
40. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1448-60.
41. Perazella MA, Rosner MH. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(8):1220-33.
42. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38(3):295-308.
43. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(2):152-6.
44. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2005;118(8):827-32.

45. Jefferson JA, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. Floege J, Jonhson RJ, Feehally J, editors. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier; 2010; 791-813.
46. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. Lancet: London; 1995; 346-7.
47. Dirks TC, Woodell T. Böbrek Hastalığı. Papadakis MA, Mcphee SC, Rabow MW, editors. Ankara Nobel Tıp Kitapevi 2021; 931-71.
48. Hegarty NJ, Young LS, Kirwan CN, O'Neill AJ, Bouchier-Hayes DM, Sweeney P, et al. Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: effect on regional renal blood flow. Kidney Int. 2001;59(3):1059-65.
49. Ichikawa I, Purkerson ML, Yates J, Klahr S. Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. Am J Physiol. 1985;249(1 Pt 2):54-61.
50. Jensen AM, Norregaard R, Topcu SO, Frokiaer J, Pedersen M. Oxygen tension correlates with regional blood flow in obstructed rat kidney. J Exp Biol. 2009;212(19):3156-63.
51. Siegel NJ, Feldman RA, Lytton B, Hayslett JP, Kashgarian M. Renal cortical blood flow distribution in obstructive nephropathy in rats. Circ Res. 1977;40(4):379-84.
52. Wahlberg J, Karlberg L, Persson AE. Total and regional renal blood flow during complete unilateral ureteral obstruction. Acta Physiol Scand. 1984;121(2):111-8.
53. Lameire N, Van BW, Vanholder R. Acute renal failure. London England: Lancet; 2005;
54. Liu KD, Chertow GM. Acute Renal Failure Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. USA: Mc Graw Hill Medical Harrison's Principles of Internal Medicine; 2008; 1752-61.
55. Roy JP, Devarajan P. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. Indian J Pediatr. 2020;87(8):600-7.
56. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. Ann Intern Med. 2018;168(11):837-8.
57. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gomez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Kidney Int. 2019;96(5):1083-99.
58. Makris K. The role of the clinical laboratory in the detection and monitoring of acute kidney injury. J Lab Precis Med. 2018 Agu; 69-70.
59. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. Intensive Care Med. 2021;47(8):835-50.
60. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis. 2002;39(5):930-6.

61. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, Capusten B, Barrett B, Myers A, et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J*. 2007;58(2):79-87.
62. Dirkes S. Acute kidney injury: not just acute renal failure anymore? *Crit Care Nurse*. 2011;31(1):37-49.
63. Centemero MP, Sousa A. Predicting contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Do we need formulas? A cardiological perspective. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(1):37-9.
64. Yeh HC, Ting IW, Huang HC, Chiang HY, Kuo CC. Acute Kidney Injury in the Outpatient Setting Associates with Risk of End-Stage Renal Disease and Death in Patients with CKD. *Sci Rep*. 2019;9(1):17658
65. Meyrier A. [Nephrotoxicity of iodine contrast media]. *Ann Radiol (Paris)*. 1994;37(4):286-95.
66. Chalikias G, Drosos I, Tziakas DN. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: An Update. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(2):215-28.
67. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103(5):368-75.
68. 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.
69. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol*. 1999;9(8):1602-13.
70. Advani A. Acute Kidney Injury: A Bona Fide Complication of Diabetes. *Diabetes*. 2020;69(11):2229-37.
71. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1542-50.
72. Kooiman J, Klok FA, Mos IC, van der Molen A, de Roos A, Sijpkens YW, et al. Incidence and predictors of contrast-induced nephropathy following CT-angiography for clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):409-11.
73. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005;172(11):1461-71.

74. Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol.* 2012;158(2):186-92.
75. Tao SM, Wichmann JL, Schoepf UJ, Fuller SR, Lu GM, Zhang LJ. Contrast-induced nephropathy in CT: incidence, risk factors and strategies for prevention. *Eur Radiol.* 2016;26(9):3310-8.
76. Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na(+)-K(+)-ATPase during ischemia. *Am J Physiol.* 1992;263(3 Pt 2):488-95.
77. Baerlocher MO, Asch M, Myers A. Five things to know about. metformin and intravenous contrast. *CMAJ.* 2013;185(1):78-9.
78. Sgura FA, Bertelli L, Monopoli D, Leuzzi C, Guerri E, Sparta I, et al. Mehran contrast-induced nephropathy risk score predicts short- and long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):491-8.
79. Shahrbafe FG, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *Journal of renal injury prevention.* 2015;4(3):57-8.
80. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, et al. Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):417-24.
81. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):27-36.
82. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med.* 2009;150(3):170-7.
83. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(1):49-58.
84. Aspelin P. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators: nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491-9.
85. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(7):645-54.

86. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. *Can J Cardiol*. 2016;32(2):247-55.
87. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):749-55.
88. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378(7):603-14.
89. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J*. 2007;154(3):539-44.
90. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med*. 2012;125(1):66-78.
91. Bahrainwala JZ, Leonberg-Yoo AK, Rudnick MR. Use of Radiocontrast Agents in CKD and ESRD. *Semin Dial*. 2017;30(4):290-304.
92. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA, Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital R. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol*. 2002;12(12):3026-30.
93. Waanders F, van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJ, van Goor H. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol*. 2010;220(1):7-16.
94. Song J, Yu J, Prayogo GW, Cao W, Wu Y, Jia Z, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res*. 2019;11(3):1219-29.
95. Karmakova capital Te CAC, Sergeeva NS, Kanukoev capital Ka C, Alekseev BY, Kaprin capital A C. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(3):64-78.
96. Vyas V, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. *StatPearls*. Treasure Island (FL) 2023;
97. Alkam D, Feldman EZ, Singh A, Kiaei M. Profilin1 biology and its mutation, actin(g) in disease. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(6):967-81.
98. Diamond MI, Cai S, Boudreau A, Carey CJ, Jr., Lyle N, Pappu RV, et al. Subcellular localization and Ser-137 phosphorylation regulate tumor-suppressive activity of profilin-1. *J Biol Chem*. 2015;290(14):9075-86.

99. Carlsson L, Nyström L-E, Sundkvist I, Markey F, Lindberg U. Actin polymerizability is influenced by profilin, a low molecular weight protein in non-muscle cells. *Journal of molecular biology*. 1977;115(3):465-83.
100. Yarmola EG, Bubb MR. How depolymerization can promote polymerization: the case of actin and profilin. *Bioessays*. 2009;31(11):1150-60.
101. Böttcher RT, Wiesner S, Braun A, Wimmer R, Berna A, Elad N, et al. Profilin 1 is required for abscission during late cytokinesis of chondrocytes. *The EMBO journal*. 2009;28(8):1157-69.
102. Caglayan E, Romeo GR, Kappert K, Odenthal M, Südkamp M, Body SC, et al. Profilin-1 is expressed in human atherosclerotic plaques and induces atherogenic effects on vascular smooth muscle cells. *PLoS one*. 2010;5(10):13608
103. Allen A, Gau D, Roy P. The role of profilin-1 in cardiovascular diseases. *J Cell Sci*. 2021;134(9):
104. Sari M, Erkorkmaz U, Yazar H, Kocayigit I, Omar B, Alizade E, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Herz*. 2021;46(2):164-71.
105. Uyanikoğlu A, Sabuncu T, Yıldız R, Cindoğlu Ç, Kirit A, Erel Ö. Impaired thiol/disulfide homeostasis in patients with mild acute pancreatitis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019;30(10):899-900.
106. Erel O, Erdogan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-2):1728-38.
107. Costa CMd, dos Santos RC, Lima ES. A simple automated procedure for thiol measurement in human serum samples. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*. 2006;42:345-50.
108. Jansen E, Ruskovska T. Serum Biomarkers of (Anti)Oxidant Status for Epidemiological Studies. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):27378-90.
109. Dickinson DA, Forman HJ. Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(5-6):1019-26.
110. Altıparmak IH, Erkus ME, Sezen H, Demirbag R, Kaya Z, Sezen Y, et al. Evaluation of thiol levels, thiol/disulfide homeostasis and their relation with inflammation in cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis*. 2016;27(4):295-301.
111. Altıparmak IH, Erkus ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1346-53.

112. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep.* 2016;21(5):197-203.
113. Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçioğlu H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2015;49(2):95-100.
114. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *The American journal of emergency medicine.* 2015;33(11):1567-71.
115. Topuz M, Kaplan M, Akkus O, Sen O, Yunsel HD, Allahverdiyev S, et al. The prognostic importance of thiol/disulfide homeostasis in patients with acute pulmonary thromboembolism. *The American journal of emergency medicine.* 2016;34(12):2315-9.
116. BARTELS ED, Brun G, Gammeltoft A, GJØRUP PA. Acute Anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Medica Scandinavica.* 1954;150(4):297-302.
117. Schlehuber S, Skerra A. *Drug Discov.* 2005;
118. Mehran, Roxana. *Textbook Of Interventional Cardiology*,: Elsevier; 2020; 118-9.
119. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1542-8.
120. McCullough PA. Beyond serum creatinine: defining the patient with renal insufficiency and why? *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(Suppl 1):2-6.
121. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol.* 2002;90(10):1068-73.
122. Nyman U, Almen T, Aspelin P, Hellstrom M, Kristiansson M, Sterner G. Contrast-medium-Induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta Radiol.* 2005;46(8):830-42.
123. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):42-58.
124. Renal Adverse Reactions [Internet]. Guidelines Esur. [cited [Http://Www.Esur.Org/Esur_Guidelines.7.0.Html](http://Www.Esur.Org/Esur_Guidelines.7.0.Html) 2008;
125. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res.* 2005;66(2):286-94.

126. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9.
127. 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.
128. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *European journal of vascular and endovascular surgery.* 2003;25(4):296-304.
129. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of L-arginine. *Kidney international.* 1998;53(6):1736-42.
130. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney international.* 2005;67(2):706-13.
131. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, et al. Contrast medium use. *The American journal of cardiology.* 2006;98(6):42-58.
132. Kim S-J, Salem MR, Joseph NJ, Madayag MA, Cavallino RP, Crystal GJ. Contrast media adversely affect oxyhemoglobin dissociation. *Anesthesia & Analgesia.* 1990;71(1):73-6.
133. Li W-h, Li D-y, Han F, Xu T-d, Zhang Y-b, Zhu H. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *International Urology and Nephrology.* 2013;45:1065-70.
134. Murakami R, Kumita S-i, Hayashi H, Sugizaki K-i, Okazaki E, Kiriya T, et al. Anemia and the risk of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing contrast-enhanced MDCT. *European Journal of Radiology.* 2013;82(10):521-4.
135. Vaidya VS, Bonventre JV. Mechanistic biomarkers for cytotoxic acute kidney injury. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* 2006;2(5):697-713.
136. Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Current opinion in critical care.* 2004;10(6):476-82.
137. Vinken P, Starckx S, Barale-Thomas E, Looszova A, Sonee M, Goeminne N, et al. Tissue Kim-1 and urinary clusterin as early indicators of cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Toxicologic pathology.* 2012;40(7):1049-62.
138. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *Journal of Biological Chemistry.* 2002;277(42):39739-48.

- 139.**Akçay A, Açar G, Kurutas E, Sokmen A, Atli Y, Nacar AB, et al. Beneficial effects of nebivolol treatment on oxidative stress parameters in patients with slow coronary flow. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(4):244-9.
- 140.**Sezen Y, Bas M, Polat M, Yildiz A, Buyukhatipoglu H, Kucukdurmaz Z, et al. The relationship between oxidative stress and coronary artery ectasia. *Cardiol J.* 2010;17(5):488-94.



kag-aby

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

	acikbilim.yok.gov.tr Internet	533 words — 6 ⁹
2	acikerisim.harran.edu.tr:8080 Internet	293 words — 3 ⁹
	docplayer.biz.tr Internet	94 words — 1 ⁹
4	acikerisim.erbakan.edu.tr Internet	62 words — 1 ⁹
	doczz.biz.tr Internet	55 words — 1 ⁹
6	9lib.net Internet	40 words — < 1 ⁹
	www.ftrdergisi.com Internet	40 words — < 1 ⁹
	www.researchgate.net Internet	37 words — < 1 ⁹
	atuder.org.tr Internet	32 words — < 1 ⁹
10	dergipark.org.tr Internet	

