



**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ANJİYOĞRAFI YAPILAN DİYABETİK HASTALARDA
RENİN – ANJİYOTENSİN - ALDOSTERON SİSTEMİ
BLOKERLERİ KULLANIMININ OPAK NEFROPATİSİ
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Nurten KERİMLİ

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf ATMACA**

**ANKARA
2015**

ONAY KABUL

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Nurten Kerimli	Tarih: 23/ 02/ 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Yusuf Atmaca	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı : Koroner Anjiyografi Yapılan Diyabetik Hastalarda Renin-angiotensin-aldosteron Sistemi Blokerleri Kullanımının Opak Nefropatisi Gelişimi Üzerine Etkisi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input checked="" type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	
IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Çetin Ero
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı
Başkanı

Jüri Üyesi(Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Yusuf Atmaca
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. A.Timuçin Altın
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimime emeği geçen herkese teşekkür etmeden önce, meslaktaşım olan babam **Vaqif KERİMOV** ve annem **Besti KERİMOVA**'ya sonsuz sevgilerimi sunarım. Mesleki hayatımda kuşkusuz onlardan öğrendiğim etik ve bilimsel tavır başarılarımın kaynağı olmuştur.

Kardiyoloji Anabilim dalı başkanı sayın **Prof. Dr. Çetin EROL**'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tıp alanındaki başarılı ve disiplinlinli duruşunu örnek aldığım tez hocam sayın **Prof. Dr. Yusuf ATMACA**'ya ve diğer değerli tüm hocalarıma;

Ayrıca, bu araştırmaya sağladıkları maddi desteklerinden dolayı **Klinik Vasküler Biyoloji Derneği**'ne ve Yönetim Kurulu Başkanı **Prof.Dr. Eralp TUTAR** 'a yardımları için;

Tezimdaki istatistiksel değerlendirmede yardımlarını esirgemeyen **Zeynep Gençtürk'e**

Uzmanlık eğitimim süresince ve öncesinde her zaman manevi-maddi hiçbir desteklerini esirgemeyen çok değerli arkadaşlarıma;

Bu kutsal meslekte beraber görev yaptığımız uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve kliniğimizin sağlık çalışanlarına, tezimin yapılması döneminde emeği geçen herkese;

Tüm sevgi ve içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım

Saygılarımla
Dr. Nurten KERİMLİ

KISALTMALAR

A-I	:	Anjiyotensin-I
A-II	:	Anjiyotensin-II TİP 1 Reseptör
ABY	:	Akut Böbrek Yetersizliği
ACE	:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEİ	:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADA	:	Amerikan Diyabet Derneği
ADH	:	Anti-Diüretik Hormon
AKS	:	Akut Koroner Sendrom
AKŞ	:	Açlık Kan Şekeri
ANP	:	Arteriyel Natriüretik Peptit
ARB	:	Angiotensin II reseptör blokerleri
BAG	:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN	:	Kan Üre Nitrojen
CABG	:	Koroner Arter Bypass Greftleme
cAMP	:	Siklik Adenozin Monofosfat
DAG	:	Diaçil Gliserol
DKB	:	Diyastolik Kan Basıncı
DM	:	Diabetes Mellitus
DOKM	:	Düşük Osmolar Kontrast Madde
EGF	:	Endotelyal Büyüme Faktörü
ERK	:	Ekstraseluler Sinyalle Regüle olan Kinaz
GFH	:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	:	Hemoglobin
Hb A1C	:	Glikolize hemoglobin
HL	:	Hiperlipidemi
HOH	:	Hedef Organ Hasarı
HT	:	Hipertansiyon
İL-1	:	İnterlökin-1
İP3	:	İnozitol trifosfat

JG	:	Jukstaglomeruler
KAG	:	Koroner anjiyografi
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
KB	:	Kan Basıncı
KIM-18	:	Kidney İnjury Molecule-18
KKY	:	Konjestif Kalp Yetersizliği
KMN	:	Kontrast Madde Nefropatisi
KMV	:	Kontrast Madde Volümü
MAPK	:	Mitojenle Aktive olan Protein Kinaz
MI	:	Miyokard İnfarktüsü
MMP 9	:	Matrix Metalloproteinaz-9
NE	:	Norepinefrin
NGAL	:	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NO	:	Nitrik Oksit
NSAİ	:	Non Steroid Antienflamatuar İlaç
OAD	:	Oral anti diyabetik
PAI-1	:	Plazminojen aktive edici inhibitor-1
PG	:	Prostoglandin
PGI2	:	Prostasiklin
PTCA	:	Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti
RAAS	:	Renin –anjiyotensin-aldosteron sistemi
SDBY	:	Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	:	Sistolik Kan Basıncı
s-NGAL	:	Serum NGAL
TGF-β1	:	Transforming growth factor-β1
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör
TXA2	:	Tromboksan A2
u-NGAL	:	İdrar NGAL
YOKM	:	Yüksek Osmolar Kontrast Madde

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
ONAY KABUL	ii
TEŞEKKÜRLER	iii
KISALTMALAR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI VE DİYABETİK NEFROPATİ	3
2.2. RENİN –ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEM FİZYOLOJİSİ	5
2.2.1.Renin-angiotensin sisteminin parçaları: Renin ve Prorenin	6
2.2.2. Anjiyotensinojen, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, Anjiyotensinler ve Anjiyotensin Reseptörleri, Aldosteron	7
2.3. RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEM BLOKERLERİ	13
2.3.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	13
2.3.2. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	15
2.3.3. Renin-Anjiyotensin Aldosteron Sistem ve Diyabetik Nefropati	16
2.4. RADYOKONTRAST MADDELER	17
2.4.1. Radyokontrast Maddelerin Yan Etkileri.....	19
2.4.2. Kontrast Madde Nefropati Tanımı ve Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve İnsidansı	19
2.4.3 Kontrast Nefropatisi Patogenezi.....	22
2.4.4. Kontrast Madde Nefropatisini Önleyici Öneriler	26
2.5. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA NGAL.....	27
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	32
3.1.1.Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri.....	32
3.1.2. Çalışmanın Sonlanım Noktası	32
3.2. ÇALIŞMA DEĞİŞKENLERİ, TANIMLAMALARI VE LABARATUVAR ANALİZLERİ.....	33
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
ÖZET.....	45
SUMMARY	47
7. KAYNAKLAR	49

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo1: Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğEr bozukluklarında tanı kriterleri	3
Tablo2: Anjiyotensin-II' nin AT1 ve AT2 reseptör etkileri.....	12
Tablo3: Radyokontrast maddelerin yan etkileri.....	19
Tablo4: PKAG sonrası KMN için risk skorlaması	22
Tablo5: Çalışmaya alınan hastaların bazal özellikler	35
Tablo6: NGAL ve kreatinin değerlerinin KMN gelişen ve gelişmeyen hastalarda karşılaştırılması.	36
Tablo7: KMN gelişen ve gelişmeyen hastalar demografik, klinik ve laboratuvar değişkenleri.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Erişkin diyabetli hastalarda nefropati değerlendirmesi	5
Şekil 2. RAAS'nın enzimatik yolağı ve mediyatörleri	9
Şekil 3. ACE dışı enzimlerle anjiyotensin II'nin oluşumu	155
Şekil 4. Kontrast nefropati patofizyolojisi	233
Şekil 5. Kontrast nefropatisi patogenezinde vazoaktif maddelerin rolü	266
Şekil 6. İlaç kesilen ve kesilmeyen gruplardaki kontrast nefropatisi oranları	366

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN), akut böbrek yetersizliğine (ABY) neden olabilecek diğer nedenler dışlandığında kontrast maddeye maruz kalındıktan 48-72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde %25 veya 0,5mg/dl (44 mikromol/l)'den fazla artış olması olarak tanımlanmaktadır (1). ABY vakalarının hipotansiyon ve cerrahi girişim sonrası gelişen akut böbrek yetersizliğinin en sık üçüncü nedenidir. Akut böbrek yetersizliğine bağlı hastaneye yatışların yaklaşık %10-15'inden sorumludur.

Tanısal ve tedavi amacıyla kontrast madde kullanımının günden güne artması KMN oluşumunu arttırmıştır. Bu da sonuç olarak morbidite ve mortalite artışı ile hastanede kalış süresinde uzama ve maliyet artışı gibi sorunları beraberinde getirmiştir. KMN gelişen hastaların yaklaşık yarısını koroner anjiyografi (KAG) yapılan hastalar oluşturmaktadır. Yapılan çalışmada KAG sonrası ABY gelişim sıklığı % 3,3 bulunmuştur (2).

Kontrast maddeye bağlı nefropati fizyopatolojisinde anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ve anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) rolü tartışmalıdır. ACE inhibitörleri ve ARB'ler dolaşımdaki ve dokudaki renin-angiotensin sisteminin inhibisyonunu, terminal nöronlardan norepinefrin salınımının azalmasını, bradikinin ve vazodilatör prostaglandin artışını, aldosteron salınımının azalmasını sağlayarak kalp yetersizliği, hipertansiyon ve nefropati (özellikle diyabetik nefropati) gibi hastalıklarda kullanım endikasyonu almışlardır (3).

KMN patofizyolojisinde vazokonstriksiyona neden olan faktörlerdeki artış ve nitrik oksit ve prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerdeki azalma önemli rol oynamaktadır (4,5). ACE inhibitörleri ve ARB'ler renin-angiotensin sistemini inhibe ederek vazokonstriksiyona neden olan faktörlerde ve reaktif oksijen ürünlerinde azalma, prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerde artış yaparak KMN'de protektif etki sağlayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte ACEİ'leri proksimal tubuler hücrelerin nekroz ve hasarlanmasında koruyucu etkisi olan transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)'i inhibe ederler. Dolayısıyla TGF- β 1

oluşumunun engellenmesiyle ACEİ'leri dolaylı olarak KMN gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (6,7).

ACEİ'leri ve ARB'ler sistemik hipotansiyona ve kardiyak outputta düşüşe yol açarak böbrek perfüzyonunu bozabilirler. Böbrek kan akımı önemli ölçüde düştüğü zaman glomerüler filtrasyonun azalmaması anjiyotensin II'ye bağlıdır. Anjiyotensin II glomerüler arteri kasar ve afferent arteriollerde gevşemeye yol açan prostasiklin salınımına yol açar. ACEİ'leri ve ARB'ler tarafından anjiyotensin II inhibisyonu sonucu bu yanıt oluşmamakta ve böylece KMN'si gelişme riski artmaktadır (92). Yapılan bazı çalışmalarda RAAS blokerlerinin nefrotoksik ajan olduklarını ve KMN gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (8-12). Diğer çalışmalarda ise ACEİ ve ARB kullanımının KMN gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (97,98).

KMN gelişen hastaların %60'ında serum kreatinin seviyesi ilk 24 saatte, %90'ından fazlasında 72 saatte yükselir, 4 veya 5. günde doruk düzeye ulaşır ve genellikle 7. veya 10. günde bazal düzeyine ulaşır. Bu hastaların %90'lık kesimin serum kreatinin seviyesindeki artışın ilk 72 saat içinde olduğu düşünülürse yalnızca serum kreatinin seviyesi ölçümüyle yapılan tanı koyma işleminin geç bir yöntem olduğu düşünülebilir. Bu durum birçok araştırmaya konu olmuş ve sonuçta ortaya birçok yeni belirteç çıkmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda riski belirlemede ve erken tanıda sensitif olan, non-invazif, kan ya da idrarda çalışılabilen, hızlı ve doğru ölçülebilen belirteçlerden biri NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin)'dir. KMN'nin erken teşhis edilmesinde serum kreatinin seviyesinde henüz artış olmadan serum ve idrar NGAL düzeyi ölçümü ile ortalama ilk 2-4 saatte erken tanı koyulabileceği konusunda çalışmalar mevcuttur (13).

Bu çalışmada diyabetik hastalarda RAAS blokeri kullanımının KMN gelişimindeki rolünü araştırmayı hedefledik. Ayrıca KMN'nin erken teşhisinde serum NGAL belirteçinin önemini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI VE DİYABETİK NEFROPATİ

Günümüzde, diabetes mellitus önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. 2009 sonu itibarı ile tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir. Bunun başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır (14-16).

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) 2013 yılında yayınladığı kılavuzda diyabet tanısı için kullanılması önerilen kriterler aşağıda belirtilmiştir:

1. Açlık plazma glikozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması
2. Glikolize hemoglobin (Hb A1c) düzeyinin % 6,5 ve üzerinde ölçülmesi
3. Oral glikoz tolerans testinin 2. saatinde ölçülen plazma glikoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması
4. Günün herhangi bir zamanında ölçülen kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması + diyabet semptomları (17).

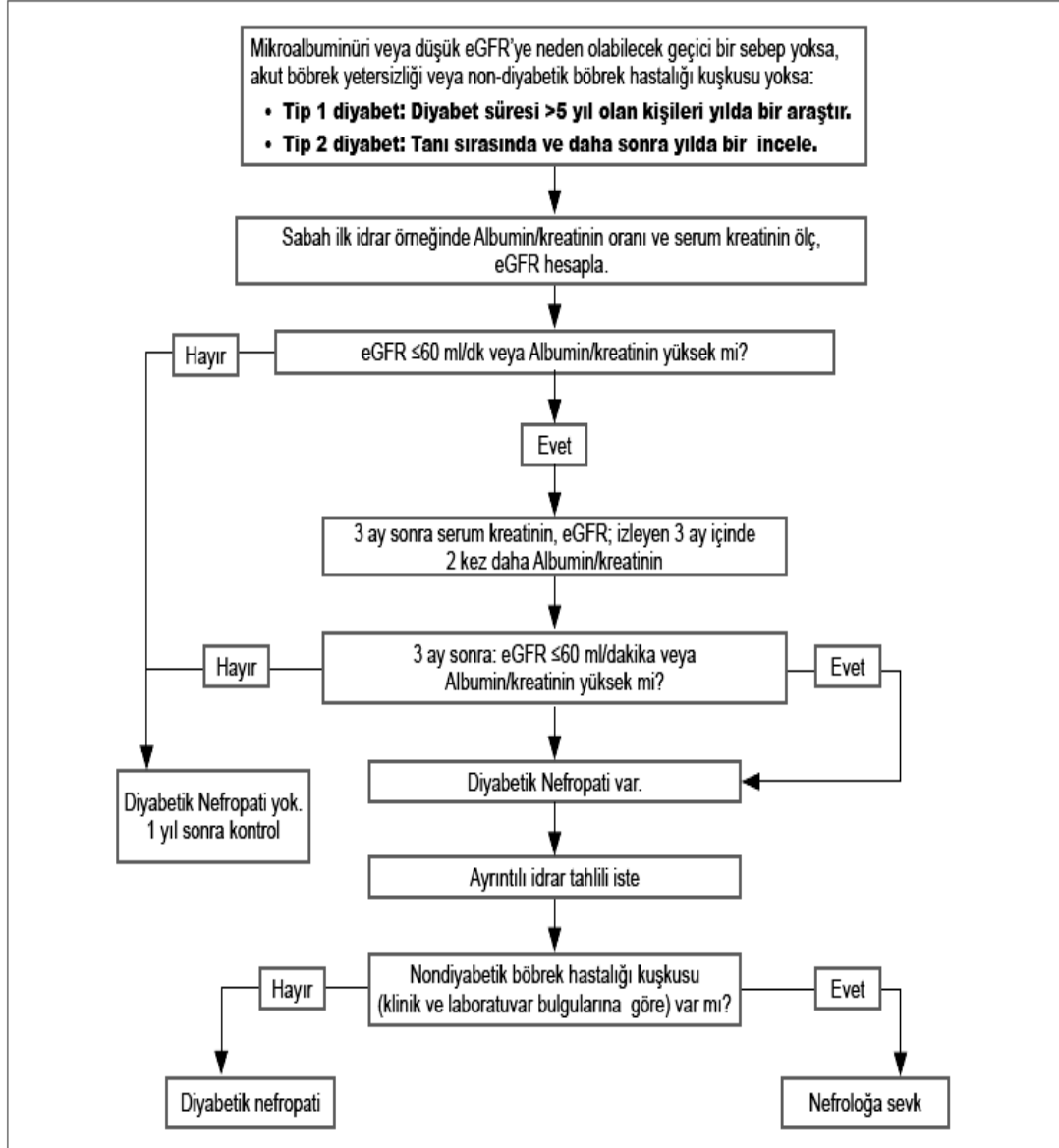
Tablo1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşkar DM	İzale BAG	İzole BGT	BAG+BGT	>DM Riski
APG (≥8 st açlıkta)	≥126mg/dl	100-125mg/dl	<100mg/dl	100-125mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75g glukoz)	≥200mg/dl	<140mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	-
Rastgele PG	≥200mg/dl+DM semptomları	-	-	-	-
HbA1C	≥%6.5	-	-	-	%5.7-6.4

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

Diyabetik Nefropati: Diyabetik nefropati hem Tip 1 DM hemde Tip 2 DM nin sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle diyaliz yapılan hastaların %50'sinde etyoloji DM'dir ve bu ülkelerde her yıl ilk kez renal replasman tedavisine başlayan hastaların üçte birinde tanı diyabetik nefropatidir. Diyabetik nefropati Tip 1 hastaların %30 ve Tip 2 hastaların %50'sinde gözlenir ve tip 1 DM'li hastalarda genellikle 5-15 yıldan sonra gelişir. Tip 2 DM'li hastalarda tanı öncesi uzun bir asemptomatik dönem olduğu için renal hastalığın doğal seyri tam anlaşılamadığından tip 2 DM'li hastada tanı anında renal yetmezlik bulguları araştırılmalıdır. Tip 1 DM'li hastalarda ise tarama tanından 3- 5 yıl sonrasına kadar gerekmemektedir (17).

