

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ**



**NONİYONİK KONTRAST MADDE KULLANILAN PEDIATRİK KARDİYAK
ANJİOGRAFİ HASTALARINDA DEXMEDETOMİDİNİN ERKEN DÖNEM BÖBREK
FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

Proje No: TSA-12-3882

NORMAL ARAŞTIRMA PROJESİ

SONUÇ RAPORU

**Proje Yürütücüsü:
Yrd. Doç. Dr. Adnan Bayram
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.**

**Nisan 2013
KAYSERİ**

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiŐtir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLİSTESİ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	2
3. BULGULAR.....	4
4. TARTIŞMA.....	9
5. KAYNAKLAR.....	11

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Grupların demografik ve İşlem Özellikleri

Tablo 2. Grupların NGAL, Cystatin C ve Kreatin değerleri

Tablo 3. Grupların Endotelin 1, Renin ve OSI değerleri

NONİYONİK KONTRAST MADDE KULLANILAN PEDIATRİK KARDİYAK ANJİOGRAFİ HASTALARINDA DEXMEDETOMİDİNİN ERKEN DÖNEM BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Amaç: Tüm yaş gruplarında, hastanede yatan hastalarda, akut böbrek yetmezliği nedenleri içerisinde üçüncü sırada kontrast maddeye bağlı nefropatiler yer almaktadır. Bu çalışmada pediatrik kardiyak anjiyografi sırasında dexmedetomidine infüzyonunun erken dönem böbrek fonksiyonlarına etkisini değerlendirme amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya konjenital kalp hastalığı olan, kardiyak anjiyografi uygulanan 6- 72 ay arası 60 çocuk dahil edildi. Her iki gruptaki hastalara; 1 mg/kg, i.v. ketamin , 1 mg/kg, i.v. propofol bolus enjeksiyonu takiben 1 mg/kg/saat, i.v. ketamin ve 50 µg/kg/dk, i.v. propofol infüzyonu uygulandı. Grup D' deki hastalara ilaveten deksmedetomidin 1 µg/kg, i.v. 10 dakikada yükleme ve 0.5 µg/kg/saat, i.v. infüzyon yapıldı. İşlemden önce, işlem sonrası 6. ve 24. saatlerde total kan sayımı, NGAL, cystatin C, BUN, kreatinin, renin, endotelin-1, NO, TOS, TAS 'ın serum düzeylerine bakıldı.

Bulgular: BUN, Cr, Cystatin C, TAS, TOS değerleri bakımından bütün ölçümlerde gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$). Renin 6. saat ve 24. saatte, NGAL ise 24. saatteki ölçümlerde Grup D' de anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla; $p= 0.002$, $p= 0.001$, $p= 0.043$).

NGAL düzeyi Grup D'de başlangıca göre 6. Saatte % 38, 24. Saatte % 19 artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup K'da ise, 6. saatte %119, 24. saatte %121 artma gösterdi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p= 0.001$). Bazal Cr değerine göre 24. saate % 50 artışı CIN olarak tanımladığımızda Grup D'de %10, Grup K'da ise % 36.7 oranında CIN geliştiği görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.029$, risk ratio = 0.27; 95% CI 0.084– 0.88)

Sonuç: Kullandığımız dozda dexmedetomidinin pediatrik anjiyografi sırasında sedatif ajanlara adjuvan olarak kullanılmasının, özellikle plazma endotelin-1 ve renin gibi vazokonstriktör ajanların artmasını önleyerek kontrast maddeye bağlı gelişebilecek böbrek hasarını önlemede etkili olabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Deksmetomidin, Endotelin 1, Kontrast madde nefropatisi, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin , Renin

THE EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE ON EARLY RENAL FUNCTION AFTER CONSUMPTION OF NONIONIC CONTRAST MEDIA BY CHILDREN UNDERGOING CARDIAC ANGIOGRAPHY

ABSTRACT

Purpose: In all age groups of hospital patients, nephropathies related to contrast medium is third common reason for acute renal failure. This study aims to assess the effects of dexmedetomidine infusion on early renal functions at the time of pediatric cardiac angiography.

