

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Evre 2-3 Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Gadolinyumlu Manyetik
Rezonans Görüntülemeleri Sonrası Gelişebilecek Nefrojenik Sistemik Fibrozis ile İlişkili
İnflamatuvar Göstergelerin İncelenmesi**

UZMANLIK TEZİ

DR. DUYGU BATU DEMİR

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYDIN TÜRKMEN

İSTANBUL

2014

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Evre 2-3 Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Gadolinyumlu Manyetik
Rezonans Görüntülemeleri Sonrası Gelişebilecek Nefrojenik Sistemik Fibrozis ile İlişkili
İnflamatuvar Göstergelerin İncelenmesi**

UZMANLIK TEZİ

DR. DUYGU BATU DEMİR

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYDIN TÜRKMEN

İSTANBUL

2014

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki ihtisasım sırasında bana emeği geçen tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Şükrü Palandüz şahsında,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez hazırlık aşamamda desteği, sabrı ve anlayışı ile bana güç veren, hem insanlığını hem de hekimliğini her zaman örnek alacağım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Aydın Türkmen'e,

Tez yapım ve yazım sürecimde bana destek olan ve yardımını esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Prof. Dr. Serra Sencer'e,

Tez yapım ve yazım sürecimde bana destek olan, her güçlükle başa çıkmamı kolaylaştıran ve tezimde en az benim kadar emeği olan İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda görevli Sayın Mehmet Ali Çivi, Sonay Temurhan ve Sebahat Usta Akgül'e,

Varlıkları ve yardımları ile bana güç veren, zor zamanlarımda tereddüt etmeden yardımına koşan, ilgilerini, sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen dostlarıma,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez dönemindeki stresli anlarda da desteğini hiç esirgemeyen, varlığıyla zenginleştiğim, koşulsuzca sevdiğim sevgili eşim Hasan Demir'e,

Hayatım boyunca varlıklarını, sevgilerini, maddi ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim, beni ben yapan, kişiliğimi şekillendiren, sahip olduğum tüm değer yargılarını borçlu olduğum sevgili annem Handan Batu, babam Akil Batu ve kardeşim Zeynep Batu'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Teşekkürlerim ve Saygılarımla

Dr. Duygu Batu Demir

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
RESİMLEMELER DİZİNİ	VII
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Gadolinyum ve Nefrojenik Sistemik Fibrozis	6
2.3.1. Gadolinyum	7
2.3.2. Gadolinyum bazlı kontrast maddeler	7
2.3.2.1. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin sınıflandırılması	7
2.3.2.2. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanım dozu	10
2.3.2.3. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin stabilitesi	11
2.3.2.4. Serbest gadolinyum toksisitesi	12
2.3.2.5. Gadolinyum biyodistribüsyonu	12
2.3.2.6. Gadolinyum metabolizması	12
2.3.2.7. Gadolinyumun doku retansiyonu	13
2.3.3. Nefrojenik Sistemik Fibrozis Patofizyolojisi	14
2.3.3.1. Risk faktörleri ve Kolaylaştırıcı faktörler	16

2.3.3.2. Fibrozda rol alan hücreler	19
2.3.3.3. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı	21
2.3.3.3.1. IL-6	21
2.3.3.3.2. TGF- β 1	22
2.3.3.3.3. MCP-1	23
2.3.3.3.4. NGAL	23
2.3.3.3.5. TIMP-1	23
2.4. Nefrojenik Sistemik Fibrozis Lezyonlarının Histopatolojisi	24
2.5. Klinik Bulgular	26
2.6. Tanı	28
2.7. Ayırıcı Tanı	29
2.8. Tedavi	30
2.9. Öneriler	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
3.1. Gereçler	33
3.2. Yöntemler	34
3.2.1. Sitokinler için ELISA test prosedürü	34
3.2.2. İstatistiksel analiz	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR.....	56
8. EKLER	66
9. ÖZGEÇMİŞ	68

KISALTMALAR

NSF	: Nefrojenik sistemik fibrozis
NFD	: Nefrojenik fibrozan dermati
GBKM	: Gadolinyum bazlı kontrast madde
KBY	: Kronik böbrek yetersizliği
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
MR	: Manyetik rezonans
ESUR	: Avrupa Ürogenital Radyoloji Topluluğu
EMA	: Avrupa Tıp Birliđi
ACR	: Amerikan Radyoloji Koleji
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
GdCl ₃	: Gadolinyum klorür
Gd ³⁺	: Gadolinyum
Fe ³⁺	: Demir
Ca ²⁺	: Kalsiyum
IL-4	: İnterlökine-4
IL-6	: İnterlökine-6
IL-13	: İnterlökine-13
IL-1 α	: İnterlökine-1 alfa
IL-1 β	: İnterlökine-1 beta
TGF- β 1	: Transforming growth factor-beta 1
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1

NGAL	: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
TIMP-1	: Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1
INF- γ	: İnterferon-gamma
TNF- α	: Tümör nekroz faktör-alfa
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TLR	: Toll-benzeri reseptör
NF- κ B	: Nükleer faktör-kappa B
MAPK	: Mitogen-activated protein-kinase
ERK	: Extracellular signal-regulated kinase
EPO	: Eritropoetin
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
BMI	: Vücut kitle indeksi
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
CRP	: C-reaktif protein
g	: gram
ml	: mililitre
dl	: desilitre
mg	: miligram
ng	: nanogram

L	: litre
mm/saat	: milimetre/saat
mmol	: milimol
kg	: kilogram
m ²	: metrekare

RESİMLEMELER DİZİNİ

Tablolar

Tablo 1: Avrupa Tıp Ajansı (EMA) Gadolinyum-bazlı kontrast madde sınıflaması (11)	9
Tablo 2: Amerikan Radyoloji Koleji Gadolinyum-bazlı kontrast madde sınıflaması (38)	10
Tablo 3: Böbrek yetmezliğinin evreleri (53, 55)	16
Tablo 4: Kolaylaştırıcı faktörler (48)	18
Tablo 5: Nefrojenik sistemik fibrozis – Klinik Skoring (81)	28
Tablo 6: Nefrojenik sistemik fibrozis – Histopatolojik Skoring (81)	28
Tablo 7: Nefrojenik sistemik fibrozis - Tanı ve raporlama şeması (81)	29
Tablo 8: Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanımı üzerine ESUR ve ACR önerilerinin kıyaslanması (11, 38, 52)	31
Tablo 9: Hasta gruplarının eGFR'ye göre kıyaslanması	36
Tablo 10: Hasta gruplarının demografik özellikleri	37
Tablo 11: Hasta gruplarının biyokimyasal özellikleri	38
Tablo 12: Hasta gruplarında zamana göre kreatinin düzeyi değişimi	39
Tablo 13: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda IL-6 düzeyi değişimi	40
Tablo 14: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda TGF- β 1 düzeyi değişimi	42
Tablo 15: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda MCP-1 düzeyi değişimi	44
Tablo 16: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda NGAL düzeyi değişimi	46
Tablo 17: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda TIMP-1 düzeyi değişimi	47

Şekiller

Şekil 1: Gd şelatlarının yapısal ve kimyasal özellikleri açısından sınıflandırılması (32)	8
Şekil 2: Termodinamik ve kinetik stabilite ile serbest gadolinyum konsantrasyonunun ilişkisi (32)	11
Şekil 3: Transmetallasyon (33)	13
Şekil 4: Nefrojenik sistemik fibrozis patofizyolojisi (48)	15
Şekil 5: Makrofaj aktivasyonu (48)	20

Grafikler

Grafik 1: Pubmed'deki NSF ilişkili yayınların yıllara göre dağılımı (11)	6
Grafik 2: Hasta gruplarında zamana göre kreatinin düzeyi değişimi	39
Grafik 3: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda IL-6 düzeyi değişimi	41
Grafik 4: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda TGF- β 1 düzeyi değişimi	43
Grafik 5: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda MCP-1 düzeyi değişimi	45
Grafik 6: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda NGAL düzeyi değişimi	45
Grafik 7: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda TIMP-1 düzeyi değişimi	48

Fotoğraflar

Fotoğraf 1: NSF hastalarından alınan doku biyopsilerinin histopatolojik incelemesi (72)	25
Fotoğraf 2: Cilt biyopsisi ile tanısı konfirme edilmiş bir NSF vakası (5)	27

ÖZET

Giriş ve amaçlar: Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) böbrek yetersizliği olan kişilerde görülen, kutanöz ve viseral fibroza sebep olan ve gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanımı ile kuvvetle ilişkilendirilen hızlı ilerleyici bir hastalıktır. Ekstremitelerin cildinde gelişen ağırlı plaklar, ciltte kalınlaşma ve eklem kontraktürleri ile karakterizedir. Gd^{3+} ve Gd-şelatlarının monosit-makrofajların aktivasyonunu tetikleyip pro-inflammatuar sitokinlerin salınmasına sebep olarak fibrotik süreci başlattığı öne sürülmüştür. Bu çalışmadaki amacımız $eGFR > 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan kronik böbrek yetersizliği hastalarında yapılan gadolinyum bazlı manyetik rezonans görüntülemeleri sonrası erken dönemde kanda ve idrarda tespit edilebilen NSF ilişkili proinflatuar göstergeleri inceleyerek NSF gelişimini öngörebilmektir.

Hastalar ve yöntemler: Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmış ve herhangi bir klinikte değerlendirilip gadolinyumlu MR görüntülemesi isteği yapılmış, $eGFR$ değeri $> 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan 40 hasta dahil edildi. Hastalar üç gruba bölünerek MR görüntülemelerinin öncesinde ve görüntüleme sonrası 24. ve 72. saatlerde kan ve idrar örnekleri alındı. Bu hastalarda IL-6, TGF- $\beta 1$, MCP-1, NGAL ve TIMP-1 düzeyleri incelendi.

Bulgular: Evre 1, 2 ve 3 kronik böbrek yetersizlikli hastalarda MR kontrastı uygulaması sonrasında 24. ve 72. saatlerde bakılan NGAL düzeylerinde ve kreatinin değerlerinde işlem öncesine göre anlamlı artış gözlenmedi. NSF patogenezinde rol aldığı düşünülen proinflatuar sitokinler olan IL-6, TGF- $\beta 1$, MCP-1 ve TIMP-1 düzeylerinde de tüm gruplarda MR kontrastı kullanımı sonrası anlamlı bir artış saptanmadı.

Sonuçlar: Gadolinyum bazlı kontrast maddeler kullanılarak çekilen MR görüntülemeleri sonrası akut renal disfonksiyonu gösterebilecek NGAL düzeylerinde ve kreatinin değerlerinde artış olmaması MR kontrastlarının hasarlı böbreklerde dahi sorun yaratmadığını ortaya koymuştur. Literatürdeki çalışmaların aksine bu çalışmada proinflatuar sitokinlerin düzeylerinde gadolinyum sonrası artış olmayışı, bugüne kadar yapılan hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalarda bizim çalışmamızda kullanılan $0,2 \text{ mmol/kg}$ doza kıyasla oldukça yüksek konsantrasyonlarda gadolinyum uygulanmış olmasından, in vitro ortamların insan vücudunu tam olarak yansıtmıyor oluşundan ya da evre 1, 2 ve 3 KBY hastalarının düşük risk grubunda oluşundan kaynaklanıyor olabilir. Kesin yargılara varabilmek için NSF gelişimi için oldukça kısa bir süre izlenen bu hastaların uzun dönemde klinik ve laboratuvar izlemlerinin yapılması gerekmektedir. Bu çalışma, GBKM'lere bağlı gelişebilecek NSF ile ilişkili proinflatuar sitokinleri inceleyen ilk insan çalışması olması nedeniyle anlamlıdır.

SUMMARY

Objective: Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is a rapidly progressive disease, which is seen in patients with renal failure. It causes cutaneous and visseral fibrosis and is thought to be developed when gadolinium based MR imagings are applied to patients with renal failure. It is characterized by painful plaques and hardening and tethering of the skin of the extremities and as it advances, joints get severely contracted. It is suggested that Gd and Gd chelates trigger the activation of monocytes and macrophages, stimulating them to secrete proinflammatory cytokines and start the fibrotic process. Our purpose is to predict the development of NSF after the MRI with contrast media in the patients with chronic kidney failure, but with $\text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, by examining the proinflammatory-profibrotic biomarkers related to NSF, which can be detected in serum and urine in the early period.

Patients and methods: Fourty patients who somehow refered to İstanbul University School of Medicine and who are going to undergo a MRI with Gd contrast matter, are included. All the patients' eGFR is $> 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. The patients are divided into three groups according to their stages of kidney failure and blood and urine samples are taken before and 24 and 72 hours after the MRI. IL-6, TGF- β 1, MCP-1, NGAL and TIMP-1 levels are measured.

Results: In stages 1, 2 and 3 chronic kidney failure patients after MRI contrast media exposure no changes were seen in NGAL and creatinine levels in the 24. and 72. hours by comparison to the beginning levels. There were also no changes in the levels of the proinflammatory cytokines IL-6, TGF- β 1, MCP-1 and TIMP-1 levels in any of the patient groups over time.

Conclusions: Since NGAL and creatinine levels which show acute kidney disfunction, didn't rise after gadolinium based contrast media exposure, it can be said that MRI contrast agents do no harm even in the setting of mild kidney failure. In contrast to the studies in the literature, in this study we didn't find any increase in the proinflammatory cytokine levels. There may be a couple of reasons for this. In animal and in vitro studies, very high doses of gadolinium are used. However our patients were only exposed to 0.2 mmol/kg gadolinium. It is also possible to say that culture media and rats can't reflect the human body perfectly. The cause may also be the fact that the patients in our study were all stage 1, 2 and 3 patients. In other studies the subjects are generally subtotal nephrectomized rats which have severe renal failure. To make definite judgements, the patients should be followed up for a longer period of time. However this study is significant because it is the first comprehensive clinical human study that looks into the inflammatory markers taking role in the pathogenesis of NSF.

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Günümüzde böbrek yetersizliği vakaları giderek artmaktadır. Tıp ve teknoloji ilerledikçe hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde kullandığımız radyolojik yöntemler de çeşitlenmektedir. Ancak akut ya da kronik böbrek yetersizliği olan hasta grubunda kontrastlı görüntüleme yöntemlerini kullanırken seçici davranmamız gerektirmektedir. Son yıllara dek böbrek yetersizlikli hastalarda kontrast nefropatisi gelişme riski nedeniyle BT kontrastından uzak durulmakta iken günümüzde manyetik rezonans görüntülemelerinde kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddelerin de bu hastalarda farklı komplikasyonlara neden olabildiği görülmüştür.

Gadolinyum bazlı MR kontrastlarının böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanımı ile ilişkili bulunan Nefrojenik Sistemik Fibrozis ilk kez 1997 yılında tanımlanmıştır. Önceleri yalnızca ciltte skleroderma benzeri tutulum ile gittiği düşünülen hastalığın, sonraları visceral organlarda da fibroza ve sistemik tutulumla bağlı mortaliteye neden olabildiği gösterilmiştir. 2006 yılında gadolinyum ile NSF arasındaki ilişki gösterildikten sonra diyalize giren ve hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dk/1.73m² olan hastalarda gadolinyum kullanımı Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Avrupa Ürogenital Radyoloji Topluluğu (ESUR) ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafınca kısıtlanmıştır. Günümüze kadar pek çok in vitro çalışma ve hayvan deneyi yapılmış, gadolinyum şelatlarının NSF patogeneğinde nasıl rol aldığı ve hangi mekanizmalar ile fibrozu tetiklediği aydınlatılmaya çalışılmış, proinflamatuvar/profibrotik sitokinlerin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak randomize kontrollü ve kapsamlı bir klinik insan çalışması henüz yapılmamıştır.

Günümüze kadar bildirilen NSF vakaları incelendiğinde neredeyse tamamının eGFR <30 ml/dk/1.73m² olan hastalar olduğu görülmüştür. Ancak eGFR >30 ml/dk/1.73m² olan hastalarda gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanımı konusunda da dikkatli davranılması gerektiği vurgulanmıştır.

Bu çalışmaya başlarken motivasyonumuz, son yıllarda hayatımıza giren nefrojenik sistemik fibrozis kavramını kapsamlı bir insan çalışması yaparak incelemek ve evre 2-3 kronik böbrek yetersizliği olan hastaların serum ve idrarlarında MR görüntülemesi sonrası NSF ile ilişkili olabilecek proinflamatuvar göstergeleri araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) böbrek yetersizliği olan kişilerde görülen (1), kutanöz ve viseral fibroza (2) sebep olan ve gadolinyum bazlı kontrast maddelerin (GBKM) kullanımı ile kuvvetle ilişkilendirilen (3, 4) hızlı ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık, gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanıldığı manyetik rezonans (MR) görüntülemelerini takiben günler ile aylar içinde ekstremitelerin cildinde gelişen ağrılı plaklar olarak ortaya çıkar. Zaman içinde eklemlerde kontraktürler gelişerek ileri derecede hareket kısıtlılığına neden olur ve viseral organların tutulumu sonucu mortalite gelişir (5).

NSF ilk kez 1997’de San Diego’daki Sharp Memorial Hastanesi’nde tanımlanmıştır. Mayıs 1997 ile kasım 2000 tarihleri arasında bu hastanedeki 265 adet böbrek nakilli hastanın 8’inde (%3) posttransplant dönemde hareket kısıtlılığı ve eklem kontraktürlerine neden olan cilt kalınlaşması ve sertleşmesi dikkati çekmiştir. California Üniversitesi Dermatopatoloji Bölüm’ünde incelenen cilt biyopsilerinin sonucunda bu deri hastalığının daha önce tanımlanmamış olduğu bildirilmiştir (6). Tespit edilen vakalar Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi’ne (CDC) bildirilmiş ve tüm dünyadan vaka bildirimleri gelmeye başlamıştır. Ocak 2002 tarihine dek Avrupa ve Amerika’dan toplam 49 vaka bildirilmiştir. Bu vakaların hepsinde altta yatan böbrek hastalığı olduğu ve yaklaşık yarısının böbrek nakilli hastalar olduğu tespit edilmiştir (7).

2000 senesinde, Cowper ve ark. (1) benzer şekilde evre 5 kronik böbrek yetersizliği olan ve diyalize giren 14 hastanın ekstremitte ciltlerinde sertleşme ve kalınlaşma ile karakterize bir durum geliştiğini gözlemlemişlerdir. Alınan cilt biyopsilerinde kollajen dokuda yeniden şekillenme, müsin depolanması ve dermal fibroblast benzeri hücrelerde artış dikkati çekmiştir. Skleromiksödem tablosuna benzerliği ile dikkat çekse de skleromiksödemde genellikle saptanan monoklonal paraproteineminin ve sistemik tutulumun bu hastalarda olmayışı ve yüzün korunmuş olması nedeniyle farklı bir klinikopatolojik tablo olarak değerlendirilerek Lancet dergisinde vaka serisi olarak yayımlanmıştır.

2001 yılında Cowper ve ark. bu skleromiksödem benzeri deri hastalığını ilk olarak “Nefrojenik Fibrozan Dermopati” (NFD) olarak tanımlamıştır (8). 2003 senesinde Ting ve ark. (9) NSF tanısı konmuş olan bir son dönem böbrek yetersizliği hastasının otopsi incelemesinde

cilt tutulumunun yanı sıra sistemik olarak fibroz ve kalsiyum birikimi olduğunu göstermişlerdir. Diyafram, psoas kası, rete testis ve miyokardda fibroz, akciğerlerin ve böbreklerin damarlarında da fokal intimal kalsifikasyonlar gösterilmiştir. Bu durumun NFD'nin daha yaygın tutulumlu bir varyantı olabileceğini düşünmüşlerdir. Önceden NFD'de sistemik tutulum olmayışı önemli bir özellik olarak gösterilmiş olsa da Ting ve ark. NFD tanımının tekrar gözden geçirilmesini önermişlerdir. 2005 yılında ise Daram ve ark. (2) tarafından bu hastalık "Nefrojenik Sistemik Fibrozis" olarak tanımlanmıştır.

2006 yılına kadar NSF'ye sebep olan etiyolojik bir ajan bulunamamış ancak bir ilacın, bir toksinin ya da infeksiyöz bir ajanın etiyolojide rol alabileceği düşünülmüştür. Manyetik rezonans görüntülemeleri sırasında kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddeler ile NSF arasındaki ilişki ilk kez Ocak 2006'da Avusturya'lı bir nefrolog olan Thomas Grobner (3) tarafından ortaya atılmıştır. Yayımladığı vaka serisinde GBKM maruziyetini takiben 2-4 hafta içinde NSF geliştiği gözlenen 5 diyaliz hastası rapor etmiş ve GBKM maruziyetinin NSF gelişimi açısından bir tetikleyici olabileceğini öne sürmüştür. Bu teorinin ortaya atılmasından sonra pek çok in vitro, ex vivo ve in vivo deneyler yapılmış ve hastalığın patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmıştır.

