



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE
GADOPENTETATE DİMEGLUMİNE KULLANIMININ
OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE BÖBREK
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. REFİK OLMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. AHMET ALPER KIYKIM

MERSİN – 2011



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE
GADOPENTETATE DİMEGLUMİNE KULLANIMININ
BÖBREK HASARI VE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. REFİK OLMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. AHMET ALPER KIYKIM

**Bu tez, BAP-TF DTB (RO) 2010-1 TU protokol numaralı proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir**

MERSİN - 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve tezin hazırlanmasında büyük emeği olan tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Ahmet Kıyıkım'a

İhtisas sürem boyunca bana emeği geçen değerli hocalarım; Prof. Dr. Kamuran Konca, Prof Dr. Orhan Sezgin, Prof Dr. Esen Akbay, Prof Dr. Atilla Yalçın, Prof. Dr. Ali Arıcan, Prof. Dr. Ertuğrul Seyrek, Doç. Dr. Naci Tiftik, Doç. Dr. Engin Altıntaş, Doç. Dr. Kerem Sezer, Doç. Dr. Gültekin Gençtoý, Doç. Dr. Mehmet Horoz, Doç. Dr. Hüseyin Abalı ve Yrd. Doç. Dr. Fehmi Ateş'e

Rotasyon yaptığım Göğüs hastalıkları, Enfeksiyon hastalıkları, Kardiyoloji ve Biyokimya bilim dallarında bana emeği geçen değerli hocalarıma

Tezin yapılmasında emeği olan Yrd. Doç. Dr. Necati Muşlu, Uz. Dr. Ebru Gök, Uz. Dr. Onur Özhan ve Dr. Mehmet Ali Sungur'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan ve yan dal asistanlarına, tüm hemşire ve personellere,

Tüm hayatım boyunca bana inanan ve desteğini esirgemeyen ailem ve eşim Dr. Burcu Olmaz'a

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Refik Olmaz

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Radyokontrast Maddeler	9
Sınıflama ve Terminoloji	9
Radyografik Kontrast Maddeler	9
İyot Bazlı Kontrast Maddeler	9
Baryumlu Kontrast Maddeler	10
MRG Kontrast Maddeleri	10
Gadolinyum Bazlı Olanlar	10
Non-gadolinyum Bazlı Olan Maddeler	11
Radyokontrast Madde Yan Etkileri	12
Akut Yan Etkiler	12
İyot Bazlı Kontrast Maddelere Bağlı Akut Reaksiyonlar	12
Akut Reaksiyonların Mekanizması	12
Akut Reaksiyonların Risk Faktörleri	13
Gadolinyum Bazlı Kontrast Maddelere Bağlı Akut Reaksiyonlar	14
Geç Reaksiyonlar	14
Nefrojenik Sistemik Fibrozis	16
Spesifik Yan Etkiler	17
Kan ve Endotele Etki	17
Tiroid Bezine Etki	19
Akciğer Etkileri	19

Böbrek Etkileri	20
Kontrast Madde Nefropatisi	20
KMN Patogenezi	22
Gadolinium ve Kontrast Madde Nefropatisi	23
Gebelik ve laktasyon	24
Feokromositoma	26
İlaç Etkileşimleri	26
Oksidatif Stres	27
Serbest Radikaller	27
Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	28
Antioksidanlar	29
İntraselüler Antioksidanlar	29
Membran Antioksidanları	29
Ekstraselüler Antioksidanlar	29
Total Antioksidan Kapasite (TAK)- Total Oksidan Kapasite (TOK)	29
GEREÇ VE YÖNTEM	31
BULGULAR	35
TARTIŞMA	42
SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	63
TABLolar DİZİNİ	65

ÖZET

İyotlu radyokontrast madde nefropatisi (KMN) ve risk faktörleri iyi tanımlanmış antitelendir. KMN patogeneğinde rol oynayan yollardan biri oksidatif stres (OS) ve iyotlu kontrast maddelerin nefropati yapmadan da OS'ye yol açabilmektedir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de kullanılan gadolinyum şelatları ise nefrotoksik olmadığı düşünülen kontrast maddelerdir. Ancak yapılan bazı yeni çalışmalarda gadolinyum şelatlarına bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu ve nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) gibi önemli sistemik yan etkiler geliştiği rapor edilmiştir.

Çalışmanın amacı; Düşük ve yüksek riskli hastalarda bir MRG kontrastı olan gadopentetate dimeglumine (GD) 0.2 mmol/kg dozda kullanımının; konvansiyonel böbrek fonksiyon testleri ve OS belirteçleri (total antioksidan kapasite [TAK], total oksidan kapasite [TOK] ve malondialdehid [MDA]) üzerine olan etkilerini incelemektir.

Çalışmamıza; MRG ile tetkik edilecek 80 erişkin hasta (Yaş aralığı: 18-65) alındı. Hastalar risk faktörüne sahip olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Hastaların tetkik öncesi ve tetkik sonrası 6, 24 ve 72. saatlerde klinik (kan basıncı ölçümü) ve laboratuvar (TAK, TOK, MDA düzeyleri, açlık kan şekeri, ürik asid, serum kreatinin, albumin ve Na⁺ düzeyleri, lipid profili, spot idrar testi, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı) değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışmamızda; GD 0.2 mmol/kg dozda uygulandıktan sonra her 2 grup arasında böbrek fonksiyonları açısından mevcut olan fark korunmakla birlikte böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadı ($p>0,05$). GD uygulandıktan sonra TOK ve MDA azalırken ($p<0,05$), TAK düzeyinde değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Risk faktörü varlığı ile TAK, TOK ve MDA düzeyleri arasında ilişki yoktu ($p>0,05$).

Çalışmamızın sonucunda; GD şelatının 0.2 mmol/kg dozda kullanımı, OS parametrelerinde olumsuz değişikliğe ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açmadı. Gadolinyum şelatlarının yol açtığı önemli yan etkilerde OS artışının rolünün olmadığı ve bunu başka mekanizmalarla yaptığı kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Gadopentetate dimeglumine, kontrast madde nefropatisi, malondialdehid, total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite

ABSTRACT

The Effect of Magnetic Resonance Imaging Contrast Gadopentetate Dimeglumine on Oxidative Stress Markers and Renal Function

The relationship between contrast nephropathy and radiocontrast containing iodide, and the risk factors related with this issue are well defined. It is also well known that one of the factors which take a role in the pathogenesis of contrast nephropathy is oxidative stress (OS). Contrast media containing iodide may cause OS without nephropathy. The gadolinium chelates administered during MR imaging have not been considered nephrotoxic contrast materials. However in some recent studies, serious systemic adverse effects such as nephrogenic systemic sclerosis and nephrotoxicity due to gadolinium contrasts are being reported. On the other hand, the impact of gadolinium chelates on OS parameters have not been studied yet.

The aim of our study is to investigate the effects of gadopentetate dimeglumine (GD) with a dose of 0.2 mmol/kg, on conventional renal function tests and OS markers (Total antioxidant capacity [TAC], total oxidant capacity [TOC], and malondialdehyde [MDA]).

Eighty patients (age ranged, 18 to 65) were included to the study. The subjects were divided into two groups according to whether or not risk factors for acute renal injury. The blood samples for laboratory assessments (TAC, TOC, and MDA levels, fasting blood glucose, uric acid, creatinin, albumin, and Na^+ levels, lipid markers, urinalysis, microalbumin/creatinin ratio in spot urine) were obtained before, and 6, 24 and 72 hours after the MRI. Clinical assessment (blood pressure measurement) was also done at that time.

While TOC and MDA levels were decreased after the GD ($p < 0.05$), there was not any change in TAC levels ($p > 0.05$). Furthermore, there was no relation between risk factors and TAC, MDA, and TOC levels ($p > 0.05$). On the other hand, GD did not change the conventional renal function tests ($p > 0.05$).

In conclusion; using 0.2 mmol/kg GD is safe in MRI. It does not cause to oxidative stress or renal dysfunction. The side effects caused by gadolinium chelates were attributed to other several possible mechanisms rather than the role of oxidative stress.

Key Words: Contrast induced nephropathy, gadopentetate dimeglumine, malondialdehyde, total antioxidant capacity, total oxidant capacity

GİRİŞ VE AMAÇ

Bir organ ya da yapının radyolojik olarak görünebilir olması için farklı yoğunlukta yapı veya doku ile komşuluk göstermesi gerekir. Etraf yapılardan yeterli düzeyde ayrıştırılamayan dokuların görünür hale getirilebilmesi için kullanılan maddelere kontrast madde denir¹. Kontrast maddeler günlük radyoloji pratiğinde sıkça kullanılan tanıya gitmede önemli katkısı olan ajanlardır². Radyoloji pratiğinde sık kullanılan kontrast ajanlar masum maddeler değildir; tad bozukluğu, kaşıntı, ürtiker, anjioödem ve anafilaksi gibi uygulamadan sonraki 1 saatte görülen akut reaksiyonlar, baş ağrısı, deri döküntüsü, kaşıntı, bulantı, baş dönmesi, ürtiker, ateş, kol ağrısı ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi 1-7 günde görülen geç reaksiyonlar görülebilir. Bunların dışında kontrast ajanlar vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilmektedir^{3,4}.

KMN intravasküler kontrast madde verilmesi takibinde üç gün içinde etyolojide başka faktör olmamak şartı ile başlangıç kreatinin değerinin %25 veya 0.5 mg/dl artması olarak tanımlanmaktadır. Serum kreatinin düzeyi kontrast madde verildikten sonraki 2-3 gün içinde pik yapar. Başlangıç seviyesine dönmesi genellikle 2 haftayı bulur⁵. KMN hastanede gelişen akut böbrek yetmezliğinin (ABY) önemli nedenlerinden biridir⁶. KMN gelişen olgularda klinik asemptomatikten, böbrek yetersizliğine ve ölüme kadar değişebilir. Hastalar kalıcı diyalize ihtiyaç duyabilirler⁷. Levey ve arkadaşlarının kontrast madde uygulanan 16248 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastanede yatan hastalarda KMN'nin mortaliteyi 5 kat arttırdığı gösterilmiştir⁸.

KMN patogenezi tam olarak tanımlanmamıştır ancak üzerinde durulan çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Bunlar renal kan akımı üzerinde olan hemodinamik değişiklikler ve renal tübüler hasardır⁹. Direkt tübüler hasarın mekanizması ise kontrastın direkt toksik etkisi ve OS ile açıklanmaktadır¹⁰. İyotlu kontrast maddelere bağlı KMN patogenezinde OS'nin rolünü gösteren çok sayıda *invitro* ve *invivo* çalışma mevcuttur¹¹.

Hastalarda iyotlu kontrast maddelere bağlı KMN gelişiminin sık görülmesi nedeniyle klinisyenler güvenli kontrast ajan arayışına girmişlerdir. Bu nedenle 90'lı yıllardan itibaren daha güvenilir olduğu düşünülen gadolinyum şelatları daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, 2000'li yıllara gelindiğinde bu

şelatlarla net olarak ilişkilendirilen, NSF gibi önemli klinik sorunlar tanımlanmaya başlamıştır¹². Öte yandan bazı klinik çalışmalar (her ne kadar kaliteleri düşük de olsa) ve olgu sunumları gadolinyum şelatlarının böbrek fonksiyon bozukluğu yapabildiğini raporlamaya başlamıştır^{13,14,15}.

Çalışmamızda KMN açısından düşük ve yüksek riskli hastalarda bir gadolinyum şelatı olan GD 0,2 mmol/kg dozda kullanımının OS belirteçleri üzerine olan etkileri incelendi. Ayrıca, böbrek hasarına yol açıp açmadığı, açıyorsa şiddeti, düşük ve yüksek riskli hastalarda nefrotoksik etki farkı olup olmadığı ve ilişkili klinik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Radyokontrast Maddeler

Sınıflama ve Terminoloji

Günümüzde radyolojik görüntülemelerde elektromanyetik radyasyon (X-ray veya radyo dalga) veya ultrason (USG) kullanılmaktadır. X-ray'in sahip olduğu frekans birçok foton enerjisinden yüksektir. Bu frekans görülen bir ışıktır ve vücuda penetre olabilir. Radyasyon vücut görüntüsünün film veya dijital ortamda tesbit edilmesini sağlar. Radyo dalgalar Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de kullanılır, foton enerjisinden daha zayıftırlar. Radyo dalgalar protonların vücut içinde dönmesine neden olur. Bu protonlar magnetik alanda aynı hizaya gelir ve radyo dalga yayarlar. Yayıdıkları bu dalgalar görüntü oluşturmakta kullanılır.

Bir organ ya da yapının radyolojik olarak görünebilir olması için farklı yoğunlukta yapı veya doku ile komşuluk göstermesi ve çevrelenmesi gerekir. Etraf yapılardan yeterli düzeyde ayrıştırılamayan dokuların görünür hale getirilebilmesi için kullanılan maddelere kontrast madde denir¹. İdeal kontrast madde yüksek konsantrasyonda zararlı etki ve yan ürüne neden olmayan maddedir¹⁶.

Radyografik Kontrast Maddeler

Radyoloji pratiğinde kullanılan radyografik kontrast maddeleri pozitif ve negatif kontrast maddeler olmak üzere ikiye ayırabiliriz. Negatif kontrast madde olarak hava, oksijen ve karbondioksit gibi ajanlar kullanılabilir. Nispeten daha yaygın olarak kullanılan pozitif kontrast maddeler ise ağır metal tuzları (baryumlu kontrast maddeler) ve iyotlu bileşikler olarak alt gruplara ayrılabilir¹⁷.

İyot Bazlı Kontrast Maddeler

Bilgisayarlı tomografi (BT), anjiyografi ve geleneksel radyolojik işlemlerde kullanılırlar. Vücut boşluklarına direk verilebilirler (Gastrointestinal sistem (GİS), Genitoüriner sistem gibi). Suda çözünen ve suda çözünmeyen olarak iki gruba ayrılırlar. Bütün iyotlu kontrast maddelerde bir benzen halkasına 3 iyot atomu bağlanmıştır. Monomerlerde 1 adet 3 iyot, dimerlerde ise 2 adet 3 iyot atomu bağlanmıştır¹⁶. İyot bazlı kontrast maddeler iyonik ve iyonik olmayanlar olarak ikiye ayrılır. İyonik maddeler suda çözünüp negatif-pozitif iyonlara ayrılırlar. Su molekülünün negatif ve pozitif iyonlarını çekerler. İyonik olmayanlarda ise bu

ayırım olmaz¹. İyot bazlı kontrast ajanlar iyonik olup olmamaları ve içerdikleri iyot atomu sayısına göre 4 gruba ayrılırlar.

1. *İyonik Monomer Kontrast ajanlar* (yüksek ozmolariteye sahip): Amidotrizoate, İothalamate ve İozithalamate
2. *İyonik Dimerik Kontrast ajanlar* (düşük ozmolariteye sahip): İoxaglate
3. *Noniyonik Monomerik kontrast ajanlar* (düşük ozmolariteye sahip): İohexol, İopental, İoxilan, İomeprol, İoverbol, İopromide, İobitridol ve İopamidol
4. *Noniyonik dimerik kontrast maddeler* (izoosmoldur): İotrolan, İodixarol¹⁶.

Kontrast maddelerin ozmolaritesi yan etki insidansını etkiler, özellikle 800 miliosmol (mosm)/kilogram (kg) üstünde olanlarda yan etki insidansı artmıştır. Kontrast maddeler ozmolaritesine göre yüksek, düşük ve izoosmolar olarak 3 gruba ayrılırlar. Bir ajanın ozmolaritesini çözeltideki iyot atomu sayısı belirler. İyot atom sayısının toplam atom sayısına bölünmesi ile ozmolaritesi hesaplanır¹⁸.

Baryumlu Kontrast Maddeler

GİS'i görüntülemek için baryum sülfatın çözülme-yen partiküllerinden faydalanılır. GİS' ten emilmeyen değişik yapıda birçok katkı maddesi içeren baryum sülfat preparatı mevcuttur¹⁶.

MRG Kontrast Maddeleri

MRG kontrast maddeler çok sayıda gadolinyum bazlı ve gadolinyum içermeyen maddeleri kapsar. Bunlar dokuların çevresindeki yerlerin MRG'deki görüntülerini etkiler. Bu maddeler karakteristik lezyonları, doku perfüzyonunu ve akım anormalliklerini değerlendirmek için kullanılır. Böylelikle vücudun morfolojik ve fonksiyonel yapısı hakkında bilgi alınmasını sağlarlar. MRG kontrast maddeleri gadolinyum, manganez ve lantanid içeren paramagnetik ajanlar ile demir oksid içeren süperparamagnetik kontrast ajanlar olarak iki gruba ayrılır¹⁹.