		31 words — < 1 ⁹
	Gocken, Abdulkadir. "Eriskin Akut Bobrek Yetmezligi Etyolojisinin ve Prognozu Etkileyen Faktorlerin Retrospektif Olarak Degerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021 ProQuest	30 words — < 1 ⁹
12	libratez.cu.edu.tr Internet	26 words — < 1 ⁹
13	acikerisim.dicle.edu.tr Internet	25 words — < 1 ⁹
14	ERGÜN, Dilek, SAVAŞ, İsmail, ERGÜN, Recai, KAYA, Akin and GÜLHAN, Meral. "Akciğer kanseri ve ailesel kanser hikayesi", Türk Tüberküloz ve Toraks Derneği, 2009. Publications	24 words — < 1 ⁹
15	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Crossref	19 words — < 1 ⁹
16	ichastaliklaridergisi.org Internet	19 words — < 1 ⁹
	studylibtr.com Internet	18 words — < 1 ⁹
18	Erhan ÖZYOL, Pelin ÖZYOL. "Evaluation of Corneal Parameters in Pseudoexfoliative Syndrome with Pentacam-Scheimpflug", Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology, 2017 Crossref	17 words — < 1 ⁹
	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	

19	Internet	17 words — < 1 ⁹
20	Hidir, Fatma. "Bel fitigi ameliyati sonrasi soguk uygulamanin agri, Anksiyete-Depresyon, Fonksiyonellik duzeyi Ve yasam Kalitesine Etkisi.", Marmara Universitesi (Turkey), 2021 ProQuest	14 words — < 1 ⁹
21	books.akademisyen.net Internet	14 words — < 1 ⁹
22	angora.baskent.edu.tr Internet	13 words — < 1 ⁹
23	Hamit Yıldız. "Evaluation of gamma glutamyl transferase enzyme level in intensive care patients with sepsis related kidney function disturbance", Ortadoğu Tıp Dergisi, 2020 Crossref	12 words — < 1 ⁹
24	dspace.gazi.edu.tr Internet	12 words — < 1 ⁹
25	DOĞAN, Yunus, KIVRAK, Mithat, URUÇ, Fatih, ARAS, Bekir, ŞAHİN, Aytaç, ÜRKMEZ, Ahmet, GÜNER, Numan Doğu and AYDIN, Sabahattin. "The relationships between metabolic syndrome, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia", Aves Yayıncılık, 2015. Publications	10 words — < 1 ⁹
26	www.acarindex.com Internet	10 words — < 1 ⁹
27	www.ulusaltezmerkezi.net Internet	10 words — < 1 ⁹

- 28 core.ac.uk
Internet 9 words — < 1⁹
- 29 Kayali, Damla. "Trachystemon orientalis (L.) G. Don (Boraginaceae) Bitkisinin bobrek tasi olusumu üzerine Etkisinin Incelenmesi.", Marmara Universitesi (Turkey), 2020
ProQuest 8 words — < 1⁹
- 30 www.jceionline.org
Internet 8 words — < 1⁹
- 31 Kizilay, Nesrin ozdinc. "28-37 Haftalar Arasi Premature Bebeklerde Akut Bobrek Hasari Belirteci Olarak Ngal Ve Sistatin-c'nin Karsilastirilmesi ve Akut Bobrek Hasarinin Risk Faktorlerinin Belirlenmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021
ProQuest 7 words — < 1⁹
- 32 repositorio.ufsc.br
Internet 7 words — < 1⁹
- 33 Tonkaz, Duygu Erkal. "Çocuklarda 1.5 T Mrg Ile Kemik Iliği Yağ Fraksiyonunun Belirlenmesi ve Yağ Fraksiyonunun Kemik Iliği Malignitelerinin Ayırt Edilmesindeki Yeri: Retrospektif bir çalışma", Bursa Uludag University (Turkey), 2023
ProQuest 6 words — < 1⁹
- 34 Yilmaz, Ekrem. "Kronik kalp yetmezligi'nin akut alevlenmesinin kardiyojenik sok evresinde kısa sureli ventrikul destek sistemlerinin etkinligi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021
ProQuest 6 words — < 1⁹