Patients and Methodology: Aged between 6-72 months, 60 children, who had congenital heart defects to which cardiac angiography had been operated to, were included in this study. Each two groups of patients were treated with: 1 mg/kg, i.v. ketamin , 1 mg/kg, i.v. propofol bolus, and after infuction, 1 mg/kg/hour, i.v. ketamin ve 50 µg/kg/dk, i.v. propofol infusion. For patients in Group D, dexmedetomidine 1 µg/kg , i.v., ten minutes of loading and 0.5 µg/kg/hour, i.v. infusion were added additionally. Overall blood count, NGAL, cystatin C, BUN, creatine, renin, endothelin-1, NO, TOS, serum level of TAS were observed before the procedure and during the procedure's 6th and 24th hours.

Findings: There was no difference in observed values of BUN, Cr, Cystatin C, TAS, TOS between groups ($p>0.05$). Group D's observed values of Renin in 6th and 24th hours, and NGAL in 24th hour were considerably low ($p= 0.002$, $p= 0.001$, $p= 0.043$, respectively).

The level of NGAL in Group D was 38% higher in 6th hour, and 19% in 24th hour as compared to the startup level, although this is statistically meaningless. In Group K, however, NGAL increase from its startup level by 119% in 6th hour, and 121% in 24th hour, and so this difference was found statistically valuable ($p<0.001$, $p= 0.001$, respectively). When 50% increase in Bazal Cr value in 24th hour was identified as CIN, it was seen that CIN developed 10% in Group D and 37% in Group K, and this difference was statistically valuable ($p= 0.029$, risk ratio = 0.27; 95% CI 0.084– 0.88).

Conclusion: It is plausible to say that renal defects that may be caused by contrast medium can be prevented by above mentioned dosage of dexmedetomidine used as adjuvant for sedative agents at the time of pediatric angiography, through inhibiting the increase of vasoconstrictor agents, specifically plasma endothelin-1 and renin.

Keywords: Contrast-induced nephropathy, Dexmedetomidine, Endothelin-1, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Renin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital kalp hastalığı olan çocuklara hayatlarının erken dönemlerinde anjiokardiyografi yapılması ve girişimsel tedaviler uygulanması gerekmektedir. Bu işlemler sırasında görüntüleme amacıyla zaman zaman yüksek dozda kontrast madde kullanılmaktadır. Tüm yaş gruplarında, hastanede yatan hastalarda, akut böbrek yetmezliği nedenleri içerisinde üçüncü sırada kontrast maddeye bağlı nefropatiler yer almaktadır (1).

Kontrast induced Nefropatinin (CIN) 'nin erken dönemde teşhis ve tedavisi morbidite ve mortaliteyi önemli derecede azaltmaktadır (2).

Dexmedetomidin solunum sisteminde depresyon yapmadığı için bir çok durumda pediatrik hastaların sedasyonunda kullanılan bir α_2 reseptör agonistidir (3,4). Selektif α_2 reseptör agonist özelliğinden dolayı sedatif dozlarda kardiyovasküler yan etkileri minimaldir. Ajite ve nörolojik hastalığı olan çocuklarda, ayrıca kardiyak kateterizasyon yapılan çocuklarda da diğer sedatif ilaçlarla birlikte güvenli bir şekilde kullanıldığı rapor edilmiştir (4,5,6).