Gadolinyum Bazlı Olanlar

Paramagnetik MRG kontrast maddeler grubunda bulunurlar. İki grupta düşünülürler; spesifik olmayan ekstraselüler gadolinyum şelatı ve yüksek gevşemeli ajanlar olarak. Spesifik olmayan ekstraselüler gadolinyum şelatları proteinlere bağlanmaz ve sadece böbrekten atılırlar. Yüksek gevşemeli ajanlar

ise böbrekten atıldığı kadar safraylada atılırlar. Gadolinyum içeren kontrast maddeler intravenöz (İV) olarak kullanılırlar. Toksik etkilerini azaltmak için şelatlarla kombine edilirler. Gadolinyum ajanlar gadolinyuma bağlanan ligandın kimyasal yapısına göre sınıflandırılırlar. Ligandlar lineer/siklik veya iyonik/noniyonik olabilir. Gadolinyum kontrast maddeler şöyle sınıflandırılır.

Tablo 1: Gadolinyum Kontrast Maddelerin Sınıflandırması¹⁶.

A)Spesifik Olmayan Ekstraselüler Gadolinyum Şelatları	
İyonik lineer ligand	Gadopentatate dimeglumine
Noniyonik lineer ligand	Gadodiamide, gadoversetamide
İyonik siklik Ligand	Gadoterate dimeglumine
Noniyonik siklik ligand	Gadobutrol, gadoteridol
B)Yüksek gevşemeli ajanlar	
İyonik lineer ligand	Gadobenate dimeglumine, gadofosveset trisodium, gadoxetate disodium

Spesifik olmayan ekstraselüler gadolinyum şelatı İV bolus olarak kullanılır. Bu maddelerin farmakokinetiği ve biodestrüksiyonu iyot bazlı radyokontrast ajanlara benzer. Yüksek gevşemeli ajanlar safradan da atıldığı için karaciğer görüntülemesinde kullanılır.

Yüksek gevşemeli ajanlar: Gadobenate genel olarak ekstraselüler ajandır, Gadofosvesed temel olarak MRG anjiyografisi için tasarlanmıştır, Gadoxetate büyük oranda safradan atıldığı için karaciğer (KC) görüntülemesinde kullanılır¹⁶.

Non-gadolinyum Bazlı Olan Maddeler

Manganez ve lantanid içeren paramagnetik ajanlar ile demir oksid içeren süperparamagnetik kontrast ajanları kapsar. Manganez vücutta sentezlenebilir ve toksisitesini azaltmak için şelatlarla kullanılır. KC görüntülemesinde kullanılabilmesine rağmen gadolinyum gibi azda olsa hepatotoksitesisi mevcuttur. Süperparamagnetik kontrast ajanlar süpermagnetik demir oksid (SPIOs) ve aşırı küçük süperparamagnetik demir oksidi (USPIOs) içerir. 2 tane SPIOs mevcuttur; ferumoxides ve ferucarbotran'dır. Küçük partiküller dolaşımda uzun mesafe gittikten sonra makrofaj, lenf nodu, KC ve dalakta birikirler. Büyük

partiküllerin yarı ömrü kısa ve hedef organ karaciğerdir. Hem ferumoxides hem ferucarbotran KC görüntülemesi için uygun bulunmuştur. USPIO2 yüzey yapısı sayesinde dolaşımda uzun süre kalabilir. Bu özellikleri sayesinde kan gölcüklerinin gösterilmesinde kullanılırlar. Hem SPIOs hem USPIOs dolaşıma verildikten sonra metabolize olarak süperparamagnetik olmayan formlara dönüşürler. Metabolize olan kontrast maddelerdeki demir atomları kan gölcüklerinde toplanır (ferritin, hemosiderin ve hemoglobin gibi)¹⁶.

Radyokontrast Madde Yan Etkileri

Akut Yan Etkiler

Akut olarak başlayan alerji ve anafilaksi gibi önceden öngörülemeyen reaksiyonlardır. Genellikle kontrast madde verildikten sonraki 1 saatte görülürler. Görülen bu reaksiyonlar doz bağımlı değildir. Bu reaksiyonları kemotaktik reaksiyonlardan ayırmak gerekir. Kemotaktik reaksiyonlar doz ve kontrast maddenin fizikokimyasal yapısı ile ilişkilidir²⁰.

İyot Bazlı Kontrast Maddelere Bağlı Akut Reaksiyonlar

İV verilen iyotlu kontrast maddeler bir çok hastada sıcaklık, kızarıklık ve değişik tadlar gibi hislere neden olurlar. Bunlar birkaç dakikalık yaygın hislerdir ve klinik önemleri yoktur. İdiosinkratik reaksiyonlar radyolojik olarak hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılır²¹. Hafif reaksiyonlar kaşıntı, ürtiker, kusma ve bulantı gibi tedavi gerektirmeyen yan etkilere sahiptir. Orta şiddetteki yan etkiler şiddetli kusma, belirgin ürtiker, bronkospazm, fasial veya larengial ödem ve vazovagal reaksiyonları içerir. Şiddetli reaksiyonlar ise hipotansif şok, pulmoner ödem, respiratuvar arrest, kardiyak arrest ve konvüzyonları içerir. Bir çok akut reaksiyon kontrast verildikten kısa süre sonra olur. Katayama ve arkadaşları 330000 hastada yaptıkları çalışmada, iyonik ve iyonik olmayan madde verildiğinde akut reaksiyonlar %70 üzerinde ilk dakikalarda olmuştur²². Shehadi'nin yaptığı çalışmada İV kontrast verilmesi sonrasındaki 15 dakika içinde akut reaksiyonlar gerçekleşmiştir²³.

Akut Reaksiyonların Mekanizması

İyotlu kontrast maddelere bağlı akut reaksiyonların mekanizması hala açık değildir²⁴. Larache'nin yaptığı çalışmada akut reaksiyon gelişen hastalarda ani olarak kanda histamin ve triptaz seviyesi artmıştır. Bu artışlar reaksiyon şiddeti ile orantılı seviyede bulunmuştur²⁵. Bu reaksiyonların zamanlaması ve büyüklüğü bilinen hipersensitivite reaksiyonları ile benzerdir. Bu artış mast

hücrelerinin degranülasyonuna bağlı olmaktadır. Kontrast madde alan grupta kontrol grubuna göre spesifik immunglobulin E (IgE) seviyesinde belirgin artış olmuştur²⁴. İyot yapıdaki kontrast maddeler proteinlere zayıf bağlanarak kalıcı antijen yapısı görür ve problem oluştururlar²⁶. İlk kullanılan kontrast maddeler psödoantijen gibi davranarak IgE'nin değişen Fab parçası yerine sabit olan Fc bölgesine bağlanmaktadır. Lasser IgE'ye bitişik kontrast maddelerin düşük konsantrasyonda mast hücrelerini aktive ettiğini ileri sürmüştür. Yüksek konsantrasyonlarda IgE'ye bağlanma inhibe olur, çünkü kontrast maddelerin agregasyonu engellenir²⁷. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda agregasyonun gerekliliği gösterilmemiş ve bu teori üzerinde düşünülmesi gerektiği savunulmuştur²⁸. Mast hücrelerinin aktivasyonu sonucu heparin salgılanır. Bu salgılanan heparin bradikinin salgılanması için gerekli olan kontakt sistemini aktiveleştirir²⁷. Bu sitokinler dışında prostaglandin, lökotrien ve diğer sitokinlerin rol aldıkları düşünülmektedir²⁴.

Akut Reaksiyonların Risk Faktörleri

Hastada kullanılan kontrastın ozmolaritesinin yüksek ve iyonik olması ile reaksiyon sıklığı artar. İyonik olmayan ve ozmolaritesi düşük ajanlarla bu reaksiyon oranı 4-5 kat azalmaktadır^{29,30}. Katayamanın 300000 kişilik çalışmasında iyonik ve iyonik olmayan ajanlar için reaksiyon oranı %12,66 ve %3,13 şiddetli reaksiyon oranı ise %0.22 ve %0.04 olarak bulunmuştur²².

Önceden bir iyonik ajanla reaksiyon öyküsü olması akut reaksiyon görülmesi için çok önemli bir predispozan faktördür. İyonik ajanlarla reaksiyonu olan hastalar için reaksiyon gelişme riski %16-35 arasındadır^{31,32}. Bu oran hiç kontrastla karşılaşmamış hastaların 11 katıdır³³. İyonik ajan alan hastada sonradan iyonik olmayan ajan kullanılırsa bu oran %5 azalır³⁴.

Astım tanımlanan bir diğer risk faktörüdür. Shehadi 1975 yılında astımlılarda reaksiyon oranını %11 olarak belirtmiştir. Ansell yaptığı çalışmada astımlılarda reaksiyon oranının 5 kat arttığını saptamıştır³³. Katayama ise iyonik ajanlarla 8,5 katlık artış, iyonik olmayan ajanlarla 5,8 katlık artış saptamıştır²². Bahar nezlesi ve egzema gibi hastalıklarda da risk artmakla birlikte astıma göre bu risk artışı azdır^{32,33}.

Yemeklere, ilaçlara ve diğer maddelere karşı alerjisi olması artmış kontrast reaksiyon riski ile ilişkilidir. Bu ilişki astıma göre daha azdır. Katayama ve Shehadi bu risk artışını 2 kat, Ansell ise 4 kat olarak saptamıştır.

Diğer risk faktöründe ilaçlardır; beta blokerlerin risk artışı açısından etkisi tartışmalıdır^{35,36}. Ama tedaviyi kötü etkiledikleri bilinmektedir. Interlökin 2 (IL-2) alan hastalarda risk artışı ve reaksiyonların tekrarlama ihtimali artmaktadır^{37,38}. Diğer faktörler kadın cinsiyet³⁰ ve Akdeniz orijinli olmaktır³³.

Gadolinyum Bazlı Kontrast Maddelere Bağlı Akut Reaksiyonlar

Gadolinyumlu kontrast maddelerle gelişen reaksiyon iyotlu maddelere göre çok azdır, hafiftir ve kendini sınırlar³⁹. Hastaların %1'inden daha azında anafaksi veya alerji benzeri reaksiyon görülür. Bu reaksiyonların bir çoğunda hafiftir^{40,41}. Dillman ve arkadaşları 6 yıllık süre içerisinde İV gadolinyum bazlı kontrast madde uygulanan 78.353 hastanın dahil edildiği incelemede 54 hastada (%0.07) allerjik reaksiyon geliştiğini bildirmişlerdir⁴¹. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerde en sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, bulantı, kusma, ürtiker ve bozulmuş tat alma duyusudur⁴². Gadolinyuma bağlı sadece 1 fatal reaksiyon raporlanmıştır⁴³. Anafaktik reaksiyonlar kontrast madde verildikten sonraki 30 dakika içinde olur⁴⁴.

Farklı iyonik ve iyonik olmayan gadolinyum ajanları arasında reaksiyon insidansı açısından fark bulunmamaktadır⁴². Önceden iyotlu kontrast madde veya gadolinyuma karşı reaksiyon öyküsü veya hastanın astım yada alerji öyküsüne sahip olması artmış akut reaksiyon riski ile ilişkilidir^{40,41}.

Geç Reaksiyonlar

Kontrast madde uygulandıktan sonraki 1-7 gün arasında ortaya çıkan reaksiyonlardır⁴. Görülme sıklığı %1-7 arasında değişmektedir^{45,46}. Bazı çalışmalarda iyonik ve iyonik olmayan ajanlara karşı gelişen geç reaksiyonların insidansları arasında ve farklı iyonik olmayan monomerlerin insidansları arasında farklılık saptanmamıştır^{47,48}. Ancak yapılan bazı çalışmalarda iyonik olmayanlarda reaksiyon sıklığı artmış olarak saptanmıştır⁴⁹. İlk olarak 1980'lerin ortasında tanımlanmış⁵⁰ ve o zamandan bu yana bu konuda özellikle düşük-ozmolaliteli kontrast maddelere karşı bir çok çalışma yapılmıştır. Ancak, halen bilinmeyen birçok durum mevcut olup radyoloji uzmanları arasında geç reaksiyonların insidansı, önemi ve yönetimi üzerine fikirbirliği oluşmamıştır⁴. Geç reaksiyon yayınlarında en sık tanımlanan semptomlar; baş ağrısı, deri döküntüsü, kaşıntı, bulantı, baş dönmesi, ürtiker, ateş, kol ağrısı ve gastrointestinal rahatsızlıklardır. Reaksiyonların çoğu kendi kendini sınırlamakta ve üçte biri ilk 3 günde olmak üzere 7 günde iyileşmektedir⁴⁵. Hastanede tedavi

gerektiren ve/veya kalıcı sakatlık hatta ölüme yol açan ciddi geç reaksiyonlar bildirilmiştir. Ancak çok nadir olarak görülmektedir⁴.

Kontrastlı ve kontrastsız BT’de görülen geç reaksiyonlar karşılaştırıldığında, kontrast madde (iyonik olmayan monomer ya da dimer) alan grupta sadece deri reaksiyonları daha sık görülmüştür. Buna dayanarak deri reaksiyonun gerçek geç reaksiyonlar içinde major semptom olduğu bildirilmiştir⁵¹. Deri reaksiyonlarının tipi ve görülme sıklıkları diğer ilaçlara karşı gelişen reaksiyonlara yakındır⁵². Etkilenen hastaların %50’sinden fazlasında makülopapüler döküntü görülmüştür⁴⁵. Sık görülen diğer deri reaksiyonları anjiyoödem, ürtiker, eritem, maküler ekzantem ve çeşitli derecede deri erüpsiyonlarıdır⁵³. Birçok vakada deri reaksiyonları orta ve ciddi seviyededir, rahatsızlığa neden olabilirler ve spesik tedavileri gerekebilir (steroid, antihistamin, topikal analjezikler)⁴⁹. Geç deri reaksiyonları için birkaç patofizyolojik mekanizma öne sürülmüştür. Patogenezi henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, bir çoğu T-hücrelerine bağlı geliştiğinden tip IV hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Deri reaksiyonları sıklıkla ekzantematöz raş, pozitif deri testleri ve deri biyopsisinde geç hipersensitivitenin tipik özelliklerini taşımaktadır (eozinofillerinde olduğu lenfositten zengin dermal perivasküler infiltrasyon). Eğer deri reaksiyonun kontrast maddeye bağlı olup olmadığı şüphesi varsa, deri testi (patch ve gecikmiş intradermal testler) yapılmalıdır^{54,55}. Farklı kontrast maddeler arasında çapraz reaksiyon gelişimi iyonik-iyonik olmayan ve monomerik-dimerik ajanlar arasında oldukça sık görülmektedir⁵³. Geç reaksiyon riskini arttıran birçok hazırlayıcı etken vardır. Kontrast madde kullanımı sonrası geç reaksiyon öyküsünün olması reaksiyon riskini 1.7-3.3 kat artıran önemli bir predizpozan faktördür⁴⁵. Allerji öyküsü de reaksiyon riskini yaklaşık iki kat arttıran bir diğer risk faktörüdür⁵¹. İlaç ya da kontakt allerji öyküsü de kontrast madde kullanımı sonrası geç deri reaksiyonlarını predispoze etmektedir⁵³. Kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek geç reaksiyon gelişme riski mevcuttur⁵¹. Özellikle böbrek, kalp, karaciğer hastalıkları ve diyabetes mellitus (DM) gibi diğer hastalıkların mevcudiyeti geç reaksiyon gelişimini predispoze etmektedir⁴⁵. IL-2 alan hastalarda kontrast maddelere karşı geç reaksiyon insidansı 2-4 kat artmaktadır³⁸.

Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF)

İlk olarak 1997 yılında tanımlanmıştır. Özellikle diyaliz hastalarında ve daha az olmak üzere kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında gadolinyum aldıktan sonraki saatler-yıllar arasında başlayabilir. Skleroderma benzeri fibrozisin olduğu bir geç reaksiyondur. Özellikle gadodiamide kullanımı sonrası tanımlanmış ancak son çalışmalarda gadodiamid kadar olmasa da GD kullanımı ile tetiklendiği gösterilmiştir^{55,56}. Hastalığın latent periyodunda gadolinyum maddesi, deriden başka dokularda da (örneğin kemik dokusunda) bulunabilmektedir. Tweedle ve arkadaşlarının 1995 yılında fare ve ratlar üzerinde yaptığı araştırmada; 4 farklı gadolinyum bazlı kontrast ajan denenmiş ve bu ajanların deneklerin karaciğer ve kemiklerinde depo edilerek korunduğu bildirilmiştir⁵⁷.