Diyabetik nefropati taraması: Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez Tip 2 diyabetlilerde ise tanından başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır. Mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin bilinen en erken bulgusudur. Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir. Mikroalbuminüri idrarda 30-300 mg/gün albumin bulunmasıdır. Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Diyabetik bir hastada üç ile altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albuminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile diyabetik nefropati tanısı konulur. Hastalar her yıl idrar albuminine bakılarak izlenmelidir. Gün boyunca idrarla atılan protein miktarı gecekinden %25 daha fazladır. Aynı zamanda aynı hastada günden güne %40'a varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle tek örnekle tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Uygulama kolaylığı ve güvenilirliği açısından sabah ilk idrarda albumin (μg)/kreatinin (mg) oranı kullanılması önerilir. Albumin/kreatinin oranı tanı ve takip açısından güvenilirdir. Bu oranın 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ altında olması normaldir. Bu oranın 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ üzerinde olması anormaldir (18,19). Ayrıca serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD veya Cockcroft formüllerinden eGFR ve 24 saatlik idrar toplanarak kreatin klirensi hesaplanmalıdır. Kronik böbrek yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte eGFR'nin hesaplanabilmesi için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir.



Şekil 1. Erişkin diyabetli hastalarda nefropati değerlendirilmesi

2.2. RENİN –ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Renin tarafından anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'e (A-I) çevrimesi sonrası bu substrattan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) yoluyla Anjiyotensin-II (A-II) oluşur. A-II, A-II tip 1 reseptörüne bağlanmak suretiyle (AT1) RAAS sisteminin temel etkilerini oluşturur. Renin-anjiyotensin sisteminin kan basıncı üzerine olan etkileri ilke 1836'da Richard Bright tarafından kronik renal yetersizlikli hastalarda müşahade edildi. Daha sonra Tigerstedt ve Bergman 1898'de renal korteks ekstrallerinin normotensif tavşanlara enjekte ederek kan basıncının yükseldiğini

gözlemleyerek renin'in varlığını ilk kez yayınladılar. Braun-Menendez ve Page 1940 yılında kan basıncında etkili olan anjiyotensin'i birbirinden habersiz olarak buldular. Aldosteron'un rolü ise 1952 ve 1958'de Simpson tarafından tanımlandı. Daha sonra Gross aldosteron sekresyonunun RAAS patalojisindeki önemini bildirdi.

2.2.1. Renin-angiyotensin sisteminin parçaları: Renin ve Prorenin

Renin: Renin 1898'e Tigerstedt'in tavşan böbreğinden elde ettiği bir maddeyi tavşanlara enjekte ettiğinde kan basıncının arttığını gözlemlemesiyle bulunmuştur. Daha sonra Goldblatt ve ark. renal iskemi deneyleri ile böbrekten salınan aktif bir maddenin varlığını gösterene kadar renin uzunca bir zamandır unutulmuş bir molekül olmuştur. Renin 340 amino asitten oluşan aspartil peptidaz ailesine ait bir glikoprotein bazlı enzimdir. Renin, hem dolaşım sisteminde hem de birçok organda bulunmakla beraber böbreklerde jukstaglomerüler hücreler (JG hücreler) tarafından üretilir. JG hücreler glomerüllerin hemen proksimalindeki afferent arteriyollerin duvarında bulunan farklılaşmış düz kas hücrelerdir. Trypsyn-like activating enzim aracılığı ile proreninden oluşur. Renin geni birinci kromozomda lokalizedir, tek zincirlidir, çift zincirli renin ise makula densa'daki sekretuar granüllerde bulunur. Aktif renin'in dolaşımdaki yarı ömrü 15-20 dakikadır. Ancak, böbrek dışı dokulardaki reninin işlevi henüz tam olarak bilinmemektedir. Reninin dokulardaki düzeyi dolaşımdan daha fazladır. Anjiyotensinojenin üzerine enzimatik bir etki ile 10-amino asitlik bir peptit olan anjiyotensin-I'in serbestlenmesine neden olur. Anjiyotensin-I orta derecede vazokonstriktör özelliklere sahip olup tek başına anlamlı değişiklik yapmaya yeterli değildir. Anjiyotensin-I, yapımından birkaç saniye sonra iki amino asidini kaybederek 8-amino asitli bir peptit olan anjiyotensin-II haline gelir. Bu değişim anjiyotensin dönüştürücü enzim yoluyla oluşmaktadır. Anjiyotensin-II oldukça güçlü bir vazokonstiktör maddedir (20,21).

Prorenin: Prorenin reninin öncülüdür ve aktif bölgeyi içeren çukur, prosegment tarafından kapatıldığı için anjiyotensinojenin bu bölgeye bağlanarak anjiyotensin-I'e dönüşmesi mümkün olmaz. Bu haliyle prorenin inaktif durumdadır. Prorenin ya da reninin (pro)renin reseptörüne bağlanması hem prorenin hem de reninin aktivitesini artırarak A-II'ye bağımlı ve bağımsız yollar üzerinden hedef

organ hasarına (HOH) yol açmaktadır. Bu bulgular bize proreninin renine dönüşmeksizin de fizyolojik olarak etki gösterdiğini kanıtlamaktadır. Pro-renin, Golgi aygıtındaki hücrelerin lizosomal granüllerinde depolanır ve katepsin B enzim etkisi ile renine dönüşür ya da membrana bağlı vezüküllerden doğrudan ve cAMP aracılığı ile sekretuar granüllerden hızla salınır (22-26).

Diyabetik retinopati, nefropati ve kalp yetersizliği gibi patolojik durumlarda prorenin düzeyinin artmış olması kesin rolü henüz netleştirelememiş olsa da prorenin ve reseptörünün önemini gösterir (27,28). Hayvan çalışmalarında proreninin proteolitik olmayan yoldan aktivasyonu sonrasında (prorenin reseptörüne bağlanarak) A-I ve A-II üretimini indüklediği ve bu yolla böbrek, kalp ve gözde hedef organ hasarına yol açtığı gösterilmiştir (29,30).

Renin salınımını etkileyen faktörler: Afferent arteriyolde baroreseptör artışı, renal perfüzyon azalması, kan völümü ve Na konsantrasyonu ile distal tübüldeki makula densaya NaCl ve sıvı ulaşımının azalması, beta ve alfa adrenerjik nöronal uyarım ve aldosteron salımının azalmasıyla renin salımı artar. Lokal olarak oluşan prostaglandin E2 ve prostasiklin (PGE2, PGI2), arteriyel natriüretik peptit (ANP), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (İL-1) artışı da renin salınımını uyarır. A-II artışı, mineralokortikoidler, beta adrenerjik blokaaj, tuz alım artışı, Liddle ve Cushing sendromu, vazoppresin (ADH), tromboksan A2 (TXA2), endotelial büyüme faktörü (EGF) ile renin salınımı baskılanır.

2.2.2. Anjiyotensinojen, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, Anjiyotensinler ve Anjiyotensin Reseptörleri, Aldosteron

Anjiyotensinojen ve anjiyotensin-I: Anjiyotensinojen geni kromozom 1q42-43'te bulunur. Başlıca karaciğerde ve renal tubuli hücrelerinde yapılan bu alfa 2-globulindir. Renin tarafından anjiyotensinojen anjiyotensin-I'e (A-I) dönüşmektedir. Anjiyotensin-I'den anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) yoluyla Anjiyotensin-II (A-II) oluşur. A-II, A-II tip 1 reseptörüne bağlanmak suretiyle (AT1) RAAS sisteminin temel etkilerini oluşturur.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE): Endotel hücrelerinin plazma membranı üzerinde bulunan ve A-I'in A-II'ye dönüşümünde ve bradikinin yıkımında

rol aldığı için RAAS ve kallikrein-kinin sisteminde kilit görev yapan ve 17. kromozomda g23 bölgesinde lokalize olan ACE'nin iki formu vardır. Yüksek molekül ağırlıklı (170kD) ACE; endotel, epitel, nöronal hücrelerde, düşük moleküler ağırlıklı (90kD) formu ise germinal hücrelerde bulunur. ACE bir monomerik çinko dipeptidyl carboxypeptidase yapısında bir enzimdir. ACE yapısındaki Zn ile bağlanan bölüm angiotensin I ve ACE inhibitörlerine aşırı afinite gösterir. ACE 'nin %10'u plazmada serbest halde, %90'ı dokularda hücre membranına bağlı şekilde bulunur. ACE; plazma, kalp ve adrenal bezlerde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda en yüksek ACE etkinliği akciğer endotelinde, daha az olarak sağ atriumda bulunur. Dokudaki ACE, vasküler dilatasyon/konstriksiyon, proliferasyonun uyarılması/önlenmesi, pro/antiinflamatuvar ve hemostaz olaylarında, oksidatif stres oluşumunda rol almaktadır (31-33).

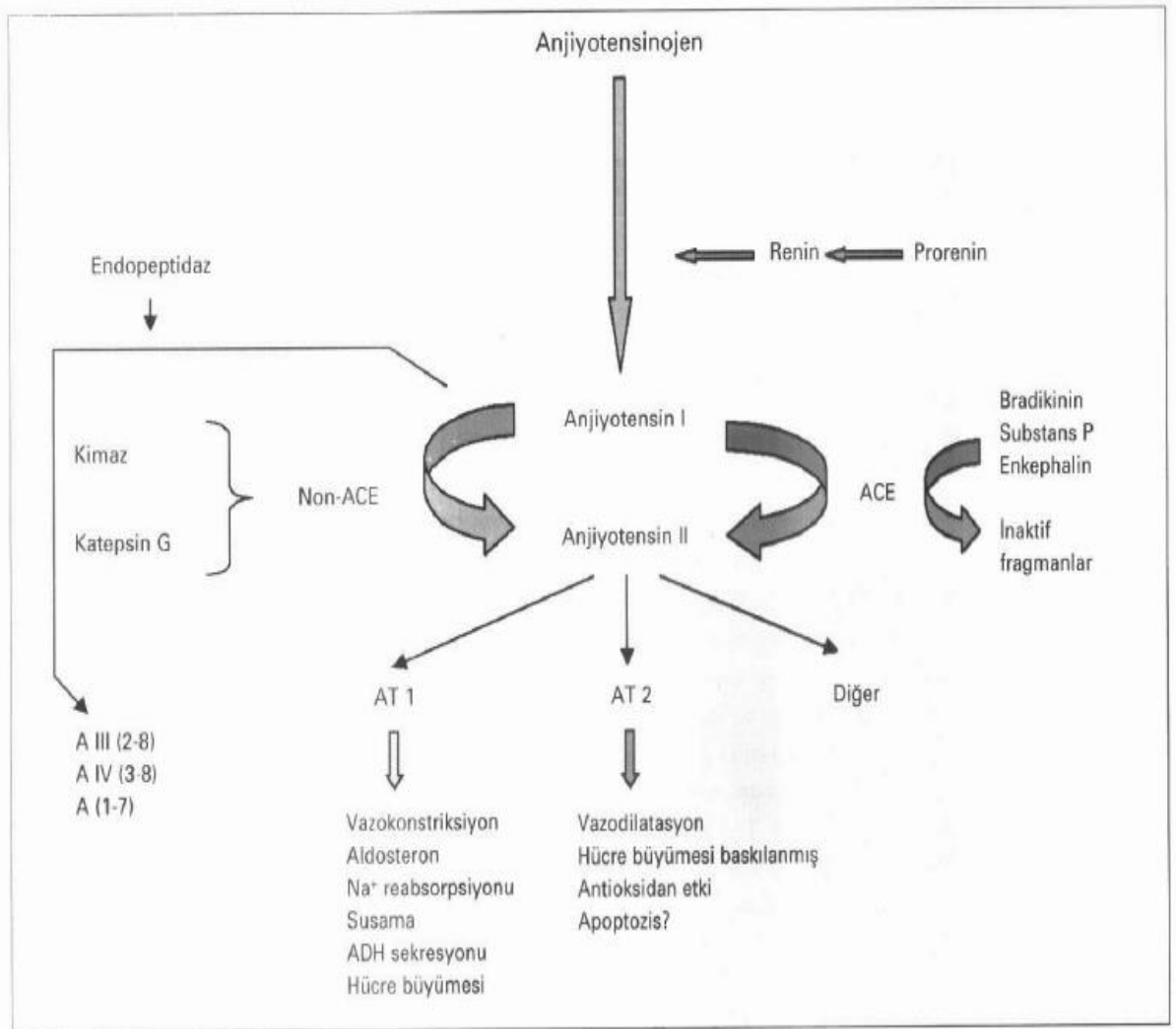
Anjiyotensinler: RAAS'ın fizyolojik etkileri en iyi bilinen, birçok dokulardaki hücrelerin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerine bağlanarak çok değişken işlevler gören insan fizyolojisi ve patolojisinde rol oynayan ve kan basıncı (KB) artışında en etkili olan üyesi ve temel mediyatörü A-II'dir (34,35). Dört A-II reseptör alt tipi bilinmektedir: AT1, AT2, AT3, AT4 reseptörleri. Normal koşullarda erişkin dokularda en fazla sunulan reseptör AT-1 subtipidir.

Normal fizyolojik durumlarda A-II'nin biyolojik işlevleri, kardiyovasküler sistem, kan basıncı, birçok organın perfüzyon basıncı, su-tuz dengesi ve hücre büyüme ve çoğalmasının homeostazında rol oynar. Anjiyotensin-II AT1 reseptörüne bağlandıktan sonra arteriyel vazokonstriksiyon, hücre büyümesi (hipertrofi), ekstraselüler matrikste artış, miyosit apoptozu, polidipsi, norepinefrin salınımı, AVP ve aldosteron salınımında artışa neden olur. Fetal yaşamda ise anjiyotensin-II büyüme stimülatörleri olarak etki yapar.

Anjiyotensin-II'nin bilinen en önemli etkisi KB regülasyonundaki görevidir. Bu işlevi, damar duvarı ve kalp kasında konstriksiyon, beyinde susama merkezini ve vazopressin salınımını uyarma, adrenal medulladan adrenal salınımı ile vasküler tonusu ve adrenal korteksten aldosteron salınımı ile böbreklerden Na⁺ ve su tutulumunu hızlandırarak kan volümünü düzenlemesiyle gerçekleştirmektedir. A-II kan basıncını iki ayrı mekanizmayla artırır. Bunlardan birincisi hızla oluşan

vazokonstriksiyondur. Vazokonstriksiyon arteriollerde oldukça güçlü iken venlerde daha az oranda meydana gelir. Arteriollerin kasılması periferik direnci artırarak arter basıncını yükseltirken venlerde meydana gelen orta dereceli kasılma ise kalbe venöz dönüşü artırarak, kalbin yükselen basınca karşı pompalama gücünü artırır (36).

A-II güçlü bir vazokonstriktördür. KB'yi düşüren hemoraji, dehidratasyon ve postüral hipotansiyon gibi olaylarda devreye girerek saniyeler ve dakikalar içinde vazokonstiksiyon ve aldosteron salınımını gerçekleştirir. Böbreklerde A-II ve aldosteronun etkisi ile proksimal ve distal tübüllerden Na^+ -su Emilimi artar. Eferent arteriyol konstiksiyonu ile glomerül basıncının devamlılığı ve prostaglandin sentezi ile de aferent arteriyol dilatasyonu ve renal kanlanma sağlanır (37).



Şekil 2. RAAS'nın enzimatik yolu ve mediyatörleri

Anjiyontensin-II reseptörleri: En az iki A-II reseptör alt tipi bilinmektedir: AT1 ve AT2 reseptörleri. Normal koşullarda erişkin dokularda en fazla sunulan reseptör AT-1 subtipidir. AT1 350 amino asitten oluşan transmembran grup reseptörlerdendir. A-II' nin AT1 reseptör etkisi AT2' ninkinden daha güçlüdür. AT1 G proteinine bağlanarak etki gösterir. Hücre dışındaki N-terminali ve transmembran helezon, AT2' nin bağlanmasında majör rol oynar. A-II 'nin fizyolojik etkilerinin görüldüğü tüm organlarda AT1 reseptörlerinin bulunduğu gözlenmiştir. Böbrekler, adrenal bezler, kalp ve aortta AT1 ve AT2 eşit düzeyde bulunurken akciğer, karaciğer ve plasentada yalnızca AT1 reseptörleri bulunmaktadır. AT2 ise overler, adrenal medulla ve pankreasta ağırlıklı olarak bulunmaktadır (38-41). AT1 reseptörünün hayvan çalışmalarında 1A ve 1B olarak tanımlanan iki alt tipi bulunmuştur. AT1a reseptörleri ağırlıklı olarak kardiyovasküler dokularda (mol ağırlığı 40859 DA) lokalizedir, AT1b reseptörleri ise AT1a reseptörlerinin yokluğunda devreye girerek vasküler tonusu kontrol eder. AT1b reseptörleri ön hipofiz, testis ve sürrenalde daha yoğun olarak bulunurlar (mol.ağırlığı 40953 DA) ve muhtemelen beyindeki osmotik kontrolde ve hormon salımında rol oynarlar.