Kardiyak anjiyografi uygulanan yetişkin hastalarda kontrast maddeye bağlı gelişen nefropati ve tedavi yaklaşımı ile ilgili birçok yayın olmasına karşın pediatrik hastalarda konuyla ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada primer amacımız: pediatrik kardiyak anjiyografi sırasında dexmedetomidin infüzyonunun erken dönem böbrek fonksiyonlarına etkisini, sekonder amacımız ise hemodinamik değişikliklere etkisini değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmaya konjenital kalp hastalığı olan, kardiyak anjiyografi uygulanan 6- 72 ay arası 60 çocuk dahil edildi. Acil vakalar, böbrek yetmezliği olanlar, diyabetes mellitus olanlar, eş zamanlı nefrotoksik ajan kullananlar, dekompanze konjestif kalp yetmezliği olanlar ve son iki hafta içinde kontrast madde alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar işlem odasına alındıktan sonra sistolik (SKB), diyastolik (DKB), ortalama kan basınçları (OKB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) endtidal karbondioksit (ETCO₂ (CapnoTrue- CO₂/SpO₂ Monitor, Selmsdorf, Germany) monitorizasyonu yapılarak elde edilen veriler beşer dakikalık aralarla kaydedildi. Hastalar rastgele kapalı zarf yöntemi ile iki gruba ayrıldı. Kullanılan ilaçların hazırlığı intraoperatif takipte yer almayan bir anestezi uzmanı tarafından yapıldı. Grup D' deki hastalara (n=30) 1 mg/kg, i.v. ketamin, 1mg/kg, i.v. propofol bolus enjeksiyonu takiben 1 mg/kg/saat, i.v. ketamin, 50 µg/kg/dk, i.v. propofol infüzyonu ile birlikte deksmedetomidin 1 µg/kg, i.v. (Precedex Abbott Labs, North Chicago, IL) 10 dakikada yükleme ve 0.5 µg/kg/saat, i.v. infüzyon yapıldı. Dexmedetomidin 1 µg/ml olacak şekilde D₅ 0.3% NaCl solüsyonu ile hazırlandı. Grup K' deki hastalara (n=30); 1 mg/kg, i.v. ketamin , 1 mg/kg, i.v. propofol bolus enjeksiyonu takiben 1 mg/kg/saat, i.v. ketamin ve 50 µg/kg/dk, i.v. propofol infüzyonu uygulandı. Grup K'deki hastalara da D₅ 0.3% NaCl 1 ml/kg, i.v. 10 dakikada yükleme sonrasında 0.5 ml/kg/saat, i.v. infüzyon yapıldı. Her iki gruptaki hastalara işlem sırasında Ramsey sedasyon skoru 4'ün üstünde olacak şekilde gerektiğinde 0.2 mg/kg, i.v. propofol yavaş puşe yapıldı. Kateterizasyon işleminden önce girişim yapılacak sahaya kardiyolog tarafından 1% lidokain infiltrasyonu yapıldı. İlaç infüzyonları işlem tamamlandıktan sonra femoral kateter çekilmeden hemen önce stoplandı, kanama kontrolü için femoral bölgeye bası esnasında sedasyon ihtiyacı olduğunda i.v. propofol kullanıldı ve yapılan propofol miktarı kaydedildi. Bütün hastalara 2000 ml/m²/gün D₅ 0.3% NaCl infüzyonu yapıldı. Her iki gruptaki hastalara işlemden önce antihistaminik uygun dozda verildi. İşlemden önce, işlem sonrası 6. ve 24. saatlerde total kan sayımı, NGAL, cystatin C, BUN, kreatinin, renin, endotelin-1, total oksidant/ total antioksidant seviye (TOS/TAS) 'nin serum düzeylerine bakıldı. Kan alma işlemi hastalar supin pozisyonda iken yapıldı. Serum BUN, Cr, sistatin C, NGAL, endotelin-1, TAS, TOS ve NO için biyokimya tüpüne alınan kanlar 3000 devirde 5 dk santrifüj edildi. Renin düzeyi için ethylendiamin tetraasetik asit içeren tüpe alınan kan örnekleri +4 °C de, 5000 devirde 5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında elde edilen serumlar ve plazmalar küçük plastik tüplere alınarak – 80°C de saklandı. Çalışmanın sonunda serum ve plazma örnekleri

