

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Can Zafer KARAMAN

DAMAR İÇİ KONTRAST MADDE KULLANIMIYLA
TETİKLENEN NEFROPATİNİN RENKLİ DOPPLER US İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE LABORATUVAR VERİLERİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ediz ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU

AYDIN-2007

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Can Zafer KARAMAN

DAMAR İÇİ KONTRAST MADDE KULLANIMIYLA
TETİKLENEN NEFROPATİNİN RENKLİ DOPPLER US İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE LABORATUVAR VERİLERİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ediz ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU

AYDIN-2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emek ve katkılarından dolayı başta Radyoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof.Dr. Can Zafer KARAMAN'a, tez danışmanım Doç.Dr. Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU ve Yrd.Doç.Dr. Alev AKDİLLİ'ye, diğer öğretim üyeleri Doç.Dr. Yelda ÖZSUNAR DAYANIR ve Yrd.Doç.Dr. Alparslan ÜNSAL'a; tezime katkıları ve yardımları için Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Aslıhan KARUL, Araş.Gör.Dr. Nilüfer GENÇŞİMŞEK ve diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ADÜ Tıp Fakültesi Dekanı Prof.Dr. Öner ŞAVK'a, Nefroloji BD'nden Doç.Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU'na, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Engin GÜNEY, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Yakup YÜREKLİ, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayça ALTUĞ'a, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Civan IŞLAK, Prof.Dr. Naci KOÇER, Doç.Dr. Sait ALBAYRAM ve bu bölümdeki tüm asistan arkadaşlarım ve diğer yardımcı personele, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr. Şeniz AKGÖR'e, Psikiyatri Anabilim Dalı'ndan Dr. Bülent Kadri GÜLTEKİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bölümümüzdeki hepsi birbirinden değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve diğer yardımcı personele, tıp eğitimimdeki zorlu maratonda bana desteklerinden dolayı teyzem, eniştem ve kuzenlerime, bana tüm yaşamım boyunca sonsuz sevgi ve destekleri için sevgili aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Ediz ÇAKIR

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve amaç.....	1
2. Genel bilgiler	
i. Kontrast madde nefropatisinin tanımı.....	3
ii. Böbrek embriyolojisi.....	3
iii. Böbrek anatomisi.....	4
iv. Doppler ultrasonografi.....	10
v. Böbrek vasküler yapılarının değerlendirilmesinde renkli doppler ultrasonografinin yeri.....	14
vi. Epidemiyoloji, morbidite ve mortalite.....	17
vii. İnsidans.....	17
viii. Patogenez.....	19
ix. Kontrast maddelerin fizyokimyasal özellikleri ve fizyolojik etkileri.....	25
x. Kontrast madde nefropatisi gelişiminde risk faktörleri.....	32
xi. Kontrast madde nefropatisinde klinik yaklaşım.....	37
xii. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde biyokimyasal parametrelerin yeri.....	40
3. Gereç ve yöntem.....	42
4. Bulgular.....	45
5. Tartışma.....	53
6. Özet.....	61
7. Summary.....	63
8. Kaynaklar.....	65

KISALTMALAR

a: Arteria
ACE: Angiotensin converting enzyme
ATP: Adenosine triphosphate
BT: Bilgisayarlı tomografi
cc: Santimatreküp
cm: Santimetre
cos: Cosinus
dak: Dakika
dl: Desilitre
for: Foramen
g: Gram
I: İyot
İV: İntravenöz
kg: Kilogram
kHz: Kilohertz
KM: Kontrast maddeler
L: Litre
m: Metre
m²: Metrekare
mg: Miligram
MHz: Megahertz
ml: Mililitre
μmol: Mikromol
mmHg: Milimetre civa
mOsm: Miliozmol
n: Nervus
NO: Nitrik Oksit
PI: Pulsatility Index
PO₂: Parsiyel oksijen basıncı
RAS: Renal arter stenozu

RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi

RI: Resistive Index

rr: Rami

sn: Saniye

US: Ultrasonografi

V: Vena

GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde intraarteriyal opak madde kullanılan anjiyografi tetkiklerinden, intravenöz kontrast madde kullanılarak yapılan toraks, beyin, batin tomografisi ve intravenöz pyelografi gibi birçok radyolojik tetkike kadar, bazen yüksek miktarlara ulaşan dozlarda iyotlu kontrast maddeler kullanılmaktadır.

Kontrast madde nefropatisi (KMN), iyotlu kontrast madde kullanımı sonrası görülen klinik olarak önemli bir komplikasyondur (1). KMN insidansı sağlıklı bireylerde %2 iken, böbrek patolojisi ve/veya hastalığı olan, diabet, konjestif kalp yetmezliği gibi risk faktörü hastalıklardan biri veya birkaçı bulunan bireylerde %3-16 kadardır (2).

Kontrast madde nefropatisi hastanede yatış süresini uzatır ve uzun dönemde mortalite oranlarında artışa yol açar (3,4,5). KMN'nin en yüksek değerine ulaştığı sürede hastalar çok belirgin olmayan semptomlar (halsizlik, yorgunluk hissi gibi) nedeni ile hastaneye başvurmamaktadır. Ancak kardiyoji ve yoğun bakım gibi servislerde yatmakta olan hastalarda KMN'nin önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Klinik olarak KMN, kontrast madde kullanımı sonrasında 3 gün içerisinde herhangi bir başka etyolojik sebep olmaksızın renal fonksiyonlarda beklenmedik azalma olarak tarif edilebilir (6). Kontrast madde nefropatisi teşhisinde en çok kullanılan tanımlama, bazal serum kreatinin düzeyinde $\geq$ %25 veya $44 \mu\text{mol/L}^{-1}$ (0.5 mg/dl) artış olmasıdır (6,7,8). Sıklıkla kontrast uygulanımından sonraki 48-72 saat içerisinde serum kreatinin değerinde yukarıda tanımlanan artış görülür. Üç-beş gün içerisinde kreatinin değeri pik yapar ve yaklaşık 10 gün içerisinde normale döner (9). Kontrast madde nefropatisinin erken dönemde teşhis edilebilmesi ile gelişiminin önlenmesi için uygulanan tedavilerin etkinliğinin artırılması mümkün kılınabilir.

Literatürde daha önce yapılmış olan birçok çalışmada; opak madde uygulanmasından sonraki dakikalarda renal vasküler yatakta vazodilatasyon olduğu, ilk yarım saatten sonra bu fazı vazokonstriktör fazın izlediği ve uzamış vazokonstriksiyon nedeniyle renal vasküler yataktaki direncin arttığı, sonuçta renal vasküler yataktaki kan akımının azaldığı ve renal iskemi geliştiği ileri sürülmüştür. Ayrıca bu temel vazokonstriktör etkinin yanında, kontrast maddelerin böbrek ve kanlanmasına olan etkileri tam olarak açıklanamamakla birlikte patofizyolojik süreçte üç temel mekanizmanın varlığından bahsedilmektedir: Bunlar ozmotik

etkiler, hemodinamik etkiler ve tübüler etkilerdir. Kontrast maddeler ozmotik yükleri dolayısıyla tübüller içerisinde ozmotik basınç gradiyentlerini değiştirerek böbrekte vasküler yataktaki kan akımını azaltarak iskemiye yol açarlar. Bunun yanında tübüllerdeki ozmotik yük tübüler hücrelerde hasara yolaçarak ortaya çıkan mediyatörlerin etkisiyle vazokonstriktör etki oluşmasına ve medullada iskemiye neden olur (2,3,6). Ayrıca vasküler yataktaki epitel hasarına bağlı olarak endotelin gibi vazokonstriktör ajanların salınımı sonucu da böbreklerde iskemi oluşmaktadır (6,7).