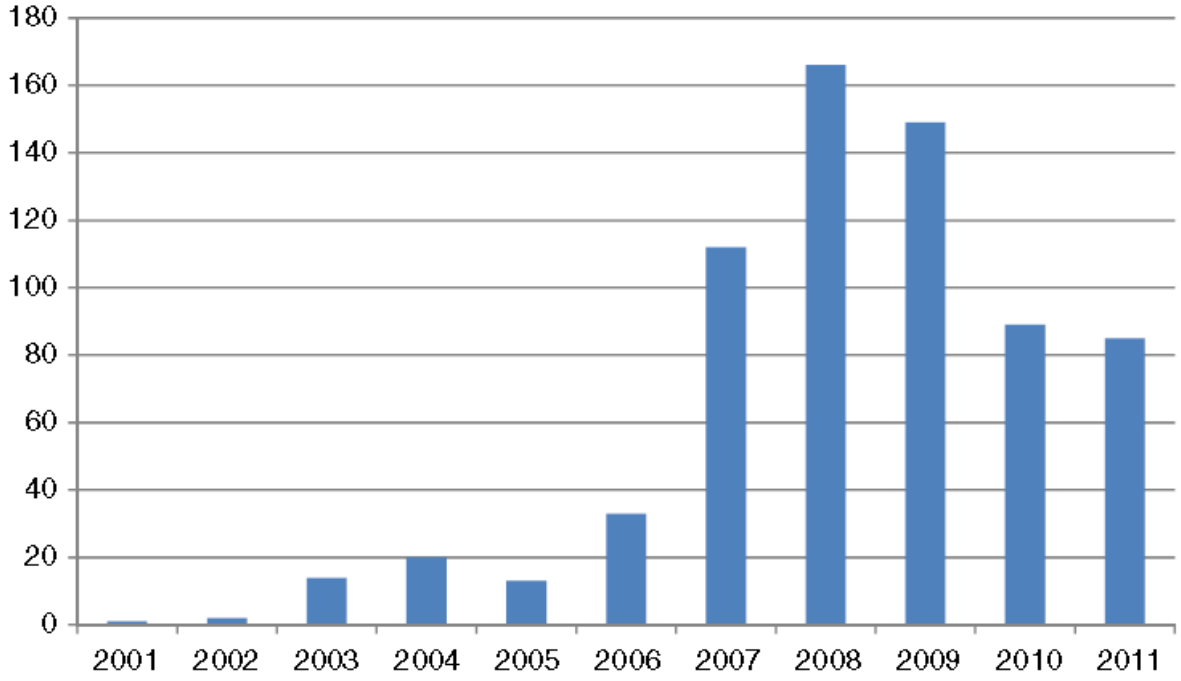
2.2. Epidemiyoloji

Nefrojenik sistemik fibrozis vakalarının çoğu evre 5 kronik böbrek yetersizliği olan ve kronik olarak hemodiyalize giren hastalarda görülmüştür (10). NSF, klinisyenler için yeni bir antite olduğundan ve tanısını koymak güç olduğundan hastalığın gerçek insidansı ve prevelansı tam olarak bilinmemektedir (11). Yapılan çalışmalar incelendiğinde NSF prevelansı ile ilgili farklı veriler olduğu görülmektedir. 2007 yılında bazı retrospektif çalışmalarda evre 5 KBY hastalarındaki NSF prevelansı %0.5 ile %6 arasında saptanmıştır (12-15). 2008 yılında Danimarka'da yapılan retrospektif bir çalışmada NSF prevelansı evre 5 KBY hastalarında %18 saptanmıştır (16).

NSF'nin kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı neredeyse aynıdır ve genellikle orta yaşlı bireyleri etkiler (12, 17). Yapılan çalışmalarda ortalama gelişme yaşı 50 olarak bulunmuştur (4). Ancak nadir de olsa pediatrik popülasyonda da görülebilmektedir (18). Farklı etnik gruplarda ve coğrafi bölgelerde saptanmıştır (19-22).

Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin NSF patofizyolojisindeki rolü anlaşıldıktan sonra 2010 senesinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yüksek riskli GBKM'ler olan

Magnevist®, Omniscan® ve Optimark®'ın kullanımını akut böbrek hasarı ve kronik böbrek yetersizliği durumlarında yasaklamıştır (23). Avrupa Tıp Ajansı (EMA) da bu maddelerin ciddi böbrek hasarı olan durumlarda, neonatlarda ve karaciğer nakli olmuş veya olacak bireylerde kullanımı ile ilgili uyarı yayınlamıştır. Bu maddelerin yan etkileri ile ilgili farkındalık arttıkça yıllar içinde NSF insidansı da azalmaya başlamıştır. Aşağıda Pubmed veri tabanındaki yıllara göre NSF ilişkili yayınların dağılımını gösteren grafik yer almaktadır (Grafik 1).



Grafik 1: Pubmed'deki NSF ilişkili yayınların yıllara göre dağılımı (11)

2.3. Gadolinyum ve Nefrojenik Sistemik Fibrozis

Thomas Grobner (3) tarafından gadolinyum bazlı kontrast maddelerin NSF patofizyolojisinde rol aldığı fikri 2006 yılında ortaya atılmıştır. NSF'nin gelişmesinde rol alan olayları anlayabilmek için öncelikle gadolinyum ve gadolinyum bazlı kontrast maddeleri incelemek gerekmektedir.

2.3.1. Gadolinyum

Gadolinyum, periyodik cetvelde lantanitler grubunda yer alan bir elementtir. Parlak, renksiz ya da beyaz renkte bir nadir toprak metalidir. Doğada yalnızca tuz formunda bulunur. Suda çözünebilir tuzlarda bulunan gadolinyum iyonu insanlar için oldukça toksiktir. Ancak şelasyona uğramış gadolinyum bileşiği, dokuda serbest iyon salınmadan önce böbreklerden atılabildiği için çok daha az toksiktir. Kuvvetli paramanyetik özellikler gösterdiğinden, şelatlı organik gadolinyum bileşikleri manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde intravenöz yoldan uygulanarak gadolinyum bazlı kontrast maddeler (GBKM) olarak kullanılmaktadır. İlk kez 1993 yılında MR görüntülemelerinde kullanılmaya başlamıştır (24).

İnsanlarda gadolinyum kullanımı ile ilgili ilk raporlar 1993 senesine aittir (25). İyot bazlı kontrast maddelerin aksine gadolinyum bazlı kontrast maddelerin nefrotoksik olmadığını söyleyen ilk yayın ise 1996 yılında yayımlanmıştır (26). Böbrek yetersizliği olan hastalardaki gadolinyumlu MR kullanımını açıklayan ilk yazı ise 1997 yılında yayımlanmıştır. Johnson ve ark. (27) renal transplantasyon yapılmış olan hastalarda renal arterleri görüntülemenin en iyi yolunun gadolinyum bazlı MR anjiyografi olduğunu düşünmüşlerdir.

Fakat sonradan sağlıklı bireylerde dahi gadolinyumun kemiklerde birikerek uzun yıllar boyunca tespit edilebildiği görülmüş ve bu maddenin nefrotoksisite dışında etkileri de olabileceği düşünülmüştür (24).

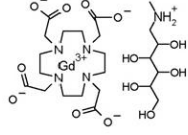
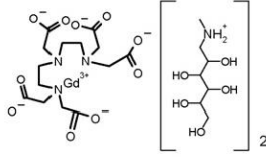
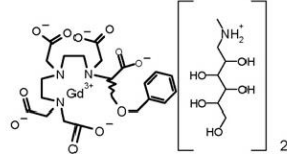
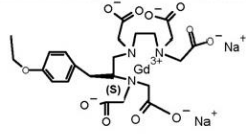
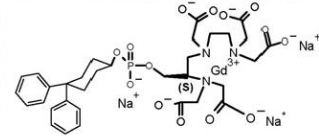
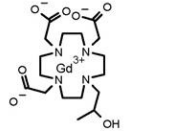
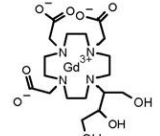
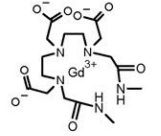
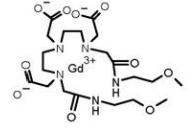
2.3.2. Gadolinyum bazlı kontrast maddeler (GBKM)

2.3.2.1. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin sınıflandırılması

Gadolinyum bazlı kontrast maddeler gadolinyum (Gd^{3+}) iyonu içeren şelatlardır. GBKM kompleksindeki şelatlar serbest gadolinyum iyonu ile ilişkili gelişen toksisiteyi azaltırlar (28).

GBKM'ler içerdikleri şelatların özelliklerine göre sınıflandırılırlar; yapısal olarak lineer ve makrosiklik, kimyasal olarak ise iyonik ve non-iyonik şelatlar (29). Makrosiklik olan gadolinyum şelatlarında Gd^{3+} iyonu şelatın oluşturduğu kavitede hapsedilmiş durumdadır. Lineer ya da “açık zincir” gadolinyum şelatlarında ise zincir esnektir ve Gd^{3+} iyonuna yeterli korumayı sağlayamaz (30) (Şekil 1)

İyonik şelatların osmolaritesi non-iyonik şelatlarından daha yüksektir. Düşük osmolariteli ajanlar daha yüksek dozlarda kontrast madde kullanılması gereken durumlarda faydalıdır. Cohan ve ark. (31) yaptıkları çalışmada non-iyonik karakterdeki GBKM'lerin daha fazla ekstrevasyona uğradığını ve bu nedenle daha toksik olduğunu göstermiştir.

	Makrosiklik	Lineer	
İyonik	 Gd-DOTA, gadoterate meglumine, Dotarem®	 Gd-DTPA, gadopentetate dimeglumine, Magnevist®	 Gd-BOPTA, gadobenate dimeglumine, MultiHance®
		 Gd-EOB-DTPA, gadoxetic acid disodium salt, Primovist®	 MS325, gadofosveset, Vasovist®
Non-iyonik	 Gd-HP-DO3A, gadoteridol, ProHance®	 Gd-BT-DO3A, gadobutrol, Gadovist®	 Gd-DTPA-BMA, gadodiamide, Omniscan®
			 Gd-DTPA-BMEA, gadoversetamide, OptiMARK®

Şekil 1: Gadolinyum şelatlarının yapısal ve kimyasal özellikleri açısından sınıflandırılması (32)

Non-iyonik ve lineer olan ajanlar daha az stabil olup şelatlarından ayrılarak daha fazla serbest Gd^{3+} iyonu açığa çıkarttıklarından makrosiklik ajanlara kıyasla NSF ile daha fazla ilişkilidirler (33, 34). Non-iyonik ve lineer bir ajan olan gadodiamide bugüne kadar NSF'ye sebep olduğu en çok kanıtlanan ajandır. Bir retrospektif çalışmada bildirilen 190 NSF vakasının %82'sinin non-iyonik ve lineer bir molekül olan gadodiamide tarafından olduğu gösterilmiştir (35). Diğer bazı çalışmalarda ise bildirilmiş NSF vakalarının %13'ünün iyonik ve lineer bir ajan olan gadopentetate sonrası ve yalnızca birkaçının non-iyonik lineer bir ajan olan gadoversetamide sonrası geliştiği gösterilmiştir (11, 30, 36).

Bu bilgiler ışığında, önce 2006 yılında Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) bir bildiri yayınlarak GBKM'lerin böbrek yetersizlikli hastalarda kullanılması sonucu geliştiği düşünülen NSF hakkında hastaları ve klinisyenleri uyarmıştır (37). Takiben Avrupa Tıp Ajansı (EMA) ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) de uyarıcı bildiriler yayınlamıştır. Avrupa Tıp Ajansı (EMA) en sık kullanılan GBKM'leri NSF riskine göre sınıflandırmıştır (Tablo 1).

	İsim	Piyasa Adı	Şelat/Yük	Stabilite	NSF sıklığı	FDA onayı*
1	Gadodiamide	Omniscan®	Lineer/non-iyonik	Düşük	Yüksek	1993
	Gadoversetamide	OptiMARK®	Lineer/non-iyonik	Düşük	Yüksek	1999
	Gadopentetate dimeglumine	Magnevist®	Lineer/ iyonik	Orta	Yüksek	1988
2	Gadobenate dimeglumine	MultiHance®	Lineer/ iyonik	Orta	Orta	2004
	Gadoxetate disodium	Primovist® Eovist®	Lineer/ iyonik	Orta	Orta	2008
	Gadofosveset trisodium	Vasovist® Ablavar®	Lineer/ iyonik	Orta	Orta	2008
3	Gadobutrol	Gadovist® Gadavist®	Makrosiklik/non-iyonik	Yüksek	Düşük	2011
	Gadoteridol	ProHance®	Makrosiklik/non-iyonik	Yüksek	Düşük	1992
	Gadoterate meglumine	Dotarem® Magnescope®	Makrosiklik/iyonik	Yüksek	Düşük	2013

*FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi)

Tablo 1: Avrupa Tıp Ajansı (EMA) Gadolinyum-bazlı kontrast madde sınıflaması (11)

Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) de 2010 senesinde yüksek riskli GBKM'ler olan Magnevist®, Omniscan® ve Optimark®'ın kullanımını akut böbrek hasarı ve kronik böbrek yetersizliği durumlarında yasaklamıştır (23).

Amerikan Radyoloji Koleji'nin (ACR) yaptığı sınıflandırma ise Avrupa Tıp Ajansı'nın sınıflandırmasından farklıdır. NSF riskini yüksek, orta ve düşük olarak belirtmek yerine, bu sınıflandırmada GBKM'ler NSF'ye sebep olma sıklıklarına göre 3 gruba ayrılmıştır (38) (Tablo 2).

Grup 1: En fazla NSF vakası ile ilişkilendirilmiş ajanlar

Gadodiamide (Omniscan®)
 Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®)
 Gadoversetamide (OptiMARK®)

Grup 2: NSF vakası ile ilişkilendirilmemiş ya da ilişkisi kesinleştirilmemiş ajanlar

Gadobenate dimeglumine (MultiHance®)
 Gadoteridol (ProHance®)
 Gadoteric acid (Dotarem®)
 Gadobutrol (Gadavist®)

Grup 3: Piyasaya yakın zamanda çıkan ajanlar

Gadofosveset (Ablavar®)
 Gadoxetic acid (Eovist®)

Tablo 2: Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) Gadolinyum bazlı kontrast madde sınıflaması (38)

2.3.2.2. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanım dozu

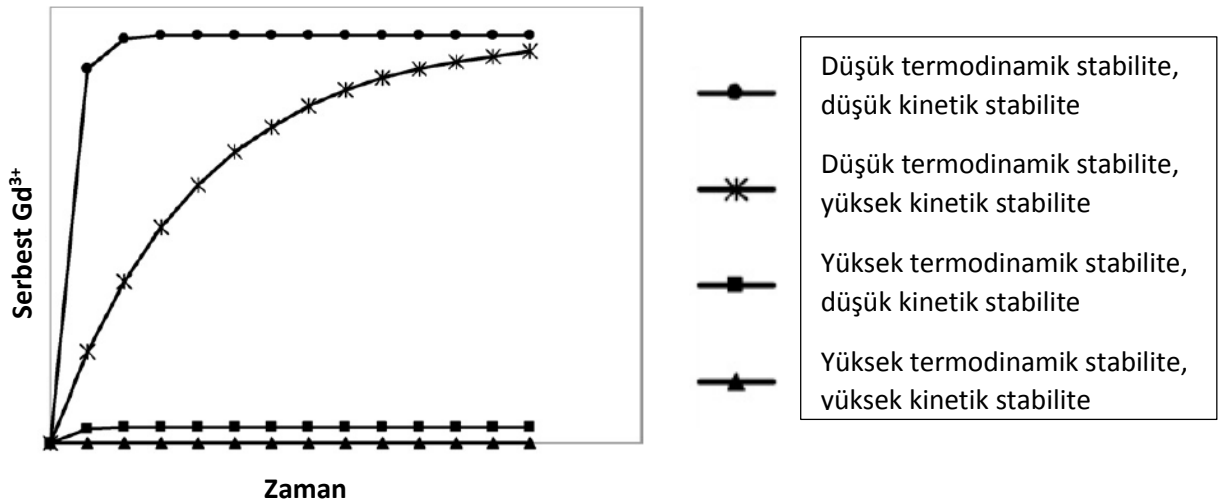
Çoğu klinik endikasyon için MR görüntülemelerinde kullanılması önerilen doz 0,1 mmol/kg'dır. Önerilen enjeksiyon hızı ise 2-3 mL/s'dir. Ancak MR anjiyografi ya da santral sinir sistemi görüntülemelerinde daha yüksek dozlara (0,2-0,3 mmol/kg) ihtiyaç duyulabilir (28). Bugüne dek pek çok çalışma ile yüksek dozlarda ve tekrarlayan kereler kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddelerin NSF gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (39). Broom ve ark. (12) 2007 senesinde retrospektif olarak gadolinyum bazlı kontrast maddeler kullanılarak MR

görüntülemeleri yapılmış 301 hastayı incelemiş ve 0,2 mmol/kg gadodiamide'e maruz kalmış 207 hastanın 12'sinde (%5.7) NSF geliştiğini göstermiştir. Bunun yanı sıra standart doz olan 0,1 mmol/kg gadodiamide uygulanan 94 hastanın hiçbirinde NSF gelişimi gözlenmemiştir.

Başka çalışmalarda ise böbrek yetersizlikli hastalarda yıllar içinde alınan kümülatif dozlardaki GBKM'nin de artmış NSF riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Rydahl ve ark.'nın (16) çalışmasında NSF gelişen hastaların %36'sında 2 veya 3 kez GBKM ile MR görüntülemesi yapıldığı, %12'sinde ise yalnızca 1 kez uygulama sonrası NSF geliştiği tespit edilmiş ve kümülatif etkinin önemi vurgulanmıştır.

2.3.2.3. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin stabilitesi

Bir gadolinyum-şelat bileşiğinin stabilitesi “termodinamik” ve “kinetik” stabilite ile tanımlanır. Termodinamik stabilite gadolinyumun şelatına olan affinitesidir. Termodinamik stabilite ne kadar yüksek ise, gadolinyum dokularda o kadar az serbest kalır (deşelasyon). Ancak in vivo stabilitenin belirlenmesinde kinetik stabilite daha önemlidir (32). Kinetik stabilite gadolinyum-şelat bileşiğinin ayrışma hızını (yarılanma ömrünü) yansıtır. Kinetik stabilite ne kadar yüksek ise Gd^{3+} iyonu o kadar geç serbest kalır (40).



Şekil 2: Termodinamik ve kinetik stabilite ile serbest gadolinyum konsantrasyonunun ilişkisi (32)

2.3.2.4. Serbest gadolinyum toksisitesi

Serbest gadolinyum dokular için oldukça toksiktir. Gadolinyum'un atom yarıçapı kalsiyum iyonununkine benzer olduğundan serbest gadolinyum iyonu nano-mikromolar konsantrasyonlarda pek çok voltaj-bağımlı kalsiyum kanalını bloke eder. Ca^{2+} iyonunun hücreye girişine bağlı olan pek çok fizyolojik olayı (düz kas, iskelet kası ve kalp kasının kasılması, sinirsel uyarının iletilmesi, koagülasyon...) ve bazı enzim aktivitelerini (dehidrojenaz ve kinazlar) inhibe eder (34).

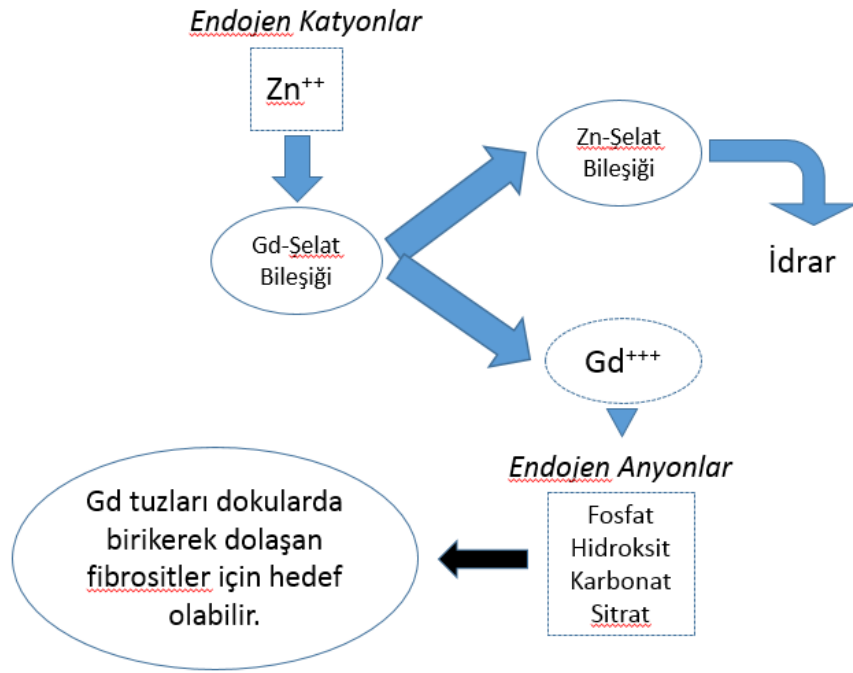
Gadolinyum aynı zamanda retiküloendotelyal sistemin güçlü bir inhibitörüdür. Gadolinyum klorid kupfer hücrelerindeki lizozomlarda birikir ve onların fagositoz kapasitesini önleyerek ölmelerine neden olur (41). Serbest gadolinyumun en belirgin akut toksik etkisi hepatosellüler nekrozdur ve karaciğerde gözükür (42).

2.3.2.5. Gadolinyum biyodistribüsyonu

Gadolinyumun biyodistribüsyonu 3 fazlıdır. İlk faz olan “hızlı” fazda Gd-şelat bileşiğinin neredeyse tamamı sekresyonu ya da reabsorpsiyonu olmadan pasif glomerular filtrasyon ile böbreklerden atılır. Normal renal fonksiyonu olan kişilerde 24 saatte bu ajanların %98'i vücuttan atılır (28). Ancak böbrek yetersizliği olan ve/veya diyalize giren hastalarda yarılanma ömrü uzundur. Joffe ve ark. (43) yaptıkları bir çalışmada gadolinyumun sağlıklı gönüllülerdeki yarılanma ömrünü 1,3 saat, son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan hastalarda 34,3 saat, hemodiyaliz hastalarında 2,6 saat, periton diyaliz hastalarında ise 52,7 saat olarak tespit etmişlerdir. İkinci faz olan “ara” fazda ise deşelasyona uğramış serbest Gd^{3+} iyonları karaciğer ve dalak tarafından alınır ve vücuttan atılmaları daha uzun sürer. Üçüncü faz olan “yavaş” faz ise gadolinyumun kemikte depolanma fazıdır. Uzun yıllar atılmadan vücutta kalır (24). Gadolinyum biyodistribüsyonu, farklı kontrast maddeler için değişkenlik gösterebilmektedir.

