



ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARNİTİNİN KONTRAST NEFROPATİSİNİ ÖNLEMEDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜLYA TURGUT

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alper Onbaşılı

AYDIN-2010

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARNİTİNİN KONTRAST NEFROPATİSİNİ ÖNLEMEDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜLYA TURGUT

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alper Onbaşlı

AYDIN -2010

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF - 09003 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi sağlayan ve eğitim süreci boyunca desteklerini her zaman hissettiğim değerli hocalarım ,başta tez danışmanım Prof.Dr. Alper Onbaşılı'ya, Prof.Dr.Tarkan Tekten'e, Prof.Dr.Ceyhun Ceyhan'a , Yrd.Doç.Dr.Ufuk Eryılmaz'a ,

Tez çalışmalarındaki katkılarından dolayı Prof.Dr. Aslıhan Karul' a , Yrd.Doç.Dr. İbrahim Meteoglu'na ,

Kalp Damar Cerrahisi ve Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyelerine ,

Ekokardiografi eğitimimde yardımları için sonograf Öznur Şentürk'e ,

Anjiyografi ünitesi teknisyenleri Ümit Afyoncu ve Mete Turan'a,

Tez çalışmalarında destekleri için Biyolog Aslı Kaynarca'ya ,

Beni her zaman destekleyip yanımda olan eşime ve aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
TABLO DİZİNİ	5
ŞEKİL DİZİNİ	6
RESİM DİZİNİ.....	6
KISALTMALAR DİZİNİ	8
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	9
2.GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Kontrast Nefropati	10
2.2 Oksidan-Antioksidan Denge.....	25
2.3 Karnitin.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. İSTATİSTİK.....	41
5. BULGULAR.....	41
6. TARTIŞMA.....	58
7. SONUÇ	62
8. ÖZET	62
9. SUMMARY.....	64
10. KAYNAKLAR.....	66

TABLO DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo I: Kesin risk faktörleri.....	15
Tablo II: Hastaya ait olası risk faktörleri.....	16
Tablo III: KAG sonrası KN gelişimi risk skorlaması.....	23
Tablo IV: Biokimyasal Değerleri Tanımlayıcı İstatistik.....	42
Tablo V: Olguların ölçüm değerlerinin grup içi karşılaştırılması (Normal dağılım göstermeyenler).....	43
Tablo VI: Olguların ölçüm değerlerinin grup içi karşılaştırılması (Normal dağılım gösterenler).....	44
Tablo VII: Olguların İşlem Öncesi ve Sonrası Serum Kreatinin Değerleri	46
Tablo VIII: Olguların İşlem Öncesi ve Sonrası İdrar Kreatinin Değerleri	47
Tablo IX: Olguların İşlem Öncesi ve Sonrası Kreatinin Klirens Değerleri.....	48
Tablo X: Tüm grupları ele aldığımızda patolojik değerlendirmeleri	49
Tablo XI: Glomerüler Fokal Nekroz Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi.....	52
Tablo XII: Bowman Kapsülünde Genişleme Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi	53
Tablo XIII: Tubul Epitel Dejenerasyonu Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi.....	53
Tablo XIV: Tubul Epiteli Nekrozu Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi.....	54
Tablo XV: Tubul Dilatasyon Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi.....	55
Tablo XVI: İnterstisyel İltihabi Hücre İnfiltrasyonu Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi	55
Tablo XVII: Damar Konjesyonu Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi	56
Tablo XVIII: Damar Duvar Kalınlaşması Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi	56
Tablo XIX: Histopatolojik bulguların gruplar arası ikili karşılaştırması.....	57

ŞEKİL DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1: Kontrast nefropati patofizyolojisi.....	12
Şekil 2: Oksidatif strese reaktif oksijen türlerinin oluşumu, lipid peroksidasyonu ve glutatyon (GSH) ve diğer antioksidanların rolü	28
Şekil 3: L-Karnitinin moleküler yapısı	32
Şekil 4: Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınması.....	34
Şekil 5: Çalışma dizaynı.....	40
Şekil 6: Gruplara göre TAK değerleri karşılaştırması.....	45
Şekil 7: Gruplara göre MDA değerleri karşılaştırması.....	45
Şekil 8: İşlem öncesi ve sonrası serum kreatinin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	46
Şekil 9: İşlem öncesi ve sonrası idrar kreatinin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	47
Şekil 10: İşlem öncesi ve sonrası kreatinin klirensi değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	48

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Kontrol grubunda hafif konjesyon bulguları gösteren böbrek dokusu	50
Resim 2: KM grubunda konjesyon, Bowman kapsül aralığında genişleme , tubuler dilatasyon ve dejenerasyon , fokal glomerüler nekroz, inflamasyon damar duvarında kalınlaşma bulguları gösteren böbrek dokusu	50
Resim 3: Karnitin grubunda hafif konjesyon bulguları gösteren böbrek dokusu	51
Resim 4: Karnitin+KM grubunda konjesyon ve hafif tubuler dilatasyon gösteren böbrek dokusu	51

KISALTMALAR DİZİNİ

ABY : Akut böbrek yetmezliği

ADE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ark. : Arkadaşları

ATP : adenosin-5'-trifosfat

ADP : adenosin-5'-difosfat

AMP : adenosin-5'-monofosfat

BHDM: Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu (Modification of Diet in Renal Disease)

BUN: Kan üre azotu

CIN : Contrast-induced nephropathy

Cr : Kreatinin

DM : Diyabetes mellitus

DNA : Deoksiribonükleik asit

DOKM : Düşük-osmolar kontrast madde

ET : Endotelin

GFH : Glomerüler filtrasyon hızı

GPx : Glutasyon Peroksidaz

GR : Glutasyon Reduktaz

GSH : Glutasyon

GST : Glutasyon s-Transferaz

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HNE: 4-hidroksinonenal

İABP : İntraaortik balon pompası

İOKM : İzo-osmolar kontrast madde

KAG: Koroner anjiyografi

KBH :Kronik böbrek hastalığı

KKY : Konjestif kalp yetersizliği

KM :Kontrast Madde

KN: Kontrast Nefropati

KAT: Karnitin asetil transferaz

KoA: Koenzim A

mg : Miligram
ml : Mililitre
MDA: Malondialdehit
MI : Miyokard infarktüsü
NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO : Nitrik oksid
NYHA : New York Heart Association (NewYork Kalp Cemiyeti)
O2 : Oksijen
OH⁻ : Hidroksil radikali
p değeri : Olasılık değeri
PGE1 : Prostoglandin E1
PKG : Perkütan koroner girişim
PVH : Periferik vasküler hastalık
ROT: Reaktif oksijen türleri
RNT : Reaktif Nitrojen Türleri
TAK : Total antioksidan kapasite
TBARM: Tiyobarbitürik asit reaktif madde
YOKM : Yüksek-osmolar kontrast madde

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrastla indüklenen akut böbrek yetersizliği iyonize kontrast maddeye (KM) maruziyetten sonra gelişen ve genel olarak kontrast nefropatisi (KN) olarak bilinen bir hastalıktır . En sık kullanılan tanımlama; farklı bir neden olmaksızın, KM verilmesinden 48 saat sonra serum kreatininin 0.5 mg/dl (44.2 µmol/L) veya bazal değerin %25 artmasıdır. Hastanede edinilmiş Akut böbrek yetmezliği (ABY) insidansı son yıllarda %5'ten %6.4'e yükselmiştir . KN hastanede edinilmiş ABY sonrası oluşan ölüm sıralamasında 3. sıradadır.

Daha önceki çalışmalarda, KN fizyopatolojisinden sorumlu mekanizmalar olarak , reaktif oksijen radikallerinin oluşumu, kontrast maddenin neden olduğu vazokonstriksiyon nedeniyle meydana gelen renal meduller iskemi ve direk tubuler toksisite ileri sürülmüştür.

Karnitin vücutta pek çok fonksiyonu olan bir bileşiktir. Esas görevi , hücrenin enerji üretimi için beta oksidasyona gidebilmek üzere uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine geçişini sağlamaktır. Ayrıca çok uzun zincirli yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonunda kofaktör olarak görev yapar , asetilkolin sentezinde asetil gruplarının transferini yaparak santral sinir sisteminde etkili olur. Karnitin , asetillenmiş Koenzim A (KoA) miktarını düzenleyen ve antioksidan özelliği kanıtlanmış vitamin benzeri bir bileşiktir . Bugüne dek fiziksel performansı arttırmak , kilo kaybına yardımcı olmak , üreme performansını arttırmak , immunolojik fonksiyonları geliştirmek amacıyla , ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda tedavi edici ajan olarak kullanılmıştır.

Biz bu çalışmamızda, KN fizyopatolojisinden sorumlu mekanizmaya etki edebileceğini düşündüğümüz , hücre düzeyinde antioksidan ve antiiskemik bir ajan olarak tanımlanmış olan L-Karnitin kullanarak Kontrast Nefropatisini önlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kontrast Nefropatisi

Akut böbrek yetersizliği çok sayıda etyolojiyi, risk faktörünü ve klinik bulguları içeren bir hastalıktır. Kontrastla indüklenen akut böbrek yetersizliği terimi , iyonize kontrast maddeye (KM) maruziyetten sonra gelişen ve genel olarak kontrast nefropatisi (KN) olarak bilinen bir hastalıktır (1).

2.1.1.Tanım

Literatürde, KN tanımı için farklı değerler kullanılmıştır. The Iohexol Cooperative Study’de, KN olarak intravenöz KM verilmesinden 48-72 saat sonra serum kreatinin (Cr) düzeyinin 1.0 mg/dl veya %25 artması kabul edilmiştir (2), The Nephric Trial’da 0.5 mg/dl ve 1.0 mg/dl olmak üzere iki farklı sınır değeri alınmıştır (3). The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry tanımlamasında ise serum kreatinin bazal değerinin iki kat artması veya diyalize ihtiyaç duyulması KN olarak kabul edilmiştir (4). KN değerlendirmesinde, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalmasını ve kan üre azotu (BUN) artışını ele alan çalışmalar mevcuttur (5,6) . Çalışmalarda en sık kullanılan tanımlama; farklı bir neden olmaksızın, KM verilmesinden 48 saat sonra serum kreatininin 0.5 mg/dl (44.2 µmol/L) veya bazal değerin %25 artmasıdır (7,8). Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti kılavuzuna göre KN tanımı , başka bir etyolojik sebep olmaksızın, kontrast madde verildikten sonraki üç gün içinde serum kreatinin düzeyinde %25 veya 44 µmol/L (0.5mg/dl) artış olmasıdır (9) .

Tanı için sadece serum kreatinin artışı kriter alındığında KN insidansı daha düşük çıkmaktadır (10). Serum kreatinin düzeyindeki daha küçük artışlara göre yapılan değerlendirme , KN’nin kısa ve uzun dönemde görülebilecek etkilerinin izlenmesi açısından daha sensitif olabilir (11) . Akut Böbrek Hasarlanması Ağının (The Acute Kidney Injury Network) tanımında ise , idrar miktarına bakılmaksızın serum kreatininindeki 0.3 mg/dl’lik artış akut böbrek yetmezliği olarak kabul edilmiştir (12,13) . Gelecekte KN tanımlamasında daha düşük değerler kullanılabilir (14).

2.1.2. İnsidans

Hastanede edinilmiş ABY insidansı son yıllarda %5’ten %6.4’e yükselmiştir (15). KN hastanede edinilmiş ABY sonrası oluşan ölüm sıralamasında 3. sıradadır (11, 15). Levy ve ark. kontrast madde uygulanan 16248 hasta üzerinde retrospektif analiz

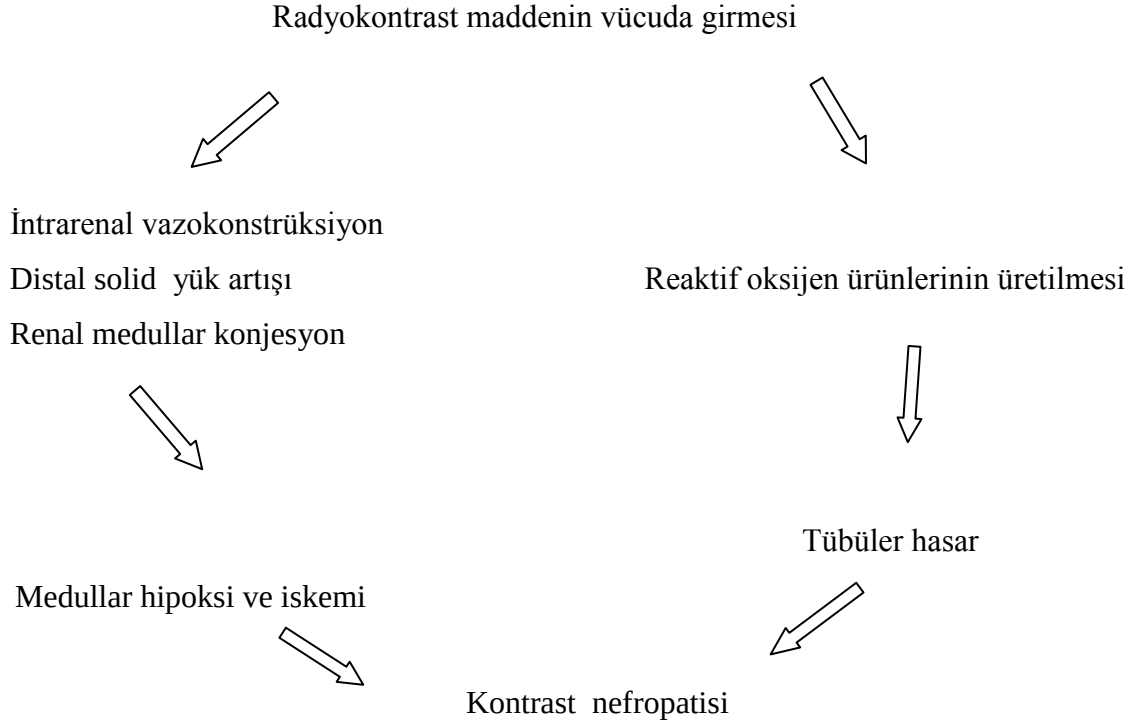
yapmışlardır (16) . Bu analizde kontrast madde verildikten sonra böbrek yetersizliği gelişen hastalarda, hastane içi mortalite oranının beş kat daha fazla olduğu (%34'e karşın %7) saptanmıştır.

2.1. 3. Patofizyoloji

KN patofizyolojisinde öne sürülen mekanizmalardan bazıları; renal arter vazokonstriksiyonuna bağlı renal kan akımının azalması ve böylece oluşan meduller hipoksi, KM'nin apoptozis yoluyla yaptığı direkt tübüler toksisite, endotel disfonksiyonu ve renal mikrosirkülasyondaki değişikliklerdir (17,18,19,20) (Şekil 1). Bunlara bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres nedeni ile iskemik ve nefrotoksik hasar meydana gelmektedir (21) .

İyotlu KM'ler suda eridiği için, filtrasyon bariyerinden geçip, glomerüllerin üriner aralığında, renal tübüllerde toplanır. Renal tübüller hücrelere direkt sitotoksik etki yapar (14) .Yüksek bazal serum kreatinin düzeyi, düşük GFH veya kronik böbrek hastalığı varlığı, KN gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (22,23,24). Düşük renal fonksiyon düzeyi, nefron kaybının önemli miktarda olduğu ve renal fonksiyonların zararlı etkilere daha duyarlı olduğu seviyeyi gösterir. Hastanın bazal serum kreatinin değeri ve GFH düzeyine göre yapılan değerlendirme, renal fonksiyonları stabil olan hastalar için uygun olabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların renal fonksiyonları; kalp yetmezliği, dehidratasyon, sepsis, rabdomiyoliz, ilaç toksisitesi gibi nedenlerden dolayı , değişkenlik gösterdiği için klinik karar bazal renal fonksiyonlara göre verilmelidir (14).

Renal tübüllerdeki sitotoksitenin derecesi kontrast madde maruziyetinin boyutu ile direkt ilişkilidir. Bu yüzden, işlem öncesinde, işlem sırasında ve işlem sonrasında idrar akım hızının artırılması önemlidir. Dış medullaya yönelik renal kan akımının devamlı azalması meduller hipoksiye, iskemik hasara ve renal tübüller hücre ölümüne yol açar. Oksidatif stres ve inflamasyonun da olumsuz etkisi vardır.



Şekil 1: Kontrast nefropati patofizyolojisi (25, 26)

2.1.3.1. Renal Hemodinamik Değişiklikler

KM'ler özellikle renal medulladaki çıkan ince henle kulpunda epitelyal hücre nekrozu yaparlar. Renal medulla iskemik hasara duyarlıdır. KM'ler renal korteks kan akımında shunt oluşturarak meduller hipoksiye neden olur. Başlangıçta renal kan akımında kısa süreli bir artış oluşur, ardından birkaç saat süreyle renal kan akımında %50'ye varan azalma meydana gelir (27). KM'ler aynı zamanda, renal vazokonstriktör aktiviteyi artıran ve vazodilatatör aktiviteyi azaltan birçok mediyatörü etkileyerek KN gelişimine katkıda bulunur (17,18). Vazokonstriksiyonda, atriyal natriüretik peptit, adenosin, endotelin (ET), vazopressin, noradrenalin ve anjiotensin gibi bazı vazoaktif maddelerin rolü olabilir (28).

Endotelin etkisi ET reseptör alt tiplerinin aktivasyonuna bağlıdır. ET-A reseptörü esas olarak vazokonstriktör etki yaparken, ET-B reseptörü vazodilatatör etki göstermektedir. ET-A ve ET-B kombine blokeri (bosentan) alan insanlarda KN insidansının plasebo grubuna göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür (29).

KM'nin kan viskozitesini artırması ve eritrosit agregasyonuna yol açması renal kan akımını yavaşlatıp oksijen sunumunun azalmasına sebep olabilir (30).

2.1.3.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Renal Hücrelere Direk Toksik Etki

Süperoksit (O_2^-) ve diğer serbest oksijen radikallerinin (SOR) KN oluşumuna katkı yaptığı düşünülmektedir. Deneylerde, KM'lerin antioksidan enzim aktivitesini azalttığı, SOR vasıtasıyla direk toksik etki gösterdiği saptanmıştır (31, 32, 33).

SOR'lar endojen olarak üretilir ve oksidatif stres sırasında artarlar. En sık bulunan oksijen radikali O_2^- , hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikalidir (OH^-) (34). Postiskemik oksidatif stres sonucu oluşan SOR'lar doğrudan endotel hücreleri üzerine etki yaparak ABY'ye yol açabilir. SOR'lar ekstrasellüler sinyal molekülleri olduğu için, KN gelişmesinde önemli olan vazokonstriktörlerin (anjiotensin II, tromboksan A2, ET-1, adenozin ve norepinefrin gibi) etkilerini göstermesinde rol oynayabilir. Bazı deneysel modellerde, allopurinol ile SOR üretiminin azaltılması veya O_2^- dismutaz ile miktarlarının azaltılması ile KM'nin GFH'yi azaltıcı etkisi hafifletilmiştir (35). SOR'ların azaltılması ile KN etkileri hafifletilmeye çalışılmıştır (36, 37).

KM'ler renal hücre apoptozisine neden olur. Apoptozis, hipoksik hasar sonucunda veya hücre üzerine direk etki ile oluşturulabilir (38). Antioksidan olarak NAC (N Asetil Sistein) veya askorbik asit kullanılmasıyla KM 'ye bağlı apoptozis önlenabilmektedir. Ancak sodyum bikarbonat kullanılması ile apoptozis azaltılamamıştır (20).

KM'ler renal tübüler hücreler üzerine direk sitotoksik etki gösterirler. Hücrelerdeki mitokondriyal enzim aktivitesinde değişme, mitokondriyal membran potansiyelinde bozulma saptanır (39).

2.1.3.3. Kontrast Maddelerin Özellikleri

Yüksek osmolariteli KM 'ler (YOKM) renal hemodinamik değişikliklere yol açar ve renal epitel hücrelerine direkt toksik etki yaparlar. Hiperosmolarite sonucu tübüler hidrostatik basınç artar, intrarenal mikrosirkülasyon kompresyona uğrar, GFH azalır. Ayrıca hücrelerde DNA fragmantasyonu olur (19, 32). Renal hasarı olan hastalarda, yüksek dozlarda YOKM kullanımı KN riskini daha fazla artırır (40). İzoozmolar KM'nin (İOKM) düşük ozmolar KM'ye (DOKM) göre daha az nefrotoksisite gösterdiği saptanmıştır (3), ancak diğer çalışmalarla desteklenmemiştir (39, 41). Bazı araştırmacılar, yüksek riskli

hastalarda iyonik olmayan DOKM'lerin kullanılmasını önerirken (7), Kontrast Nefropati Konsensus Çalışma Paneli , iyonik olmayan İOKM kullanılmasının en düşük riski oluşturduğunu belirtmektedir (42).