A-II hücrelerdeki hipertrofi ve hiperplazi, ekstraselüler matriks protein yapımı ve yıkımına yol açan etkileri AT1 reseptörleri ile oluşur (42). A-II'nin AT1'e bağlanması ile hücresel Ca^{++} ile ilişkili mekanizma harekete geçer. AT1'in uyarılması, G protein ve fosfolipaz C'yi aktive eder. Hücre içi diaçil gliserol (DAG) ve inozitoltrifosfat (IP3) artar. İP3'ün etkisiyle hücre içindeki Ca^{++} sitozole taşınır, yavaş çalışan Ca^{++} kanallarının açılmasıyla hücre içi Ca^{++} konsantrasyonu artar. Hücre içi Ca^{++} artışıyla kontaktil elementlerin kasılmasına bağlı olarak hücrelerde proliferasyon ve hiperplazi gelişir (43). Kan damarlarında, A-II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasıyla resistans arteriyollerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde kasılma oluşur. A-II, protoonkogenik uyarıyla kemotaksis ve migrasyonu hızlandırır, damar hücrelerinde proliferasyon ve hipertrofi, intimal hiperplazi ve anjiyogenezise yol açar. Miyokarda, kontraktilite, hipertrofi, kollajen sentezi ve fibrozisi artırıcı etki

yapar (30). Böbrekte, renal dokuda yüksek konsantrasyonda olan anjiyotensin I ve özellikle II eferent arteriyoller rezistansla intraglomerüler basınç ve filtrasyonu, sempatik aktivasyonla tuz emilimini artırır (44,45). Adrenal glandda, aldosteron ve katekolamin salınımını uyarır. Beyin ve pitiüter glandda ADH salınımı ve su içmeyi uyarıcı etki yapar (46). Ayrıca, oksijen radikalleri, aldosteron, endotelin, katekolaminler ve oksidatif stres yolu üzerinden adezyon moleküllerinin (VCAM-1/ICAM-1, PAL-1, MCP-1) neden olduğu matriks artması ve büyüme faktörleri (PDGF, TGF, bFGF) aracılığı ile de hücre hipertrofisi sonucu vasküler hasar artar. Protoonkojenleri (c-fosc, c-jun, c-mys vs.), lipidoksinazları ve damar geçirgenlik faktörlerini kontrol eden bu reseptörler mitogen-activated protein kinase (MAPK) ve tirozin'in hızlı fosforilasyonu ile janus kinase (jak2,Tyk2) sistemini tetikleyerek,signal transducer ve transcription activator'u (STAT-P) aktive edip Jak-STAT mekanizması ile patolojik hücre büyümesini artırır.

AT2 reseptörleri: Etkileri tam olarak bilinmemekle beraber, AT1 reseptörünün etkilerini antagonize ederler. Fetal gelişim döneminde yüksek düzeyde bulunan AT2 reseptörleri mRNA ekspresyonu doğumdan hemen sonra hızlı bir şekilde düşer. Bu reseptörleri fetal mezankimal dokularda, erişkinlerde ise sürrenal, uterus, beyin, kalp, gromerüllerin afferent atreriolleri ve endotel hücrelerinde bulunurlar. İnsulin ve interleukin tarafından upregüle edilirler; buna karşılık intraselüler Ca²⁺ artışı ile protein kinaz C aktivasyonu ve değişik büyüme faktörü ile downregüle olurlar. AT2 reseptörü uyarıldığında aktif tirozin fosfatazlar yolu ile tirozin defosfolirasyonu olur ve sonucunda danmar düz kas hücrelerinde, kardiyomyositlerde ve fibroblastlarda antiproliferasyon, doku harabiyetinin iyileştirme, proapoptozis, vazodilitasyon, hücre farklılaşması, natriürezis ve NO üretiminde artış ortaya çıkar.

Tablo 2. Anjiyotensin-II' nin AT1 ve AT2 reseptör etkileri

AT1 RESEPTÖR	AT2 RESEPTÖR
<ul style="list-style-type: none">• Vazokonstriksiyon• Kardiyak kontraktilite• Kardiyak hipertofi• Sempatik aktivasyon• Aldosteron, Vazopressin salınımı• Santral osmokonrol• Renin baskılanması• Metaloproteinaz yapımı• Endotel,NO disfonksiyonu• Endotelin PAI-1, fibrinojen artışı• İntraselüler asidoz• Hücre büyüme ve proliferasyonu• Büyüme faktörleri, matriks artışı• Okidatif stres artışı• Renal tuz tutulumu, tuza iştah artışı	<ul style="list-style-type: none">• Vazodilatasyon• Bradikinin yapımı• eNOS, NO yapımı• Prostaglandin yapım artışı• cGMP, tPA yapımı• Hücre diferensiyasyonu• Hücre büyüme /artış baskılanması• Apoptozis• Doku rejenerasyonu• Kolajen doku baskılanması• Anjiyogenezis baskılanması

Aldosteron: Renal tübüler epitel ve distal kolondan Na⁺ emilimini ve K⁺ salınımını uyarır. Distal ve toplayıcı tübüllerin epitel hücrelerinin membranlarında Na⁺ geçiren kanalların sayısını artırarak ve olası metilasyonuyla kanalın açık kalmasını sağlayarak Na⁺'un pasif difüzyonunu sağlar. Ayrıca, Na⁺/K⁺-ATP'ase sentezini uyararak Na⁺'ın aktif emilimini sağlar, K⁺ ve Mg⁺⁺ un atılımını artırıcı etkileri de KB artışını kolaylaştırır. Dokuda kollajen birikimini artırarak miyokarda fibrozis oluşmasını tetikler. Miyokard ve damar yapısında fibrozis vasıtasıyla vasküler komplansta azalma ve ventrikül sertliğinde artışa neden olur. Ayrıca aldosteron endotel hücre disfonksiyonu, baroreseptör disfonksiyonu ve norepinefrin (NE) geri alınımının önlenmesine katkıda bulunur. Tüm bu etkileri dokularda oksidatif strese artışa ve inflamasyona neden olur (47).

2.3. RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEM BLOKERLERİ

Renin-anjiyotensin-aldosteron Sistem (RAAS) blokerleri 4 gruba ayrılır:

- Renin inhibitörleri
- ACE inhibitörleri,
- Angiotensin II reseptör blokerleri
- Aldosteron inhibitörleri

RAAS'ın aşırı aktivasyonu, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır. Bu sistemin bloke edilmesi kan basıncını düşürür, kalp yetmezliği semptom ve bulgularını iyileştirir, diyabetik nefropatide renal fonksiyonun bozulmasını önler.

2.3.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Ondetti ve Cushman tarafından yönetilen grubunun ilk anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptoprili tanımladığı 1977'den bu yana, ACE inhibitörleri kalp yetersizliği tedavisinin ana komponenti olmakla kalmayıp hipertansiyon ve kardiyovasküler korumada artan bir rol oynamaktadırlar. ACE inhibitörleri, anjiyotensin II'yi üreten enzim ACE üzerinden etkisini gösterir ve anjiyotensin I'in güçlü vazokonstriktör madde olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü engelleyerek ve bradikininin parçalanmasını önleyerek etkisini gösterir (48). ACE inhibitörleri hem arterlerde hem de venlerde vazodilatasyon yaparak sistemik vasküler resistansı azaltarak sol ve sağ ventrikül doluş basıncını azaltır ve ayrıca sol ventrikül afterload ve preloadını düşürür, pulmoner vasküler kama basıncını azaltır, kardiyak outputu ve ekzersiz toleransını artırır. A-II presinaptik noradrenalin salınımını stimüle eden önemli bir maddedir. ACE inhibitörleri A-II düzeyinin düşürerek dolayısıyla presinaptik noradrenalin salınımı azaltır ve böylece konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında semptomların azalmasına yardım eder. ACE inhibisyonu ile anjiyotensin-II seviyesinde düşme, bradikinin seviyesinde artma gibi ana etkileri dışında (nitrikoksit) NO sentezini artırarak vasküler düz hücre proliferasyonunu ve kontraksiyonunu azaltma, trombosit agregasyonunu azaltma, plazminojen aktivasyon inhibitör-1 (PAI-1) azaltma, monosit adhezyonunu ve enflamasyonu azaltması gibi bir dizi önemli etkiler oluşturmaktadırlar (49,50).

ACE inhibitörlerinin antihipertansif mekanizmaları (51):

1. Dolaşımdaki renin-anjiyotensin II sisteminin inhibisyonu,
2. Doku ve vasküler renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu,
3. Terminal nöronlardan norepinefrin salınımının azalması,
4. Bradikinin ve vazodilatör prostaglandinlerin oluşumunda artış,
5. Aldosteron salınımında azalma

ACE inhibitörleri ile RAAS bloke edildiği zaman (52):

- Damar koruyucu, antiproliferatif ve antimigratuar etkiler ortaya çıkar,
- Endotelial fonksiyon, arteriyel komplians ve tonus iyileşir, plak rüptüründen korunulur, endojen fibrinolizis artar ve antitrombosit ve direkt antiaterojenik etkiler oluşur
- İnsulin duyarlılığı iyileşir, lipid profili üzerinde olumsuz etki yoktur,
- Sol ventriküler preload ve afterload azalarak sol ventriküler hipertrofi azalır ve miyokard oksijenasyonu iyileşir

ACE İnhibitörlerinin yan etkileri:

Hipotansiyon: Diüretik kullanımı veya renal arter stenozu gibi bir nedenle RAAS aktivitesi fazla olan hastalarda aniden aşırı kan basıncı düşüşü olabileceğinden başlangıçta düşük dozların kullanılması tavsiye edilir (48).

Hiponatremi: Artmış renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin bir göstergesi olabilir ve varlığında artmış hipotansiyon riski vardır (48).

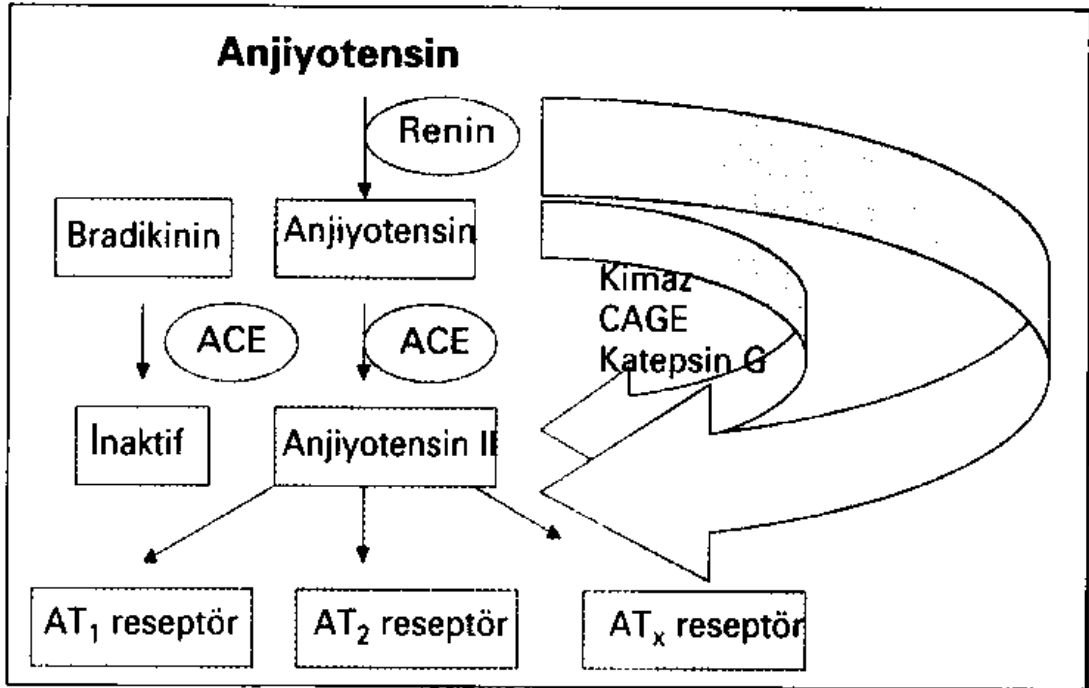
Hiperkalemi: Anjiyotensin II bastırılması aldosteron düzeylerinde bir düşüşe yol açar. Aldosteron potasyum atılımından sorumlu olduğundan, aldosteron düzeylerinde düşüş hiperkalemiye neden olmaktadır. Özellikle ACEİ'nin aldosteron antagonistleri, ARB'ler ve potasyum-tutucu diüretikler ile birlikte veya renal yetersizlik varken verildiği durumlarda artmıştır (48).

Renal yan etkileri: ACEİ sistemik hipotansiyona ve kardiyak outputta düşüşe yol açarak böbrek perfüzyonunu boza bilir. Böbrek kan akımı önemli ölçüde düştüğü zaman glomerüler filtrasyonun azalmaması anjiyotensin II'ye bağlıdır. Anjiyotensin II glomerüler arteri kasar ve afferent arteriollerde gevşemeye yol açan prostasiklin

salınımına yol açar. Bilateral renal arter stenozu veya ağır kalp yetersizliği olan hastalarda ACEİ kullanılırsa akut oligurik böbrek yetmezliği oluşabilir (48).

2.3.2. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

İlk anjiyotensin-II reseptör blokeri olarak Saralasin 1970'lerde üretildi (53). Anjiyotensin-II reseptör blokerleri (ARB'ler) ilk üyesi Losartan 1994'de klinik kullanıma girmiştir (54). RAAS blokajının ACEİ tarafından tam sağlanmaması anjiyotensinojenden tonin, elastaz, katepsin G gibi enzimlerle direk anjiyotensin-II'nin oluşması veya anjiyotensin-I'den kimaz, katepsin G gibi ACE dışı enzimlerin aracılığıyla anjiyotensin-II'nin oluşumu ile açıklanabilir. ARB'ler anjiyotensin-II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasını bloke ederler. Böylece anjiyotensin-II'nin AT1 reseptörü üzerinden gerçekleşen vazokonstriksiyon, sodyum ve su retansiyonu, sempatik aktivasyon, proliferasyon, inflamasyon, trombosit agregasyonu gibi olumsuz etkileri engellenmiş olur. Kronik AT1 reseptör blokajı uygulandığında AT2 reseptör sunusu artarak "remodelling" önleyici, damarlarda apoptoz, vazodilatasyon, hücre büyümesinin ve fibrozun baskılanması gibi işlevler ön plana geçmektedir.



Şekil 3. ACE dışı enzimlerle anjiyotensin II'nin oluşumu

2.3.3. Renin-Anjiyotensin Aldosteron Sistem ve Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati patogeneğinde RAAS önemli bir etkidir. RAAS' in inhibe edilmesi diyabetik hastaların böbreklerdeki hasarı durdurduğu görülmüştür. Transgenik (mRen-2) gen reninin aşırı salınımına neden olur. Bu geni taşıyanlarda RAAS daha çok salınır ve nefropatinin progresyonu hızlanır. Benzer şekilde angiotensin-converting enzim (ACE) geni plazma ACE aktivitesinin artmasına neden olur ve nefropatiye eğilimi artırır (55).

ACE İnhibitörleri ve Diyabetik Nefropati: 1980' de Mogensen, Parving, Bjork ACE inhibitorlerinin diyabetik nefropatili hastalarda idrarda albumin atılımını düşürdüklerini gösterdiler (56).

Collaborative Study Group (CSG) çalışmasında kaptopril ile tedavi diyabetik hastalarda son dönem böbrek yetmezliğini ve serum kreatinin yükselmesini azalttığı görülmüştür (57). MICRO-HOPE çalışmasında ACE inhibitörü kullanımının normotansif ve mikroalbuminurili hastalarda 4,5 yıl sonunda idrarda albumin atılımında %25, kalp krizi riskinde %22, strok riskinde %33, kardiyovasküler ölümlerde %37, toplam ölümlerde %24 azalma sağladığı gösterilmiştir (58). EUCLİD çalışmasında Lisinopril ile 24 ay tedavi sonucunda idrarda albumin atılımını önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (59).