2.3.2.6. Gadolinyum metabolizması

Gadolinyum metabolizmasındaki en önemli olay “Transmetallasyon”dur. Transmetallasyon GBKM'lerin içerdiği şelat molekülüne bağlı Gd^{3+} iyonunun vücuttaki katyonlar (demir, bakır, çinko ve kalsiyum) ile yer değiştirmesi sonrası serbest gadolinyumun açığa çıkması olayıdır (Şekil 3).



Şekil 3: Transmetallasyon (33)

Kandaki konsantrasyonu rölatif olarak yüksek olduğundan bu katyonlardan yalnızca çinko anlamlı miktarda serbest gadolinyum açığa çıkarabilir. Bakır kanda az miktarda bulunur, kalsiyum iyonlarının ise organik şelatlarla afinitesi düşüktür (44).

Gd^{3+} ve çinko arasındaki transmetallasyon sonrası oluşan çinko şelatı idrarla atılırken, serbest kalan gadolinyum iyonu fosfat, sitrat, hidroksit veya karbonat gibi endojen anyonlarla birleşerek dokularda çözünmeyen bileşikler olarak birikir. Bu çözülmeyen presipitatlar hücreler tarafından alınır ve dokularda birikir (45). Yapılan bir insan çalışmasında non-iyonik lineer şelatların idrarla çinko atılımında daha belirgin bir artış yarattığı saptanmıştır ve bu durum transmetallasyonun göstergesi olarak kabul edilmiştir (46).

2.3.2.7. Gadolinyumun doku retansiyonu

Şelatından ayrılan gadolinyum dokularda uzun süre kalabilir. GBKM'nin stabilitesi ne kadar düşükse, dokularda sebep olduğu retansiyon da o kadar artar (40). Tweedle ve ark. (47) Gd ile işaretlenmiş kontrast maddeleri farelerin çeşitli organlarına enjekte etmişler ve en az doku retansiyonu yapan kontrast maddelerin makrosiklik ajanlar olduğunu göstermişlerdir.

2.3.3. Nefrojenik Sistemik Fibrozis Patofizyolojisi

Gadolinium maddesinin NSF patofizyolojisinde rol aldığı keşfedilmesinden sonra farklı teoriler ortaya atılmış ve çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma ile NSF patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmıştır.

Hastalığın patofizyolojisinin temelinde düşük stabilitedeki Gd-şelat kompleksinin uygun koşullar varlığında endojen katyonlar ile transmetallasyona uğrayarak gadolinium iyonlarını serbest bırakarak ayrışması vardır. Bu teoride GBKM'den ayrılan serbest Gd^{3+} un ciltte birikerek fibroblast ya da makrofajlardaki çeşitli profibrotik yolların uyarılmasına sebep olduğu düşünülmektedir (48) (Şekil 4). High ve ark. (49) NSF'den etkilenen dokulardaki fibroz alanlarında makrofajlar tarafından fagosite edilmiş Gd çökeltileri saptamış ve bu durumun sonucunda sitokin ve büyüme hormonları salınarak fibroz geliştiğini düşünmüşlerdir.

Farklı bir teori de intravasküler alandaki Gd-şelat kompleksinin ayrışmadan bileşik olarak kaldığını savunmaktadır. Bu teoride intakt olan Gd-şelat kompleksinin biyoaktif bir ajan olarak davranıp periferik kandaki monositleri ya da ciltteki makrofajları uyarak sitokinlerin salınmasına neden olduğu ve fibrotik prosesi tetiklediği düşünülmektedir (50) (Şekil 4). Bu teoriyi destekleyen nitelikte olan bir çalışma Wermuth ve ark. (51) tarafından yapılmıştır. İn vitro ortamda monosit/makrofajlar Gd-şelat kompleksleri ile inkübe edilmiş ve Gd-şelat kompleksinin bu hücreler üzerinde direk indükleyici etkisi olduğu saptanmıştır.

Her iki teorinin de ortak sonucu olarak fibroblast stimülasyonu gerçekleşmekte ve neticede cildin kalınlaşması ve eklem kontraktürleri ile karakterize olan fibrotik lezyonlar oluşmaktadır (48). Ancak gadolinium bazlı kontrast maddelerinin kullanımının yaygınlığına rağmen nefrojenik sistemik fibrozis insidans ve prevelansının yüksek olmayışı ve GBKM'lere maruz kalan her kişide NSF gelişmediği düşünülecek olduğunda çeşitli risk faktörlerinin ve kolaylaştırıcı bazı faktörlerin hastalığın tetiklenmesinde rol aldığı anlaşılmaktadır (52).

2.3.3.1. Risk faktörleri ve Kolaylaştırıcı faktörler

Renal fonksiyon bozukluğu

NSF gelişiminde majör risk faktörü renal disfonksiyondur. Hem kronik böbrek yetersizliği hem de akut böbrek hasarı olan hastalar risk grubundadır (1, 8). Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) tarafından belirlenen kronik böbrek yetmezliği evreleri (Tablo 3) açısından değerlendirildiğinde evre 4 ve 5 grubunda olan hastaların en yüksek risk grubunda olduğu söylenebilir (53).

Ancak böbrek yetersizliğinin süresi ya da etiyolojisi ile doğrudan ilişkili bir risk artışı bildirilmemiş (12, 17) olsa da NSF riski residüel renal fonksiyon ile yakından ilişkilidir. Evre 5 böbrek yetersizliği olup hemodiyalize giren 186 hastanın dahil edildiği bir çalışmada NSF insidansı %13.4 olarak gösterilmiştir (5). GBKM maruziyeti olan çeşitli evrelerde böbrek yetmezlikleri olan 190 hastanın dahil edildiği bir diğer retrospektif çalışmada ise evre 5 böbrek yetmezliği olan hasta popülasyonunda NSF sıklığı %18 saptanırken, evre 1-4 hastalarda hiç NSF saptanmadığı bildirilmiştir (16).

Böbrek fonksiyonları azaldığında kandaki GBKM'nin yarı ömrü uzamaktadır. Böylece dolaşımdaki GBKM'nin transmetallasyona uğraması ve dokularda serbest Gd^{3+} olarak birikmesi için daha fazla zaman oluşmaktadır (54).

Evreler	GFR (ml/min/1.73m ²)	Tanımlama
1	≥ 90	Böbrek hasarı (Normal veya artmış GFR ile birlikte)
2	60-89	Hafif GFR azalması (+böbrek hasarı kanıtları)
3A	45-59	Orta düzeyde GFR azalması
3B	30-44	
4	15-29	Ağır düzeyde GFR azalması
5	< 15	Yerleşmiş böbrek yetersizliği

Tablo 3: Böbrek yetersizliğinin evreleri (53, 55)

Gadolinium bazlı kontrast madde dozu ve tipi

Bugüne kadar bildirilen hemen tüm NSF vakalarında sorumlu bulunan GBKM’ler ACR sınıflamasında grup 1 olarak kabul edilen ajanlardır. (Gadodiamide, Gadoversetamide, Gadopentetate dimeglumine) (Tablo 1) Yüksek dozlarda ve tekrarlayan kereler kullanılan GBKM’lerin NSF oluşum riskini arttırdığı da pek çok yazar tarafından bildirilmiştir (39).

Vasküler hasar

Gd-şelat kompleksinin ya da serbest Gd^{3+} iyonlarının fibrotik süreci başlatmasındaki temel mekanizmalardan birinin bu maddelerin hasarlı endotelden dokulara sızması olduğu düşünülmektedir (54). Literatüre bakıldığında NSF gelişen hastaların pek çoğunda hastalık gelişmeden önce vasküler endotel hasarına neden olan bir girişim (vasküler cerrahi girişim, santral kateter yerleştirilmesi, atrial pıhtı ya da venöz tromboz gibi) geçirdikleri görülmüştür (8). Ayrıca en önemli risk faktörü olan böbrek yetersizliği durumunda da vasküler hasar sıktır. Vasküler hasar sonucu trombositlerin hasarlı damar yatağına tutunup sinyal ve profibrotik faktörler üreterek dolaşan fibrositleri çağırdığı ve NSF gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (56, 57). Bir diğer kabul gören teori ise hasarlı endotel sonucu serbest Gd^{3+} iyonlarının ve Gd-şelat komplekslerinin dokulara girişinin hızlandığı teorisidir (58).

Yüksek doz Eritropoetin (EPO) tedavisi

EPO tedavisinin farklı yollarla NSF gelişimini tetiklediği düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonuna sebep olması (56), vazoaaktif faktörler salgılayarak inflamasyonu uyarması ve kemik iliği kaynaklı dolaşan fibrositlerin toplanmasını tetiklemesi bunlardan bazılarıdır (54, 59) (Şekil 4).

İntravenöz demir (Fe^{3+}) tedavisi

Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında anemi için sıklıkla kullanılan bir tedavi olan intravenöz demir’in de NSF patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu görüş ile ilgili en önemli teori intravasküler alandaki Fe^{3+} ’nın Gd ile şelatı için yarıştığı ve transmetallasyon ile Gd’un serbestleşmesini kolaylaştırdığıdır (60) (Şekil 4). Hope ve ark. (61) gadodiamide’e maruz bırakılmış farelere intravenöz demir ve eritropoetin verdiklerinde NSF ile uyumlu cilt lezyonlarının belirgin olarak kötüleştiğini gözlemlemişlerdir.

Asidoz

Düşük pH varlığında stabil olmayan Gd-şelat komplekslerinin disosiasyonu hızlanır ve daha fazla serbest Gd^{3+} iyonu açığa çıkar (3).

Hiperkalsemi ve Hiperfosfatemi

Serum kalsiyumu yüksek olduğu durumlarda Gd ile şelatı için yarışarak transmetallasyonu arttırabilmektedir (Şekil 4). Yapılan çalışmalarda artmış serum fosforunun transmetallasyon sonucu açığa çıkan serbest Gd^{3+} 'a bağlanarak Gd-fosfat kompleksi oluşturup dokularda biriktiği gösterilmiştir (54). Fretellier ve ark. (62) hiperfosfatemi varlığında subtotal nefrektomize edilmiş farelerin gadodiamide'in profibrotik etkilerine karşı duyarlılıklarının arttığını ve NSF gelişiminin kolaylaştığını göstermişlerdir.

Ciddi infeksiyon varlığı, hiperparatiroidi, hipotiroidi, kronik hepatit durumları ve karaciğer naklinin de NSF gelişimde kolaylaştırıcı faktörler olduğu düşünülmektedir (48) (Tablo 4).

İlişkili Proinflatuar Durumlar	İlişkili Biyokimyasal Ortamlar
Vasküler hasar/vasküler cerrahi girişimler	Asidoz
Trombotik olaylar/Prokoagülan durumlar	Demir
Ciddi infeksiyon	Eritropoietin
Kronik Hepatit C, hepatik hastalık, karaciğer nakli	Kalsiyum ve Fosfor
Hiperparatiroidi	
Hipotiroidi	

Tablo 4: Kolaylaştırıcı faktörler (48)

2.3.3.2. Fibrozda rol alan hücreler

Nefrojenik sistemik fibrozis'in patogeneğinde rol alan temel hücrelerin monosit-makrofajlar, dolaşan fibrositler ve miyofibroblastlar olduğu bilinmektedir. Ancak fibrozda rol alan diğer hücreler halen araştırılmaktadır. Yerleşik fibroblastların, kemik iliği kaynaklı hücrelerin, endotelial progenitör hücrelerin ve mezenkimal prekürsörlerin de NSF patogeneğinde rol aldıkları düşünülmektedir (56).

Monosit-Makrofajlar

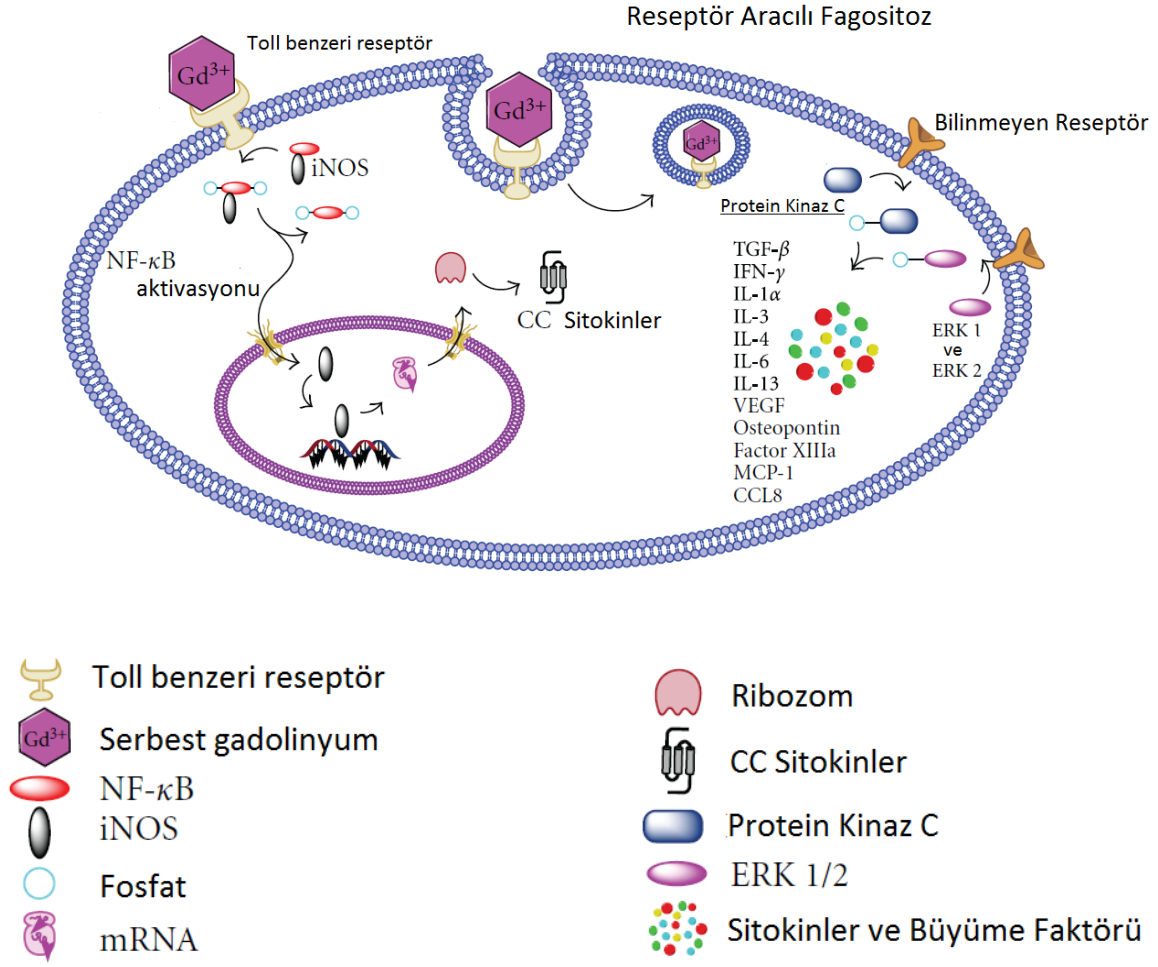
Hem periferik kan monositleri hem de doku makrofajları NSF patogeneğinde önemli rol oynar. İntravasküler alandaki periferik kan monositleri Gd-şelat komplekslerini fagosite eder ve aktifleşerek proinflamatuvar sitokinler salgırlar (48) (Şekil 4).

Serbest Gd^{3+} iyonları da şelatından ayrıldıktan sonra serbest halde ya da fosfat gibi anyonlarla birleşip dokularda birikirler. İntertisyumdaki Gd^{3+} iyonları, Gd tuzları ya da Gd-şelat kompleksleri ciltteki makrofajlar tarafından reseptör aracılı fagositoz ile hücreye alınırlar (Şekil 4). İn vitro çalışmalarda makrofaj aktivasyonu ile ilişkili hücre içi yollar MAPK/ERK (mitogen-activated protein-kinase/extracellular signal-regulated kinase) yolağı (48) ve Nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) yolağı olarak saptanmıştır (63) (Şekil 5).

Gou ve ark. (64) değişik konsantrasyonlardaki gadolinyum klorid ile inkübe edilmiş fetal sıgır serum hücreleri üzerinde çalışmıştır ve MAPK/ERK ve NF- κ B yollarının yanı sıra Protein Kinaz C, ERK1 ve ERK2 yollarının da NSF patogeneğinde rolü olduğunu göstermiştir (Şekil 5).

Del Galdo ve ark. (65) differansiye olmuş insan makrofajlarında yapılan RNA analizi ve protein ekspresyonunun kuantifikasyonu ile yüksek doz Omniscan® uygulanması sonrası toll-benzeri reseptör (TLR) yolağındaki 9 genin ve kemokin ailesinden 5 genin ekspresyonlarının arttığını göstermişlerdir.

Sonuç olarak, makrofajın yüzeyindeki toll-benzeri reseptörlere (TLR) tutunan Gd^{3+} , reseptör aracılı fagositoz ile hücreye alınıp NF- κ B ve MAPK/ERK yolları aracılığıyla makrofajları aktifleştirir. Proinflamatuvar sitokinlerin salınması indüklenir.



Şekil 5: Makrofaj aktivasyonu (48)

Dolaşan Fibrosit, Miyofibroblast ve Fibroblast

Dokulardan salınan proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin kanda dolaşan fibrositleri uyardığı düşünülür (66) (Şekil 4). Dolaşan fibrositler kemik iliği kaynaklı bir lökosit alt grubudur. Diğer hücrelerden ayırt edilmesini sağlayan belirleyici bir fenotipe sahiptir. Hücre yüzeyinde prokollajen, CD34 ve vimentin ekspresyonu vardır. Bu hücrelerin doku hasarı olan bölgelere girebilme, oralarda lokalize olma ve büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak konnektif doku matrix üretilmesini sağlama özellikleri vardır (67).

Dolaşan fibrositler ciltteki olgun fibroblastlardan farklı hücrelerdir. Bu fibrositler uyarıldıklarında aktifleşerek fibrotik dokularda sıkça rastlanan miyofibroblastlara differansiye olurlar (68). Aktifleşen miyofibroblastlar ise kollajen ve ekstrasellüler matriks üretimine sebep olarak fibroz meydana getirirler.

Serbest Gd^{3+} moleküllerinin dokudaki bir diğer etkisi de direkt olarak kollajen moleküllerini bağlayarak, kollajen polimerizasyon hızını arttırmalarıdır. Böylece doku fibrillogenezi hızlanır (69).

2.3.3.3. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı

NSF'nin temel mekanizması makrofaj ve fibroblast stimülasyonu ile birlikte inflamatuvar mediatörlerin salınımıdır (Şekil 4). İn vitro çalışmalarda periferik kan monositleri GBKM'lere maruz kaldığında bazı proinflamatuvar sitokinlerde anlamlı derecede artış saptanmıştır; interlökin-4 (IL-4), interlökin-6 (IL-6), interlökin-13 (IL-13), interferon-gamma (INF- γ), TGF- β , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi (51).

Steger Hartman ve ark.'ın (70) yaptığı in vivo çalışmada ise 51 tane randomize Hannover-Wistar faresi değişik konsantrasyonlarda gadodiamide'e (Omniscan®) maruz bırakıldığında IL1-alfa, MCP-1, TIMP1, osteopontin ve TGF- β düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bir diğer hayvan çalışmasında da subtotal nefrektomize fareler tekrarlayan kereler GBKM'lere maruz kaldığında dolaşım sistemlerinde proinflammatuar sitokinler olan IL- β 1 ve MCP-1'in arttığı gösterilmiştir (30).

2.3.3.3.1. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 yara onarımında görev yapan, vücudun immün yanıtı, lenfosit aktivasyonu, konak savunması ve hematopoez gibi olaylarda yer alan bir sitokindir. Aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. Nefrojenik sistemik fibrozis patogeneğinde monosit-makrofajlardan salınarak fibroza gidişin her aşamasında önemli rol oynar.

Gou ve ark. (64) değişik konsantrasyonlardaki gadolinyum klorid ile inkübe edilmiş fetal sığır serum hücreleri üzerinde çalışmış ve IL-6 üretiminde ise %18 artış olduğunu göstermiştir.

Wermuth ve ark. (51) yaptıkları bir çalışmada ise in vitro ortamdaki normal insan periferik kan monositlerini çeşitli konsantrasyonlardaki $GdCl_3$, Magnevist® ve Omniscan® ile birlikte inkübe ederek bu ortamın normal insan dermal fibroblastları üzerine olan etkisini araştırmışlardır. 12. ve 24. saatlerde hem makrofaj/monositlerin salgıladığı proinflammatuar/profibrotik sitokinler olan IL-4, IL-6, IL-13, INF-gamma, TNF-alfa, TGF-

beta ve VEGF gen ve protein ekspresyonlarında hem de bu moleküllerin fibroblastları uyarması sonucu üretilen tip 1 kolajen ve α -SMA (alfa-düz kas antijeni) düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Ölçülen IL-6 düzeyleri her üç madde ile de 24. saatte en yüksek ekspresyon düzeyinde saptanmıştır.

