T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ TANISINDA BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK SİRTUİN-1

Dr. Melis Ardıç

BURSA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ TANISINDA BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK SİRTUİN-1

Dr. Melis Ardıç

Danışman: Prof. Dr. Cuma Bülent Gül

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2023

TEŞEKKÜR

Bu sanatı bana öğreten, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen, başta tez danışmanım Prof. Dr Cuma Bülent Gül olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Serdar Kahvecioğlu, Prof. Dr. D. Sinem Kıyıcı, Doç. Dr. Mustafa Akar, Doç. Dr. Turgut Kaçan, Doç. Dr. Metin Güçlü, Doç. Dr. Koray Ayar, Doç. Dr. Ferudun GÜRLEK, Uzm. Dr. Ahmet Hünük ve öğrenim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma;

Yol arkadaşlarım Dr.Sercan Avul, Dr. Yasemin Çalışkan, Dr. Orhan Onart, Dr. Bilal ASLAN, Dr. Gamzegül Onart, , Dr. Beşire Tazebay, Dr. Dilara Toka, Dr. Melike Yazıcı, Dr. Tülay Dilara Demiray, Dr. Berke Cenktuğ Korucu, Dr. Muhammed Fatih Şahin, Dr. Sinan Çetin, Dr. Enes Altınel, Dr. Kübra Sarkı, Dr. Ayşegül Saldık, Dr. Gamze Keski, Dr. Ali Erol, Dr. Mert Türk, Dr. Başak Karaakın, Dr. Büşra Gündoğan, Dr. Emre Cesur, Dr. Ayşegül Gündoğan, Dr. Tuğba İlhan, Dr. Onur Sertel, Dr. Esra Öztürk, Dr. Şule Demir'e;

Genel dahiliye eğitimime önemli katkıları olan Uzm. Dr. Hilmi Erdem Gözden ve Uzm. Dr. Nimet Aktaş'a

Tezimin araştırma sürecinde biyokimya alanında katkı sağlayan Prof. Dr. Emre Sarandöl, Dr. Aylin Beyaz, Dr. Beliz Akçakoca'ya

Birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Sayısız emek ve fedakarlıkla beni bu günlere getiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ailem; Gülçin Uysal, Burhan Ardıç, Yavuz Ardıç, Kamile Uysal, Ayşe Uysal ve Özgür Menemencioğlu'na

Üniversite hayatımdaki can dostlarım Büşra Yorulmaz ve Ece İrem Özcan'a

Hayatta karşıma çıkan tüm zorluklara karşı yüzümü güldüren sevgili köpeğim Dobby'e

Kısacası emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Dr Melis Ardıç

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ 2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 2
2.1.2. KMN Patofizyolojisi 3
2.1.3. Risk Faktörleri 4
2.1.4. Önleyici Stratejiler 6
2.2. SİRTUİNLER 8
2.2.1. Sirtuin-1 ve Fizyolojik Etkileri 10
2.2.2. Sirtuin-1 ve Renal Hasar 11
2.2.3. Sirtuin-1 ve Oksidatif Stres 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM 14
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİLMESİ 14
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 15
3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN LABORATUVAR YÖNTEMLERİ 15
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 15
4. BULGULAR 17
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 22

6. KAYNAKLAR 25

KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
ACR	Albumin kreatinin oranı
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspart aminotransferaz
CRP	C-reaktif protein
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Hgb	Hemoglobin
KAH	Koroner arter hastalığı
KM	Kontrast madde
KMN	Kontrast madde nefropatisi
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
ROS	Reaktif oksijen ürünleri
SIRT1	Sirtuin 1
TSH	Tiroid stimülan hormon
Trop-i	Troponin I
Vitb12	Vitamin B12
Wbc	Lökosit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Osmolaritelerine Göre KM Sınıflaması 7
Tablo 2. Memeli Sirtuinlerinin Lokalizasyon ve Fonksiyonları 9
Tablo 3. Sirtuin Substratları ve Fizyolojik Etkileri 10
Tablo 4. KMN ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Verileri 17
Tablo 5. Hastaların Kullandığı İlaçlar 19
Tablo 6. Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Verileri 20

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Kontrast Madde Nefropatisi Patofizyolojisi..... 3
Şekil 2. Mehran Risk Skorlaması 5
Şekil 3. : KM Sınıflaması..... 6
Şekil 4. Sirtuin Stres Yanıtı ve Nefroprotektif Etkisi 12
Şekil 5. KMN Hastalarındaki SIRT1 Düzeylerinin Değişimi 21

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Sirtuin-1 düzeyinin kontrast madde nefropatisinin erken tanısında kullanılabilirliği ve muhtemel prognostik önemi gösterilmek istenmiştir. **Yöntem ve gereç:** Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde koroner anjiografi yapılmak üzere yatırılarak takip edilen 50 hasta dahil edildi. Tüm hastaların kontrast madde maruziyeti öncesi ve kontrast madde maruziyetinin 24. ve 72. saatlerde serum kreatinin ve serum sirtuin-1 düzeyleri çalışıldı. Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların serum Sirtuin-1 düzeyleri, komorbiditeleri ve kullandıkları ilaçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 50 hastanın %34'ünde kontrast madde nefropatisi gelişti. Demografik açıdan bakıldığında ABH olan grup ile kontrol grubu arasında belirgin farklılık yoktu. SIRT1 düzeylerindeki işlem öncesine göre saptanan düşüş hem birinci hem de üçüncü günde anlamlı düzeyde olmadı.

Sonuç: Çalışmamızda KMN gelişen hastaların SIRT1 düzeyinde anlamlı bir düşüş olmadı. Bu açıdan bakıldığında da KMN erken tanısında serum SIRT1'in uygun bir belirteç olmadığı kanısındayız. Ancak bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalarla bulgularımızın doğruluğunun karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kontrast madde nefropatisi, Sirtuin-1, erken tanı, biyobelirteç

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to show the possible prognostic value of Sirtuin-1 level in the early diagnosis of contrast-induced nephropathy.

Methods and Materials: 50 patients who were hospitalized for coronary angiography in Cardiology Intensive Care Unit of the University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital. Serum creatinine and serum sirtuin-1 levels were studied in all patients before procedure and at the 24th and 72nd hours of contrast material exposure. Serum sirtuin-1 levels, comorbidities and drug used were compared in patients with and without contrast media nephropathy.

Results: Contrast nephropathy developed in 34% of patients, there was no significant difference in demographic characteristics between the two groups. The decrease in SIRT1 levels compared to the pre-procedure was not significant on both the first and third days.

Conclusion: In this study, Sirtuin-1 did not show the expected benefit in early recognition of contrast media nephropathy. However, a decreasing trend was observed in Sirtuin-1 levels in CIN patients, so comprehensive studies need to compare our findings accuracy.

Key words: Contrast induced nephropathy, Sirtuin-1, early diagnosis, biomarke

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde görüntüleme işlemlerinin çeşitliliği ve yaygınlığının artması ile birlikte kontrast madde kullanımı giderek artmıştır. Kontrast madde kullanımının yan etkilerden en önemlisi kontrast madde nefropatisidir. Kontrast madde nefropatisinin patofizyolojisi tamamen belli olmamakla birlikte, bir çok faktör bu duruma yol açabilmektedir. Bu nedenlerden en önemlisi hipoksi sonucu oluşan oksidatif strestir (1).

Kontrast madde nefropatisinin tanısı klinik pratikte KM maruziyetin 48. saatinde serum bazal kreatininde %25'lik oranda ve ya 0,5 mg/dl'lik kesin bir artışın gösterilmesi ile konulur (2). Ancak kreatinin ölçümünün sensitivitesinin düşük olması, kontrast nefropatisinde 48. saatten önce tanı konulamaması sebebiyle akut olaylarda yeni tanı parametreleri ihtiyacı mevcuttur.