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri ve Diyabetik Nefropati: ELITE 2 çalışmasında losartanın enalaprilden üstünlüğü kanıtlanamadı ve diyabetik nefropatide ACE inhibitorleri ile benzer etkileri bulundu (60). Tip 2 diyabetli, proteinurili ve hipertansif hastalar ile yapılan Losartan ve plasebo karşılaştırıldığı RENAAL çalışmasında losartan ile tedavi edilenlerde son dönem böbrek yetmezliğinde %28, kardiyovasküler olaylarda %32 ve idrar albumin atılımında %35 azalma, serum kreatinin düzeyinin iki kat artışında %25 azalma saptandı (60). Sonuç olarak tip 2 diyabetli, hipertansif ve nefropatili hastalarda losartanın renal fonksiyonları koruduğu ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı gözlenmiştir. IDNT çalışmasında tip 2 diyabetli, proteinurili, hipertansif hastalarda irbesartan ile amlodipine karşılaştırdı. Sonuç olarak tip 2 diyabetli, hipertansif ve nefropatili olan olgularda irbesartan amlodipine göre nefropati progresyonunu kan

basıncı düşürücü etkisinden bağımsız olarak azalttığı ve buna bağlı ölümü %28 azalttığı gözlemlendi (61). MARVAL çalışmasında hipertansiyonlu ve ya normotensif tip 2 diyabeti ve mikroalbuminüri olan olgularda kan basıncı düşmesi ile ilgisi olmadan valsartan ve amlodipinin idrar albumin atılımına olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada tip 2 diyabete bağlı idrarda albumin atılım hızını valsartanın, amlodipine göre kan basıncını azaltma etkisinden bağımsız olarak daha fazla azalttığı gösterilmiştir (62).

2.4. RADYOKONTRAST MADDELER

Radyokontrast madde, vücuda gönderilen X ışınlarını tutan, o bölgeden X ışınlarının geçişine izin vermeyen organ ve damarların iyi görünür hale getiren görüntüleyici maddelere denir. Kontrast madde içinde bulunan iyot atomları opasifikasyonu sağlar, çözünmeyen partiküller ise nefrotoksideen sorumlu olduklarına inanılır. Görüntü kalitesi ve kontrast maddelerin ozmotoksik etkileri iyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranına göre belirlenir. Bu oranın yüksek olduğu opak maddelerin görüntü kalitesi daha iyi ve nefrotoksik etkileri daha az saptanmıştır. Kontrast maddenin yapısı, iyon yükü ve konsantrasyonu hücre hasarındaki önemli etkenlerdir (2). İyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranına göre kontrast maddeler isoosmolar, hiperosmolar ve hipoosmolar olarak sınıflandırılmaktadır. İyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranı 1,5 olan kontrast maddeler yüksek ozmolar, bu oran 3 ise izo-ozmolar, 6 ise düşük ozmolar kontrast maddeler olarak tanımlanır (2).

- 1- Yüksek ozmolariteli kontrast maddeler: Birinci kuşak radyokontrast ajanlar olup yüksek ozmolariteli meglumin ve diatrizoik asit sodyum tuzu içerirler ve hipertonic olup ozmolariteleri plazma osmolaritesinin yaklaşık 5 katıdır (yaklaşık 1400-1800mosmol/kg). Yan etkileri nedeniyle artık kullanılmamaktadırlar.
- 2- Düşük ozmolariteli kontrast maddeler: Ozmolariteleri 600-1000 mosmol/kg arasında değişmektedir. Noniyonik monomerler ve iyonik dimerler olarak iki grupta toplanırlar.

3- İzoozmolar kontrast maddeler: Üçüncü jenerasyon kontrast maddeler olup ozmolariteleri 280-290 mosmol/kg olarak belirlenmiştir. Daha iyi görüntü ve daha az yan etki profilleri vardır. Ancak yüksek viskozitede olmaları olumsuz yönleridir.

Yapılan çalışmalarda yüksek osmolariteli kontrast ajanların nefropatiye neden olma oranının düşük osmolariteli veya izoosmolar ajanlara kıyasla anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (63,64). Ancak düşük osmolariteli ajanlarla izoozmolar ajanların kontrast madde nefropatisine benzer oranlarda neden olduğu bildirilmiştir (65,66). İyot atomu/çözülme partikül oranı daha yüksek olan noniyonik kontrast maddeler ile en iyi görüntü kalitesi (opasifikasyonu) sağlanır ve bu grup kontrast maddelerin nefrotoksik etkileri daha az olduğu düşünülmektedir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda noniyonik düşük osmolar kontrast madde kullanımı kontrast madde sonrası böbrek hasarını azaltmaktadır.

Kontrast maddeler ozmolaritelerinin yanı sıra **iyonik ve noniyonik** olarak da sınıflanmaktadır.

İyonik kontrast maddeler: İyonik kontrast maddeler hipertonic olup ozmolalite 1500 mOsm/kg H₂O'dan daha yüksektir (insan plazması ozmolalitesi 300 mOsm/kg H₂O). Bu bileşiklerin hipertonic özellikleri; sinüs bradikardisi, kalp bloğu, QT ve QRS uzaması, ST segment depresyonu, dev T dalga inversiyonu, sol ventrikül kontraktilesinde azalma, sol ventrikül sistol sonu basınçlarında artışa neden olmaktadır.

Non iyonik ve düşük ozmolar kontrast maddeler: Noniyonik ajanlar solusyon içerisinde iyonize olmazlar, kalsiyum bağlayıcı ajanlar içermezler. Non iyonik radyokontrast maddelerin ozmolalite 850 mOsm/kg H₂O'dan düşüktür (<850 mOsm/kg H₂O). Bu yüzden daha az yan etki potansiyelleri vardır. Günümüzde yapılan tanısal ve girişimsel amaçlı koroner anjiyografi işlemlerinin yaklaşık %60-70'inde noniyonik ajanların kullanıldığı tahmin edilmektedir (2).

2.4.1. Radyokontrast Maddelerin Yan Etkileri

Radyokontrast maddelerin yan etkilerinin, özellikle hiperozmolaliteye bağlı olduğuna inanılır. Bu yan etkiler tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3. Radyokontrast maddelerin yan etkileri

Hipersensitivite (Anafilaktik) Reaksiyonları
Kardiovasküler toksisite <ul style="list-style-type: none">• Bradikardi (asistoli, kalp bloğu)• Taşikardi (sinüs, ventriküler)• Ventriküler fibrilasyon
Hemodinamik <ul style="list-style-type: none">• Hipotansiyon (kardiyak depresyon, vazodilatasyon)• Kalp yetmezliği (kardiyak depresyon, intravasküler volüm artışı)
Nefrotoksisite
Hipertiroidizm

Noniyonik düşük ozmolar kontrast maddelerin hemodinamik ve elektrofizyolojik yan etkileri az olduğu için KMN gelişme riski yüksek olan bazı hasta gruplarında kullanılması önerilmektedir (55).

2.4.2. Kontrast Madde Nefropati Tanımı ve Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve İnsidansı

Kontrast madde nefropatisi (KMN): Akut Böbrek Yetersizliğine (ABY) neden olabilecek diğer nedenler dışlandığında kontrast maddeye maruz kalımdan 48-72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde %25 veya 0,5mg/dl (44 mikromol/l)’den fazla artış olması olarak tanımlanmaktadır (1). Hastane içinde meydana gelen ABY vakalarının hipotansiyon ve cerrahi girişim sonrası gelişen akut böbrek yetersizliklerinden sonraki en sık üçüncü nedenidir. Akut böbrek yetersizliğine bağlı hastaneye yatışların yaklaşık %10-15’inden sorumludur. Tanısal

ve tedavi amacıyla kontrast madde kullanımının günü günden artmasıyla birlikte KMN bağılı morbidite artışı, hastane içi mortalite artışı, hastanede kalış süresinde uzama ve maliyet artışı gibi sorunları beraberinde getirmiştir. Belirgin bir risk faktörü olmayan hastalarda KMN insidansı yaklaşık %3-5 civarında bulunmuştur. Lakin dört risk faktörü birden olan hastalarda bu oran %100'e çıkabilmektedir (55). 7586 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada PKAG sonrası ABY gelişim sıklığı %3,3 bulunmuştur. Bu çalışmada bazal kreatinin değerlerinin yüksek olması (>2,0mg/dl), kullanılan kontrast madde miktarı, akut miyokard infarktüsü veya şok tanısı olan hastalarda PKAG yapılmasının ABY gelişimi üzerinde belirleyici risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (2).

KMN gelişen hastalarda kontrast madde verildikten sonra %60' ında serum kreatinini ilk 24 saatte, %90' ından fazlasında 72. saatte yükselir, 4 veya 5. günde doruk düzeye ulaşır ve genellikle 7. veya 10. günde bazal düzeye döner. Böbrek yetersizliği daha çok oligürik olmayan tiptedir. Çoğunlukla 1-3 haftada serum kreatinin düzeyi normale döner. Kalıcı böbrek bozukluğu hastaların yaklaşık %30'unda oluşabilmektedir (2).

Risk faktörleri ve İnsidans: KMN görülme sıklığı, risk faktörlerinin olup olmamasına, kullanılan kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine, hacmine, işlem öncesi hidrasyon gibi koruyucu tedbirlere bağılı olarak değişmektedir. Bu durum, öncesinde kronik renal yetersizliği olanlarda ve/veya diyabeti olan hastalarda daha sıkça gözlenmektedir. Diyabetik olmayan normal böbrek fonksiyonlu hastalarda KMN insidansı %2, tip 1 DM ve böbrek yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, tip 1 DM olup böbrek yetersizliği olmayanlarda ise %7 oranında KMN gelişmektedir (67,68).

KMN için en önemli risk faktörlerden biri önceden böbrek yetersizliği öyküsünün olmasıdır. GFH 60 ml/dak'nın altında olan kişilerde KMN gelişme insidansı %55 bulunmuştur. Önceden var olan böbrek yetersizliği öyküsü KMN insidansını artırdığı gibi KMN geliştikten sonra mortaliteyi de artırmaktadır (67).

2008 yılında Avrupa Kontrast Madde Güvenlik Komitesi tarafından kontrast madde nefropatisi risk faktörlerini iki grupta incelenmesi kabul görmüştür (69).

1- Kontrast ajanla ilgili risk faktörleri; Yüksek doz kontrast ajan, kontrast madde verilme sıklığı, yüksek osmolariteli ajanların kullanılması kontrast ajanla ilgili risk faktörleri arasında tanımlanmıştır.

Kontrast madde hacmi KMN gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Yapılmış bir çalışmada kontrast madde miktarının her 5ml artışının KMN riskini kronik böbrek hastalığı olan hastalarda %65 artırdığı gösterilmiştir (70).

Kontrast madde volümü ile KMN sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran randomize bir çalışmada hastalar verilen kontrast madde volümü açısından iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Ortak özellik olarak başlangıç kreatinin düzeyi >1,8mg/dl olan bu hastaların 1. gruptaki hastalara Cigarroa formüle göre hesaplanan miktarda kontrast madde verilirken, 2. gruptaki hastalara volüm sınırlaması getirilmemiştir. Sonuç olarak kontrast nefropati 1. grupta %2 gelişirken, 2. grupta %26 oranında gelişmiştir (71).

Kontrast maddeyle ilgili olan diğer risk faktörü iyonik ve yüksek osmolariteli ajanların kullanılmasıdır. Schwab ve ark.nın kalp kateterizasyonuna giden 433 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada KMN sıklığı düşük osmolar kontrast madde (DOKM, iopamidol) kullananlarda %8, yüksek osmolar kontrast madde (YOKM, diatrizoate) kullananlarda ise %10,2 oranında gelişmiştir. Rudnick ve ark.nın normal böbrek fonksiyonu olan, non-diyabetik 1196 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, YOKM (diatrizoate) kullananlarda KMN gelişme oranı %8,5, DOKM (iohexol) kullananlarda ise %8,2 bulunmuştur. Bu çalışmada kronik renal yetersizliği olan hastalarda KMN gelişimi DOKM kullananlarda %12,2, YOKM kullananlarda ise %27 oranında saptanmıştır. Çalışmadan çıkan sonuç; KMN gelişim riski, normal renal fonksiyonları olan hastalarda YOKM veya DOKM kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Kronik renal yetersizliği olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise DOKM kullanımı, YOKM' ye göre kontrast nefropati sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır (72,73).

2- Hastaya bağlı risk faktörleri; Serum kreatinin değerinin normalden yüksek olması, GFR <60 ml/dk olması, diyabetik nefropati varlığı, gut, 70 yaş üstü, nefrotoksik ilaın (nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, furosemid, aminoglikozitler, vankomisin, takrolimus, sisplatin, metotreksat, amfoterisin-B, metformin) kullanılması, diabetes mellitus,

hipertansiyon, düşük hematokrit, hipovolemi ve hipotansiyon yapacak nefrotik sendrom, kalp yetersizliği, siroz, dehidratasyon gibi durumlar, perkutan koroner girişimler, multiple miyeloma, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun < %40 olması hastaya bağlı risk faktörleri arasında tanımlanmıştır (69).

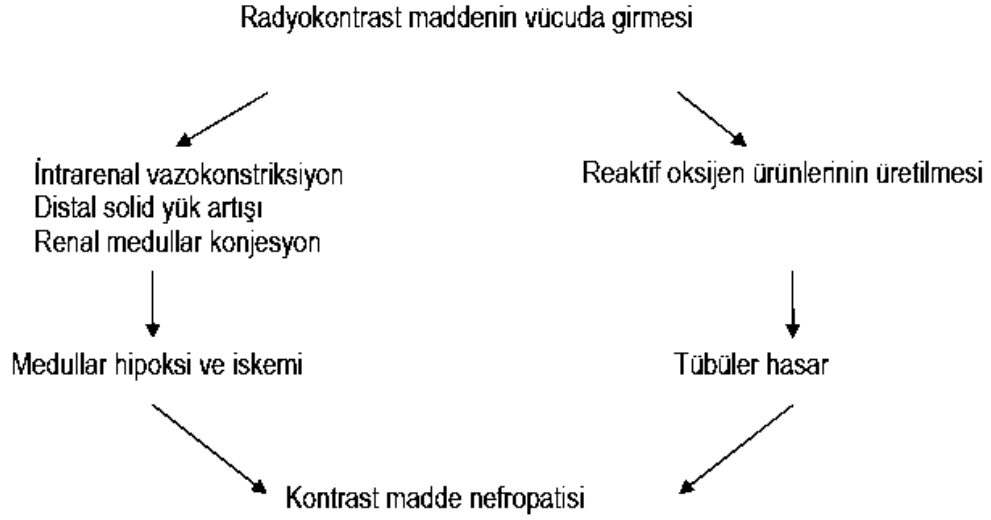
Perkutan koroner girişim sonrası KMN gelişim sıklığını öngörebilmek için risk skorlama sistemleri önerilmiştir. Mehran ve ark.nın PKG yapılan 9726 hastanın prospektif verilerine dayanarak oluşturdukları risk skorlama sistemine göre sekiz bağımsız risk öngördürücü tanımlanmıştır Bunlar: 1. Kronik renal yetersizlik, 2. Yaşın >70 olması, 3. Diyabet, 4. Kadın cinsiyet, 5. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun < %40 olması, 6. Akut koroner sendrom sonrası girişim yapılması, 7. Kontrast volümünün >150 cc olması ve 8. intraaortik balon pompası (IABP) kullanılmış olmasıdır. PKAG sonrası KMN için risk skorlama sistemine göre bağımsız risk faktörleri Tablo 4’de verilmiştir. Bu risk faktörlerinin toplam sayısı ile KMN sıklığı arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (74).

Tablo 4. PKAG sonrası KMN için risk skorlaması

Risk	Skor
Hipertansiyon	5
İntra aortik balon pompası kullanımı	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
Serum kreatinin >133 mmol/l	4
Yaş >75	4
Anemi	3
DM	3
Kontrast madde volümü	Kullanılan her 100ml için 1

2.4.3 Kontrast Nefropatisi Patogenezi

Kontrast maddelerin renal tübüler hücreler üzerine olan *doğrudan toksik etkisi ve renal medullar hipoksi* KMN oluşmasında suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalardır.



Şekil 4. Kontrast nefropati patofizyolojisi

Renal medullar hipoksi: Kontrast madde sonrası böbrek kan akımında azalmanın homojen olmadığı ve özellikle medullada olduğu gösterilmiştir. Kontrast madde verildikten sonra adozin, kalsiyum ve endotelin gibi intrarenal vazokonstriksiyona neden olan faktörlerin, KMN patogenezinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Vazokonstriksiyona neden olan faktörlerdeki artışın yanı sıra, nitrik oksit ve prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerde azalmaya neden olan komorbit durumların varlığı da KMN meydana gelmesine katkıda bulunur (4-5). Bu değişiklikler, KMN patogenezinde en önemli mekanizmanın böbrekte meydana gelen iskemi olduğunu düşündürmektedir. Kalsiyum, prostoglandin, adozin, nitrik oksit ve endotelin gibi bu mediatörlerin bloke edilmesi ile KMN'nin önlenebileceği deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (75,76).