Bu çalışmada; iyotlu kontrast madde verilmesi sonucunda intrarenal vasküler yapılarda olası vazokonstriksiyon sonucu oluşan değişikliklerin renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) ile değerlendirilmesi planlandı. Ayrıca KMN gelişiminde temel mekanizma olan vazokonstriksiyona bağlı böbrek kan akımındaki değişikliklerin gösterilmesinde ve buna bağlı olarak KMN'nin önceden öngörülebilmesinde RDUS'nin yerinin belirlenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN TANIMI

Kontrast madde nefropatisi (KMN); sıklıkla intravasküler radyografik kontrast madde kullanılan olgularda işlem sonrası 48 saat içerisinde akut böbrek yetmezliği gelişmesi olarak tanımlanır (10).

İdeal olarak böbrek fonksiyon yetersizliğinin belirlenmesi için seri halde kreatinin klirensinin ölçülmesi gereklidir. Ancak bu birçok merkez tarafından hem uygulanması zor hem de pahalı bulunmaktadır. Bu nedenle literatürde böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesinde izole serum kreatinin seviyelerinin ölçümü kullanılmaktadır.

Kontrast madde nefropatisi; radyografik kontrast madde kullanımından sonraki ilk 48 saat içerisinde bazal serum kreatinin değerinde %25 oranında veya absolute serum kreatinin değerinde en az 0.5 mg/dl oranında artış olmasıdır (11). Serum kreatinin konsantrasyonu tipik olarak kontrast madde uygulandıktan sonraki iki veya üç gün içerisinde pik yapar ve tekrar normal değerlere dönmesi yaklaşık iki haftalık bir süreç gerektirir.

BÖBREK EMBRİYOLOJİSİ

İnsanlarda intra uterin yaşam boyunca birbirinden farklı üç böbrek sistemi peşpeşe ve üst üste binecek şekilde oluşur: Pronefroz, Mezonefroz ve Metanefroz (kalıcı böbrek). Bunlardan pronefroz; embriyonda servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre tarafından temsil edilen rudimenter, işlevsiz bir sistemdir. Mezonefroz 5. haftanın sonunda ilk boşaltım tübüllerinin oluşması ile belirmeye başlar. İkinci ayın sonunda tümüyle yok olur. Metanefroz veya kalıcı böbrek, 5. haftada belirmeye başlar. Bu sistemin de boşaltım birimi metanefrik mezodermden gelişir. Toplayıcı sistemi, mezonefrik kanalın kloakaya giriş yerinde bir çıkıntı halinde bulunan üreter tomurcuğundan gelişir.

Başlangıçta pelviste yer alan metanefroz, ileriki dönemlerde doğumdaki lokalizyonuna çıkar. Bu sırada metanefroz arteriyal kan dolaşımını aortanın pelvik

bir dalından alır. Böbreğin arteriyal dolaşımı, karın boşluğundaki yükseliş sırasında da aortanın daha yukarı kesimlerinden ayrılan arterler yoluyla sağlanmaya devam eder. Altta kalan önceki arterler genellikle dejenere olarak kaybolsalar da, bu embriyonik arterlerin dejenere olmamaları sonucunda çok sayıda aksesuar renal arter görülebilir (12).

BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler, karın arka duvarının en üst kısmında ve columna vertebralis'in her iki yanında bulunurlar. Böbreklerin her tarafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar, ön yüzünü de peritoneum örter. Üst uçları 11. göğüs omurunun üst kenarı, alt uçları ise 3. bel omuru seviyesinde bulunur. Karın boşluğunun sağ üst kısmında karaciğerin bulunması nedeni ile sağ böbrek soldakine oranla biraz daha aşağıda bulunur. Böbreklerin uzun eksenini omurgaya hemen hemen paraleldir. Fakat üst uçları birbirine daha yakındır. Her iki böbrek yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Sol böbrek sağ böbreğe oranla biraz daha uzun ve dardır. Ağırlığı erişkin erkeklerde 125-175 gr, kadınlarda ise 115 ila 155 gr kadardır. İki böbreğin toplam ağırlığı vücut ağırlığının, yaklaşık 1/240'ı kadardır. Yeni doğan bebeklerde bu oran, üç kat daha büyüktür (13,14,15).

Böbrekler, metabolizma sonucu oluşan ürünlerin ve fazla suyun dışarıya atılmasında önemli rol oynarlar. Bu nedenle vücudun su ve elektrolit dengesini ayarlarlar. Dolaylı olarak da kan basıncı üzerinde de etkili olurlar.

Böbrekler bir fasulye şeklinde olup, facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüz, margo medialis ve margo lateralis olmak üzere iki kenar, extremitas superior ve extremitas inferior olmak üzere iki de uca sahiptir (13,14).

Böbreklerin Yapısı: Dış kısmına cortex renalis, iç kısmına ise medulla renalis adı verilir. Cortex renalis, menşeyini nefrojen dokudan alır ve idrar süzen yapılar içerir. Medulla renalis ise menşeyini üreter tomurcuğundan alır ve toplayıcı kanallardan oluşur.

Medulla Renalis: Medulla renalis'i pyramis renalis (Malpighi piramitleri) denilen 8-10 adet koni şeklindeki yapılar oluşturur. Bu piramitlerin basis pyramidis denilen taban kısımları böbreğin dış yüzüne, papilla renalis denilen tepe kısımları ise

sinus renalis'e yönelmiştir. Pyramis renalis'ler birbirlerine değmeyecek şekilde sinus renalis etrafında dizilmişlerdir. Bunların aralarında columna renalis (Bertin sütunları) denilen kortikal cevher uzantıları bulunur. Üç boyutlu düşünüldüğünde; bir pyramis renalis'in sadece papilla renalis kısmı hariç olmak üzere, diğer yüzleri tamamen kortikal cevherle sarılıdır. İşte bir pyramis renalis ve etrafını saran kortikal cevher bölümüne, bir böbrek lobu (lobus renalis) denilir. Buna göre bir böbrekte piramid sayısı kadar lob bulunur. Pyramis renalis'lerin taban kısımlarından, kortikal cevhere parmak gibi uzantılar girer. Medullar cevhere ait olan bu uzantılara pars radiata (Stria medullaris= Ferrein uzantıları) denilir (13,14).