Sirtuin 1, bir NAD+ bağımlı histon deasetilazdır (3, 4). SIRT1 ile ilgili önceki çalışmalar, oksidatif strese karşı hücresel bağışıklık, inflamasyonun baskılanması, apoptozisin inhibisyonu, kan basıncının düzenlenmesi üzerindeki yararlı etkilerini doğrulamıştır. Yüksek düzeyde ekspresyonunda nefroprotektif etkisinin mevcut olduğu, oksidatif stres maruziyetinde düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (5-8). Bu çalışmada Sirtuin-1 düzeyinin kontrast madde nefropatisinin erken tanısında kullanılabilirliği ve muhtemel prognostik önemi gösterilmek istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ

Kontrast madde nefropatisi iyatrojenik bir akut renal hasar nedenidir. Son yıllarda, gerek diagnostik amaçlı yapılan görüntüleme ve girişimlerin, gerekse terapötik girişimlerin artışı nedeniyle kontrast madde kullanımı artmıştır. Bu durum KMN'i daha görünür kılmaktadır. KMN gelişimi hastane yatış sürelerini ve maliyetleri arttırmakla birlikte, mortalite ve son dönem KBY gelişim riski nedeniyle risk gruplarının belirlenmesi, risk gruplarında KMN gelişimini önleyici önlemler alınması, erken tanısı ve bu hastaların tedavisini yönlendiren hekimlerin KMN yönetimi açısından eğitimden geçirilmesi önem arz etmektedir.

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

KMN tanısı için öncelikle bazal değere göre kesin ya da rölatif olarak serum kreatinin seviyesinde yükselme görülmesi, serum kreatinin seviyesindeki yükselme ile KM maruziyeti arasında zamansal ilişkinin varlığı ve renal yetmezliği açıklayabilecek diğer patolojilerin (kolesterol embolisi vs) dışlanması gerekmektedir (9).

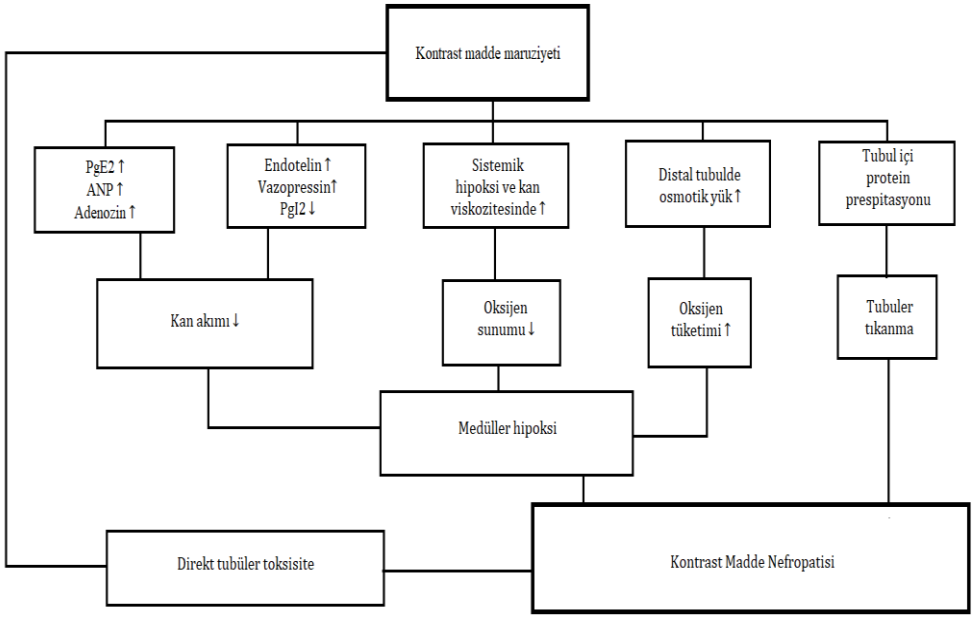
Kontrast madde nefropatisinin çeşitli tanımları olsa da genel olarak kabul edilen tanım, kontrast madde maruziyetinin 48-72. saatinde serum kreatinininde %25'lik oranda ve ya bazal kreatinin değerinde 0.5 mg/dl'lik kesin artış olması şeklinde tanımlanır (10-12). Serum kreatinin değeri maruziyetin 3-5. günlerinde pik yapar ve genellikle 14 gün içinde normal değerine döner (13, 14). Genellikle non-oligürik özelliktedir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda KMN insidansı %1-25 arası değişken aralıklarda bildirilmiştir. Bunun nedeni ise düşük riskli, normal renal fonksiyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda oran %1-2 civarı bildirilmişken, yüksek riskli hastalarda %25'e kadar çıkabilmesidir (15). Genel popülasyonda diyaliz gerektiren KRY gelişme olasılığı %1'den küçüktür (16).

Genel popülasyonda KMN insidansı %0,3 ile %2,6 arasında değişmekteyken koroner anjiografi yapılan gruplarda insidansın daha yüksek olduğu bilinmektedir, koroner anjiografi sonrası KMN insidansı %35,7 olarak raporlanmıştır (17).

2.1.2. KMN Patofizyolojisi

KMN patofizyolojisi çok net olmamakla birlikte hipoksik medullar hasar büyük rol oynamaktadır. Hipoksik renal hasar için muhtemelen birbirleriyle de etkileşim içinde olan üç neden suçlanmaktadır; renal mikrovasküler hemodinamik değişim, tubuler hücreler üzerine direk toksik etki ve en önemlisi artan serbest oksijen radikalleri ve/ve ya azalan antioksidan enzim aktivitesi (14, 18). Ayrıca miyokardial depresyon nedeniyle renal kan akımının azalması, tubuler obstruksiyon ve inflamasyon nedenli toksisisite de etyopatogenezde suçlanmaktadır (19).



Şekil 1.Kontrast Madde Nefropatisi Patofizyolojisi

Böbrekler kalp debisinin yaklaşık %25'ini almaktadır. Bu kan akımının çoğunluğunu korteks almaktayken, medullar bölgenin kan akımı düşüktür. Hipoksiye en duyarlı kısım ise medullanın dış kısmına yerleşmiş olan henle kulpunun çıkan kalın koludur (20). Bu kısımda yüksek miktarda oksijen gerektiren sodyum geri emilimi gerçekleşmektedir. Fizyolojik koşullar altında tubuler taşınma çoğunlukla buradaki ROS oluşumu ile ilişkilidir. ROS üretimi, NO üzerindeki etkileri nedeniyle mikrosirkülasyonda önemli rol oynamaktadır. KM maruziyeti sonrası artan endotelin etkisi ve KM'nin neden olduğu artan ozmotik yük nedeniyle daha fazla sodyum geri emiliminin olmasıyla oksijen ihtiyacı artar. Medullar kan akımı ve medullar oksijen

ihtiyacı arasındaki uyumsuzluk tubuler hasara yol açan süperoksit sentezine neden olur (21).

KM maruziyeti sonrası renal kan akımında iki fazlı bir reaksiyon gelişir. İlk önce kısa süreli bir vazodilatasyon olmasının hemen ardından vazokonstriksiyon fazı gelişmektedir (22). KM maruziyeti sonrası normalde dengede olan vazokonstriktör ve vazodilatatör ilişkisi vazokonstriksiyon lehine artar. Bu durum da renal medullanın hipoksiye eğilimini daha çok arttırır.

Tubuler hasarın oluşmasında tubuler obstrüksiyon ve doğrudan tubuler hasar suçlanmaktadır. Doğrudan tubuler hasar, hipoksi nedeniyle artan serbest oksijen radikalleri (hidrojen peroksit, süperoksit, hidroksil) aracılığıyla oluşmaktadır (23).

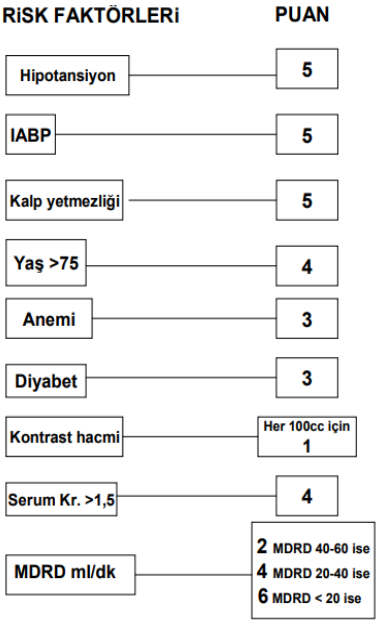
Yüksek osmotik radyokontrast madde maruziyetine bağlı olarak, normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalarda osmotik nefroz gelişebilir. Osmotik nefroz apoptozisi indükler (24).