2.3.3.3.2. Transforming Growth Faktör- β (TGF- β)

TGF- β , kemik iliği kaynaklı fibrositleri çeken, onların miyofibroblastlara differansiasyonu tetikleyen ve kollajen ve proteoglikan sentezini arttıran profibrotik bir sitokindir. TIMP-1 ve plazminojen-aktivatör inhibitörünü arttırarak ekstrasellüler matriksin degradasyonunu önler. İnflamatuvar uyaranlar ile tetiklenen TGF- β sonucunda ekstrasellüler matriks içeriklerinin üretimi, mezankimal hücre proliferasyonu, migrasyonu ve akümüasyonu artmaktadır. Doku fibrozu esasen TGF- β 1 izoformu ile ilişkilidir. TGF- β düz kas aktin ve kollajenlerinin sentezini tetikleyerek önemli bir profibrotik role sahiptir. NSF’de TGF- β mRNA doku düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (51).

İnaktif TGF- β olarak salgılandıktan sonra transglutaminazlar tarafından daha aktif bir büyüme hormonuna dönüştürülmek amacı ile proteolize uğrar (48). Parsons ve ark. (71) NSF’li hastaların cilt biyopsilerinde transglutaminazların artmış ekspresyonunu göstermişlerdir. Jimenez ve ark. (72) 2004 yılında NSF tanısı konmuş 9 adet SDBY hastasından alınan çeşitli doku biyopsilerini histopatolojik açıdan incelediklerinde çok miktarda CD68+/Faktör 13+ dendritik hücreler ve etkilenen cilt dokusunda TGF- β 1 ekspresyonunda artış saptamışlardır. Schieren ve ark. (73) ise NSF tanısı konmuş olan 10, sistemik skleroz tanısı konmuş olan 16, hemodiyalize giren ancak NSF’si olmayan 8 hastanın ve 17 sağlıklı kontrolün cilt biyopsilerini incelemişlerdir. NSF olmayan ancak hemodiyalize giren hastalarda kontrol grubuna oranla TGF- β 1 mRNA ve TIMP-1 ekspresyonları anlamlı derecede yüksek saptandığından bu grup hastaların profibrotik bir ortama sahip olduğu düşünülmüştür.

Wermuth ve ark.’nın (51) yaptığı bir çalışmada in vitro ortamda GBKM’ler ile uyarılan monosit/makrofajların ürettiği TGF- β düzeyleri ölçülmüş ve Magnevist® ile uyarılma sonrası 12. saatte 2 kat, Omniscan® ile uyarılma sonrası 12. saatte 3 kat yükseklik tespit edilmiştir.

2.3.3.3.3. Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1)

MCP-1 vasküler permeabiliteyi arttırarak albümin sızıntısına yol açan vasoaktif bir faktör olarak düşünülür (48). Aynı zamanda profibrotik, monosit kemotaksisinden sorumlu bir mediatördür. Plazma MCP-1 düzeyleri sistemik fibroz ve inflamatuvar böbrek hastalığı olan kişilerde belirgin olarak artmıştır.

Fretellier ve ark. (9) 2011 senesinde subtotal nefrektomize edilmiş 33 fareye 5 gün boyunca günlük tedaviler şeklinde salin, gadoterate, gadodiamide ve formüle edilmemiş gadodiamide'den birini uygulamışlar ve formüle edilmemiş gadodiamide uygulanan grupta 3. ve 9. günlerde serumlarında MCP-1 kemokininin salınımının arttığını göstermişlerdir.

2.3.3.3.4. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)

Nötrofiller ve böbrek proksimal tübüllerini de içeren çeşitli epitellerden sentez edilen bir proteindir. Böbrek hasarı sonrası idrarda dramatik olarak yükseldiğinin keşfedilmesinden sonra böbrek hasarı için kullanışlı bir biyobelirteç olarak görev yapmaya başlamıştır.

Degredasyona dirençli olan ve düşük molekül ağırlığına sahip olan NGAL, kolayca idrarla atılır ve idrarda saptanabilir. Stres altındaki hücreden sentezlenir. Enfeksiyon, inflamasyon, iskemi, böbrek yetersizliği ve neoplazi NGAL ekspresyonunun arttığı durumlardır (74, 75).

2.3.3.3.5. Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1)

TIMP ailesi dört farklı proteinden oluşur. Matriks metalloproteinazlarını (MMP) inhibe eden düzenleyici proteinlerdir. Matriks metalloproteinazları ile TIMP proteinleri arasındaki denge ekstrasellüler matriks proteinlerinin döngüsü ve yeniden yapılanması için temel faktördür (76). TIMP-1 angiogenezi azaltıp tümör büyümesini yavaşlatır (77).

NSF'de periferik kanda dolaşan monositlerin ve deri makrofajlarının Gd-şelatlarıyla uyarılması sonrası pek çok diğer sitokin gibi TIMP-1 ve MMP'ler de salınır. Varani ve ark.'nın (78) yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerden alınan deri örnekleri hücre kültüründe gadolinyum bazlı kontrast maddeler ile üç gün boyunca inkübe edilmiş ve 3. günün sonunda hem dermal fibroblastların proliferasyonunda hem de salgıladıkları matriks-metalloproteinase-1 (MMP-1) ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1) düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır. Bu artış MMP-1 için 25-250 µM dozunda gadodiamide ile en belirgin iken, TIMP-1 için 25-500 µM dozunda daha belirgin saptanmıştır.

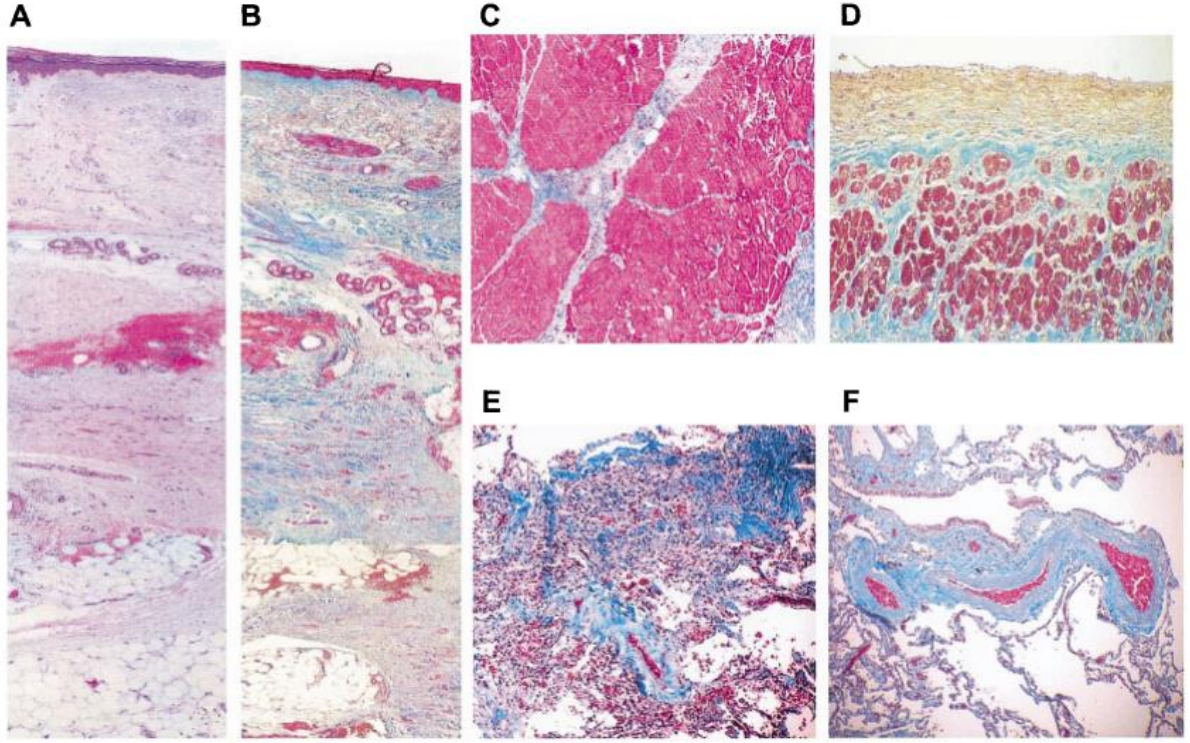
Kelly ve ark. (79) TGF- β 'nın TIMP-1'i uyararak matriks metalloproteinazlarını inhibe etmesi sonucu ekstrasellüler matriksin yıkılmasını önlediğini ve böylece fibroz geliştiğini öne sürmüşlerdir. NSF tanısı konmuş 10 hastadan aldıkları 16 adet deri biyopsi örneğini immünohistokimyasal açıdan incelemiş ve ciltteki iğsi hücrelerin sitoplazmalarında kuvvetli düzeyde TIMP-1 ekspresyonu, yok denecek düzeyde de MMP-1 ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir.

2.4. Nefrojenik Sistemik Fibrozis Lezyonlarının Histopatolojisi

NSF hastalarının cilt biyopsileri incelendiğinde cildin dermis tabakasının hipersellüler olduğu ve nadir inflammatuar hücrelerin dışında belirgin olarak dermal iğsi hücrelerde artış olduğu görülmektedir (80). Bu hücrelerin yüzey göstergeleri incelendiğinde ise CD34+, Col 1 + ve prokollajen 1+ olduğu görülmüş ve bu iğsi hücrelerin dolaşan fibrositlerden köken aldığı düşünülmüştür (10).

Yüzeyel dermisin intertisyumunda kalınlaşmış dermal kollajen demetlerinin aralarında baskın şekilde elastik lifler ve mûsin depolanması olması dikkati çekmiştir (8, 81). Ağır dermal ve subdermal fibrozun varlığı, iğsi hücrelerin yanı sıra aktive olmuş makrofajların, miyofibroblastların ve fibroblastların birikimi hastalığın patogenezinde fibrojenik sitokinlerin rol aldığına işaret etmektedir (72, 82).

Ayrıca hem viseral organlardaki hem de ciltteki lezyonların elektron mikroskopik incelemesinde gadolinyuma rastlanmıştır (49, 83).



Fotoğraf 1: NSF hastalarından alınan doku biyopsilerinin histopatolojik incelemesi (72)*

A ve B – Cilt biyopsi kesitleri, tüm dermis ve subkutan dokuda belirgin kalınlaşma, adipoz katmana doğru uzanan kalın fibröz doku hatları ve ciddi kollajen birikimi, mikrolöbüler mimari oluşumu ve fasyada kalınlaşma

C – Çizgili kas biyopsi kesiti, interfaziküler septa ve çevreleyen kas liflerinde belirgin fibröz doku birikimi

D – Miyokard biyopsi kesiti, perikardda kalınlaşma ve miyokardial lifler arasında ve çevresinde çok miktarda fibröz doku birikimi

E – Akciğer parankim biyopsi kesiti, alveolar yapının ciddi harabiyetine sebep olan interstisyel fibröz ve orta düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu

F – Küçük pulmoner arteriollerin biyopsi kesiti, adventisyel katmanda belirgin kalınlaşma ve fibroz

*Kesitler hematoksilin eozin (A) veya trikrom (B-F) ile boyanmıştır.

2.5. Klinik Bulgular

GBKM maruziyeti sonrası NSF'nin klinik bulgularının gelişmesi genellikle 2 ila 10 hafta arasında sürer (3, 4, 12). Marckmann ve ark.'nın (4) incelediği 13 hastada NSF gelişme süresi 2-75 gün (median 25 gün) saptanmıştır. Ancak literatürde hastalığın bulgularının yıllar sonra da gelişebildiğini gösteren yayınlar vardır. Do ve ark. (84) bir vaka raporunda GBKM maruziyetinden 8 yıl sonra NSF gelişebildiğini bildirmiştir.

Hastalığın erken döneminde hastaların %90'ında uzuvlarda, özellikle alt ekstremitelerde ayak bileğinden dize kadar olan bölgede lokalize, simetrik paternde, oldukça ağrılı ve kaşıntılı eritematöz döküntüler mevcuttur. Ciltte kırmızı-kahverengi renk değişikliği olur. Hastaların %80'inde bu bölgelerde belirgin gode bırakmayan ödem de görülür ve klinisyenler tarafından sıklıkla yüklenme bulgusu olarak yorumlanarak tedavi edilir. Ancak tedaviye yanıt vermez. Bazı durumlarda gövde, üst bacak, eller ve ön kollarda da hastalık tutulumu görülebilir (85). Yüz genellikle korunmuştur (1).

İlk birkaç hafta/aydan sonra hastalığın geç ve kronik dönem bulguları ortaya çıkar ve hastalara genellikle bu dönemde tanı konulabilir. Hastalığın tutulum bölgeleri erken dönemde tutulan bölgeler ile aynıdır (85). Bu dönemde en sık görülme şekli keskin sınırlarla birbirinden ayrılmış düzensiz kenarlı plaklardır (%58), ancak papül (%32), nodül (%17) ve nadiren makül, vezikül, blister, bül veya ülser olarak da görülebilir (1, 8). İlerleyicidir, ve ilerledikçe kıvrımlara ve tahta benzeri cilde yol açar. Kaldırım taşı manzarası veya peau d'orange görüntüsü olabilir (81). Lezyonlar genelde hiperpigmentedir, ama kahverengi, sarı, pembe, turuncu-kırmızı, gri-kahverengi de olabilir (86). Hastaların %50'sinden çoğunda ayak bilekleri ve dizlerde ciddi hareket kısıtlılığına yol açan eklem fleksiyon kontraktürleri gelişir (85, 87) (Fotoğraf 1).

Literatürde NSF hastalarının otopsilerinin yapılması sonrası hastalığın cilt dışında eklemleri, akciğerleri, diyafram dahil iskelet kaslarını, testisleri, böbrekleri, miyokardı ve durayı da etkileyebildiği gösterilmiştir (72, 88, 89).

Hastalığın ileri aşamalarında sistemik tutulumla bağlı mortalite görülebilmektedir. Ancak mortalite sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bu durumun sebebi tanı koymadaki güçlükler nedeniyle vakaların atlanması veya bildirilmemesi olabilir. Bazı çalışmalar küçük hasta grupları için mortalite değerlendirmesi yapmıştır ancak bu çalışmalar gerçek mortalite sıklığını yansıtmamaktadır. 2007 yılında farklı hemodiyaliz merkezlerinden toplam 186 hasta ile yapılan prospektif kesitsel bir çalışmada fizik muayenelerinde NSF ile uyumlu cilt lezyonları

olan hastaların 24 aylık mortalitesinin anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Ölümün çoğunun ilk 6 ayda olduğu görülmüş ve bu durum artmış erken mortalitenin göstergesi olarak kabul edilmiştir (5). Sadowski ve ark. (39) ise NSF tanısı konmuş 13 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve bu topluluktaki mortalite sıklığını %31 olarak saptamışlardır. Ölümün çoğu kardiyovasküler sistem tutulumuna (ölümcül aritmiler, kalp yetmezliği, ani ölüm, inme...) (90), solunum yetmezliğine ya da sepsise sekonder olarak bildirilmiştir (39).



Fotoğraf 2: Cilt biyopsisi ile tanısı konfirme edilmiş bir NSF vakası. Kutanöz hiperpigmentasyon, sertleşme ve eklem kontraktürleri şekilde görülmektedir (5).

2.6. Tanı

NSF'ye tanı koymak için kullanılabilecek herhangi bir altın standart laboratuvar testi yoktur (48). Bu nedenle NSF tanısında hekimlere yol gösterici olması için 2011 yılında bir klinikopatolojik sistem geliştirilmiştir. Bu sistemin temelinde klinik, laboratuvar ve klinikopatolojik bulgular, yayınlanmış kaynaklar ve klinik tecrübesi olan uzmanların görüşlerinden faydalanılmıştır. Bu skora sistemini kullanarak NSF'yi taklit edebilecek ayırıcı tanılar dışlanması ve NSF tanısında standardize edilmiş bir yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır (81).

Klinik Bulgular: Majör Kriterler		
Desenli plaklar		
Eklemler kontraktürleri		
"Kaldırım taşı görünümü"		
Belirgin <u>endurasyon</u> / <u>Peu d'orange</u> görünümü		
Klinik Bulgular: Minör Kriterler		
Buruşma/Lineer bantlanma		
Yüzeyel plak/yama		
Dermal papüller		
<u>Skleral plaklar</u> (<45 yaş)		

Skor	Senaryo	Klinik Değerlendirme
4	>1 Majör kriter	NSF ile yüksek uyumlu
3	1 Majör kriter	NSF ile uyumlu
2	>1 Minör kriter	NSF'yi düşündürür
1	1 ya da 0 Minör kriter	NSF ile uyumlu değil
0	Başka bir tanı	NSF dışlanır

Tablo 5: Nefrojenik sistemik fibrozis - Klinik Skorlama (81)

Histolojik Bulgular	
Artmış <u>dermal hücresellik</u> (skor +1)	
CD34 ⁺ hücreler with tram tracking (skor +1)	
Kalın ve ince kollajen demetleri (skor +1)	
Korunmuş elastik lifler (skor -1 eğer yoksa)	
Septal tutulum (skor +1)	
Kemiksi <u>metaplazi</u> (skor +3)	

Skor	Histopatolojik Değerlendirme
4	NSF ile yüksek uyumlu
3	NSF ile uyumlu
2	NSF'yi düşündürür
1	NSF ile uyumlu değil
0	NSF dışlanır

Tablo 6: Nefrojenik sistemik fibrozis - Histopatolojik Skorlama (81)

Patoloji Skoru	Klinik Skor				
	0	1	2	3	4
0	Alternatif Tanı				
1		NSF değil			Uyumsuz
2		NSF değil	Düşündürür	Uyumlu	
3			Uyumlu	NSF	
4			Uyumsuz		

Tablo 7: Nefrojenik sistemik fibrozis - Tanı ve raporlama şeması (81)

2.7. Ayırıcı Tanı

Klinik ayırıcı tanılar:

- Skleromiksödem
- Eozinofilik fasiit (Shulman Sendromu)
- Skleroderma
- Porfiri cutanea tarda
- Morfea/Liken Sklerozus
- Kronik graft-versus-host hastalığı
- Dupuytren kontraktürü vb.

Histopatolojik ayırıcı tanılar:

- Skleromiksödem
- Morfea/Skleroderma
- Eozinofilik fasiit (Shulman Sendromu)
- Eozinofili-miyalji sendromu
- Lipodermatoskleroz

- Septal pannikülit
- Kalsiflaksi vb. (81)

2.8. Tedavi

Henüz NSF için altın standart olabilecek bir tedavi yoktur. Farklı tedavi seçenekleri denenmiş ve çeşitli derecelerde başarılı olmuştur. Bunlardan bazıları sodyum tiosulfat (91), oral veya topikal steroidler (92), yüksek doz i.v. IG'ler (93), plazmaferez (94) ve ultraviyole ışığıdır (95). Son yıllarda imatinib mesilat (96, 97, 98) ve extracorporeal fotoferez (99) tedavileri üzerine araştırmalar yapılmış, in vivo ve in vitro deneyler ile bu tedavilerin kısmi başarısı gösterilmiştir.

Akut böbrek hasarı olduğu sırada gadolinyuma maruz kalıp NSF gelişen hastaların böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ile birlikte cilt lezyonlarında da belirgin düzelme olması NSF tedavisinde en önemli faktörün böbrek fonksiyonlarını düzeltmek olduğunu göstermiştir. 2008 senesinde Cowper ve Knopp (100) ve sonrasında Panesar ve ark. (101, 102) böbrek nakli ile birlikte hastalarda belirgin klinik iyileşme göstermişlerdir. Uygun olan NSF hastalarında erken dönemde renal transplantasyon değerlendirilmesi gereken bir tedavi seçeneğidir (103).

2.9. Öneriler

Risk grubundaki hastalarda GBKM kullanımı ile ilişkili Avrupa Ürogenital Radyoloji Topluluğu (ESUR) (11) ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) (38) önerileri klinisyenler için NSF gelişimini önlemek açısından faydalıdır.

- 1- Tüm hastalarda mümkün olan en düşük doz GBKM uygulanmalı ve ilacın adı ve dozu kaydedilmelidir.
- 2- İlk uygulamadan sonra en az 7 gün tekrar uygulamadan kaçınılmalıdır (11).
- 3- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda NSF gelişimini önlemek için, risk grubundaki hastalar GBKM uygulanmadan önce belirlenmelidir.
- 4- Yüksek riskli (grup 1) GBKM'ler kullanılacak ise yatan ve ayaktan hastalarda serum kreatininin ölçümü, eGFR hesaplanması ve klinik değerlendirme yapılmalıdır.

			ESUR rehberi 2013	ACR rehberi 2013	
Yüksek risk GBKM'ler (grup 1)	Eriskinler için Rehber	Kronik olarak diyalize giren son dönem böbrek hastaları	Kontrendike	Kontrendike	
		KBY evre 4-5 (eGFR<30 ml/dk/1.73 m²) diyalize girmeyen	Kontrendike	Kontrendike	
		KBY evre 3 (eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m²)	Dikkatli kullanılmalı	eGFR 30-39*	Kontrendike
				eGFR 40-59	Dikkat edilecek özel bir durum yok
		KBY evre 1-2 (eGFR 60-119 ml/dk/1.73 m²)	Herhangi bir GBKM ile NSF riski yok	Herhangi bir GBKM ile NSF riski yok	
		Akut Böbrek Hasarı	Kontrendike	Kontrendike	
		Hepatik yetmezlik (Hepatorenal Sendrom)	Öneri yok	Öneri yok	
		Gebelik	Kontrendike	Spesifik bir öneri yok fakat GBKM'lerin rutin kullanımı önerilmez.	