Adozin: Kontrast maddenin intrarenal adozin sentezini uyardığı öne sürülmüştür. Makula densaya ulaşan hipertonic tübüler sıvı proksimal tübül hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adozin salınmasına neden olur. Renal adozin artışı ve renal adozin reseptör stimülasyonu KMN'nin gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir. Adozin potent bir vazokonstrüktördür ve böbrek kan akımını azaltıp serbest oksijen radikallerini artırdığı gözlemlenmiştir. Adozinle indüklenen

renal vazokonstriksiyonun hiponatremi ve dehidratasyon varlığında daha belirgin olduğu görülmüştür (75,77). Deneysel ve klinik çalışmalarda adenzin reseptör antagonisti olan teofilinin kontrast maddeye bağlı gelişen GFH ve böbrek kan akımındaki azalmanın derecesini hafiflettiği öne sürülmüştür (78).

Endotelin: Endotelin KMN patogeneğinde önemli rol oynayan potent bir vazokonstriktördür. Endotelinin iki reseptörü vardır: *Endotelin A* ve *Endotelin B*. *Endotelin A*, düz kaslarda bulunur ve vazokonstriksiyona neden olur. *Endotelin B* ise endotel hücrelerinde bulunur, NO ve prostasiklin aracılığı ile vazodilatasyonu sağlar. Çok sayıda insan ve hayvan deneylerinde yüksek hacimde kontrast madde verilmesi sonrası özellikle diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı varlığında idrar ve plazma endotel düzeyinde artış tespit edilmiştir. Radyokontrast maddenin vücuda girmesi ile renal endotel hücreleri ve mezenseim hücreleri tarafından üretilen endotelinin salınımının arttığı gösterilmiştir. Endotelin, güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyona neden olur, bu da renal medullar iskemik hasara katkıda bulunur (79).

Nitrik oksit ve vazodilatatör prostoglandinler: Vazodilatatör nitrik oksit (NO)'in ve prostoglandinler (PG)'in KMN'nde koruyucu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kontrast maddenin NO ve PG gibi mediatörlerin sentez ve salınımında olumsuz etkisi olduğu iddia edilmektedir. Endotelde NO sentezinde azalma ya da NO salınımına cevabın azalması renal iskemiye kısmen izah edebilir. Nitrik oksit ve vazodilatör prostoglandin üretiminde azalma vazokonstriktif hakimiyet sağlar, sonuçta böbrekleri hipoksik hasara duyarlı hale getirir. Vazodilatasyon etkileri olan prostoglandinlerin sentezini inhibe eden NSAİ ilaçların kontrast madde verildikten sonra böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden oldukları gösterilmiştir (80,81).

Artmış distal solid yükü ve medullar hipoksi: Proksimal tübül hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak radyokontrast maddeler henle kulpunun çıkan kalın kolunda solüt yükünü arttırır. Bu olay henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tübülüs hücrelerinin reabsorbtif işyükünü ve bu hücrelerin oksijen gereksinimini arttırır. Artmış oksijen gereksinimi tübülüs hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirir (81).

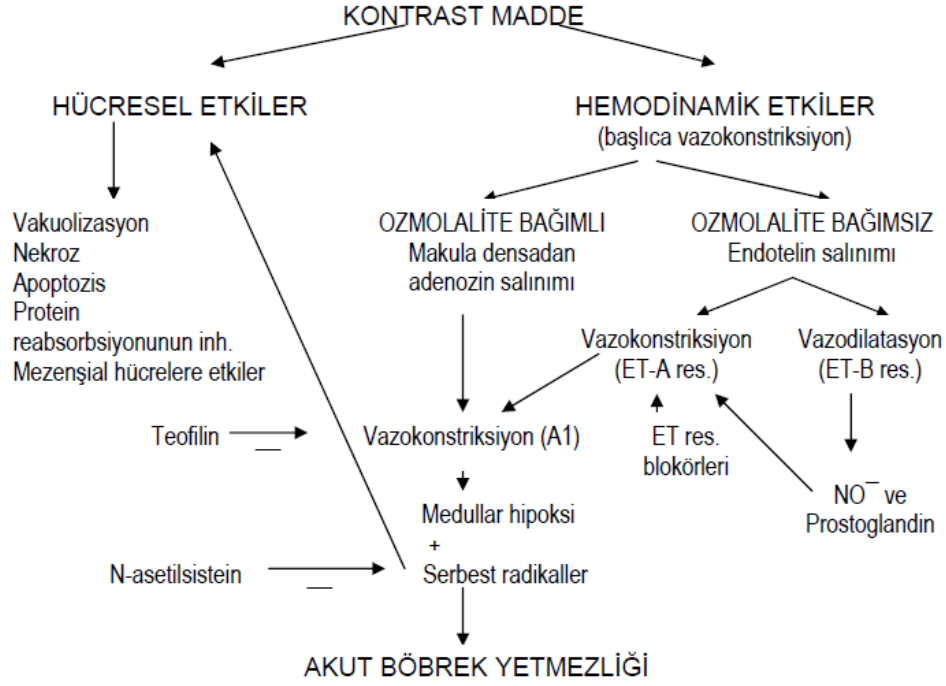
İmmünolojik değişiklikler: Birçok alışmada KMN'nin nedeninin immün mekanizmalarla oluşabileceğini göstermiştir (82). Kontrast madde verilmesinden sonra plazma C3a konsantrasyonunda artışla kompleman sistemin aktive olabileceği gösterilmiştir. Kompleman sistemin alternatif yolla aktive olması mezengiyumda nötrofil ve makrofajların stimulasyonuna neden olmaktadır. İmmun mekanizma sonucu gelişen KMN vaklarında kontrast maddeye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda ABY gelişebilmekte, deri döküntüsü, eozinofili, bronkospazm gibi bulgular eşlik etmektedir (83).

Renal tübüler hasarlanma: KMN'e neden olan tübüler hasarın oluşmasında *doğrudan tübüler hasar ve tübüler obstriksiyon* olmak üzere iki temel mekanizma vardır.

Reaktif oksijen rnlerinin: Kontrast maddenin toksik, iskemik ve immün mekanizmalarla renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir. Oksijen miktarında azalma meydana geldiği zaman süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidrosil radikalleri gibi toksik ürünler ortaya çıkar. Kalsiyum ve adenzin gibi intrarenal vazokonstriksiyona neden olan faktörlerin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık ettiği düşünülmektedir (77,84).

Vizkozitede artış: Tblslerde kontrast maddenin geçis zamanının azalması yüksek viskoziteye bağlı olarak tübüler basıncı arttırabilir, bu da GFH'nin azalmasına ve peritübüler damarların kompresyonuyla böbrek kan akımının azalmasına neden olamakta, tübüler geçis zamanının artması solüt transport zamanının artmasına ve bunun sonucu olarak oksijen utilizasyonunun artmasına neden olmaktadır (77).

Tübüler obstriksiyon: İki farklı mekanizma ile kontrast maddeler tübüler obstriksiyona neden olur. İlk olarak kontrast maddeler ürik asit atılımını arttırarak tübüler obstriksiyona, dolayısıyla tübüler hasara neden olabilir. İkincisi renal tübülüslerde obstriksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu arttırarak tübüler hasara neden olabilirler (85).



Şekil 5. Kontrast nefropatisi patogeneğinde vazoaktif maddelerin rolü

2.4.4. Kontrast Madde Nefropatisini Önleyici Öneriler

KMN çoğunlukla bir iki hafta içinde düzelebilir, ancak buna rağmen komplikasyon riskini arttırdığı ve hastanede yatış süresini uzattığı için önem arz etmektedir. Bunun için KMN risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve geliştiği takdirde etkin tedavisinin planlanması önemlidir. KMN açısından risk altında olan bireylerde işlemden 24 ila 96 saat sonrası dönemde serum kreatinin düzeylerinin ölçümü nonoligürik böbrek yetersizliği tanınması açısından önemlidir. Kontrast nefropatisinin önlenmesinde hidrasyon, antioksidan ve vazodilatör ajanlarla ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır. KMN'nin halen spesifik bir tedavisi yoktur. Kesin etkinliği gösterilen tek uygulama hidrasyondur. Ancak hidrasyon böbrek fonksiyonu normal hastalarda nefropati gelişimini önlememekte sadece GFR hızı 60mg/dl altında olan hastalarda kontrast nefropatisi riskini azaltmaktadır (86-88).

Kalp kateterizasyonu uygulanacak hastalarda kontrast nefropati gelişiminin engellenmesi için aşağıdaki öneriler yerine getirilmelidir:

- 1- İşlem öncesi tüm hastalarda, risk faktörlerinin araştırılması BUN, kreatinin düzeyi (ve seçilmiş olgularda kreatinin klirensi) bakılması ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. Riskli hasta popülasyonda koruyucu tedavinin planlanmasıdır,
- 2- Diyabetik hastalarda metforminin girişimden 24-28 saat önce kesilmesi,
- 3- Kontrast volüm miktarının hesaplanması. Yüksek volümden kaçınılması ve klinik kötüleşme riskini azaltmak amacıyla, özellikle kronik kalp yetersizliği veya ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan olgularda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede ventrikülografi yerine non-invazif yöntemlerin (örn.eko- kardiografi) tercih edilmesi,
- 4- Yüksek riskli hastalardan, klinik endikasyon nedeniyle hospitalize edilmiş olgularda (örn. PKG, akut miyokard infarktüsü veya kronik kalp yetersizliği) 24-72 saatlik dönemde hemodinamik takip (hipotansiyon, oligüri-anüri) ve 48. ve 72. saatlerde serum BUN, kreatinin değerlerinin takibi yapılmalıdır. Elektif anjiyografik işlem sonrası 4-6. saatte taburcu edilecek olgularda yeterli hidrasyon yönünden tavsiyede bulunulması, seçilmiş olgularda 72. saat BUN, kreatinin değerleri ile birlikte hastaların tekrar kontrole çağırılması olası bir KMN gelişiminin tanısı ve tedavisi yönünden uygun olabilir,

2.5. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA NGAL

Hastaların %60' ında serum kreatinin seviyesi ilk 24 saatte, %90' ından fazlasında 72. saatte yükselir, 4 veya 5. günde doruk düzeye ulaşır ve genellikle 7. veya 10.günde bazal düzeyine ulaşır. Bu nedenle son dönemlerde ABY tanısının konmasında serum kreatinin seviyesinin yeterli bir belirteç olmadığı kabul edilmektedir. Bu hastaların %90' lık kesimin serum kreatinin seviyesindeki artışın ilk 72 saat içinde olduğu düşünülürse yalnızca serum kreatinin seviyesi ölçümüyle yapılan tanı koyma işleminin oldukça geç ve yetersiz bir yöntem olduğu düşünülebilir. Bu durum birçok araştırmaya konu olmuş ve sonuçta ortaya birçok yeni belirteç çıkmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda riski belirlemede ve erken

tanıda sensitif olan, non-invazif, kolayca kan yada idrarda çalışılabilen, hızlı ve doğru ölçülebilen ARH belirteçleri: sistatin C ve NGAL'dir. KMN'nin erken teşhis edilmesinde serum kreatinin seviyesinde henüz artış olmadan serum Sistatin C düzeyi ölçümü ile yaklaşık 24-48 saatte, serum ve idrar NGAL düzeyi ölçümü ile ortalama ilk 2-4 saatte erken tanı koyulabileceği konusunda çalışmalar mevcuttur (13).

NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin-Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin): Lipokalin ailesinin bir üyesidir. Lipokalin ailesinin başlıca üyeleri arasında NGAL, RBP (Retinol-binding protein), RABP (Retinoic acid binding protein), A2U (alpha 2 globulin), BLG (beta-lactoglobulin), Apo-D (Apolipoprotein D), PGDS (Prostaglandin D synthase) yer almaktadır. Bu grubun üyeleri küçük ve hidrofobik molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstraselüler proteinlerdir. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, human neutrophil lipocalin, lipocalin-2, siderocalin, 24p3, LCN2) 178 aminoasitten oluşan 25 kDa ağırlığında bir proteindir. 9q 34.11 kromozom lokusunda yer alan bir gen tarafından kodlanır. İlk defa SV-40 ile infekte fare böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir. İnsanda ise ilk kez nötrofillerde tip 4 kollajenaz (gelatinase B, matrix metalloproteinaz-MMP 9) ile kovalent bağlı olarak bulunmuş ve bu nedenle NGAL adını almıştır (13).

Human NGAL protein dizisinin biyoinformatik analizinde 20-amino asitten oluşan N-ucu sinyal peptit ve 48-193 amino asitten oluşan lipokalin etki alanı içerdiği görülmektedir. Lipokalin etki alanı (aynı zamanda "lipokalin fold" olarak da adlandırılır) lipokalin ailesinin karakteristik bir özelliği olan küçük lipofilik ligandları (retinoidler, steroidler ve demir dahil) bağlayan ve taşıyan ligand bağlayıcı bölge içerir. Lipokalinlerin en önemli ligandları sideroforlar olduğu göstermiştir. Sideroforlar, mikroorganizmalar tarafından salgılanan ve ortamda bulunan demire bağlanarak demiri (özellikle ferrik demir Fe³⁺) hücre içine taşıyan peptidlerdir ve NGAL' in biyolojik etkilerinin çoğunu modüle ettikleri bilinmektedir (81). NGAL' in hücrel aktivite, spesifik hücre reseptörleri ile sağlanmaktadır. İki tip hücrel reseptör tanımlanmıştır. Birisi 24p3R (brain-type organic cation transporter), diğeri ise renal tübuler hücrelerin yüzeyinde bulunan megalin reseptörü olup, NGAL' in

endositozunda rol almaktadır. 24p3r reseptörü NGAL'i bağlayarak hücre içine alınmasından ve bu yolla hücre içi etkilerinin başlatılmasından sorumludur (13, 89, 90).

Dolaşımdaki ana kaynağını nötrofiller oluşturmakla yanaşı insan vücudunda çeşitli organların epitel hücreleri (rahim, prostat, tükürük bezi, akciğer, trakea, mide, kolon ve böbrek gibi) tarafından da eksprese olunmaktadır. Yapılan çalışmalarda deri, tiroid, meme, over, endometrium, kolon, akciğer, karaciğer, safra yolları, özofagus, mide ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli organlardan kaynaklanan malign tümörlerde ve aynı zamanda inflamatuvar, iskemik ve metabolik bozukluklar da dahil olmak üzere pek çok hastalıkta dokularda ve vücut sıvılarında NGAL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (13).

NGAL'in Bakteriyostatik işlevi: NGAL bağışıklık sisteminin bir bileşeni olarak bakteriyel enfeksiyonlara karşı immünitede önemli rol oynamaktadır. Bu etkisini sideroforlar tarafından gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Sideroforlar, mikroorganizmalar tarafından salgılanan ve ortamda bulunan demire bağlanarak demiri (özellikle ferrik demir Fe³⁺) hücre içine taşıyan peptidlerdir. Bakteriler büyümeleri için demire ihtiyaç duyar. NGAL bakteriler tarafından üretilen sideroforlara bağlanarak bakterilerin büyümeleri için önemli olan demir depolarını tüketerek bakterilerin büyümesini engeller ve bakteriyostatik etki yapar (91).

NGAL'in Böbrek gelişiminde rolü: NGAL' in hücre proliferasyonu, apoptoz, diferansiyasyon üzerindeki etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılammışsa da, bu mekanizmanın demir bağlayıcı etkisi üzerinden geliştiği düşünülmektedir. NGAL' in erişkin böbrek hücreleri üzerinde belirgin bir diferansiyasyon ve proliferasyon etkisi gösterilmiştir. Metanefritik mezenşimin renal epitelyum hücrelerine dönüşümünün incelendiği in vitro bir çalışmada arındırılmış NGAL'in sıçan metanefrik mezenşiminden elde edilen erken epitelyal 28 progenitör hücrelere tatbik edilmesi ile belirgin bir epitelyal diferansiyasyon gözlenmiş ve nefron şekil formasyonunda rol alan glomerüler, proksimal ve distal tübül, henle kulpu oluşturdukları gözlenmiştir. Aynı çalışmada NGAL seviyelerinin ortamda baskılandığında düzgün tübülus yapılarının yerine kistik yapılar geliştiği gözlemlenmiştir (13, 89, 90).

Yapılan deneysel renal iskemi modelinde, sıçan ve insan böbrek tübüllerinde saatler içinde NGAL messenger RNA'nın upregüle olduğu ve protein ekspresyonun arttığı gösterilmiştir. Mishra ve ark. (92) sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tübuler nekroz yaptığı bilinen Sisplatin' in yüksek dozda intraperitoneyal enjeksiyonu sonrasında NGAL'in serum kreatinin düzeyinden daha önce belirgin yükseklik gösterdiği saptanmıştır. Mishra ve ark. nin fareler üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada renal iskemi-reperfüzyon hasarında, eğer iskemiden önce veya reperfüzyon sonrası bir saat içinde rekombinant NGAL intraperitoneal veya subkutan enjekte edilirse hayvanların böbrek hasarıyla daha iyi başa çıkabildikleri, histopatolojik hasarın serum kreatinin düzeylerinin ve apoptotik hücrelerin belirgin şekilde azaldığı, aynı zamanda proliferatif tübuler hücrelerin sayısının artarak epitelyal hasarı yeniden inşa ettikleri gözlemlenmiştir (93,94).