KM'lerin akışkanlık özellikleri KN gelişmesinde önemlidir. YOKM'ler eritrosit esnekliğini azaltırlar, sertleşen eritrositlerin tübül kapillerlerinden ilerlemesi zorlaşır ve akım yavaşlar veya kesilir (43).

KM miktarı ile KN arasında korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (11,44). Hastaya ek olarak verilen her 100 ml'lik KM, KN olasılığını %30 arttırmaktadır (24). Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda düşük dozlarda (<100 ml) KM kullanılsa dahi kalıcı böbrek yetmezliği ve diyaliz ihtiyacı görülebilir (45). Başka bir çalışmada, 100 ml'den daha az KM uygulanan normal hastalarda, diyaliz gerektiren KN gelişmediği bulunmuştur. Ayrıca verilen KM miktarının KN gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (11). Verilmesi gereken KM dozu ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Cigarro'nun önerisi, maksimum KM dozu olarak, $[5 \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{serum kreatinin}]$ formülünden elde edilen miktardır (46) . Diğer bir çalışmada, KN oluşma olasılığını artıran sınır KM miktarının 140 ml olduğu belirtilmiştir (37).

Kontrast madde nefropatisi için risk faktörü olmayan hastaların birçoğu verilen kontrast maddeden etkilenmez. Risk faktörü olmayan hastalarda KN insidansı yaklaşık %3-5 civarında iken, dört risk faktörü olanlarda insidans %100'e çıkabilmektedir (47,48).

Klinik tablo asemptomatikten, böbrek yetersizliğine ve ölüme kadar değişmektedir. Klinikte oligürik böbrek yetersizliği de görülebilmekle birlikte , kontrast nefropatisi genellikle oligürik olmayan bir böbrek yetersizliğidir. Hastaların yaklaşık %30'unda çeşitli derecelerde kalıcı renal bozukluk oluşmaktadır. Hastalar için kalıcı diyalize gerekebilmektedir(11,48). Hafif ve geçici bir GFH azalması, kontrast madde uygulanımı sonrasında çoğu hastada oluşabilmektedir.

KN açısından hastalara risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Kontrast madde verilen hastaların serum kreatinin değerinin işlem öncesi ve işlemden 48 saat sonra rutin olarak bakılması gerekmektedir. Yapılmış bir araştırmada, radyoloji bölümlerinde kontrast madde girişimleri öncesi hastaların sadece %20'sinde, KN için yüksek risk teşkil eden diyabet gibi durumlarda ise yaklaşık %60'ında işlem öncesi serum kreatinin değerine bakıldığı tespit edilmiştir (49,50).

2.1.4 KN Gelişimi İçin Risk Faktörleri

A) Hastaya ait risk faktörleri: 1-Kesin risk faktörleri 2- Olası risk faktörleri

B) İşleme ve kontrast maddeye ilişkin risk faktörleri: Kontrast maddenin tipi, miktarı , iyonik içeriği ; acil işlemler, KM'nin intraarteriel uygulanması, işlemler arası 2 günden az olması, intraaortik balon pompası kullanımı, bypass greft operasyonu (51).

Tablo I: Kesin risk faktörleri (51)

Risk Faktörleri	Risk oranı	p değeri
Önceden var olan böbrek yetmezliği		
işlem öncesi kreatinin 2.0-2.9 mg/dl (23)	7.37 (4.78-11.39)	<0.0001
işlem öncesi kreatinin ≥ 3 mg/dl (23)	12.82 (8.01-20.54)	<0.0001
Diyabetes mellitus		
işlem öncesi kreatinin ≤ 1.1 mg/dl (23)	1.86 (1.20-2.89)	0.005
işlem öncesi kreatinin 1.2-1.9 mg/dl (23)	2.42 (1.54-3.79)	<0.001
Yaş >75 (52)	5.28 (1.98-14.05)	0.0009
Sınıf III-IV konjestif kalp yetmezliği (53)	2.20 (1.60-2.90)	<0.0001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 (54)	1.57 (1.14-2.16)	0.005
İşlem öncesi hipotansiyon (54)	2.50 (1.70-3.69)	<0.00001
Bazal hematokrit (54)	0.95 (0.92-0.97)	<0.00001
Akut miyokard infarktüsü ≤ 24 saat (23)	1.85 (1.31-2.63)	0.0006
Periferik damar hastalığı (53)	1.90 (1.40-2.70)	<0.0001
ADE inhibitörü kullanımı (55)	3.37 (1.14-9.94)	0.028
Hipertansiyon (53)	2.00 (1.40-2.80)	0.0001

Tablo II: Hastaya ait olası risk faktörleri

Diüretik kullanımı (31)
Nefrotik sendrom (22)
Yapısal böbrek hastalığı veya hasarı (22)
İdrar albumin - kreatinin oranı >30 (22)
Düşük efektif dolaşım hacmi (23)
Ailesel yatkınlık (56)
Hiperkolesterolemi (57)
Karaciğer sirozu (58)
Sepsis (58)
Multiple myelom (59)
Hipertrigliseridemi (60)
Nefrotoksik ilaç kullanımı (60, 61)
Çoklu damar hastalığı (62)
Renal arter stenozu (54)
Hiperürisemi (63)
Proteinüri (22)
Böbrek transplantasyonu (64)
Pulmoner ödem (54)
Serum sodyumu <135 meq/l (48)
Bozulmuş açlık glukozu (65)
Metabolik sendrom (65)
Hipoalbuminemi (48)

- Diyabetes Mellitus (DM): Bu hastalar geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği gelişimi açısından en yüksek insidansa sahiptir (66, 67). Böbrek fonksiyonları korunmuş, proteinüri veya mikroalbuminüri olmayan diyabetik hastalarda KN riski daha düşüktür. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar KN için yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar. Serum kreatinin değeri > 2.5 mg/dl olan diyabetik hastalarda KN riski %50'den fazladır (68, 69). Diyabetik olmayan, normal böbrek fonksiyonlu hastalarda KN insidansı %2, tip I DM ve renal yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, tip I DM olup renal yetersizliği olmayanlarda ise %7 oranında KN gelişmektedir (68,70). Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha düşük saptanmıştır (71, 69, 67). Bazı yayınlarda diyabetiklerde serum kreatinin değeri > 2 mg/dl, bazılarında ise serum kreatinin değeri > 3 mg/dl olarak saptanması yüksek risk olarak belirlenmiştir (67, 71, 72). Metformin, kontrast madde kullanımından önce ve en az 48 saat sonrasında, böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadığı tespit edilinceye kadar verilmemelidir, laktik asidoz açısından da yakından takip edilmelidir (9, 15,73).

- Kronik Böbrek Hastalığı: Tanımı serum kreatinin değerinin 1.5-2 mg/dl olmasıdır. Ayrıca, böbrek hasarıyla beraber en az üç ay süreyle GFR'nin <60 mL/dk/1.73 m² olması da kronik böbrek yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (74). Bu grubun KN gelişimi riski 5-10 kat daha fazladır (75). Davidson ve ark.nın koroner anjiyografi (KAG) yapılan 1144 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada, önceden varolan renal yetersizlik KN gelişimi için en önemli risk faktörü olarak belirtilmiştir (76). Diğer bir çalışmada, KAG yapılan 378 hastanın %2'sinde, bazal kreatinin değeri >1.5 mg/dl olanların ise %30'unda KN gelişmiştir (77). 2034 hastalık bir seride ise, KN için en büyük risk faktörünün, işlem öncesi serum kreatinin değerinin ≥ 2 mg/dl olduğu saptanmıştır (78). Berns ve ark. yaptığı bir çalışmada, bazal serum kreatinin değeri 2-4mg/dl olanlarda KN oranı %27, serum kreatinin değeri > 4 mg/dl olanlarda KN oranı %81 bulunmuştur (79). Başka bir çalışmada serum kreatinin değeri ≤ 1.2 mg/dl olanlarda KN insidansı %2, serum kreatinin 1.4-1.9 mg/dl olanlarda KN insidansı %10.4, serum kreatinin değeri ≥ 2.0 mg/dl olanlarda ise KN insidansı %62 saptanmıştır (80).

- Kontrast Maddenin Tipi: Kontrast maddeler fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre ayrılırlar. Kimyasal özellikleri; osmolarite, iyot miktarı ve sıvıdaki iyonizasyondur. Klinik pratikte osmolarite sık kullanılır (81, 82). Kontrast maddelerin renal kan akımında ve GFR'de hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin

osmolaritesi ile orantılı olduğu gösterilmiştir (81,83). Kontrast maddeler osmolaritesine göre, yüksek, düşük ve izoosmolar olarak üçe ayrılırlar. Düşük osmolar kontrast maddeler de noniyonik monomer (iohexol, iopamidol, ioversol, iopromide), iyonik dimer (ioxaglate), noniyonik dimer (iotrol, iodixanol) olarak üç gruba ayrılır. Renal tutulumu olan hastalarda noniyonik, düşük osmolar kontrast madde kullanımı X-ray arteriyografi işlemi sonrası gelişecek renal hasarı azaltmaktadır (81,84).

Hizoh ve ark. Madin Darby Canine Kidney modelinde hiperosmolar iyonik kontrast ajan olan diatrizoatın renal epitel hücrelerinde DNA fragmantasyonu yaptığını göstermişlerdir (85). Fakat düşük osmolar noniyonik iopamidolün belirgin bir DNA hasarı yapmadığını göstermişlerdir.

İyonik ve osmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı KN gelişim riski daha yüksektir (81). Katholi ve ark. yüksek osmolar kontrast maddelerin, düşük osmolar kontrast maddelere göre daha riskli olduğunu göstermişlerdir (83). Harris ve ark. yüksek osmolar kontrast madde kullanımı sonrası KMN riskinin %14, düşük osmolar kontrast madde kullanımı sonrası ise %2 olduğunu göstermişlerdir (84).

Schwab ve ark.'nın koroner anjiyografi yapılan 433 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada , KN sıklığı düşük osmolar kontrast madde (DOKM, iopamidol) kullananlarda %8, yüksek osmolar kontrast madde (YOKM, diatrizoate) kullananlarda ise %10.2 oranında gelişmiştir ($p>0.05$) (86). Benzer şekilde Rudnick ve ark.'nın , normal böbrek fonksiyonu olan, diyabetik olmayan 1196 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, YOKM (diatrizoate) kullananlarda KN gelişme oranı %8.5, DOKM (iohexol) kullananlarda KN gelişme oranı %8.2 bulunmuştur. Fakat kronik böbrek yetersizliği olan hastalar ele alındığında, KN gelişimi DOKM kullananlarda %12.2, YOKM kullananlarda ise %27 oranında olmuştur (2). Özetle KN gelişim riski, normal renal fonksiyonları olan hastalarda YOKM veya DOKM kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Bununla birlikte kronik böbrek yetersizliği olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise DOKM kullanımı, YOKM'ye kıyasla kontrast nefropati sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır.

NEFRIC çalışmasında , diyabetik ve kronik renal yetersizliği (kreatinin düzeyi 1.5-3.5 mg/dl) olan 129 hasta, non-iyonik izo-osmolar kontrast madde (iodixanol) ve non-iyonik düşük osmolar (iohexol) kontrast madde alanlar olarak karşılaştırılmıştır. 0-3. günlerde kreatinin yükselişi iodixanol grubunda 0.13 mg/dl, iohexol grubunda ise 0.55 mg/dl olmuştur ($p=0.001$). Aynı çalışmada, >0.5 mg/dl kreatinin yükselişi iodixanol

grubunda %3, iohexol grubunda ise %26 bulunmuştur (p=0.002). Benzer şekilde 1 mg/dl' den fazla kreatinin yükselişi iodixanol grubunda hiç gözlenmezken, iohexol grubunda %15 olmuştur (3).

COURT çalışmasında ise perkutan koroner girişime (PKG) giden hastalarda kontrast madde olarak ioxaglate (iyonik, düşük ozmolar) ve iodixanol (non-iyonik izo-osmolar) kullanılmış, hastane içi kardiyovasküler olay sıklığı ioxaglate grubunda % 9.5 ve iodixanol grubunda % 5.4 oranında gelişmiştir (76).

Noniyonik kontrast maddeler her ne kadar yüksek riskli hastalarda KN gelişim oranını azaltıyorsa da, bunların trombotik olay geliştirme riski, iyonik olanlardan daha yüksektir (81,85). Başka bir çalışmada PKG uygulanan akut koroner sendrom olgularında iyonik kontrast madde kullanımının klinik sonuçlarda avantaj sağlayacağı belirtilmiştir (87).

Kontrast madde özellikleri (özet) (88,89)

- Osmolarite: Solüsyonun bir kilogramında bulunan ozmotik olarak aktif partiküllerin miktarını tanımlamaktadır. Kontrast maddenin molekül büyüklüğü ve solüsyondaki partikül sayısına bağlıdır.

A) Yüksek osmolar (iyonik) (YOKM): (Osmolarite: 1500-2076 mosmol/kg)

Diatrizoate (Angiovis, Renografin, Hypaque), Iothaldate (Conray), Metrizoate (Isopaque), Ioxithaldate (Telebrix).

B) Düşük osmolar (DOKM): (Osmolarite: 600-796 mosmol/kg)

Düşük osmolar kontrast maddeler iyonik ya da non-iyonik olabilmektedir.

- iyonik: Ioxaglate (Hexabrix).

- Non-iyonik: Iopamidol (Isovue), Iohexol (Omnipaque), Ioversol (Optiray) ve Ioxilan (Oxilan), Iobitridol (Xenetix), Iopromide (Ultravist).

C) İzo-osmolar non-iyonik (İOKM): (Osmolarite: 290 mosmol/kg) Iodixanol (Visipaque)

- İyodine konsantrasyonu: (320-370 mg/ml) İyodine konsantrasyonunun artması kontrast maddenin radyokontrast gücünü ve solüsyonun viskozitesini artırmaktadır.

- Viskosite: (8.4-11.8) Suyun viskozitesinin oransal katı olarak ifade edilir. Kullanılan kontrast molekülün büyüklüğüne, iyodine konsantrasyonuna ve solüsyonun sıcaklığına bağlıdır. Kanın viskozitesi suyun 5 katıdır ve kontrast madde kullanımıyla artmaktadır. Viskositenin artması vasküler dolumu ve kan akımını azaltmaktadır. Bu

nedenle işlem öncesi viskositenin düşürülmesi için kontrast maddenin vücut sıcaklığına kadar ısıtılması tavsiye edilir.

- Kontrast Maddenin Miktarı: Radyokontrast madde miktarı ile renal disfonksiyon arasında bir ilişki vardır. Yapılmış bir çalışmada radyokontrast ajan miktarının her 5 ml artışının , KN riskini kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda %65 artırdığı gösterilmiştir (90). Mc Cullough ve ark. yaptığı bir çalışmada kontrast madde volümü < 100ml olanlarda KN riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (11). Başka bir çalışmada ise kontrast volümü ile KN ilişkisi gösterilememiştir (86). Kontrast maddenin miktarı >125 cc ise KN sıklığı yaklaşık %20'dir. Eğer doz < 125 cc ise KMN riski %2'dir (48, 68).

- Kontrast Maddenin Veriliş Sıklığı: Yetmiş iki saat içinde bazı yayınlarda bir hafta içinde ikinci kez kontrast madde kullanılırsa KN riski artar. Genellikle önerilen iki kontrast madde uygulaması arasında mümkünse 5 günlük bir sürenin olmasıdır (83,84,85,2,90,91) .

- Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (EF): Ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül fonksiyonunu belirtmekte kullanılan bir ölçüttür. (New York Heart Assosiation) NYHA Evre III-IV ve EF değeri özellikle %50'nin altındaki hastaların radyokontrast maddeye maruz kaldıklarında KN gelişim oranları normal bireylere göre daha yüksektir (72,92,77). Yapılan başka bir çalışmada ise, koroner anjiyografi yapılan hastaların EF değeri %30'un altında değilse, bu hastaların EF değerlerinin kontrast madde nefropatisi gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (93).

- Efektif kan hacmi: Efektif kan hacminin azalması , KN riskini artıran önemli bir faktördür. Kardiyak siroz ve nefrotik sendrom da azalmış intravasküler volüme neden olduğu için bu grup içine girmektedir (9,73, 66 ,75,94). Bu nedenle hastaların işlem öncesi dehidrate olmadıklarının tespiti gereklidir. Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olduğu durumlarda kontrast maddenin vücuttan atılımı yavaşlamakta ve nefropati riski de artmaktadır (15 ,23).

- Renal ve Periferik Arter Hastalığı: Renal ve periferik arter hastalığı olanlarda toksik maddenin vücuttan atılımı daha uzun bir zaman alır ve renal medüller iskemi daha kolay gelişmektedir (15, 16, 73, 95 ,70). Fakat bu konu ile ilgili olarak daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

- Nefrotoksik Ajan Kullanımı: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, aminoglikozidler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, immunsupresif kullanımı, metotreksat, siklosporin, sisplatin, doksorubisin, daunorubisin, hidroklorid, takrolimus, fluorourasil, amfoterisin B, vankomisin ve furosemid kullanımı nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (15, 16, 73, 67 ,96). Moore ve ark. yaptığı çalışmada furosemid kullanımının KN için tetikleyici bir faktör olduğu belirtilmiştir (82) . ADE , kronik böbrek yetersizliği olan veya bilateral renal arter stenozu olan hastalarda akut böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir. Kini ve ark. ADE inhibitörü kullanan hastalarda , işlem sonrası serum kreatinin değerlerinin kullanmayanlara göre belirgin şekilde yükseldiği sonucuna varmıştır (67) . Gupta ve ark. , 71 diyabetik hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise kaptopril tedavisi ile KN gelişiminde %79 risk azalması bildirilmiştir (97). Başka bir çalışmada kaptoprilin diyabetik hastalarda kontrast madde nefropatisini önlemede etkili bir ajan olduğunu ama diyabetik olmayanlarda kontrast madde nefropatisi gelişimi için bir risk oluşturduğu saptanmıştır (98). ADE inhibitörü konusu tartışmalıdır.

- Hiperürisemi: Gut nefropatisi geliştiğinde, kontrast madde verilmesi KN'yi artırabilecektir ancak bu konuda yeterli klinik çalışma yoktur (94) .

- Karaciğer Yetersizliği: Bu gruptaki hastaların, kas kitleleri azalmış olacağından dolayı serum kreatinin düzeyleri, eşlik eden bir renal disfonksiyon olmasına rağmen normal çıkabilir. Bu nedenle KN açısından daha dikkatli olmak gerekir. Ayrıca bu hastalarda karaciğer sirozu da tabloya eklenirse intravasküler volümde azalma olabilir ve dehidratasyona bağlı KMN gelişim oranı da artar (15, 16,73, 94).

- Hipertansiyon (HT): Hipertansif farelerde yapılmış bir araştırmada, kontrast maddenin böbrekte oluşturduğu hasarın HT ile birlikte arttığı gösterilmiştir (99). Ancak yeterli sayıda insan çalışması bulunmamaktadır.

- Multipl Myelom: Multipl myelom, hafif zincirler nedeniyle KN için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinirdi. Ancak retrospektif geniş çalışmalarla, işlem öncesi iyi hidrate edilmiş multipl myelom hastalarının KN gelişiminin %0.6-1.25 gibi düşük insidanslı olduğu bulunmuştur (66, 75, 100).

- Nefrotik Sendrom: Paraproteinüriye sebep olarak ve renal hemodinamiyi etkileyerek risk faktörleri arasında yer alır . Konu ile ilgili yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır (15,16, 72, 93) .

- Hiperlipidemi: Yüksek kolesterol seviyelerinde , endotel kaynaklı relaksasyonun azaldığı ve vazokonstriksiyonun arttığı gösterilmiştir. Hiperkolesterolemi ve okside düşük yoğunluklu lipoprotein, nitrik oksit sentetazın aktivitesini azaltmakta ve serbest oksijen radikallerinin üretimini artırmakta, bu da nitrik oksit yapımını azaltmaktadır ve vazokonstriksiyona yol açmaktadır (57).

- İleri Yaş: Çok merkezli çalışmalarda 70 yaş üzerinin KN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9,48,67). Yaşla beraber GFH, tubüler sekresyon ve renal konsantrasyon yeteneği azalmaktadır. Damarların dolambaçlı ve kalsifiye olması, vasküler girişi daha da zorlaştırmakta ve damarların görüntülenmesinde daha çok kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaktadır. Cochran ve ark. yaşın KN için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve 55 yaş üzeri hastaların 55 yaş altındaki hastalara göre 1.9 kat daha fazla KN gelişme riski olduğunu göstermiştir (69) .

- Akut Miyokard İnfarktüsü (MI) veya Geçirilmiş Miyokard İnfarktüsü: Geçirilmiş MI ile birlikte kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda , renal perfüzyon da bozulacağından dolayı KN riski de artacaktır (23). Ayrıca ateroskleroz renal arterlerde de meydana gelip renal iskemi oranı daha yüksek olabilir. Trivedi ve ark. yaptığı 53 hastalık bir çalışmada , akut MI geçirenlerde KN insidansının daha yüksek olduğu saptamış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (101) .