oda ısısında eritildikten sonra; Renin (Zen Tech R-EX-125, Riazen renin plasma activity, Angleur, Belgium) düzeyleri radyoimmunoassey yöntemi ile analiz edildi. BUN, Cr, ve kan sayımı Beckman-Coulter marka, Synchron ELX-20® (Boulevard, USA) model otomatik analizöründe ölçüldü. Sistatin C (RD191009100 Cystatin C (human) Elisa Kit, BioVendor, Heidelberg, Germany), NGAL (RD191102200R Human Lipocalin-2/ NGAL Elisa Kit, Bio Vendor, Heidelberg, Germany) ve Endotelin-1 (DET100SET100PDET100 Quantikine R&D systems, Minneapolis, MN, USA) düzeyleri Elisa yöntemi ile, Total Nitric oxide (KGE001SKG001PKGE001 Parameter R&D systems, Minneapolis, MN, USA), TAS (Rel Assay Kit Diasgnostics RL0017, Gaziantep, Turkey), TOS (Rel Assay Kit Diasgnostics RL0024, Gaziantep, Turkey) düzeyleri spectrophotometric yöntemle ölçüldü. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)= TOS (µmol/L) / TAS (mmol/L) formülü ile hesap edildi. Kullanılan kontrast madde miktarı, işlem süresi ve tüketilen anestezi ilaç miktarları kayıt edildi. İşlem sonunda bütün çocuklar ayılma ünitesinde takip edildi ve Aldret derlenme skoru 9 olanlar servise nakledildi.

Böbrek hasarı yapacak başka bir sebep yokken, kontrast madde maruziyetinden sonraki 24 saat içinde, serum kreatinin düzeyinin 0.5 mg/dl' den fazla artması veya bazal serum kreatinin değerine göre % 50 artış meydana gelmesi contrast induced nephropathy (CIN) olarak tanımlandı (7).

İstatistiksel analiz SPSS 15 programı kullanılarak yapıldı (SPSS, Inc., Chicaga, IL, USA). Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem kolmogorov simirnov testi ile değerlendirildi. Grupların demografik özellikleri, ortalama arter basıncı, kalp atım hız, anestezi ve cerrahi karakteristikleri, kontrast madde miktarı ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında student-t testi, periferik oksijen saturasyonları ve ek propofol ihtiyacı Mann-Whitney U testi, bradikardi ve hipotansiyon gözlenen hasta sayıları Ki-kare testi (Fisher's exact) ile değerlendirildi. Grup içi karşılaştırmalarda Repeated measure ANOVA (Bonferroni's) testi kullanıldı. P< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmaya alınacak hasta sayısının belirlenmesinde Kontrast maddeye bağlı gelişen nefrotoksisitede NGAL' ın öneminin değerlendirildiği makale (7) referans olarak alındı ve yapılan güç değerlendirme analizi sonucuna göre $\alpha= 0.05$, $\beta= 0,2$ koşullarında her guruba minimum 29'ar hasta alınması uygun bulundu.

3. BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar çalışmayı tamamladı. Her iki gruptaki hastalar; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı, siyanoz varlığı (oksijen saturasyonunun % 90'dan az olması olarak tanımlanmıştır), ejeksiyon fraksiyonu, vücut ağırlığına göre kullanılan kontrast madde miktarı, anestezi ve işlem süreleri açısından benzerdi ($p>0.05$) (Table 1)

Grup D'de %10 (n=3), Grup K'da ise % 36.7 (n=11) oranında CIN geliştiği görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.029$, risk ratio = 0.27; 95% CI 0.084– 0.88) (Table 1).