Literatürlerde erişkin ve pediatrik yaş gruplarında kardiyopulmoner by-pass, kardiyak cerrahi, kontrast madde kullanımı gerektiren koroner anjiyografi gibi işlemler sonrası akut renal hasarı ve KMN belirlemede işlem sonrası 2- 4. saatlerde belirgin bir şekilde yükselen serum ve idrar NGAL düzeylerinin tanısal değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bachorzewska ve ark' nın KAG planlanan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada KAG sonrası kontrast madde nefropatisi (ABY) gelişen hastalarda bakılan serum NGAL (s-NGAL) düzeyinde işlemden 2,4 ve 8 saat sonra, idrar NGAL (u-NGAL) düzeyinde 4,8,24 saat sonra, sistatin C düzeyinde ise 24 saat sonra belirgin yükseklik gözlemlenmiştir. Çalışmanın yazarları tarafından nefropatinin belirlenmesinde s-NGAL' in sensitivitesi'nin %90, spesitifitesi'nin %74; u-NGAL' in ise sensitivitesi' nin %76, spesitifitesi' nin %80 olduğu bildirilmiştir (95).

NGAL Diyabetik Nefropati: Çeşitli düzeylerde proteinürisi olan (normo-mikro-makro albuminürik) tip 2 diyabetli 56 hastayı içeren bir çalışmada; serum kreatinin değeri, diyabetik nefropati evresi, endojen kreatinin klirensi, proteinüri düzeyi ile idrar NGAL ve serum NGAL düzeyleri karşılaştırılmıştır. İdrar ve serum NGAL düzeyleri, serum kreatinin düzeyi, diyabetik nefropati evresi ve proteinüri ile doğru orantılı olarak yüksek bulunmuştur. Normalalbuminürik hastalarda da yüksek olarak bulunması, glomerüler hasarın erken belirtisi olarak değerlendirilmiş. NGAL düzeyinin,

diyabetik hastaların renal tutulumunun gösterilmesinde hatta yeni başlayan nefropatinin tespitinde kullanışlı non-invaziv bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (96).

Tip 1 diyabetli 78 hastayı içeren 4 yıllık bir takip çalışmasında, diyabetik nefropati evresi, üriner NGAL ve Cr 51-EDTA kullanılarak ölçülen eGFH değerleri ile karşılaştırılmıştır. Üriner NGAL artışı, eGFH düşüşü ile korele bulunmamış, ancak üriner NGAL seviyelerinin artışının SDBH gelişimi ve ölüm son noktası açısından bakıldığında prediktif değeri olduğu belirtilmiştir (97).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

3.1.1.Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza Nisan 2014 ile Aralık 2014 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde koroner anjiyografi yapılması planlanan, diyabetik RAAS blokeri kullanan hastalar dahil edildi. Koroner anjiyografi işleminden 24 saat önce RAAS blokörleri kesilmiş olanlar [RAS (-) (n=39)] ve RAAS blokeri kesilmeden [RAS (+) (n=41)] koroner anjiyografi yapılanlar olarak hastalar 2 gruba ayrıldı.

Hasta alım kriterleri: 18 yaş üstü diyabeti olup ACEİ veya ARB kullanan, koroner anjiyografi planlanan hastalar olarak belirlenirken *dışlama kriterleri olarak* (1) kontrolsüz hipertansiyon, (2) koroner anjiyografi işleminden 5 gün önce kontrast maruziyeti, (3) son dönem böbrek yetersizliği, (4) sepsis, (5) kardiyojenik şok, (6) gebe ve laktasyon olması şeklinde belirlendi.

3.1.2. Çalışmanın Sonlanım Noktası

Birincil sonlanım noktası, koroner anjiyografi yapılan diyabetik hastalarda RAAS blokeri kullanımının, opak nefropatisi gelişimi üzerine etkisi olarak belirlendi. İkincil sonlanım noktası ise kontrast nefropatisinin erken tespitinde serum NGAL belirtecinin rolü ve diğer değişkenlerin belirlenmesi olarak planlandı.

Çalışmaya katılan hastaların tamamı çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam formları alındı. Çalışma protokolü lokal etik komite tarafından onaylandı.

3.2. ÇALIŞMA DEĞİŞKENLERİ, TANIMLAMALARI VE LABARATUVAR ANALİZLERİ

Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri, özgeçmişleri ve risk faktörleri sorgulandı. Yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) ve kan basıncı değerleri kaydedildi ve sistemik muayeneleri yapıldı. RAAS blokörü kullanımı, en az 1 aydır ACEİ veya ARB kullanımı şeklinde tanımlandı. Kontrast madde nefropatisi, koroner girişim sonrası 24-72 saat içinde bazal kreatinin değerinde %25 ve üzeri veya 0,5 mg/dl artış olması şeklinde tanımlandı.

Tüm hastaların koroner anjiyografi öncesi alınan bazal kanlarında BUN, kreatinin, albumin, lipid profili, kan şekeri ve hemogram bakıldı. Ayrıca bazalde nefropati tanısı için spot idrarda albumin/kreatinin düzeyi çalışıldı. Bazal GFH değerleri kaydedildi. Her hasta için işlem süresi ve opak miktarı kaydedildi.

Koroner anjiyografi öncesi ve işlemden sonraki 4. saatte, serum NGAL değerleri çalışılması için kan örnekleri alındı. Hastalardan alınan kan santrüfüj edildikten sonra serum kısmı -20°C de muhafaza edildi. Benzer şekilde koroner anjiyografiden sonraki 72.saatte tekrar kan örnekleri alınarak BUN ve kreatinin değerlerine tekrar bakıldı.

Koroner anjiyografide kontrast madde olarak düşük osmolar (500-700 mOsm/kg) Iohexol (Omnipaque) (viskosite:6,3, ionisite: 300) kullanıldı.

Bazal biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında Abbot Architech C8000 (ABD) cihazı kullanıldı. Bu biyokimyasal parametrelerin referans aralıkları; açlık kan şekeri: 65-100 mg/dl, üre: 15-44 mg/dl, kreatinin: (erkeklerde) 0,6-1,4 mg/dl, (kadınlarda) 0,6-1,2 mg/dl, albumin: 3,5-5,5 mg/dl, total kolesterol: 125-240 mg/dl olarak belirlendi. Tam kan sayımı Abbot Sapphire Cell dyn otomatik kan sayım cihazı ile çalışıldı. eGFR (ml/dk/1,73 m2) hesaplanmasında MDRD-4 formülü kullanıldı.

$$\text{MDRD-4} = 186 \times [\text{serum kreatinin (mg/dl)}]^{-1,154} \times [\text{yaş}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ kadın ise}] \times [1,21 \text{ siyah ise}]$$

Serum NGAL için alınan kan örnekleri, A.Ü.T.F Klinik immunoloji Laboratuvarında, Lipokalin-2 ölçümünde kullanılan ELISA Human Lipocalin-2/NGAL kiti kullanılarak çalışıldı. Testte standartlar, kalite kontrol örnekleri ve hasta örnekleri poliklonal anti-human Lipokalin-2 antikoları ile kaplanmış kuyucuklarda inkube edildi. 60 dakikalık inkubasyondan sonra kuyucuklar yıkanarak, biyotin işaretli poliklonal anti-human Lipokalin-2 antikoları ortama ilave edildi. Bu antikolar inkubasyon sırasında kuyucuklarda antikolara bağlanmış olan Lipokalin-2 moleküllerine bağlanmaktadır. Tekrarlayan yıkama işlemlerinin ardından ortama streptavidin–HRP konjugat ilave edildi. 30 dakikalık inkubasyonun ardından kuyucuklar yıkandı ve ortama TMB (tetrametilbenzidin) ilave edildi. Reaksiyon ortama ilave edilen asidik solusyonla durduruldu. Oluşan sarı renk spektrofotometrik olarak 450 nm’de okundu. Elde edilen absorbanslar Lipokalin-2 konsantrasyonları ile doğru orantılıdır. Standart eğri, standartların konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerlerinin grafiklenmesiyle oluşturuldu. Örneklerdeki Lipokalin-2 konsantrasyonları bu standart eğriden belirlendi. Serum örnekleri orjinal prosedurde önerildiği gibi 30 kat (5 mikrolitre serum örneği, 145 mikrolitre dilüsyon tamponu) dilue edilerek çalışıldı. Elde edilen sonuçlar dilüsyon faktörleriyle çarpıldı. Serum NGAL düzeyleri pg/ml olacak şekilde ifade edildi. Çalışmada kullanılan serum NGAL kiti için referans aralığı 156-10 000 pg/ml’dir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 16 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, United States) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak, sayısal değişkenler ise aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD) veya ortanca (minimum- maksimum) olarak gösterildi. Verilerin ortalaması karşılaştırılırken dağılım normalse t-testi, dağılım normal değilse Mann-Withney-U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki verilerin yüzdesi karşılaştırılırken Ki-kare (Chi-Square) testi kullanıldı. Sonlanım noktaları çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelendi. Yapılan analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

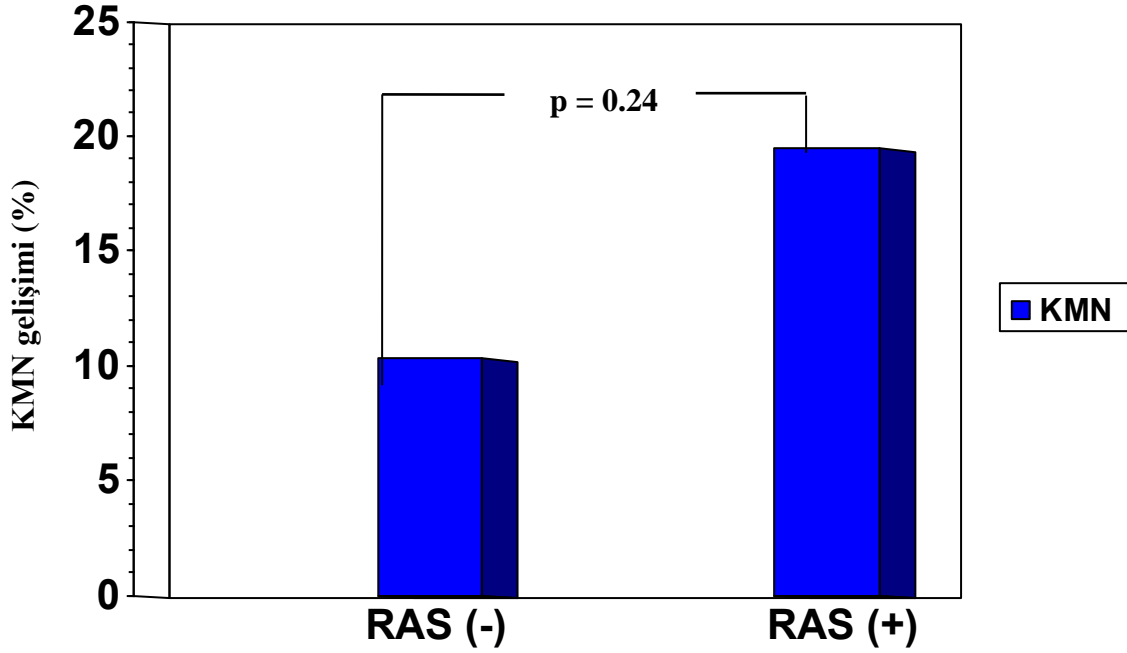
4.1. DEMOGRAFİK VE BAZAL ÖZELLİKLER

Çalışmaya toplam 80 hasta alındı. Hastalar 2 grupta incelendi. RAS (-) grupta 39 hasta, RAS (+) grupta ise 41 hasta vardı. Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların bazal özellikler

Değişkenler	Tüm grup (n=80)	RAS (-) (n=39)	RAS (+) (n=41)	p değeri
Yaş, mean±SD, yıl	63.12±10.5	64.31± 11.25	62.56 ± 9.32	0.45
Cinsiyet, kadın %	46 (57.5)	22 (56.4)	24 (58.5)	0.84
Boy, mean±SD, cm	162.3±7.45	163.23 ± 7.15	161.56 ± 8.43	0.34
Kilo, mean±SD, kg	78.8± 12.9	78.23± 12.36	79.53 ± 11.17	0.62
VKİ, mean±SD,kg/m2	29.5 ± 4.56	29.25 ± 4.78	30.66 ± 4.33	0.17
SKB,mean±SD,mmHg	133.4±16.4	135.38 ± 18.43	131.41±14.17	0.17
DKB,mean±SD,mmg	77.6 ± 12.4	76.85±13.33	76.44 ± 11.04	0.88
HT, n (%)	77 (96.2)	38 (97.4)	39 (95.1)	1.0
HL, n (%)	60 (75.0)	30 (76.9)	30 (73.2)	0.69
KAH, n (%)	71 (88.8)	37 (94.9)	34 (82.9)	0.15
AKS, n (%)	16 (20.0)	9 (23.1)	7 (17.1)	0.5
PTCA, n (%)	35 (43.8)	16 (41.0)	19 (46.3)	0.81
CABG öyküsü, n (%)	13 (16.2)	6 (15.4)	7 (17.1)	0.83
DM nefropati, n (%)	24 (30.0)	15 (38.5)	9 (22.0)	0.1
ACEİ, n (%)	37 (46.2)	15 (38.5)	22 (53.7)	0.17
ARB, n (%)	43 (53.8)	24 (61.5)	19 (46.3)	0.17
Metformin, n (%)	70 (87.5)	33 (84.6)	37 (90.2)	0.51
OAD+ İnsulin, n (%)	26 (32.5)	12 (30.8)	14 (53.8)	0.69
Diuretik, n (%)	14 (17.5)	8 (20.5)	6 (14.6)	0.48
Önleyici tedavi, n (%)	10 (12.5)	5 (12.8)	5 (12.2)	1,0
KMV, mean±SD,ml	131.9 ± 84.3	123.07±76.27	140.36± 91.55	0.5
Floroskopi süresi, mean±SD, dk	31.56±21.19	29.35± 19.54	33.65± 22.69	0.36
eGFR, mean±SD, (ml/dk/1,73m2)	81.61± 23.5	80.23 ± 25.04	82.92 ±22.18	0.5
KMN insidansı	12 (15)	4 (10.3)	8 (19.5)	0.24
Bazal Kreatinin mg/dl	0.9±0.25	0.9 ± 0.28	0.89 ± 0.22	0.67
Bazal NGAL, pg/ml	4474.9±3762.6	4813.2±5121.3	4145.1±15191.3	0.16
BUN,mean±SD,mg/dl	16.48±6.78	17.48 ± 8.11	15.5 ± 5.13	0.71
Alb,mean±SD,mg/dl	3.75±0.43	3.67 ± 0.39	3.82 ± 0.46	0.09
Hb, mean±SD,gr/dl	13.16±1.44	13.29 ± 1.48	13.03 ± 1.42	0.42
AKŞ, mean±SD,mg/dl	151.16±61.1	151.74±67.26	150.6±55.53	0.74
T.kol mean±SD,mg/dl	193.41 ± 60.21	190.41 ± 55.08	196.41 ± 53.22	0.62
LDL, mean±SD,mg/dl	110.71 ± 39.27	110.97 ± 46.27	110.66 ± 31.36	0.97

Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları: Çalışmaya katılan hastaların toplam 12'inde (%15) kontrast madde nefropatisi gelişti. KMN gelişen 12 hastanın 8'i (%19,5) RAS (+) grupta iken, 4'ü (%10,3) RAS (-) grupta idi. KMN gelişimi açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (8 [%19,5] ile 4 [%10,3], p=0.24) (Şekil 6).



Şekil 6. İlaç kesilen ve kesilmeyen gruplardaki kontrast nefropatisi (KMN) oranları

KMN (+) ve KMN (-) hastaların bazal NGAL ve kreatinin değerleri ile işlem sonrası ölçülen NGAL ve kreatinin değerleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. NGAL ve kreatinin değerlerinin KMN gelişen ve gelişmeyen hastalarda karşılaştırılması.

Değişkenler	KMN (+) (n=12)	KMN (-) (n=68)	p değeri
0. saat NGAL mean±SD, (pg/ml)	6734±6031	4251±3417	0.82
4. saat NGAL mean±SD, (pg/ml)	4839±3374	4304±1814	0.17
Bazal kreatinin mean±SD, (mg/dl)	0.96 ± 0.24	0.89 ± 0.25	0.35
72. saat kreatinin mean±SD, (mg/dl)	1.25±0.32	0.91±0.26	0.62

Kontrast Nefropatisinin Prediktörleri: KMN gelişen ve gelişmeyen hastalar demografik, klinik ve laboratuvar değişkenleri yönünden karşılaştırıldı. Sadece AKS ve HL'nin KMN gelişen hastalarda daha sık olduğu gözlemlendi. Diğer değişkenler bakımından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo7).