- Tek Böbrek: Bu hastaların KN gelişimine , çift böbrekli hastalara göre daha hassas olabileceği düşünülebilir (71, 79) ve KN gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

- Renal Transplant: Renal transplantasyon sonrası immün supresif tedavi gören hastalarda KN riski artabilmektedir (64).

- KN için Kesinleşmemiş Diğer Risk Faktörleri:

Erkek Cinsiyet: Cochran ve ark. (69) erkeklerin bayanlara göre 3.2 kat daha fazla KN riski altında olduğunu göstermiştir. Yapılan 8628 kişilik başka bir araştırmada ise bayanların KN gelişimi açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir (56). AIDS, Sigara, Hipoksi gibi risk faktörleri için henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

2.1.5. KAG sonrası KN gelişimi risk skorlaması

Koroner anjiyografi (KAG) sonrası KN gelişim sıklığı için yeni risk skorlama sistemleri mevcuttur. Mehran ve ark. , KAG yapılan 9726 hastanın prospektif verilerine dayanarak risk skorlama sistemin oluşturmuşlar. Buna göre bağımsız risk faktörleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (62).

Tablo III: KAG sonrası KN gelişimi risk skorlaması

KAG sonrası KN gelişimi risk skorlaması	
Risk	Skor
Hipotansiyon	5
Intra aortik balon pompası kullanımı	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
Serum kreatinin>133 micromol/l	4
Yaş>75	4
Anemi	3
DM	3
Kontrast madde hacmi kullanılan her 100ml için	1
Serum kreatinin > 1.5 mg/dl veya	4
GFH <60 ml/dk/1.73m ²	40-60 _ 2
	20-40 _ 4
	< 20 _ 6

Risk kategorileri	Total skor	KN riski(%)	Diyaliz riski (%)
Düşük	5 ve altı	7.5	0.04
Orta	6-10	14	0.12
Yüksek	11-15	26.1	1.09
Çok yüksek	16 ve üstü	57.3	12.6

2.1.6. Kontrast Nefropati Gelişiminin Önlenmesi

Kalp kateterizasyonu uygulanacak hastalarda, kontrast nefropati gelişiminin engellenmesi amacıyla (89) :

1. İşlem öncesi tüm hastalarda, risk faktörlerinin araştırılması, BUN, kreatinin düzeyi ve seçilmiş olgularda kreatinin klirensi bakılması ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi ,

2. Diyabetik hastalarda metforminin girişimden 24-28 saat önce kesilmesi (102),

3. Hidrasyon: Girişimden 12 saat önce (ayaktan hastalar için kateterizasyondan önceki 10 saat içinde yaklaşık 1000 cc kadar oral sıvı alımı) ve 12 saat sonra, 100-150 cc/saat hızında IV sıvı uygulanması,

4. Kontrast volüm miktarının hesaplanması: Yüksek volümden kaçınılması-uygun volümde (örn. Cigarroa formülü) non-iyonik ve iso-osmolar kontrast madde kullanılması , özellikle kronik kalp yetersizliği veya ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan olgularda non–invazif yöntemlerin (örn. ventrikülografi yerine ekokardiyografi) tercih edilmesi,

5. Yüksek riskli hastalardan, (örn. PKG, akut miyokard infarktüsü veya kronik kalp yetersizliği) 24-72 saatlik dönemde hipotansiyon, oligüri-anüri takibi yapılmalıdır. 48. ve 72. saatlerde serum BUN, kreatinin değerlerinin kontrolü yapılmalıdır. Elektif anjiyografik işlem sonrası 4-6. saatte taburcu edilecek olgularda yeterli hidrasyon yönünden tavsiyede bulunulması, seçilmiş olgularda 72. saat BUN, kreatinin değerleri ile birlikte hastaların tekrar kontrole çağırılması,

6. N-acetylcysteine (NAC) kullanılması: Elektif şartlarda: NAC 600 mg girişim öncesi günde 2x1 ve girişim gününde 600 mg 2x1 oral ; Acil şartlarda: 500 cc izotonik içine 150 mg/kg girişimden önce 30 dakika boyunca, girişimden sonra 500 cc izotonik

içine 50 mg/kg IV 4 saat boyunca kullanılması gerekebilir. LIPSIA-N-ACC çalışmasında yüksek doz NAC kullanmının (2x1200 mg/gün 2 gün boyunca) ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir (103).

7. Teofilin ve fenoldopaminin profilaktik kullanımıyla ilgili yeterli klinik veri yoktur. Etkinliği konusunda farklı sonuçlar mevcuttur.

8. Dopamin, Mannitol, Furosemide, Kalsiyum kanal blokerleri ve B-blokerlerin KN engelleme yönünden faydasının olmadığı, hatta zararlı olabileceğine ilişkin veriler mevcuttur.

2.1.7. Kontrast Nefropatinin Tedavisi

KN tanısı konan hastalarda , temel tedavi yeterli sıvı desteği ve hidrasyondur (6-12 saat boyunca 100-150 cc/saat isotonik solüsyon). İdrar çıkışına göre sıvı miktarı artırılabilir. Uygun sıvı miktarı verildiği halde idrar çıkışı yeterli değil ise furosemide 20-80 mg IV verilebilir. İdrar miktarını artırmak için dopamin böbrek dozundan (2-5 mcg/kg/dak) verilebilir. Hidrasyona ve farmakolojik tedaviye yanıt alınamayan hastalarda diyaliz gerekmektedir(89).

2. 2. Oksidan-Antioksidan Denge

Aerobik metabolizmanın normal ürünü olarak serbest radikaller ve diğer oksidanlar açığa çıkar. Antioksidan savunma sistemleri, reaktif oksijen türlerinin ve diğer oksidan ajanların oluşumunu engeller, ortadan kaldırılmasını sağlar veya bunların meydana getireceği hasarı önler (104). Sağlıklı organizmalarda, oksidan etki ile antioksidan sistem arasında bir denge vardır. Bu denge oksidan etki lehine bozulduğunda oksidatif stres oluşmaktadır (105).

2.2.1 Serbest Radikaller ve Oksidan Ajanlar

Serbest radikaller bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir . Bu elektron , bir nokta ile ($\text{OH}^\cdot$) gösterilir.Diğer biyolojik materyallerle reaksiyona girme eğilimindedirler. Serbest radikal denilince serbest oksijen radikalleri, genel bir tabirle reaktif oksijen türleri (ROS) akla gelmektedir (106).

Serbest radikaller çözeltide veya lipid ortamda bağımsız olarak bulunan

radikallerdir (107). Aerobik organizmaların hücresel metabolik süreçlerinde oksijenin suya indirgenmesi sırasında canlı dokulara toksik özellikte serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller esas olarak iki çeşittir: Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (NOS). Serbest radikal türleri kararsızdır. Karbohidratlar, proteinler, lipidler, nükleik asitler veya benzeri moleküllerden elektron alarak kararlı hale gelirler (108).

2.2.2.Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Serbest oksijen radikalleri, mitokondrial solunum, trombosit aktivasyonu, lökosit fagositozu ve prostaglandin sentezi gibi süreçlerde etkilidir. Aynı zamanda lipidler başta olmak üzere, proteinler, DNA ve karbonhidratlar üzerine toksik etkiye sahiptirler . Böylece hücrelerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara sebep olabilirler (104 , 109 ,110).

a)Membranların lipid peroksidasyonu: Serbest radikallerin lipidler üzerine etkisi ile lipid peroksidasyonu meydana gelir (105). Lipid peroksidasyonu, membran ve lipoproteinlerin yapısında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu meydana gelir (111). Bu peroksidasyon kendi zincir reaksiyonu olarak devam eder ve geri dönüşümsüz membran hasarına yol açar.

Lipid peroksidasyonu sonucunda malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal (HNE), lipid hidroperoksitleri gibi oldukça toksik ve zararlı yan ürünler ortaya çıkar. Malondialdehit (MDA) tiobarbutirik asitle ölçülebilir. Bu metod lipit peroksit seviyelerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipit peroksidasyonun derecesiyle bağlantı gösterir .

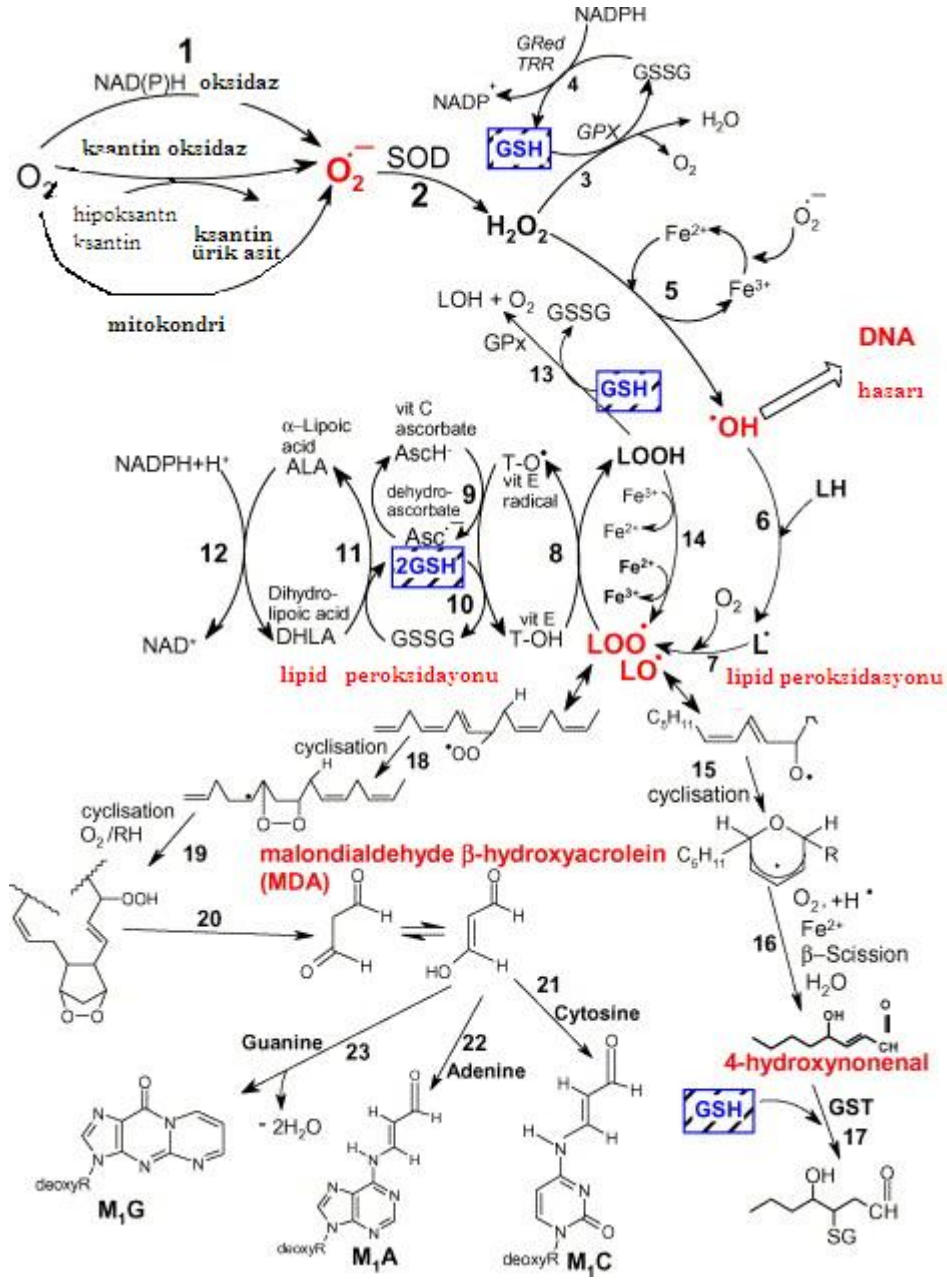
Lipit peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt membran yapısına ve indirekt olarak reaktif aldehytler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu yüzden iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir (112,113,114). Membranların yapıları bozulur, geçirgenlikleri değişir, iyon transportu ve enzimatik aktiviteler gibi fonksiyonlar etkilenir (115).

b)Proteinlerin oksidatif modifikasyonu : Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri, aminoasit bileşimlerine bağlıdır. Oksijen radikalleri, peptit bağlarının hidrolizi,

disülfid bağı ve çapraz bağlanmalara yol açabilirler. Proteinler, proteolitik parçalanmaya karşı daha hassas olurlar. Protein yapısında olan enzimler, aktivite kaybına uğrayabilir. Na-KATPaz enziminin tiyol gruplarının oksidasyonu sonucu aktivite kaybı olur , hücre içi ve dışı iyon dağılımı bozulabilir (116 ,117) .

c) DNA hasarı : Hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) DNA'da deoksiriboz ve bazlarla reaksiyona girerek bazların modifikasyonuna ve zincir ksalmasına yol açar. DNA polimerazı inhibe eder, hücre ölümüne kadar giden süreçleri başlatır, hücre yaşlanmasını hızlandırır ve karsinogeneze yol açabilir (112, 118).

Serbest radikaller hücrede enerji metabolizmasını da etkiler. Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek NADH2 azalmasına ve glikolizle ATP sentezinde azalmaya sebep olurlar. Mitokondrilerde ; radikallerin etkisi ile hem iç membran bütünlüğünün bozulması hem de ATP sentetaz aktivitesinde azalma sonucu ATP seviyesinde düşüş olur. Süperoksit radikali hiyaluronik asit parçalanmasına yol açarak inflamatuvar eklem hastalıklarının patolojik sürecinde rol oynar (110 , 119).



Şekil 2: Oksidatif streste reaktif oksijen türlerinin oluşumu, lipid peroksidasyonu ve glutatyon (GSH) ve diğer antioksidanların rolü (120).

Reaksiyon 1: Süperoksit anyon radikali NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz ile moleküler oksijenin indirgenmesi sonucu veya enzimatik olmayan yoldan mitokondriyal elektron transport zincirinin , semi-ubikinon bileşeni gibi bileşenlerle meydana gelir.

Reaksiyon 2: Süperoksit radikali süperoksit dismutaz ile hidrojen peroksit'e dönüşür.

Reaksiyon 3: Hidrojen peroksit en etkili şekilde glutatyon peroksitaz (GPx) enzimi ile süpürülür. GPx elektron donörü olarak GSH 'a ihtiyaç duyar.

Reaksiyon 4: Okside glutatyon (GSSG), glutatyon reduktaz (Gred) ile tekrar GSH'a indirgenir. Gred elektron donörü olarak NADPH 'a ihtiyaç duyar.

Reaksiyon 5 : Bazı transisyon metalleri (örneğin Fe^{2+} , Cu^{+}) hidrojen peroksidi reaktif hidroksil radikaline dönüştürür (fenton reaksiyonu).

Reaksiyon 6: Hidroksil radikali , karbon merkezli lipid radikali (L^*) için poliansature yağ asitinden (LH) bir elektron ayırır.

Reaksiyon 7 : Lipid radikali (L^*) moleküler oksijenle etkileşerek lipid peroksil radikalini (LOO^*) oluşturur. Lipid peroksil radikali, antioksidanlarla indirgenmezse ,lipid peroksidasyon işlemi oluşur.(reaksiyon 18-23 ve 15-17).

Reaksiyon 8: Lipid peroksil radikali vitamin Enin indirgenmiş hali tarafından membran içinde indirgenir. Lipid peroksit ve vitamin E radikali ($T-O^*$) oluşumu ile sonuçlanır.

Reaksiyon 9: Vitamin E radikali ($T-O^*$) askorbik asit tarafından geride askorbik radikali (Asc^*-) bırakarak tekrar Vitamin E ($T-OH$) ye indirgenir. Askorbatın fizyolojik formu askorbat monoanyondur ($AscH^-$).

Reaksiyon 10 : GSH tarafından vitamin E nin rejenerasyonu: okside vitaminE radikali ($T-O^*$) GSH tarafından indirgenir.

Reaksiyon 11: Okside glutatyon (GSSG) ve askorbil radikali (Asc^*-) dihidrolipoik asit (DHLA) tarafından GSH a ve askorbat monoanyona ($AscH^-$)geri indirgenir. Dihidrolipoik asit lipoik aside (ALA) dönüşür.

Reaksiyon 12: NADPH kullanarak ALA dan DHLA nın rejenerasyonu meydana gelir.

Reaksiyon 13: Lipid peroksitler GPX tarafından alkol ve dioksijene indirgenir. GPX elektron donörü olarak GSH kullanır (lipid peroksidasyon işlemi).

Reaksiyon 14: Lipid peroksitler Fe^{2+} ile hızlıca reaksiyona girerek lipid alkoksil radikallerini (LO^*) oluştururlar veya Fe^{3+} ile yavaşça reaksiyona girerek lipid peroksil radikallerini (LOO^*) oluştururlar.

Reaksiyon 15: Araşidonik asitten türeyen lipid alkoksil radikali (LO•) , 6 halkalı hidroperoksid oluşturmak için siklik reaksiyona girer.

Reaksiyon 16: 6 halkalı hidroperoksid 4-hidroksinoneal oluşturmak amacıyla daha ileri reaksiyonlara girer.

Reaksiyon 17 : 4-hidroksinonenale glutatyon eklenir.

Reaksiyon 18 : Yağ asidinin iç tarafında yer alan peroksil radikali siklik reaksiyona girerek karbon bazlı radikale bitişik siklik peroksidi oluşturur.

Reaksiyon 19: Bu radikal indirgenip hidroperoksid oluşturabilir veya ikinci siklik reaksiyondan geçerek bisiklik peroksid oluşturabilir.

Reaksiyon 20: Oluşan bileşik malondialdehit oluşturacak bir ara üründür.

Reaksiyon 21,22,23: MDA DNA bazlarıyla etkileşir.

2.2.3 Antioksidanlar

Antioksidan savunma sistemi veya kısaca antioksidanlar olarak da bilinen bu mekanizmalar, reaktif oksijen türlerinin ve diğer oksidan moleküllerin oluşturdukları hasarı önlerler. Peroksidasyon zincir reaksiyonunu engeller , reaktif oksijen türlerini toksik olmayan bileşiklere çevirirler. Antioksidan sisteme ait moleküller hücrenin sitoplazmasında ve membranında bulunurlar (104).

Antioksidanlar başlıca dört yolla oksidanları etkisiz hale getirirler;

1. Süpürme etkisi : Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirme yoludur.
2. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi : Hemoglobinin, serüloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlayarak inaktive eder.
3. Onarıcı etkisi : Oksidatif hasar görmüş biyomolekülleri onarırlar (121).
4. Söndürme etkisi : Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol gibi oksidanlara bir hidrojen aktararak inaktive ederler.

Antioksidan sistemin başlıca elemanları:

1.Enzimler

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Glutatyon Peroksidaz (GPx)

Glutatyon Redüktaz (GSH-R)

Glutatyon Transferaz (GST)

Katalaz

2.Suda Çözünen Radikal Tutucuları

Glutatyon

Vitamin C

Ürik asit

Glukoz

Sistein

3. Metal İyonlarını Bağlayan Proteinler

Ferritin

Transferrin

Haptoglobin

Hemopeksin

Seruloplazmin

Albümin

4. Yağda Çözünen Radikal Tutucuları

Vitamin E

B- karoten

Bilirubin

Ubikinol

Flavanoidler

5.Diğer Antioksidanlar

Diğer Antioksidanlar:

Yukarıdaki antioksidanların dışında, çok sayıda endojen ve ekzojen molekülün antioksidan etkisi olduğu öne sürülmüştür (122,112).

Antioksidan etkili endojen ve ekzojen moleküller

1- Endojen moleküller:

- Sistein, histidin gibi amino asitler
- Safra asitleri
- Sitokinler

2- Ekzojen moleküller

- Lokal anestezikler,

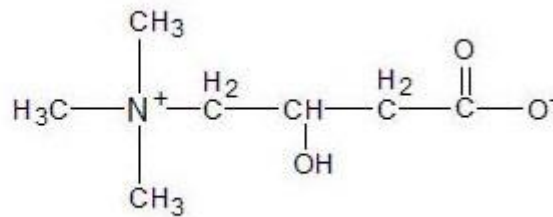
- Kalsiyum kanal blokerleri: Verapamil, Nifedipin, Nitrendipin,
- Steroid yapıda olmayan antienflamatuarlar: İbuprofen
- Rekombinant antioksidan enzimler (r-SOD),
- GPx aktivitesini arttıran veya benzer etki gösteren moleküller: Asetil, Ebselen.
- Serbest radikal toplayıcıları: DMSO, Mannitol.
- Demir tutucuları: Deferroksamin, EDTA.
- Besinlere eklenen koruyucular: BHA, BHT, Sodyum Benzoat, Propil gallat.
- Nötrofil inhibitörleri: Siklosporin A, FK 506, İbuprofen, Steroidler.
- Nötrofile karşı monoklonal antikor: RP3
- Endotel reseptörlerine (ICAM-1, ICAM-2) karşı monoklonal antikor.