Tablo 8: Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanımı üzerine ESUR ve ACR önerilerinin kıyaslanması (52) – ESUR (11), ACR (38)

- 5- Bütün hastalar akut böbrek hasarının varlığı açısından detaylı sorgulanmalıdır.
- 6- Risk faktörleri olan hasta grubunda GBKM kullanılmayan alternatif tanısal incelemelerin uygulanması düşünülmelidir.
- 7- Rezidüel renal fonksiyonu olmayan anürik hastalarda kontrastlı görüntüleme gerekli ise MR görüntülemesinden ziyade iyonik kontrast madde kullanılan BT görüntülemesi yapılması düşünülmelidir.
- 8- Rezidüel renal fonksiyonları olan ciddi KBY (evre 4-5) hastalarında iyonik kontrast madde kullanımı renal fonksiyonu daha fazla kötüleştirebilir. İntravenöz kontrastlı MR görüntülemesi yapılması gerekiyor ise yüksek riskli GBKM'ler (grup 1) tercih edilmelidir.
- 9- GBKM uygulanmasını takiben hemodiyalizin NSF' yi önlediği kanıtlanmamış olmasına rağmen kronik hemodiyaliz hastalarında, işlem sonrası hastaya hemodiyaliz uygulanması önerilmektedir. Hemodiyalize maruziyetten sonra 2 saat içinde başlanmalı ve ardışık 3 gün boyunca en az 3 saat süren 3 seans hemodiyaliz uygulanmalıdır. Hemodiyaliz esnasında arttırılmış akım hızı ve hacmi önerilmektedir.
- 10- Henüz hemodiyalize girmeyen hastalarda GBKM'yi uzaklaştırmak için hemodiyaliz başlanması önerilmemektedir.
- 11- Kronik periton diyalizi hastaları için kesin bir öneri bulunmamaktadır. Bu hastalar için değiştirilen periton diyaliz sıvılarının sayısını arttırmak yararlı olabilir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne başvurmuş, herhangi bir poliklinikte ya da klinikte değerlendirilmiş (ayaktan veya yatarak) ve Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda herhangi bir endikasyon ile gadolinyum bazlı Manyetik Rezonans görüntülemesi yapılacak hastalar dahil edildi. Tüm hastalarda Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), (CKD-EPI Sistatin-C) ve Cockcroft Gault formüllerine göre Glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı.

MDRD: $175 \times \text{Serum kreatinin}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 1.212$ (hasta afrikan amerikan ise) $\times 0.742$ (eğer kadın ise) (104)

CKD-EPI Sistatin-C: $133 \times \min(\text{Serum sistatin C}/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(\text{Serum Sistatin C}/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{\text{yaş}}$ [0.932 (eğer kadın ise)] (105)

Cockcroft Gault: $(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo (kg cinsinden)} \times 0.85$ (eğer kadın ise) / $(72 \times \text{serum kreatinin})$ (106)

MDRD formülüne göre hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) $>30 \text{ ml/dk}/1.73 \text{ m}^2$ olan böbrek yetersizlikli kadın ve erkek hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalardan yazılı ve sözlü onam alındı. (Ek 1)

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- MDRD formülüne göre hesaplanmış GFR'nin $30 \text{ ml/dk}/1.73 \text{ m}^2$ 'nin üzerinde olması

Dışlanma kriterleri:

- Malignite olması
- MDRD formülüne göre hesaplanmış GFR'nin $30 \text{ ml/dk}/1.73 \text{ m}^2$ 'nin altında olması
- 18 yaş altı olmak
- Kronik otoimmün hastalıkların varlığı (Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus, Skleroderma...)

- Aktif infeksiyon varlığı
- Onam alınamaması
- Organ transplantasyonu yapılmış olan hastalar
- Daha önce gadolinyum bazlı MR görüntülemesi yapılmış olan hastalar

3.2. Yöntemler

Çalışmaya dahil edilen hastalardan gadolinyum bazlı kontrast maddeler kullanılarak çekilen manyetik rezonans görüntülemelerinin öncesinde ve görüntüleme sonrası 24. ve 72. saatlerde venöz kan ve idrar örnekleri alındı. Ayrılan serum ve idrar örnekleri testlerin yapılacağı güne kadar -80 °C de saklandı. Serum ve idrar örneklerinde IL-6, TGF- β , MCP-1, NGAL ve TIMP-1 düzeyleri ELİSA yöntemiyle İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda incelendi.

Rutin biyokimya tetkiklerinden serum BUN, kreatinin, sedimentasyon, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albümin, total protein, ALP, GGT ve sistatin C'nin işlem öncesi düzeyleri ve serum kreatinin'in 24. ve 72. saat düzeyleri hastaların dosyalarından bakılarak tarandı.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi (BMI), diyabetes mellitus (DM) ve esansiyel hipertansiyon (HT) varlığı, sigara kullanımı) dosyalarından taranarak kayıt edildi.

MR görüntülemeleri sırasında intravenöz olarak kullanılan kontrast maddeler tüm hastalar için not edildi.

3.2.1. Sitokinler (IL-6, TGF- β 1, MCP-1, NGAL, TIMP-1) için ELISA test prosedürü

Solüsyonların hazırlanması

-Yıkama tamponu: 50 ml konsantre yıkama tamponuna 950 ml distile su eklenerek elde edilir.

-Analiz tamponu: 5 ml konsantre analiz tamponuna 95 ml distile su eklenerek elde edilir.

-Biotin Konjugat: 120 μ l konsantre biotin konjugata 11.88 ml analiz tamponu eklenmesi ile elde edilir.

-Streptavidin-HRP: 120 µl konsantre Streptavidin–HRP’ye 11,88 ml analiz tamponu eklenmesi ile elde edilir.

Standartların hazırlanması

Liyofilize haldeki standart distile su ile sulandırılır. 7 mikrosantrifüj tüpüne 250’şer µl analiz tamponu eklenir. 1. tüpe standart solüsyondan 250 µl eklenir karıştırılır ve ikinci tüpe 250 µl aktarılır ve yedinci tüpe kadar aynı işlem devam eder. Son tüpte 250 µl dışarı atılır. 8. tüpe ise (blank kuyusu için) sadece 250 µl analiz tamponu eklenir.

Örneklerin hazırlanması ve test prosedürü

Plak yıkama solüsyonu ile 2 defa yıkanır. Önceden belirlenmiş 7 standart kuyusuna 100 µl standartlar sırasıyla yerleştirilir. Blank kuyusuna 100 µl ve örnek kuyularına 50 µl analiz tamponu eklenir. Örnek kuyularına örneklerden 50 µl eklenir. Biotin konjugat hazırlanır. Hazırlanan biotin konjugattan 50 µl bütün kuyulara eklenir. Plak kapatılır ve 400 rpm’de 2 saat oda sıcaklığında inkübe edilir. Streptavidin-HRP hazırlanır. Kuyular yıkama tamponu ile 5 defa yıkanır. Hazırlanan streptavidin-HRP 100 µl bütün kuyulara eklenir. Plak kapatılır ve 400 rpm’de 1 saat oda sıcaklığında inkübe edilir. Kuyular yıkama tamponu ile 5 defa yıkanır. TMB substrat solüsyon 100 µl bütün kuyulara eklenir. Plak kapatılır ve 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edilir. 100 µl stop solüsyonu eklenir. Plak 450 nm spektrofotometre kullanılarak 610-650 nm dalga boyu aralığında ELISA okuyucuda okutulur. 1:2 sulandırılan örnekler 5 parametrede değerlendirilir.

3.2.2. İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorovsimirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçüm analizinde Wilcoxon test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastalar MDRD formülü ile hesaplanmış GFR'ye göre üç gruba ayrılmıştır;

- Grup I: eGFR 30-59 ml/dk/1.73m² olan evre 3 kronik böbrek yetersizlikli hastalar
- Grup II: eGFR 60-89 ml/dk/1.73m² olan evre 2 kronik böbrek yetersizlikli hastalar
- Grup III: eGFR >90 ml/dk/1.73m² olan evre 1 kronik böbrek yetersizlikli hastalar

Hastalar MDRD formülüne göre gruplandırılmasına rağmen Cockcroft Gault formülüne göre ve Sistatin C bazlı bir hesaplama yöntemi olan CKD-EPI Sistatin C formülüne göre de eGFR hesaplanmıştır. Her üç formülasyon için de Grup I değerleri grup II ve grup III'ten anlamlı ($p < 0,05$), Grup II değerleri ise grup III'ten anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 9).

		Grup I		Grup II		Grup III		p
Cockcroft-Gault	Ort.±s.s.		46,1 ± 11,8		86,6 ± 23,1*		140,2 ± 16,6*×	0,000
	Med(Min-Mak)	44	29 - 71	84	54 - 137	143	112 - 162	
CKD-EPI Sistatin C	Ort.±s.s.		39,3 ± 16,1		84,9 ± 26,8*		118,6 ± 15,6*×	0,000
	Med(Min-Mak)	35	20 - 75	85	43 - 129	120	95 - 139	
MDRD	Ort.±s.s.		44,5 ± 8,1		76,1 ± 8,4*		118,5 ± 24,8*×	0,000
	Med(Min-Mak)	47	33 - 59	76	61 - 89	110	93 - 188	
ANOVA (Tukey test) / * Grup I ile fark p< 0,05 / × Grup II ile fark p < 0,05								

Tablo 9: Hasta gruplarının eGFR'ye göre kıyaslanması

Hastaların dosyalarından taranan demografik bilgileri Tablo 2'de gruplara göre ayrılarak gösterilmiştir. Grup III'te yer alan hastaların yaş ortalaması Grup I ve II'ye göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük bulundu. Hasta grupları arasında diğer demografik bulgular olan cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,05$) bir farklılık görülmemiştir. MR görüntülemesi esnasında intravenöz yoldan uygulanarak kullanılan iki farklı kontrast madde (Dotarem®, Magnevist®) açısından hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ($p > 0,05$) bir fark bulunmamıştır (Tablo 10).

			Grup I		Grup II		Grup III		p
Yaş (yıl)		Ort.±s.s.	75,2 ± 9,4		62,6 ± 17,6		36,6 ± 9,8*		0,000
		Med(Min-Mak)	78	56,0 - 85,0	63	27,0 - 86,0	39	21,0 - 48,0	
Cinsiyet	Kadın	n-%	5	42%	10	59%	2	18%	0,104
	Erkek	n-%	7	58%	7	41%	9	82%	
Kilo (kg)		Ort.±s.s.	76,0 ± 16,8		77,2 ± 13,1		73,7 ± 13,0		0,824
		Med(Min-Mak)	75	52,0 - 110,0	75	53,0 - 103,0	72	56,0 - 101,0	
Boy (m)		Ort.±s.s.	1,6 ± 0,1		1,7 ± 0,1		1,7 ± 0,1		0,305
		Med(Min-Mak)	##	1,6 - 1,8	1,60	1,5 - 1,9	1,70	1,6 - 1,8	
BMI (kg/m2)		Ort.±s.s.	28,3 ± 7,2		28,2 ± 4,6		25,5 ± 4,8		0,381
		Med(Min-Mak)	28	19,1 - 39,5	28	19,0 - 34,5	25	18,7 - 34,9	
DM varlığı		n-%	4	33%	4	24%	0	0%	0,121
HT varlığı		n-%	10	83%	10	59%*	2	18%*	0,007
Sigara Kullanımı		n-%	5	42%	4	24%	2	18%	0,402
Kontrast	Dotarem	n-%	7	58%	8	47%	4	36%	0,573
	Magnevist	n-%	5	42%	9	53%	7	64%	

ANOVA (Tukey test) / Ki-kare test

* Grup I ile fark p< 0,05 / * Grup II ile fark p < 0,05

Tablo 10: Hasta gruplarının demografik özellikleri

Grupları ek hastalıkları (DM ve HT) açısından kıyasladığımızda Grup I'deki hastalarda grup II ve grup III'teki hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha sık HT varlığı izlendi. Grup II'deki hastalarda da hipertansiyon varlığı Grup III'teki hastalara göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek oranda bulunmuştur. Diyabet varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10).

Hasta gruplarının gadolinyum bazlı MR görüntüleme işlemi öncesi dosyalarından not edilen biyokimyasal parametrelerini karşılaştıran tablo aşağıda görülmektedir. (Tablo 11) Hasta gruplarını sistatin C, üre ve kreatinin değerleri açısından karşılaştırdığımızda, Grup I'de sistatin C, üre ve kreatinin değerleri Grup II ve Grup III'ten istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) derecede yüksekti. Grup II'de üre ve kreatinin değeri Grup III'ten anlamlı ($p < 0,05$) derecede daha yüksek iken sistatin C'de anlamlı yükseklik saptanmamıştır. (Tablo 11).

Grup I'de serum sodyum, kalsiyum ve albumin değerleri Grup II'den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük iken; ürik asit ve CRP değerleri Grup II ve Grup III'ten anlamlı ($p < 0,05$)

olarak daha yüksekti. Diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,05$) farklılık saptanmamıştır. (Tablo 11).

		Grup I		Grup II		Grup III		p
Sistatin C (mg/L)	Ort. $\pm$ s.s.		1,71 $\pm$ 0,46		0,94 $\pm$ 0,25*		0,72 $\pm$ 0,13*	0,000
	Med(Min-Mak)	1,7	1,00 - 2,62	0,92	0,59 - 1,51	0,74	0,47 - 0,89	
Üre (mg/dL)	Ort. $\pm$ s.s.		36,6 $\pm$ 8,3		19,3 $\pm$ 6,7*		12,8 $\pm$ 3,1* $\times$	0,000
	Med(Min-Mak)	36	28,0 - 57,0	20	7,0 - 31,0	14	9,0 - 17,0	
Kreatinin (mg/dL)	Ort. $\pm$ s.s.		1,4 $\pm$ 0,2		0,9 $\pm$ 0,3*		0,7 $\pm$ 0,1* $\times$	0,000
	Med(Min-Mak)	1,4	0,9 - 1,7	0,8	0,7 - 1,9	0,8	0,5 - 0,9	
Sodyum (mmol/L)	Ort. $\pm$ s.s.		136,9 $\pm$ 6,0		140,8 $\pm$ 2,6*		140,8 $\pm$ 2,6	0,025
	Med(Min-Mak)	139	122 - 145	141	135 - 145	141	135 - 146	
Potasyum (mmol/L)	Ort. $\pm$ s.s.		4,6 $\pm$ 0,3		4,4 $\pm$ 0,5		4,2 $\pm$ 0,4	0,096
	Med(Min-Mak)	5	4,3 - 5,1	5	3,4 - 5,0	4	3,6 - 4,9	
Kalsiyum (mg/dL)	Ort. $\pm$ s.s.		8,8 $\pm$ 0,5		9,5 $\pm$ 0,8*		9,2 $\pm$ 0,4	0,017
	Med(Min-Mak)	9	8,1 - 9,8	9	8,7 - 12,1	9	8,5 - 9,7	
Fosfor (mg/dL)	Ort. $\pm$ s.s.		3,6 $\pm$ 0,7		3,3 $\pm$ 0,7		3,7 $\pm$ 0,7	0,320
	Med(Min-Mak)	4	2,9 - 5,1	3	2,1 - 4,5	4	2,0 - 4,7	
Ca ve P çarpım	Ort. $\pm$ s.s.		32,0 $\pm$ 7,1		31,5 $\pm$ 7,0		33,8 $\pm$ 7,0	0,689
	Med(Min-Mak)	31	23,5 - 46,9	31	18,3 - 44,6	34	17,0 - 43,2	
Ürik asit (mg/dL)	Ort. $\pm$ s.s.		6,1 $\pm$ 1,4		4,6 $\pm$ 1,1*		4,8 $\pm$ 1,5	0,014
	Med(Min-Mak)	6	4,0 - 8,3	4	3,2 - 6,8	5	1,8 - 6,8	
T. Protein (g/dL)	Ort. $\pm$ s.s.		6,4 $\pm$ 0,7		6,7 $\pm$ 0,5		6,4 $\pm$ 0,9	0,368
	Med(Min-Mak)	7	5,1 - 7,6	7	5,4 - 7,2	7	4,1 - 7,1	
Albumin (g/dL)	Ort. $\pm$ s.s.		3,5 $\pm$ 0,5		4,0 $\pm$ 0,4*		4,0 $\pm$ 0,7	0,034
	Med(Min-Mak)	4	2,8 - 4,5	4	3,3 - 4,8	4	2,3 - 4,9	
AST (U/L)	Ort. $\pm$ s.s.		24,0 $\pm$ 14,0		18,1 $\pm$ 6,7		20,5 $\pm$ 8,5	0,292
	Med(Min-Mak)	20	13,0 - 58,0	17	8,0 - 34,0	19	10,0 - 38,0	
ALT (U/L)	Ort. $\pm$ s.s.		19,4 $\pm$ 15,9		18,3 $\pm$ 14,8		22,1 $\pm$ 10,5	0,785
	Med(Min-Mak)	13	6,0 - 65,0	14	6,0 - 67,0	20	7,0 - 39,0	
ALP (U/L)	Ort. $\pm$ s.s.		100,3 $\pm$ 53,1		81,2 $\pm$ 44,0		72,5 $\pm$ 17,1	0,268
	Med(Min-Mak)	77	40,0 - 196,0	68	41,0 - 230,0	69	53,0 - 113,0	
GGT (U/L)	Ort. $\pm$ s.s.		64,4 $\pm$ 80,4		41,1 $\pm$ 103,5		24,0 $\pm$ 14,0	0,492
	Med(Min-Mak)	25	9,0 - 271,0	14	8,0 - 441,0	23	8,0 - 60,0	
CRP (mg/L)	Ort. $\pm$ s.s.		21,1 $\pm$ 20,0		4,4 $\pm$ 4,9*		11,5 $\pm$ 14,9	0,010
	Med(Min-Mak)	16	1,0 - 62,0	2	1,0 - 18,0	5	1,0 - 41,0	
Sedimentasyon (mm/saat)	Ort. $\pm$ s.s.		36,2 $\pm$ 34,2		19,7 $\pm$ 12,0		27,1 $\pm$ 21,5	0,183
	Med(Min-Mak)	25	3,0 - 130,0	20	1,0 - 50,0	20	4,0 - 71,0	

ANOVA (Tukey test) / * Grup I ile fark $p < 0,05$ / $\times$ Grup II ile fark $p < 0,05$

Tablo-11: Hasta gruplarının biyokimyasal özellikleri

Kontrast madde kullanımından sonra hasta gruplarının zamana göre kreatinin değerlerine bakıldığında, Grup I'de işlem öncesi, 24. saat ve 72. saat kreatinin değerleri Grup

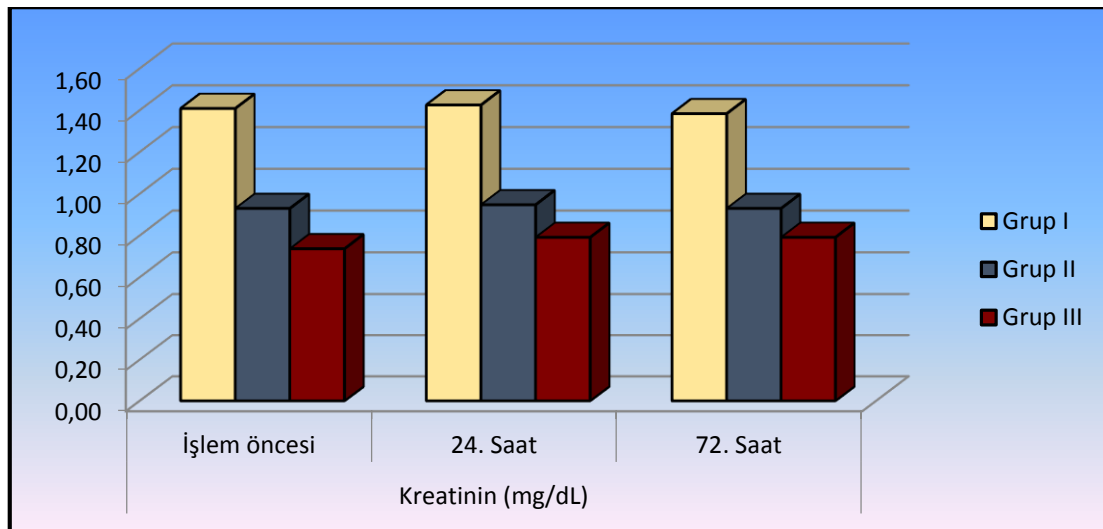
II ve Grup III'ten anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Her üç hasta grubunda da 24. saat ve 72. saatte kreatinin değerleri işlem öncesi döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) bir değişim göstermemiştir (Tablo 12) (Grafik 1).