Cortex Renalis: Papillaları hariç olmak üzere, pyramis renalis'lerin her tarafını saran böbrek dokusudur. Kortikal cevherin iki bölümü vardır. Birinci bölümü 6 mm kalınlığında olup, böbreği bir kabuk gibi sarar. Bu bölüm, capsula fibrosa ile pyramis renalis'lerin taban kısımları arasında bulunur. İkinci bölüm ise böbrek piramitleri arasında bulunan columna renalis'tir. Birinci bölüm incelendiğinde, medüller cevhere ait olan pars radiata ve kortikal cevhere ait olan pars convoluta olmak üzere iki bölümden oluştuğu görülür. Pars convoluta'da kandan idrarı süzen corpusculum renale'ler (Malpighi cisimcikleri) ve idrar kanalcıklarının bir kısmı bulunur. Pars radiata ile pars convoluta birlikte, bir böbrek lobcuğunu (lobuli kortikalis) oluştururlar.

Birbiri içerisine girmiş ayrı iki cevherden oluşan böbrek parankimini, dıştan capsula fibrosa sarar. Capsula fibrosa, papillalar hariç olmak üzere, sinus renalis'in iç yüzünü de kaplar (13,14).

Sinus Renalis: Böbrek, her iki kenarından geçecek şekilde ön-arka yarılarına ayrıldığında, hilum renale'nin böbrek içinde bir boşlukla devam ettiği görülür. Böbrek şeklinde olan bu boşluğa, sinus renalis denilir. Sinus renalis'de pelvis renalis'in üst bölümü, calix renalis'ler, böbrek damarları (a. segmentalis'ler) ve bunlar arasındaki boşlukta da yağ dokusu bulunur. Böbreğin dış yüzünü saran capsula fibrosa, hilum renale'den girerek sinus renalis'in iç yüzünü döşer ve pelvis renalis'in dış yüzünde de devam eder. Sayıları 4 ila 14 adet olan calix renalis minor'un her biri, 1-3 papilla renalis'i içine alır (13,14,15). Papilla renalislerin her birinde pori uriniferi ve foramina papillare adı verilen delikler bulunur. Toplayıcı kanallar bu deliklerle calix minorlara açılırlar (14,15). Calix renalis minor'ların 2-3 tanesi birleşerek calix

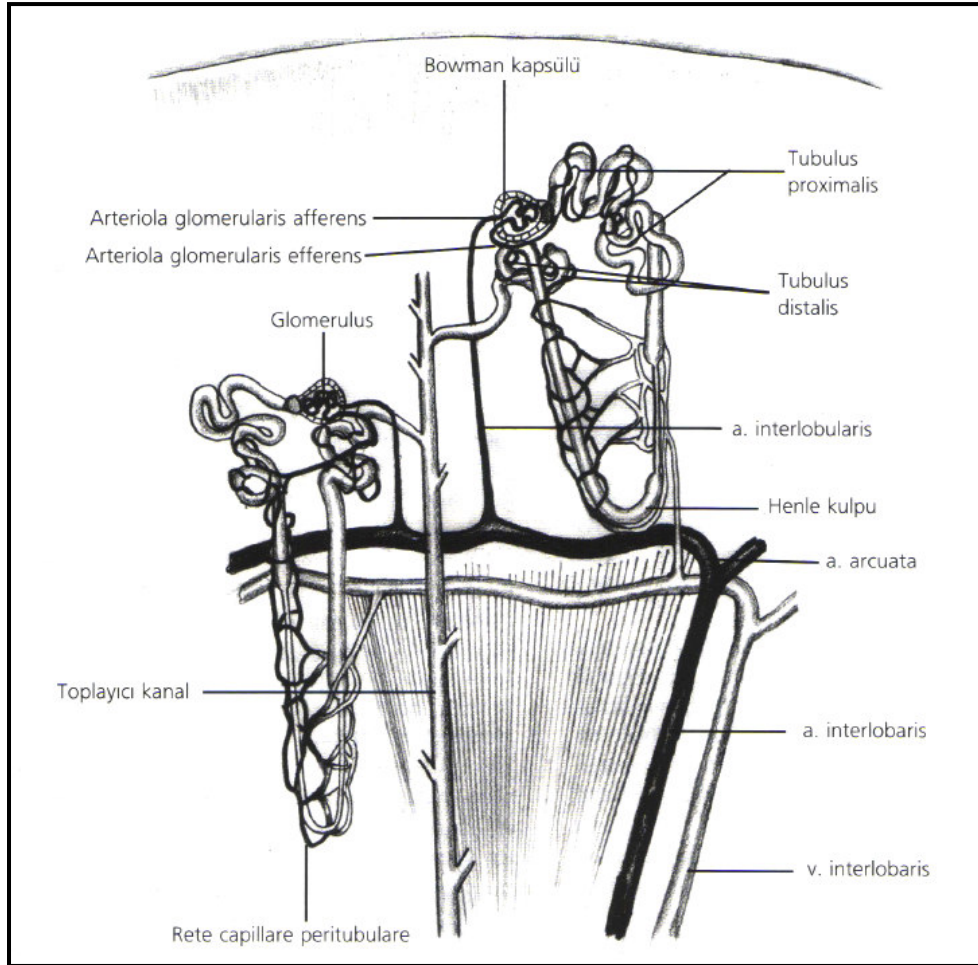
renalis major'u, bunlar da kendi aralarında birleşerek pelvis renalis'i oluştururlar. Kalikslerin duvarında bulunan spiral şekilli kas liflerinin kontraksiyonu sonucunda idrar aşağı doğru iletilir. Pelvis renalis, böbrekten çıkarken birden daralarak üreter'i oluşturur.

Varyasyonları: Böbrek taslakları pelviste oluşur ve intrauterin dönemin 9. ayında normal yerine çıkar. Bu yükseliş sırasında aşağıdaki arterleri rudimente olur ve yukarıda yeni arterler oluşur. Bazen aşağıdaki arterler de kalabilir ve birden fazla arterli böbrekler oluşur. Böbrekler pelviste iken alt uçları birbirine yakın olup kaynaşabilir. Böylece at nalı böbrek oluşur. Yukarı çıkarken de a. mesenterica inferior'a takılır. Bazen böbrek ilk oluştuğu yerde kalır ve ektopik pelvik böbrekler oluşur. Bu gibi durumlarda doğum esnasında zedelenebilir. Bazen iki böbrek de aynı tarafta bulunabilir. Birden fazla veni olan böbrek de vardır (13).

Böbreğin Kanal Sistemi (Tubulus Renalis): Glomerulus'da süzülen idrar, bir takım kanal sisteminden geçerek, sonunda papilla renalis'deki for. papillare denilen deliklerden kalikslere dökülür. İşte süzülmenin başladığı yerden sonlanma yerine kadar olan kanal sistemine tubulus renalis denilir. Tubulus renalis hem menşei, hem de fonksiyon bakımından farklı iki bölümden oluşur.