Tablo 7. KMN gelişen ve gelişmeyen hastalar demografik, klinik ve laboratuvar değişkenleri

Değişkenler	KMN (+) (n=12)	KMN (-) (n=68)	p değeri
Yaş mean±SD,yıl	64.67± 7.45	63.19 ± 10.73	0.65
Boy, mean±SD,cm	161.17 ± 6.19	162.59 ± 8.11	0.45
Cinsiyet, kadın %	7 (58.3)	39 (57.4)	0.94
Kilo, mean±SD,kg	83.91± 10.65	78.01 ± 11.74	0.10
SKB,mean±SD,mmHg	135±14.1	133±16.85	0.59
DKB,mean±SD,mmHg	80.4±10.1	75.9±12.4	0.16
HL, n (%)	12 (100)	48 (70.6)	0.03
KAH, n (%)	12 (100)	59 (86.8)	0.34
AKS, n (%)	5 (41.7)	11 (16.2)	0.05
PTCA, n (%)	6 (50.0)	29 (42.6)	0.91
CABG öyküsü, n (%)	3 (25.0)	10 (14.7)	0.40
KKY, n (%)	5 (41.7)	27 (39.7)	0.15
DM nefropati, n (%)	3 (25.0)	21 (30.9)	0.68
ACEİ, n (%)	5 (41.7)	32 (47.1)	0.73
ARB, n (%)	7 (58.3)	36 (52.9)	0.73
Metformin, n (%)	11 (91.7)	59 (86.8)	0.63
BUN, mean±SD, mg/dl	18.5 ± 5.07	16.1 ± 7.01	0.07
Bazal Kreatinin, mean±SD, mg/dl	0.96±0.24	0.89±0.25	0.35
eGFR, mean±SD, (ml/dk/1,73m ²)	75.91 ± 23.76	82.61 ±23.49	0.26
KMV, mean±SD, ml	145.41 ± 94.61	129.55 ± 82.97	0.73
Floroskopi süresi, mean±SD, dk	37.08 ± 23.30	30.58 ± 20.83	0.16

Sonlanım noktalarının çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi: KMN'ni öngörmede, değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesinde KMV (ml) ile anlamlı olma eğilimi saptandı (OR=1,007, p=0.07, OR için %95 güvenlik aralığı (0,9-1,01).

KMN'ni öngörmede, önleyici tedavi çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelendiğinde; önleyici tedavi alan hastalarda KMN gelişme riski daha fazla görülmüştür ve bu istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (OR=6,937, p=0.01, OR için %95 güven aralığı (1,4-32,9). Bu da, önleyici tedavi alan hastaların bazalde kontrast nefropati açısından yüksek riskli grupta olduğu ve bu nedenle de bu hastalarda nefropatinin daha fazla görüldüğü şeklinde yorumlandı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda KMN, koroner anjiyografi işlemi sırasında kontrast maddeye maruz kalımdan 48-72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde %25 ve daha fazla veya 0,5 mg/dl (44 mikromol/l)'den fazla artış olması olarak tanımlanmıştır (1). Bu tanımlamaya göre, hasta grubu 48 saatlik izlem boyunca KMN gelişmeyenler ve KMN gelişenler olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

KMN hipotansiyon ve cerrahi girişim sonrası gelişen akut böbrek yetmezliğinin en sık üçüncü nedenidir. KMN daha sık hastaneye yatış, daha uzun hastanede kalış süresi ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (1). Bununla birlikte, günümüzde herhangi bir komplikasyon gelişmemesi halinde anjiyografi hastaları ilk 24 saat içinde taburcu edilmekte ve KMN'ye bağlı mortalite ve morbidite oranı tam olarak tespit edilememektedir.

Tanısal ve tedavi amacıyla kontrast madde kullanımının günden güne artması, KMN'ye bağlı morbidite ve mortalite artışı, hastanede kalış süresinde uzama ve maliyet artışı gibi sorunları beraberinde getirmiştir. KMN gelişen hastaların yaklaşık yarısını koroner anjiyografi (KAG) gibi kardiyak girişim yapılan hastalar oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada KAG sonrası ABY gelişim sıklığı % 3,3 bulunmuştur (2).

KMN gelişen vakalarda her ne kadar non-oligurik böbrek yetmezliği ve diyaliz gerektiren nefropatiye kadar değişen ABH riskinin olduğu saptanmış olsa da, bunun genellikle geçici olduğu ve altta yatan böbrek hastalığı olmayan hasta gruplarının % 1'inden azında diyaliz gereksinimine neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 48 saatlik izleminde klinik olarak ABY gelişmemiş olup asemptomatik seyretmiştir. Hospitalize hastalarda KMN gelişmesi durumunda mortalitenin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda, KMN gelişen hastaların hiçbirinde böbrek yetmezliği, mortalite ve morbidite artışı görülmemiştir.

KMN görülme sıklığı, risk faktörlerine, kullanılan kontrast maddenin özelliklerine, miktarına, işlem öncesi hidrasyona bağlı olarak değişmektedir. Bu durum, öncesinde kronik renal yetersizliği olanlarda ve/veya diyabeti olan hastalarda daha sık görülür. Diyabetik olmayan normal böbrek fonksiyonlu hastalarda KMN insidansı %2, DM ve böbrek yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, DM olup böbrek yetmezliği olmayanlarda ise %7 oranında görülmektedir (67,68). Bizim çalışmamıza sadece diyabetik hastalar alınmıştır. Bu hastaların 24'ü diyabetik nefropati olan hastalardır. Diyabetik nefropati ile KMN ilişkisine bakıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda, işlem esnasında kullanılan kontrast madde volümünün (KMV) KMN gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada kontrast madde miktarındaki her 5ml'lik artışın KMN riskini kronik böbrek hastalığı olan hastalarda %65 artırdığı gösterilmiştir (70). Bizim çalışmamızda, KMN gelişen grupta KMV (ml) $145,41 \pm 94,61$; KMN gelişmeyen grupta ise $129,55 \pm 82,97$ olarak saptanmıştır. Diğer çalışmaların aksine iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeninde muhtemelen vaka sayısının az olmasıdır. Ancak KMN'yi belirlemede KMV'nün belirleyici etkisinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesinde; nefropati ile opak miktarı arasında anlamlı ilişki eğilimi saptandı.

Yapılan çalışmalarda, iyonik ve yüksek osmolariteli kontrast madde kullanımı ile KMN riskinde artış tespit edilmiştir (72,73). Günümüzde pek çok merkezde koroner anjiyografi uygulamasında non-iyonik düşük osmolariteli KM'ler güvenli olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda koroner anjiyografide düşük osmolarite kontrast madde olan (500-700 mOsm/kg) Iohexol (Omnipaque) (viskozite: 6.3, ionisite: 300) kullanıldı.

Bachorzewska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada elektif perkütan koroner girişim yapılan 35 hastada, KMN gelişmemesine rağmen, anjiyografi süresi uzun olan vakalarda serum NGAL düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (95). Çalışmamızda, KMN gelişen grup ve KMN gelişmeyen grup arasında anjiyografi süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KKY, kardiyojenik şok ve hipotansiyon, KMN için risk oluşturmaktadır ve bir çok çalışmada KKY ile KMN riskinin arttığı gösterilmiştir. Dangas ve ark. yaptıkları çalışmada, sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonunun % 40'ın altında olmasını, KMN için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit etmişlerdir (69,74). Çalışmamızda KMN gelişen grup ve KMN gelişmeyen grup arasında KKY açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

KMN profilaksisinde etkin olduğu kanıtlanmış tek tedavi yönteminin, girişim öncesi uygun miktarda verilen hidrasyon olduğu bilinmektedir (86-88). Çalışmamızda işlem öncesi bazal K_r değerleri yüksek olan ve altta yatan böbrek yetmezliği olan hastalara iv hidrasyon yapıldı. KMN'yi öngörmede, önleyici tedavinin etkisini çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelediğimizde; önleyici tedavi verilen hastalarda KMN gelişme riski daha fazla tespit edilmiştir. Önleyici tedavi uygulanan hastalarda KMN insidansının yüksek olmasını bu hastaların nefropati açısından yüksek riskli hastalar olması, bazal kreatinin değerlerinin yüksek olması ve PTCA uygulanan hastalar olmasına bağladık.

Biz çalışmamızda diyabetik hastalarda RAAS blokerlerinin kontrast nefropati gelişimindeki rolünü ve kısa süreli kesilmesinin KMN'ni önlemedeki öneminin araştırdık. Kontrast maddeye bağlı nefropati fizyopatolojisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) rolü tartışmalıdır. ACE inhibitörleri ve ARB'ler dolaşımdaki ve dokudaki (vasküler) renin-angiotensin II sisteminin inhibisyonunu, terminal nöronlardan norepinefrin salınımının azalmasını, bradikinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artışı, aldosteron azalmasını sağlarlar. Bu etkileri nedeniyle kalp yetersizliği, hipertansiyon ve nefropati (özellikle diyabetik nefropati) gibi hastalıklarda kullanım endikasyon almışlardır (51).

KMN patofizyolojisinde vazokonstriksiyona neden olan faktörlerdeki artış ve nitrik oksit ve prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerdeki azalma önemli rol oynamaktadır (4,5). ACE inhibitörleri ve ARB'ler renin-angiotensin sistemini inhibe ederek vazokonstriksiyona neden olan faktörlerde azalma, prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerde artış yaparak KMN'de protektif etki sağlayabilirler.

Bununla birlikte ACEİ'leri proksimal tubuler hücrelerin nekroz ve hasarlanmasında koruyucu etkisi olan transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)'i inhibe ederler. Dolayısıyla TGF- β 1 oluşumunun engellenmesiyle ACEİ'lerinin dolaylı olarak KMN gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (6,7).

ACEİ'leri ve ARB'ler sistemik hipotansiyona ve kardiyak outputta düşüşe yol açarak böbrek perfüzyonunu bozabilirler. Böbrek kan akımı önemli ölçüde düştüğü zaman glomerüler filtrasyonun azalmaması anjiyotensin II'ye bağlıdır. Aynı zamanda glomerüler filtrasyonda azalma direkt olarak kullanılan kontrast maddeye bağlı olarak ta gelişebilmektedir. Anjiyotensin II glomerüler arteri kasar ve afferent arteriollerde gevşemeye yol açan prostasiklin salınımına yol açar. ACEİ'leri ve ARB'ler tarafından anjiyotensin II inhibisyonu sonucu bu yanıt oluşmamakta ve böylece KMN'si gelişme riski artmaktadır (8).

Yapılan bazı çalışmalarda RAAS blokerlerinin nefrotoksik ajan olduklarını ve KMN gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda ise ACEİ ve ARB kullanımının KMN gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir

Cirit ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada 65 yaş üstü hafif-orta düzeyde kronik böbrek yetmezliği olan koroner anjiyografi yapılan 230 hastada RAAS blokeri kullanımı ile KMN gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada ACEİ kullanan hasta grubunda %15,6, ACEİ kullanmayan hasta grubunda ise %5,8 oranında KMN geliştiği gösterilmiştir. Kronik ACEİ kullanımının KMN gelişimi açısından risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada yaşlı ve hafif-orta düzeyde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kronik ACEİ kullanımının kontrast maruziyeti sonrasında KMN insidansında 3 kat artışa neden olduğu görülmüştür (9). Bizim çalışmamızda RAS (-) grupta 20 (%51,3) hastada, RAS (+) grupta ise 15 (%36,6) hastada önceden bilinen böbrek yetmezliği öyküsü vardı. KMN gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak yaş ve önceden var olan böbrek yetmezliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Umruddin ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada KAG yapılan 201 hastada ACEİ veya ARB kullanımının KMN gelişmesi üzerinde etkisi incelenmiş. Bu çalışmada ACEİ veya ARB kullanan hasta grubunda KMN gelişimi 2 kat daha

fazla görülmüştür ve ACEİ veya ARB kullanımının KMN gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Umrudin ve ark özellikle çoklu risk faktörleri olan hastalarda ACEİ veya ARB'lerin kontrast madde alınımından 48 saat önce kesilmesini önermişlerdir (10). Barış ve ark. tarafından yapılan prospektive çalışmada elektif koroner girişim yapılan 295 hastada RAAS blokeri kullanımının KMN gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada RAAS blokeri alan grupta KMN gelişimi almayan gruba göre anlamlı olarak fazlaydı (ACEİ grubunda 18 (%17,0), ARB grubunda 17 (%18,1), RAAS blokörü kullanmayan grupta 7 (%7,4); p=0.01). Kronik RAAS blokeri kullanımı KMN için bağımsız öngördürücü olarak bulundu (11). Kore'de kontrast madde nefropatisi gelişiminde ACE inhibitörü ve ARB tedavisinin etkisini incelemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. ACE inhibitörü ve ARB alan grupta, ACE inhibitörü ve ARB kullanmayan gruba göre kontrast madde nefropatisinin daha fazla olduğu görülmüştür (% 11,4 vs % 6,3) (96). Kiski ve ark.ları 412 hastanın incelenmiş olduğu DVD (Dialysis-Versus-Diuresis) çalışmasında RAAS blokeri kullanımının KMN insidansında 3 kat artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (8). ACE inhibitörlerinin işlem öncesi kesilmesine ilişkin farklı sonuçlar vardır. Fakat yüksek riskli hastalarda geçici olarak ACEİ ve ARB'lerin kesilmesi pek çok çalışmada desteklenmektedir.

Rosentock ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, kronik ACEİ veya ARB kullanan, evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda koroner anjiyografi işleminden 24 saat önce ilacın kesilmesi incelenmiş ve bu çalışma sonucunda RAAS blokerlerinin KMN gelişimine etkisi bulunmamıştır (98). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde koroner anjiyografi işleminden 24 saat önce ACEİ ve ARB kesilmesinin KMN gelişimi üzerine etkisi bulunmamıştır. Çalışmamıza katılan hastaların toplam 12'inde (%15) kontrast madde nefropatisi gelişti. KMN gelişen 12 hastanın 8'i (%19,5) RAS (+) grupta iken, 4'ü (%10,3) RAS (-) grupta idi. KMN gelişimi açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Beş randomize çalışmada, koroner anjiyografi yapılan hastalarda ACEİ kullanımı ile KMN insidansı arasında korelasyon görülmemiştir. Koroner anjiyografi öncesi RAAS blokerlerinin kesilmesi önerilmemiştir (99).

Bachorzewska ve ark'nın KAG planlanan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada KAG sonrası kontrast madde nefropatisi (ABY) gelişen hastalarda serum ve idrar NGAL'e bakılmış. Serum NGAL (s-NGAL) düzeyine işlemden sonra 2,4 ve 8. saatte, idrar NGAL'e (u-NGAL) işlemden sonra 4, 8, 24. saatte, sistatin C düzeyine ise 24 saat sonra bakılmış. Sonuçta s-NGAL, u-NGAL ve sistatin C'de belirgin yükseklik görülmüştür. Nefropatinin belirlenmesinde s-NGAL'in sensitivitesinin %90, spesitifitesinin %74; u-NGAL'in ise sensitivitesinin %76, spesitifitesinin %80 olduğu bildirilmiştir (95). Bizim çalışmamızda ise KMN gelişen ve gelişmeyen hastaların serum NGAL seviyeleri benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak KMN'nin erken tespitinde NGAL'e bakılmasının belirleyici olmadığı tespit edilmiştir.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLAMALARI

Çalışmanın önemli kısıtlılığı, tek merkezli olması ve az sayıda hasta olmasıdır. Diğer önemli bir sınırlama, gruplar arasında ACEİ ve ARB dozlarının ve etken maddelerinin homojen olmamasıdır. Elimizde ilaçların etken maddeleri ve dozları açısından verileri olmasına rağmen, alt gruplara dahil edilen hasta sayıları verileri yorumlamak için çok azdır.

ÖZET

Amaç: Kontrast madde nefropatisi (KMN) hastane içi akut böbrek yetmezliğinin (ABY) en sık görülen nedenlerinden biridir. NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin) non-invaziv, troponin-benzeri biyobelirteç olup KMN'nin erken tesbitinde önemli bir göstergedir. Bu çalışmada, koroner anjiyografi sonrası diyabetik hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) blokeri kullanımının KMN gelişimindeki rolünü araştırmayı hedefledik. Ayrıca KMN'nin erken teşhisinde serum NGAL belirteçinin önemini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza prospektif olarak elektif koroner anjiyografi yapılan 80 hasta alındı. Hastalar 2 grupta incelendi. RAS (+) gruptaki hastaların işlemden önce ilacı kesilmedi, RAS (-) gruptaki hastaların ilacı ise işlemden 24 saat önce kesildi. Bazal ve işlemden sonraki 4. saatte plazma NGAL değerleri ölçüldü. Ayrıca hastaların bazal ve işlemden sonraki 72. saatte BUN, kreatinin, albumin değerleri ölçüldü ve eGFR değerleri hesaplandı. Kontrast madde nefropatisi, koroner girişim sonrası 48-72 saat içinde bazal kreatinin değerinde %25 ve üzeri veya 0,5 mg/dL artış olması şeklinde tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların toplam 12'inde (%15) kontrast madde nefropatisi gelişti. KMN gelişen 12 hastanın 8'i (%19,5) RAS (+) grupta iken, 4'ü (%10,3) RAS (-) grupta idi. KMN gelişimi açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (8 [%19,5] ile 4 [%10,3], p=0.24).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde KMN gelişimi ile kontrast madde volümünün (KMV) fazla olması arasında anlamlı olma eğilimi saptandı (OR=1,007, p=0.07, OR için %95 güvenlik aralığı (0,9-1,01). Ayrıca önleyici tedavi çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelendiğinde; önleyici tedavi alan hastalarda KMN gelişme riski daha fazla görülmüştür (OR=6,937, p=0.01, OR için %95 güven aralığı (1,4-32,9). KMN gelişen ve gelişmeyen gruptaki hastaların 4.saat NGAL değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (4839 ±3374 pg/ml ile 4304 ± 1814 pg/ml, p=0.68).