Hastaların çoğunda ekstremitelerin distalinde başlayan cildin sertleşme ve kalınlaşmasını takiben subakut bir şişkinlik olur. Bu durum bazen önkol ve uylukta görülebildiği gibi, ileri durumlarda karnın alt bölgesinde de görülebilir. Cilt kalınlaşması agresif seyredebilir ve sabit ağrı, deride esneklik kaybı ve kas yorgunluğu ile ilişkili olabilir. Bazı hastalarda NSF fiziksel sakatlığa kadar ilerleyebilir. Hastalar tekerlekli sandalyede yaşamaya maruz kalabilirler. Bazı hastalarda cildin kalınlaşması sonucu eklemlerde fleksiyon ve ekstansiyon inhibe olur. Bunun sonucunda da kontraktürler oluşur. Bu durumdan ciddi derecede etkilenen hastalarda komple yürüyememe meydana gelebilir^{55,58}.

Hastalardaki gadolinyum birikimi sadece deride değil iç organlardada olmaktadır. Yapılan bir çalışmada NSF tanısı alan hastalar ortalama 4 ay sonra hayatlarını kaybetmişlerdir⁵⁹.

KBY'si olan hastalarda gadolinyum vücutta uzun süre kaldıktan sonra serbest Gadolinyum 3+ iyonlarının transmetilasyonla ya da spontan olarak ayrışması sonucu özellikle fosfatla birleşir. Bu çözünmez molekülün makrofajlarla alınması sonucu sitokinlerin ve fibrositlerin katılımıyla fibrozis süreci başlatılmış olur^{60,61}. Hastalığın şiddeti ilacın ya da kontrast ajanın miktarı ile doğru orantılıdır ama hastanın hastalanabilmesi için gerekli bir maruziyet sınırı vardır. Belirli bir dozun üstünde ajan verildiğinde veya hastanın o ajana karşı hassasiyeti varsa daha düşük dozlarda bile hastalık oluşabilir⁶². Prevalansı konusunda yapılan değişik çalışmalarda prevalans %3-30 arasında saptanmıştır⁶³. Dört Amerikan Üniversitesi Çalışmasına göre, gadodiamide

sonrası insidans %0.039 ve gadopentetate için insidans %0.003 olarak raporlanmıştır⁶⁴. Dializ hastası olmak, KBY olmak, ABY olmak ve yenidoğan olmak 'ilk 1 yılda böbrekler tam olarak gelişmediği için' NFS açısından risk faktörleridir⁵⁶.

Bu hastalığın önlenmesi için MRG'de vücutta en az gadolinyum bırakacak maddeyi seçmeli ve verilen maddelerin ismi ve dozu kesinlikle kaydedilmelidir. Verilecek ajanın yüksek stabiliteye ve relaksitif sahip olmasına dikkat edilmelidir⁶².

Spesifik Yan Etkiler

Kan ve Endotele Etki

İdeal bir kontrast maddenin kan ve endotel üzerine etkisinin olmaması arzulanır ancak bir çok kontrast madde bu istenmeyen etkiye sahiptir. Bu etkilerin verilen kontrast maddenin kimyasal yapısı, elektriksel yükü, viskozitesi ve ozmolalitesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir⁶⁵. İyot içerikli kontrast maddeler eritrositlerle karşılaştığında, eritrositlerin normal diskoid şekli değişime uğramaktadır^{66,67}. Su atılımına bağlı olarak iki değişiklik gelişebilir; eritrositlerin büzüşmesiyle desikositler oluşabilir ya da şekil değişiklikleriyle ekinosit veya stomatosit formasyonu görülebilir. Desikosit formasyonu kontrast maddelerin ozmolaritelerine bağlı (dehidratasyon sonucu) gelişmektedir⁶⁶. *Invitro* ekinosit formasyonu kemotoksisiteye (elektriksel yük, pH ya da tuz konsantrasyonu) bağlı gelişmektedir⁶⁸ ve kontrast maddenin ozmolaritesiyle ilgisi yoktur. Desikosit, ekinosit ve stomatositlerin kombinasyonları eritrositlerin normal eritrositlere göre esnekliklerinin daha az olmasına neden olmaktadır⁶⁹. Küçük kapillerlerde düzgün kan akımının sağlanabilmesi için eritrositlerin esnekliği gereklidir. Bu esnekliğin kaybında özellikle arterial enjeksiyonlar sonrasında kan akımı azalmaktadır. Ancak bu etkililerin klinik önemi henüz net olarak bilinmemektedir⁷⁰.

Kontrast maddeler lökositlerin fagositoz kabiliyetlerini azaltırlar⁷¹. Bu etki sadece iyonik ve yüksek osmolar kontrast maddelerde görülmüştür. Bu durum solüsyon içerisindeki kalsiyum şelasyon ajanlarından da kaynaklanabilmektedir. Kontrast maddelerin *invitro* olarak lökosit kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir. *In vivo* çalışmalar bu bulgunun önemli olduğunu göstermektedir. Tüm kontrast maddeler lökositlerin adherens özellikliğini azaltmaktadırlar⁷².

Kontrast maddeler ve lökositler arasındaki etkileşimin klinik önemini açıklayan klinik veri mevcut değildir⁶⁵.

Kontrast maddeler platelet adezyon ve agregasyonunu inhibe ederler⁷³. Trombin tarafından oluşturulan platelet aktivasyonu düşük ozmolar iyonik kontrast maddeler tarafından inhibe edilmektedir. İyonik olmayan monomerik ve dimerik kontrast maddeler inhibisyon yapmamaktadırlar⁷⁴. Endotel hücreler koagülasyon, fibrinoliz ve trombositik fonksiyonlar gibi vasküler hemostazın sağlanmasındaki birçok aşamada yer alırlar. Ayrıca birincil olarak prostasiklin, nitrik oksit, endotelin ve adenozin gibi güçlü vazodilatörler sayesinde vasküler tonusun sağlanmasında da görev alırlar. Ek olarak inflamatuvar ve immün olaylar geliştiğinde permeabiliteyi ve lökosit hareketlerini de kontrol ederler⁷⁵. Kontrast maddelerin İV uygulama sonrası gelişen endotelial etkileri hemodinamik bozukluklar, tromboz ve pulmoner ödeme neden olmaktadır. Özellikle böbreklerde endotelin sentezi artarken nitrik oksit sentezi azalır^{76,77}. Kontrast maddelerin endotelin salınımını nasıl artırdığı ve nitrik oksit oluşumunu nasıl azalttığı tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca iyonik kontrast maddeler vasküler endotelial permeabiliteyi artırarak pulmoner ödeme neden olabilirler⁷⁸. Solunum yetmezliği bulguları ve semptomları olmaksızın görülen subklinik pulmoner ödemin İV kontrast madde kullanımı sonrası sık görüldüğü düşünülmektedir. Ancak gerçek insidansının saptanması zordur⁷⁹.

Kontrast maddelerin (özellikle yüksek ozmolariteli iyonik ajanların) endotel hücreleri üzerine sitostatik ve sitotoksik etkileri vardır ve bu da tromboza neden olabilir⁸⁰. Ek olarak kontrast maddeler endotelial hücrelerde apoptozu indükleyebilirler. Endotel hücrelerinde apoptozun artması koagülasyon ve trombotik özellikleri, permeabilite ve damar duvarı tonusunu, damar büyümesini ve anjiyogenezi etkileyebilmektedir⁸¹. Yüksek osmolar iyonik kontrast maddelerin endotelial etkilerindeki en önemli klinik durum uygulama sonrası artmış tromboz riskidir⁶⁵.

Kontrast maddelerin kan üzerine diğer etkileri ise koagülasyonu⁸² ve fibrinolizi⁸³ inhibe etmesidir. Bunun neticesinde kan koagülasyon testlerinde bozukluk saptanır.

MRG kontrast maddelerin kan ve endotel üzerine spesifik yan etkileri belirtilmemiş olup, vaka şeklinde derin ven trombozu yaptığına dair yayın mevcuttur⁶⁵.

Tiroid Bezine Etki

Kontrast madde solüsyonları serbest iyot içerdiğinden tiroid üzerine etkili olabilmektedir. Kontrast maddelerdeki serbest iyot miktarı üretim sonrası en az seviyede iken üretildikten 3-5 yıl sonra belirgin olarak artmaktadır⁸⁴. Benzer şekilde iyotun vücutta kalış süresi ile serbestleşen iyot miktarı değişmektedir. Özellikle safra yolu görüntülemesinde kullanıldığında vücutta uzun süre kalmasından dolayı tiroide olan etkisi daha fazla olmaktadır⁸⁵. İyotlu kontrast maddelerin tiroid üzerine olan etkisi tirotoksikozdur. Bunun ana mekanizması iyot fazlalığı ile tiroid dokusunun otonomi kazanmasıdır⁸⁴. Prevalansı iyot eksikliği olan bölgelerde %0.25-0.34⁸⁶ iyot eksikliği olmayan yerlerde %0.28 olarak bulunmuştur⁸⁷. Kontrast'a bağlı tirotoksikoz için önemli risk faktörleri; ileri yaş⁸⁸, iyot eksikliği ve tiroid otonomisinin olma olasılığı yüksek olan multinodüler guatrı olan hastalardır⁸⁵.

Akciğer Etkileri

Akciğerler suda çözünen radyografik kontrast maddeler için önemli bir hedeftir. Pulmoner dolaşım intravasküler uygulama sonrasında kontrast maddenin ulaştığı ilk önemli vasküler yataktır. Arteriyel uygulamalar sonrasında da venöz dönüş sonucunda pulmoner dolaşım etkilenmektedir. İV kontrast madde uygulanmasının ardından bronkospazm, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve pulmoner ödemin dahil olduğu bir çok pulmoner yan etki ortaya çıkabilir⁸⁹.

Bronkospazm radyografik kontrast madde uygulanması sonrasında orta seviyedeki reaksiyonların %23'ünde ve ciddi reaksiyonların %5'inde görülen önemli bir olaydır⁹⁰. Semptomatik bronkospazm hastaların %0.01'inde görülen nadir bir durum olmasına karşın⁹⁰, zorlu ekspiratuar volüm'de (FEV1:forced ekspiratuar volum) azalmayla prezente olan subklinik bronkospazm sık olarak görülmektedir. Düşük osmolar iyonik olmayan kontrast maddelerde bu durum daha az görülür⁹¹.

Kontrast maddelerin etkisiyle oluşan havayolu direncindeki değişimin patofizyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Multifaktöriyel olabileceği düşünülmektedir. Altta yatan mekanizmada bronkospastik mediatörler (histamin, endotelin, 5-hidroksitriptamine, prostaglandinler, tromboksan ve bradikinin gibi), kolinesteraz inhibisyonu, vagal refleks veya bronşlara direkt etki

yer alabilir⁹². Ancak bu mekanizmaların kesin rol aldığını kanıtlayan bir çalışma mevcut değildir.

İV kontrast madde uygulanması sonrasında pulmoner arter basıncında artış olduğu bildirilmiştir. Pulmoner arter basıncındaki bu ani artışın, özellikle pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi artırdığı düşünülmektedir⁹³. En yüksek pulmoner arter basıncı iyonik dimer ioxaglat kullanımı sonrası, en düşük artış ise iyonik olmayan monomer iopramide kullanımı sonrasında izlenmiştir⁹⁴. Kontrast maddelere bağlı olarak gelişen pulmoner vasküler dirençteki bu artış; pulmoner arterlerdeki aktif vazokonstrüsyon, pulmoner ödem ve muhtemelen artmış kan viskozitesinin kombinasyonuna bağlıdır. Artmış viskozitenin hücresel etkilerine (iyonik olmayan maddelerle artan eritrosit agregasyonu ve yüksek osmolar solüsyonlarla oluşan rijidite) bağlı olarak gelişebilmektedir⁹⁵. Kontrast maddeler ayrıca lökositlerin endotele adhezyonlarını artırabilir, kapiller tıkanmaya ve küçük damarlarda eritrositlerin stazına yol açarak vasküler direnç artışına neden olabilirler⁹⁴.

Kontrast maddelere bağlı pulmoner ödem sıklıkla endotelyal hasara sekonder olarak gelişir. Pulmoner ödem sonucu akciğerlerdeki sıvı mikrosirkülasyonunda permeabilite artışına ve akümülyasyonuna neden olmaktadır⁹⁰. Kontrast maddelere bağlı gelişen pulmoner ödem pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter basıncındaki artıştan da sorumludur. Deneysel çalışmalar pulmoner vasküler direnci en çok arttıran ajan olan ioxaglatın diatrizoat ve iyonik olmayan kontrast maddelere oranla vasküler endotel üzerine çok daha fazla sitotoksik etkisi olduğunu göstermiştir⁹⁴. İV kontrast madde infüzyonu sonrasında fatal reaksiyon gelişen hastaların %10-20'sinde pulmoner ödem bildirilmiştir⁹⁶.

Böbrek Etkileri

Kontrast Madde Nefropatisi

KMN kontrast madde kullanımı sonrası başka bir neden olmaksızın böbrek fonksiyonunda genellikle geri dönüşümlü olarak meydana gelen azalma olarak tanımlanır⁹⁷. Tanı için genellikle kreatinin değerinin %25 veya 0,5 mg/dl artışı baz alınır⁹⁸. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma genellikle 12-24 saatte başlar, 3. günde pik yapar ve 5-7 gün içinde normale gelir. Bazı vakalarda 15-30 güne kadar sürebilir. Bazen kreatinin değeri 4-5 mg/dl'yi geçer ve dializ

ihtiyacı doğabilir⁹⁹. KMN insidansı hastada mevcut olan risk faktörleri, kullanılan kontrast maddenin çeşidi ve özelliğine bağlı olarak değişmekle birlikte % 1-50 arasında bulan çeşitli yayınlar mevcuttur^{7,100,101}. Risk faktörü olmayan popülasyon için insidansı % 0-3 olarak kabul edilmektedir. Hastaların risk faktörleri arttıkça görülme ihtimali artmaktadır. Hastanede yatan hastalarda görülen böbrek yetmezliğinin 3. en sık sebebidir. Tüm akut böbrek yetmezlikli olguların %13'ünü oluşturur¹⁰². Hastanede yatış süresinin ve hastaların mortalitesinin artmasında rol oynamaktadır¹⁰³.

KMN için en önemli risk faktörleri daha önceden mevcut olan böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin 1,5 mg/dl'den fazla veya GFH'nin 60 ml/dk altında olması) ve DM nefropatisidir⁹⁸. Orta derece böbrek yetmezliği olan (kreatinin: 1,5-4 mg/dl) hastalarda KMN % 4-11 oranında görülür¹⁰⁴. İleri evre böbrek yetmezliği (kreatinin 4-5 mg/dl üzerinde) olan hastalarda bu oran %9-38 arasındadır¹⁰⁵. Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha düşüktür, bu nedenle KMN gelişme riski daha yüksektir¹⁰⁶. Ancak DM böbrek fonksiyonları normal olan hastalar için risk faktörü değildir¹⁰⁷. Böbrek fonksiyonları korunmuş, proteinüri veya mikroalbuminüri olmayan diyabetik hastalarda KMN riski daha düşüktür. Bununla beraber böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda sinerjistik etki nedeni ile KMN için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar. Serum kreatinin değeri > 2,5 mg/dl olan diyabetiklerde KMN riski %50'den fazladır^{108,109}. Diyabetik olmayan normal renal fonksiyonlu hastalarda KMN insidansı %2, tip 1 DM ve renal yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, tip 1 DM olup renal yetersizliği olmayanlarda ise %7 oranında KMN gelişmektedir^{109,110}. DM aynı zamanda böbrek fonksiyon bozukluğunun kalıcı olması açısından da en önemli risk faktörüdür¹⁰.

Bir diğer önemli konuda kontrast sonrası KMN geliştiği için metformin kullanan hastalarda laktik asidoz insidansının artmasıdır¹¹¹. GFH 40 ml/dk altında olanlarda metformin kullanımı kontrendike iken, GFH 40-60 ml/dk altında olanlarda kontrast kullanımından 48 saat önce metformin kesilmeli ve kontrast sonrası GFH artmamışsa 48 saat sonra başlanmalıdır. GFH 60 ml/dk üstündeyse herhangi bir önleme ihtiyaç yoktur. Gadolinyum alacak hastalarda metformin açısından herhangi bir önleme ihtiyaç yoktur¹¹¹. Diyabetik bir hastada ister böbrek fonksiyon bozukluğu olsun ister olmasın kontrast madde verilirken KMN açısından dikkat edilmeli ve olabildiğince nefrotoksiteye yol açmayan

ajanlar kullanılmalı, eğer riski yüksek madde verilmek zorundaysa optimum hidrasyon eşliğinde olabildiğince doz az olmalıdır¹¹².