Birinci bölüm (idrar kanalcıkları), idrarın kandan süzülerek hazırlanması ile ilgili olup, menşei nefrojen dokudan alır. Bu kanal sistemi capsula glomerularis (Bowman kapsülü) ile başlar. Bowman kapsülünün içinde glomerulus denilen damar yumağı bulunur. Glomerulus ve bunu saran Bowman kapsülüne birlikte corpusculum renale denilir. Her bir böbreğin kortikal cevherinin pars convoluta denilen bölümünde yaklaşık 1.250.000 adet corpusculum renale bulunur. Corpusculum renale'nin damarların girip çıktığı kutbuna polus vascularis, süzülen idrarın çıktığı kutbuna ise polus tubularis denilir. Her bir Bowman kapsülünden bir adet idrar kanalcığı başlar. Bu kanallar böbrek dokusunun muhtelif kısımlarından birçok kıvrımlar yaparak uzanır ve sonunda toplayıcı kanallara açılırlar. Seyri esnasında bir takım genişleme ve daralmalar gösteren idrar kanalcıkları, birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Bu bölüme ait kanalcıklarda glomerulusta kandan süzülen idrarın suyu tekrar emilerek kan dolaşımına geçer. Her bir corpusculum renale ve buna ait idrar kanal ağı, kandan idrarı süzen bir birim oluşturur. Nephron denilen bu birimler, her bir böbrekte yaklaşık 1.250.000 adet bulunur (13,14,15).

İkinci Bölüm (Toplayıcı Kanallar): Menşeyini üreter tomurcuğundan alır. Bu kanallar sadece idrarın nakli ile ilgilidirler ve idrar burada herhangi bir değişikliğe uğramaz. İdrar kanalcıkları toplayıcı kanallara açılırlar. Toplayıcı kanallar da birleşerek daha kalın toplayıcı kanalları oluşturur. Sonunda her bir papilla renalis'te bulunan ve sayıları 10 ila 25 arasında değişen (her böbrekte toplam 116 ila 776) deliklerle (for. papillare) calix renalis minor'a açılırlar. Toplayıcı kanallar, böbreğin medullar cevherinde (pyramis renalis ve pars radiata) bulunur (Şekil 1)(14).



Şekil 1: Böbrek kan damarlarının düzeni ve nefronların pozisyonları (14).

Böbreğin Segmentleri: Böbrek, kan damarlarının dağılım sahasına göre 5 segmente ayrılır. Bunlardan birisi üst kutupta (segmentum superius), birisi alt kutupta (segmentum inferius), ikisi ön yüzün orta kısmında (segmentum anterius superius, segmentum anterius inferius), birisi de arka yüzün orta kısmında (segmentum posterius) bulunur (13,14).

Damarları: A. renalis'ler her iki tarafta 1. ve 2. lumbal omurlar arasındaki discus intervertebralis hizasında dik açı ile aorta'dan ayrılır (13,14). Ancak böbreklerin pozisyonundan dolayı, sol arter sağ arterden biraz daha yukarıda bulunur (13). A. renalis'ler hacmine göre kalın damarlardır. Bu da, kısa zamanda böbrekten fazla miktarda kanın geçmesini sağlar. Bu damarlar böbreğin hem fonksiyonel damarları, hem de besleyici damarlarıdır. Böbrekler aşağı sarktıkları zaman a. renalis'ler de aşağı çekilerek uzar ve daralırlar. Bu nedenle böbreklerden kanın geçişi zorlaşabilir. A. renalis'ler hilum renalis'e gelince böbrek segmenti sayısınca (genellikle 5) dala ayrılırlar. A. segmentalis denilen bu dalların çoğu, pelvis renalis'in ön tarafından geçer. Fakat bazen 1 veya 2 tanesi en arkadan geçebilir. A. segmentalis'ler sinus renalis'de tekrar dallarına ayrılarak calix renalis minor'ların çevresinde columna renalis'lere girerler. Böbrek lobları arasında uzanan bu dallara a. interlobaris denilir. A. interlobaris'ler kortikal ve medullar cevher hizasında yan tarafa kıvrılarak iki cevher arasında bir kavis şeklinde uzanırlar. A. arcuata denilen bu arterler, birbirleriyle anastomoz yapmazlar. A. arcuata'lardan dik olarak çıkan ince dallara, böbrek lobcukları arasında uzanmaları nedeniyle, a. interlobularis adı verilir. A. interlobularis'lerden yan taraflara uzanan ince dallara arteriola glomerularis afferens denilir. Bunlar capsula glomerularis'in (Bowman kapsülü) damar kutbundan girerek içeride rete capillare glomerulare denilen kılcal damar yumağını oluştururlar. Bu kılcal damar yumağı, tekrar birleşerek arteriola glomerularis efferens'i oluşturur. Bu da, arterin girdiği kutuptan çıkarak v. interlobularis'e açılır. V. interlobularis de arterleri takip ederek sırasıyla v. arcuata, v. interlobularis, v. segmentalis ve sonuçta v. renalis olarak v. cava inferior'a açılır (13,14).

Arteriola glomerularis efferens, kortikal cevhere gelince tekrar kılcal dallara ayrılır. Bu kılcal damarlar menşeyini nefrojen dokudan alan idrar kanalcıklarının etrafında rete capillare peritubulare corticale denilen bir ağ oluştururlar. Bu ağdaki kan, konsantre olup yavaş seyreder. İdrar kanalcığındaki idrar ise fazla dilüedir. Bu nedenle kan, idrar kanalındaki suyu tekrar emer. Bu şekilde glomerulustan süzülerek Bowman kapsülüne gelen suyun büyük bir kısmı, bu ağ vasıtasıyla tekrar emilmiş olur. Bu emilme esnasında bir takım maddeler de kan dolaşımına geri döner (13,14).

Böbreğin medullar cevherini besleyen damarlar [fasciculus vascularis (vasa recta)], kısmen arteriola glomerularis efferens'ten, kısmen de a. arcuata'dan çıkar. Bunlar pyramis renalis'in tepesine doğru uzanırlar. Medullar cevheri besleyen bu damarlar venula recta denilen venler aracılığı ile tekrar dönerek v. arcuata'ya açılırlar. A. interlobularis'lerin uç kısmından ayrılan ince dallar böbreğin dış yüzüne doğru uzanırlar. Rami capsulares denilen bu dalcıklar, böbrek dokusundan çıkarak capsula fibrosa içinde bir ağ oluştururlar. Capsula fibrosa, böbrekten sıyrıldığı zaman bu damarlar kopar. Capsula fibrosa ve capsula adiposa'yı besleyen bu dalcıklar, a. suprarenalis, a. lumbalis ve a. testicularis'ten gelen dalcıklarla anastomoz yaparlar. Bu dalcıkların getirdiği kanı drene eden venlere, v. capsularis denilir. Bu venler venula stellata'lara, bunlar da v. interlobularis'e açılırlar.

Böbrek hilusunda a.renalis'den ayrılan bir kısım dallar pelvis renalis, calix renalis ve capsula adiposa'yı besler. Bu dallar yukarıda da belirtildiği gibi a.suprarenalis, a. lumbalis ve a. testiküleri's'in capsula adiposa'ya gelen dalları ile anastomoz yapar.

Böbrekte arteriovenöz anastomozlar vardır. Bu tür anastomozlar calix renalis'ler civarında, a. ve v. interlobularis'ler arasında, kortikal cevherin ince damarları arasında tespit edilmiştir. Bu anastomozlar sayesinde, herhangi bir nedenle glomerulustan geçemeyen kanın bir kısmı veya tamamı, süzülme-sizin doğrudan venöz sisteme geçebilir (13).