			Grup I	Grup II		Grup III		p
<i>Kreatinin (mg/dL)</i>								
İşlem Öncesi	Ort.±s.s.		1,4 ± 0,2		0,9 ± 0,3*		0,7 ± 0,1*×	0,000
	Med(Min-Mak)	1,4	0,9 - 1,7	0,8	0,7 - 1,9	0,8	0,5 - 0,9	
24. Saat	Ort.±s.s.		1,4 ± 0,2		0,9 ± 0,3*		0,8 ± 0,1*	0,000
	Med(Min-Mak)	1,5	1,0 - 2,0	0,9	0,7 - 1,8	0,8	0,6 - 0,9	
72. Saat	Ort.±s.s.		1,4 ± 0,3		0,9 ± 0,3*		0,8 ± 0,1*	0,000
	Med(Min-Mak)	1,4	1,0 - 1,9	0,9	0,6 - 1,6	0,8	0,5 - 0,9	
<i>İşlem öncesi döneme göre</i>								
<i>Değişim</i>								
24. Saat Değişim	Ort.±s.s.		0,0 ± 0,2		0,0 ± 0,1		0,1 ± 0,1	0,483
	Med(Min-Mak)	0,0	-0,2 - 0,3	0,0	-0,1 - 0,1	0,1	-0,1 - 0,2	
<i>Değişim p</i>			0,783		0,180		0,058	
72. Saat Değişim	Ort.±s.s.		0,0 ± 0,3		0,0 ± 0,1		0,1 ± 0,1	0,289
	Med(Min-Mak)	-0,1	-0,3 - 0,5	0,0	-0,3 - 0,3	0,1	-0,1 - 0,2	
<i>Değişim p</i>			0,643		1,000		0,083	

Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U test) / Wilcoxon test

* Grup I ile fark $p < 0,05$ / ✕ Grup II ile fark $p < 0,05$

Tablo 12: Hasta gruplarında zamana göre kreatinin düzeyi değişimi



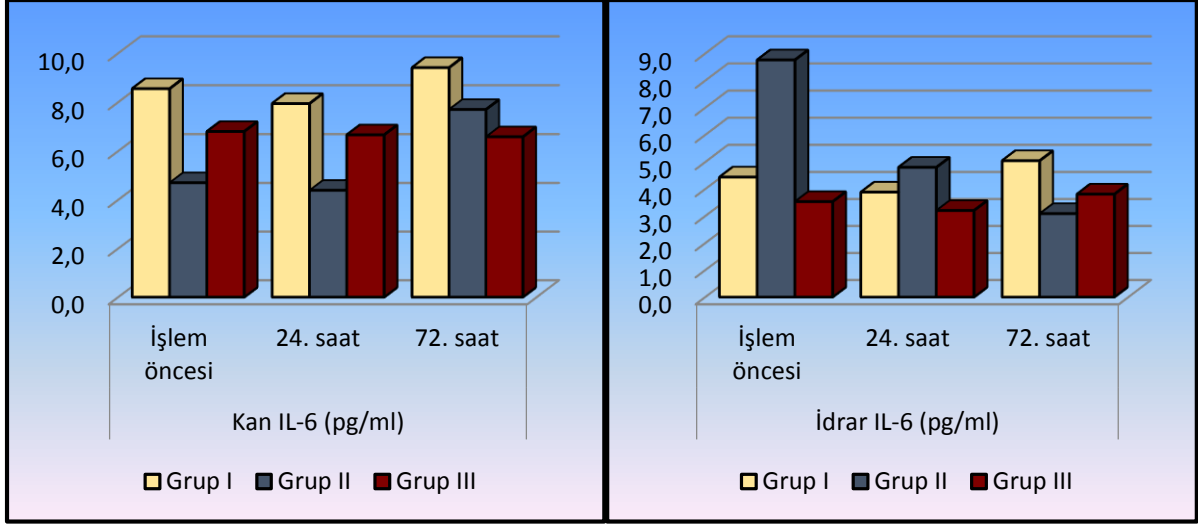
Grafik 2: Hasta gruplarında zamana göre kreatinin düzeyi değişimi

Hasta grupları kontrast madde uygulanması öncesi, 24. ve 72. saat serum IL-6 düzeyi açısından karşılaştırıldığında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,05$) farklılık gözlenmemiştir. Hasta gruplarında işlem öncesi döneme göre 24. ve 72. saatlerde serum ve idrar IL-6 değerindeki değişim açısından da anlamlı ($p > 0,05$) bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 13) (Grafik 3).

		Grup I		Grup II		Grup III		p
Kan IL-6 (pg/ml)								
İşlem öncesi	Ort.±s.s.		8,6 ± 7,9		4,7 ± 2,4		6,8 ± 7,8	0,336
	Med(Min-Mak)	5,3	2,8 - 29,2	3,9	2,9 - 13,0	4,0	2,8 - 29,2	
24. saat	Ort.±s.s.		7,9 ± 7,5		4,4 ± 1,3		6,7 ± 5,5	0,536
	Med(Min-Mak)	5,4	2,7 - 27,6	4,1	2,6 - 7,5	3,8	2,6 - 17,9	
72. saat	Ort.±s.s.		9,4 ± 9,9		7,7 ± 10,0		6,6 ± 6,6	0,489
	Med(Min-Mak)	4,7	2,8 - 35,8	4,1	2,6 - 41,2	3,8	2,6 - 20,8	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim								
24. saat Değişim	Ort.±s.s.		-0,6 ± 3,4		-0,3 ± 2,5		-0,1 ± 4,2	0,899
	Med(Min-Mak)	-0,3	-9,4 - 2,8	0,2	-8,3 - 2,5	0,2	-11,3 - 6,2	
Değişim p			0,814		0,518		0,477	
72. saat Değişim	Ort.±s.s.		0,9 ± 8,1		3,0 ± 9,6		-0,2 ± 9,7	0,905
	Med(Min-Mak)	0,0	-12,7 - 15,1	0,0	-4,2 - 37,9	0,0	-25,8 - 14,6	
Değişim p			0,754		0,653		0,594	
İdrar IL-6 (pg/ml)								
İşlem öncesi	Ort.±s.s.		4,4 ± 4,2		8,8 ± 19,9		3,5 ± 1,5	0,696
	Med(Min-Mak)	3,0	2,3 - 17,1	3,3	2,4 - 85,4	2,9	2,6 - 7,7	
24. saat	Ort.±s.s.		3,9 ± 1,8		4,8 ± 6,8		3,2 ± 1,3	0,373
	Med(Min-Mak)	3,1	2,4 - 8,9	2,9	2,2 - 30,8	2,8	2,5 - 6,9	
72. saat	Ort.±s.s.		5,0 ± 4,0		3,1 ± 0,6		3,8 ± 1,8	0,596
	Med(Min-Mak)	3,0	2,1 - 14,4	3,0	2,4 - 4,7	3,1	2,5 - 8,3	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim		0,0		0,0		0,0		
24. saat Değişim	Ort.±s.s.		-0,6 ± 3,5		-4,0 ± 13,2		-0,3 ± 1,7	0,165
	Med(Min-Mak)	0,2	-11,4 - 2,1	-0,2	-54,6 - 1,3	-0,2	-4,3 - 2,9	
Değişim p			0,272		0,088		0,445	
72. saat Değişim	Ort.±s.s.		0,6 ± 2,1		-5,7 ± 19,7		0,3 ± 1,6	0,163
	Med(Min-Mak)	0,1	-2,7 - 4,8	-0,3	-81,7 - 1,2	0,1	-2,2 - 4,3	
Değişim p			0,433		0,070		0,534	

Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U test) / Wilcoxon test

Tablo 13: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda IL-6 düzeyi değişimi



Grafik 3 : Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda IL-6 düzeyi değişimi

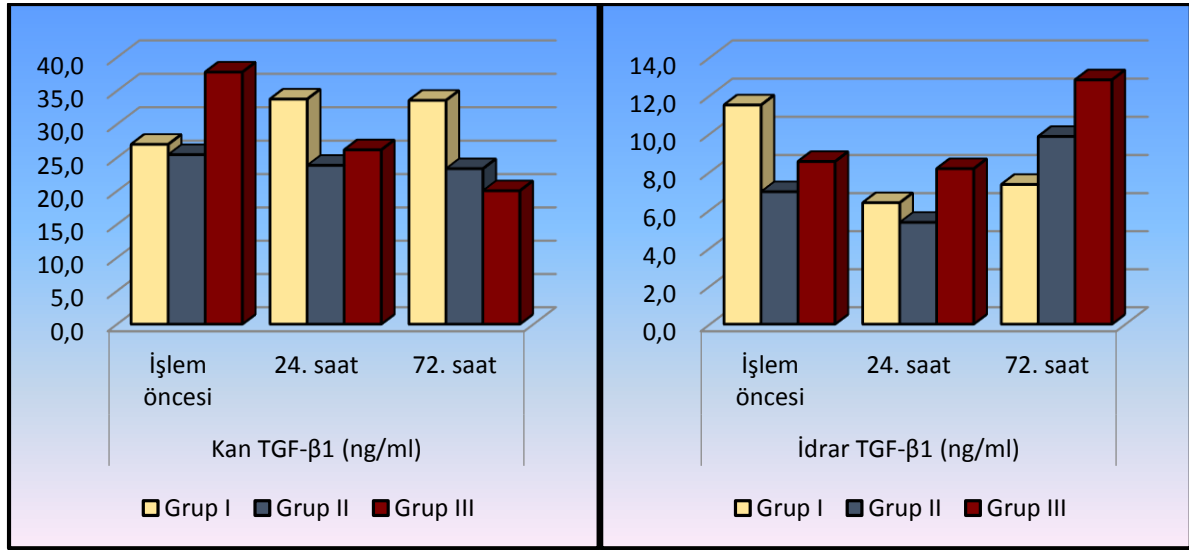
Kontrastlı MR görüntüleme işlemi uygulanma zamanına göre kan ve idrar TGF- β 1 değeri tüm gruplarda işlem öncesi, 24. saat ve 72. saatler için anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 14). Grup I ve II’de 24. ve 72. saatlerde ölçülen kan TGF- β 1 değeri işlem öncesi döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemişken Grup III’te 24. saat ve 72. saatte kan TGF- β 1 değeri işlem öncesi döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) düşüş göstermiştir. (Grafik 4) İşlem öncesi döneme göre 24. saatte kan TGF- β 1 değerindeki değişim miktarı 3 grup arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Grup III’te 72. saatte kan TGF- β 1 değerindeki değişim grup I ve grup II’den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. İşlem öncesi döneme göre 72. saatte kan TGF- β 1 değerindeki değişim miktarı grup I ve grup II arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14) İşlem öncesi döneme göre 24. ve 72 saatlerde idrar TGF- β 1 değerindeki değişim miktarı 3 grup arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

		Grup I		Grup II		Grup III		p
Kan TGF- β 1 (ng/ml)								
İşlem öncesi	Ort. $\pm$ s.s.		27,0 $\pm$ 37,1		25,4 $\pm$ 28,0		37,8 $\pm$ 17,8	0,054
	Med(Min-Mak)	20,6	0,8 - 138,3	20,1	0,7 - 118,1	37,8	6,2 - 64,9	
24. saat	Ort. $\pm$ s.s.		33,7 $\pm$ 29,1		23,8 $\pm$ 12,3		26,2 $\pm$ 21,8	0,692
	Med(Min-Mak)	29,2	0,7 - 109,7	23,2	7,2 - 54,0	23,3	5,0 - 70,0	
72. saat	Ort. $\pm$ s.s.		33,6 $\pm$ 25,5		23,3 $\pm$ 12,7		20,0 $\pm$ 22,2	0,111
	Med(Min-Mak)	24,6	5,9 - 97,3	23,3	0,6 - 50,2	9,4	4,8 - 69,7	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim								
24. saat Değişim	Ort. $\pm$ s.s.		6,8 $\pm$ 24,5		-1,6 $\pm$ 27,3		-11,6 $\pm$ 15,6	0,123
	Med(Min-Mak)	6,1	-28,6 - 56,6	0,0	-95,4 - 40,2	-8,6	-39,6 - 5,1	
Değişim p			0,388		0,981		0,041	
72. saat Değişim	Ort. $\pm$ s.s.		6,6 $\pm$ 27,0		-2,1 $\pm$ 28,3		-17,8 $\pm$ 17,1* $\times$	0,011
	Med(Min-Mak)	6,9	-41,0 - 66,0	1,7	-100,4 - 25,0	-9,8	-41,2 - 4,8	
Değişim p			0,347		0,554		0,008	
İdrar TGF- β 1 (ng/ml)								
İşlem öncesi	Ort. $\pm$ s.s.		11,5 $\pm$ 15,8		7,0 $\pm$ 8,5		8,5 $\pm$ 9,6	0,616
	Med(Min-Mak)	6,1	0,7 - 52,5	4,4	0,5 - 27,6	6,4	0,7 - 36,2	
24. saat	Ort. $\pm$ s.s.		6,4 $\pm$ 6,6		5,3 $\pm$ 6,7		8,2 $\pm$ 9,0	0,523
	Med(Min-Mak)	6,0	0,6 - 23,9	1,5	0,6 - 23,0	6,2	0,7 - 34,1	
72. saat	Ort. $\pm$ s.s.		7,3 $\pm$ 7,9		9,9 $\pm$ 12,5		12,8 $\pm$ 19,1	0,818
	Med(Min-Mak)	5,9	0,7 - 25,7	5,9	0,6 - 38,1	6,2	0,7 - 67,3	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim								
24. saat Değişim	Ort. $\pm$ s.s.		-5,1 $\pm$ 12,1		-1,6 $\pm$ 6,8		-0,4 $\pm$ 4,5	0,973
	Med(Min-Mak)	-0,1	-33,3 - 1,0	0,0	-24,4 - 9,0	-0,2	-10,9 - 8,8	
Değişim p			0,456		0,381		0,524	
72. saat Değişim	Ort. $\pm$ s.s.		-4,2 $\pm$ 15,5		2,9 $\pm$ 7,0		4,3 $\pm$ 11,6	0,835
	Med(Min-Mak)	0,2	-36,1 - 19,9	0,0	-3,2 - 25,9	-0,3	-10,9 - 31,1	
Değişim p			0,859		0,463		0,959	

Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U test) / Wilcoxon test

* Grup I ile fark $p < 0,05$ / $\times$ Grup II ile fark $p < 0,05$

Tablo 14: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda TGF- β 1 düzeyi değişimi



Grafik 4 :Hasta gruplarında kanda ve idrarda zamana göre TGF-β1 düzeyi değişimi

Hasta grupları kontrast madde kullanımı öncesi ve 24. saat serum MCP-1 düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,05$) farklılık saptanmamıştır. Grup III hastalarında 72. saat serum MCP-1 değeri Grup II'den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Grup I'de 72. saat serum MCP-1 değeri Grup II ve Grup III'ten anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 15).

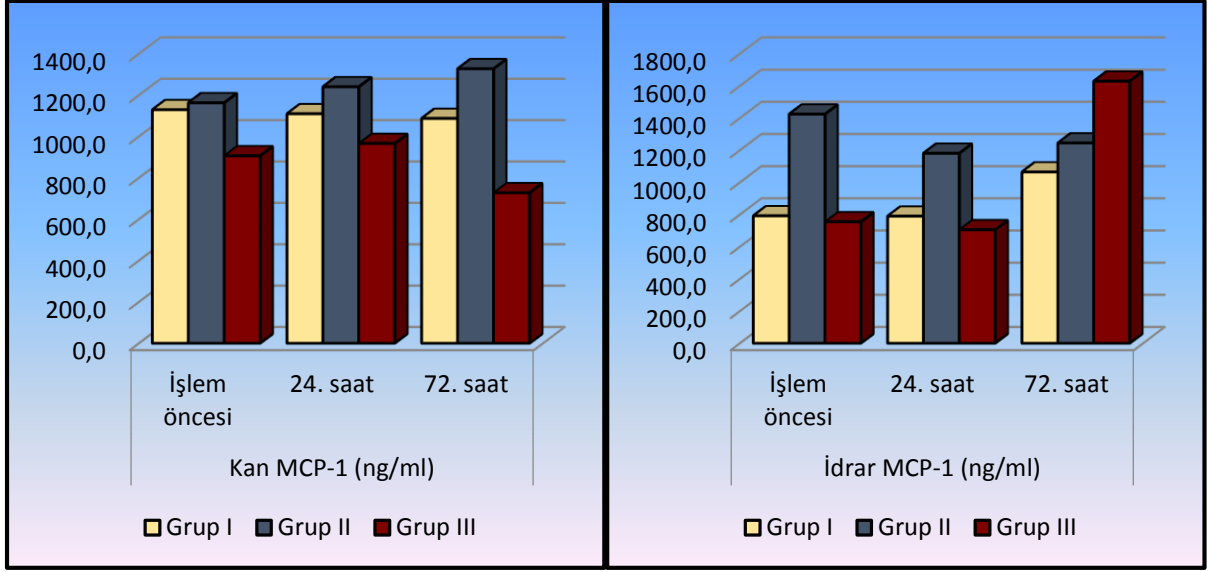
Her üç hasta grubunda da işlem öncesi döneme göre 24. ve 72. saatlerde serum MCP-1 değerindeki değişim açısından anlamlı ($p > 0,05$) bir farklılık saptanmamıştır (Grafik 5). Aynı şekilde gruplar arasında idrar MCP-1 değerinde de anlamlı ($p > 0,05$) bir farklılık görülmemiştir (Grafik 5).

		Grup I		Grup II		Grup III		p
Kan MCP-1 (ng/ml)								
İşlem öncesi	Ort.±s.s.		1129 ± 659		1163 ± 508		907 ± 503	0,545
	Med(Min-Mak)	937	261 - 2378	1127	152 - 2088	910	256 - 1921	
24. saat	Ort.±s.s.		1110 ± 947		1240 ± 702		966 ± 501	0,382
	Med(Min-Mak)	817	91 - 3203	1270	340 - 3511	818	203 - 1869	
72. saat	Ort.±s.s.		1087 ± 844		1327 ± 639		728 ± 170,4*	0,018
	Med(Min-Mak)	832	84 - 3032	1173	533 - 3043	732	401 - 1014	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim								
24. saat Değişim	Ort.±s.s.		-20 ± 546		77 ± 488		60 ± 309	0,584
	Med(Min-Mak)	-165	-898 - 1387	-14	-562 - 1507	24	-363 - 824	
Değişim p			0,638		0,868		0,657	
72. saat Değişim	Ort.±s.s.		-42 ± 712		165 ± 632		-179 ± 476	0,421
	Med(Min-Mak)	-15	-1121 - 1380	47	-595 - 2013	-192	-1364 - 435	
Değişim p			0,754		0,492		0,248	
İdrar MCP-1 (ng/ml)								
İşlem öncesi	Ort.±s.s.		792 ± 895		1424 ± 1836		755 ± 1041	0,649
	Med(Min-Mak)	544	54 - 2846	451	26 - 5557	371	16 - 3548	
24. saat	Ort.±s.s.		790 ± 725		1181 ± 1201		706 ± 878	0,365
	Med(Min-Mak)	600	86 - 2417	885	64 - 4422	365	28 - 2457	
72. saat	Ort.±s.s.		1065 ± 1021		1245 ± 1357		1629 ± 2642	0,984
	Med(Min-Mak)	803	16 - 2943	911	17 - 4475	982	22 - 9239	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim								
24. saat Değişim	Ort.±s.s.		-2 ± 437		-243 ± 1465		-50 ± 766	0,794
	Med(Min-Mak)	66	-1019 - 792	12	-5065 - 2119	12	-1165 - 1759	
Değişim p			0,583		0,692		0,929	
72. saat Değişim	Ort.±s.s.		272 ± 471		-179 ± 1212		874 ± 2659	0,226
	Med(Min-Mak)	295	-396 - 1218	-19	-4114 - 1936	37	-1636 - 8542	
Değişim p			0,084		0,619		0,328	

Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U test) / Wilcoxon test

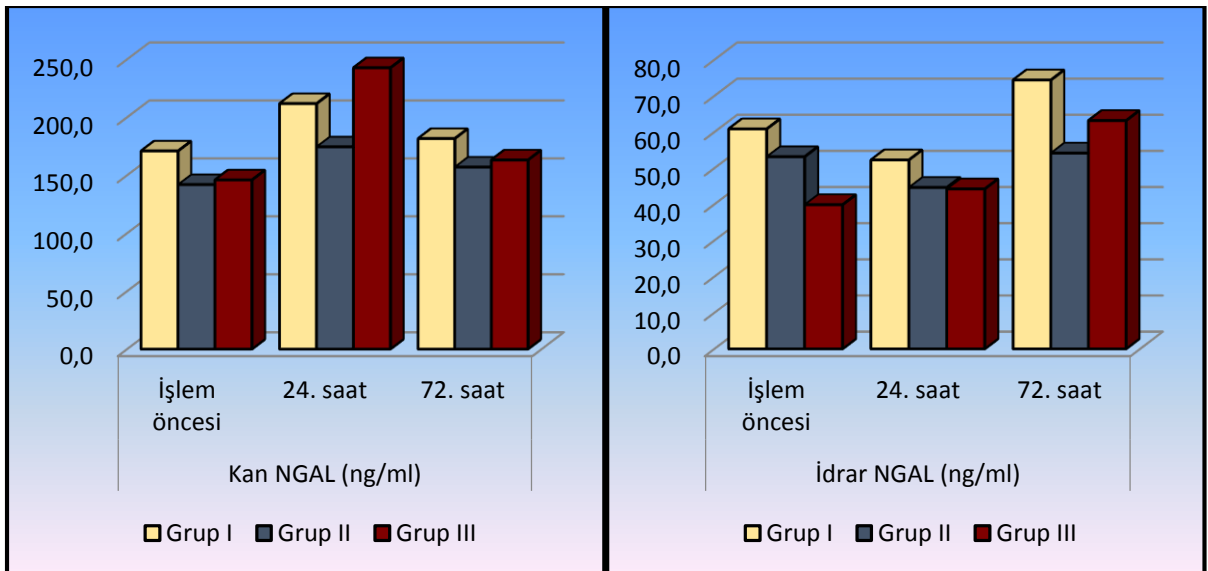
* Grup I ile fark $p < 0,05$ / * Grup II ile fark $p < 0,05$

Tablo 15: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda MCP-1 düzeyi değişimi



Grafik 5: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda MCP-1 düzeyi değişimi

Hasta grupları kontrast madde kullanımı öncesi, 24. saat ve 72. saat kan NGAL değeri açısından kıyaslandığında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 16). Her üç hasta grubunda işlem öncesi döneme göre 24. ve 72. saatlerde serum NGAL değerindeki değişim açısından da anlamlı ($p > 0,05$) bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 16). Aynı şekilde gruplar arasında idrar NGAL değerinde de anlamlı ($p > 0,05$) bir farklılık görülmemiştir (Şekil 5).