2.1.3. Risk Faktörleri

Kontrast madde nefropatisi risk faktörleri geçmişte ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Koruyucu önlemler alabilmek adına risk gruplarının belirlenmesinin önemi bulunmaktadır.

Hasta ile ilişkili risk faktörleri arasında varolan renal yetmezlik tablosu, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, ileri yaş, nefrotoksik ilaç kullanımı, akut MI, renal transplantasyon, dehidratasyon, hiperürisemi, hipoalbuminemi, anemi/hemotokrit düşüklüğü sayılabilirken, kontrast madde ilişkili risk faktörleri; yüksek dozlarda kontrast madde kullanımı, yüksek viskozite ve osmolalitedeki kontrast ajanların kullanımı sayılabilir.

KMN gelişimi için bir risk skorlaması olan Mehran risk skorlaması ilk defa 2004 yılında geliştirilmiş olup hala klinik pratikte kullanılmaktadır (Tablo 1) (25).



Risk Skor	KMN Riski	Diyaliz Riski
0-5	% 7,5	‰ 0,4
6-10	% 14	‰ 12
11-16	% 26,1	%1
≥16	% 57,3	%12,6

Şekil 2. Mehran Risk Skorlaması

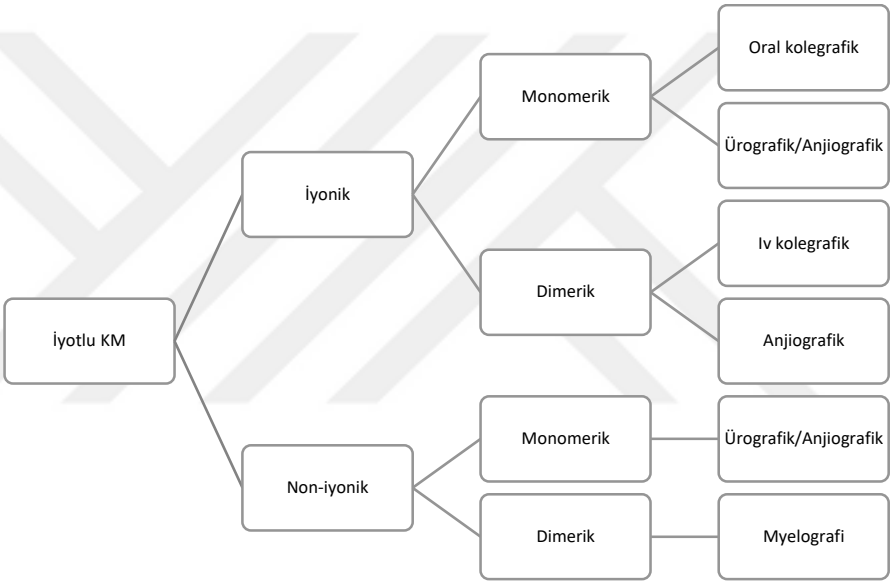
KRY, KMN gelişimi için en önde gelen risk faktörüdür. GFR ve kreatinin klirensi düştükçe KMN gelişme olasılığının arttığı gösterilmiştir(16, 26).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan diyabetik hastalarla diyabetik olmayan hastalar arasında belirgin fark gözlenmese de böbrek fonksiyon bozukluğu olan diyabetik hastalar KMN gelişimi için en büyük risk grubunu oluşturmaktadırlar. Serum kreatinin değeri >2,5 mg/dl olan diyabetik hastalarda KMN gelişim riski >%50 olarak öngörülmektedir (27-30). Ayrıca KM maruziyeti sonrası diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği ve oligüri görülme olasılığı en yüksek grup diyabetik hastalardır (27, 28).

Azalmış ejeksiyon fraksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, dehidratasyon, anemi, hipoalbuminemi, kardiyak siroz, nefrotik sendrom da efektif kan volümü düşüklüğü nedeniyle renal perfüzyon bozukluğuna yol açar ve KMN gelişim riskini arttırır (27, 28, 31).

2.1.4. Önleyici Stratejiler

KMN'nin spesifik bir tedavisi bulunmadığı için KM'ye maruz kalacak hastaların risk değerlendirmesi yapılmalı ve risk grubundaki hastalar belirlenmelidir. Risk grubundaki hastalar için öncelikle uygun kontrast ajanlar belirlenmelidir. Kontrast maddeler iyonik ve non-iyonik dimer-monomerler şeklinde ya da osmolaritelerine göre düşük, isoosmolar ve yüksek osmolar olarak gruplandırılmaktadır (Şekil-2 ve Şekil-3). Risk faktörlerinin taşıyan hastalarda non-iyonik düşük/izoosmolar kontrast maddeler tercih edilmelidir (31).



Şekil 3. : KM Sınıflaması

Tablo 1. Osmolaritelerine Göre KM Sınıflaması

Hiperosmolar (>1400 mOsm/kg)	Düşük osmolar (500-850 mOsm/kg)	İzoosmolar (290 mOsm/kg)
Diatrizoate (iyonik) Lothalamate (iyonik)	Iobitridol (non-iyonik) Iopamidol (non-iyonik) Ioversol (non-iyonik) Iopromide (non-iyonik) Iopentol (non-iyonik) Iomeprol (non-iyonik) Ioxaglate (iyonik) Iohexol (non-iyonik)	Iodixanol (non-iyonik)

Renal yetmezliği olan hastalarda intravasküler hacim kaybından kaçınmak amaçlı hidrasyon uygulamaları, KMN gelişimini önlemek için en önemli strateji gibi görünmektedir. Spesifik bir sıvı replasmanı protokolü mevcut olmasa da işlemden 6-12 saat önce başlanıp işlem sonrası 24 saat devam edecek şekilde salin ile hidrasyon sıkça tercih edilmektedir. Salinin, hipotonik solüsyonlara üstünlüğü gösterilmiştir (32, 33). Serum bikarbonatın ise saline üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (34, 35).

Bir antioksidan olan N-asetilsisteinin çeşitli mekanizmalar öne sürülerek KMN'ye karşı koruyucu olduğu iddia edilse de kesin kanıtlara rastlanmamıştır. Ancak düşük maliyeti ve olası yararı nedeniyle çeşitli merkezlerde risk grubundaki hastalara uygulanmaktadır (36).

Profilaktik diyaliz önerisi de tartışılmış olup diyalizin kendine özgü komplikasyonları olması nedeniyle rutinde uygulanması önerilmemektedir. Askorbik asit, teofilin, atrial natriüretik peptit, statinler ve teofilinin de koruyucu etkileri tartışılmış ancak kesin kanıt bulunamamıştır (37).

2.2. SİRTUİNLER

Sirtuinler metabolik yolakları düzenleyen 7 üyeden oluşan NAD+ bağımlı histon deasetilaz ailesidir. İlk kez mayada (saccharomyces cerevisiae) ömrü uzattığı gösterilen Sir2 (Silent Information Regulatory 2), sirtuin ailesinde keşfedilen ilk gendir (38).

Sirtuinler, histon ve histon olmayan proteinlerin NAD aracılı deasetilazlarına aracılık ederler (39). Histonların deasetilasyonu, kromatinin yoğunlaşmasını ve dolayısıyla gen ifadesinin baskılanmasını sağlar (40). Hücre yaşlanması, apoptozisi, hücre çoğalması, DNA onarımı gibi fonksiyonlar göstermeleri nedeniyle çeşitli patolojilerin tanı ve tedavisinde potansiyel hedefler olarak görülmüştür.

Sirtuinler NAD+ bağımlı katalitik temel alanına sahiptirler. Katalitik temel alanını saran değişken uzunlukta N-terminal ve C-terminal zincirleri içermektedirler. Ayrıca 7 sirtuinin hücresel lokalizasyonları da değişiklik göstermektedir. Sirtuin ailesinin üyelerinin hücredeki lokalizasyonu, fonksiyonlarının da ayrımını yansıtır (41). Sirtuinlerin lokalizasyonları ve fonksiyonları Şekil-4'te gösterilmiştir.