Kalbin attığı kanın yaklaşık ¼'ü böbrekten geçer, diğer bir deyişle her bir böbrekten dakikada 1.200 ml kan geçer. Yirmidört saatte kandan 180 litre filtrat süzülür. Bunun %99'u geri emilir, geri kalanı da idrar olarak dışarı atılır.

Sinirleri: Böbrekler, sempatik liflerini n. splanchnicus minor ve n. splanchnicus minimus'dan, parasempatiklerini n. vagus'dan alırlar. Preganglionik sempatik ve parasempatik lifler a. renalis etrafındaki plexus renalis içindeki ganglionik nöronlarla sinaps yaparlar. Postganglionik sempatik lifler, a. renalis'in böbrek içindeki dallarında dağılırlar. Sempatiklerin vazokonstriktör etkisi ve damardan geçen kan miktarının azalması sonucu, kandan süzülen idrar miktarı azaltılmış olur. A. renalis'in dalları boyunca böbrekte dağılan post ganglionik parasempatik liflerin ise vazodilatör etkisi olduğu bilinmektedir (14).

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ FİZİĞİ / TEMEL PRENSİPLER

1842'de Christian Johann Doppler ilk olarak Doppler etkisini tanımlamıştır (16,17). Sabit frekanslı bir ses kaynağı yaklaştıkça daha tiz (artmış frekans), uzaklaştıkça daha pes (azalmış frekans) işitilir. Ses kaynağı sabit, alıcı hareketli olduğunda da aynı olay meydana gelir. Harekete bağlı olarak ses frekansındaki bu değişime Doppler kayması denir (17,18,19,20). Tüm tanısal Doppler uygulamaları dokuların arayüzeylerinden yansıtılan akustik enerjinin saptanması ve gösterilmesine dayanır. Bu etkileşimler vücudun yüksek çözünürlüklü, iki boyutlu gri skala görüntülerini oluşturmak için olduğu gibi, akım parametrelerini göstermek için de gereken bilgiyi sağlar.

Hem ultrason görüntüleme, hem de Doppler ultrason, farklı özellikteki materyallerin oluşturduğu arayüzeylerden akustik fiziğin açıkladığı etkileşimler yoluyla ses enerjilerinin saçılmasına dayanır. Geri saçılan ultrasonun frekans kayması kan akımı ile ilgili bilgileri sağlar, yansıtılan enerjinin amplitüdü ultrason görüntülerini oluşturmak için kullanılır.

B-mod görüntülemeye görüntü oluşumu için yansıyan sinyaldeki amplitüd bilgisi kullanılır. Yansıtıcı gücündeki farklılıklar görüntüde grinin tonları olarak kodlanır. Dolaşan kandaki eritrosit gibi hızlı hareket eden hedefler, genellikle gösterilmeyen düşük amplitüdlü ekolar oluşturarak geniş damarların lümeninde nispeten anekoik paterne neden olur.

Frekans kayması, yansıtıcı yüzeyin transdüsera göre hızı ile direk orantılıdır. Doppler ultrasonografi ile kan akımı değerlendirilirken temel prensip, damara belirli bir açıyla gönderilen ultrason demetinin frekansının, akımın yönüne ve hızına göre değişimini saptamaktır (21).

Gri skala görüntüleri yansıyan ultrason sinyalinin amplitüd bilgisine dayanır. Ancak buna rağmen geri dönen ekoda hareket eden hedefin hareketini değerlendirebilecek ek bilgiler mevcuttur. Yüksek frekanslı bir ses durağan bir arayüzeye çarparsa yansıyan ultrason esas olarak iletilen ses ile aynı frekans ve dalga boyuna sahiptir. Frekansdaki bu değişiklik yansıtıcı arayüzeyin transdüsere

göre hızı ile direkt orantılıdır ve Doppler etkisinin sonucudur. Geri dönen ultrason frekansının yansıtıcının hızıyla ilişkisi Doppler denklemi ile tanımlanmıştır (17).

Doppler kayması;

$$\Delta F = 2 \times V \times f_0 \times \cos B / c$$

F_0 = Gönderilen ses demetinin frekansı

V = Akımın hızı

θ = Ses demetinin açısı

C = Ortamdaki ses hızı (1540 m/sn)

Doppler eşitliğine göre Doppler kayma frekansı (ΔF), transdüser frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile doğru orantılıdır. Belli bir obje hızında transduser frekansı ne kadar büyükse, frekans farkı nedeniyle duyarlılık o kadar fazladır. Doppler US'de akım incelenirken eko kaynağı eritrositlerin yüzeyidir. Gönderilen ultrason dalga boyu eritrosit yüzeyinden büyük olduğu için temel olay saçılma'dır. Buna "Rayleigh-Tyndall" saçılması denir ve ses frekansının dördüncü kuvvetten üssü ile doğru orantılıdır. Akan eritrositlerden saçılan ses üst üste binerek transdusere ulaşır. Bu nedenle penetrasyon faktörü kullanarak olabildiğince yüksek frekans seçilmelidir (18).

Doppler eşitliğinde θ , akımın aksı ile ultrason demeti arasındaki açıdır. Doppler açısı ölçülebilirse akım hızı hesaplanabilir. Hedef hızının doğru hesaplanması, hem Doppler frekans kayması hem de hedef hareketi yönüne olan açının kesin ölçümünü gerektirir. Doppler açısı 90°'ye yaklaştıkça açının kosinüsü 0'a yaklaşır. 90°'lik bir açıda transdusere yaklaşan veya uzaklaşan görece akım yoktur ve Doppler frekans kayması saptanamaz. 60°'nin üstündeki açılar için Doppler açısının kosinüsü çabuk değiştiğinden, doğru açı düzeltmesi için ölçümlerin 60° altında yapılması gerekir. 60° üzerinde nispeten küçük değişiklikler $\cos \theta$ 'da büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle Doppler açısı ölçümündeki küçük bir hata hız ölçümünde büyük hatalara neden olabilir. Açının 30°'den küçük olması ise sesin büyük bir kısmının damar duvarından yansımaya neden olur. Bu nedenle açı 30-60° arasında olmalıdır (19,20,22).

Doppler frekans kayması ΔF 'nin, akım hız ve yönü konusunda yararlı bilgiyi sağlaması için birkaç seçenek mevcuttur. Klinik olarak karşılaşılan Doppler frekans kaymaları işitilebilir alana girer (0.2-15 kHz). Bu işitilebilir sinyal kulak

tarafından analiz edilebilir ve alıştırma ile pek çok akım karakteristikleri tanımlanabilir. Daha sıklıkla Doppler kayma bilgileri geri yansıyan sinyalin frekans spektrumunun zamana göre değişen bir grafiği şeklinde gösterilir. Frekans analizi yapmak için hızlı Fourier transformasyonu kullanılır. Sonuçta oluşan Doppler frekans spektrumu; örneklenen hacimde bulunan Doppler frekanslarının zamanı, belirli bir zamanda mevcut olan maksimum frekansları temsil eden spektrum paketi ve herhangi bir noktadaki mevcut frekansların kapsamını gösteren spektrum genişliği ile değişkenlik gösterir (17,19,20).