KMN açısından diğer önemli risk faktöründe konjestif kalp yetmezliğidir. Böbreğin kanlanması azalır ve bunun sonucunda KMN riski artar⁹⁸. Diğer önemli risk faktörü ise kontrast maddenin çeşidi ve kullanılan miktarıdır. İyonik ve yüksek ozmolariteye sahip kontrast maddelerin KMN oluşturma ihtimalleri daha yüksektir¹¹³. Dehidratasyonda da böbrek kan akımı azalacağından KMN riski artmıştır¹¹⁴. İnsanlarda yaş ilerledikçe GFH azalmaktadır, GFH azalması nedeniyle KMN açısından yaşta bir risk faktörüdür¹¹⁵. Bunlar dışında başka nefrotoksik ajan kullanma, miyokard enfaktüsü, hipertansiyon, tek böbrek, hiperürisemi ve multipl miyelom gibi risk faktörleride mevcuttur⁷.

KMN Patogenezi

KMN patogenezi tam olarak tanımlanmamıştır ancak üzerinde durulan çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Bunlar renal kan akımı üzerinde olan hemodinamik değişiklikler ve renal tübüler hasardır⁹.

Kontrast madde uygulandıktan 20 dakika sonra kan akımında geçici bir artışı takiben saatler süren kan akımında azalma olur. Meydana gelen bu kan akım değişikliğinin nedeni çeşitli sitokinlerin etkisi ile renal arterlerde olan vazokonstriksiyondur. Kan akımındaki bu azalmadan en çok etkilenen yer böbreğin medullasıdır çünkü zaten kan akımının en az olduğu kısımdır ve kan akımının azalmasıyla iskemiye gider⁹⁸.

Çok sayıda deneysel gözlem endotelinin, kuvvetli bir vazokonstriktör olduğunu ve kontrast aracılı vazokonstriksiyonda kritik rolü olabileceğine işaret etmektedir¹¹⁶. Öte yandan adenosin efferent arteriyol ve medullar kapiller düzeyindeki A reseptörlerinin uyarılması ile vazodilatasyona sebep olur. Ayrıca afferent arteriyollerde A1 reseptörlerinin uyarılması ile vazokonstriksiyona yol açar. Fakat renal vazokonstriksiyon baskındır. Böylece renal kan akımında azalma meydana gelir. Adenosinin rolü bu molekülün serbest oksijen radikallerini artırma yetisine de bağlanmaktadır¹¹⁷. Renal kan akımında etkili olan diğer faktörler; kullanılan kontrast maddenin ozmolaritesinin yüksek olması, kontrast maddenin eritrositler üzerine olan etkisi, hastanın dehidrate olması ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlardır⁹.

Tübüler hasar iki mekanizma ile olur; kontrast maddenin direkt toksik etkisi ve serbest radikallerin etkisi ile olan hasardır. Kontrast maddeler hem

korteksde hem de medullada oksijen basıncını azaltırlar¹¹⁸. Bu etki hiperosmolar ajanların osmatik diürezine yanıt olarak aktif transport yükünün artmasına bağlı da olabilir. Bazı çalışmalar yüksek osmolar kontrast maddelerin doğrudan hücrel toksik etkilere neden olduğunu göstermektedir. Hiperosmolaritenin neden olduğu bu nonspesifik etki iki mekanizma ile açıklanır. birincisi tübüloglomeruler feedback mekanizmasının aktive olması ile ortaya çıkan osmolar diüzeze bağlıdır. İkincisi ise tübüler hidrostatik basınç artışına ikincil intrarenal mikrosirkülasyonda baskılanma ve GFH'de azalmaya bağlıdır. Hipoksiye bağlı doğrudan sitotoksik etkiler ozmolaritedeki artış ile korelasyon gösterir⁹⁸.

Birçok çalışmada KMN patogenezinde OS'nin önemli rol aldığı gösterilmiştir. Reaktif oksijen türleri postiskemik oksidatif stres sonucunda ortaya çıkarlar ve direkt olarak endotel hücreleri üzerine etkileri ile (apoptotik hücre ölümü sonucu) akut böbrek yetmezliğine yol açabilirler¹¹⁹. Kontrast madde verildikten sonra artan serbet radikaller lipid peroksidasyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) ve protein hasarı ile nefropatiye neden olurlar¹²⁰. Yapılan çalışmalarda kontrast madde verildikten sonra lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın arttığı, bunun tersine antioksidan etkiye sahip olan katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimlerin azaldığı gösterilmiştir^{121,122}. Ancak paradoksal olarak oksidasyon ürünlerinin tübüler nekrozun düzelme safhasındada rol aldığı düşünülmektedir¹²⁰.

Gadolinium ve Kontrast Madde Nefropatisi

Gadolinium'un GFH düşüklüğü ile takip edilen hastalarda iyotlu kontrast maddelerin yerine kullanılabilecek nefrotoksik olmayan bir ajan olduğu düşünülmüyordu¹²³. İyotlu kontrast maddelerle gadolinium'un karşılaştırıldığı bir çok çalışmada gadolinium'un böbrek fonksiyonlarını bozmadığı gösterilmiştir. Ancak burda göz ardı edilen kantrast maddelerin molar dozları ve konsantrasyonlarıdır. Yapılan çalışmalarda konsantrasyon ve atom sayıları eşitlenmiş olsaydı sonuçlar çok farklı olabilirdi. BT çekilmesi için verilen iyotlu kontrast ile MRG çekilmek için verilen gadolinium'lu kontrast madde karşılaştırıldığında, iyot atom sayısı gadolinium atom sayısının 51 katı ve kullanılan molekül sayısında 17 katı olarak bulunmuştur. İyot ve gadolinium'un X-ışını absorpsiyonu karşılaştırıldığında aynı görüntü kalitesini elde edebilmek için gadolinium preparatının 5 kat fazla verilmesi gerekmektedir. Bu nedenle

gadolinium'un iyotlu kontrast yerine girişimsel radyoloji ve BT'de kullanılması için normalden çok daha yüksek dozda verilmelidir¹²⁴.

Gadolinium'un nefropati açısından güvenli olarak kabul edilen dozu 0,3-0,4 mmol/kg'dır. Ancak bu dozlar aşıldığında yapılan birçok gözlemsel çalışmada KMN nedeni olabildiği gösterilmiştir¹²⁴.

Tavşanlarda yapılan bir deneyde iyot atomlarının molar konsatrasyonu ve dozu gadolinium'dan 24 kat fazla verilmesine rağmen nefrotoksitesi eşit saptanmıştır¹²⁵. Ratlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada benzer bulgular saptanmıştır¹²⁶. Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda eşit miktarda iyot ve gadolinium alan hastalarda gadolinium'un daha nefrotoksik olabileceği düşünülebilir.

Ailawadi ve arkadaşlarının çalışmasında; Renovasküler hastalık şüphesi olan 21 hastaya gadodiamide 40-264 ml dozunda verilmiş, hastaların takiplerinde renal fonksiyonları değişmemiş¹²⁷. Serum kreatinin 2 mg/dl üzerinde olan 151 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada; MRG'de gadolinium verilmesi sonrası kontrol grubuna göre renal fonksiyonlarda bozulma saptanmamış¹²⁸. Ergün ve arkadaşları 473 hastayı kapsayan retrospektif çalışmada stage 3 ve 4 renal yetmezliği olan 91 hastanın gadolinium sonrası 11'inde ABY gelişmiş (%12.1) ve ABY gelişen hastaların ortalama GFH değerleri ABY gelişmeyen hastalardan düşük bulunmuştur¹²⁹. Sam ve arkadaşlarının çalışmasında ise; 260 hastaya yüksek doz gadolinium verilerek 1999-2001 yılları arasında yapılan retrospektif çalışmada 195 KBY olan vakanın 7 tanesinde ABY gelişmiş. Normal kreatinin değeri olan 65 hastada ABY gelişmemiştir¹³⁰.

Gadoliniumun farmakokinetiği iyonize kontrast maddelere benzemek üzere glomeruler filtrasyon yoluyla böbreklerden atılır. Gadoliniuma bağlı nefrotoksitenin mekanizması bugün tam olarak bilinmemekle birlikte gadoliniumun hipertonic olmasına (plazmadan 2-7 kat ozmolaritesinin fazla olmasına) bağlanmaktadır. Hiperozmolaritenin uzamış vazokonstriksiyon ve direk toksite ile hasar oluşturduğu düşünülmektedir¹³¹.

Gebelik ve laktasyon

Fetusu iyonize radyasyona maruz bırakmamak için iyot içeren kontrast madde kullanılan radyolojik incelemeler gebelik süresince sık olarak kullanılmamalıdır¹³². Ancak anne sağlığı söz konusu ise riskler göz önünde

bulundurularak çekilebilir ya da radyasyondan korunmak için MRG çekilebilir. Ancak bu durumda gadolinyumun verebileceği zararlar (örneğin nefrojenik sistemik fibrozis) göz önünde bulundurulmalıdır¹³³.

İyotlu kontrast maddelerin invitro yada hayvanlarda invivo olarak yapılan çalışmalarda teratojenik ve mutajenik etkisi bulunmamıştır¹³⁴. İyot içeren ajanların kullanıldığı radyolojik incelemeleri takiben lenfositlerde kromozomal hasarı gösteren anormal mikronükleuslar saptanmıştır. Bu etki sadece uygulama sırasında kanda dolaşan hücreler üzerinde olmaktadır ve genetik değil sitotoksik etki nedeniyledir¹³⁵. Hayvanlarda gadolinyum ile yapılan çalışmalarda teratojenik ve mutajenik etki saptanmamıştır¹³⁶.

Birçok ilaç koryonik epitelden difüzyon ile fetüse geçmektedir. Suda çözünebilir ve moleküler ağırlıkları 500-859 Dalton olan mevcut iyot içeren iyonik olmayan monomerler ve gadolinyum kontrast maddelerin plasentayı yağda çözünen yada daha küçük suda çözünen moleküllerden daha zor geçmesi beklenmektedir¹³⁷. Ancak hayvanlarda yapılan çalışmalarda iyotlu kontrast maddelerin verildikten sonra plasentaya geçtiği gösterilmiştir¹³⁸. 16-37 haftalık gebeliği olan 11 kadına 0,1 µmol(mikromol)/kg GD verilmesinden sonra görüntüleme için yeterli miktarda gadolinyumun plasentaya geçtiği görülmüştür. Gebelikte iyot içerikli kontrast maddelerin kullanımına bağlı olarak bildirilen başka bir yan etki yoktur¹³³.

Plasentaya geçen iyot içerikli kontrast maddelerin en önemli tahrip edici etkisi fetal tiroid depresyonudur. Santral sinir sisteminin normal gelişimi için fetal tiroid gelişimi şarttır¹³⁹. İyot alımının fetal tiroidi baskılama potansiyeli olduğundan iyot içeren ilaçlar genellikle gebelikte kontrendikedir¹³⁷. Yapılan bir çalışmada annelerine BT için gebeliğin 8-37. haftalarda iyonik olmayan iyot içerikli kontrast madde verilen 23 bebeğin neonatal TSH (tiroid stümülan hormon) ölçümleri normal olarak bildirilmiştir¹⁴⁰. Kontrast maddeye maruz kalmış fetüsün neonatal 1. haftada tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir. İyotlu kontrast maddelerin fetüse başka bilinen yan etkisi yoktur¹³³.

Hayvan deneyleri gebe dişilere İV olarak verilen gadolinyum kontrast maddelerin sadece çok küçük bir kısmının fetusa geçtiğini ve güvenli olduğunu savunmuştur¹³⁸. Toplam 57 vakanın incelendiği bir çalışmada 0,1-0,2 µmol/kg GD verilen gebelerin hiçbirinde fetusta yan etki görülmemiştir¹⁴¹. Buna rağmen son verilere göre gadolinyum kontrast maddelerden serbest gadolinyum

iyonlarının salınması sonucu kemik ve diğer dokularda birikebilmektedir. Ayrıca immatür renal fonksiyona sahip neonatallarda yavaş atılım nedeniyle oluşabilecek potansiyel zararlı etkilerde göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak gebelerde gadolinyum kontrast maddelerin kullanımının sınırlandırılması önerilmektedir^{56,142}.

Yağda çözünen, plazma ve süt proteinlerine kolaylıkla bağlanan ilaçların süte geçmesi daha kolaydır. İyot içerikli ve gadolinyum kontrast maddelerin her ikisi de suda çözündüğünden ve protein bağlama kapasiteleri düşük olduğundan bunların süte geçişlerinin zor olduğu düşünülmektedir¹³³. Ancak hem iyot içeren kontrast maddeler hemde gadolinyum içeren kontrast maddeler çok az miktarda süte geçebilmektedir¹⁴³. Geçen doz yan etki yapacak dozun çok altında olmasına rağmen kontrast sonrası emzirme için 24 saat beklenmesi önerilmektedir¹³³.

Feokromasitoma

Biyokimyasal olarak saptanan feokromasitomanın anatomik lokalizasyonu için genellikle BT veya MRG kullanılmaktadır. Kullanılan kontrast maddelerin tümörlerden katekolamin deşarjına neden olarak kan basıncını yükselttiği düşünülmektedir¹⁴⁴. Bir ya da daha fazla feokromasitoma veya paraganglioması olan 25 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada, kontrast madde verilmesi sonrasında hastalara blokaj tedavisi verilmemesine rağmen hiçbir yan etki saptanmamış¹⁴⁵. Buna rağmen biyokimyasal olarak feokromasitoması olduğu kanıtlanan hastaların iyotlu kontrast madde kullanılacaksa görüntüleme öncesinde en az 1 hafta süreyle α ve β -adrenarjik blokaj sağlanması (Oral fenoksibenzamin ve propranolol ile) ve görüntülemeden 24 saat öncesinde IV fenoksibenzamin kullanılması önerilmektedir¹⁴⁶. Gadolinyum, iyotlu kontrast maddelere göre çok az miktarda kullanılmasına rağmen kan basıncı artışına yol açabilmektedir. Bu nedenle gadolinyum kontrast madde verilmesinden önce α ve β blokaj önerilmektedir ancak IV fenoksibenzamin ile blokaj önerilmemektedir¹⁴⁷.

İlaç Etkileşimleri

İyot içerikli kontrast maddelerin nadir ancak önemli bir farmakodinamik etkisi, özellikle önceden düşük renal fonksiyona sahip hastalarda renal fonksiyonu azaltmasıdır. Bu durum böbreklerden atılan ilaçların retansiyonuna neden olur (metformin, lityum gibi)¹⁴⁸. Bazı ilaçların nefrotoksik etkiside

arttırırlar (Steroid yapıda olmayan antienflamatuvarlar (NSAİ), aminoglikozidler, siklosporin ve sisplatin gibi). Bazı ilaçlar kontrast maddeye bağlı akut ve geç reaksiyonların artmasına neden olurlar (IL 2, hidralazin gibi) ⁵. Özellikle santral sinir sistemi için kullanılan bir çok ilaç serebral anjiyografi sonrasında teröpatik dozları önemli değişikliğe uğradığı için 48 saat önce kesilmeli ve işlem sonrası 24 saatte verilmemelidir. Ayrıca yapılan çalışmalar sonucu kontrast maddelerin diğer ilaçlarla etkileşimi nedeniyle takibinin iyi yapılması, başka ilaçlarla kombine kullanılmaması ve verilen kontrast maddenin kayıtlarının iyi tutulması önerilmektedir¹⁴⁹.

Oksidatif Stres (OS)

OS; herhangi bir nedenle oksidan (serbest radikal) üretiminde artış ve antioksidan mekanizmalarında yetersizlik nedeniyle aradaki dengenin bozulması sonucunda oluşan doku hasarı olarak tanımlanır¹⁵⁰. Serbest radikaller normal fizyolojik fonksiyonlar sırasında oluşur ve antioksidan sistem tarafından yok edilirler¹⁵¹. Günümüzde OS'nin pek çok hastalığın (DM, kanser, yaşlanma, kontrast nefropati...) patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir¹⁵².