Sirtuin-1, Sirtuin-6 ve Sirtuin-7 histon deasetilasyonu yapar ve gen ekspresyonunu etkiledikleri nükleusta yer alırlar. Sirtuin-1 bunlara ek olarak enzimleri ve transkripsiyon faktörlerini de deasetile eder. Sirtuin-2 sitozolik olarak tanımlanmış olsa da nükleusta da bulunduğu ve hücre döngüsünü modüle ettiği gösterilmiştir. Sirtuin-3, Sirtuin-4 ve Sirtuin-5 mitokondride yer alıp mitokondrial oksidatif metabolizmayı arttırır (42). Çekirdek içinde yer alan sirtuinlerden Sirtuin-1 ökromatin ile bağlantılı olup, sirtuin-6 heterokromatin bağlantılıdır. Sirtuin-7 çekirdek içinde yer almaktadır (43).

Tablo 2. Memeli Sirtuinlerinin Lokalizasyon ve Fonksiyonları

Memeli Sirtuinleri	**Hücredeki lokalizasyonları**	**Aktiviteleri**	**Hücredeki görevleri ve fonksiyonları**
Sirtuin-1	Nükleus ve sitoplazma	-Deasetilaz -ADP-ribozil-tranferaz	-Yaşam beklentisini arttırma -DNA onarımı -Hücre döngüsünü modüle etme -Hücre yaşlanması
Sirtuin-2	Sitoplazma	Deasetilaz	-Hücre döngüsünü modüle etme
Sirtuin-3	Mitokondri	Deasetilaz	-Oksidatif stres -Mitokondrial fonksiyon
Sirtuin-4	Mitokondri	-ADP-ribozil-transferaz -Deasetilaz	-Yağ asidi oksidasyonu -Apoptoz
Sirtuin-5	Mitokondri	-Demalonilaz -Desuksinaz -Deasetilaz	-Yağ asidi oksidasyonu -Oksidatif stres
Sirtuin-6	Nukleus (kromatin)	-ADP-ribozil-transferaz -Deasetilaz	-Yaşam beklentisini uzatma -DNA tamiri -Genom stabilitesi -Telomer onarımı
Sirtuin-7	Nükleolus	-Deasetilaz	-Stres direnci -Apoptoz -Epigenetik regülasyon

Sirtuin ailesi içinde Sirtuin-1 en dayanıklı deasetilaz faaliyetine sahiptir. Sirtuin-5'in zayıf deasetilaz fonksiyonu bulunmaktadır. Sirtuin-2 ve Sirtuin-3 mono-ADP ribosiltransferaz faaliyeti ile birlikte deasetilaza sahipken, Sirtuin-4 ve Sirtuin-6

mono-ADP ribosiltransferazdır (44, 45) . Sirtuin-7'nin işlevi hakkında bilgilerimiz ise kısıtlıdır (45, 46). Sirtuin substratları ise Şekil-5'da gösterilmiştir (47).

Tablo 3. Sirtuin Substratları ve Fizyolojik Etkileri

Sirtuin Substratları	Fizyolojik etki
FOXO1	Antioksidan etki
FOXO1, PGC-1α	Glukoz, lipid metabolizması, insülin sekresyonu
FOXO, p53	Hücre siklusunun düzenlenmesi
Histones H1/H3/H4, Ku70	Apoptozis
NF-κB	İnflamatuar reaksiyon

2.2.1. Sirtuin-1 ve Fizyolojik Etkileri

SIRT1 üzerinde en çok çalışma yapılan ve maya Sir2 proteinine yüksek benzerlik gösteren sirtuin enzimidir. 9 ekzon tarafından kodlanan SIRT1, 747 amino asit içermekte olup beyin, böbrek, kalp, karaciğer, iskelet kası, dalak, pankreas ve beyaz yağ dokusunda yüksek miktarda eksprese edilmektedir (48).

SIRT1 histonların amino kuyruklarındaki lizin aminoasitlerini deasetile ederek gen susturmada, heterokromatin oluşumunda ve dolayısıyla gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynar (49).

SIRT1 ATP üretimi ve proliferasyon için önemli genlerin ekspresyonlarını düzenleyen mitokondrial sinyalleri aktive eder, mitokondrial biyosentezi arttırır (50). Hücresel yaşlanma, apoptoz, şeker-lipid metabolizması, inflamasyon, oksidatif stres gibi bir çok metabolik yolakta etkili olması sebebiyle SIRT1 ifade ve işlevindeki değişiklikler hücresel yanıtları büyük oranda etkileyebilir (51).

Sirtuinlerin en önemli regülatörü hücresel nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) molekülüdür. Normalden az enerji alımı ve stres sonucu hücrenin NAD+/NADH oranının NAD+ lehine değişmesine neden olmaktadır. Oluşan bu yeni denge artmış sirtuin ekspresyonu ve aktivasyonuna neden olur ve yapılan çalışmalarda artmış sirtuin aktivitesi uzamış yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir (52-54). Sirtuin-1'in yaşa bağlı telomer kısalmasını geciktirmesi, DNA hasar onarımı, insülin/IGF-1 sinyal yolu, AMP ile aktive olan protein kinaz gibi birkaç sinyal yolunu düzenlemek

suretiyle hücresel yaşlanmayı geciktirdiği, yaşam süresini uzattığı düşünülmektedir (52).

SIRT1 enflamasyonla ilişkili çeşitli genlerin transkripsiyonel inhibisyonunu indüklemektedir, dolayısıyla inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynamaktadır (53). SIRT1 inflamasyon sırasında azalmış ekspresyon ve aktivite göstermektedir (51).

2.2.2. Sirtuin-1 ve Renal Hasar

SIRT1 podositlerde podosit fonksiyonunu sürdürmek için önemli olan PGC-la, Foxo4, p65 ve STAT3 gibi genlerin ekspresyonunu düzenler. Podositlerde azalmış SIRT1 aktivitesi, p65 ve STAT3'ün asetilasyonu yoluyla proteinüri ve böbrek hasarının gelişmesine neden olur (55).

Foxo4 (forkhead box O4) asetilasyonundaki değişikliğin ve SIRT1'deki düşüşün, diyabetik nefropatide podosit apoptozunu teşvik ettiğini ve bunun da diyabetik nefropatinin kademeli olarak gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (55).

Oksidatif stres podosit ayaksı çıkıntılarının bozulmasına ve silinmesine, yarık membran disfonksiyonuna ve proteinüriye yol açar. SIRT1, podositleri korur ve kortaktin deasetilasyonu ve kortaktin lokalizasyonunu değiştirerek glomerüler hasarı önler (55, 56).

Claudin protein ailesine ait olan claudin-1 yüksek seviyede ekspresyonunun podosit silinmesi ve albüminüri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. SIRT1, histon H3 ve H4'ü deasetilleyerek claudin-1'in ekspresyonunu azaltır (57, 58).

Sirtuin stres yanıtı ve nefroprotektivite fonksiyonu Şekil-6'de özetlenmiştir (5, 7, 47).



Şekil 4. Sirtuin Stres Yanıtı ve Nefroprotektif Etkisi

2.2.3. Sirtuin-1 ve Oksidatif Stres

SIRT1'in NF-κB p65 ünitesini deasetile etmesi sonucu sitokin aracılı toksisitenin, NO üretimini ve nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu önlediği gösterilmiştir (59).

Nitrik oksit endotelde L-arginin'den NO sentaz (eNOS) ile sentezlenir. Sentezlenmesinin ardından komşu vasküler düz kas hücrelerine difüzyonla yayılır ve vazodilatasyona neden olur. Ayrıca NO, serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girer ve oksidatif stresi azaltır. Redoks dengesindeki bir bozulma, serbest oksijen radikallerinin üretimi ve oksidatif strese neden olur ve bu durum telomer kısalması yoluyla endotel disfonksiyonu ve yaşlanmayla sonuçlanır (60, 61). Endotel kaynaklı NO, oksidatif strese karşı koruma, vazodilatasyon ve antioksidan özelliklere sahiptir. SIRT1 eNOS deasetilasyonunda görevli olup endotel hücrelerden NO üretimini arttırır (62). Yaşlanmış hücrelerde eNOS ekspresyonu aşağı regüle haldedir ve oksidatif strese karşı hassastır. Yaşlanmayı geciktirmek ve yaşam beklentisini uzatmak için kalori

kısıtlaması yaygın kabul edilen bir diyet rejimidir. Kalori kısıtlamasının SIRT1 aktivasyonuna neden olduğu ve eNOS ekpresyonunu arttırdığı düşünülmektedir (63, 64).