Grup D'de Renin 6. saat ve 24. saatte, NGAL ise 24. saatteki ölçümlerinde Grup K' ye göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla; $p= 0.002$, $p= 0.001$, $p= 0.043$). NGAL düzeyi Grup D'de başlangıca göre 6. saatte % 38, 24. saatte % 19 artmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup K'da ise, 6. saatte %119, 24. saatte %121 artma gösterdi ve başlangıç değerine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p= 0.001$).

Başlangıca göre ölçüm yapılan her saatte Grup D renin düzeylerinde anlamlı fark yokken ($p<0.05$), Grup K'da başlangıca göre 24. saatte anlamlı artma vardı ($p=0.029$). Endotelin-1, Grup D'de 24. saat ölçümünde başlangıca göre anlamlı olarak düşükken ($p= 0.017$), Grup K'da başlangıca göre 6. saatte anlamlı olarak yüksekti ($p=0.046$).

BUN, Cr, Cystatin C, TAS, TOS ve OSI değerleri bakımından bütün ölçümlerde gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$). Cystatin C, Cr, TAS ve TOS değerlerinde her iki grupta başlangıca göre anlamlı değişiklik yoktu ($p>0.05$) (Table 1 and 2).

İnfüze edilen toplam ketamin ve propofol dozu her iki grupta benzerdi (sırasıyla $p= 0.997$, $p=0.576$). İlave propofol ihtiyacı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.054$).

Ortalama arter basıncı iki grupta benzerdi ($p> 0.05$). Grup D'de sadece 35. dk OAB'ı başlangıca göre anlamlı olarak düşükken ($p=0.05$), Grup K'da anlamlı değişiklik yoktu ($p>0.05$) (Figure 1). Kalp atım hızı 10. dk'dan itibaren Grup D'de anlamlı olarak düşüktü ($p< 0.05$). KAH Grup D'de başlangıca göre 5. dk' dan itibaren işlem sonuna kadar her ölçümde anlamlı olarak düşük iken ($p< 0.05$), Grup K'da 10, 25 ve 30. dk'da anlamlı olarak düşüktü ($p< 0.05$) (Figure 2). Periferik oksijen saturasyonları bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Preoperatif ve postoperatif Htc değerleri iki grupta benzerdi ($p>0.05$) (Table 1).

Grup D'deki hastaların % 13.3'ünde, Grup K'daki hastaların ise % 10'unda bradikardi gözlemlendi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1.000$). Her iki grupta hipotansiyon gözlemlenmedi.

Tablo 1. Grupların demografik ve İşlem Özellikleri

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	p
Yaş (ay)	35.26 ±24.1	36.5 ± 26.7	0.852
Cins(kız/erkek)	12 / 18	14 / 16	0.795†
Oksijen saturasyonu<90%	3 (10%)	3 (10%)	1.000†
Vücut ağırlığı (kg)	12.83±5.7	14.33±7.2	0.378
Vücut yüzey alanı (m ²)	0,54 ± 0.2	0,59 ± 0.2	0.374
Anestezi süresi (min)	57.33 ± 15.5	57.90 ± 19.7	0.902
Anjiyografi süresi (min)	44.8 ± 38.1	51.6 ± 36.1	0.566
Kontrast madde volüm (ml/kg)	2.76 ± 1.4	2.42± 1.2	0.319
Ejection Fraksiyonu (%)	75.56	75.10	0.784
Total ketamin dozu (mg)	27.33±14.9	27.34±13.4	0.997
Total propofol dozu (mg)	50.43±30.1	54.89±31.3	0.576
Total dexmedetomidin doz (µg)	19.34±10.1	0	<0.001
Ek doz propofol propofol (mg)	9.46±14.7	14.30±13.5	0.188
Anjio sonrası Htc l (%)	38.98±6.1	37.38±8.1	0.384
Bradikardi	4 (13.3%)	3 (10%)	1.000†
CIN (%)	3 (10%)	11 (36.7%)	0.030†

GrupI: dexmedetomidine, Grup II: kontrol group. CIN: (Contrast induced nephropaty), Htc: Hematocrit.