L-Karnitin ve bazı esterlerinin (asetil-L-karnitin) ksantin oksidazı kısmen inhibe ettiği ve buna bağlı olarak hipoksi-reoksijenasyon hasarını inhibe ettiği belirtilmiştir (123).

2.3. Karnitin

2.3.1 Yapısı

Karnitin vücutta pek çok fonksiyonu olan bir bileşiktir. Esas görevi , hücrenin enerji üretimi için beta oksidasyona gidebilmek üzere uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine geçişini sağlamaktır. Ayrıca çok uzun zincirli yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonunda kofaktör olarak görev yapar , asetilkolin sentezinde asetil gruplarının transferini yaparak santral sinir sisteminde etkili olur. Karnitin , asetillenmiş Koenzim A (KoA) miktarını düzenleyen ve antioksidan özelliği kanıtlanmış vitamin benzeri bir bileşiktir (124). Bugüne dek fiziksel performansı arttırmak (125,126), kilo kaybına yardımcı olmak (127,128) , üreme performansını arttırmak (129,130), immunolojik fonksiyonları geliştirmek amacıyla (131,132), ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda tedavi edici ajan olarak kullanılmıştır (133,134).



Şekil 3 : L-Karnitin Moleküler Yapısı (135)

Karnitin "Beta hidroksi gama trimetil aminobütirik asit" formülünde olup kimyasal yapı olarak asetilkoline benzer. Bir asimetrik karbon atomuna sahip olması nedeniyle D ve L formlarına sahiptir. Dokularda sadece L formu sentez edilir ve sadece bu formu metabolik olarak aktiftir (136,137,138).

Vücutta L izoformunda bulunan karnitinin L-karnitin, asetil L-karnitin ve propiyonil L-karnitin türevleri bulunmaktadır.

2.3.2 *Biyosentez Ve Metabolizması*

Biyosentezi beş basamakta gerçekleşir (139,136,140). Biyosentezi için iki esansiyel aminoasit olan lizin ve metiyonin görev alır.

-Sentezin birinci basamağı proteine bağlı lizinin metilasyonudur, metilleyici ajan 5.-adenozilmetionindir (SAM), oluşan madde trimetillizindir. Magnezyum, C vitamini, demir, B3 ve B6 vitaminleri, alfa ketoglutarat ve SAM sentezi için gerekli olan diğer kofaktörler (metiyonin, folik asit, B12 vitamini,betain) endojen karnitin sentezinde görev almaktadır (141).

-İkinci basamakta 3-hidroksitrimetillizin,

-Üçüncü basamakta deoksikarnitinaldehid,

-Dördüncü basamakta ise deoksikarnitin oluşur.

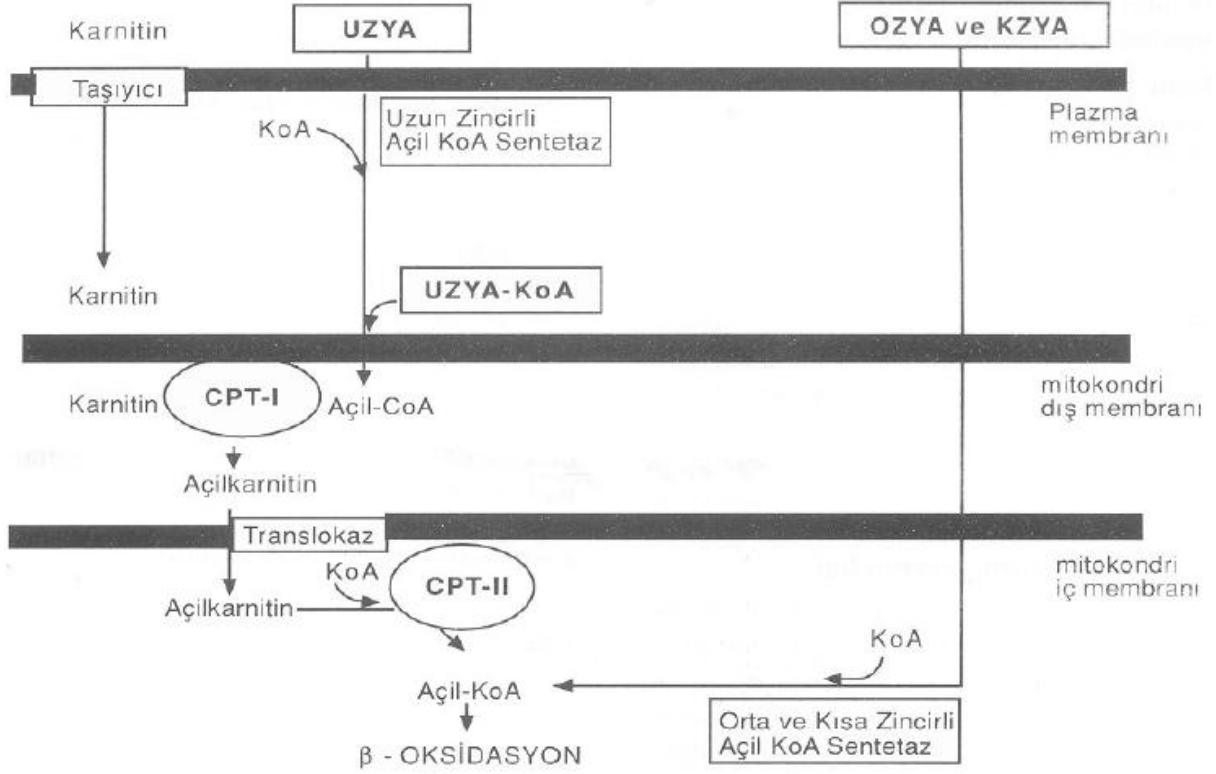
-Son basamakta etkili enzim deoksikarnitin hidroksilazdır, bu enzimin etkisiyle karnitin oluşur. Karaciğer, beyin ve epididimler ve insanlarda ayrıca böbreklerde Deoksikarnitin karnitine hidroksilasyonu meydana gelmektedir. Kalan diğer dokularda enzim faaliyeti olmadığından karnitin sentezi yapılamamaktadır .

İnsanlarda karnitin %75'i diyetten sağlanırken %25'i ise endojen olarak sentezlenir (142) .Karnitin kaynaklarının çoğunluğunu hayvansal ürünler oluşturur (141 ,143).

L-karnitin aktif transport ve pasif difüzyon yolları ile barsaklardan emilir. Maksimum kan konsantrasyonuna oral alımdan üç buçuk saat sonra ulaşılır ve 15 saatlik bir yarı ömrü vardır (141). Plazmada ve dokularda serbest veya yağ asitlerine bağlı açilkarnitin türevi olarak bulunabilir (142). Kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrekler ve epididimiste spesifik transport sistemleri bulunan karnitin bu dokular içinde yoğunlaşır. Kan yoluyla taşınan karnitin ağırlıklı olarak kalp ve iskelet kasında depolanır. Karnitin vücuttan atılımı böbrekler yolu ile olur (141). Glomerüler filtrasyondan sonra karnitin

proksimal tübüllerde bulunan spesifik bir transport sistemi tarafından etkin şekilde (filtre edilen karnitinin %90'ı) reabsorpsiyonu yapılır.

2. 3. 3 . Karnitinin Mitokondride Yağ Asidi Oksidasyonunda Rolü



Şekil 4. Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınması . KZYA-kısa zincirli yağ asitleri, ORTA- orta zincirli yağ asitleri (4-10 karbonlu) , UZYA-uzun zincirli yağ asitleri (12 veya daha fazla karbon atomlu) , CPT-I, II-karnitil palmitoil transferaz I, II (144).

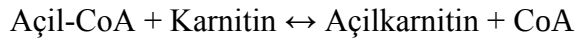
Yağ asitlerinin katabolizması için yağ asitlerinin mitokondri içine taşınması ve beta oksidasyonu gereklidir (144). Hücreler tarafından kan dolaşımından çekilen serbest yağ asitleri , hücre içinde açıl-CoA derivelerinin oluşması ile aktive edilirler. Hücrelerde yağ asidinin yapısına bağlı olarak iki aktive edici sistem bulunmaktadır:

a: Endoplazmik retikulum açıl-CoA sentetaz enzimi (thiokinaz) uzun zincir yağ asitlerini aktive eder.

b : Mitokondriyal iç membran açıl-CoA sentetaz enzimi orta zincir yağ asitleri ve kısa zincir yağ asitlerini aktive eder. Kısa zincir yağ asitleri sitoplazmadan mitokondriye

serbestçe geçebilirler. Ancak uzun zincir yağ asitleri geçemez. Dış membranın aşılabilmesi için esterin karnitinle birleşip açilkarnitine dönüşümü gereklidir (139, 140, 145,146).

Açilkarnitin oluşum reaksiyonu "Karnitin palmitoyl transferaz-I (CPT-I)" enzimi tarafından katalizlenir. Bu enzim yağ asitlerinin trigliseridlere dönüşümünde ara basamağı oluşturan uzun zincir açil-CoA 'yı lipojenaz yolundan oksidasyona çekmeye çalışır (147). Mitokondrial dış membranda bulunan bu enzim uzun zincir açil-CoA 'yı açilkarnitine dönüştürür (148 , 149, 150).



Açilkarnitinin mitokondriyal iç membrandan geçişine mitokondriyal translokaz enzimleri aracılık ederler. Bunlar hem serbest karnitinin hem de esterlerinin membranlarda her iki yöne transportunu sağlarlar. Karnitin-açilkarnitin translokaz enzimi iç membran karnitin değişim taşıyıcısı gibi hareket eder, açilkarnitin içeri taşınır.

İç membran iç yüzeyinde bulunan Karnitin palmitoyl tranferaz-II (CPT-II) enzimi, iç yüzeye transloke olan açil grubunun CoA havuzundan çekilen CoA'ya transferini sağlar , mitokondriyal matrikste tekrar açil-CoA şekillenir, karnitin açığa çıkar (146).



Açil-CoA beta oksidasyona uğrar, oluşan asetil-CoA Krebs veya sitrik asit siklusuna dahil olur, reaksiyonlar sonucu enerji oluşur. Serbest karnitin ise sonra plazmaya döner ve tekrar yeni bir uzun zincir açil-CoA ile reaksiyona girebilir. Yağ asidi oksidasyonu sonucu ATP oluşur, bu oksidasyon esnasında da ATP 'ye ihtiyaç vardır (139).

Özetle karnitin, hücrede sitoplazmada mevcut uzun zincirli yağ asitlerinin, beta oksidasyonun olduğu mitokondriyal matrikse transportunda rol oynamaktadır. Mitokondri içinde pirüvatın sitrik aside dönüşümünü sağlayan pirüvat dehidrogenaz enzimi aktivitesini düzenler . Mitokondri içinde ATP/ADP değişimini kontrol eden adenin nükleotid translokaz enzimlerinin aktivitelerini de düzenler (151,152).

Karnitin sayılan bu görevlerinin yanı sıra bir çok hücre içi metabolik olayda görev alır. Bunlar;

- 1- Peroksizomal beta oksidasyonu ,
- 2-Yağ asit zincir kısaltma işlemlerinin yan ürünlerinin peroksizomlardan dışarı çıkarılması,
- 3- Dallı zincirli aminoasit (valin, lösin, izölösün) metabolizması ,

- 4- Eritrosit membranında yağ asiti-fosfolipid dönüşümü ,
- 5- Keton cisimlerinin kullanımı ,
- 6-Antioksidan etki, serbest radikal çöpcülüğü (153,154).

2.3.4 Karnitinin Antioksidan ve Antiiskemik Etkisi

L-karnitin ve türevlerinin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu, in vitro ve in vivo çalışmalarda kanıtlanmıştır. Beta oksidasyon sonucu oluşan asetil CoA çok miktarda oksijenin tüketilip ATP üretildiği trikarboksilik asit siklüsüne girer. Bu siklus sonunda H₂O'ya indirgenen oksijenin konsantrasyonu azalır ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu azalır (155). Hücre içi oksidatif hasar lipid peroksidasyonuna, fosfolipid yıkımına ve bu yolla serbest yağ asidi miktarının artmasına neden olur (156,157).

Serbest uzun zincirli yağ asitleri hidrofobik anyonlar olup doku düzeylerindeki artışları mitokondri de dahil olmak üzere hücre membran yapılarında ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açar (158 ,159). Bu uzun zincirli serbest yağ asitleri mitokondrilerdeki voltaj bağımlı kanallarla etkileşimde bulunup membran geçirgenliğinde değişikliğe , sitokrom c salınımına ve apoptoza yol açarlar (159,160,161).

Karnitinin serbest yağ asitlerinin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyonu engellediği gösterilmiştir (159) . Çalışmalarda karnitinin hücre membran geçirgenliğindeki değişiklikleri, apoptozu, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellediği gösterilmiştir (159, 162, 163).

Karnitin oksidatif stresi engeller, nitrik oksidi ve oksidatif hasardan korunmaya yönelik enzimlerin aktivitesini düzenler (164, 165, 166). Süksinat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin , katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde koruyucu rol oynar (167). L-karnitin bir antioksidan olarak antioksidatif savunma mekanizmasındaki üç enzimin (glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz) peroksidatif hasardan korunmasında ve serbest radikallerin neden olduğu değişikliklerin normal hale getirilmesinde etkilidir (168). Ratlara verilen L-karnitinin güçlü bir antioksidan ve serbest radikal çöpcüsü olduğu, askorbik asit, glutatyon ve E vitamini gibi antioksidanların etkisini arttırdığı ve nöronlarda peroksidatif hasarın göstergesi olan lipofuksin birikimini azalttığı gösterilmiştir (154). L-karnitinin propiyonil ester türü olan propiyonil-L-karnitin ile yapılan başka bir çalışmada ise bu maddenin etkin bir antioksidan olduğu süperoksit çöpcülüğü yaptığı ve DNA'yı kısmen koruduğu ortaya çıkarılmıştır

(169). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada L-karnitin, α -tokoferol ve troloks gibi referans antioksidanlarla karşılaştırılmış, lipid peroksidasyonunu önleyici etkisi ve antiradikal özellikleri kanıtlanmıştır (168).

Başka bir çalışmada L-karnitin verilmesinin GSH/GSSG (redükte glutatyon/okside glutatyon) oranını arttırdığı, GPX (glutatyon peroksidaz) aktivitesini arttırdığı, malondialdehid (MDA) ve protein karbonil konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (170).

İskemi hücrede enerji düzeyinin düşmesine ve toksik metabolitlerin dokuda birikmesine yol açar. Sonuçta hücre disfonksiyonu ve hücre ölümü meydana gelir. İskemik ortamda doku adenozin trifosfat(ATP) düzeyi azalmakta, asidoz oluşmakta ve uzun iskemi sürelerinin ardından gelen reperfüzyon sonrası boşalan ATP depoları organ canlılığını sürdürmek için yeterli miktarda doldurulamamaktadır. Reperfüzyon sonrası ortama gelen nötrofiller ve bunlarda açığa çıkan mediatörlerin zararlı etkileri de eklenerek doku ölümü meydana gelir. İskemik koşullarda mitokondriyal enerji üretimi yavaşlamakla birlikte, ATP üretimi için temel kaynak olarak kalmaktadır. İskemik metabolizmadaki karnitinin yararlı etkisi beta oksidasyonun yavaşlaması sonucu biriken açıl-CoA ile tepkimeye girip, açıl gruplarının anoksik hücrenin dışına çıkarılmasına dayanır. İntramitokondriyal açıl-CoA düzeyi azalır; adenin nükleotid translokaz (ANT) serbest kalır; ATP ve CoA düzeyleri artar; asetil CoA/CoA oranı azalır; alfa-ketoglutarat Krebs siklusunda, piruvat ise oksidatif olarak kullanılır; sonuçta, laktik asit üretimi düşer ve asidoz azalmış olur. Bunlara ek olarak, L- ve D-propionil karnitin, fenton sisteminde hidroksil radikal üretimini durdurur (171,172). Sonuçta hücresel hasar daha azaltılmış olur (173). Sıçandaki renal iskemi reperfüzyon hasarında L karnitinin yararlı etkileri gösterilmiştir (173).

Karnitin tedavisinin yaşlı inflamatuvar hücrelerde kemotaktik ve fagositik aktiviteleri iyileştirdiği, astrositleri oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlere karşı koruduğu ve Alzheimer hastalığını önlemede faydalı olabileceği bildirilmiştir (174,175).

L - karnitinin kardiyoprotektif etkisinde inflamatuvar sitokinlerin rolünün incelendiği hayvan deneyinde L-karnitin uygulamasının interlökin-1 β , interlökin 6 ve TNF- α seviyelerini azaltarak inflamatuvar süreci zayıflattığı gösterilmiştir (176). Başka bir çalışmada da ratlarda oluşturulan artrit modellerinde L-karnitin ile beraber α -lipoik asit uygulamasının TNF- α seviyelerini anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir (177). Kronik hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmada intravenöz L-karnitin uygulamasının serum C-

reaktif protein (CRP) düzeyini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (178). Nefropati ile ilgili yapılan bir çalışmada sıçanlarda karnitinin inaktif bir izomeri olan D-karnitin verilerek karnitin eksikliği oluşturulmuş sonrasında karboplatin verilerek karnitin eksikliğin karboplatin nefropatisi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda karnitin eksikliğin oksidatif hasarı ve TNF- α ve NO gibi inflamatuvar sitokinleri arttırarak karboplatin nefropatisini arttırdığı gösterilmiştir (179).

Karnitin nöroprotektif özelliklerini antioksidan, antiapoptotik aktivite, intraselluler membranların stabilizasyonu ve kolinerjik nörotransmisyon yolu ile sağlamaktadır (143). Asetil L-karnitinin apoptotik yollarda kaspaz 3 ve 9'u engelleyerek apoptozu etkin bir şekilde önlediği gösterilmiştir (180,181).

2.3.5 Karnitinin Kullanım Alanları

L-karnitinin güvenlidir. Kullanımının konrendike olduğu bir durum bilinmemektedir. Kullanıldığı durumlar (182) :

- 1) Primer karnitin eksikliği sendromlarının tedavisinde ,
 - sistemik karnitin eksikliği ,
 - miyopatik karnitin eksikliği ,
- 2) Sekonder karnitin eksikliği durumlarının tedavisinde ,
 - kardiyak ve/veya iskelet kası iskemileri ,
 - son dönem böbrek yetersizliğinde kronik intermittant hemodializ alımı ,
 - valproatla indüklenen hepatotoksisite ,
 - genetik geçişli metabolik hastalıklar (özellikle organik asidüriler) .

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya ADÜ Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onayı ve deney hayvanları kursu alındıktan sonra başlandı.

Ağırlıkları 200-400 gram arasında değişen erkek 28 adet Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar çalışma boyunca oda ısısında ($20\pm 2^{\circ}\text{C}$) ve penceresi olan odada , normal gün ışığı/karanlık ortamında tutulup, içbesleme yetiştirilip ,standart pelet rat yemi ile beslendi, suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Ratların çalışmadan çıkarılma gerekçeleri; sepsis, travma , ölüm olarak belirlendi. Toplam 28 adet rat, eşit sayıda ($n = 7$) ve rastgele olarak dört deney grubundan birine dahil edildi. Deney boyunca rat kaybı olmadı.