DOPPLER YÖNTEMLERİ

Klinikte Doppler US sürekli dalga Doppler, spektral Doppler, renkli Doppler ve power Doppler olarak farklı uygulamaları mevcuttur :

Sürekli Dalga (Continuous Wave) Doppler : Başlık içinde biri sürekli ses dalgası yayan, diğeri ise yansıyan ekoları saptayan, sırt sırta yerleştirilmiş iki transduser vardır. Bu, Doppler verilerini değerlendiren en kolay yöntemdir. Dezavantajı, ses dalgaları kesintisiz olduğu için aksiyel çözünürlüğünün olmayışdır. Frekans değişikliği ses olarak verilir. Dinleyerek akımın hızı, pulsatilitesi, türbülansı değerlendirilebilir. İncelemeyi yapanın deneyimli olması önemlidir. Kulak duyarlı bir ses ayırıcısı olduğu için renkli Doppler cihazlarında hoparlör halen varlığını sürdürmektedir (23,24).

Spektral (Pulsed Wave) Doppler : Ses demeti puls şeklinde gönderilir, Doppler bilgileri kısa bir zaman aralığı içinde örneklenir. İnsan vücudunda ses hızı nispeten sabit olduğu için Doppler kaymalarının lokalizasyonu, sesin üretimi ile saptanması arasındaki gecikmeden hesaplanabilir. Pratikte B-mod görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır ve dupleks Doppler adını alır. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu ve gönderilen ses demetinin açısı B-mod görüntü üzerinde işaretlenir. Seçilen alandan dönen ekolardan çıkarılan ses frekans farkı monitörde B-mod görüntünün yanında hız J zaman (cm/sn) ya da frekans / zaman (kHz/sn) grafiği şeklinde gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Frekansı hıza çevirmek için Doppler açısının bilinmesi gerekir. Pratikte hız / zaman grafiği seçilir. Dupleks Doppler incelemede kan damarlarının patomorfolojisi B-mod yöntemi ile

değerlendirilir. Bu nedenle stenoz, trombus ve aterosklerotik plakların incelenmesinde B-mod sisteminin görüntü kalitesinin yüksek olması önemlidir. Geometrik çözünürlüğü, sensitivitesi (düşük ekoları saptama yeteneği) ve dinamik sınır değerleri yüksek cihazlarda görüntü kalitesi yüksektir.

Doppler spektrumunda zaman, saniyelere bölünmüş horizontal çizgi üzerinde, frekans ya da hız ise cm/sn olarak y eksenini üzerinde gösterilir. Kan akımının yönü, horizontal çizginin alt ve üst tarafları ile belirlenir. Periferik damar çalışmalarında genellikle transduserden uzaklaşan akım çizginin üzerinde, yaklaşan akım ise altında gösterilir. Akım içindeki hız dağılımı spektrumun genişliğini belirler. Monitörde ayrıca pik sistolik hız, ortalama hız gibi birçok sayısal değer de görülebilir (18,19).

Renkli Doppler Ultrasonografi : Radyoloji uygulamalarında en sık kullanılan Doppler ultrason yöntemi renkli Doppler ultrasonografidir (RDUS). Renkli akım görüntüleme sistemlerinde, Doppler ölçümlerinden elde edilen akım bilgileri görüntünün kendisinin bir özelliği olarak gösterilir (17).

Renkli Doppler US'de her piksel için akım hızının belirlenmesi özel bir sinyal işlem sistemi sayesinde gerçekleşmektedir. Bir tarama çizgisi boyunca var olan ortalama Doppler kayması frekansları ve lokalizasyonları otokorelasyon dedektörleri aracılığı ile hesaplanmaktadır. Sabit ya da yavaş hareket eden hedefler B-mod görüntünün temelini oluşturur. Sinyal fazı, hareketin varlığı ve yönü hakkında bilgi sağlar. Eko sinyal frekansındaki değişiklikler hedefin hızı ile ilgilidir. Kırmızı kan hücrelerinden geri yansıyan sinyaller transduserde doğru ve transduserden uzağa olan hareketlerinin fonksiyonu olarak renklendirilir. Rengin satürasyon derecesi hareketli kırmızı kürelerin hızlarını göstermede kullanılır. Renkli Doppler US akım hakkında kalitatif bilgi verir. Bu nedenle klinik uygulamalarda akımın değerlendirilmesinde ve stenozun değerlendirilmesinde mutlaka spektral analiz ile birlikte kullanılmalıdır (17).

Görüntüde izlenen renk akımın yönünü yansıtır. Transduserden uzaklaşan akımlar mavi, yaklaşan akımlar kırmızı ile kodlanır. Renk ne kadar parlaksa akımın hızı o kadar yüksektir. Dupleks incelemenin spektral analizinde spektral genişleme olarak görülen türbülant akım, RDUS'de renk karmaşası olarak izlenir (18).

Hıza göre uzaysal bilgilerin gösterilmesi, damar duvarında aterom plağı,

travma ya da diğer hastalıkların neden olduğu stenoz ve düzensizlikler için ipucu sağlayan, küçük lokalize türbülans akım alanlarını göstermek için idealdir. Damar içindeki akım tüm noktalarda izlenir ve dupleks cihazda atlanılabilen stenotik jet ve fokal türbülans alanları gösterilir. Damar lümeni içinde akımın oluşturduğu kontrast, konvansiyonel görüntülerde görülmeyen küçük damarların görülmesine olanak verir ve duvar düzensizliğinin görünebilirliğini artırır. Renkli Doppler US akımın yönünün kesin olarak belirlenmesine ve Doppler açısının ölçümüne yardım eder. Açı bağımlılığı, aliasing, tüm Doppler spektrumunun gösterilememesi ve gürültü artefaktları RDUS'nin sınırlamalarıdır (17).

Optimal kalitede bir renkli Doppler inceleme için pek çok parametrenin bilinçli bir biçimde kullanılması gerekir. Doğru görüntüleme tekniği ve görüntü kapasitesini arttırıcı teknik bilgiler sayesinde pek çok artefakt engellenebilir. İncelenen damardaki kan akım hızı, inceleme parametrelerini belirleme açısından çok önemlidir. Sistemin çözünürlük limitinin altındaki damarlar renkle kodlanır, ancak renkli Doppler'in çözünürlük limitlerinden dolayı damar çapları duyarlı bir biçimde ölçülemez. Küçük damarlar saptandıktan sonra duyarlı bir akım ölçümü için spektral analiz yapılmalıdır. Burada inceleme volümündeki farklı frekansların miktarını belirlemede spektral pencerenin değerlendirilmesi önemlidir. Türbülans akıma bağlı olarak incelenen damar içindeki çok farklı hızların spektral analizde oluşturdukları görünüme "spektral genişleme" denir (18,23).

BÖBREK VASKÜLER YAPILARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN YERİ

Normal şartlarda renal arteriyel sistemde kan akımı diğer parankimal organlarda olduğu gibi düşük dirençli olup süreklilik gösterir (27). Bunun nedeni yaşamsal organlarda kan akımının devamlılığının olması gerekliliğidir. Dolayısı ile böbrek arterlerinde sistolodiastolik oran, RI ve PI değerleri nispeten düşüktür (28).