Veriler hasta sayısını veya ortalama ±SS ‘ gösteriyor. P değerinin hesaplanmasında Student t- test kullanıldı, †p değerinin hesaplanmasında ki-kare kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi

Tablo 2. Grupların NGAL, Cystatin C ve Kreatin değerleri

		Grup I (n=30)	Gup II (n=30)	p
NGAL (ng/ml)	0h	26.49 ± 17.3	21.55 ± 16.5	0.263
	6h	36.67 ± 20.9	47.10 ± 28.2*	0.109
	24h	32.80 ± 15.8	47.72 ± 36.1*	0.043
Cystatin C (ng/ml)	0h	2597.36 ± 1691.3	2359.33 ± 1115.4	0.522
	6h	1979.23 ± 930.3	2377.16 ± 1206.8	0.158
	24h	2305.76 ± 1622.9	2603.16 ± 1606.2	0.478
Cr (mg/dl)	0h	0.46 ± 0.2	0.38 ± 0.2	0.075
	6h	0.43 ± 0.1	0.42 ± 0.1	0.634
	24h	0.45 ± 0.1	0.43 ± 0.1	0.333

Grup I: dexmedetomidin, Grup II: Kontrol group, Cr: kreatinin, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, p değerinin hesaplanmasında Student *t* test; * p değeri başlangıca göre anlamlı değişikliği göstermektedir hesaplanmasında repeated measures ANOVA test (Bonferroni) kullanılmıştır. p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Grupların Endotelin 1, Renin ve OSI değerleri

		Group I (n=30)	Group II (n=30)	p
Endothelin-1 (pg/ml)	0h	1.74±0.5	1.50±0.7	0.156
	6h	2.02±0.7	2.04±0.9*	0.936
	24h	1.45±0.5*	1.49±0.9	0.812
Renin (ng/ml/h)	0h	2.82±2.3	3.51±2.5	0.268
	6h	2.59±1.6	4.35±2.4	0.002
	24h	2.77±2.2	5.75±3.8*	0.001
OSI (AU)	0h	4.73±1.7	4.72±1.4	0.974
	6h	4.94±2.1	5.20±3.8	0.746
	24h	5.25±2.7	5.41±4.3	0.863

Grup I: dexmedetomidin, Grup II: control group, OSI: oxidative stress index, AU: Arbitrary Unit, p değerinin hesaplanmasında Student *t* test; * p değeri başlangıca göre anlamlı değişikliği göstermektedir hesaplanmasında repeated measures ANOVA test (Bonferroni) kullanılmıştır.p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

4. TARTIŞMA:

Bu çalışmada nonionik kontrast madde kullanılan pediatrik hastalarda deksmedetomidin infüzyonunun kontrast madde enjeksiyonuna bağlı serum renin ve endotelin-1 düzeylerindeki artışı önleyerek, serum NGAL düzeylerindeki yükselmeyi ve CIN gelişmesini önlediğini gözlemledik.