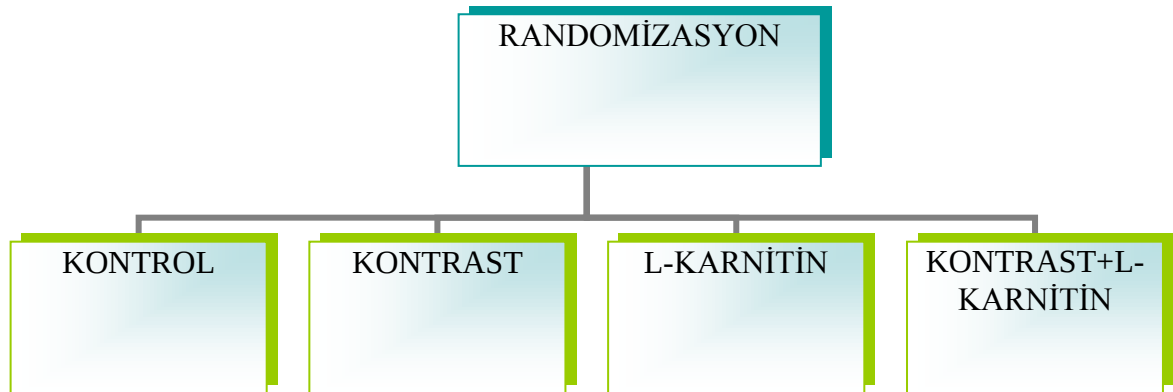
Grup 1: İlaç verilmeyen rat grubu

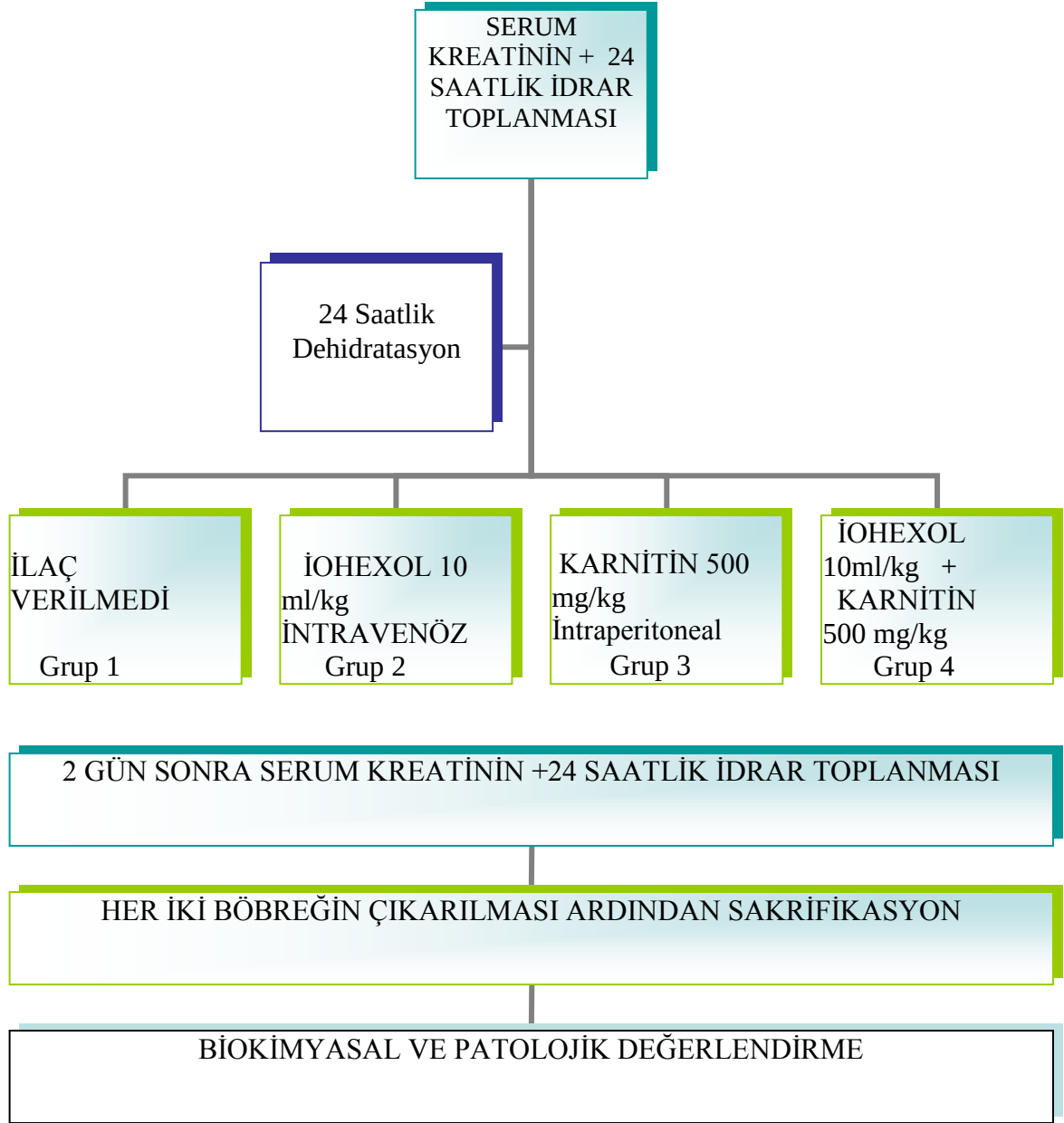
Grup 2: Kontrast madde uygulanan rat grubu

Grup 3: L-karnitin uygulanan rat grubu

Grup 4: Kontrast madde+ L-karnitin uygulanan rat grubu

Çalışma başında bütün ratlardan kan ve metabolik kafes kullanılarak 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Serum ve idrar örneklerinde kreatinin değeri ölçüldü. Kreatinin klirensi , $Klirens = (İdrar_{Konsantrasyonu} \times İdrar\ volümü / (Plazma_{Konsantrasyonu} \times zaman)$ formülü ile hesaplandı (mL/dk). Nefropati gelişimini kolaylaştırmak için ratlar 24 saat süreyle susuz bırakıldı. Grup 3 ve 4'e Karnitin 500 mg/kg intraperitoneal olarak yapıldı. Grup 2 ve 4'e kontrast madde olarak iohexol 10 ml/kg intravenöz olarak kuyruk veninden verildi. 3.günün sonunda bütün ratlardan kan ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Ratlar eter anestezisi altında iki böbrekleri çıkarıldıktan sonra sakrifiye edildi. Biokimyasal değerlendirmede üre,kreatinin, kreatinin klirensi, Malondialdehit (MDA) ,total antioksidan kapasite (TAK) incelendi.Patolojik değerlendirmede; böbrek dokusunda glomerüloskleroz, glomerülde fokal nekroz, bowman kapsül aralığında genişleme, tübül epitelinde dejenerasyon, tübül epitelinde nekroz, tübül dilatasyonu, interstisyel inflamasyon, konjesyon, damar duvarında kalınlaşma, interstisyel fibrozis yönünden incelendi (Şekil 5) .





Şekil 5: Çalışma dizaynı

3.1 Biokimya

Serum ve idrar kreatinin değerleri Adnan Menderes Üniversitesi Biokimya Laboratuvarında ARCHITECT C-8000 marka cihaz ile fotometrik olarak çalışıldı. Üre değeri enzimatik , kreatinin değeri alkalin pikrik asit metodu ile ölçüldü.

3.2 Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Belirlenmesi

MDA, aerobik şartlarda TBARM (Tiyobutirik asit reaktif madde) ile 90°C’de inkübasyonu sonucu pembe renkli kompleks oluşturur. Bu kompleksin absorbansı spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda okundu. Analizler ve analize ait hesaplamalar, Draper ve Hadley (183) ve Yoshioka ve ark’na göre yapıldı (184) .

MDA-TBARM kompleksinin 532 nm’deki ekstinksiyon katsayısından ($n = 1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) yararlanılarak nmol/mg doku protein cinsinden MDA değerleri hesaplandı.

3.3 Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Total antioksidan kapasiteyi saptamak amacıyla total antioksidan kiti olarak ; antioxidant assay kit cat no: 709001 cayman chemical company 1180 east ellsworth road ann arbor, mi 48108 USA kullanıldı. Total antioksidan durum mmol/l cinsinden belirtildi.

3.4 Kreatinin klirensi (KK)

Biz çalışmamızda ratlardan 24 saatlik idrar elde edebildiğimizden dolayı ; $\text{Klirens} = \left(\frac{\text{İdrar Konsantrasyonu} \times \text{İdrar volümü}}{\text{Plazma Konsantrasyonu} \times \text{zaman}} \right)$ formülünü kullandık. Aynı formül benzer bir çalışmada da kullanılmıştır (186).

3.5 Patolojik değerlendirme

Alınan böbrek örnekleri %10 formaldehid içinde saklandı. Doku örnekleri %4’lük nötral tamponlu formalinde 24 saat fikse edildi.

Rutin doku takip işlemi sonrası hazırlanan parafin bloklardan 4µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin eozin ile boyandı. Işık mikroskobu ile incelenen örneklerde glomerüloskleroz, glomerülde fokal nekroz, bowman kapsül aralığında genişleme, tübül epitelinde dejenerasyon, tübül epitelinde nekroz, tübül dilatasyonu, İnterstisyel inflamasyon konjesyon, damar duvarında kalınlaşma, İnterstisyel fibrozis yönünden incelendi. Değerlendirmede yukarıda sayılan bulgular yok ise (-) , bulgu var ise kendi içinde hafif (+), orta (++) , şiddetli (+++) olarak ayrılarak derecelendirildi.

4. İSTATİSTİK

Çalışmanın verileri SPSS 14.0 istatistik paket programı ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin her biri normal dağılıma uygunluğu açısından Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Serum kreatinin 1 ve 2 değerleri normal dağılım göstermediği için tanımlayıcı istatistikleri medyan (%25-75 percentil) olarak gösterildi. Diğer sürekli değişkenler normal dağılım gösterdiği için tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm S$) olarak gösterildi . Gruplararası karşılaştırmada ölçüm verilerinde Kruskal-wallis testi , ANOVA, posthoc test olarak Bonferroni testi , bağımlı gruplarda t testi; sayım verilerinde Chi-square testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Bütün olayların ortalama serum kreatinin 1(işlem öncesi ölçülen serum kreatinin değeri), serum kreatinin 2 (işlem sonrası ölçülen serum kreatinin değeri), idrar kreatinin 1(işlem öncesi ölçülen idrar kreatinin değeri) , idrar kreatinin 2 (işlem sonrası ölçülen idrar kreatinin değeri) , TAK, MDA , kreatinin klirensi 1(işlem öncesi ölçülen kreatinin klirensi değeri) , kreatinin klirensi 2 (işlem sonrası ölçülen kreatinin klirensi değeri) değerleri Tablo 4 da verildi .

Tablo IV : Biokimyasal Değerleri Tanımlayıcı İstatistik

	SAYI	$\bar{x} \pm S$		
İdrar kreatinin 1	28	170,05	$\pm$	37,86
İdrar kreatinin 2	28	149,87	$\pm$	27,41
Serum kreatinin 1	28	0,55	$\pm$	0,13
Serum kreatinin 2	28	0,44	$\pm$	0,05
TAK	28	0,57	$\pm$	0,03
MDA	28	408,27	$\pm$	164,39
Kreatinin klirensi 1	28	1,05	$\pm$	0,37
Kreatinin klirensi 2	28	1,10	$\pm$	0,27

Olguların ölçüm değerleri grup içinde birbirleriyle karşılaştırıldı .Serum kreatinin 1 ve 2 , idrar kreatinin 2 ,TAK, kreatinin klirensi 1 ve 2 değerleri 4 grupta da birbirine benzer bulundu .İdrar kreatinin 1 ve MDA değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı saptandı (Tablo 5 ve 6).

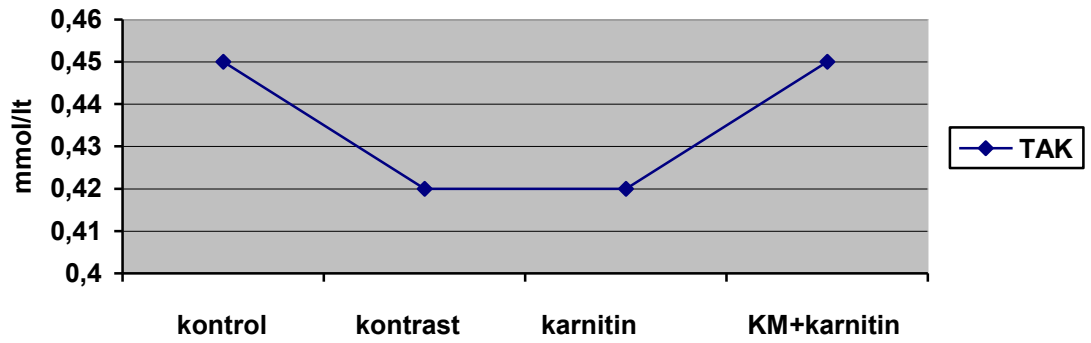
Tablo V: Olguların ölçüm değerlerinin grup içi karşılaştırılması (Normal dağılım göstermeyenler)

GRUP		Ortanca (25-75)	p
Serum kreatinin 1	Kontrol	0,400(0,400-0,600)	0.084
	Kontrast	0,600(0,500-0,800)	
	Karnitin	0,500(0,500-0,700)	
	Kontrast+Karnitin	0,500(0,500-0,600)	
Serum kreatinin 2	Kontrol	0,400(0,400-0,500)	0.309
	Kontrast	0,500(0,400-0,500)	
	Karnitin	0,500(0,400-0,500)	
	Kontrast+Karnitin	0,400(0,400-0,400)	

Tablo VI : Olguların ölçüm değerlerinin grup içi karşılaştırılması (Normal dağılım gösterenler)

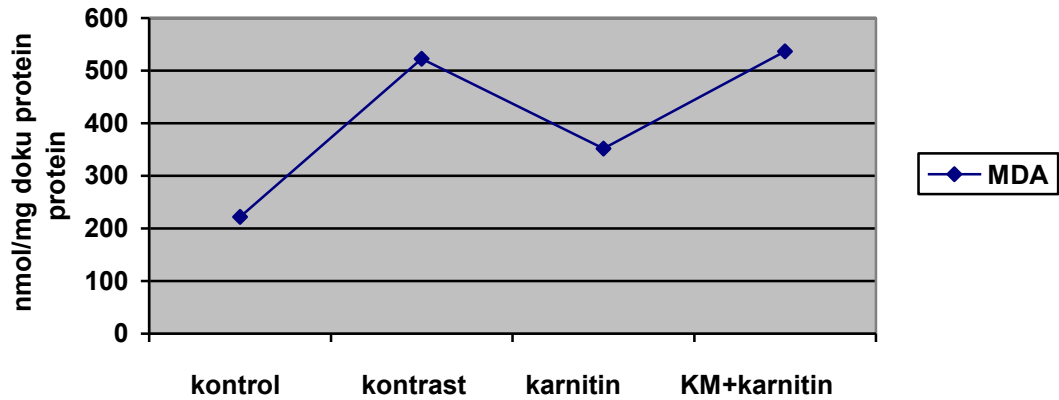
	Grup	$\bar{x} \pm S$	P
İdrar kreatinin 1	Kontrol	170,72 $\pm$ 34,90	0.004
	Kontrast	139,97 $\pm$ 24,09	
	Karnitin	162,75 $\pm$ 11,27	
	Kontrast+Karnitin	206,76 $\pm$ 42,83	
İdrar kreatinin 2	Kontrol	146,22 $\pm$ 19,08	0.193
	Kontrast	134,83 $\pm$ 17,84	
	Karnitin	152,36 $\pm$ 27,31	
	Kontrast+Karnitin	166,09 $\pm$ 36,89	
TAK	Kontrol	0,45 $\pm$ 0,03	0.555
	Kontrast	0,42 $\pm$ 0,02	
	Karnitin	0,42 $\pm$ 0,04	
	Kontrast+Karnitin	0,45 $\pm$ 0,04	
MDA	Kontrol	222,01 $\pm$ 52,31	<0.001
	Kontrast	522,54 $\pm$ 159,17	
	Karnitin	351,80 $\pm$ 106,32	
	Kontrast+Karnitin	536,74 $\pm$ 59,65	
Kreatinin klirensi 1	Kontrol	1,32 $\pm$ 0,38	0.043
	Kontrast	0,85 $\pm$ 0,33	
	Karnitin	1,15 $\pm$ 0,37	
	Kontrast+Karnitin	0,87 $\pm$ 0,22	
Kreatinin klirensi 2	Kontrol	1,16 $\pm$ 0,34	0.529
	Kontrast	1,20 $\pm$ 0,14	
	Karnitin	0,99 $\pm$ 0,36	
	Kontrast+Karnitin	1,07 $\pm$ 0,20	

TAK değerleri ayrıntılı olarak incelendiğinde 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da kontrast grubuyla karşılaştırıldığında karnitin+kontrast grubunun TAS değeri daha yüksek saptandı. Karnitin+Kontrast grubunda TAK düzeyi kontrol grubuna göre küçük ölçüde daha yüksek saptandı. Tek başına karnitin verilen grupta TAK düzeyi kontrol grubuna göre düşük, karnitin +kontrast grubuna göre daha düşük, kontrast grubuna göre ise küçük ölçüde daha yüksek saptandı (Şekil 6).



Şekil 6: Gruplara göre TAK değerleri karşılaştırması

Gruplara göre ayrıntılı olarak incelendiğinde MDA değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda bu farkın grup 1 ve 2, grup 1 ve grup 4, grup 3 ve grup 4 arasındaki farktan kaynaklandığı bulundu. Kontrol grubuna kıyasla kontrast, karnitin+kontrast grubunun MDA değerleri daha yüksek saptandı (Şekil 7).

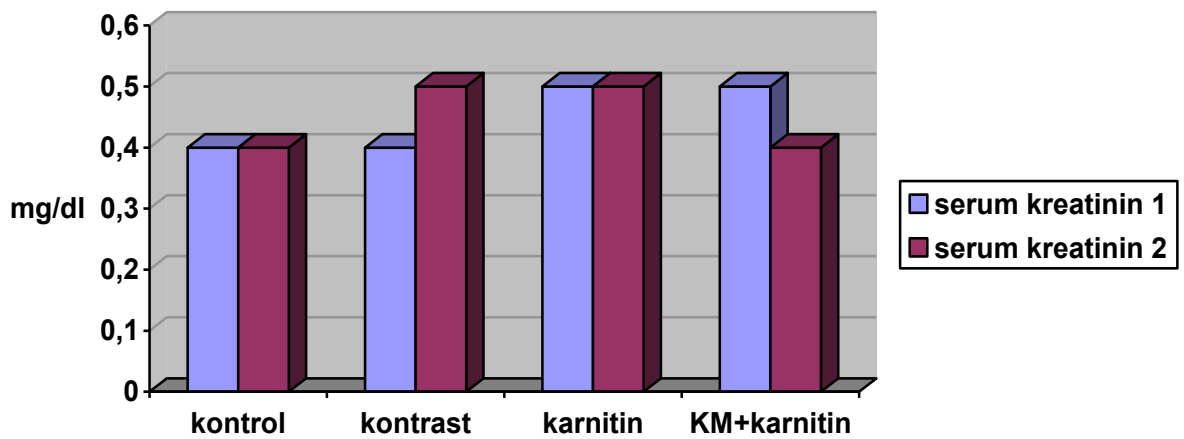


Şekil 7: Gruplara göre MDA değerleri karşılaştırması

Serum kreatinin 1 ve 2 değerleri arasında gruplara göre karşılaştırmada ; kontrol ve karnitin grubunda değerlerde değişiklik olmadı ve anlamlı fark saptanmadı. Kontrast grubunda serum kreatinin düzeyinin azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Kontrast+karnitin grubunda işlem sonrası kreatinin değerinde azalma olduğu; ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Kontrast+karnitin grubundaki serum kreatinin değeri kontrast grubuna göre daha düşük ve kontrol grubu ile benzer sonuçta olduğu saptandı (Tablo VII ve şekil 8).

Tablo VII : Olguların İşlem ncesi ve Sonrası Serum Kreatinin Değerleri (mg/dl)

Grup	Serum Kreatinin 1	Serum Kreatinin 2	P
Kontrol	0,400 (0,400-0,600)	0,400(0,400-0,500)	0.705
Kontrast	0,600(0,500-0,800)	0,500(0,400-0,500)	0.042
Karnitin	0,500(0,500-0,700)	0,500(0,400-0,500)	0.066
Kontrast+Karnitin	0,500(0,500-0,600)	0,400(0,400- 0,400)	0.024

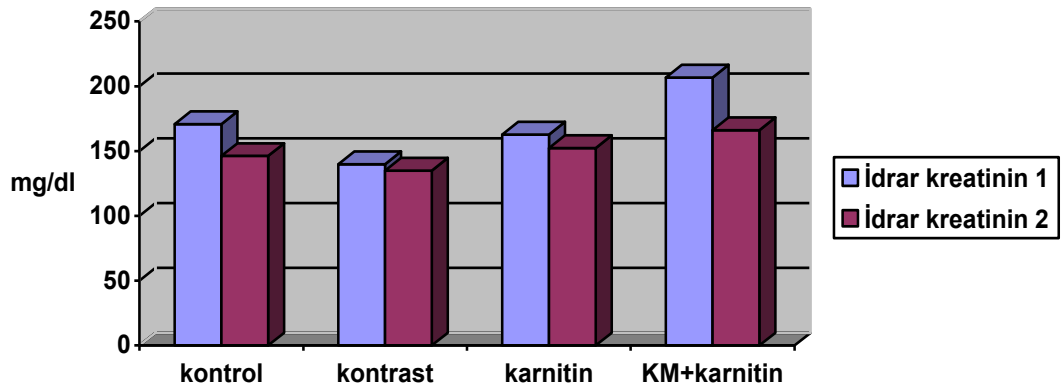


şekil 8: İşlem ncesi ve sonrası serum kreatinin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

İdrar kreatinin 1 ve idrar kreatinin 2 değerleri arasında gruplara göre karşılaştırmada ; kontrol, kontrast, karnitin gruplarında işlem sonrası idrar kreatinin değerlerinde azalma olmakla beraber anlamlı fark saptanmadı. Kontrast grubunda azalma saptandı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrast+karnitin grubunda ise işlem sonrası idrar kreatinin değerinde azalma olmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo VIII ve Şekil 9).