Serbest Radikaller

Atomlar nötron ve protondan oluşan bir çekirdekle, bu çekirdeğin çevresinde dönen elektronlardan oluşurlar. Atom çekirdeğinin çevresinde elektronların bulunduğu boşluğa orbital denir. Her bir orbitalde hareketleri birbirine zıt iki elektron bulunur. Bu elektronlara eşleşmiş veya ortaklanmış elektronlar denir. Atom veya moleküller yörüngelerindeki elektronlar eşleşmiş ve ters pozisyonda yer aldıklarında kararlı bir yapı gösterirler. Bu kararlı yapı eşleşmemiş elektron bulundurduklarında bozulur¹⁵³. Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanırlar¹⁵⁴. Bu yapılarından dolayı kararsız bir yapı özelliği gösteren serbest radikaller diğer organik ve inorganik moleküllerle reaksiyona girebilme; çiftleşmemiş elektronunu radikal olmayan bir bileşiğe devredip, normalde zararlı etkisi olmayan bir bileşiği zararlı hale dönüştürebilme yeteneğine sahiptirler¹⁵⁵.

Temel olarak ortaya çıkan serbest radikal süperoksit (O_2^-) radikalidir, oksijende bulunan elektrodun karşı orbital'e geçmesi ya da yön değiştirmesi neticesinde oluşur. Süperoksit birikimi neticesinde diğer serbest radikaller oluşur. Süperoksitin temel kaynağı ise mitekondriyal elektron transport zinciridir

(METS)¹⁵⁶. Diğer endojen oluşan serbest radikaller ise hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil (OH⁻) radikalleri¹⁵⁷ ile nitrojen türevleri (NO, NO₂, NO⁻) olan serbest radikallerdir¹⁵⁸. En reaktif olan serbest radikal hidroksil'dir, hidroksil'e karşı antioksidan bir mekanizma yoktur, etkisi sonucu mutasyonlar ya da hücre ölümü olur¹⁵⁹.

Serbest radikaller organizmada normal metabolik reaksiyonlar sırasında veya çevresel faktörlerin organizma üzerine etkisi ile oluşabilirler¹⁶⁰. Organizma üzerinde oluşturdukları etkilerle serbest radikal oluşumuna neden olan ekzojen faktörler arasında parakuat, alloksan, karbon tetraklorür, parasetamol, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı ve solventler, bleomisin, doksorubisin, adriamisin, alkol ve uyuşturucular yer alır¹⁶¹.

Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

OS tüm hücrelerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşturarak hasara neden olabilirken belli başlı hedefleri ise doymamış yağ asitleri, karbonhidratlar, protein ve nükleik asitlerdir¹⁵².

Oksijen radikalleri farklı yollardan DNA hasarına yol açabilirler. Baz ve şeker radikallerin reaksiyonu sonrasında değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları meydana gelebilir. Oksidatif DNA hasarı denilen bu tip hasarlar sonrasında yaşlanma, mutasyonlar ve kanserler ortaya çıkabilir¹⁶².

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerinedir. Süperoksit ve hidroksil radikali hücresel lipid peroksidasyonunu başlatır ve sonuç olarak membran permeabilitesini arttırarak hücre hasarına neden olur (non enzimatik lipid peroksidasyonu). Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. MDA lipid peroksidasyonun derecesiyle iyi korelasyon gösterdiği için iyi bir gösterge olabilir¹⁶³. MDA DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı da mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olarak kabul edilir¹⁶².

Oksidanlara maruz kalan monosakkaritlerden hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler ve bu etki ile kanser ve yaşlanmaya neden olabilirler¹⁶⁴.

Proteinler radikallerin etkilerine lipitlere oranla daha az duyarlıdır. Radikaller membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. Serbest radikallerin etkisiyle immünglobülin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler¹⁶⁵.

Antioksidanlar

Oksijen radikallerinin etkisiyle ortaya çıkabilecek oksidatif hasarları önlemek amacıyla canlı sistem tarafından gerçekleştirilen pek çok korunma mekanizması vardır. Antioksidanlar oksijen radikallerinin oluşmasının önlenmesi, mevcut radikallerin etkisizleştirilmesi ve yapmış oldukları zararın onarılmasında görev alırlar. Antioksidanlar intraselüler, membransal ve ekstraselüler olarak 3'e ayrılır¹⁶⁵.

İntraselüler Antioksidanlar

Reaktif oksijen metabolitleri intraselüler olarak süperoksit dismutaz (SOD), CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), sitokrom oksidaz ve Glutatyon redüktaz (GSSGR) gibi enzimatik ve redükte glutatyon (GSH) gibi nonenzimatik selüler antioksidanlarca indirgenirler¹⁶³.

Membran Antioksidanları

Membranlar intraselüler ortamdan farklı olarak lipitlerde çözünen ve enzimlerle yok edilmeyen radikaller üretir. Başta α - tokoferol (Vitamin E) olmak üzere, β -karoten, ubiquinal bileşikleri ve koenzim Q temel membran antioksidanlarıdır. Ubiquinal, düşük dansiteli lipoproteinlerde (LDL) mikrodüzeyde bulunur ve onların oksidasyonunu önler. β -karoten oldukça aktif radikal toplayıcısıdır ve aktivitesi ortamdaki oksijen konsantrasyonuna bağlıdır¹⁶³. α - tokoferol membran lipid tabakaları arasında oldukça etkili bir antioksidandır¹⁶⁶.

Ekstraselüler Antioksidanlar

Vücut sıvıları ve organik ürünler antioksidan enzimlerin hiçbirini içermezler. Transferin, haptoglobulin, Laktoferrin, albumin, seruloplazmin, bilirübin, ürik asit ve glukoz bilinen temel ekstraselüler antioksidanlardır¹⁶⁷.

Total Antioksidan Kapasite (TAK)- Total Oksidan Kapasite (TOK)

Vücutta çok sayıda oksidan ve antioksidan etkiye sahip madde mevcuttur. Mevcut olan bu maddelerin etkisinin teker teker ölçülmesi hem iş

gücü bakımından olumsuzdur hem de maliyeti çok yüksek olacaktır. Ayrıca bu maddelerin birbirleriyle etkileşimi sonucu etkinliklerinde artış veya azalmalar görülebildiğinden bu daha da karmaşık bir hal almaktadır. Bu nedenle 2004-2005 yılında Erel tarafından geliştirilen tam otomatik ve spektrofotometrik yöntemle TAK ve TOK ölçümü mümkün olmuştur. Çok sayıda deneysel ve klinik çalışmada, Erel yöntemi ile TAK-TOK ölçümünün, antioksidan ve oksidan kapasitesi net olarak yansıtan, kolay, ucuz ve güvenilir bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır^{168,169}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 26.05.2009 tarih ve 2009/87 numaralı etik kurul onayı ile başlanmıştır.

Hasta seçimi

Araştırmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan ve ayaktan hastalar alındı. Radyoloji Anabilimdalında MRG ile tetkik edilecek 80 erişkin hasta (18-65 yaş) çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri gözetilerek alındı. Hastalar akut böbrek hasarı riskini bünyelerinde barındırma durumlarına göre düşük riskli ve yüksek riskli olarak 2 gruba ayrıldı.

Yüksek riskli gruba dahil olma kriterleri; diyabetik olma, KBY olma, yaygın aterosklerotik arter hastalığı bulunma, nefrotoksik ajan kullanımı olması, hemodinamisinin kararsız olması olarak değerlendirildi.

Düşük risk grubunda yukarıda sayılan risklerden hiçbirinin bulunmaması gözetildi.

Dışlama Kriterleri

Daha önceden bilinen malign hastalık öyküsü olan, akut ya da kronik bir sebepten dolayı aktif inflamatuvar süreçte olan, kronik hiperürisemi veya gut hastalığı olanlar, antioksidan özellikli vitamin ya da ilaç almakta olanlar, çalışma boyunca OS yaratacak ek sorun gelişen hastalar ve 65 yaş üstü kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Planı

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların MRG tetkiki öncesi böbrek fonksiyon testleri konvansiyonel yöntemlerle (serum kreatinin, GFH, spot idrar testi ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı) değerlendirildi.

Sonrasında hastalara endikasyonları nedeniyle MRG tetkikleri yapıldı. Tüm hastalar aynı MRG cihazı ve aynı MRG kontrastı (gadopentetate dimeglumin) aynı dozda (0,2 mmol/kg) verilerek tetkik edildi.

MRG tetkiki sonrasında 6, 24 ve 72. saatlerde hastaların antropometrik verileri, konvansiyonel böbrek fonksiyon değerlendirmesi ve OS belirleyicileri çalışıldı (bkz. Tablo. 2).

İşlem öncesi ve sonrası hastaların böbrek fonksiyonel kapasitesinde değişiklik olup olmadığı ve OS belirteçlerinde değişiklik olup olmadığı değerlendirildi.

Antropometrik veriler

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, özgeçmişlerinde var olan ya da yeni saptanan tıbbi sorunlar, madde bağımlılığı kaydedildi.

Tablo 2. Hastalara uygulanan işlemler ve tetkikler.

İşlem-Ölçüt	ÖRNEK	0.saat	6.saat	24.saat	72.saat
Kreatinin	Kan	X	X	X	X
MA/K	İdrar	X			X
TAK	Kan	X		X	X
TOK	Kan	X		X	X
MDA	Kan	X		X	X
Ürik asit	Kan	X	X	X	X
CRP	Kan	X	X	X	X
AST-ALT	Kan	X			
AKŞ	Kan	X			
Albumin	Kan	X			
Lipid profili	Kan	X			
Hemogram	Kan	X			
GFH (CG)		X	X	X	X
GFH (MDRD)		X	X	X	X
MRG		X			

AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat amino transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, CG: Cockcroft-Gault, CRP: Sensitif reaktif protein, MA/K: Mikroalbuminüri/ıdrar kreatinin, MDA: Malondialdehid, MDRD: böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması, MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOK: Total Oksidan Kapasite

Kan basıncı ölçümü

Kan basıncı ölçümleri; çalışma başlangıcında ve çalışma süresince (MRG sonrası 6.saat) ve çalışma sonunda (MRG sonrası 72.saatte) yapıldı. Ölçümler standarda uygun (Omron M6 Comfort, Matsusaka, Mie, Japan) cihazı ile yapıldı ve ölçümler kaydedildi. Diyastolik kan basıncı + (Sistolik Kan Basıncı –

Diastolik kan basıncı) / 3 formülü ile ortalama arteriel kan basıncı hesaplanmıştır.

Biyokimyasal çalışmalar

Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylere tam bir öykü ve fizik inceleme yapıldıktan sonra bir gece açlığı takiben (8 saat) açlık kan parametreleri ölçümü için; cam tüplere (TOK, TAK ve MDA için bir tüp, biyokimyasal parametreler için bir tüp ve hemogram için 1 tüp) periferik venöz kan alındı.

Kan sayımı (Sysmex XT 2000i, Kobe, Japan) ile ölçüldü.

Kan biyokimyası (serum kreatinin, albumin, ürik asid, elektrolitler, total kolesterol, LDL, yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserid, karaciğer enzimleri, açlık kan şekeri), HemoglobinA1c, CRP, mikroalbuminüri, (Roche Cobas Integra 800 Chemistry Analyzer, Switzerland) ile ölçüldü.

Eritrosit sedimentasyon hızı (Alifax 1THL, Hungary) ile ölçüldü.

İdrar Analizi

Basit idrar tetkiki (Urisys 2400/UF100, Japan) ile ölçüldü.

Spot idrarda MA/K, idrar örneği spot idrarda bekletilmeden çalışıldı (Roche Cobas Integra 800 Chemistry Analyzer, Switzerland).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)

“Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) formülü:

$$GFH = 170 \times [Scr]^{-0.999} \times [yaş]^{-0.176} \times (kadın hasta ise 0.762) \times (zenci hasta ise 1.180) \times [BUN]^{-0.170} \times [Albumin]^{0.318}.$$

Cockcroft-Gault formülü:

Erkek hastalar için $GFH = (140 - yaş) \times ağırlık / serum\ kreatinin \times 72$, (kadın hastalar için kreatinin klirensi = formüle göre hesaplanan kreatinin klirensi x 0.85) ile ayrı ayrı hesaplandı.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tüm hastalar aynı MRG cihazı (GE Medical Systems, Milwaukee, WIS, U.S.A) ve aynı manyetik ortamda tetkik edildi. Kontrast madde olarak tüm hastalarda Avrupa Birliği tarafından onaylanmış gadolinyum şelatlarından “Magnevist” (Etken madde: gadopentetate dimeglumine) kullanılmıştır.

Tüm hastalara verilen kontrast dozu; 0.2ml/kg olup, ayrıca kontrast nefropatisini engelleyecek herhangi bir profilaktik yöntem kullanılmadı.

Özel Testler

Biyokimya tüplerine alınan venöz kan örneklerinin 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilen serumlar TOK, TAK ve MDA çalışılmak üzere porsiyonlanarak -20 °C'de saklandı.

MDA ölçümü

Serum MDA düzeyleri, MDA kiti (Katalog no: 67000 Chromosystems, GmbH, Germany) kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde (HPLC, Agilent) çalışılmıştır.

Serum Total Antioksidan Kapasitesinin (TAK) Ölçümü

Serum TAK Real Assay Total Antioksidan kiti (katalog no:RL0017) kullanılarak Cobas 501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) otoanalizör cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır.

Serum Total Oksidan Kapasitesinin (TOK) Ölçümü

Serum TOK Real Assay Total Oksidan kiti (katalog no: RL0024) kullanılarak Cobas 501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) otoanalizör cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Tüm veriler SPSS bilgisayar programında oluşturulacak bir datasete kaydedildi ve bu veriler daha sonra analiz için kullanıldı. Veri tablosunda bireylerin adı kullanılmayarak, her bireyin formu üzerindeki numara kullanılarak dolayısıyla hasta adı kullanılmadığından bu verilerin gizliliği sağlandı. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilks testi ile incelenmiş ve test sonucuna göre parametrik ya da non-parametrik yöntemler tercih edilmiştir. Hasta ve kontrol grupların zamana bağlı değişimlerinin karşılaştırılması için Repeated Measurement of ANOVA (Tekrarlanan Ölçümlü Varyans Analizi) testi kullanılmış ve farklılık gösteren ölçümlerin hangisi olduğunun belirlenmesinde Repeated Contrast tekniğinden yararlanılmıştır. Ayrıca hasta grubunda risk faktörlerinin zamana bağlı değişimlerinin karşılaştırılması için yine Repeated Measurement of ANOVA testi ve Repeated Contrast teknikleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ise ki-kare test istatistiğinden yararlanılmıştır. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik veriler ise yüzde ve frekans şeklinde tablo halinde özetlenmiştir. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik analizler SPSS v.11.5 paket programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Temel klinik özellikler

Hastaların tamamı, aynı özellikte ve aynı kontrast maddeden aynı miktarlarda kullanılarak MRG görüntülemeye değerlendirilmiştir. Görüntüleme açısından tek değişken MRG cihazında geçirilen süre idi.

Hastaların tamamında akut böbrek hasarı telkin eden klinik ve laboratuvar bulgu mevcut değildi.

Hastalar düşük riskli ve yüksek riskli olarak 2 gruba ayrılarak değerlendirmeler yapıldı. Gruplardaki hastaların temel demografik özellikleri tablo-3'te gösterilmiştir. Bu özellikler değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet farkı olmadığı gözlenmekteydi. Bilinen böbrek hasarı yüksek riskli grupta daha fazlaydı. Ortalama vücut ağırlığı ve ortalama arter basıncı değerleri de yüksek riskli grupta daha yüksek idi.

Tablo 3. Demografik veriler: Hastaların çalışma başlangıcında elde edilen demografik verileri.

Ölçüt	Düşük riskli olgular (n=40)	Yüksek riskli olgular (n=40)	P
Yaş	44.5	44.5	0.99
Cinsiyet (K/E)	22/18	23/17	0.82
Ortalama vücut ağırlığı (kg)	68,6	73,2	0.03
Sigara kullanan hasta (n)	4	8	0.21
Alkol kullanımı (n)	2	3	0.64
Bilinen böbrek hastalığı olan hasta (n)	0	9	0.001
Ortalama arter basıncı (mmHg)	89,6	103,1	0.001

K: Kadın, E: Erkek

Yüksek riskli olarak gruplanan hastalarda, nitelenen riski oluşturan klinik sorunlar ve görülme oranları Tablo 4'te gösterilmiştir. Bu sorunlardan

nefrotoksik madde kullanımı yalnızca 5 olguda mevcuttu ve başka nefrotoksik veya böbrek hasarı açısından şüpheli madde kullanımı yoktu.

Tablo 4. Yüksek riskli hastalarda riski oluşturan komorbiditeler ve sıklığı.