Yapılan çalışmalarda kontrast madde verildikten sonra adenozin, kalsiyum ve endotelin gibi intrarenal vazokonstrüksiyona neden olan faktörlerin arttığı, bununla birlikte nitrik oksit ve prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerin azaldığı bildirilmiştir (8,9,10). Margulie ve ark. (11) contrast madde maruziyetinden sonra plazma ve idrar endotelin düzeylerinde artma olduğunu göstermişlerdir. Benigni ve ark. (12) endotelinin Outer medüller kan akımında azalmaya yol açarak renal medüller hipoksi ve iskemiye neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Billins ve ark. (13) α_2 -adrenerjik uyarımın rejyonel vasküler direnci azalttığı ve radyokontrast maddeye maruziyet boyunca renal medüller kan akımını idame ettirdiği, böylece böbrek fonksiyonlarının korunduğu göstermişlerdir. Kulka ve ark. (14) kardiyak cerrahi olgularında preoperatif dönemde klonidin uygulanan hastalarda böbrek fonksiyonunun korunduğunu ve bu yararlı etkinin klonidine spesifik olmayıp, α_2 -reseptör agonistlerine özgü olduğunu bildirmişlerdir. Sempatik uyarımın azaltılması ile vazoreaktivitenin düzenlenmesi α_2 -adrenerjik agonistlerinin renal korumadaki en önemli mekanizmalarından biri olduğu gösterilmiştir (13,15). Bu reseptörlerin uyarılmasına böbrekte oluşan lokal cevabın; vazodilatasyon (20), renin salgılanmasının inhibisyonu (16), sodyum ve su sekresyonu ile birlikte glomerüler filtrasyon hızında artma olduğu rapor edilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda da kontrast madde maruziyetinden sonra heriki grupta serum OSI'inde anlamlı bir değişiklik görülmezken, Endotelin 1 düzeylerinin arttığı, dexmedetomidinin bu artışı anlamlı olarak azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca daha önceki bir çalışmamızda da (16) gözlediğimiz gibi bu çalışmada da dexmedetomidinin plazma renin düzeyindeki artışı anlamlı olarak azaltması nedeniyle dexmedetomidinin renal korumada vazokonstriktör ajanların inhibisyonu yoluyla etkili olduğunu düşündürmektedir.

Mishra ve ark. (18), kardiyak cerrahi uygulanan 71 çocukta akut böbrek hasarının teşhisinde NGAL düzeylerinin, postoperatif 2. saatte yüksek sensitivite ve spesifitesinin olduğunu bildirmişlerdir. Hisch ve ark. (7), kardiyak kateterizasyon sırasında uygulanan kontrast maddeye bağlı gelişen böbrek hasarında kontrast madde verildikten sonra 2 saat içinde serum ve idrarda NGAL düzeyinin anlamlı olarak yükseldiğini, 6. saatte ise pik yaptığını

bildirmişlerdir. Bizde çalışmamızda NGAL düzeylerinin dexmedetomidin uygulanmayan hastalarda 6. saatte anlamlı olarak yükseldiğini, bu yüksekliğin 24. saatte de devam ettiğini gözlemledik.

Bachorzewska-Gajewska ve ark. (19) kontrast maddeye bağlı % 11 oranında nefropati gelişen hastalarda serum sistatin C düzeylerinin 8. saatte yükselmeye başladığını, 24 saat sonra anlamlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda serum sistatin C düzeyinin akut böbrek hasarının erken teşhisinde potansiyel bir biomarkır olduğu belirtilmiştir (20). Bununla birlikte, sistatin C nin renal tübül hasarın direk markırı olmadığı, fakat glomerüler filtrasyon hızınının değerlendirilmesinde serum Cr düzeyine alternatif bir markır olduğu bildirilmiştir (20). Bu nedenle sistatin C 'nin akut böbrek disfonksiyonunu doğru olarak yansıttığını düşünmek yanlış olmaz. Tartışmalı olsada, yetişkinlerde yapılan çalışmalarda sistatin C düzeyinin akut böbrek hasarında serum Cr düzeyine göre yaklaşık 1 gün daha erken yükseldiği (21,22), bununla birlikte özellikle çocuklarda bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir (20). Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki hastalarda sistatin C düzeylerinin 24. saatte yükseldiği, dexmedetomidin verilen hastalarda ise düştüğü fakat bu değişikliklerin anlamlı olmadığı görülmüştür.