Forkhead box O (FoxO) transkripsiyon faktörü, oksidatif strese karşı koruyucu özelliklere sahiptir (65). SIRT1 aktivasyonu serbest oksijen radikallerinin sentezini baskılamak için FoxO3a ekspresyonunu indükler (66).

Bu kanıtlar SIRT1/FoxO'nın oksidatif stres direncinde doğrudan rolü olduğunu düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİLMESİ

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06.04.2022 tarihli 2011-KAEK-25 2022/04-47 numaralı karar yazısı ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma hastanemiz Kardiyoloji Yoğun Bakım ünitelerinde takip edilen, çalışmaya katılmayı kabul eden 18-75 yaş arası, koroner anjiografi yapılması nedeniyle kontrast madde maruziyeti olan 76 hasta alındı. 26 hastanın 16'sı dışlama kriterlerine sahip olduğundan 10 hastanın ise 48.saat numuneleri eksik olduğundan çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 50 hasta ile gerçekleştirildi. Kontrast madde maruziyetinin 72. saatinden önce taburcu edilen hastaların takipleri periton diyaliz ünitesinde tamamlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan gönüllü aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1) 18-75 yaş arası olmak

2) Aydınlatılmış onam vermek

3) GFR>60 mL/min/1.73 metrekare olması

4) Koroner anjiografi sonrası iyonik ve ya non-iyonik, yüksek-izoosmolar-düşük osmolar kontrast madde maruziyeti

5) Kristal kolesterol embolisi şüphesi olmaması

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1) 18 yaş altı kişiler
2) 75 yaş üstü kişiler
3) Çalışmaya katılmak istemeyen ve onamını vermeyen kişiler
4) GFR <60 mL/min/1.73 metrekare olması
5) İyonik ve ya non-iyonik yüksek-izoosmolar kontrast madde maruziyeti

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalar poliklinik kontrolü için başvurduklarında demografik bilgileri, özgeçmiş ve soygeçmişleri kayıt altına alındı. Hastaların kullandığı ilaçlar ve komorbid hastalıkları kaydedildi.

Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların rutin kontrolleri dahilinde yapılan güncel hemogram, açlık kan şekeri, HbA1c, kreatinin, ast, alt, lipid parametreleri kaydedildi. Serum kreatinin düzeyi kontrast madde maruziyetinin 0., 24., 72. Saatinde çalışıldı. Ayrıca rutinde çalışılmayan serum Sirtuin-1 seviyesi için kontrast madde maruziyetinin 0., 24., 72. saat kan örnekleri alınıp 4500 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilip serum kısmı -80 derecede saklandı.

3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Çalışmaya katılan hastaların hemogram, biyokimya ve hormon panelleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuarı otoanalizörlerinde spektrofotometrik olarak, HbA1c düzeyleri ise kromotografik olarak ölçülmüştür. Serum sirtuin-1 düzeyleri Human (SIRT-1) ELİSA Kit (Sunred Bio, China) ile, (sensitivite: 0.306 ng/mL, ölçüm aralığı:0,5-40 ng/mL, intra-assay variation:) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ELİSA metoduyla çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyuyla gerçekleştirildi.

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığının test edilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ile, uymayanlar ise medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiştir. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normallik varsayımının sağlanması durumunda bağımsız örneklem t-testi, sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile verilmiş olup, kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi,

Fisher’in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımlı örnekler Wilcoxon testi ile değerlendirildi Sayısal ve sıralı ölçekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics version 28.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 76 hasta alındı. 26 hastanın 16'sı dışlama kriterlerine sahip olduğundan 10 hastanın ise 48.saat numuneleri eksik olduğundan çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 50 hastanın analizleri yapıldı.

Hastaların %34'ü kadın cinsiyete sahipti. Kontrol grubunda yaş ortalaması 61 ±(13)'ken, KMN gelişen grupta 69 ± (10) olarak saptandı. Tüm kohortta diyabetik hasta oranı %40, hipertansif hasta oranı ise %32 bulundu. Demografik veriler açısından bakıldığında ABH olan grup ve kontrol grubu arasında belirgin farklılık yoktu (Tablo 1 ve 2).

Tablo 4. KMN ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Verileri

	Kontrol	**Kontrast Nefropati**
	Ortalama ± (SD)	Ortalama ± (SD)
Yaş (yıl)	61±(13)	69± (10)
CRP (mg/dl)	7.26 ± (6.56)	18 ± (36.96)
Total_kolesterol (mg/dl)	196 ± (42)	199 ± (55)
HDL (mg/dl)	41 ± (10)	45 ± (16)
LDL (mg/dl)	125 ± (30)	132 ± (50)
Trigliserid (mg/dl)	160 ± (116)	127 ± (90)
TSH (miU/L)	1.10 ± (0.87)	1.95 ± (2.48)
Vitb12 (pg/ml)	267 ± (120)	422 ± (317)
Hgb (gr/dl)	13.21± (1.86)	13.15 ± (2.14)
Wbc ($10^3/m^3$)	11.12 ± (2.95)	11.39 ± (5.50)
Trop_i (ng/L)	22,429 ± (72,668)	4.177 ± (8.652)

Diyabetik hastalar tüm hastaların %40 (n=20)'ı oluşturmaktaydı. Diyabetikler arasında %41 (n=7) oranında ABH gelişti, diyabetik olmak bizim kohortumuzda ABH riskinde artışa sebep olmadı (p=0,903).

KMN grubu ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. KMN grubunda kontrol grubuna göre ortalama total kolesterol, LDL, HDL, Wbc değerleri

daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama CRP değeri kontrol grubunda 7,26±6,56 mg/dl saptanmışken KMN grubunda 18±36,96 mg/dl saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,557). Vitamin B12 seviyesi kontrol grubunda 267±120 pg/ml saptanmışken, KMN grubunda 422±317 pg/ml ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0,039).

Çalışmaya katılan hastaların pek çoğu çeşitli nedenlere ACE inhibitörleri, statinler, β blokerler, metformin gibi ilaçlar kullanmaktaydılar. Hastaların kullandığı ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. RAS blokörü kullanımı kontrol grubunda 10 (%30,3)'ken KMN grubunda 8 (%47,1) olup, her iki grup arasında istatiksel olarak fark yoktu (p=0.242). Beta blokör kullanımı kontrol grubunda 13 (%39,4) 'ken KMN grubunda 7 (%41,2) olup, her iki grup arasında istatiksel olarak fark yoktu (p=0.903). Asetilsalisilik asit kullanımı kontrol grubunda 11 (%33,3) 'ken KMN grubunda 7 (%41,2) olup, her iki grup arasında istatiksel olarak fark yoktu (p=0.584). İlaç kullanımları açısından bakıldığında kontrol grubu ve KMN grubu arasında belirgin farklılık saptanmadı. KMN için risk teşkil edecek RAS blokeri, asetilsalisilik asit ve diüretik kulanım oranları benzerdi (Tablo 2).

Tablo 5. Hastaların Kullandığı İlaçlar

	Kontrol (n=33)	**Kontrast Nefropati (n=17)**	***p***
	n (%)	n (%)	
Kadın	10 (30,3)	7 (41,2)	NS
RAS Blokeri	10 (30,3)	8 (47,1)	NS
Nitrat	1 (3,0)	1 (5,9)	NS
Beta_bloker	13 (39,4)	7 (41,2)	NS
Alfa_bloker	3 (9,1)	0 (0,0)	*
Kalsiyum Kanal Blokeri	5 (15,2)	6 (35,3)	NS
Statin	4 (12,1)	4 (23,5)	NS
Fenofibrat	2 (6,1)	0 (0,0)	*
Ecopirin	11 (33,3)	7 (41,2)	NS
Klopidogrel	6 (18,2)	1 (5,9)	NS
SGLT-i	1 (3,0)	2 (11,8)	NS
DPP-4i	4 (12,1)	3 (17,6)	NS
Sülfonilüre	0 (0,0)	2 (11,8)	*
İnsülin	5 (15,2)	2 (11,8)	NS
Loop diüretik	1 (3,0)	1 (5,9)	NS
Tiazid	4 (12,1)	4 (23,5)	NS

NS: Anlamlı fark yok

*: Uygulanamadı

Çalışmaya katılan hastaların, kontrol grubu ve KMN gelişen hasta gruplarının işlem öncesi 0. gün, işlem sonrası 1. ve 3. gün ölçülen serum kreatinin ve serum SIRT1 düzeyleri Tablo-4'te verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde; işlem öncesi serum kreatinin düzeyi KMN grubunda 0.96 ± (0.21) mg/dl, kontrol grubunda ise 0.89± (0.18) mg/dl saptandı. Başlangıç değerlerine bakıldığında KMN grubunun

serum kreatinin ortalaması kontrol grubunun serum kreatinin ortalamasından daha yüksekti. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,193).