Sonuç: Koroner anjiyografi yapılan diyabetik hastalarda kronik RAAS blokeri kullanımının kontrast madde nefropatisi (KMN) gelişimi riskini artırmadığı saptanmıştır. Plazma NGAL ABY'nin erken tesbitinde iyi biyobelirteç gibi görünüyorsa bizim çalışmamızda KMN gelişen grupta NGAL seviyelerinde anlamlı yükselme saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: Kontrast madde nefropatisi, akut böbrek yetmezliği, renin-anjiyotensin-aldosteron blokeri, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)

SUMMARY

Introduction: Contrast-induced nephropathy (CIN) is a common cause of hospital-acquired acute kidney injury (AKI). NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin) represents non-invasive, troponin-like biomarker for the early prediction of AKI in various clinical settings. In this study, we aimed to investigate effects of renin- angiotensin-aldosterone system blockers (RAASB) on the development of CIN in diabetic patients after coronary angiography. WE also investigated that the importance of NGAL's early determination of CIN.

Material and Methods: We prospectively enrolled 80 consecutive patients undergoing elective coronary angiography. We divided patients into two arms based on the use of RAS blockers: RASB (+); Drugs not stopped before the procedure, RASB (-); Drugs stopped 24 h before the procedure. Plasma NGAL levels were measured at baseline and at 4. hour post-procedure. Serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), albumin were measured at baseline and 72 hours after intervention and eGFR was calculated. CIN was defined as an increase in SCr of $\geq 25\%$ or 0,5 mg/dl from baseline within 48-72 h after angiography.

Results: CIN occurred in 12 (%15) patients who enrolled the study. 8 (%19,5) of 12 patients in whom CIN occurred were in RASB (+) group, 4 (%10,3) of them were in RASB (-) group. But this didn't reach the statistical difference (8 [%19.5] vs. 4 [%10.3], $p=0.24$). There was a statistical trend towards to CIN and the increased contrast agent volume in multivariate analysis (OR=1,007; 95% CI: 0,9-1,01; $p=0.07$). It was found that the risk of CIN occurred significantly in patients receiving preventive treatment (OR=6,937; 95% CI: 1,4-32,9; $p=0.01$). Plasma NGAL levels were not elevated at 4. hour post-procedure in CIN (+) patients versus CIN (-) patients (4839 ± 3374 pg/ml vs 4304 ± 1814 pg/ml, $p=0.68$)

Conclusions: It was found that in diabetic patients undergoing coronary procedure, chronic usage of RAASB didn't increase the risk of CIN significantly. Plasma NGAL appears to be a powerful early biomarker of AKI, however, in our study

NGAL levels didn't increase significantly in contrast-induced nephropathy (CIN) developed groups.

Key words: contrast induced nephropathy, acute renal failure, renin angiotensin aldosterone system blockers, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

7. KAYNAKLAR

1. Thomsen, H.S., Morcos, S.K. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003;76 (908):513-8.
2. Rihal, C.S., Textor, S.C., Gril, D.E. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2000;105 (19):2259-64.
3. Opie, L.H. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Scientific Basis for Clinical Use.1992, pp: 21-60.
4. Deray, G., Martinez, F., Cacoub, P. A role of adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast media induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990; 10:316-322.
5. Brezis, M., Heyman, S.N., Dinour, D. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidney. *J Clin Invest* 1991; 88:390-395.
6. Shin, G.T., Kim, S.J., Ma, K.A., Kim, H.S., Kim D. ACE inhibitors attenuate expression of renal transforming growth factor-beta1 in humans. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 894-902.
7. Lee, H.T., Kim, M., Kim, J., Kim, N., Emala, C.W. TGF-beta1 release by volatile anesthetics mediates protection against renal proximal tubule cell necrosis. *Am J Nephrol* 2007; 27: 416-424.
8. Robert, K., Peace, B., Mark, A. P. ACE-I/ARB Therapy prior to Contrast Exposure:What Should the Clinician Do? Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International* 2014; Article ID 423848.

9. Cirit, O., Toprak, M. Y. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy, *Nephron—Clinical Practice* 2006; 104:20–27.
10. Umrudin, Z., Moe, K., Superdock, K. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy. *J Nephrol* 2012; 25: 776-781.
11. Baris, N., Ozpelit, E., Dogan, N.B. The effects of chronic usage of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on contrast-induced nephropathy in low-risk patients. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2013; 3: 245–250.
12. M, Y. Rim, H, Ro., Kang, W. C. The effect of reninangiotensin- aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study. *The Am Journal of Kidney Diseases* 2012; 60:576–582.
13. Kai, M., Schmidt, O., Mori, K., Li, Y., Kalandadze, A., Cohen, D.J., Devarajan, P., Barasch, J. Dual Action of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol* 2007;18:407–413.
14. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009.
15. Shaw., J. E., Sicree., R.A., Zimmet., Z.P, Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010;87:4-14.
16. Satman, I., Yılmaz, T., Sengul, A. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-1556.
17. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2014; 34:4-10.

18. Incerti, J., Zelmanovitz, T., Camargo, J.L., Gross, J.L., Azevedo, M.J. Evaluation of Tests for Microalbuminuria Screening in Patients with Diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (11):2402-2407.
19. Gross, J., De Azevedo, M.J, Silveiro, S.P. Diabetic Nephropathy, Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 2005; 28 (2):164-176.
20. Tigerstedt, R., Bergman, P.G. Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 1898; 8:223-271.
21. Goldblatt, H. Studies on experimental hypertension, the pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia. *Ann Intern Med* 1937; 11:69-103.
22. Poulsen, K., Vuust, J., Lindt, T. Renin precursor from mouse kidney identified by cell-free translation of messenger RNA. *Clin Sci* 1980; 59:297-299.
23. Massry, S.G., Glasscock Rj. *Textbook of Nephrology*. Williams & Wilkins 1995, 197-203.
24. Arthur, C. G., John E. Hall. *Textbook of medical physiology*, 2001; 201-206
25. Nguyen, G., Delarue, F., Berrou, J., Rondeau, E., Sraer, J. D. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 1996;50:1897-903.
26. Danser, A.H., van den Dorpel, M.A., Deinum, J., Derkx, F.H., Franken, A.A., Peperkamp, E. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:160-7.
27. Daneman, D., Crompton, C.H., Balfe, J.W., Sochett, E.B., Chatziliadis, A., Cotter, B.R. Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. *Kidney Int* 1994;46:1154-9.

28. Ichihara, A., Hayashi, M., Kaneshiro, Y., Suzuki, F., Nakagawa, T., Tada, Y. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the “handle” region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004;114:1128-35.
29. Ichihara, A., Suzuki, F., Nakagawa, T., Kaneshiro, Y., Takemitsu, T., Sakoda, M. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1950-61.
30. Deinum, J. Renin and prorenin. In: Oparil, S., Weber MA (eds) *Hypertension*, 2000:70-76.
31. Fabiani, M.E., Dinh, D.T., Nasis, L., Johnson, C.I. Angiotensin-converting enzyme: basic properties, distribution, and functional role. In: Oparil S, Weber MA (eds) *Hypertension*, 2000:90-100.
32. Givertz, M.M. Manipulation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2001; 104: 14-18.
33. Romero, J.C., Reckelhoff, J.F. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension* 1993;34 (2):943-949,
34. Haber, E., Carlson, W. Renin-angiotensin system. The biochemistry of renin – angiotensin system. In: *Hypertension*. Genest J, Kuchel O, Homet P, Cantin M (eds). *Physiopathology and treatment*. 1983, 171-184.
35. Fyhrquist, F., Metsarinne, K., Tikkanen, I. Role of the angiotensin II in blood pressure regulation and pathophysiology of cardiovascular disease. *J Hum Hypertension* 1995;9 (suppl);5:19-24.
36. Unger, T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89 (suppl):3A-10A.
37. Navar, L.G. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81:1165-118.

38. Chiu, A.T., Herblin, W.F., McCall, D.E., Ardecky, R.J., Carini, D.J., Duncia, J.V., Please, L.J., Wong, O.P., Wexler, R.R., Johnson, A.L. Identification of angiotensin receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:196-203.
39. Gasparo, M., Whitebread, S., Mele, M., Motani, A.S., Whitcombe, P.J., Ramjouw, H.P., Kamber, B. Biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes in the rat. *Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:31-35.
40. Chang, R.S., Lotti, V.J. Angiotensin receptor subtypes in the rat, rabbit and monkey tissues: Relative distribution and species dependency. *Life Sci* 1991; 49:1485-1490.
41. Allen, A.M., Zhuo, J., Mendelsohn, F.A.O. Localization of angiotensin AT1 and AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:23-29.
42. Perola, M., Terwilliger, J., Kaprio, J., Konkenvuo, M., Syvanen, A. Evidence for involvement of the type 1 angiotensin II receptor locus in essential hypertension. *Hypertension* 1996;33:855-849.
43. Ortiz, M.C., Manriquez, M.C., Romero, J.C., Juncos, L.A. Antioxidants block angiotensin II-induced increase in blood pressure and endothelin. *Hypertension* 2001;38 (2):655-659
44. Navar, L.G., Harisson-Bernard, L.M., Nishiyama, A., Kabori, H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002;39:316-322.
45. Hall, J.E., Brands, M.W., Henegar, J.R. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:258-265.
46. Ardaillou, R. Angiotensin II receptor. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:30-39.
47. Booth, R.E., Johnson, J.P., Stockand, J.D. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002;26:8-20.
48. Lionel, H., Opie, J., Bernard, J., Gersh, J. Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme, Angiotensin II Receptor, Aldosterone, and Renin. 2009:112-153,

49. Levine, T.B. Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors in congestive heart failure. *Am J Med* 1986; 81:36-39,
50. Nelson, E.B. Pharmacology of Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors. *Am J Med* 1986;81:13-18.
51. Opie, L.H. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Scientific Basis for Clinical Use. 1992, 21-60.
52. Grossman, E. Angiotensin II Receptor Blockers. *Arch Intern Med* 2000, 160:1905-1911.
53. Brunner, H.R., Gavras, H., Laragh, J.H., Kenan, R. Angiotensin- II blockade in man by Sar-Ala-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 1973,2:1045-1048.
54. Goa, K.L., Wagstaff, A.J. Losartan Potassium: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. *Drugs* 1996, 51:820-845.
55. Katzberg, R.W. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204:297-312.
56. Strippoli, G.F., Craig, M.C., Schena, F.P. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17 (suppl 2):153-155.
57. Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Bain, R.P. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.

58. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lanset* 2000;355 (9200):253-9.
59. Ravid, M., Savin, H., Jutrin, I. Long-term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Int Med* 1993;118:577-81.
60. Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
61. Parving, H.H., Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:87.
62. Viberti G, Wheeldon NM, for the MARVAL Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678.
63. Moore, R.D., Steinberg, E.P., Powe, N.R., Brinker, J.A., Fishman, E.K., Graziano, S. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992;182:649-55.
64. Lautin, E.M., Freeman, N.J., Schoenfeld, A.H., Bakal, C.W., Haramati, N., Friedman, A.C. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of low osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *Am J Roentgenol* 1991;157:59-65.
65. Kanei, Y., Ayabe, K., Ratcliffe, J., Vales, L., Nakra, N., Friedman, P. The impact of iso osmolar contrast use in emergent percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2011; 23:448-50.

66. Laskey, W., Apselin, P., Davidson, C., Rudnick, M., Aubry, P., Kumar, S. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *Am Heart J* 2009;158:822-828.
67. Toprak, O., Cirit, M. Risk Factors and Therapy Strategies for Contrast-Induced Nephropathy. *Renal failure* 2006;28:365-81.
68. Ogi, M, Iwase, N., Kitamura, T. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35:161-70.
69. Renal Adverse Reactions, Guidelines ESUR, Spring 2008, No 7.
70. Chalmers, N., Jackson, R.W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72:701-3.
71. Cigarroa, R.G., Lange, R.A., Williams, R.H, Hillis, L.D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patient with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-52.
72. Rudnick, M.R., Goldfarb, S., Wexle, L. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
73. Schwab, S.J., Hlatky, M.A., Pieper, K.S. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.
74. Mehran, R., Aymong, E., Dangas, G. A risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (SupplA): 37A.
75. Arakawa, K., Suzuki, H., Naitoh, M. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int.* 1996;9 (5):1199-206.

76. Idee, J.M., Lancelot, E., Berthommier, C. Effects of non-ionic monomeric and dimeric iodinated contrast media on renal and systemic haemodynamics in renal and systemic haemodynamics in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2000;14 (1):11-8.
77. Oldroyd, S.D., Fang, L., Haylor, J.L. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci (Lond)* 2000;98 (3):303-11
78. Lepor, N.E. A review of pharmacologic interventions to prevent contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 (Suppl 5):34-42.
79. Heyman, S.N., Clark, B.A., Kaiser, N. Radiocontrast induced endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:58-65.
80. Lear, S., Silvia, P., Kelly, V. Prostaglandin inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1990; 258:1372-1378.
81. Brezis, M., Agmon, Y., Epstein, F.H. Determinants of intrarenal oxygenation I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994; 267:1059-1062,
82. Berkseth, R.O., Kjellstrand, C.M. Radiologic contrast- induced nephropathy. *Medical Clinics of North America* 1984;68 (2):351-71.
83. Gyoten, M. Activation of the complement system and cytokine production by radiographic contrast media in vascular endothelial cells in vitro. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1998;58 (14):811-5.
84. Rudnick, M.R., Goldfarb, S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Cardiovasc Med* 2003;4 (Suppl 5):28-33.
85. Postlethwaite, A.E., Kelley, W.N. Uricosuric effects of radiocontrast agents: study in man of f four used preparations. *Ann Intern Med* 1971; 74: 845-852.

86. Rudnick, M.R., Goldfarb, S., Wexler, L., Ludbrook, P.A., Murphy, M.J., Halpern, E.F. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
87. Reed, M., Meier, P., Tamhane, U.U., Welch, K.B., Moscucci, M., Gurm, H.S. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 645-54.
88. Rudnick, M.R., Tumlin J.A. Prevention of contrast-induced nephropathy. www.uptodate.com, 2012 UpToDate.
89. Mori, K., Nako, K. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as the Real-Time Indicator of Active Kidney Damage. *Kidney Int* 2007;71: 967–970.
90. Gwira, J.A., Wei, F., Ishibe, S., Ueland, M., Barasch, J., Cantley, L.G. Expression of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Regulates Epithelial Morphogenesis invitro, *The Journal of Biological Chemistry* 2005;280 (9):7875–7882.
91. Goetz, D., Holmes, A., Borregaard, N., Bluhm, E., Raymond, N., Strong, K. The Neutrophil Lipocalin NGAL is a Bacteriostatic Agent that Interferes with Siderophore-Mediated Iron Acquisition, *Mol. Cell* 2002;10:1033–1043.
92. Mishra, J., Mori, K., Ma, Q., Kelly, C., Barasch, J., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-315.
93. Mishra, J., Ma, Q., Prada, A. Identification of neutrophil gelatinaseassociated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.
94. Mishra, J., Mori, K., Ma. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinaseassociated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:3073-3082.

95. Bachorzewska, G.H., Malyszko J., Sitniewska, E., Malyszko, J.S., Dobrzycki, S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006;26 (3):287-92.
96. Bolignano, D., Coppolino, G., Campo, S. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Severity of Renal Disease in Proteinuric Patients. *Nephrol Dial. Transplant* 2007; 23: 414–416.
97. Nielsen, S.E., Hansen, H.P., Jensen, B.R., Parving, H.H., Rossing, P., Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Progression of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetic Patients in a Four-Year Follow-Up Study. *Nephron. Clin. Pract* 2010; 118 (2): 130-135.
98. Rosenstock, J.L., Bruno, R., Kim, J.K. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *International Urology and Nephrology* 2008; 40:749–755.
99. Patel, K., King, C.A., Ion, S.Jovin. Review: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2011; 12: 90–93.