Komorbidite	Riski taşıyan olgu sayısı ve oranı (n/%)
DM (n/%)	11 / %27.5
KBY (n/%)	9 / %22.5
Nefrotoksik madde kullanımı (n/%)	
NSAİİ	5 / %12,5
Diğer	-
Hipertansiyon (n/%)	38 / %95
Periferik arter hastalığı (n/%)	3 / %7.5
Koroner arter hastalığı (n/%)	8 / %20
Serebral vasküler hastalık (n/%)	4 / %10
KOAH (n/%)	3 / %7.5
Hipotansiyon (n/%)	-

DM: Diyabetes Mellitüs, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, NSAİİ: Non Steroid Antiinflatuar ilaç, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Bu sorunlardan bir ya da daha fazlasını bünyesinde taşıyan hasta sayısı ve oranı Tablo 5'te gösterilmiştir. Çalışma süresince ve sonunda bu gruplar kendi aralarında değerlendirildiler.

Laboratuvar bulguları

Yüksek riskli grupta; serum kreatinin düzeyi daha yüksek, GFH daha düşük ve spot idrarda MAK oranı daha yüksek saptandı. Bu ölçütler bu hastaların renal kapasitelerinin diğer gruba göre anlamlı olarak dezavantajlı durumda olduklarını göstermekteydi. Çalışma başlangıcında her 2 hasta grubundan elde edilen laboratuvar parametreleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. Yüksek riskli olgularda bir veya birden fazla risk faktörünü bünyesinde bulunduran hasta sayısı ve oranı.

Komorbidite sayısı	Görülen olgu sayısı ve oranı (n/%)
1	13/%32.5
2	12/%30
3 ve üzeri (n/%)	15/%37.5

Tablo 6. Çalışma başlangıcında hasta gruplarının temel laboratuvar parametreleri ve oksidatif stres belirteç düzeyleri.

Ölçüt	Düşük riskli olgular (n=40)	Yüksek riskli olgular (n=40)	P
Hemoglobün (gr/dl)	13,8	12,8	0,007
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,7	1,1	0,015
AKŞ (mg/dl)	91,1	104,7	0,023
Albumin (g/dl)	4,5	4,2	0,007
Total Kolesterol (mg/dl)	187,5	186,9	0.954
LDL (mg/dl)	108,5	105,6	0.731
TRG (mg/dl)	134,1	152,2	0.250
ALT (U/L)	21,8	19,3	0.182
Ürik asit (mg/dl)	4,0	4,9	0,005
CRP (mg/l)	2,2	3,5	0,048
GFH (MDRD) (ml/dk/ 1.7 m ²)	103,8	87,6	0,016
GFH (CG) (ml/dk/1.7 m ²)	108,3	102,2	0.454
[MA/K] _{spot idrar} (mg/mg)	13,3	123,9	0,001
MDA (µmol/L)	0,0831	0,0779	0,250
TAK (mmol Trolox equiv/L)	0,81	0,99	0,034
TOK (µmol H ₂ O ₂ /L)	5,43	5,06	0,111

Hastaların OS belirteçleri açısından, MRG öncesi MDA ve TOK bakımından fark saptanmazken, TAK yüksek riskli grupta anlamlı olarak yüksek

saptandı. Çalışma planına göre, kontrast verilerek gerçekleştirilen MRG testleri sonrası 6. 24. ve 72. saatte böbrek fonksiyonel kapasitesi klasik yöntemlerle değerlendirilmiş ve Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışma başlangıcında ve MRG kontrastı uygulandıktan sonra klasik böbrek fonksiyon test ölçümleri ve gruplar arası fark.

Ölçüt	Düşük riskli olgular (n=40)	Yüksek riskli olgular (n=40)	P ₁
[KREATİNİN]_{serum} (mg/dl)			
0. saat	0,77	1,11	>0.05
6. saat	0,76	1,10	
24. saat	0,77	1,12	
72. saat	0,76	1,12	
P₂	<0.05		
GFH (1)			
0. saat	103,8	87,6	>0.05
6. saat	104,1	89,3	
24. saat	100,7	85,4	
72. saat	105,2	87,1	
P₂	<0.05		
GFH (2)			
0. saat	108,3	102,2	>0.05
6. saat	107,9	103,0	
24. saat	105,7	102,2	
72. saat	109,6	101,2	
P₂	>0.05		
[MA/K]			
0. saat	13,3	123,9	>0.05
72. saat	14,5	133,9	
P₂	<0.05		

P₁: Grup içi zaman içinde değişim fark derecesini, P₂: Gruplar arası fark derecesini göstermektedir. GFH(1): (MDRD ile, (ml/dak/1.7 m²), GFH (2): (CG ile) , (ml/dak/1.7 m²)

Değerlendirilen süre boyunca klasik parametreler her 2 grupta anlamlı farklılığını korudu. Ancak gruplarda 0. saat ile 6, 24 ve 72.saat verilerinde değişiklik gözlenmedi. Saptanan veriler, her 2 grubunda gerek MRG cihazından, gerek MRG kontrast maddesinden ve gerekse her ikisinin birden klasik böbrek fonksiyon göstergeleri üzerinde saptanabilir, anlamlı değiştirici bir yönü olmadığını ortaya koymuştur.

Çalışma planına göre, kontrast verilerek gerçekleştirilen MRG testleri sonrası 0. 24. ve 72. saatte OS belirteçleri değerlendirilmiş ve Tablo 8’de gösterilmiştir

Tablo 8. Çalışma boyunca oksidatif stres belirteç ölçümleri ve gruplar arası fark.

Ölçüt	Düşük riskli olgular (n=40)	Yüksek riskli olgular (n=40)	P ₁
MDA (µmol/L)			
0. saat	0,0831	0,0799	<0.05
24. saat	0,0425	0,0669	
72.saat	0,0674	0,0724	
P₂	>0.05		
TAK (mmol Troloxequiv/L)			
0.saat	0,813	0,990	>0.05
24. saat	0,845	0,875	
72. saat	0,875	0,884	
P₂	<0.05		
TOK (µmol H ₂ O ₂ /L)			
0.saat	5,435	5,063	<0.05
24. saat	3,230	4,337	
72.saat	3,017	3,917	
P₂	>0.05		

Hastaların OS belirteçlerinin zamana bağlı değişimi değerlendirildiğinde; MDA ve TOK zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmektedir. Bu değişim 0. saat ile 24. saat arasındaki azalmadan

kaynaklanmaktadır. TAK düzeyinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Zamansal değişimin gruplara göre değişimi değerlendirildiğinde MDA ve TOK değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir. TAK zamansal değişimi gruplar arasında istatistiksel olarak önemlidir. 0. saatten 24.saatte geçişte TAK yüksek riskli grupta azalmakta iken düşük riskli grupta artmaktadır. Risk faktör sayısına göre 0. 6. 24. ve 72. saatte klasik böbrek fonksiyon belirteçleri değerlendirilmiş ve Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Komorbidite sayısına göre böbrek fonksiyon testleri.

Ölçüt/Komorbidite sayısı	1	2	3 ve üzeri	P ₁
[Kreatinin]_{serum} (mg/dl)				
0. saat	1,09	1,23	1,05	>0.05
6. saat	1,04	1,20	1,08	
24. saat	1,08	1,24	1,06	
72. saat	1,09	1,22	1,07	
P₂	>0.05			
GFH (1)				
0. saat	90,7	86,7	85,5	>0.05
6. saat	100,1	85,4	83,0	
24. saat	93,1	85,6	78,5	
72. saat	90,5	88,2	83,3	
P₂	>0.05			
GFH (2)				
0. saat	100,9	98,7	106,1	<0.05
6. saat	109,9	97,8	101,3	
24. saat	103,0	96,8	105,9	
72. saat	100,6	100,1	102,5	
P₂	>0.05			
[MA/K]				
0. saat	79,0	184,9	114,0	>0.05
72. saat	75,7	217,6	117,3	
P₂	>0.05			

Bu durum risk faktörü fazla olan hastalarda da MRG tetkiki ve kullanılan kontrastın böbrek fonksiyonel kapasitesini değiştirmediği yönünde yorumlandı.

Çalışma planına göre, kontrast verilerek gerçekleştirilen MRG testleri sonrası risk faktör sayısına göre 0. 24. ve 72. saatte OS belirteçleri değerlendirilmiş ve Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Komorbidite sayısına göre oksidatif stres belirteçleri

Ölçüt/Komorbidite sayısı	1	2	3 ve üzeri	P ₁
MDA (µmol/L)				
0. saat	0,071	0,089	0,079	>0.05
24. saat	0,103	0,035	0,060	
72. saat	0,082	0,073	0,062	
P₂	>0.05			
TAK (mmol Troloxequiv/L)				
0. saat	1,063	0,867	1,026	>0.05
24. saat	0,883	0,866	0,874	
72. saat	0,906	0,881	0,868	
P₂	>0.05			
TOK (µmol H ₂ O ₂ /L)				
0. saat	5,476	5,191	4,601	>0.05
24. saat	5,300	3,766	3,960	
72. saat	4,738	3,258	3,733	
P₂	>0.05			

Hastaların risk faktör sayısına göre OS belirteçleri değerlendirildiğinde; risk faktör sayısı ile OS belirteçlerinin düzeyinin korele olmadiğı görüldü. Ayrıca risk faktör sayısına göre OS belirteçlerinin zamansal değişimde benzerdi.

TARTIŞMA

Kontrast maddeler uzun zamandan beri hastalıkların tanı, tedavi ve takibi amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan kontrast ajanlar ise iyotlu kontrast ajanlardır. İyotlu kontrast ajanların kullanılmasını sınırlayan ya da kullanıldığında en çok korkulan yan etkilerin başında nefrotoksik yan etkileri gelmektedir. Risk faktörü bulunmayan hastalarda dahi KMN görülme oran % 2-5 arasındadır ancak KMN açısından iyi tanımlanmış risk faktörlerine (DM, KBY, kalp yetmezliği, Hipotansiyon...) sahip hastalarda bu oran 20-30 kat artabilmektedir. KMN gelişen hastalarda morbidite ve mortalitenin çalışmalarda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir¹¹².

KMN patogenezinde iki ana mekanizma üzerinde durulmuştur; renal vazokonstrüksiyon ve direkt tübüler hasardır. Direkt tübüler hasarın mekanizması ise kontrastın direkt toksik etkisi ve OS ile açıklanmaktadır. Özellikle son dönemde direkt hasarda asıl sorumlu mekanizmanın OS olduğu savunulmaktadır¹⁰. Öte yandan, ortaya çıkan OS tablosunun ilk ortaya çıkan sorun olup olmadığı da merak konusu olmuştur.

İyotlu kontrast maddelerin OS'e yol açıp açmadığına dönük, *invitro* ve *invivo* çalışmalar yapılmıştır. Bu konuyla ilişkili yapılan hücre kültür çalışmalarında, proksimal ve distal tübül hücre kültürlerine düşük ve yüksek ozmolariteye sahip iyotlu kontrast ajan verilmesinin hücre nekrozu ve apoptoza yol açmasına rağmen OS parametrelerinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir¹⁷⁰. Bir başka çalışmada, proksimal tübül hücre kültürüne noniyonik düşük osmolar kontrast madde verildikten sonra OS'nin artmadığı gözlenmiştir¹⁷¹. *Invitro* çalışmaların sadece birinde OS parametrelerinin arttığı saptanmıştır; bu çalışmada kontrast madde çok yüksek konsantrasyonda verilmiştir¹⁷².

Invitro çalışmaların aksine deney hayvanlarında yapılan *invivo* bir çok çalışmada kontrast madde nefropatisinde OS'nin arttığı gösterilmiştir¹¹. Anestezi verilmiş köpeklerle intrarenal olarak verilen radyokontrast maddenin bir lipid peroksidasyon markeri olan MDA'yı 4 kat arttırdığı ve bunun antioksidan verilmiş olan grupta gözlenmediği gösterilmiştir¹⁷³. Ratlar üzerinde yapılan bir çok çalışmada benzer şekilde kontrast madde verilmesi ile böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmeksizin lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı gösterilmiştir. Buna böbrek dokusunda hasarlanmanın eşlik ettiği ve antioksidan ajanlar

verildiğinde lipid peroksidasyon ürünlerinin azaldığı gösterilmiştir^{174,175}. Ünilateral nefrektomili ratlarda yapılan bir çalışmada deneklere kontrast ve indometazin verilmesi ile süperoksit radikalının %80 arttığı gösterilmiştir¹⁷⁶.

Yapılan klinik çalışmada da kontrast madde verilmesi ile OS markerlerinde artma tesbit edilmiştir^{177,178,179,180}. Büyükhatipoğlu ve arkadaşları iyodlu kontrast madde kullanılarak yapılan elektif koroner arteriografi işlemine alınan 60 hastanın 24'ünde KMN olmaksızın idrarda ve serumda TOK'ta artış, TAK'ta azalma saptamışlardır. Dahası n-asetil sistein kullanımının bu olumsuz sonuca katkısının olmadığını göstermişlerdir¹⁷⁷. Efrati ve arkadaşları böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda benzer sonuçlara ulaşmışlar, ancak n-asetil sistein kullanımının olumlu sonuçları olabileceğini rapor etmişlerdir¹⁷⁸. Hafif-orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastaların koroner arteriografi işlemi sonrası bir gruba plasebo diğer gruba n-asetil sistein verilmiş. Plasebo alan grupta bir OS belirteci olan 15 izoprostan F2 düzeylerinin ve proksimal tübül hasarı göstergelerinin arttığı gözlenmiş ve kreatinin klirensi düzeyleri düşük bulunmuştur¹⁷⁹. Fiaccadori ve arkadaşlarının çalışmasında, normal böbrek fonksiyonlu hastalara iyonik olmayan iyodlu kontrast madde ile yapılan anjiyografi sonrası OS belirteci olan 3-nitrotirozin serum ve idrarda ölçülmüş, böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmemiş olmasına rağmen bu belirtecin işlem sonrası 3. günde pik yaptığı gözlenmiştir¹⁸⁰. Ancak, bu klinik çalışmaların bazılarında özel OS belirteci kullanmış olmaları oksidan stresin anlamlılığına gölge düşürmektedir. Çünkü diğer oksidan ve antioksidan molekül düzeyleri bilinmediğinden bu konudaki nihai durum kestirilememektedir.

Literatür verilerinin iyodlu kontrast madde kullanımına bağlı yan etkileri ve organ disfonksiyonlarını tanımlaması ve bu sorunların sıklığının yüksek oluşu klinisyenleri yeni kontrast ajan arayışına itmiştir. Bu nedenle 90'lı yıllardan itibaren klinisyenler daha güvenilir olduğunu düşündükleri gadolinyum şelatlarını daha çok kullanmaya başlamışlardır. Ancak, 2000'li yıllara gelindiğinde bu şelatlarla net olarak ilişkilendirilen (NSF gibi) önemli klinik sorunlar tanımlanmaya başlamıştır¹². Öte yandan, her ne kadar kaliteleri düşük de olsa bazı klinik çalışmalar ve olgu sunumları gadolinyum şelatlarının böbrek fonksiyon bozukluğu yapabildiğini raporlamaya başlamıştır^{13,181,182}. Bu çalışmaların; çoğunun retrospektif oluşu, olgu sayılarının az oluşu, heterojen hasta özellikleri, tek çalışmada farklı gadolinyum şelatlarının farklı dozlarda

kullanılmış olması, böbrek fonksiyonları değerlendirilirken konvansiyonel belirteçlerin (GFH, serum kreatinin) kullanılmış olması gadolinyum şelatı-nefropati ilintisini zayıflatmaktadır. Öte yandan bu çalışmalar, gadolinyum şelatlarının nefrotoksik veya diğer yan etkilerinin patogenetik mekanizmalarını açıklamaktan da yoksundurlar. Literatürde gadolinyum şelatlarının oksidan stres veya antioksidan kapasite üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda sabit dozda GD kullanımının akut böbrek hasarı açısından düşük ve yüksek riskli toplam 80 hastadaki total oksidan durum ve total antioksidan kapasiteye olan muhtemel etkisi incelendi.

Bu bilgiler ışığında çalışmamız gadolinyum nefrotoksisitesinde risk faktörlerinin ve OS parametrelerinin rolünün prospektif olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışma kapsamında endikasyonu olan bütün hastalara GD 0,2 mmol/kg dozunda verildi. Gadolinyum nefrotoksisitesini değerlendirmek için serum kreatinin ve GFH değerleri ölçüldü. OS parametresi olarak Erel tarafından geliştirilen¹⁶⁹ ve klasik testlerden daha verimli olduğu düşünülen TAK, TOK ve MDA ölçüldü. Çok sayıda parametre ölçümünün pratik olmaması, oksidan veya antioksidan özelliklerinin aditif olması, ortamda OS'nin artmış olmasına karşın tek bir oksidan molekülün düzeyinin düşük çıkabilmesi, TAK ve TOK ölçümünün kullanılmasının ve yüksek teorik verimliliğinin en önemli nedenlerindendir.