Grafik 6: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda NGAL düzeyi değişimi

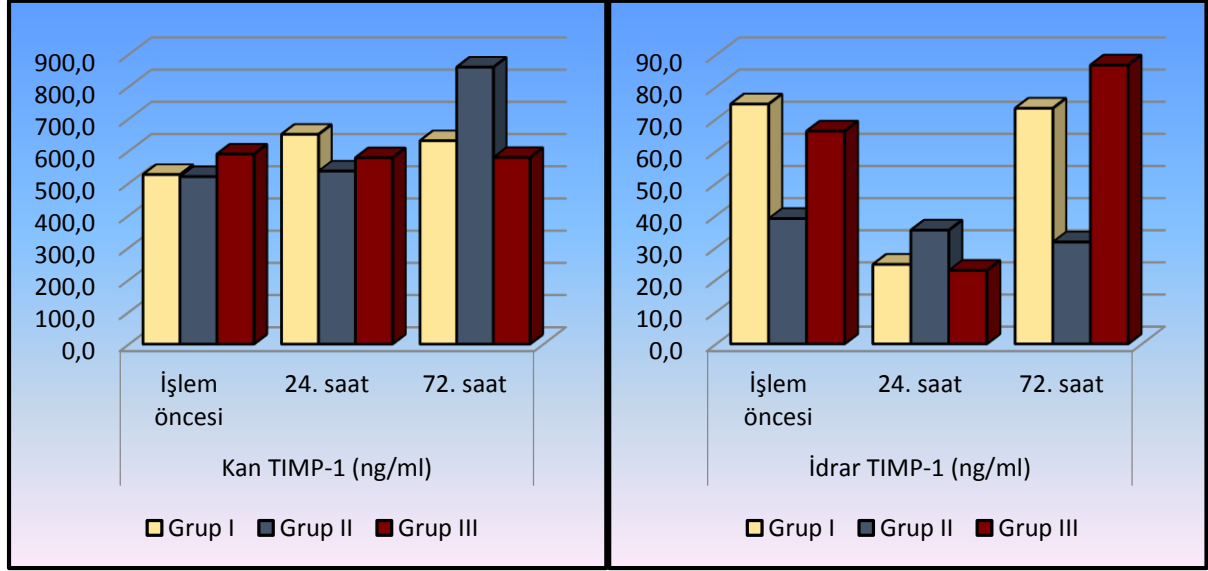
		Grup I		Grup II		Grup III		p
Kan NGAL (ng/ml)								
İşlem öncesi	Ort.±s.s.		171 ± 218		142 ± 90		146 ± 166	0,790
	Med(Min-Mak)	111	23 - 712	119	39 - 355	106	17 - 623	
24. saat	Ort.±s.s.		212 ± 138		174 ± 139		243 ± 144	0,447
	Med(Min-Mak)	180	35 - 434	104	35 - 440	293	45 - 496	
72. saat	Ort.±s.s.		182 ± 172		157 ± 144		163 ± 77	0,626
	Med(Min-Mak)	166	36 - 685	108	31 - 616	146	68 - 272	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim								
24. saat Değişim	Ort.±s.s.		41 ± 255		33 ± 102		97 ± 140	0,653
	Med(Min-Mak)	25	-423 - 367	20	-163 - 219	105	-127 - 293	
Değişim p			0,530		0,246		0,131	
72. saat Değişim	Ort.±s.s.		11 ± 280		15 ± 157		17 ± 159	0,695
	Med(Min-Mak)	30	-530 - 645	4	-273 - 502	42	-394 - 214	
Değişim p			0,695		0,943		0,286	
İdrar NGAL (ng/ml)								
İşlem öncesi	Ort.±s.s.		61 ± 60		53 ± 63		40 ± 22	0,921
	Med(Min-Mak)	40	13 - 205	41	11 - 281	38	11 - 81	
24. saat	Ort.±s.s.		52 ± 48		45 ± 37		44 ± 26	0,994
	Med(Min-Mak)	37	15 - 192	39	11 - 163	37	11 - 85	
72. saat	Ort.±s.s.		74 ± 93		54 ± 74		63 ± 88	0,813
	Med(Min-Mak)	40	13 - 345	39	11 - 328	42	14 - 323	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim								
24. saat Değişim	Ort.±s.s.		-9 ± 20		-8 ± 35		4 ± 30	0,947
	Med(Min-Mak)	-1,5	-70 - 5	-0,3	-118 - 42	-4,1	-31 - 65	
Değişim p			0,158		0,407		0,790	
72. saat Değişim	Ort.±s.s.		14 ± 41		1 ± 26		23 ± 76	0,769
	Med(Min-Mak)	-1,6	-9 - 139	0,0	-40 - 58	9,2	-36 - 243	
Değişim p			0,875		0,959		0,424	
Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U test) / Wilcoxon test								

Tablo 16: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda NGAL düzeyi değişimi

Hasta grupları i.v. kontrastlı MR görüntüleme işlemi uygulanma zamanına göre işlem öncesi, 24 ve 72. saat serum TIMP-1 değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,05$) bir farklılık göstermemiştir. İşlem öncesi döneme göre 24. ve 72. saatlerde kan TIMP-1 değerindeki değişim miktarı 3 grup arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Aynı şekilde hasta grupları arasında idrar TIMP-1 değerleri açısından da istatistiksel farklılık ($p > 0,05$) görülmemiştir (Tablo 17) (Grafik 7).

		Grup I		Grup II		Grup III		p
Kan TIMP-1 (ng/ml)								
İşlem öncesi	Ort.±s.s.		526 ± 295		520 ± 156		590 ± 294	0,984
	Med(Min-Mak)	505	15 - 993	471	302 - 910	468	339 - 1323	
24. saat	Ort.±s.s.		651 ± 202		537 ± 141		579 ± 175	0,324
	Med(Min-Mak)	664	326 - 990	510	243 - 800	539	330 - 856	
72. saat	Ort.±s.s.		631 ± 193		860 ± 1486		580 ± 212	0,478
	Med(Min-Mak)	685	375 - 938	484	164 - 6596	516	348 - 922	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim								
24. saat Değişim	Ort.±s.s.		125 ± 237		18 ± 109		-11 ± 196	0,388
	Med(Min-Mak)	59	-162 - 683	43	-138 - 192	12	-467 - 351	
Değişim p			0,136		0,636		0,929	
72. saat Değişim	Ort.±s.s.		105 ± 241		340 ± 1426		-10 ± 157	0,806
	Med(Min-Mak)	-15	-169 - 631	-12	-305 - 5847	-13	-402 - 209	
Değişim p			0,433		0,868		1,000	
İdrar TIMP-1 (ng/ml)								
İşlem öncesi	Ort.±s.s.		75 ± 126		39 ± 66		66 ± 82	0,365
	Med(Min-Mak)	38	11 - 464	15	10 - 282	36	10 - 259	
24. saat	Ort.±s.s.		25 ± 18		35 ± 62		23 ± 15	0,116
	Med(Min-Mak)	16	13 - 72	13	10 - 254	18	10 - 61	
72. saat	Ort.±s.s.		73 ± 116		32 ± 46		87 ± 148	0,307
	Med(Min-Mak)	20	8 - 415	15	10 - 202	27	12 - 512	
İşlem öncesi döneme göre								
Değişim								
24. saat Değişim	Ort.±s.s.		-50 ± 127		-4 ± 60		-43 ± 83	0,561
	Med(Min-Mak)	-1	-449 - 8	-1	-165 - 162	-7	-240 - 16	
Değişim p			0,136		0,339		0,075	
72. saat Değişim	Ort.±s.s.		-1 ± 188		-7 ± 63		21 ± 185	0,799
	Med(Min-Mak)	-4	-450 - 401	1	-219 - 110	0	-233 - 495	
Değişim p			0,480		0,943		0,929	
Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U test) / Wilcoxon test								

Tablo 17: Hasta gruplarında zamana göre kanda ve idrarda TIMP-1 düzeyi değişimi



Grafik 7: Hasta gruplarında kanda ve idrarda zamana göre TIMP-1 düzeyi değişimi

5. TARTIŞMA

Evre 4-5 kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda gadolinyum bazlı kontrast maddeler (GBKM) kullanılarak çekilen manyetik rezonans görüntülemeleri sonrası nefrojenik sistemik fibrozis geliştiği bilinmektedir. NSF patofizyolojisini açıklamak amacıyla bu güne dek pek çok çalışma yapılmış ve makrofaj ve fibrositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla fibroz geliştiği saptanmıştır. Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) (38) ve Avrupa Tıp Ajansı'nın (EMA) (11) önerileri doğrultusunda non-iyonik lineer GBKM'lerin hesaplanmış GFR değerleri $<30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan ve/veya diyalize giren hastalarda kullanımı yasaklanmış, evre 3 KBY olan hastalardaki kullanımı ise sınırlandırılmıştır.

Günümüze kadar bildirilen NSF vakaları incelendiğinde neredeyse tamamının $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan hastalar olduğu görülmüştür. Ancak Sadowski ve ark.'nın (39) çalışmasında $\text{eGFR} > 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan iki adet hastada da NSF geliştiği gözlenmiş ve evre 3 KBY hastalarındaki GBKM kullanımı konusunda da dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır.

Bu çalışmanın amacı evre 2-3 kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan gadolinyum bazlı Manyetik Rezonans görüntülemeleri sonrası gelişebilecek nefrojenik sistemik fibrozis ile ilişkili olabilecek proinflamatuvar göstergeleri incelemektir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 40 hastanın eGFR değerleri MDRD formülasyonuna göre hesaplanmış ve hastalar grup I $\text{eGFR} 30-59 \text{ ml/dk/1.73m}^2$, Grup II $\text{eGFR} 60-89 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ ve grup III $\text{eGFR} > 90 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olacak şekilde gruplandırılmıştır. Gruplara göre yaş ortalamaları sırasıyla 75, 62 ve 36 saptanmış ve gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu durumu yaş arttıkça eGFR 'nin düşmesi ile açıklamak mümkündür.

Çalışmamıza dahil edilen hastalara çekilen kontrastlı MR görüntülemeleri sırasında kullanılan kontrast maddeler, çekim yapıldığı sırada hastanenin temin edebildiği kontrast maddelerdir. Çalışmamızda 19 hastanın çekiminde gadoterate meglumine (Dotarem®), 21 hastanın çekiminde ise gadopentetate dimeglumine (Magnevist®) $0,2 \text{ mmol/kg}$ dozunda kullanılmıştır. Gadopentetate dimeglumine gadodiamide'den sonra en fazla NSF vakası ile ilişkilendirilen ajandır ve $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan hastalarda kullanımı kontraendikedir ancak bu çalışmadaki hastaların hepsinin eGFR değeri $> 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olduğundan bu ajanın kullanılması etik olarak ve yasal açıdan problem oluşturmamaktadır. Hasta sayımızın azlığı nedeni ile çalıştığımız sitokinlerin ayrı ayrı MR kontrastlarına göre değişkenlik gösterip

göstermediğini saptamamız mümkün olmadı. Evre 2-3 KBY olan hasta grubunda bu ajanların proinflatuar sitokinler üzerine etkilerini değerlendirebilmek için yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Prince ve ark.'nın (26) 1996'da yaptığı bir çalışmada hem gadolinyum bazlı kontrast maddelere, hem de iyot-bazlı BT kontrast maddesine maruziyeti olmuş 342 hasta değerlendirilmiş ve 64 hastanın hem MR görüntülemesi öncesi ve sonrası, hem de BT görüntülemesi öncesi ve sonrası bakılan kreatinin düzeyleri kıyaslanmıştır. MR görüntülemesi yapılmış hastalardaki işlem sonrası bakılan kreatinin değerlerinde ortalama 0.07 mg/dL azalma olurken, BT kontrastına maruz kalan kişilerde 0.35 mg/dL artma görülmüştür. 64 hastanın 11'inde BT kontrastı sonrası kontrast ilişkili böbrek yetersizliği gelişirken, MR kontrastı verilen hiçbir hastada böbrek yetersizliği gelişmemiştir. Benzer şekilde 1998 yılında Joffe ve ark. (43) evre 5 kronik böbrek yetersizliği olan ya da renal replasman tedavisi altındaki 45 hastada gadolinyumun etkilerini incelemişler ve işlem sonrası hastaların hiçbirinde kreatinin değerinde yükselik olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada bu literatür bulguları ile uyumlu olarak evre 1, 2 ve 3 böbrek yetersizliği olan hastalarda gadolinyum bazlı kontrast maddeler kullanılarak çekilen MR görüntülemeleri sonrası 24. ve 72. saatlerde serum kreatinin değerlerine bakılmış ve her üç grupta da serum kreatinin düzeylerinde anlamlı yükselme olmadığı görülmüştür. Her ne kadar kontrast nefropatileri uygulama sonrası 1 hafta kadar geç ortaya çıkabilse de erken dönemde ciddi sorun yaşanmaması MR kontrastlarının renal fonksiyonlar açısından risk oluşturmadığını düşündürmüştür. Ayrıca NGAL düzeylerinin artmaması da çok erken renal disfonksiyonun gelişmediğini gösteren önemli bir kanıt olarak bulundu.

Nefrojenik sistemik fibrozis patogeneğinde rol alan pek çok sitokin olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada bu güne kadar in vitro deneylerle ve hayvan çalışmalarıyla üzerinde en çok bilgi edinilmiş ve NSF'deki rolü en iyi anlaşılmış sitokinler olan IL-6, TGF- β 1, MCP-1 ve TIMP-1'i incelemek istedik. Akut renal disfonksiyonun erken tanısının önemli bir göstergesi olan NGAL'i de MR işlemi sonrası gelişebilecek böbrek fonksiyon kusurlarını saptamak için inceledik.

Bu çalışmada hasta grupları arasında i.v. kontrastlı MR görüntüleme işleminden sonra 24. ve 72. saatlerde bakılan serum ve idrar IL-6 düzeylerinde farklılık tespit edilmedi ve işlem öncesine göre değişim gözlenmedi. Wermuth ve ark.'nın (51) yaptıkları bir çalışmada in vitro ortamda normal insan periferik kan monositleri çeşitli konsantrasyonlardaki (5-50 mM) GdCl₃,

Magnevist® ve Omniscan® ile birlikte inkübe edildiklerinde 12 ve 24. saatlerde bakılan IL-6 ekspresyon düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır. Ölçülen IL-6 düzeyleri her üç gadolinyum ajanı ile de 24. saatte en yüksek ekspresyon düzeyinde saptanmıştır. Benzer şekilde Gou ve ark.'nın (64) yaptığı in vitro ve hayvan modeli çalışmada, değişik konsantrasyonlardaki gadolinyum klorür ile inkübe edilmiş fetal sığır serum hücreleri ile çalışılmış ve IL-6 düzeyinde %18 artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise hasta grupları arasında intravenöz kontrastlı MR görüntüleme işleminden sonra 24. ve 72. saatlerde bakılan serum ve idrar IL-6 düzeylerinde farklılık tespit edilmedi ve işlem öncesine göre değişim gözlenmedi. IL-6 düzeylerinde artış olmamasının birkaç sebebi olabilir. Öncelikle hücre kültürü ve hayvan modeli çalışmalarında insanlardaki MR görüntülemeleri sırasında kullanılan daha yüksek dozlarda GBKM'ler kullanılmaktadır ve bu durum NSF gelişimini daha kolay tetikleyip sitokinlerin salınımını arttırabilir. Bunun yanı sıra insan vücudundaki pek çok değişken, sitokinlerin salınımını ve düzeylerini etkileyerek in vitro ortamdakilerden farklı sonuçlar vermesine sebep olabilir. Bu çalışmadaki hastalar evre 1-2 ve 3 KBY hastaları olduğundan, kontrast madde uygulanması sonrası böbrek fonksiyonlarında ilave kötüleşme olmaması nedeni ile akut aşamada IL-6 düzeylerinin artmaması normal olarak karşılandı. Ancak yukarıda belirttiğimiz doz farklılıkları ve NSF'nin doğal ortaya çıkış sürecinin çok uzun sürebilmesi nedeni ile IL-6'nın NSF patogenezinin tamamen dışlanması söz konusu olamaz.

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada nefrojenik sistemik fibrozis'de TGF- β 1 mRNA doku düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Jimenez ve ark. (72) 2004 yılında NSF tanısı konmuş SDBY olan 9 hastadan alınan çeşitli doku biyopsilerini incelediklerinde etkilenen cilt dokusunda TGF- β 1 ekspresyonunda artış saptamışlardır. Wermuth ve ark.'nın (51) yaptığı bir çalışmada in vitro ortamda GBKM'ler ile uyarılan monosit/makrofajların ürettiği TGF- β 1 düzeylerine bakılmış ve Magnevist® ile uyarılma sonrası 12. saatte iki kat, Omniscan ile uyarılma sonrası 12. saatte üç kat yükseklik tespit edilmiştir. Ancak Fretellier ve ark.'nın (30) 2011 senesinde subtotal nefrektomize edilmiş farelerde yaptıkları çalışmada farelere farklı GBKM'ler uygulanmış ve sitokin düzeylerine bakılmıştır. Diğer sitokinlerde belirgin artış olurken TGF- β 1 düzeylerinde anlamlı değişim görülmemiştir. Yapılan çalışmalarda doku TGF- β 1 mRNA ekspresyon seviyelerinde artış gösterilmesine rağmen, bu çalışmada Fretellier ve ark.'ları ile uyumlu olarak GBKM uygulanan hastaların serum ve idrar TGF- β 1 düzeyinde gruplar arası bir değişiklik saptanmadı.

Yalnızca Grup III'teki hastalarda 72. saat TGF- β 1 düzeyi işlem öncesine ve 24. saate göre anlamlı olarak azalmıştır. Bu azalmanın sebebi kontrastlı MR görüntülemeleri sonrasında

yatan hastalara i.v. hidrasyon uygulanıyor olması nedeniyle böbrek fonksiyonlarındaki rölatif iyileşme olabilir. Bu durum çalışmamıza sitokinlerin serum ve idrar düzeylerinde düşüş olarak yansıyabilir.

MCP-1 profibrotik bir mediatördür ve pek çok çalışma ile NSF patogenezindeki rolü gösterilmiştir. Fretellier ve ark.'nın (30) yaptığı hayvan çalışmasında farelere 2.5 mmol/kg dozunda GBKM'ler uygulanmış ve formüle edilmemiş gadodiamide uygulanan grupta 3. ve 9. günlerde serum MCP-1 salınımının arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda hastalara 0,2 mmol/kg dozunda gadolinyum, gadoterate veya gadopentetate dimeglumine formunda uygulandı. Fretellier ve ark.'nın yaptığı hayvan modeli çalışmanın aksine hastalara gadolinyum verilmesinden 1 ve 3 gün sonra hastaların serum ve idrarında işlem öncesi düzeyine oranla MCP-1'de anlamlı bir farklılık görülmedi. Evre 1, 2 ve 3 KBY'li hasta gruplarında gadolinyum kullanımı sonrası MCP-1 düzeylerinde anlamlı artış olmaması, gadolinyumun $GFR > 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan hastalarda kullanılmasının sakıncalı olmayabileceğini düşündürse de hastaların uzun vadede takipleri yapılmadığından kesin sonuçlara varmak doğru olmayacaktır. Bu çalışmanın insanlarda gadolinyuma bağlı NSF gelişimini proinflatuar sitokinler düzeyinde inceleyen ilk çalışma olması ve hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı sonrası idrarda dramatik olarak yükseldiğinin keşfedilmesinden sonra böbrek hasarının belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (74). Nefrojenik sistemik fibrozis ile ilişkisi gösterilmemiştir. Bu çalışmada her üç hasta grubunda da gadolinyum uygulamasından önce bakılan serum ve idrar NGAL düzeyi ile işlem sonrası 24. ve 72. saatte bakılan NGAL düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hem grup I ve II'de, hem de grup III'te NGAL düzeylerinin artmaması MR kontrastı uygulamasının akut renal disfonksiyona neden olmadığını gösterdi. Bu özellikle grup I ve II'deki zaten önemli ölçüde böbrek fonksiyon bozukluğu olan bu hastalarda akut toksisite açısından MR kontrastlarının güvenilir olduğunu göstermektedir. Bunun yanında kreatinin artışının izlediğimiz kısa süre içinde olmaması beklenen ve çalışmamızda da ortaya konan bir sonuç olmuştur.

Doku matriks metalloproteinaz inhibitörünün (TIMP-1), ekstrasellüler matriksi ve degradasyonunu regüle ettiği bilinmektedir (76). Kelly ve ark. (79) TGF- β 'nin TIMP-1'i uyarak matriksmetalloproteazları (MMP) inhibe etmesi sonucu ekstrasellüler matriksin yıkılmasını önlediğini ve böylece fibroz geliştiğini öne sürmüşlerdir. NSF tanısı konmuş 10

hastadan alınan deri biyopsi örneklerini immünohistokimyasal olarak incelemiş ve ciltteki iğsi hücrelerin sitoplazmalarında yüksek düzeyde TIMP-1 ekspresyonu, yok denecek düzeyde MMP-1 ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir.

Varani ve ark. (78) yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerden alınan deri örneklerini ex vivo ortamda gadolinyum bazlı kontrast maddeler ile 3 gün boyunca inkübe etmişlerdir. Üçüncü günün sonunda dermal fibroblastların proliferasyonu ile birlikte hem MMP-1, hem de doku TIMP-1 düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır. Bu artış MMP-1 için 25-250 µM dozunda gadodiamide ile en belirgin iken, TIMP-1 için 25-500 µM dozunda daha belirgin saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda NSF tanısı almış hastaların cilt biyopsi örneklerinde TIMP-1 düzeylerinde artış gözlenmiş fakat bu artışın yüksek doz gadolinyum verilmesi ile daha belirginleştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların tamamına 0,2 mmol/kg standart doz gadolinyum verildi. Hastaların işlem öncesi serum ve idrar TIMP-1 düzeyleri ile işlem sonrası 24. ve 72. saat düzeyleri arasında bir farklılık görülmedi. Hastalara verilen standart gadolinyum dozunun TIMP-1 düzeyinde bir değişikliğe neden olmaması bu dozun GFR>30 ml/dk/1.73m² olan hastalarda güvenle kullanılabileceğini ve NSF gelişimi patogenezinde rol alabilecek TIMP-1'in bu dozlarla artmadığını göstermiştir.