Renal arteriyal dolaşımda, periferde doğru gidildikçe arteriyal akım hızları, akım direnci ve Doppler indeksleri (sistolodiastolik oran, RI, PI) azalır. Bu nedenle birden fazla intrarenal damarın örneklenip, bulunan değerlerin ortalamalarının hesabı, ya da

birbiri ile kıyaslanması amaçlanıyorsa, hepsinin aynı düzeyden (hepsi segmental ya da interlober arter olmalı) örneklenmesine dikkat edilmelidir (28).

Diastolik akım hızı sıklıkla sistolik akım hızının yarısından daha azdır. Normal bir böbrekte bu değeri değerlendirmede en sık rezistans indeksi veya Pourcelot direnç indeksi (RI) kullanılır ve 0.7'nin altında olması gerekir (29). Renal arterlerdeki akım paternlerinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir (30).

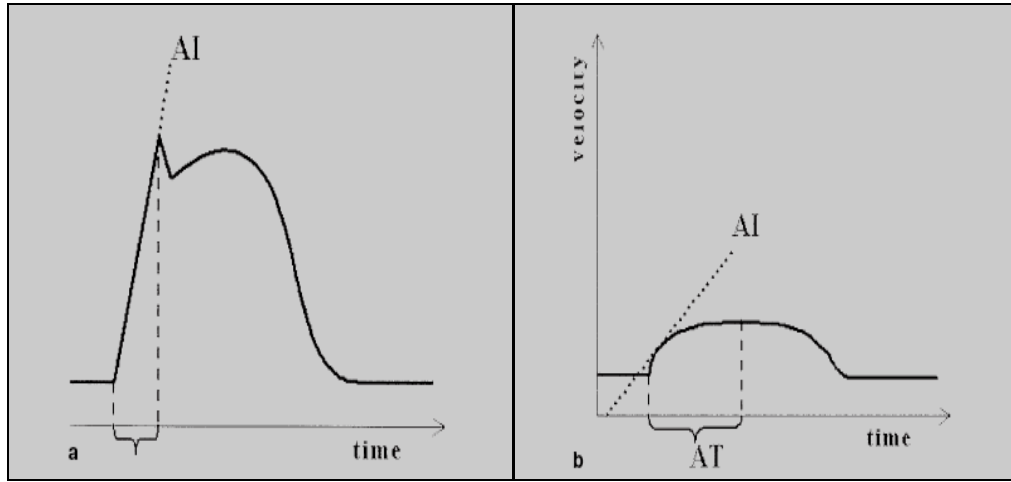
Tablo 1: Normal renal Doppler göstergeleri (30'den uyarlanmıştır)

İndeks	Formül	Normal Değer
Pik Sistolik Hız (PSH): Ana renal arter		60-100 cm/s (<180 cm/s)
Rezistivite İndeksi (RI)	$S - D/S$	0.56-0.70 (<0.70)
Pulsatilité İndeksi (PI)	$S-D/\text{ortalama akım hızı}$	0.7-0.14
Renal/Aortik oran	Renal arter PSH / Aortik PSH	< 3
Akselerasyon Zamanı (AZ)	Erken sistolik pik'e kadar geçen zaman	< 70 ms
Akselerasyon İndeksi (AI)		$11 \pm 8 \text{ m/sn}^2$
S: Pik sistolik hız, D: Diastol sonu hız, ms: milisaniye, m/sn^2 : metre/saniye ²		

Rezistivite İndeksi (RI), yaşa ve örnekleme bölgesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ana renal arterlerde ve hilusta (0.65 ± 0.17) RI değerleri, distal küçük renal arterlere göre daha düşüktür. İnterlober arterlerde (0.54 ± 0.20) ise en düşüktür. Ayrıca RI değerleri yaşla birlikte artar (27). Pratikte renal parankimal hastalıklarda (Diabetik nefropati vb.) ve postrenal obstrüksiyon varlığında RI değerlerinin arttığı gösterilmiştir (29).

Doppler US'nin böbrekte en sık kullanım alanı renal arter stenozunun (RAS) değerlendirilmesidir. Pik sistolik hızın 180 cm/s'nin üzerine çıkması veya reno/aortik oranının (ana renal arter ile aortanın pik sistolik akım hızlarının oranı) ≥ 3 olması durumlarında anlamlı renal arter darlığından bahsedilebilmektedir (28,31). Anlamlı renal arter darlıklarında distal intrarenal arter dallarında akım dalga formunun, geç ve

az yükselen, sistolik sivriliği küntleşmiş görünümde “pulsus tardus et parvus” paterni halini aldığı görülmektedir (32). Pulsus tardus et parvus’a poststenotik ya da postobstrüktif akım adı da verilir. RAS’nun değerlendirilmesinde kullanılan parametreler; RI, Akselerasyon İndeksi (AI) ve Akselerasyon Zamanı (AT)’dır (Şekil 1). Akselerasyon zamanının (sistol başlangıcı ile sistolik tepeye ulaşım zamanı) normal renal arterlerde 70 ms’nin altında olması gerekir. RAS varlığında akselerasyon zamanı uzar. Benzer şekilde akselerasyon indeksi (sistol başlangıç noktası ile erken sistolik tepe noktası arasına çizilen hayali çizginin eğimi) normal renal arterlerde $> 3\text{m/sn}^2$ olmalıyken, RAS varlığında $< 3\text{m/sn}^2$ iner (33). Ancak bu fenomenin perfüzyon basıncının düşmesine sekonder olduğu düşünülmeyle birlikte, aslında daha komplike bir durumdur (34). Sistolik akselerasyon periferel direnç, damar kompliyansı ve diğer değişkenlerle ilişkilidir (35). Stenoz damar içerisindeki akımı engelleyerek PI’nin artışına neden olur. Hem RI hem de PI vasküler sistemdeki direncin gösterilmesinde kullanılırlar (36).



Şekil 2: Akselerasyon zamanı (AT) ve indeksinin (AI) şematik görünümü (1).

a) Normal renal arter dalga formunda AI ve AT, b) RAS varlığında Pulsus Tardus et Parvus dalga formunda AT ve AI'nin değişimi

RDUS, renal kökenli akut böbrek yetmezliğinin (ABY) tanısında da kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda renal kökenli ABY'de RI değerlerinin 0.70'in üzerinde olduğu bulunmuştur (37). Bu hastalıklar dışında obstrüktif üropati,

akut pyelonefrit vb. patolojik durumlarda da RDUS parametreleri kullanılarak tanıya gidilebilmektedir (28).

EPİDEMİYOLOJİ, MORTALİTE ve MORBİDİTE

Klinik radyoloji ve kardiyolojide büyük çoğunluğu kateterizasyon işlemi olmak üzere tanı ve tedavi amaçlı uygulamalarda “iyotlu kontrast madde” kullanılmaktadır. Örneğin Almanya, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika’da yılda 6000 civarında kardiyak kateterizasyon ve yine her yıl yaklaşık milyonda 2000 kişiye de koroner anjioplasti yapıldığı tahmin edilmektedir. Kontrast maddelerde kullanılmak üzere yaklaşık yıllık 1800 ton iyot (I) satışı olduğu tahmin edilmektedir. Her 100 ml kontrast madde içinde iyot konsantrasyonu 300 mg I/ml civarındadır. Yani her 100 ml kontrast maddede yaklaşık 30 gr I bulunmaktadır (38).