Buyon ve ark. (23) intravenöz ürografi yapılan çocuklarda % 15 oranında CIN geliştiğini, Niboshi ve ark. (24) da özellikle kardiografi işlemi yapılan dehidrate çocuklarda CIN insidansının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ajami ve ark. (25) Cr değerlerine göre yapılan değerlendirmeye göre pediatrik hastalarda anjiyografi sırasında nonionic kontrast maddeye bağlı % 18.75 CIN geliştiğini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada kullanılan kontrast madde volümü ile CIN gelişme riskinin doğru orantılı olduğu vurgulanırken çocuktaki siyanoz varlığının CIN ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (25). Billins ve ark. (13), radyokontrast madde uygulanmasından önce dexmedetomidin ve klonidin ile tedavi edilen farelerde 24 saat sonra plazma Cr'sinde yükselme olmadığı, ayrıca renal tübül nekrozun, renal apoptozisin ve proksimal tübül vakuolizasyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Bizde çalışmamızda bazal Cr değerine göre 24. saatte %50 artışı CIN olarak tanımladığımızda dexmedetomidinin CIN 'i anlamlı olarak azalttığını gözlemledik.

Sonuç olarak; dexmedetomidinin pediatrik anjiyografi sırasında sedatif ajanlara adjuvan olarak kullanılmasının, özellikle plazma endotelin-1 ve renin gibi vazokonstriktör ajanların artmasını önleyerek contrast maddeye bağlı gelişebilecek böbrek hasarını önlemede etkili olabileceğini söyleyebiliriz.

5. KAYNAKLAR:

1. Murphy SW, Barrett JB, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(1): 177-182.
2. Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies. *Crit Care Nurse*. 2013;33(1):37-46.
3. Bhana N, Goa KL, Mc Clellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263 – 8.
4. Phan H, Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2008; 10: 49-69
5. Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 435– 439.
6. Ülgey A, Aksu R, Bicer C et al. Is the addition of dexmedetomidine to a ketamine-propofol combination in pediatric cardiac catheterization sedation useful? *Pediatr Cardiol*. 2012;33(5):770-4.
7. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2089-95.
8. Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumelou B, Baumelou A, Jacobs C. A role of adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast media induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990; 10: 316-22.
9. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidney. *J Clin Invest* 1991; 88: 390-5
10. Lear S, Silvia P, Kelly VE, Epstein FH. Prostaglandin inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1990; 258: 1372- 8.
11. Margulies KB, Hildebrand FL, Heublein DM, Burnett JC Jr. Radiocontrast increases plasma and urinary endothelin. *J Am Soc Nephrol*. 1991; 2(5):1041-5.
12. Benigni A, Perico N, Remuzzi G. Endothelin antagonists and renal protection. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35(4 Suppl 2):75-78.
13. Billings FT 4th, Chen SW, Kim M et al. alpha2-Adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(3):F741-8
14. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1996; 24: 947 – 52.

15. Tsutsui H, Sugiura T, Hayashi K, et al. Moxonidine prevents ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *Eur J Pharmacol.* 2009; 28;603(1-3):73-8
16. Bayram A, Esmoğlu A, Akin A, et al. The effects of intraoperative infusion of dexmedetomidine on early renal function after percutaneous nephrolithotomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(5):539-44
17. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283 (2): R287-95.
18. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231 – 8.
19. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E et al. Could Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients With Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? *Kidney Blood Pres Res* 2007; 30: 408 – 15.
20. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(1):29-40.
21. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66(3):1115-22.
22. Perianayagam MC, Seabra VF, Tighiouart H, Liangos O, Jaber BL. Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6):1025-33
23. Buyan N, Arab M, Hasanoğlu E, Gökçora N, Ercan S. The effects of contrast media on renal function in children: comparison of ionic and non-ionic agents. *Turk J Pediatr.* 1995; 37(4):305-13.
24. Niboshi A, Nishida M, Itoi T, Shiraishi I, Hamaoka K. Renal function and cardiac angiography. *Indian J Pediatr.* 2006; 73(1):49-53.
25. Ajami G, Derakhshan A, Amoozgar H et al. Risk of nephropathy after consumption of nonionic contrast media by children undergoing cardiac angiography: a prospective study. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31(5):668-7