Hastalar risk faktörlerine sahip olan ve olmayan iki gruba ayrılarak böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde riskli grubun böbrek rezervi açısından istatistiksel olarak önemli derecede dezavantajlı oldukları görüldü. Gadolinyum verildikten sonra hastaların böbrek fonksiyonları 6. 24. ve 72. saatte değerlendirildiğinde iki grup arasındaki anlamlı fark korunmakla birlikte böbrek fonksiyonları gadolinyum kullanımı sonrası değişmedi. Bu bize GD'nin 0.2 mmol/kg kullanımında riskli ve risksiz grupta böbrek fonksiyonlarını etkilemediğini düşündürdü. Dahası, riskli hastalar risk faktör sayısına göre gruplandırıldığında; gruplar arasında GFH açısından istatistiksek olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. Bu durum risk faktörü fazla olan hastalarda da MRG tetkiki ve kullanılan kontrastın böbrek fonksiyonel kapasitesini değiştirmedeği yönünde yorumlandı.

Çalışmamızda OS parametrelerine baktığımızda; TOK ve MDA düzeyleri riskli ve risksiz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. TAK

düzeyi ise riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Daha önce yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliğinde OS'nin arttığı gösterilmiştir¹⁸³. Ancak bizim çalışmamızda riskli gruptaki hastalar böbrek fonksiyonları açısından belirgin dezavantajlı olmasına rağmen TOK ve MDA riskli-risksiz gruplar arasında benzer olarak saptadık. Hastalarımızın erken evre KBY tablosunda olmalarının bu sonuca götürmüş olabileceği düşünüldü. Karamouzis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada OS belirteçleri KBY hastalarında kontrol grubuna göre belirgin artmıştır. Bu çalışmada OS belirteçleri KBY evresi ile paralellik göstermektedir. Aynı çalışmada TAK değerlendirilmiş; sadece evre 5 böbrek yetmezlikli hastalarda belirgin olarak azaldığı kontrol grubu ile diğer böbrek yetmezlik evreleri arasında belirgin fark saptanmamıştır¹⁸³. Bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine böbrek yetmezliği açısından dezavantajlı olan riskli grupta TAK istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış saptandı. Bunun dışında böbrek yetmezliği ile OS'nin artışı ve antioksidan kapasitenin azaldığını gösteren çok sayıda yayın literatürde mevcut olmakla birlikte bizim elde ettiğimiz veriler bunu desteklemiyordu.

Hastaların OS belirteçlerinin zamana bağlı değişimi değerlendirildiğinde; MDA ve TOK zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmektedir. Bu değişim 0. saat ile 24. saat arasındaki azalmadan kaynaklanmaktadır. TAK zamansal olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik söz konusu değildir. Zamansal değişimin gruplara göre değişimi değerlendirildiğinde MDA ve TOK değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bizim çalışmamızda OS markerlerinde artma saptanmadığı gibi antioksidan kapasitede artma tespit ettik. Sirmatel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada magnetik alana maruz kalınması ile OS'nin azaldığı ve TAK'ın arttığı gösterilmiştir¹⁸⁴. Hastalarımızda OS'in azalmasının nedeni olarak magnetik alana maruz kalmaları speküle edilebilir.

Hastaların risk faktör sayısına göre OS belirteçleri değerlendirildiğinde; risk faktör sayısı ile OS belirteçlerinin düzeyinin korele olmadığı görüldü. Ayrıca risk faktör sayısına göre OS belirteçlerinin zamansal değişimide benzerdi. Buradan KMN risk faktörlerinin gadolinyum verilmesi açısından bir risk oluşturmadığı görüldü.

Çalışmanın sınırlı yönlerine gelindiğinde, görece az sayıda hasta alımı çalışmanın en önemli kısıtlayıcı yönüydü. Bununla birlikte hasta homojenitesi, kontrastın tek tip olması ve aynı dozda olması çalışmada elde edilen veri güvenilirliğini arttırmaktadır. Öte yandan klasik böbrek fonksiyon testlerinin bozulmamış olması subklinik nefropatiyi ekarte ettirmez. Bu nedenle daha erken ve hassas böbrek hasarlanma göstergeleri ile bu durumun test edilmesi gerekir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda 0.2 mmol/kg gadopentetate dimeglumin kullanımının riskli hastalarda bile total oksidan durum, total antioksidan kapasite ve konvansiyonel böbrek fonksiyon testleri üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı saptandı.

Bu nedenle gadolinyum şelatlarına bağlı olduğu düşünülen lokal veya sistemik etkilerin patogeneğinde OS'nin rol oynamadığı, gadolinyum verilmesi ile nefrotoksik etki gözleniyorsa da bunda oksidatif hasarın rol almadığı ve başka faktörlere bağlı olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu anlamda oksidan stresin major rol oynadığı iyotlu kontrast madde nefropatisine yol açması ihtimali oldukça zayıftır.

Bu sonuçlar yalnızca 0.2 mmol/kg gadopentetate dimeglumin kullanımı için geçerlidir. Girişimsel işlemlerde (anjiyografi vb.) çok daha yüksek doz gadolinyum kullanımına gereksinim olduğu bilinmektedir. Bu yüksek dozlarda kullanılacak gadolinyum şelatlarının aynı sonucu verip vermeyeceği kestirilemez. Aynı belirsizlik gadopentetate dimeglumin dışındaki farklı gadolinyum şelatları için de geçerlidir.

Çalışmamız ışığında gadolinyum nefrotoksisitesini ve nefrotoksisiteden sorumlu ana mekanizmaları değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Özkan R, Kaya T. Kontrast Maddeler; Temel Radyoloji Tekniği, Güneş&Nobel Kitapevleri Bursa: 1997; 263-271.
2. Acar G, Akçay S, Aslan SM, ve ark. Kontrast madde nefropatisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak Dergisi 2005; 12(Suppl 3):62-68.
3. Webb JAW. Prevention of Acute Reactions. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). Contrast Media. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 43-52.
4. Stacul F. Late Adverse Reactions. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). Contrast Media. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 123-128.
5. Marcos SK, Thomsen HS, Webb JAW and members of contrast media safety committee of the European Society of Urogenital Radiology. Contrast media induced nephrotoxicity: A consensus report. Eur Radiol 1999; 9:1602-13.
6. Baret BJ, Parfrey PS. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. NEJM 2006; 354:379-86.
7. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S. Radyokontrast nefropatisi risk profilinin gözden geçirilmesi ve risk değerlendirilmesi. Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2004; 4:331-5.
8. Levey EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. JAMA 1996; 275:1489-94.
9. Persson, PB, Hansell, P, Liss, P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. Kidney Int 2005; 68: 14.
10. Rudnick MR, Tumlin JA. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy. www. Uptodate.com. Erişim tarihi: 01.02.2011.
11. Heyman SN, et al. Reactive Oxygen Species and the Pathogenesis of Radiocontrast-Induced Nephropathy. Investigative Radiology 2010; 45:188-195.
12. Aydınöz Ü. Radyologların nefrojenik sistemik fibrozisin farkında olmalarının gerekliliği. Diagnostic and interventional Radiology. 2006; 12:161-162.
13. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Kohlbacher S, et al. Cytotoxicity of iodinated and gadolinium and based contrast agents in renal tubular cells at angiographic concentrations: Radiology 2007; 242:425-34.

- 14.** Elmstahl B, Nyman U, Leander P, et al. Gadolinium contrast media are more nephrotoxic than low osmolar iodine medium employing ones with equal X-ray attenuation in renal arteriography: an experimental study in pigs. *Radiol* 2004; 11:1219-28.
- 15.** Buhaescu I, Izzedine H. Gadolinium-induced nephrotoxicity. *Int J Clin Pract*, 2008; 62:1113–1118.
- 16.** Apselin P, Bellin MF, Jakobsen JA, et al. Classification and Terminology. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 3-10.
- 17.** Köroğlu M, Oyar O, Gülsoy UK. Radyolojide Kullanılan Kontrast Maddeler: Tıbbi Görüntüleme Fizigi. Nobel kitapevi Isparta: 2003: 377-394.
- 18.** Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney International*. 2005; 68:2256-2263.
- 19.** Zhang Z, Nair SA, Mc Murry TJ. Gadolinium meets medicinal chemistry: MRI contrast agent development. *Curr Med Chem* 2005; 12:751-78.
- 20.** Webb JAW. Prevention of Acute Reactions. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 43-52.
- 21.** Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition and specific treatment. *Am J Roentgenol* 1991; 157:1153–1161.
- 22.** Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1990; 175:621–628.
- 23.** Shehadi WH. Death following intravascular administration of contrast media. *Acta Radiol Diagn* 1985; 26:457–461.
- 24.** Dewachter P, Laroche D, Mouton-Fquaire C, et al. Immediate and late adverse reactions to iodinated contrast media: a pharmacological point of view. *Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents Med Chem* 2006; 5:105–117.
- 25.** Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998; 209:183–190.
- 26.** Lasser EC, Farr R, Fujimagari IT. The significance of protein binding of contrast media in roentgen diagnosis. *Am J Roentgenol* 1962; 87:338–360.

- 27.** Lasser EC. The radiocontrast molecule in anaphylaxis: a surprising antigen. *Anaphylaxis: Novartis Foundation Symposium* 2004; 257:211–225.
- 28.** Sontum PC, Christiansen C, Kasparkova V, et al. Evidence against molecular aggregates in concentrated solutions of X-ray contrast media. *Int J Pharm* 1998; 169:203–212.
- 29.** Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after iv administration of contrast media. *Am J Roentgenol* 2001; 176:1385–1388.
- 30.** Bettman MA, Heeren T, Greenfield A, et al. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry. *Radiology* 1997; 203:611–620.
- 31.** Witten DM, Hirsch FD, Hartman GW. Acute reactions to urographic contrast medium. *Am J Roentgenol* 1973; 119:832–840.
- 32.** Shehadi WH. Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. *Am J Roentgenol* 1975; 124:145–152.
- 33.** Ansell G, Tweedie MCK, West CR, et al. The current status of reactions to intravenous contrast media. *Invest Radiol* 1980; 15(Suppl):32–39.
- 34.** Siegle RL, Halvorsen RA, Dillon J, et al. The use of iohexol in patients with previous reactions to ionic contrast material. *Invest Radiol* 1991; 26:411–416.
- 35.** Thomsen HS, Bush WH. Adverse effects of contrast media: incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1998; 19:313–324.
- 36.** Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, et al. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on β -adrenergic blockers or with asthma. *Ann Intern Med* 1991; 115:270–276.
- 37.** Fishman JE, Aberle DR, Moldawer NP, et al. Atypical contrast reactions associated with systemic interleukin-2 therapy. *Am J Roentgenol* 1991; 156:833–834.
- 38.** Choyke PL, Miller DI, Lotze MT, et al. Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy. *Radiology* 1992; 183:111–114.
- 39.** Runge VM. Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *J Magn Reson Imag* 2000; 12: 205–213.
- 40.** Li A, Wong CS, Wong MK, et al. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media – gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2006; 79:368–371.

- 41.** Dilman JR, Ellis JH, Cohan RC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing IV contrast media in children and adults. *Am J Roentgenol* 2007; 189:1533–1538.
- 42.** Kirchin MA, Runge VM. Contrast agents for magnetic resonance imaging: safety update. *Top Magn Reson Imag* 2003; 14:426–435.
- 43.** Jordan RM, Mintz RD. Fatal reaction to gadopentetate dimeglumine. *Am J Roentgenol* 1995; 164:734–744.
- 44.** Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *Am J Roentgenol* 1996; 167:847–849.
- 45.** Hosoya T, Yamaguchi K, Akutzu T, et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med* 2000; 18:39–45.
- 46.** Munechika H, Hiramatsu Y, Kudo S, et al. A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography. *Eur Radiol* 2003; 13:185–194.
- 47.** Pedersen SH, Svaland MG, Reiss A-L, et al. Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media. *Acta Radiol* 1998; 39:344–348.
- 48.** Yamaguchi K, Takanashi I, Kanauchi T, et al. A retrospective survey of delayed adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi – Nippon Acta Radiol* 1992; 52:1565–1570.
- 49.** Sutton AGC, Finn P, Campbell PG, et al. Early and late reactions following the use of iopamidol 340, iomeprol 350 and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *J Invas Cardiol* 2003; 15:133–138.
- 50.** Panto PN, Davies P. Delayed reactions to urographic contrast media. *Br J Radiol* 1986; 59:41–44.
- 51.** Schild HH, Kuhl CK, Hübner-Steiner U, et al. Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: a prospective randomized controlled trial. *Radiology* 2006; 240:56–64.
- 52.** Bigby M, Jick S, Jick H, et al. Drug induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975–1982. *JAMA* 1986; 256:3358–3363.
- 53.** Kanny G, Pichler WJ, Morisset M, et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:179–185.

- 54.** Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005; 60:150–158.
- 55.** Marckmann P. An epidemic outbreak of nephrogenic systemic fibrosis in a Danish hospital. *Eur J Radiol* 2008; 66:187–190.
- 56.** Thomsen HS. ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol* 2007; 17:2692–2696.
- 57.** Tweedle MF, Wedeking P, Kumar K. Biodistribution of radiolabeled, formulated gadopentetate, gadoteridol, gadoterate, and gadodiamide in mice and rats. *Invest Radiol* 1995; 30:372–380.
- 58.** Cowper SE, Rabach M, Girardi M. Clinical and Histological Findings in Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Eur J Radiol* 2008; 66:200–207.
- 59.** Swaminathan S, High WA, et al. Cardiac and vascular metal deposition with high mortality in nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2008; 73:1413–1418.
- 60.** Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? *Br J Radiol* 2007; 80:73–76.
- 61.** Parazella MA. Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease, and gadolinium: is there a link? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:200–202.
- 62.** Thomsen HS. Delayed Reactions: Nephrogenic Systemic Fibrosis. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 187-196.
- 63.** Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, et al. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis. Predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. *Arthritis Rheumat* 2007; 56:3433–3441.
- 64.** Wertman R, Altun E, Martin DR. Risk of nephrogenic systemic fibrosis: evaluation of gadolinium chelate contrast agents at four American universities. *Radiology* 2008; 248:799–806.
- 65.** Apselin P, Stacul F, Morcos SK. Effects on the Blood and Endothelium. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009: 129-138.

- 66.**Aspelin P, Stöhr-Liessen M, Almén T. Effect of Iohexol on human erythrocytes. I. Changes of red cell morphology in vitro. *Acta Radiol [Suppl]* 1980; 362:117–122.
- 67.**Nash GB, Meiselman HJ. Effect of dehydration on the viscoelastic behaviour of red cells. *Blood Cells* 1991; 17:517–522.
- 68.**Chronos NAF, Goodall AH, Wilson DJ, et al. Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used in interventional cardiology. *Circulation* 1993; 88:2035–2044.
- 69.**Losco P, Nash G, Stone P, et al. Comparison of the effects of radiographic contrast media on dehydration and filterability of red blood cells from donors homozygous for hemoglobin A or hemoglobin S. *Am J Hematol* 2001; 68:149–158.
- 70.**Strickland NH, Rampling MW, Dawson P, et al. Contrast media-induced effects on blood rheology and their importance in angiography. *Clin Radiol* 1992; 45:240–242.
- 71.**Rasmussen F. The influence of radiographic contrast media on some granulocyte functions. *Acta Radiol* 1998; 419:7–35.
- 72.**Barani J, Gottsater A, Mattiasson I, et al. Platelet and leukocyte activation during aortoiliac angiography and angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23:220–225.
- 73.**Grabowski EF, Rodriguez M, McDonnell SL. Platelet adhesion/aggregation and endothelial cell function in flowing blood: effect of contrast media. *Semin Hematol* 1991; 28(Suppl 7):60–65.
- 74.**Li X, Gabriel DA. Differences between contrast media in the inhibition of platelet activation by specific platelet agonists. *Acad Radiol* 1997; 4:108–114.
- 75.**Pearson JD. Endothelial cell biology. *Radiology* 1991; 179:9–14.
- 76.**Oldroyd SD, Morcos SK. Endothelin: what does the radiologist need to know? *Br J Radiol* 2000; 73:1246–1251.
- 77.**Heyman S, Goldfarb M, Carmeli F, et al. Effects of radiocontrast agents on intrarenal nitric oxide (NO) and NO synthase activity. *Exp Nephrol* 1998; 6:557–562.
- 78.**Furuta W, Yamauchi A, Dohgu S, et al. Contrast media increase vascular endothelial permeability by inhibiting nitric oxide production. *Invest Radiol* 2002; 37:13–19.