Tablo 6. Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Verileri

	Kontrol	**Kontrast Nefropati**
	Ortalama ± (SD)	Ortalama ± (SD)
SIRT1 (0. saat)	5.15 ± (2.87)	5.55 ± (2.08)
SIRT1 (24.saat)	5.27 ± (3.21)	5.17 ± (1.90)
SIRT1 (72. saat)	5.52 ± (3.75)	4.84 ± (1.68)
sKreatin (0. saat)	0.89 ± (0.18)	0.96 ± (0.21)
sKreatin (24.saat)	0.89 ± (0.21)	1.11 ± (0.29)
sKreatin (72. saat)	0.91 ± (0.18)	1.55 ± (0.62)

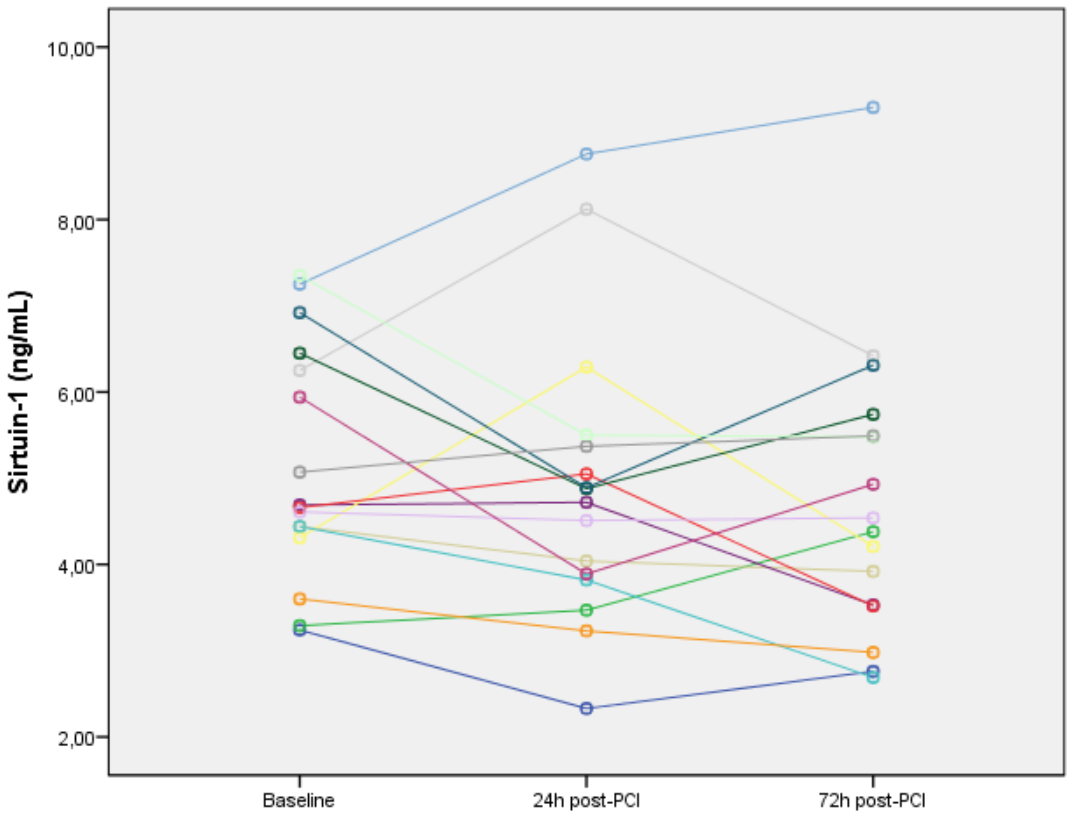
(SIRT1; sirtuin-1, sKreatin; serum kreatin, SD; standart sapma)

Beklendiği üzere serum kreatinin düzeyleri KMN grubunda istatiksel olarak anlamlı artış gösterdi (Tablo 4). KMN grubunda işlem öncesi serum kreatinin düzeyi ortalama 0.96 ± 0.21 mg/dL iken işlem sonrası 24. saatte 1.11 ± 0.29 mg/dL, 72. saatte ise 1.55 ± 0.62 mg/dL saptandı, işlem öncesi değerle karşılaştırıldığında bu değerler beklendiği gibi istatiksel olarak anlamlı şekilde yükselmişti, sırasıyla p= 0.015, p=0.0001.

KMN gelişen ve gelişmeyen hastalarda, işlem öncesi SIRT1 düzeyleri karşılaştırıldığında, KMN gelişmeyen grupta başlangıç SIRT1 düzeyi 5.15± (2.87), KMN gelişen grupta 5.55 ± (2.08) saptandı.

SIRT1 düzeyleri değerlendirildiğinde işlem öncesinden üçüncü güne doğru olan bir düşüş trendi gözlense bile, işlem öncesine göre saptanan düşüş hem birinci hem de üçüncü günde anlamlı düzeyde olmadı (Tablo 4).

Şekil 7'de KMN hastalarındaki SIRT1 düzeylerinin değişimi gösterilmiştir.



Şekil 5. KMN Hastalarındaki SIRT1 Düzeylerinin Değişimi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kontrast madde nefropatisi üzerinde sıkça çalışılmış bir akut böbrek yetmezliği sebebi olup sıklıkla reversibl olsa da bazı vakalarda kalıcı renal hasara sebep olabilmektedir. Diagnostik ve girişimsel işlemlerde kontrast madde kullanımının son yıllarda artması nedeniyle ise KMN önemini korumaya devam etmektedir.

Artan önemine rağmen KMN hala kontrast madde maruziyetinin 48-72. saatinde ve serum kreatinin düzeyindeki bazal düzeye göre %25'lik oranda ya da 0,5 mg/dl mutlak yükselme ile tanımlanmaktadır. Bu çalışmamız, KMN tanısı için alternatif bir biyomarker olarak serum sirtuin-1 seviyesinin kullanılabilirliği ve KMN erken tanısına yönelik planlanmıştır.

KMN insidansı %0,3 ile %2,6 arasında değişmekteyken koroner anjiografi yapılan gruplarda insidansın daha yüksek olduğu bilinmektedir. 182 hastalık bir kohort çalışmasında koroner anjiografi sonrası KMN insidansı %35,7 olarak raporlanmıştı (17). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde koroner anjiografi sonrası KMN insidansı %34 olarak saptandı.

KMN, kısa sürede ciddi sekellerle sonuçlanabilecek bir durum olup risk grubu iyi belirlenmeli ve KMN için koruyucu önlemler alınmalıdır. Günümüzde KMN tanısı serum kreatinin seviyesiyle teşhis edilmektedir. Ancak glomerüler filtrasyon hızındaki akut değişiklikler serum kreatinin seviyesine doğrudan yansımamaktadır. Serum kreatinin seviyesi kararlılık haline birkaç gün içinde ulaşmaktadır. Bu noktada KMN erken tanısı için kullanılacak bir belirteçe ihtiyaç duyulmaktadır. Bir KMN biyobelirteçi bulabilmek için birçok çalışma yapılmıştır.

KMN patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da üzerinde durulan teoriler direk sitotoksik etki, hemodinamide bozulma ve oksidatif strestir. Bu teorilerden en önemlisi oksidatif strestir. Hayvan çalışmalarında, renal korteksteki oksidan-aracılı hasar ile açığa çıkan serbest oksijen radikalleri sonucunda anti-oksidan enzimler katalaz ve süperoksit dismutazda azalma olduğu göstermiştir. Oksidatif stres sonrası reaktif oksijen radikalleri (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri)

oluşur. Serbest oksijen radikalleri vazokonstriktör maddelerin aktifleşmesine neden olur. Ayrıca süperoksit, nitrik oksiti yakalar ve renal mikrosirkülasyon bozulur (67). Bu açıdan oksidatif stresin KMN patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğu aşikardır.