Tablo VIII: Olguların İşlem Öncesi ve Sonrası İdrar Kreatinin Değerleri (mg/dl)

Grup	İdrar Kreatinin 1	İdrar Kreatinin 2	p
Kontrol	170,72 ± 34,90	146,22 ± 19,08	0.067
Kontrast	139,97 ± 24,09	134,83 ± 17,84	0.205
Karnitin	162,75 ± 11,27	152,36 ± 27,31	0.360
Kontrast+Karnitin	206,76 ± 42,83	166,09 ± 36,89	0.035

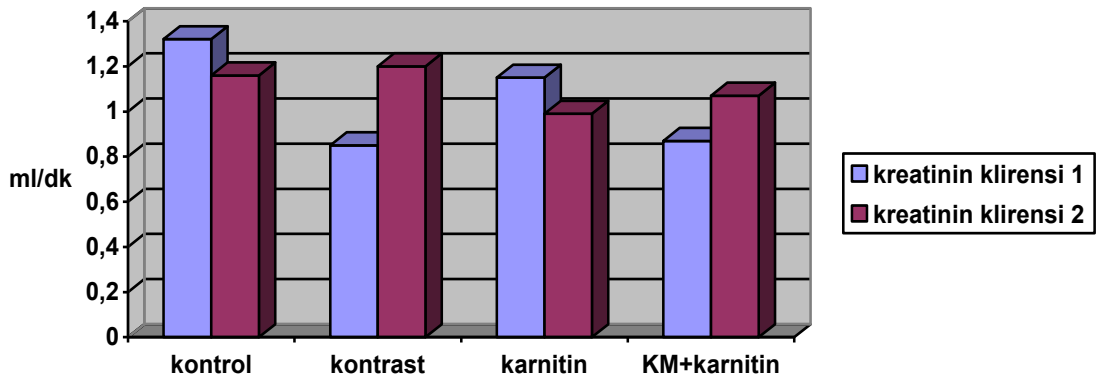


Şekil 9: İşlem öncesi ve sonrası idrar kreatinin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Kreatinin klirensi 1 ve kreatinin klirensi 2 değerleri arasında gruplara göre karşılaştırmada ; kontrast grubunda anlamlı fark saptandı. Kontrol ve karnitin grubunda kreatinin klirensinde azalama saptanırken kontrast+karnitin grubunda artma saptandı (Tablo IX ve şekil 10).

Tablo IX: Olguların İşlem ncesi ve Sonrası Kreatinin Klirens Değerleri(ml/dk)

Grup	Kretinin Klirensi 1	Kreatinin Klirensi 2	p
Kontrol	1,32 $\pm$ 0,38	1,16 $\pm$ 0,34	0.452
Kontrast	0,85 $\pm$ 0,33	1,20 $\pm$ 0,14	0.037
Karnitin	1,15 $\pm$ 0,37	0,99 $\pm$ 0,36	0.421
Kontrast+Karnitin	0,87 $\pm$ 0,22	1,07 $\pm$ 0,20	0.054



şekil 10 : İşlem ncesi ve sonrası kreatinin klirensi değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

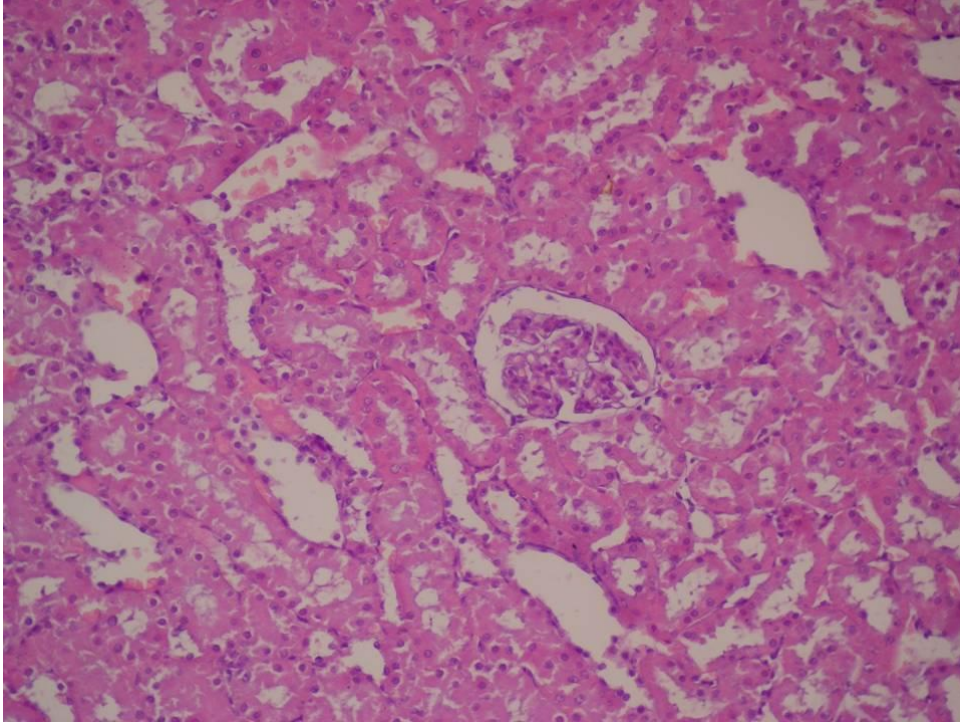
Patolojik bulgulardan glomeruler skleroz, glomeruler fokal nekroz, bowman kapsülünde genişleme, tubul epitel dejenerasyonu, tubul epiteli nekrozu, tubul dilatasyon, interstisyel iltihabi hücre infiltrasyonu, damar konjesyonu, damar duvar kalınlaşması , interstisyel fibrozis incelendi (Tablo X). Işık mikroskopi ile elde edilen görüntülerden her bir gruptan birer örnek Resim 1-2-3-4 olarak gösterildi.

Tablo X: Tüm grupları ele aldığımızda patolojik değerlendirmeleri (n=sayı , % =Satır yüzdesi)

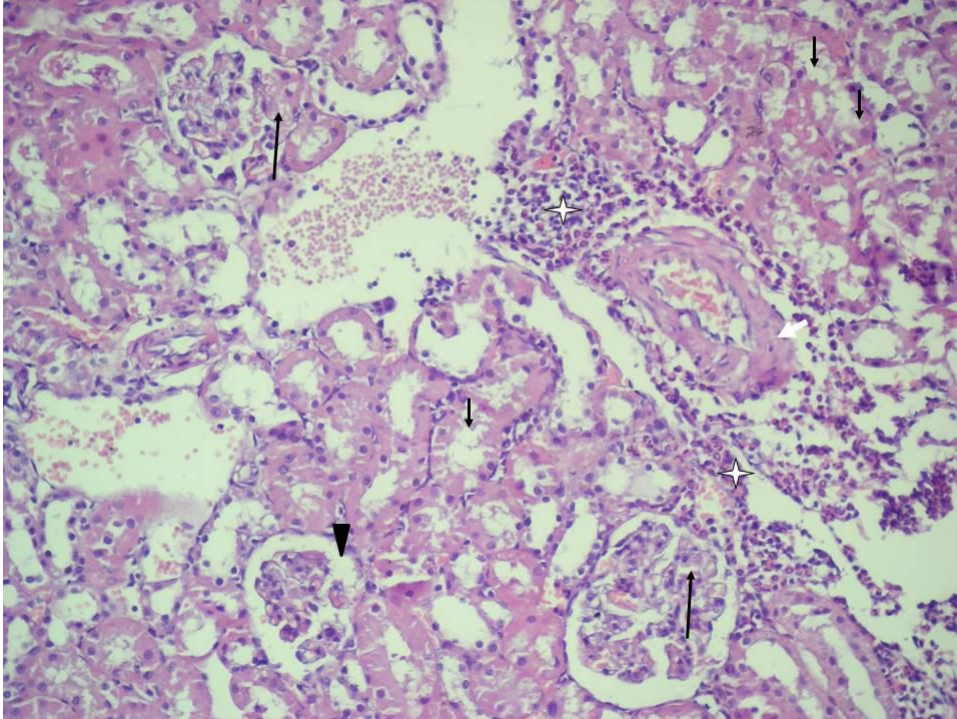
	Patolojik Nefropati Gelişimi Değerlendirme			
	n(%)			
	yok	+	++	+++
Glomerüler skleroz	28(100)	-	-	-
Glomerüler fokal nekroz	16(57.1)	9(32.1)	3(10.7)	-
Bowman kapsülünde genişleme	11(39.1)	12(42.9)	4(14)	1(3.6)
Tubul epitel dejenerasyonu	16(57.1)	6(21.4)	5(17.9)	1(3.6)
Tubul epitel nekrozu	18(64.3)	4(14.3)	5(17.9)	1(3.6)
Tubul dilatasyonu	9(32.1)	16(57.1)	3(10.7)	-
İnterstisyel iltihabi hücre infiltrasyonu	12(42.9)	12(42.9)	4(14.3)	-
Damar konjesyonu	9(32.1)	15(53.6)	4(14.3)	-
Damar duvar kalınlaşma	24(85.7)	4(14.3)	-	-
İnterstisyel fibrozis	28(100)	-	-	-

Glomeruler skleroz ve interstisyel fibrozis hiçbir olguda gözlenmedi.

Patoloji Bulgularının Işık Mikroskopi Görüntüleri

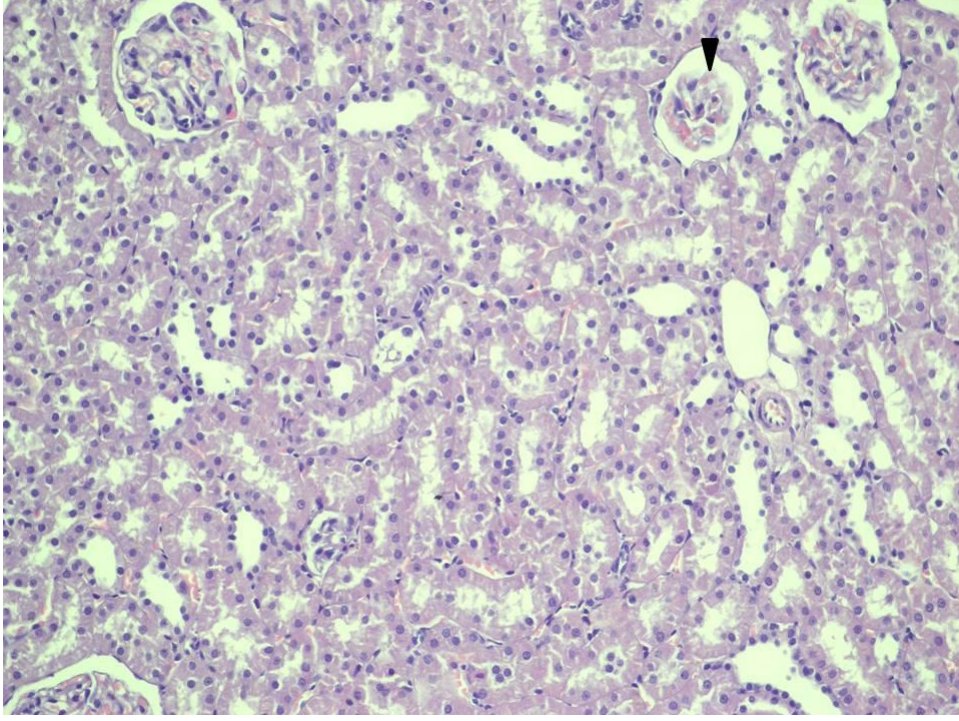


Resim 1: Kontrol grubunda hafif konjesyon bulguları gösteren böbrek dokusu (HE, x200).

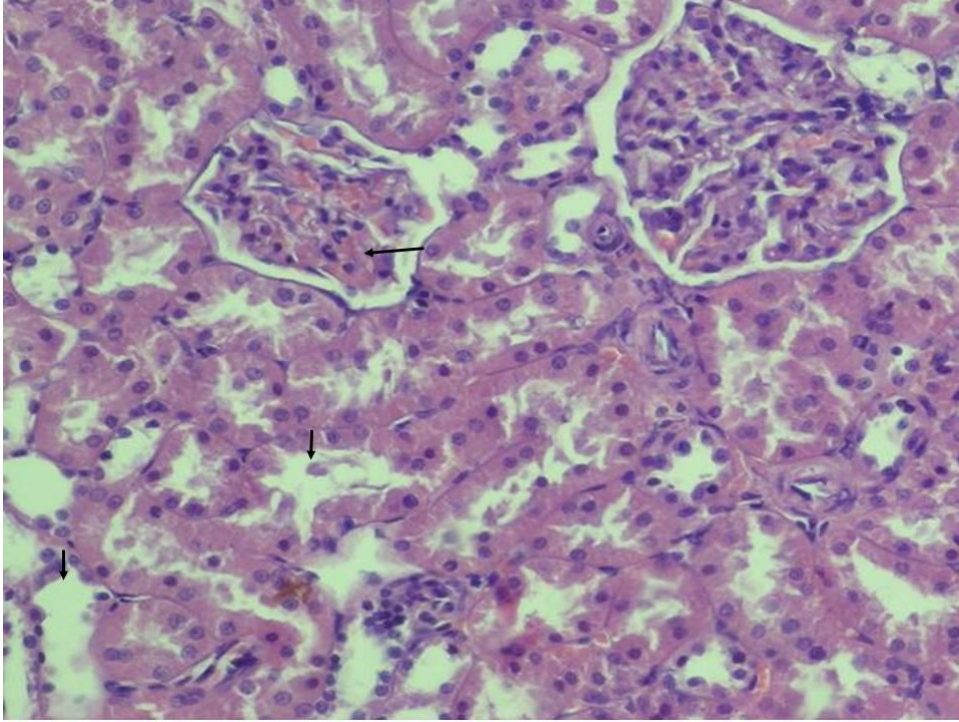


Resim 2: KM grubunda konjesyon, Bowman kapsül aralığında genişleme (ok başı), tubuler dilatasyon ve dejenerasyon (küçük oklar), fokal glomerüler nekroz (uzun oklar),

inflamasyon (yıldızlar) ve damar duvarında kalınlaşma (beyaz ok) bulguları gösteren böbrek dokusu (HE, x200).



Resim 3: Karnitin grubunda hafif konjesyon bulguları gösteren böbrek dokusu (HE, x200).



Resim 4: Karnitin+KM grubunda konjesyon (uzun ok) ve hafif tubuler dilatasyon (kısa oklar) gösteren böbrek dokusu (HE, x200)

Glomeruler fokal nekroz açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.002$). Kontrast+karnitin grubunda kontrast grubuna göre daha çok hafif ve orta derece glomeruler fokal nekroz saptandı, fakat kontrast ve kontrast+karnitin grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.070$). (Tablo XI)

Tablo XI : Glomerüler Fokal Nekroz Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi

Grup	sayı n(%)		
	GLOMERULER FOKAL NEKROZ		
	-	+	++
Kontrol	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Kontrast	0 (0,0)	4 (57,1)	3 (42,9)
Karnitin	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Kontrast+Karnitin	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0,0)
Toplam	16 (57,1)	9 (32,1)	3 (10,7)

Bowman kapsülünde genişleme açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.005$). Kontrast ve kontrast+karnitin grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı idi ($p=0.021$) (Tablo XII).

Tablo XII: Bowman Kapsülünde Genişleme Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi

Grup	n(%)			
	BOWMAN KAPSÜLÜNDE GENİŞLEME			
	-	+	++	+++
Kontrol	3(42,9)	4(57,1)	0(0,0)	0(0,0)
Kontrast	0(0,0)	2(28,6)	4(57,1)	1(14,3)
Karnitin	3(42,9)	4(57,1)	0(0,0)	0(0,0)
Kontrast+Karnitin	5(71,4)	2(28,6)	0(0,0)	0(0,0)
Toplam	11(39,3)	12(42,9)	4(14,3)	1(3,6)

Tubul epitel dejenerasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). Kontrast ve kontrast+karnitin grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptandı ($p=0.021$) (Tablo XIII).

Tablo XIII: Tubul Epitel Dejenerasyonu Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi

GRUP	n(%)			
	TUBUL EPİTEL DEJENERASYONU			
	-	+	++	+++
Kontrol	6(85,7)	1(14,3)	0(0,0)	0(0,0)
Kontrast	0(0,0)	1(14,3)	5(71,4)	1(14,3)
Karnitin	5(71,4)	2(28,6)	0(0,0)	0(0,0)
Kontrast+Karnitin	5(71,4)	2(28,6)	0(0,0)	0(0,0)
Toplam	16(57,1)	6(21,4)	5(17,9)	1(3,6)

Tubul epiteli nekrozu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). Kontrast ve kontrast+karnitin grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptandı ($p=0.005$) (Tablo XIV)

Tablo XIV : Tubul Epiteli Nekrozu Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi

GRUP	n(%)			
	TUBUL EPİTELİ NEKROZ			
	-	+	++	+++
Kontrol	6(85,7)	1(14,3)	0(0,0)	0(0,0)
Kontrast	0(0,0)	1(14,3)	5(71,4)	1(14,3)
Karnitin	6(85,7)	1(14,3)	0(0,0)	0(0,0)
Kontrast+Karnitin	6(85,7)	1(14,3)	0(0,0)	0(0,0)
Toplam	18(64,3)	4(14,3)	5(17,9)	1(3,6)

Tubul dilatasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.057$). Denek sayıları değerlendirildiğinde kontrast grubuna kıyasla kontrast+karnitin grubunda daha az tubul dilatasyonu olmakta gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.192$) (Tablo XV).

Tablo XV: Tubul Dilatasyon Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi

GRUP	n(%)		
	TUBUL DİLATASYON		
	-	+	++
Kontrol	3(42,9)	4(57,1)	0(0,0)
Kontrast	0(0,0)	4(57,1)	3(42,9)
Karnitin	3(42,9)	4(57,1)	0(0,0)
Kontrast+Karnitin	3(42,9)	4(57,1)	0(0,0)
Toplam	9(32,1)	16(57,1)	3(10,7)

İnterstisyel iltihabi hücre infiltrasyonu açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.006$). Kontrast grubuna kıyasla kontrast+karnitin grubunda daha az interstisyel iltihabi hücre infiltrasyonu olmakta gibi görünse de istatistiksel olarak fark anlamlı değildi. ($p=0.192$) (Tablo XVI).

Tablo XVI: İnterstisyel İltihabi Hücre İnfiltrasyonu Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi

GRUP	n(%)		
	İNTERSTİSYEL İLTİHABİ HÜCRE İNFİLTRASYONU		
	-	+	++
Kontrol	4(57,1)	3(42,9)	0(0,0)
Kontrast	0(0,0)	3(42,9)	4(57,1)
Karnitin	5(71,4)	2(28,6)	0(0,0)
Kontrast+Karnitin	3(42,9)	4(57,1)	0(0,0)
Toplam	12(42,9)	12(42,9)	4(14,3)

Damar konjesyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.007$). Kontrast ve kontrast +karnitin grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.192$) (Tablo XVII).

Tablo XVII: Damar Konjesyonu Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi

GRUP	n(%)		
	DAMAR KONJESYONU		
	-	+	++
Kontrol	4(57,1)	3(42,9)	0(0,0)
Kontrast	0(0,0)	3(42,9)	4(57,1)
Karnitin	2(28,6)	5(71,4)	0(0,0)
Kontrast+Karnitin	3(42,9)	4(57,1)	0(0,0)
Toplam	9(32,1)	15(53,6)	4(14,3)

Damar duvar kalınlaşması açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.007$). Kontrast ve kontrast +karnitin grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.07$) (Tablo XVIII).

Tablo XVIII: Damar Duvar Kalınlaşması Açısından Grupların Patolojik Değerlendirmesi

GRUP	n(%)	
	DAMAR DUVAR KALINLAŞMASI	
	-	+
Kontrol	7(100,0)	0(0,0)
Kontrast	3(42,9)	4(57,1)
Karnitin	7(100,0)	0(0,0)
Kontrast+Karnitin	7(100,0)	0(0,0)
Toplam	24(85,7)	4(14,3)

Tüm gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırması tablo XIX da gösterilmiştir.

TABLO XIX: Histopatolojik bulguların gruplar arası ikili karşılaştırması

	Glomerüller fokal nekroz	Bowman kapsül ünde genişleme	Tübül epitel Dejenerasyon	Tübül epitel nekroz	Tübül dilatasyon	İnterstisyel iltihabı Hücre infiltrasyonu	Damar konjesyonu	Damar duvar kalınlaşması
Kontrol- KM	0,005*	0,013*	0,02*	0,002*	0,045*	0,016*	0,016*	0,07
Kontrol- karnitin	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,592	-
Kontrol- karnitin+KM	0,559	0,592	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-
KM - karnitin	0,005*	0,013*	0,003*	0,002*	0,045*	0,015*	0,037*	0,07
Karnitin- karnitin+KM	0,559	0,592	1,0	1,0	1,0	0,592	1,0	-
KM- karnitin+KM	0,05	0,012*	0,003*	0,002*	0,045*	0,050	0,050	0,07

- İSTATİKSEL OLARAK ANLAMLI

6.TARTIŞMA

Ratlar üzerinde yaptığımız bu çalışma ile karnitinin kontrast nefropatiyi önleyebileceğini histopatolojik olarak gösterdik.