Sonuç olarak;

Bu çalışmada, Evre 1-2-3 Kronik Böbrek Yetersizlikli hastalarda yapılan gadolinyumlu manyetik rezonans görüntülemeleri sonrası gelişebilecek Nefrojenik Sistemik Fibroz ile ilişkili proinflammatuar/profibrotik sitokinler olan IL-6, TGF-β1, MCP-1, TIMP-1 ve erken renal hasar belirteci olan NGAL düzeylerine serum ve idrarda bakıldı. Hasta gruplarında işlem öncesi ve 24. ve 72. saatteki NGAL ve kreatinin düzeyi karşılaştırıldığında, anlamlı bir artış saptanmaması böbrek fonksiyonlarının korunduğu gösterdi. GBKM'ye bağlı NSF gelişmesinden sorumlu olabilecek proinflammatuar/profibrotik sitokin düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmadı.

Bu çalışma, insanda GBKM'lere bağlı gelişebilecek NSF ile ilişkili proinflammatuar/profibrotik sitokinleri inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle anlamlıdır. Günümüze kadar yapılan hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar ile çalışmamız arasında kullanılan gadolinyum dozu ve teknikler açısından önemli farklılıklar olması bazı tezat olarak görülebilecek sonuçları ortaya çıkarmıştır. Ancak en azından bu grup hastalarda fibrogenezi

başlatacak sürecin MR kontrastı kullanımı sonrasında çok erken dönemde başlamadığı bu çalışmaya dayanarak söylenebilir. Yine de, uzun dönem hastaların klinik sonuçlarını izlemeden net bir yargıya varmak kolay görünmemektedir. Özellikle tekrarlanan MR incelemesi gerektiren fazla sayıda olgunun dikkatle ve uzun dönem izlenmesi ile daha berrak sonuçlara ulaşılabilecektir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Evre 1, 2 ve 3 KBY'li hastalarda MR kontrastı uygulaması sonrasında anlamlı bir kreatinin değişimi gözlenmemiştir.
2. Yine aynı grupta akut renal disfonksiyonu gösterebilecek NGAL düzeylerinde artış olmaması akut dönemde de MR kontrastlarının hasarlı böbreklerde dahi sorun yaratmadığını ortaya koymuştur.
3. Nefrojenik sistemik fibrozis için sorumlu tutulabilecek IL-6, TGF- β , MCP-1 ve TIMP-1 düzeylerinde MR kontrastı kullanımı sonrası anlamlı bir artış saptanmamıştır.
4. Bugüne dek yapılan hayvan ve in vitro çalışmalarda ki kontrast kullanım dozları ile bu çalışmada kullanılan dozlar arasındaki çarpıcı farklılık dikkat çekici bulunmuştur.
5. Literatürde belirtilen farklı kontrast maddelerin NSF gelişimi riski açısından karşılaştırılması, olgu sayısının azlığı nedeni ile bu çalışmada gerçekleştirilemedi.
6. NSF gelişimi için oldukça kısa bir süre izlenen bu hastaların uzun dönemde klinik izlemleri önemlidir.
7. Özellikle tekrarlanan MR uygulamaları yapılan renal disfonksiyonlu yeterli sayıda hastanın uzun süre klinik ve laboratuvar izlemlerinin yapılması ile daha net sonuçlara ulaşılabilecektir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000; 356: 1000-1.
- 2- Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 754-9.
- 3- Grobner T. Gadolinium: A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 1104-8.
- 4- Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG ve ark. Nephrogenic systemic fibrosis: Suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2359-2362.
- 5- Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, Kay J. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3433-41.
- 6- Leboit PE. What nephrogenic fibrosing dermopathy might be. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 928-930.
- 7- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fibrosing skin condition among patients with renal disease—United States and Europe, 1997-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51: 25-6.
- 8- Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol*. 2001; 23: 383-93.
- 9- Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 903-6.
- 10- Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic fibrosing dermopathy: suspect identified, motive unclear. *Am J Dermatopathol*. 2003; 25: 358.
- 11- Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G ve ark. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2013; 23: 307-18.

- 12- Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188: 586-92.
- 13- Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 264-7.
- 14- Othersen JB, Maize JC, Woolson RF, Budisavljevic MN. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 3179-85.
- 15- Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris ST ve ark. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology.* 2007; 245: 168-75.
- 16- Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a gadolinium-containing magnetic resonance contrast agent. *Invest Radiol.* 2008; 43: 141-4.
- 17- Abujudeh HH, Kaewlai R, Kagan A, Chibnik LB, Nazarian RM, High WA ve ark. Nephrogenic systemic fibrosis after gadopentetate dimeglumine exposure: case series of 36 patients. *Radiology.* 2009; 253: 81-9.
- 18- Jain SM, Wesson S, Hassanein A, Canova E, Hoy M, Fennell RS ve ark. Nephrogenic fibrosing dermopathy in pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 467-70.
- 19- Chrysochou C, Buckley DL, Dark P, Cowie A, Kalra PA. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for renovascular disease and nephrogenic systemic fibrosis: critical review of the literature and UK experience. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 29: 887-94.
- 20- Tsushima Y, Kanal E, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors suggested from Japanese published cases. *Br J Radiol.* 2010; 83: 590-5.
- 21- Kendrick-Jones JC, Voss DM, De Zoysa JR. Nephrogenic systemic fibrosis, in patients with end-stage kidney disease on dialysis, in the greater Auckland region, from 2000-2006. *Nephrology.* 2011; 16: 243-8.
- 22- Marckmann P. An epidemic outbreak of nephrogenic systemic fibrosis in a Danish hospital. *Eur J Radiol.* 2008; 66: 187-90.

- 23- Gadolinium-Based Contrast Agents & Nephrogenic Systemic Fibrosis FDA Briefing Document. Joint Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee [<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM190850.pdf>].
- 24- Evans CH. Biochemistry of the Lanthanides. Plenum Press. 1990. Pp.303-315.
- 25- Van Wagoner M, Worah D. Gadodiamide injection: First human experience with the nonionic magnetic resonance imaging enhancement agent. Invest Radiol. 1993; 28: 44-48.
- 26- Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. JMRI. 1996; 1: 162-166.
- 27- Johnson DB, Lerner CA, Prince MR, Kazanjian SN, Narasimham DL, Leichtman AB ve ark. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of renal transplants. Magn Reson Imaging. 1997; 15: 13-20.
- 28- Bellin MF, Van Der Molen AJ. Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview. Eur J Radiol. 2008; 66: 160-7.
- 29- Abraham JL, Thakral C. Tissue distribution and kinetics of gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. Eur J Radiol. 2008; 66: 200-7.
- 30- Fretellier N, Idée J-M, Guerret S, Hollenbeck C, Hartmann D, González W ve ark. Clinical, biological, and skin histopathologic effects of ionic macrocyclic and nonionic linear gadolinium chelates in a rat model of nephrogenic systemic fibrosis. Invest Radiol. 2011; 46: 85-93.
- 31- Cohan RH, Leder RA, Herzberg AJ, Hedlund LW, Wheeler CT, Beam CA ve ark. Extravascular toxicity of two magnetic resonance contrast agents. Preliminary experience in the rat. Invest Radiol. 1991; 26: 224-6.
- 32- Idée J-M, Port M, Medina C, Lancelot E, Fayoux E, Ballet S ve ark. Possible involvement of gadolinium chelates in the pathophysiology of nephrogenic systemic fibrosis: a critical review. Toxicology. 2008; 248: 77-88.
- 33- Morcos SK. Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability. Eur J Radiol. 2008; 66: 175-9.

- 34- Idée J-M, Port M, Raynal I, Schaefer M, Greneur SL, Corot C ve ark. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fund Clin Pharmacol*. 2006; 20: 563-76.
- 35- Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: A summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol*. 2008; 66: 230-4.
- 36- Thomsen HS, Marckmann P. Extracellular Gd-CA: differences in prevalence of NSF. *Eur J Radiol*. 2008; 66: 180-3.
- 37- U.S. Food and Drug Administration (2006) A Public Health Advisory. Gadolinium-containing contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053112.htm>.
- 38- ACR Manual on Contrast Media – Version 9 – 2013
- 39- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett WR ve ark. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007; 243: 148-57.
- 40- Morcos SK, Haylor J. Pathophysiology of nephrogenic systemic fibrosis: A review of experimental data. *World J Radiol*. 2010; 2: 427-33.
- 41- Korolenko TA, Dergunova MA, Alekseenko TV, Zhanaeva SY, Filyushina EE, Filatova TG. Intralysosomal accumulation of gadolinium and lysosomal damage during selective depression of liver macrophages in vivo. *Bull Exp Biol Med*. 2006; 142: 391-394.
- 42- Spencer AJ, Wilson SA, Batchelor J, Reid A, Rees J, Harpur E. Gadolinium chloride toxicity in the rat. *Toxicol Pathol*. 1997; 25: 245-255.
- 43- Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol*. 1998; 5: 491-502.
- 44- Laurent S, Elst LV, Copoix F, Muller RN. Stability of MRI paramagnetic contrast media, a proton relaxometric protocol for transmetallation assessment. *Invest Radiol*. 2001; 36: 115-22.

- 45- Gibby WA, Gibby KA. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd-Hp-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductive coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Invest Radiol.* 2004; 39: 138-42.
- 46- Kimura J, Ishguchi T, Matsuda J, Ohno R, Nakamura A, Kamei S ve ark. Human comparative study of zinc and copper excretion via urine after administration of magnetic resonance imaging contrast agents. *Radiat Med.* 2005; 23: 322-6.
- 47- Tweedle MF, Wedeking P, Kumar K. Biodistribution of radiolabeled, formulated gadopentetate, gadoteridol, gadoterate, and gadodiamide in mice and rats. *Invest Radiol.* 1995; 30: 372-380.
- 48- Chopra T, Kandukurti K, Shah S, Ahmed R, Panesar M. Understanding Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Int J Nephrol.* 2012; 2012: 912189.
- 49- High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 21-6.
- 50- Newton BB, Jimenez SA. Mechanism of NSF: New evidence challenging the prevailing theory. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 30: 1277-83.
- 51- Wermuth PJ, Galdo FD, Jimenez SA. Induction of the Expression of Profibrotic Cytokines and Growth Factors in Normal Human Peripheral Blood Monocytes by Gadolinium Contrast Agents. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1508-18.
- 52- Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol.* 2014; 69: 661-8.
- 53- National Kidney Foundation (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Retrieved 2008-06-29.
- 54- Perazella MA. Tissue deposition of gadolinium and development of NSF: a convergence of factors. *Semin Dial.* 2008; 21: 150-4.
- 55- National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. www.nice.org.uk/CG073.
- 56- Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2636-43.

- 57- Perazella MA. Advanced kidney disease, gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: the perfect storm. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009; 18: 519-25.
- 58- Grobner T, Prischl FC. Patient characteristics and risk factors for nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium exposure. *Semin Dial*. 2008; 21: 135-9.
- 59- Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, Pittelkow MR, Caplice NM ve ark. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 234-235.
- 60- Swaminathan S, Horn TD, Pellowski D, Abul-Ezz S, Bornhorst JA, Viswamitra S ve ark. Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization. *N Engl J Med*. 2007; 357: 720-2.
- 61- Hope TA, High WA, Leboit PE, Chaopathomkul B, Rogut VS, Herfkens RJ ve ark. Nephrogenic systemic fibrosis in rats treated with erythropoietin and intravenous iron. *Radiology*. 2009; 253: 390-8.
- 62- Fretellier N, Idée J-M, Bruneval P, Guerret S, Daubiné F, Jestin G ve ark. Hyperphosphataemia sensitizes renally impaired rats to the profibrotic effects of gadodiamide. *Br J Pharmacol*. 2012; 165: 1151-62.
- 63- Del Galdo F, Wermuth PJ, Addya S, Fortina P, Jimenez SA. NF κ B activation and stimulation of chemokine production in normal human macrophages by the gadolinium-based magnetic resonance contrast agent Omniscan: possible role in the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 2024-33.
- 64- Gou BD, Bian S, Zhang TL, Wang K. Gadolinium-promoted precipitation of calcium phosphate is associated with profibrotic activation of RAW 264.7 macrophages. *Toxicol in vitro*. 2010; 24: 1743-9.
- 65- Del Galdo F, Wermuth P, Jimenez SA. Activation of toll-like receptor pathways and induction of chemokine production in normal human macrophages by a gadolinium containing contrast agent: trigger event in the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis? *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58: 831-831.
- 66- Quan TE, Cowper S, Wu S, Bockenstedt LK, Bucala R. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36: 598-606.

- 67- Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leucocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med.* 1994; 1: 71-81.
- 68- Edward M, Quinn JA, Mukherjee S, Jensen MB, Jardine AG, Mark PB, Burden AD. Gadodiamide contrast agent 'activates' fibroblasts: a possible cause of nephrogenic systemic fibrosis. *J Pathol.* 2008; 214: 584-93.
- 69- Drouven BJ, Evans CH. Collagen fibrillogenesis in the presence of lanthanides. *J Biol Chem.* 1986; 261: 11792-11797.
- 70- Steger-Hartmann T, Raschke M, Riefke B, Pietsch H, Sieber MA, Walter J. The involvement of pro-inflammatory cytokines in nephrogenic systemic fibrosis – A mechanistic hypothesis based on preclinical results from a rat model treated with gadodiamide. *Exp Toxicol Pathol.* 2009; 61: 537-52.
- 71- Parsons AC, Yosipovitch G, Sheehan DJ, Sangüeza OP, Greenberg CS, Sane DC. Transglutaminases: the missing link in nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Dermatopathol.* 2007; 29: 433-6
- 72- Jimenez SA, Artlett CM, Sandorfi N, Derk C, Latinis K, Sawaya H ve ark. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2660-6.
- 73- Schieren G, Gambichler T, Skrygan M, Burkert B, Altmeyer P, Rump LC ve ark. Balance of profibrotic and antifibrotic signaling in nephrogenic systemic fibrosis skin lesions. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 1040-9.
- 74- Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P ve ark. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42: 141-50.
- 75- Malyszko J. Biomarkers of Acute Kidney Injury in Different Clinical Settings: A Time to Change the Paradigm. *Kidney Blood Press Res.* 2010; 33: 368-82.
- 76- Gomez DE, Alonso DF, Thorgeirsson UP, Yoshij H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol.* 1997; 74: 111-122.

- 77- Bloomston M, Shafii A, Zervos EE, Rosemurgy AS. TIMP-1 overexpression in pancreatic cancer attenuates tumor growth, decreases implantation and metastases and inhibits angiogenesis. *J Surg Res.* 2002; 102: 39-44.
- 78- Varani J, DaSilva M, Warner RL, Deming MO, Barron AG, Johnson KJ ve ark. Effects of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents on human skin in organ culture and human skin fibroblasts. *Invest Radiol.* 2009; 44: 74-81.
- 79- Kelly BC, Markle LS, Vickers JL, Petitt MS, Raimer SS, McNeese C. The imbalanced expression of matrix metalloproteinases in nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 483-9.
- 80- Nazarian RM, Mandal RV, Kagan A, Kay J, Duncan LM. Quantitative assessment of dermal cellularity in nephrogenic systemic fibrosis: a diagnostic aid. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 741-7.
- 81- Girardi M, Kay J, Elston DM, LeBoit PE, Abu-Alfa A, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: Clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 1095-1106.
- 82- Swartz RD, Crofford LJ, Phan SH, Ike RW, Su LD. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am J Med.* 2003; 114: 563-72.
- 83- Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 27-30.
- 84- Do JG, Kim YB, Lee DG, Hwang JH. A case of delayed onset nephrogenic systemic fibrosis after gadolinium based contrast injection. *Ann Rehabil Med.* 2012; 36: 880-6.
- 85- Marckmann P, Skov L. Nephrogenic systemic fibrosis: clinical picture and treatment. *Radiol Clin North Am.* 2009; 47: 833-40.
- 86- Cowper SE, Rabach M, Girardi M. Clinical and histological findings in nephrogenic systemic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2008; 66: 191-9.
- 87- Bangsgaard N, Marckmann P, Rossen K, Skov L. Nephrogenic systemic fibrosis: late skin manifestations. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 183-7.

- 88- Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermatopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 209-12.
- 89- Sanyal S, Marckmann P, Scherer S, Abraham JL. Multiorgan gadolinium (Gd) deposition and fibrosis in a patient with nephrogenic systemic fibrosis--an autopsy-based review. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 3616-26.
- 90- Swaminathan S, High WA, Ranville J, Horn TD, Hiatt K, Thomas M ve ark. Cardiac and vascular metal deposition with high mortality in nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int.* 2008; 73: 1413-8.
- 91- Linfert DR, Schell JO, Fine DM. Treatment of nephrogenic systemic fibrosis: limited options but hope for the future. *Semin Dial.* 2008; 21: 155-9.
- 92- Perazella MA, Ishibe S, Reilly RF. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: an unusual skin condition associated with kidney disease. *Semin Dial.* 2003; 16: 276-80.
- 93- Chung HJ, Chung KY. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: response to high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 596-7.
- 94- Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KQ, Ojogho ON, Nehlsen-Cannarella S ve ark. Nephrogenic fibrosing dermatopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol.* 2003; 25: 204-9.
- 95- Tran KT, Prather HB, Cockerell CJ, Jacobe H. UV-A1 therapy for nephrogenic systemic fibrosis. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 1170-4.
- 96- Kay J, High WA. Imatinib mesylate treatment of nephrogenic systemic fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2543-8.
- 97- Hope TA, Leboit PE, High WA, Fu Y, Brasch RC. Evaluation of imatinib mesylate as a possible treatment for nephrogenic systemic fibrosis in a rat model. *Magn Reson Imaging.* 2013; 31: 139-44.
- 98- Elmholdt TR, Buus NH, Ramsing M, Olesen AB. Antifibrotic effect after low-dose imatinib mesylate treatment in patients with nephrogenic systemic fibrosis: an open-label non-randomized, uncontrolled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 779-84.

- 99- Gilliet M, Cozzio A, Burg G, Nestle FO. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 531-6.
- 100- Knopp EA, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: early recognition and treatment. *Semin Dial*. 2008; 21: 123-8.
- 101- Panesar M, Banerjee S, Barone GW. Clinical improvement of nephrogenic systemic fibrosis after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2008; 22: 803-8.
- 102- Panesar M, Yacoub R. What is the role of renal transplantation in a patient with nephrogenic systemic fibrosis? *Semin Dial*. 2011; 24: 373-4.
- 103- Cuffy MC, Singh M, Formica R, Simmons E, Abu Alfa AK, Carlson K ve ark. Renal transplantation for nephrogenic systemic fibrosis: a case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1099-101.
- 104- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI ve ark.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604-12.
- 105- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T ve ark.; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012; 367: 20-9.
- 106- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.

8. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Sayın hastamız;

Nefrojenik Sistemik Fibroz (NSF), kol, bacaklar ve gövdede ciltte kalınlaşma ve sertleşme ile başlayan, eklem kısıtlılıklarına ve kas güçsüzlüğüne yol açan, hızlı ilerleyebilen ve iç organların da tutulmasına ve organların normal fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilen bir hastalıktır.

Bugüne kadar NSF'nin akut ya da kronik ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda tetikleyici bir ajan olan gadolinyum maddesinin MR görüntülemeleri sırasında kullanılmasını takip eden süreçte gelişebildiği gösterilmiştir. İleri böbrek yetersizliği olmayan kişilerde bu tablonun ortaya çıktığına dair bir kanıt yoktur.

Çalışmadaki amacımız bu yıkıcı hastalığı erken dönemde öngörebilmek ve bu sayede henüz tedavisi olmayan bu hastalıkta yeni ufuklar açabilmektir.

Bu amaçla sizden Kontrastlı MR çekilmeden hemen önce ve MR çekimini takiben 6-24. ve 72. saatlerde idrar örneği ve ön koldan venöz kan örneği alacağız. Bu örneklerde hastalığa sebep olabilecek bazı göstergeleri tarayacağız.

Sayın **Dr. Aydın Türkmen/Dr. Duygu Batu Demir/Dr. Serra Sencer** tarafından **İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları/ Nefroloji Bilim Dalı'nda** tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum.

Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde Kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

İsim, Soyadı:

İmza:

Açıklamaları yapan
araştırmacının Adı-
soyadı, İmzası:

Rıza alma işlemine başından
sonuna kadar tanıklık eden
kuruluş görevlisinin Adı-
soyadı, İmzası, Görevi

9. ÖZGEÇMİŞ

DUYGU BATU DEMİR

1. Genel

Doğum Yeri ve Tarihi: Adapazarı / Sakarya, 14 Temmuz 1985

Adres: İş: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı,
34390, Çapa / İstanbul

Telefon: 0212 4142000

Ev: Şehremini mah. Ahmet Vefik Paşa Cad. No:66/10, Detay apt. B Blok,
Fatih / İstanbul

Telefon: 05339674597

e-mail: duyugubatu@gmail.com

Medeni durumu: Evli

Yabancı Dil: İngilizce (ileri seviye)

İtalyanca (başlangıç seviyesi)

2. Eğitim

2003-2009 Marmara Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi

2007 Roma La Sapienza Üniversitesi Erasmus Öğrencisi

Mart-Haziran 2007

1996-2003 VKV Koç Özel Lisesi

1991-1996 Atatürk İlkokulu

3. Akademik Deneyim

2010-2014 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

15 Temmuz 2010 – Halen