- 79.** Idée J-M, Prigent P, Corot C. Effects of ioxaglate on cultured microvascular endothelial cells: do all in vitro studies actually reflect clinical situations? *Acad Radiol* 2002; 9:98–100.
- 80.** Sumimura T, Sendo T, Itoh Y, et al. Calcium-dependent injury of human microvascular endothelial cells induced by variety of iodinated radiographic contrast media. *Invest Radiol* 2003; 38:366–374.
- 81.** Zhang H, Holt CM, Malik N, et al. Effects of radiographic contrast media on proliferation and apoptosis of human vascular endothelial cells. *Br J Radiol* 2000; 73:1034–1041.
- 82.** Eloy R, Corot C, Belleville J. Contrast media for angiography: physicochemical properties, pharmacokinetics and biocompatibility. *Clin Mater* 1991; 7:89–197.
- 83.** Dehmer GJ, Gresalfi N, Daly D, et al. Impairment of fibrinolysis by streptokinase, urokinase and recombinant tissue-type plasminogen activator in the presence of radiographic contrast agents. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1069–1075.
- 84.** Van Der Molen AJ. Effect on Thyroid Function. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 139-146.
- 85.** Rendl J, Saller B. Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel: Pathophysiologie, Häufigkeit und Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98:402–406.
- 86.** Hintze G, Blombach O, Fink H, et al. Risk of iodineinduced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:264–267.
- 87.** De Bruin TW. Iodide induced hyperthyroidism with computed tomography contrast fluids (letter). *Lancet* 1994; 343:1160–1161.
- 88.** Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, et al. A prospective study of the effect of ionic media on thyroid function. *Thyroid* 1996; 6:107–110.
- 89.** Morcos SK. Pulmonary Effects. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 147-152.
- 90.** Morcos SK. Effects of radiographic contrast media on the lung. *Br J Radiol* 2003; 76:290–295.

- 91.** Longstaff AJ, Henson JHL. Bronchospasm following intravenous injection of ionic and nonionic low osmolality contrast media. *Clin Radiol* 1985; 36:651–653.
- 92.** Laude EA, Emery CJ, Suvana SK, et al. The effect of antihistamine, endothelin antagonist and corticosteroid prophylaxis on contrast media induced bronchospasm. *Br J Radiol* 1999; 72:1058–1063.
- 93.** Pitton MB, Duber C, Mayer E, et al. Hemodynamic effects of nonionic contrast bolus injection and oxygen inhalation during pulmonary angiography in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 94:2485–2491.
- 94.** Emery CJ, Fang L, Laude EA, et al. Effects of radiographic contrast media on pulmonary vascular resistance of normoxic and chronically hypoxic pulmonary hypertensive rats. *Br J Radiol* 2001; 74:1109–1117.
- 95.** Spitzer S, Munster W, Sternitzky R, et al. Influence of iodixanol-270 and iopentol-150 on the microcirculation in man: influence of viscosity on capillary perfusion. *Clin Hemorheol* 1999; 20:49–55.
- 96.** Paul RE, George G. Fatal non-cardiogenic pulmonary oedema after intravenous nonionic radiographic contrast. *Lancet* 2002; 359:1037–1038.
- 97.** Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 63.
- 98.** Goldenberg I, Matetezy S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005; 172:1461-1471.
- 99.** Rudnick MR, Berns JS, Cohen, RM, et al. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism--a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:713.
- 100.** Newhouse JH, Kho D, Rao QA, et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:376.
- 101.** Ardekani MS, Movahed MR, Movafagh S, et al. Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2005; 6:82-85.
- 102.** Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: The wheel has turned 360 degrees. *ACTA Radiologica*. 2008; 6:646-655.

- 103.** Cox DC, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: What is the best strategy? A review of the literature. *J Clin pharmacol.* 2004; 44:327-337.
- 104.** Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320:149.
- 105.** Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86:649.
- 106.** Kini AS, Mitre CA, Kim M, et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:169-73.
- 107.** Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47:254.
- 108.** Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157:49.
- 109.** Parfrey PS, Griffiths SM, Barret BJ, et al. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320:143-9.
- 110.** Ogi M, Iwase N, Kitamura T, et al. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35:161-70.
- 111.** Webb JAW. Non-Insulin-Dependent Diabetes and Contrast Media. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 87-92.
- 112.** Thomsen HS. Contrast Medium-Induced Nephropathy. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 63-80.
- 113.** Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, et al. Cytotoxic Effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*. 2005; 235:843- 849.

- 114.** Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current Concepts in Contrast Media-Induced Nephropathy. *AJR*. 1998; 171:933-939.
- 115.** Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: Clinical risk model. *AJR*. 1983; 141:1027-1033.
- 116.** Heyman SN, Brezis M, Reublnoff CA, et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988; 82:401-412.
- 117.** Hall KA, Wong RW, Hunter GC, et al. Contrast induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 1992; 53:317-320.
- 118.** Solomon R. Contrast-induced nephropathy Just an iatrogenic kidney disease? *Business Briefing: US Cardiology* 2004.
- 119.** Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1999; 341:1127-1133.
- 120.** Idee JM, Lancelot E, Pines E, et al. Prophylaxis of Iodinated Contrast Media Induced nephropathy. *Investigative Radiology*. 2004; 39(3):155-169.
- 121.** Schrader R. Contrast Material Induced renal failure: An overview. *Journal of interventional Cardiology*. 2005; 18:417-423.
- 122.** Yoshika T, Fago A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int*. 1992; 41:1008-15.
- 123.** Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76:513–518.
- 124.** Thomsen HS. Radiography with Gadolinium Contrast Agents. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 171-178.
- 125.** Leander P, Allard P, Caillé JM, et al. Early effect of gadopentate and iodinated contrast media on rabbit kidneys. *Invest Radiol* 1992; 27:922–926.
- 126.** Brillet G, Dubois M, Beaufils H, et al. Renal tolerance of gadolinium-DOTA and gadolinium-DTPA in rats. *Invest Radiol* 1994; 29:352–354.
- 127.** Ailwadi G, Stanley JC, Williams DM, et al. Gadolinium as a nonnephrotoxic contrast agent for catheter based arteriographic evaluation of renal arteries in patients with azotemia. *J Vasc Surg* 2003; 37:346-52.

- 128.** Arsenault TM, King BF, Marsh JW, et al. Systemic gadolinium toxicity in patients with renal insufficiency and renal failure; retrospective analysis of an initial experience. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:1150-1154.
- 129.** Ergün İ, Keven K, Uruç İ. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 15:697-700.
- 130.** Sam AD, Morasch MD, Collins J, et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patient with chronic renal insufficiency. *J. Vasc Surg* 2003; 38:313-18.
- 131.** Hoffmann U, Fischereider M, Reil A, et al. Renal effects of gadopentetate dimeglumine in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Med Res* 2005; 10:149-54.
- 132.** Bury RF. Radiation hazards in urological practice. *BJU Int* 2002; 89:505–509.
- 133.** Webb JAW. Pregnancy and Lactation. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 95-102.
- 134.** Donandieu AM, Idee JM, Doncet D, et al. Toxicologic profile of iobitridol, a new nonionic low osmolality contrast medium. *Acta Radiol* 1996; 400:17–24.
- 135.** Cochran ST, Norman A. Induction of micronuclei in lymphocytes of patients undergoing excretory urography with ioversol. *Invest Radiol* 1994; 29:210–212.
- 136.** Wible JH Jr, Troup CM, Hynes MR, et al. Toxicological assessment of gadoversetamide injection (OPTIMARK), a new contrast-enhancement agent for use in magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2001; 36:401–412.
- 137.** Bloomfield TH, Hawkins DF. The effects of drugs on the human fetus. In: Philipp E, Setchell M (eds) *Scientific foundations of obstetrics and gynaecology*, 4th edn. Butterworth-Heinemann, Oxford: 1991:320.
- 138.** Okazaki O, Murayama N, Masubuchi N, et al. Placental transfer and milk secretion of gadodiamide injection in rats. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1996; 46:83–86.
- 139.** Semba RD, Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. *Nutr Rev* 2001; 59:269–278.

- 140.** Atwell TD, Lteif AN, Brown DL, et al. Neonatal thyroid function after administration of iv iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. *Am J Roentgenol* 2008; 191:268–271.
- 141.** De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, et al. Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet et Gynecol* 2007; 86:99–101.
- 142.** Kanal E, Barkovitch AJ, Bell C, et al. AR Guidance Document for Safe MR Practices: 2007. *Am J Roentgenol* 2007; 188:1447–1474.
- 143.** Kubik-Huch RA, Gottstein Alama NM, Frenzel T, et al. Gadopentetate dimeglumine excretion into human breast milk during lactation. *Radiology* 2000; 216:555–558.
- 144.** Meaney TF, Buonocore E. Selective arteriography as a localizing and provocative test in the diagnosis of pheochromocytoma. *Radiology* 1966; 87:309–314.
- 145.** Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *Am J Roentgenol* 2006; 188:970–974.
- 146.** Bouloux P-MG, Fakeeh M. Investigation of phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1995; 43:657–664.
- 147.** Webb JAW. Phaeochromocytoma. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 103-106.
- 148.** Thomsen HS, Morcos SK. ESUR Contrast Media Safety Committee; Contrast media and metformin. Guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in noninsulin dependent diabetics after administration of contrast media. *Eur Radiol* 1999; 9:738–740.
- 149.** Morcos SK. Interactions with Other Drugs and Clinical Tests. In: Thomsen HS, Webb JAW (Eds). *Contrast Media*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009: 107-114.
- 150.** Sies H. Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82:291- 295.
- 151.** Jaques L, Goy J, Rozensztajn L, et al: Lipid peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction. *Chim Acta*. 1989; 196:119-26.
- 152.** Dypbukt JM, Ankarcrona M, Burkitt M, et al. Different prooxidant levels stimulate growth, trigger apoptosis or produce necrosis of insulin secreting RINm5F cells. *J Biol Chem*, 1994; 269:30553-60.

- 153.** Imlay JA. Pathways of oxidative damage. *Annu. Rev. Microbiol.* 2003; 57:395-418.
- 154.** Valko M, Leibfritz D, Mancol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry&Cell Biology.* 2007; 39:44-84.
- 155.** Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med* 2001; 31:1287-1312.
- 156.** Saugstad O. Neonatal oxygen radical disease. *Rec Adv Ped* 1992; 6:173-87.
- 157.** Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury I. Free Radical Chemistry. *J. Clinical Toxicology.* 1993; 49:481 93.
- 158.** Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA. Nitric oxide. Physiology, patophysiology, and pharmacology. *J. Pharmacol Review* 1991; 43:109 37.
- 159.** Menache P, Piwnica A. Free radicals and myocardial protection: A surgical viewpoint, *Ann Thorac Surgery* 1989; 47:939-45.
- 160.** Dormandy TL. An approach to free radicals. *Lancet* 1983; 2:1010-1014.
- 161.** Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54:176-186.
- 162.** Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2004; 14:52-60.
- 163.** Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995; 41:1819-1828.
- 164.** Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *CR Biol* 2004; 327:649-662.
- 165.** Weiseger RA. Oxygen Radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology* 1986; 90:494-496.
- 166.** Stadtman ER. Oxidation Of Free Aminoacids and Aminoacids Residues In Protein By Radiolysis and Metal Catalyzed Reactions. *Annu Rev Biochem* 1993; 62:797-821.
- 167.** Maddipati KR, Marnet LJ. Characterization Of The Major Hydroperoxide Reducing Activity Of Human Plasma: Purification And Properties Of A Selenium-Dependent Glutathione Peroxidase. *J. Bol. Chem* 1987; 17:393-403.
- 168.** Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004; 37:112–119.

- 169.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status *Clinical Biochemistry* 2005; 38:1103–1111.
- 170.** Garofalo AS, Borges FT, Dalboni MA, et al. Reactive oxygen species independent cytotoxicity induced by radiocontrast agents in tubular cells (LLC-PK1 and MDCK). *Ren Fail.* 2007; 29:121–131.
- 171.** Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media–induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int.* 2003; 64:128 –139.
- 172.** Romano G, Briguori C, Quintavalle C, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J.* 2008; 29:2569 –2576.
- 173.** Bakris GL, Lass N, Gaber AO, et al. Radiocontrast medium induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol.* 1990; 258:115–120.
- 174.** Cetin M, Devrim E, Serin Kilicoglu S, et al. Ionic high-osmolar contrast medium causes oxidant stress in kidney tissue: partial protective role of ascorbic acid. *Ren Fail.* 2008; 30:567–572.
- 175.** Efrati S, Berman S, Ilgiyeav I, et al. Differential effects of N-acetylcysteine, theophylline or bicarbonate on contrast-induced rat renal vasoconstriction. *Am J Nephrol.* 2009; 29:181–191.
- 176.** Goodman A, Olszanecki R, Yang LM, et al. Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 72:945–953.
- 177.** Buyukhatipoglu H, Sezen Y, Yildiz A, ve ark. N-acetylcysteine fails to prevent renal dysfunction and oxidative stress after noniodine contrast media administration during percutaneous coronary interventions. *Pol Arch Med Wewn.* 2010; 120:383-389.
- 178.** Efrati S, Dishy V, Averbukh M, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int.* 2003; 64:2182–2188.
- 179.** Drager L, Andrade L, Barros de Toledo JF, et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:1803–1807.

- 180.** Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Plasma and urinary free 3-nitrotyrosine following cardiac angiography procedures with non-ionic radiocontrast media. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:865– 869.
- 181.** Elmstahl B, Nyman U, Leander P, et al. Gadolinium contrast media are more nephrotoxic than low osmolar iodine medium employing oes with equal X-ray attenuation in renal arteriography: an experimental study in pigs. *Radiol* 2004; 11:1219-28.
- 182.** Buhaescu I, Izzedine H. Gadolinium-induced nephrotoxicity. *Int J Clin Pract*, July 2008; 62:1113–1118.
- 183.** Karamouzis I, Sarafidis PA, Karamouzis M, et al. Increase in Oxidative Stress but Not in Antioxidant Capacity with Advancing Stages of Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2008; 28:397–404.
- 184.** Sirmatel Ö, Sert C, Sirmatel F, et al. Total antioxidant capacity, total oxidant status and oxidative stress index in the men exposed to 1,5 T static magnetic field. *Gen. Physiol Biophys*. 2007; 26:86–90.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat amino transaminaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAT	: Katalaz
CG	: Cockcroft-Gault
CRP	: Sensitif reaktif protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FEV1	: Zorlu ekspiratuar volum
GD	: Gadopentetate dimeglumine
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	: Gastro İntestinal sistem
GSH	: Redükte glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSGR	: Glutatyon redüktaz
H2O2	: Hidrojen peroksit
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde
IgE	: İmmunglobulin E
IL-2	: İnterlökin 2
IV	: İntravenöz
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KC	: Karaciğer
Kg	: kilogram
KMN	: Kontrast Madde Nefropasisi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MA/K	: Mikroalbuminüri/idrar kreatinin

MDA	: Malondialdehid
MDRD	: Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması
METS	: Mitokondriyal elektron transport zinciridir
Mosm	: miliosmol
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
NSF	: Nefrojenik Sistemik Fibrozis
OH⁻	: Hidroksil
OS	:Oksidatif Stres
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPIOs	: Süpermagnetik demir oksid
TAC	: Total antioxidant capacity
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TOC	: Total oxidant capacity
TOK	: Total Oksidan Kapasite
TSH	: Tiroid Stümülan Hormon
USG	: Ultrasound
USPIOs	: Aşırı küçük süperparamagnetik demir oksidi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No.
Tablo 1. Gadolinium kontrast maddelerin sınıflandırması	11
Tablo 2. Hastalara uygulanan işlemler ve tetkikler	32
Tablo 3. Demografik veriler: Hastaların çalışma başlangıcında elde edilen demografik verileri	35
Tablo 4. Yüksek riskli hastalarda riski oluşturan komorbiditeler ve sıklığı	36
Tablo 5. Yüksek riskli olgularda bir veya birden fazla risk faktörünü bünyesinde bulunduran hasta sayısı ve oranı	37
Tablo 6. Çalışma başlangıcında hasta gruplarının temel laboratuvar parametreleri ve oksidatif stres belirteç düzeyleri	37
Tablo 7. Çalışma başlangıcında ve MR kontrastı uygulandıktan sonra klasik böbrek fonksiyon test ölçümleri ve gruplar arası fark	38
Tablo 8. Çalışma boyunca oksidatif stres belirteç ölçümleri ve gruplar arası fark	39
Tablo 9. Komorbidite sayısına göre böbrek fonksiyon testleri	40
Tablo 10. Komorbidite sayısına göre oksidatif stres belirteçleri	41