Çalışmamız ; histopatolojik olarak yapılan değerlendirmede, kontrast madde verilmesinden sonra kontrast nefropati oluştuğunu ,karnitinin tek başına verildiğinde nefrotoksisiteye yol açmayarak güvenli olduğunu ve karnitinin kontrast madde sonrası oluşan glomerüller, tubuler, damarsal hasarı azalttığını göstermektedir.

KN patofizyolojisinde öne sürülen mekanizmalardan bazıları; renal arter vazokonstriksiyonuna bağlı renal kan akımının azalması ve böylece oluşan meduller hipoksi, KM'nin apoptozis yoluyla yaptığı direkt tübül toksisite, endotel disfonksiyonu ve renal mikrosirkülasyondaki değişikliklerdir (17,18,19,20). Katholi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada , bunlara bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres nedeni ile iskemik ve nefrotoksik hasar meydana geldiği gösterilmiştir (21) .

KM'ler özellikle renal medulladaki çıkan ince henle kulpunda epitelyal hücre nekrozu yaparlar. McCullough ve arkadaşlarının çalışmasında , KM'lerin renal korteks kan akımında shunt oluşturarak meduller hipoksiye neden olduğunu gösterilmiştir (27) . KM'ler aynı zamanda, renal vazokonstrüktör aktiviteyi artıran ve vazodilatatör aktiviteyi azaltan birçok mediyatörü etkileyerek KN gelişimine katkıda bulunur (17,18).

KN önlemek amacıyla bugüne kadar isotonik solusyon ile hidrasyon, NAC ve trimetazidinin yararlı olduğu gösterilmiştir (89,103) . Onbaşılı A. ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada, kardiyak kateterizasyon uygulanan hastalarda oral Trimetazidin verilmesi ile serum kreatinin değerinde yükselmenin engellendiği ve kontrast nefropati insidansının azaldığını bildirmişlerdir (187). Yapılan çalışmalarda NAC alanlarda anlamlı olarak kontrast nefropati daha az gözlenmiştir. NAC'in NO sentezini arttararak vazokonstriksiyonu azalttığı ve renal iskemi perfüzyon hasarını engellediği gösterilmiştir (188,189). Teofilin , fenoldopam, dopamin, mannitol, furosemide, kalsiyum kanal blokeri, beta blokerlerler KN önleme amacıyla denenmiştir, etkinlikleri konusunda farklı sonuçlar mevcuttur.

İskemik dokularda karnitin rezervi hızla tükenir ve uzun zincirli yağ asitleri okside edilemez, trigliserid sentezi artar, bunun sonucunda da uzun zincirli açıl-CoA ve

uzun zincirli açıl karnitin esterleri birikir. Çeşitli deneysel iskemi modellerinde, karnitin ile mitokondrilerin metabolik hızı arttırılarak oksijen kullanımının arttığı gösterilmiştir . Lango ve arkadaşları karnitin CABG öncesi ve sonrası uygulanmasının atrial kas dokusunda daha yüksek ATP konsantrasyonu ve myokarda daha fazla serbest yağ asidi geçişi sonucunda hemodinami üzerine yararlı etkileri olduğunu ; iskemide myokard oksidatif stresten koruyarak etkili olduğunu ve karnitin eksikliği görülen kalp yetmezliğinde karnitin verilmesinin yararlı etkileri olduğunu belirtmişlerdir (190) . Atila ve arkadaşları tarafından ; karnitin, ratlarda karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikal hasarını engelleyerek koruyucu etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (191). Önal ve ark.nın yaptığı çalışmada, sıçandaki renal iskemi reperfüzyon hasarında L-karnitin böbrek fonksiyonları, histopatoloji ve sağkalım değerlendirildiğinde iyileştirici etkileri olduğu sonucuna varılmış ve karnitin yararlı etkileri gösterilmiştir .Karnitin bu yararlı etkileri, 90 dakikalık iskemi sonucunda hücresel ATP düzeylerinin iyice azalmış olmasına karşın, intramitokondriyal açıl CoA düzeyinin azaltılıp ANT nin serbest kalmasıyla ortamdaki ATP nin artmasına bağlı olabileceği düşünülmüş (173).

Darcin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada L-karnitin, spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarında nöroprotektif etkisini göstermişlerdir (192). Görür ve ark.nın yaptığı çalışmada, sıçandaki renal iskemi reperfüzyon hasarında L karnitin inflamasyonu ve nötrofil infiltrasyonunu ve NO konsantrasyonunu azaltarak yararlı etkide bulunduğu gösterilmiştir (193).

Karnitin, hücrede sitoplazmada mevcut uzun zincirli yağ asitlerinin, beta oksidasyonun olduğu mitokondriyal matrikse transportunda rol oynamaktadır. Mitokondri içinde pirüvatın sitrik aside dönüşümünü sağlayan pirüvat dehidrogenaz enzimi aktivitesini düzenler . Marcus ve Bahl'ın yaptığı çalışmalarda , mitokondri içinde ATP/ADP değişimini kontrol eden adenin nükleotid translokaz enzimlerinin aktivitelerini de düzenler (151,152). Furuno ve arkadaşları da karnitin serbest yağ asitlerinin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyonu engellediği gösterilmiştir (159) .

Süperoksit (O_2^-) ve diğer serbest oksijen radikallerinin (SOR) KN oluşumuna katkı yaptığı düşünülmektedir. Deneylerde, KM'lerin antioksidan enzim aktivitesini azalttığı, SOR vasıtasıyla direk toksik etki gösterdiği saptanmıştır (31, 32, 33).

Çalışmalarda karnitinin hücre membran geçirgenliğindeki değişiklikleri, apoptozu, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellediği gösterilmiştir (159, 162, 163).

Karnitinin oksidatif stresi engellediği, nitrik oksidi ve oksidatif hasardan korunmaya yönelik enzimlerin aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (164, 165, 166). Süksinat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin , katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde koruyucu rol oynar (167). L-karnitin bir antioksidan olarak antioksidatif savunma mekanizmasındaki üç enzimin (glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz) peroksidatif hasardan korunmasında ve serbest radikallerin neden olduğu değişikliklerin normal hale getirilmesinde etkilidir (168).

Ratlara verilen L-karnitinin güçlü bir antioksidan ve serbest radikal çöpçüsü olduğu, askorbik asit, glutatyon ve E vitamini gibi antioksidanların etkisini arttırdığı ve nöronlarda peroksidatif hasarın göstergesi olan lipofuksin birikimini azalttığı Arockia Rani PJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir (154).

İşlem öncesi ve sonrası serum kreatinin değerlendirildiğinde , kontrast+karnitin grubundaki serum kreatinin değeri kontrast grubuna göre daha düşük ve kontrol grubu ile benzer sonuçta olduğu saptandı. Bu bulgular ışığında karnitinin tek başına serum kreatinin değerini etkilemediği, kontrastla beraber karnitin verilmesinin serum kreatinin değerini azalttığı düşünülebilir. L-karnitinin tek başına uygulandığında böbrek fonksiyonlarını değiştirmemesi , Sayed-Ahmed MM' nin çalışmasındaki bulgular ile uyumluydu (194). Kontrast+karnitin grubunda ise işlem sonrası idrar kreatinin değerinde azalma olmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Böylece karnitinin kontrast ile beraber verildiğinde idrar kreatininini arttırmadığı düşünülebilir. Kontrol ve karnitin grubunda kreatinin klirensinde azalama saptanırken kontrast+karnitin grubunda artma saptandı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kontrol grubuna kıyasla kontrast, karnitin, karnitin+kontrast grubunun MDA değerleri daha yüksek saptandı. Bu bulgumuz, L-Karnitin MDA seviyesi azalttığını gösterdikleri Derin ve ark. nın yaptığı çalışmayla , ayrıca Fatouros ve ark. yaptığı çalışmayla uyum göstermemekteydi (195,170).

Yapılan bir çalışmada da ratlara verilen karnitin, hem makroskobik hem de mikroskobik vasküler lezyonların gelişimini önlediği bildirilmiştir (196).

Karnitinin antioksidan etkilerinin TAK ve MDA yı etkilemesi beklense de ; çalışmamızda TAK ve MDA da anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.Histopatolojik olarak karnitinin KN oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular sonucunda karnitinin , KN'ni önlemede sorumlu mekanizmanın antioksidasyon olmadığını, renal iskemi oluşumunu engellemesi ile ilişkili olabileceğini düşünmektedir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda standart kontrast nefropati oluşturma modeli yoktur. Kontrast madde tek başına verildiğinde istenilen şiddette böbrek yetmezliği geliştirilemez. Bu amaçla kontrast madde ile birlikte dehidratasyon, NSAID , diüretik verilmesi, gliserol ve nefrektomi gibi ek yöntemler kullanılabilir (197). En yaygın kullanılan yöntemlerden biri olan dehidratasyonun süresi çalışmalarda 72 saate kadar uzayabilmektedir (35,198,199).

Bazı araştırmacılar, yüksek riskli hastalarda iyonik olmayan DOKM'lerin kullanılmasını önerirken (7), Kontrast Nefropati Konsensus Çalışma Paneli , iyonik olmayan İOKM kullanılmasının en düşük riski oluşturduğunu belirtmektedir (42). İyonik kontrast maddelerin daha nefrotoksik olduğu düşünülmektedir (9,73).

Çalışmamızda nefropati oluşumunu kolaylaştırmak amacıyla 24 saatlik dehidratasyon sonrası iyonik kontrast madde kullandık. Kontrast madde dozunu diğer çalışmalarda kullanılan kontrast madde dozlarını dikkate alarak belirledik (6-10 ml/kg) (200, 201, 202).

Kontrast verilen grupta kreatinin değerlerinde klinik olarak anlamlı artış saptanmaması , böbreklerin hipoperfüzyona verdiği kompensatuar yanıtlar (afferent arteriolar vazokonstriksiyon, afferent arteriolar dilatasyon, efferent arteriel konstriksiyon ve sıvının tubuler geri emilimini artıran nörohormonal etkiler) sonucunda olabilir (203,204). Çalışmamızda diüretik veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç verilmedi çünkü bu ilaçlar zaten nefrotoksiktir ve kullanıldığında nefropatinin kontrasta mı yoksa ilaca mı bağlı olduğu anlaşılamayabilirdi. Çalışmamız az sayılabilecek rat üzerinde yapıldı. Ratların düşük risk grubunda idi. Daha çok sayıda ve yüksek riskli gruplarda büyük randomize çalışmalara gereksinim vardır.

7. SONUÇ

Karnitin, kontrast madde ile birlikte verildiğinde renal hasarı azaltır. Karnitin böbrek üzerindeki etkisini, renal medüllada oluşturduğu antiiskemik etki ile kontrast nefropati riskini azaltır. Biz bu çalışmamız sonucunda KN gelişimini engellemek amacıyla karnitin kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Karnitinin antioksidan ve antiiskemik etkileri üzerine yapılacak daha fazla sayıda çalışmalara gereksinim vardır.

8-ÖZET

Başlık: Karnitinin kontrast nefropatisini engellemedeki etkisi

Amaç ve hipotez: Kontrast nefropatisi ionize kontrast maddeye (KM) maruziyetten sonrası gelişen renal fonksiyon bozukluğudur (1). Birçok ajanla Kontrast Nefropatisini (KN) önlemek için çalışmalar yapılmakta ise de halen sonuçlar kesin değildir.

KN patofizyolojisi net olarak belli değildir. Öne sürülen mekanizmalardan bazıları; renal arter vazokonstriksiyonuna bağlı renal kan akımının azalması ve böylece oluşan meduller hipoksi, KM'nin apoptozis yoluyla yaptığı direk tübüler toksisite, endotel disfonksiyonu ve renal mikrosirkülasyondaki değişikliklerdir (17,18,19,20) . Bunlara bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres nedeni ile iskemik ve nefrotoksik hasar meydana gelmektedir (21).

Biz bu çalışmamızda L-Karnitin, KN fizyopatolojisinden sorumlu mekanizmaya etki ederek Kontrast Nefropatisini önleyebileceği hipotezini araştırdık.

Yöntem: 28 adet Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Toplam 28 adet rat, eşit sayıda (n = 7) ve rast gele olarak dört deney grubundan birine dahil edildi.

Grup 1: İlaç verilmeyen rat grubu

Grup 2: Kontrast madde uygulanan rat grubu

Grup3: L-karnitin uygulanan rat grubu

Grup 4: Kontrast madde+ L-karnitin uygulanan rat grubu

Çalışma başında tüm gruplardan kan ve metabolik kafesler kullanılarak 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Serum ve idrar örneklerinde kreatinin değeri ölçüldü.

Kreatinin klirensi hesaplandı (mL/dk). Nefropati gelişmesini kolaylaştırmak için ratlar 24 saat süreyle susuz bırakıldı. Karnitin 500 mg/kg intraperitoneal olarak verildi. Kontrast madde olarak iohexol 10 ml/kg intravenöz olarak kuyruk veninden verildi. 5.günün sonunda ratlardan kan ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Ratlar eter anestezisi altında iki böbrekleri çıkarıldıktan sonra sakrifiye edildi. Biokimyasal ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. KN olarak bazal kreatinin değerinde 0,5 mg/dl veya %25 den fazla artış olması esas alındı.

İşlem öncesi ve işlem sonrası alınan serum kreatinin , İşlem öncesi ve işlem sonrası alınan idrar kreatinin , TAK, MDA, işlem öncesi ve işlem sonrası hesaplanan kreatinin klirensi ölçüldü ve böbrek dokusunda histopatolojik değerlendirmeler yapıldı.

Bulgular: Yapılan analizler sonucunda idrar kreatinin 2, TAK, kreatinin klirensi 1, kreatinin klirensi 2, serum kreatinin 1 ve serum kreatinin 2 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. İdrar kreatinin 1 değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Gruplara göre incelendiğinde MDA değerleri anlamlı farklılık gösterdi. Serum kreatinin işlem öncesi ve sonrası değerleri , İdrar kreatinin işlem öncesi ve sonrası değerleri arasında gruplara göre karşılaştırmada ; anlamlı fark saptanmadı. Kreatinin klirensi işlem öncesi ve sonrası değerleri arasında gruplara göre karşılaştırmada ; kontrast grubunda anlamlı fark saptandı.

Histopatolojik değerlendirme sonuçları incelendiğinde; Glomeruler fokal nekroz, Bowman kapsülünde genişleme, Tubul epitel dejenerasyonu, Tubul epiteli nekrozu, İnterstisyel iltihabi hücre infiltrasyonu, Damar konjesyonu, Damar duvar kalınlaşması açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Tubul dilatasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. İnterstisyel fibrozis hiçbir olguda gözlenmedi.

Sonuç: Karnitin kontrastla beraber verildiğinde kontrast nefropati oluşumunu azaltır. Çalışmamız az sayılabilecek rat üzerinde yapıldı. Ratlar düşük risk grubunda idi. Daha çok sayıda ve yüksek riskli gruplarda büyük randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Karnitin, Kontrast nefropatisi, TAK, MDA, Histopatolojik değerlendirme

İletişim adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı , Merkez/ Aydın , Tel:05059398612

9. SUMMARY

Title: The effect of karnitin in preventing contrast induced nephropathy

Aim and Hypothesis : Contrast induced nephropathy (CIN) is renal impairment occurring after the administration of contrast materials. There are many studies to prevent CIN but the results are not clear yet.

The pathophysiology of CIN is not exactly understood . Suggested mechanisms are reduction in renal artery flow due to vasoconstriction , medullary hypoxia, direct tubular toxicity by apoptosis , endothelial dysfunction and changes in renal microcirculation. We hypothesized in this study that L-carnitine prevents CIN.

Method: Twenty-eight Wistar rats were included in the study and were divided into four groups. 24 hour urine was maintained using metabolic cages . Serum and 24 hour urine creatinine were measured and creatinine clearance was calculated. Rats were dehydrated for 24 hours in order to set off contrast nephropathy. No drugs were administered to the first group (control group) , contrast agent (iohexol 10 ml/kg) was given to second group , carnitine 500 mg/kg was given to third group , both carnitine and contrast agent were given to fourth group . In the fifth day blood samples were obtained to get creatinine levels . 24 hour urine was maintained by putting rats in metabolic cages for one day. After sacrifice right kidney was excised for histopathologic evaluation. Left kidney was excised for measuring malondialdehyde (MDA) and total antioxidant status. Nephropathy was determined histopathologically. Contrast induced nephropathy (CIN) was defined as an increase of 0.5 mg/dl or increase of %25 and more in serum creatinine over baseline .

Results: No significant differences were found between serum creatinine, urine creatinine , creatinine clearance, TAC levels. MDA levels were statistically significant . Histopathologic evaluation showed that carnitine when given with contrast agent prevents contrast induced nephropathy.

Conclusion: Carnitine when given with contrast agent prevents contrast induced nephropathy . Several limitations should be noted. Our study includes a relatively small sample size. Relatively low-risk rats were included in our study. The effect of karnitin on high-risk rats should be investigated in larger prospective clinical studies.

Keywords: Carnitine, contrast induced nephropathy, TAC, MDA, Hystopatologic evaluation

Correspondence: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı , Merkez/ Aydın , Tel:05059398612

10. KAYNAKLAR

- 1- Goldfarb S , Mccullough P, Mcdermott J, Gay S, Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Specialty-Specific Protocols for Interventional Radiology, Diagnostic Computed Tomography Radiology, and Interventional Cardiology , Mayo Clin Proc. 2009;84(2):170-179.
- 2- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial.The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int 1995;47(1):254-61.
- 3- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med 2003;348(6):491-9.
- 4- Brindis RG, Fitzgerald S, Anderson HV, Shaw RE, Weintraub WS, Williams JF. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR):building a national clinical data repository. J Am Coll Cardiol 2001;37(8):2240-5.
- 5- Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrastinduced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. Am Heart J 2004;148(3):422-9.
- 6- Kerstein MD, Puyau FA. Value of periangiography hydration. Surgery 1984;96(5):919-22.
- 7- Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney Int Suppl 2006;100):S11-5.
- 8- Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. Am Heart J 2007;154(3):539-44.
- 9- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. Eur Radiol 1999; 9:1602-13.

- 10- Toprak O, Mueller C. Differing definitions of contrast-induced nephropathy. *Swiss Med Wkly* 2005;135(41-42):630.
- 11- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103(5):368-75.
- 12- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31 .
- 13- Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network Working Group. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(8):439-442 .
- 14- McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl):S204-11.
- 15- Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.
- 16- Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275:1489-94.
- 17- Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney Int Suppl* 2006;100):S8-10.
- 18- Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl 1(i6-11.
- 19- Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 5(S28-33
- 20- Romano G, Briguori C, Quintavalle C, Zanca C, Rivera NV, Colombo A, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J* 2008;29(20):2569-7631-34.
- 21 - Katholi RE, Woods WT, Taylor GJ et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 64-71.
- 22- McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005;21(2):261-80.

- 23- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105(19):2259-64.
- 24- Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94(3):300-5.
- 25- Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34 (11): 685-9.
- 26- Gürkan Acar, Selahaddin Akçay, Süleyman Murat Aslan, Mert Koroğlu, Orhan Oyar : Kontrast madde nefropatisi derleme .S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2005;12(3)/ 62-68.
- 27- McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):27K-36K.
- 28- Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997;204(2):297-312.
- 29- Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57(4):1675-80.
- 30- Nygren A, Ulfendahl HR. Effects of high- and low-osmolar contrast media on renal plasma flow and glomerular filtration rate in euvoaemic and dehydrated rats. A comparison between ioxithalamate, iopamidol, iohexol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1989;30(4):383-9.
- 31- Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Cmaj* 2005;172(11):1461-71.
- 32- Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005;97(4):473-88.
- 33- Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68(1):14-22.
- 34- Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282(2):R335-42. 67 .

- 35- Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258(1 Pt 2):F115-20.35-46.
- 36- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343(3):180-4.
- 37- Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(2):298-303.
- 38- Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(4):911-8.
- 39- Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(1):F61-70.
- 40- Thomsen HS, Morcos SK. Contrast-medium-induced nephropathy: is there a new consensus? A review of published guidelines. *Eur Radiol* 2006;16(8):1835-40.
- 41- Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S, et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol* 1998;8(1):144-7.
- 42- Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):42K-58K .
- 43- Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996;49(5):1268-75.
- 44- Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, Basak S, Setton A, Nelson PK. High-dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996;200(1):119-22.
- 45- Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996;132(5):1049-50.
- 46- Solomon R, Briguori C, Bettmann M. Selection of contrast media. *Kidney Int Suppl* 2006;100):S39-45.