Sirtuin-1 bir histon bağımlı deasetilaz olup oksidatif stres direnci, hücresel stres adaptasyonu, apoptoz inhibisyonu, mitokondrial biyosentez, inflamasyon inhibisyonu, glikoz ve lipid metabolizmasında etkilidir. SIRT1'in yüksek düzeyde ekspresyonunda nefroprotektif etkisinin mevcut olduğu, oksidatif stres maruziyetinde düzeyinin azaldığı bilinmektedir (5-8). Buradan yola çıkarak serum ELISA yöntemiyle kolay ve doğru olarak saptanabilen SIRT1, aranılan KMN biyobelirteçi olabilecek gibi görünmektedir.

Sirtuin-1 en sık çalışılmış sirtuin olsa da SIRT1 ve renal patolojilere ilişkin yapılan çalışmalar kısıtlıdır. SIRT1 ile ilişkisi en sık çalışılan renal patoloji diyabetik nefropatidir. KMN ile SIRT1 ilişkisini araştıran klinik çalışma ise bulunmamaktadır. Kemirgenlerle yapılan birkaç çalışma mevcuttur.

2010 yılında yapılan bir hayvan deneyinde SIRT1 aktivasyonunun COX2 ekspresyonunu arttırarak (68), 2021'de yapılan hayvan deneyinde kalori kısıtlamasının SIRT1/GPX4 aktivasyonu yoluyla (69), başka bir çalışmada resveratrolün SIRT1-PGC-1α-FoxO1 sinyalinin aktivasyonu yoluyla renal oksidatif stresi ve apoptozu modüle ederek KMN'ye karşı koruyucu özellik gösterdiği gösterilmiştir (70, 71). Bu bilgiler ışığında artmış SIRT1 aktivasyonunun KMN'ye karşı koruyucu özellik gösterdiği söylenebilir.

Kemirgenlerle yapılan diğer çalışmalarda SIRT1 aktivitesinin glikoz toleransı, insülin direnci gibi metabolik parametrelerde önemli derecelerde iyileştirme sağladığı (72-75), SIRT1'deki düşüşün, diyabetik nefropatide podosit apoptozunu teşvik ettiğini ve bunun da diyabetik nefropatinin kademeli olarak gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (8, 55). Podositlerde azalmış SIRT1 aktivitesi, p65 ve STAT3'ün asetilasyonu yoluyla böbrek hasarının gelişmesine neden olur. SIRT1, podositleri korur ve kortaktin deasetilasyonu ve kortaktin lokalizasyonunu değiştirerek glomerüler hasarı önler (55).

Yine oksidatif stres nedeniyle geliştiği düşünülen sisplatin ilişkili nefropatinin, SIRT1 aktivasyonu aracılığıyla azaltılabileceği gösterilmiştir (76).

Sonuç olarak artmış SIRT1 aktivasyonu KMN'ye ve diğer renal patolojilere karşı koruyucu özellik göstermektedir. Çalışmamızda KMN gelişen ve gelişmeyen hastalarda, işlem öncesi SIRT1 düzeyleri karşılaştırılmış, başlangıç SIRT1 düzeyi kontrol grubunda 5.15± (2.87), KMN gelişen grupta 5.55 ± (2.08) saptantır. Bizim kohortumuzda başlangıç SIRT1 düzeyinin yüksekliği KMN'ye karşı koruyucu olmamıştır.

Çin'de 495 diabetes mellitus hastasıyla yapılan çalışmada diyabet hastalarının serum SIRT1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunup, SIRT1 düzeyinin acr'deki artışla ters orantılı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (77). Oksidatif stres, renal hasar, inflamasyon durumlarında serum SIRT1 düzeyinin azalması beklenmektedir.

Bizim çalışmamızda SIRT1 düzeyleri değerlendirildiğinde işlem öncesinden üçüncü güne doğru olan bir düşüş trendi gözlense bile, işlem öncesine göre saptanan düşüş hem birinci hem de üçüncü günde anlamlı düzeyde olmadı. Bu sonucu değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken bir etken KMN'nin %10 civarındaki bir hasta grubunda ortaya çıkma süresinin 5 güne kadar uzadığı ve bizim çalışmamızın 3. gün sona ermesi nedeniyle bu hasta grubunun yanlışlıkla bizim kontrol grubuna girmiş olma ihtimalidir.

Bu çalışma serum SIRT1 düzeyinin KMN'de tanı belirteci olarak kullanılabileceği hipotezini ortaya atan ilk çalışmadır. Bizim verilerimize göre şu söylenebilir; serum SIRT1, KMN erken tanısında biyobelirteç olarak kullanışlı değildir ve başlangıç SIRT1 seviyeleri KMN risk grubunu belirlemede uygun bir parametre değildir. Ancak bizim hasta sayımız kesin bir yargıya varmak için yetersiz sayılabilir. Daha fazla hasta ile yapılacak daha geniş çapta çalışmalarla bulgularımızın karşılaştırılması gereklidir.

6. KAYNAKLAR

1. Kusirisin P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches. J Transl Med. 2020;18(1):400.
2. Maccariello E. Contrast induced nephropathy. J Bras Nefrol. 2016;38(4):388-9.
3. Mouchiroud L, Houtkooper RH, Moullan N, Katsyuba E, Ryu D, Cantó C, et al. The NAD(+)/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling. Cell. 2013;154(2):430-41.
4. Chen C, Zhou M, Ge Y, Wang X. SIRT1 and aging related signaling pathways. Mech Ageing Dev. 2020;187:111215.
5. Wang W, Sun W, Cheng Y, Xu Z, Cai L. Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy. J Mol Med (Berl). 2019;97(3):291-309.
6. Polak-Jonkisz D, Laszki-Szczachor K, Rehan L, Pilecki W, Filipowski H, Sobieszczańska M. Nephroprotective action of sirtuin 1 (SIRT1). J Physiol Biochem. 2013;69(4):957-61.
7. Morigi M, Perico L, Benigni A. Sirtuins in Renal Health and Disease. J Am Soc Nephrol. 2018;29(7):1799-809.
8. Hong Q, Zhang L, Das B, Li Z, Liu B, Cai G, et al. Increased podocyte Sirtuin-1 function attenuates diabetic kidney injury. Kidney Int. 2018;93(6):1330-43.
9. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney Int Suppl. 2006(100):S11-5.
10. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med. 2006;354(4):379-86.
11. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity--questions and answers. Br J Radiol. 1998;71(844):357-65.
12. Wong GT, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy. Br J Anaesth. 2007;99(4):474-83.
13. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. J Vasc Interv Radiol. 2001;12(1):3-9.
14. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29(1):1-9.
15. Pattharanitima P, Tasanarong A. Pharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. Biomed Res Int. 2014;2014:236930.
16. 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.

17. Moitinho MS, Silva Junior JRD, Cunha MB, Barbosa DA, Caixeta AM, Pimpinato AG, et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients submitted to coronary angioplasty: prospective cohort. Rev Esc Enferm USP. 2022;56(spe):e20210435.

18. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway? Radiology. 2005;235(3):752-5.

19. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. Invest Radiol. 1999;34(11):685-91.

20. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. N Engl J Med. 1995;332(10):647-55.

21. Louie EK, Al-Sadir J, Emmanouel D. Quantitative effects of osmotic diuresis following angiographic contrast administration. Cathet Cardiovasc Diagn. 1986;12(4):235-9.

22. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(1):288-96.

23. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. Am J Kidney Dis. 1997;29(3):465-77.

24. Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. Invest Radiol. 1980;15(6 Suppl):S54-60.

25. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol. 2004;44(7):1393-9.

26. Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current concepts in contrast media-induced nephropathy. AJR Am J Roentgenol. 1998;171(4):933-9.

27. Shammas NW, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. J Invasive Cardiol. 2001;13(11):738-40.

28. Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. Catheter Cardiovasc Interv. 2002;55(2):169-73.

29. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. N Engl J Med. 1989;320(3):143-9.

30. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med. 1990;89(5):615-20.

31. 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. A prospective study. Arch Intern Med. 1990;150(6):1237-42.

32. Friedewald VE, Goldfarb S, Laskey WK, McCullough PA, Roberts WC. The editor's roundtable: contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol. 2007;100(3):544-51.

33. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. Jama. 2006;295(23):2765-79.

34. Solomon R, Gordon P, Manoukian SV, Abbott JD, Kereiakes DJ, Jeremias A, et al. Randomized Trial of Bicarbonate or Saline Study for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(9):1519-24.

35. Ali-Hasan-Al-Saegh S, Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Rahimizadeh E, Ghodratipour Z, Sarrafan-Chaharsoughi Z, et al. Current status of sodium bicarbonate in coronary angiography: an updated comprehensive meta-analysis and systematic review. Cardiol Res Pract. 2015;2015:690308.

36. Anderson SM, Park ZH, Patel RV. Intravenous N-acetylcysteine in the prevention of contrast media-induced nephropathy. Ann Pharmacother. 2011;45(1):101-7.

37. Su X, Xie X, Liu L, Lv J, Song F, Perkovic V, et al. Comparative Effectiveness of 12 Treatment Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2017;69(1):69-77.

38. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. Biochem J. 2007;404(1):1-13.

39. Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, Boeke JD. The biochemistry of sirtuins. Annu Rev Biochem. 2006;75:435-65.

40. Taddei A, Roche D, Bickmore WA, Almouzni G. The effects of histone deacetylase inhibitors on heterochromatin: implications for anticancer therapy? EMBO Rep. 2005;6(6):520-4.

41. Roth M, Chen WY. Sorting out functions of sirtuins in cancer. Oncogene. 2014;33(13):1609-20.

42. Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2014;25(3):138-45.

43. Dai H, Sinclair DA, Ellis JL, Steegborn C. Sirtuin activators and inhibitors: Promises, achievements, and challenges. Pharmacol Ther. 2018;188:140-54.

44. North BJ, Marshall BL, Borra MT, Denu JM, Verdin E. The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD+-dependent tubulin deacetylase. Mol Cell. 2003;11(2):437-44.

45. Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, Fahie K, Christodoulou DC, Murphy AJ, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. Cell. 2006;126(5):941-54.

46. Shi T, Wang F, Stieren E, Tong Q. SIRT3, a mitochondrial sirtuin deacetylase, regulates mitochondrial function and thermogenesis in brown adipocytes. J Biol Chem. 2005;280(14):13560-7.

47. Dong YJ, Liu N, Xiao Z, Sun T, Wu SH, Sun WX, et al. Renal protective effect of sirtuin 1. J Diabetes Res. 2014;2014:843786.

48. Voelter-Mahlknecht S, Mahlknecht U. Cloning, chromosomal characterization and mapping of the NAD-dependent histone deacetylases gene sirtuin 1. Int J Mol Med. 2006;17(1):59-67.

49. Vaquero A, Scher M, Lee D, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Reinberg D. Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin. Mol Cell. 2004;16(1):93-105.

50. Yuan Y, Cruzat VF, Newsholme P, Cheng J, Chen Y, Lu Y. Regulation of SIRT1 in aging: Roles in mitochondrial function and biogenesis. Mech Ageing Dev. 2016;155:10-21.

51. Yang Y, Liu Y, Wang Y, Chao Y, Zhang J, Jia Y, et al. Regulation of SIRT1 and Its Roles in Inflammation. Front Immunol. 2022;13:831168.

52. Lee SH, Lee JH, Lee HY, Min KJ. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. BMB Rep. 2019;52(1):24-34.

53. Li L, Sun Q, Li Y, Yang Y, Yang Y, Chang T, et al. Overexpression of SIRT1 Induced by Resveratrol and Inhibitor of miR-204 Suppresses Activation and Proliferation of Microglia. J Mol Neurosci. 2015;56(4):858-67.

54. Imai S, Guarente L. NAD+ and sirtuins in aging and disease. Trends Cell Biol. 2014;24(8):464-71.

55. Nakatani Y, Inagi R. Epigenetic Regulation Through SIRT1 in Podocytes. Curr Hypertens Rev. 2016;12(2):89-94.

56. Motonishi S, Nangaku M, Wada T, Ishimoto Y, Ohse T, Matsusaka T, et al. Sirtuin1 Maintains Actin Cytoskeleton by Deacetylation of Cortactin in Injured Podocytes. J Am Soc Nephrol. 2015;26(8):1939-59.

57. Gong Y, Sunq A, Roth RA, Hou J. Inducible Expression of Claudin-1 in Glomerular Podocytes Generates Aberrant Tight Junctions and Proteinuria through Slit Diaphragm Destabilization. J Am Soc Nephrol. 2017;28(1):106-17.

58. Hasegawa K, Wakino S, Sakamaki Y, Muraoka H, Umino H, Minakuchi H, et al. Communication from Tubular Epithelial Cells to Podocytes through Sirt1 and Nicotinic Acid Metabolism. Curr Hypertens Rev. 2016;12(2):95-104.

59. Lee JH, Song MY, Song EK, Kim EK, Moon WS, Han MK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway. Diabetes. 2009;58(2):344-51.

60. Hayashi T, Matsui-Hirai H, Miyazaki-Akita A, Fukatsu A, Funami J, Ding QF, et al. Endothelial cellular senescence is inhibited by nitric oxide: implications in atherosclerosis associated with menopause and diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(45):17018-23.

61. Vasa M, Breitschopf K, Zeiher AM, Dimmeler S. Nitric oxide activates telomerase and delays endothelial cell senescence. Circ Res. 2000;87(7):540-2.

62. Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, Yamamori T, Hoffman TA, Jung SB, et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(37):14855-60.

63. Cantó C, Auwerx J. Caloric restriction, SIRT1 and longevity. Trends Endocrinol Metab. 2009;20(7):325-31.

64. Sinclair DA. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. Mech Ageing Dev. 2005;126(9):987-1002.

65. Matsukawa M, Sakamoto H, Kawasuji M, Furuyama T, Ogawa M. Different roles of Foxo1 and Foxo3 in the control of endothelial cell morphology. Genes Cells. 2009;14(10):1167-81.

66. Yun JM, Chien A, Jialal I, Devaraj S. Resveratrol up-regulates SIRT1 and inhibits cellular oxidative stress in the diabetic milieu: mechanistic insights. J Nutr Biochem. 2012;23(7):699-705.
67. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Ersoz S, Alkanat M, Yucesan FB, et al. Protective effect of the grape seed proanthocyanidin extract in a rat model of contrast-induced nephropathy. Kidney Blood Press Res. 2012;35(6):445-53.
68. He W, Wang Y, Zhang MZ, You L, Davis LS, Fan H, et al. Sirt1 activation protects the mouse renal medulla from oxidative injury. J Clin Invest. 2010;120(4):1056-68.
69. Fang D, Wang Y, Zhang Z, Yang D, Gu D, He B, et al. Calorie Restriction Protects against Contrast-Induced Nephropathy via SIRT1/GPX4 Activation. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:2999296.
70. Hong YA, Bae SY, Ahn SY, Kim J, Kwon YJ, Jung WY, et al. Resveratrol Ameliorates Contrast Induced Nephropathy Through the Activation of SIRT1-PGC-1α-Foxo1 Signaling in Mice. Kidney Blood Press Res. 2017;42(4):641-53.
71. Alcaín FJ, Villalba JM. Sirtuin activators. Expert Opin Ther Pat. 2009;19(4):403-14.
72. Pfluger PT, Herranz D, Velasco-Miguel S, Serrano M, Tschöp MH. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(28):9793-8.
73. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature. 2006;444(7117):337-42.
74. Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP, Smith JJ, Gagne DJ, et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. Nature. 2007;450(7170):712-6.
75. Banks AS, Kon N, Knight C, Matsumoto M, Gutiérrez-Juárez R, Rossetti L, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice. Cell Metab. 2008;8(4):333-41.
76. Jung YJ, Lee JE, Lee AS, Kang KP, Lee S, Park SK, et al. SIRT1 overexpression decreases cisplatin-induced acetylation of NF-κB p65 subunit and cytotoxicity in renal proximal tubule cells. Biochem Biophys Res Commun. 2012;419(2):206-10.
77. Shao Y, Ren H, Lv C, Ma X, Wu C, Wang Q. Changes of serum Mir-217 and the correlation with the severity in type 2 diabetes patients with different stages of diabetic kidney disease. Endocrine. 2017;55(1):130-8.