- 47- Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:493-503.
- 48- Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med* 1990; 150:1237-42.
- 49- Stevens MA, McCullough PA, Tobin KL, et al. A prospective randomized trial of preventing measures in patients at high risk for contrast nephropathy: Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403-11.
- 50- Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA* 2003; 289: 606-8.
- 51- Toprak Ö , Cirit M. Risk Factors for Contrast-Induced Nephropathy *Kidney Blood Press Res* 2006;29:84–93.
- 52- Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al: Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780–1785.
- 53- Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al: Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515–1519.
- 54- Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al: Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13–19.
- 55- Cirit M, Toprak O, Yesil M, et al: Angiotensin converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2006;104:20–27.
- 56- Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al: Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 18–22.
- 57- Andrade L, Campos SB, Seguro AC: Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of arginine. *Kidney Int* 1998; 53: 1736–1742.
- 58- Gleeson TG, Bulughapitiya S: Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1673–1689.
- 59- Holland MD, Galla JH, Sanders PW, et al: Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 1985; 27: 46–50.

- 60- Jabs K, Zeidel ML, Silvia P: Prostaglandin E₂ inhibits Na⁺ + -K⁺ + -ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1989; 257(3 Pt 2):F424–F430.
- 61- Kolonko A, Kokot F, Wiecek A: Contrast-associated nephropathy – old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 803–806.
- 62- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399.
- 63- Toprak O, Cirit M, Esi E, et al: Hyperuricemia as a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 227–235.
- 64- Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M: Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 11-14.
- 65- Toprak O, Cirit M, Yesil M, et al: Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 2–9.
- 66- Shammash NC, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invas Cardiol* 2001; 13:738-40.
- 67- 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.
- 68- 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.
- 69- Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinical risk model. *Am J Roentgenol* 1983; 141:1027-33.
- 70 - 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.
- 71- Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157:49-58.

- 72- Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615-20.
- 73- Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-82.
- 74- Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:17-31.
- 75- Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66:1229-34.
- 76- Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000; 101:2172-7.
- 77- Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patient with Pre-existent Chronic Renal Insufficiency *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-8.
- 78- Talercio CP, Vliestra RE, Ilstrup DM, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:384-90.
- 79- Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36:730-740.
- 80- Martin PV, Dixon SM, Baker JD, et al. Risk of renal failure after major angiography. *Arch Surg* 1983; 118:1417-20.
- 81- Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-8.
- 82- Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al. Frequency and determinants of adverse reactions induced by high osmolality contrast media. *Radiology* 1989; 170:727-32.
- 83- Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186:183-7.
- 84- Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991; 179:849-52.
- 85- Hizoh I, Strater J, Schick CS, et al. Radiocontrast induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:911-8.

- 86- 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: 149-53.
- 87- Sutton AG, Ashton VJ, Campbell PG, et al. A randomized prospective trial of ioxaglate (Hexabrix) 320 and iodixanol (Visipaque) 320 in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57: 346-52.
- 88- Baim DS, Grossman W. Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention. 6th ed. Philadelphia: Lippincot, Williams& Wilkins; 2000.
- 89- Habeb ve ark. Kontrast madde nefropatisi: Derleme . klinik önemi ve önlenmesine yönelik güncel yaklaşımlar *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5: 124-9 .
- 90- Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72:701-3.
- 91- Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990; 120:533-6.
- 92-Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, et al. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high risk patients. *J Endovasc Ther* 2001; 8:609-14.
- 93-Toprak Ö, Bayata S, Cirit M, Aslan L, Sarioğlu F, Çetinkaya GS. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi gelişmesi arasında ilişki var mıdır? *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23:104-7.
- 94- Esnault V. Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1362-4.
- 95- Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, Bockel JH, et al. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32:81-6.
- 96- Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996; 18:639-46.
- 97- Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for preventing of contrast induced nephropathy in diabetic patients: a randomized study. *Indian Heart J* 1999; 51:521-6.

- 98- Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M, Aslan LS. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi üzerine etkisinin araştırılması. Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3:98-103.
- 99- Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. J. Clin. Invest 1985; 76:612-9.
- 100- McCarthy, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. Radiology 1992; 183: 519-21.
- 101-Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. Randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on contrast nephrotoxicity. Nephron Clin. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. Clin Nephrol 2000; 54:11-4. Pract 2003; 93:29-34.
- 102-Safian RD, Freed M. The Manual of Interventional Cardiology. 3rd. ed. Royal Oak, MI: Physicians Press; 2001.
- 103-Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, et al. Impact of High-Dose N-Acetylcysteine Versus Placebo on Contrast- Induced Nephropathy and Myocardial Reperfusion Injury in Unselected Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial J Am Coll Cardiol 2010;55:2201-2209.
- 104- Mc Cord JM : Human disease, free radicals and oxidant/antioksidant balance. Clinical Biochemistry, 26:351-357, 1993.
- 105- Gate L, Paul J, Nguye BG, Tew KD, Tagiero H : Oxidative stress induced in pathologies: The role of antioxidants. Biomed & Pharmacother, 53:169-180, 1999 .
- 106- Akyol Ö. Sizofrende Oksidatif Stres. Kocatepe tıp Dergisi, 5:15-25, 2004.
- 107- Nordberg J and Arner SJ : Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radical Biology & Medicine, 31(11):1287- 1312, 2001 .
- 108- Agarwal A, Gupta S, Sharma R.K. : Role of oxidative stress in female reproduction. Reproductive Biology and Endocrinology, 3:28, 2005.

- 109- Sinatra ST, De Marco J : Free radicals, oxidative stress, oxidized low density lipoprotein (LDL), and the heart: Antioxidants and other strategies to limit cardiovascular damage. Connecticut Medicine, 59(10):579-587, 1995.
- 110- Knight JA : Free radicals, antioksidants aging and disease. AACCC Press, Washington D C, 1999, p.1-61.
- 111- Sevanian A, Ursini F : Lipid peroxidation in membrane and low density lipoproteins: similarities and differences. Free Radical Biology and Medicine, 29:306-311,2000.
- 112- Akkus İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri. I.Baskı. Konya, Mimoza Yayınları, 1995.
- 113- Duthie GG, Arthur JR, James WP. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. Am J Klin Nu.tr 53(4): 1 061 -l 063, 1991.
- 114- Akyol Ö, İşçi N, Temel İ, et al. The relationship between plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 68:31 1-7,2001.
- 115- Aviram M: Malondialdehit affects the physico-chemical and biological characteristics of oxidized low density lipoprotein. Atherosclerosis, 34:141-143, 1990.
- 116- Knight JA : Free radicals, antioksidants aging and disease. AACCC Press, Washington D C, 1999, p.1-61.
- 117- Halliwell B and Gutteridge JMC : The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. Molecular Aspects of Medicine, 8: 89-93, 1985.
- 118- Faber JL , Kyle ME , Coleman JB : Biology of disease. Mechanism of cell injury by activated oxygen species. Laboratory Investigation, 62:670-679,1990.
- 119- Knight JA , : Review: Free radicals, antioxidants and the immune system. Annals of Clinical & Laboratory Science, 30:145-158, 2000 .
- 120- Marian Valko , Dieter Leibfritz , Jan Moncola, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 39 (2007) 44–84.
- 121- Benzer F, Ozan ST : Fasciola hepatica ile Enfekte Koyunlarda Lipid Peroksidasyonu, Antioksidant Enzimler ve Nitrik Oksit Düzeyleri. Turkish Journal of Veterinary and Animal Science, 27: 657-661, 2003.

- 122 - Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Cellular injury and cellular death. In: Schoen FJ, ed. Pathologic basis of disease, 5 th ed. London ; WB Saunders, p. 1-34, 1994.
- 123- Kabaoglu C, Akısu M, Habif S, Mutaf I , Turgan N, Parıldar Z , Özmen D, Bayındır O : Effects of L-arginine and L-carnitine in hypoxia/reoxygenationinduced intestian injury. *Pediatrics International*, 47:10-14, 2005.
- 124- Katarzyna Solarska, Anna Lewińska, Agata Karowicz-Bilińska And Grzegorz Bartosz, The Antioxidant Properties Of Carnitine in Vitro Cellular & Molecular Biology Letters Volume 15 (2010) Pp 90-97 2009.
- 125- Benvenga S. Effects of L-carnitine on thyroid hormone metabolism and on physical exercise tolerance. *Horm. Metab. Res.* 37 (2005) 566-571.
- 126- Kraemer WJ, Volek JS and Dunn-Lewis C. L-carnitine supplementation: influence upon physiological function. *Curr. Sports Med. Rep.* 7 (2008) 218-223.
- 127- Brandsch C and Eder K. Effect of L-carnitine on weight loss and body composition of rats fed a hypocaloric diet. *Ann. Nutr. Metab.* 46 (2002) 205-210.
- 128- Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR, Hunt PJ and Mann, J.I. Carnitine does not improve weight loss outcomes in valproate-treated bipolar patients consuming an energy-restricted, low-fat diet. *Bipolar Disord.* 8 (2006) 503- 507.
- 129- Brandsch C and Eder K. Reproductive performance of rats supplemented with L-carnitine. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).* 87 (2003) 301-308.
- 130- Zhou X, Liu F and Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 16, Suppl 1 (2007) 383-390.
- 131- De Simone C, Tzantzoglou S, Famularo G, Moretti S, Paoletti F, Vullo V. and Delia S. High dose L-carnitine improves immunologic and metabolic parameters in AIDS patients. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 15 (1993) 1-12.
- 132- Thangasamy T, Jeyakumar P, Sittadjody S, Joyee AG and Chinnakannu P. L-Carnitine mediates protection against DNA damage in lymphocytes of aged rats. *Biogerontology* 10 (2009) 163-172.
- 133- Calabrese V, Colombrita C, Sultana R, Scapagnini G, Calvani M, Butterfield DA and Stella AM Redox modulation of heat shock protein expression by acetylcarnitine in aging brain: relationship to antioxidant status and mitochondrial function. *Antioxid. Redox Signal.* 8 (2006) 404-416.

- 134- Calabrese V, Cornelius C, Mancuso C, Barone E, Calafato S, Bates T, Rizzarelli E and Kostova AT Vitagenes, dietary antioxidants and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Front. Biosci.* 14 (2009) 376-397.
- 135- Rajasekar P and Anuradha CV : Fructose-induced hepatic gluconeogenesis: Effect of L-carnitine. *Life Sciences*, 11:653-661, 20.
- 136- Bieber LL. Carnitine, *Ann Rev Biochem* 1988; 57: 261-83.
- 137- DaTorre SD, Creer MH, Progwizd GM ve ark. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in ischemic heart, *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23(1): 11-22.
- 138- Siliprandi N, Lisa D, Meenabo R. Clinical use of carnitine past, present and future. *Mol Cell Biochem* 1990; 88: 175- 9.
- 139- Pepine CJ. The Therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Ther* 1991; 13: 2-21.
- 140- Siliprandi N, Lisa FD, Menabo R, Ciman M, Sartorelli L. Transport and functions of carnitine in muscles. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 303-6.
- 141- Monograph. L-carnitine. *Altern Med Rev* 2005;10: 42-50.
- 142-Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-1480.
- 143 - Calabrese V, Giuffrida Stella AM, Calvani M, et al. Acetylcarnitine and cellular stress response: roles in nutritional redox homeostasis and regulation of longevity genes. *J Nutr Biochem* 2006;17: 73-88.
- 144- Gönen DENİZ Karnitin: Sentez, Metabolizma, Fonksiyon ve İskemik Kalpte Terapötik Önemi *T Klin Tıp Bilimleri* 1999, 19:55-62.
- 145- Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism, *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 297-301.
- 146 - McGarry JD, Sen A, Esser V ve ark. New insights into mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. *Biochimic* 1991; 73: 77-84.
- 147- Kayaalp OS. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 6.ncı baskı. Ankara: Feryal Basımevi 1993; 3:2505-11.
- 148- Madden MC, Wolkowicz PP, Pohost GM ve ark. Acylcarnitine accumulation does not correlate with reperfusion recovery in palmitat-perfused rat hearts. *Am J Physiol* 1995; 268:2505-12.

- 149- Kudo N, Barr AJ, Barr RL ve ark. High rates of fatty acid oxydation during reperfusion of ischemic hearts are associated with a decrease in malonyl-CoA levels due to an increase in 5-AMP activated protein kinase inhibition of acetly-CoA carboxylase. *J Biol Chem* 1995; 270(229): 17513-20.
- 150- Zelnik N, Fridkis S, Gruener N. Reduced carnitine and antiepileptic drugs cause relationship or co-existence. *Acta Pediatr* 1995; 84: 93-5.
- 151- Marcus R, Coulston AM. Water soluble vitamins. In: Gilman AG, Rall TW, Nies SA, eds. *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 8th ed. Macmillan, 1990: 1545-7.
- 152- Balh JJ, Bressler R. The pharmacology of carnitine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1987; 27: 257-77.
- 153- Chen W, Huang YC, Shultz TD, et al. Urinary, plasma, and erythrocyte carnitine concentrations during transition to a lactoovovegetarian diet with vitamin B-6 depletion and repletion in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 221-230.
- 154- Arockia Rani PJ, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1713-1726 .
- 155- Mayes PA. Lipids of physiologic significance. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's Biochemistry*. 25th ed. Stamford: Appleton and Lange; 2000. pp. 160-171.
- 156- Pacifici EH, McLeod LL, Sevanian A. Lipid hydroperoxide-induced peroxidation and turnover of endothelial cell phospholipids. *Free Radic Biol Med* 1994; 17: 297- 309.
- 157- Madesh M, Balasubramanian KA. Activation of liver mitochondrial phospholipase A2 by superoxide. *Arch Biochem Biophys* 1997; 15: 187-192.
- 158- Sultan A, Sokolove PM. Free fatty acid effects on mitochondrial permeability: an overview. *Arch Biochem Biophys* 2001;386: 52-61 .
- 159- Furuno T, Kanno T, Arita K, Asami M, et al. Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1037-1046.
- 160- Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-1312 .

- 161- Schönfeld P, Bohnensack R. Fatty acid-promoted mitochondrial permeability transition by membrane depolarization and binding to the ADP/ATP carrier. *FEBS Lett.* 1997 Dec 29;420(2-3):167-70.
- 162- Chang B, Nishikawa M, Sato E, et al. L-Carnitine inhibits cisplatin-induced injury of the kidney and small intestine. *Arch Biochem Biophys* 2002; 405: 55-64.
- 163- Pastorino JG, Snyder JW, Serroni A, Hoek JB, et al. Cyclosporin and carnitine prevent the anoxic death of cultured hepatocytes by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem.* 1993; 268: 13791-13798.
- 164- Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1411: 351-369.
- 165- Kremser K, Stangl H, Pahan K, et al. Nitric oxide regulates peroxisomal enzyme activities. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 763-774.
- 166- Arrigoni-Martelli E, Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27: 27-49.
- 167- Binienda ZK, Ali SF. Neuroprotective role of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity. *Toxicol Lett* 2001; 125: 67-73.
- 168- Gülçin I. Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology* 2006; 217: 213-220.
- 169- Vanella A, Russo A, Acquaviva R, et al. L -propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biol Toxicol* 2000; 16: 99- 104.
- 170-Fatouros IG, Douroudos I, Panagoutsos S, Pasadakis . L-carnitine Effects on Oxidative Stress Responses in Patients With Renal Disease *Med Sci Sports Exerc.* 2010.
- 171- Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood WG, editors. L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy. London: Academic Press; 1991.
- 172- Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H. Effect of L-carnitine and palmitoyl-L-carnitine on erythroid colony formation in fetal mouse liver cell culture. *Am J Nephrol* 1998;18:355-8.
- 173- Dr. Ahmet Önal, Dr. Hüseyin Astarçioğlu, Dr. Murat Örmən, Dr. Koray Atila, Dr. Sülen sarioğlu Sıçandaki renal iskemi-reperfüzyon hasarında L-karnitinin koruyucu etkisi *Ulus Travma Derg* 2004;10(3):160-167.

- 174- Izgüt-Uysal VN, Ağaç A, Derin N. Effect of L-carnitine on carrageenan-induced inflammation in aged rats. *Gerontology* 2003; 49: 287-292.
- 175- Dhitavat S, Ortiz D, Rogers E et al. Folate, vitamin E, and acetyl-L-carnitine provide synergistic protection against oxidative stress resulting from exposure of human neuroblastoma cells to amyloid-beta. *Brain Res* 2005; 1061: 114-117 .
- 176- Miguel-Carrasco JL, Mate A, Monserrat MT, Arias JL, et al. The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME- induced hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1231-1237.
- 177- Tastekin N, Aydogdu N, Dokmeci D, et al. Protective effects of L-carnitine and alfa- lipoic asid in rats with adjuvant arthritis. *Pharmacol Res* 2007; 5: 303-310 .
- 178- Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, et al. L-carnitine infusions may suppress serum Creactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15: 225-230.
- 179- Arafa HM. Carnitine deficiency aggravates carboplatin nephropathy through deterioration of energy status, oxidant/anti-oxidant balance, and inflammatory endocoids. *Toxicology* 2008; 254: 51-60 .
- 180- Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on the apoptotic pathway of peripheral neuropathy. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 820-827 -127 .
- 181- Zhu X, Sato EF, Wang Y, et al. Acetyl-L-carnitine suppresses apoptosis of thioredoxin 2-deficient DT40 cells. *Arch Biochem Biophys* 2008; 15: 478: 154-160 .
- 182- Roberto Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli, D. Mele, A. Fucili, C. Ceconi
Therapeutic Effects of L-Carnitine and Propionyl-L-carnitine on Cardiovascular Diseases: A Review *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1033: 79–91 (2004).
- 183- Drapper HH, Hadley M (1990) Malondialdehyde determination as an index of lipid peroxidation, *Methods in Enzymol*, ; 186:421-31.
- 184-Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M (1979) Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood, *Am J Obstet Gynecol*, 135:372-376.
- 185- José A. de Agustín, Rocío Carda, María del C. Manzano, Borja Ruiz-Mateos, Juan C. García-Rubira, Antonio Fernández-Ortiz, Isidre Vilacosta, and Carlos

Macaya Creatinine Clearance and Contrast Nephropathy in Patients With Normal Creatinine Levels. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(7):772-6.

186- Ömer Toprak, Mustafa Cirit, Serdar Bayata, Murat Yeşil, S.Leyla Aslan . Koroner Anjiyografi Yapılan Hastalarda İşlem Öncesi Verilen Kaptoprilin Kontrast Madde Nefropatisi Üzerine Etkisinin Araştırılması - Orijinal Araştırma *Anadolu Kardiyol Derg,* 2003; 3: 98-103.

187- Onbasili AO, Yeniceriglu Y, Agaoglu P, Karul A, Tekten T, Akar H, Discigil G. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93(6):698-702.

188- Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, KMNight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2114-2118 .

189 - Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89(3):356-358.

190- Lango R, Smolenski RT, Narkiewicz M, Suchorzewska J, Lysiak-Szydłowska W. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 51(1):21-9,2001.

191- Atila K, Coker A, Sagol O, Coker I, Topalak O, Astarcioglu H, Karademir S, Astarcioglu I. Protective effects of carnitine in an experimental ischemiareperfusion injury. *Clin Nutr.* 2002 Aug;21(4):309-13.

192- Darcin OT, Baktiroğlu L, Özkul Y, Özardali I, Andac MH. Prevention of postischemic spinal cord injury by means of regional infusion of adenosine and Lcarnitine dissolved in normothermic saline. *Ann Vasc Surg.* 2004 May;18(3):343-8.

193-Görür S, Bağdatoğlu Ö , Polat G Protective effect of L-carnitine on renal ischemia- reperfusion injury in the rat. *Cell Biochem Funct* 2005;23:151-155.

194-Sayed-Ahmed MM, Eissa MA, Kenawy SA, et al. Progression of cisplatin-induced nephrotoxicity in a carnitine-depleted rat model. *Chemotherapy* 2004; 50: 162-170.

- 195- Derin N, Izgut-Uysal VN, Agac A, Aliciguzel Y, Demir N. L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55(3):595-606.
- 196- Corsico N, Nardone A, Lucreziotti MR, Spagnoli LG, Pesce D, Aureli T, et al. Effect of propionyl-L-carnitine in a rat model of peripheral arteriopathy: a functional, histologic, and NMR spectroscopic study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7(2):241-51.
- 197- Liberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. II Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. *Am J physiol* 2000;278 (1): F1-F12.
- 198- Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41: 1008 -15.
- 199-Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media induced lipid peroxidation in rat kidney. *Invest Radiol* 1989;24: 697-702.
- 200- Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40:632–42.
- 201- Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media induced lipid peroxidation in rat kidney. *Invest Radiol* 1989;24: 697-702.
- 202-Vari RC, Natarjan LA, Whitescarver SA, Jakson BA, Ott CE. Introduction, prevention and mechanisms of contrast medium induced acute renal failure. *Kidney Int* 1988;33:699-707.
- 203-Badr KF, Ichikawa I: Prerenal failure: A deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 319: 623-629, 1988.
- 204-Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B. Evaluation and Initial Management of Acute Kidney Injury *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 962–967, 2008.