Kontrast maddeye bağımlı nefropati hastaneye renal yetmezlik ile başvuran olguların önemli sebeplerinden birisidir. Yüksek mortalite ve morbidite ile seyredilmekte ve son dönem böbrek hastalığının sebepleri arasında gösterilmektedir (39). Ülkemizde KMN’nin görülme sıklığına yönelik yeterli ve güvenilir veriler bulunmamaktadır. Amerika’da hastane kaynaklı akut böbrek yetmezliğinin cerrahi ve hipotansiyondan sonraki 3. en sık nedenidir (40). Hastane kaynaklı kontrast kullanımına bağlı akut renal yetmezlik gelişen hastalarda mortalite oranı doğrudan serum kreatinin konsantrasyonundaki artışla ilişkilidir. Serum kreatinin düzeyinde 0.5-0.9 mg/dl artışta mortalite oranı %3.8 iken, 3 mg/dl’den daha fazla bir artışta mortalite oranı %64 düzeyine kadar yükselmektedir (41).

İNSİDANS

Kontrast nefrotoksitesi tanısı sıklıkla serum kreatinin düzeylerindeki değişiklikler baz alınarak konur. Serum kreatininindeki 44 mikromol/lit üzerinde artış ya da baz değerinden %25 daha fazla artış bir minör etki olarak kabul edilirken, 88 mikromol/L üzerinde artış ya da baz değeri ile karşılaştırıldığında %50 üzerinde artış majör etki olarak kabul edilir (38,42,43). Kontrast madde nefropatisi insidansı çeşitli çalışmalarda çok farklı oranlarda bildirilmiştir. Bu farklılığın nedeni sıklıkla tanıs

kıstasların farklı olmasına ve her bir hasta için kişisel risk faktörlerinin farklı olmasına bağlıdır (Tablo 2).

İntravenöz kontrast maddelerle kontrast nefropatisi ortaya çıkma oranı sağlıklı kişilerde yaklaşık % 2-3 kadardır. İntravenöz enjeksiyonla kıyaslandığında intraarterial enjeksiyon uygulananlarda ise kontrast madde nefropatisi görülme sıklığı daha yüksektir (38,44). Yine de diğer risk faktörleri bulunmayan hastalar için KMN riski intraarteriyal enjeksiyondan sonra bile %2 ile 7 olup düşüktür (45,46,47). Kontrast nefropatisi için özel risk taşıyan hastaların yüzdesi %3,5 ile %15,5 arasında tahmin edilir (48). En önemli risk faktörü azalmış renal fonksiyon, ikincisi ise diyabettir (46-49). Femoral anjioplasti yapılan hastalarda kontrast madde nefropatisi geliştirme riski; düşük risk grubuna sahip hastalarda %2 iken serum kreatin değerleri >133 mikromol/l olan ve diyabeti bulunan hastalarda %38'e çıkar (37). Geniş hasta serilerinde yapılmış rektospektif çalışmalarda genel popülasyonda kontrasta bağlı nefropati insidansı %0,1 ile 13 arasında değişir (50). Byrd ve Sherman adlı araştırmacılar (51), son bir yıl içerisinde kontrast madde kullanmış 12000 hastayı geriye dönük taradıkları zaman, 18 tane kontrast nefropatisi vakası yakalamışlardır (İnsidansı %0,15). Harkonen ve Kjellstrand (52); yaptıkları rektospektif bir analizde inceleme öncesi kreatinin düzeyleri > 2 mg/dl olan diyabetik 29 hastanın 22 sinde (%76) kontrast nefropatisi geliştiğini gözlemlemişlerdir.

Tablo 2: Kontrast madde nefropatisinin risk faktörleri (*)

Major risk faktörleri

Varolan renal yetersizlik (Serum kreatinin ≥ 1.2 mg/dl)
Diabetes Mellitus (Özellikle insüline bağımlı)

Minor risk faktörleri

Konjestif kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu $<50\%$)
Dehidratasyon
Hipotansiyon
Hipoksi
Yüksek doz kontrast madde kullanımı:
>2 ml kontrast madde/kg
Cigarroa* >5:
Kontrast madde (ml) x kreatinin (mg/dl)/kg >5
Kısa aralıklarla kontrasta maruziyet

Olası Minor risk faktörleri

Yaş (>70)
Sigara kullanımı
Hiperkolesterolemi
Hipertansiyon
Hiponatremi
Karaciğer yetmezliği
Plazmositom/Paraproteinemi
Proteinüri $\geq ++$
Nefrotoksik ilaçlar
-Aminoglikozitler - Vankomisin
-Amfoterisin B – Diüretikler
-Biguanid türü oral antidiabetikler
-Non steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
-Siklosporin A - Kemoterapötikler

* 53'den uyarlanmıştır.

KONTRAST NEFROPATİSİNİN PATOGENEZİ

Kontrast nefropatisinin patogenezinin ardındaki mekanizma hala açıklanmış değildir. Tüm suda çözünen, nefrotropik iyotlu kontrast maddeler renal epiteliyal hücreler üzerinde direk toksik etkiye sahip olup kontrasta bağlı renal medüller iskemiye neden olabilirler (54,55). Kontrast nefropatisinin patogeneze mekanizmaları komplekstir (Şekil 3). Bununla birlikte ozmotik etki, renal hemodinamik etki ve renal tübüler etki olmak üzere üç ana faktörden bahsedilir.

Ozmotik etkiler: Kontrast maddeler proteinlere az miktarda bağlanan ve yağda çözülebilen küçük moleküllerdir. Bu yüzden bazal membranda kolayca filtre olurlar. Renal tübüler absorpsiyon göz ardı edilirse kontrast maddeler böbrekte az

çok inülin gibi davranırlar. Kontrast maddelerin hem plazma hem de renal klerensleri glomerülofiltrasyon fazı için belirteç olarak kullanılabilir (56). Ultrafiltrattaki suyun %99'u renal tübüllerden absorbe edildiğinden kontrast madde idrarda 100 kat daha konsantre hale gelir ve özellikle enjeksiyonundan sonraki 4 saat'lik periyot boyunca 200-500 mg/ml konsantrasyona kadar pik yapar. Kontrast maddenin böbrek tübüllerine olan ozmotik yükü uygulananımdan sonraki ilk saatlerde en yüksek düzeydedir. Bu etki en fazla yüksek ozmolar kontrast maddelerde görülür. İdrarın bu yüksek ozmolaliteli hali intratübüler hidrostatik basınçta artışa neden olur. Bu olayın sonucunda da glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon hızı azalır. Kontrast madde enjeksiyonundan sonraki dakikalar içerisinde sodyum ve su ekspozisyonu belirgin olarak artar ve sonucunda da ozmotik diürez ortaya çıkar. Distal tübüllerdeki makula densada artmış sodyum yükü tübüloglomerüler feed-back mekanizmayı uyarır ya da glomerüler filtrasyon fazında azalmaya neden olur (7). Yüksek ozmolar kontrast maddeler; düşük ve izoozmolarlar maddeler göre bu feed back mekanizmayı daha güçlü uyarırlar.

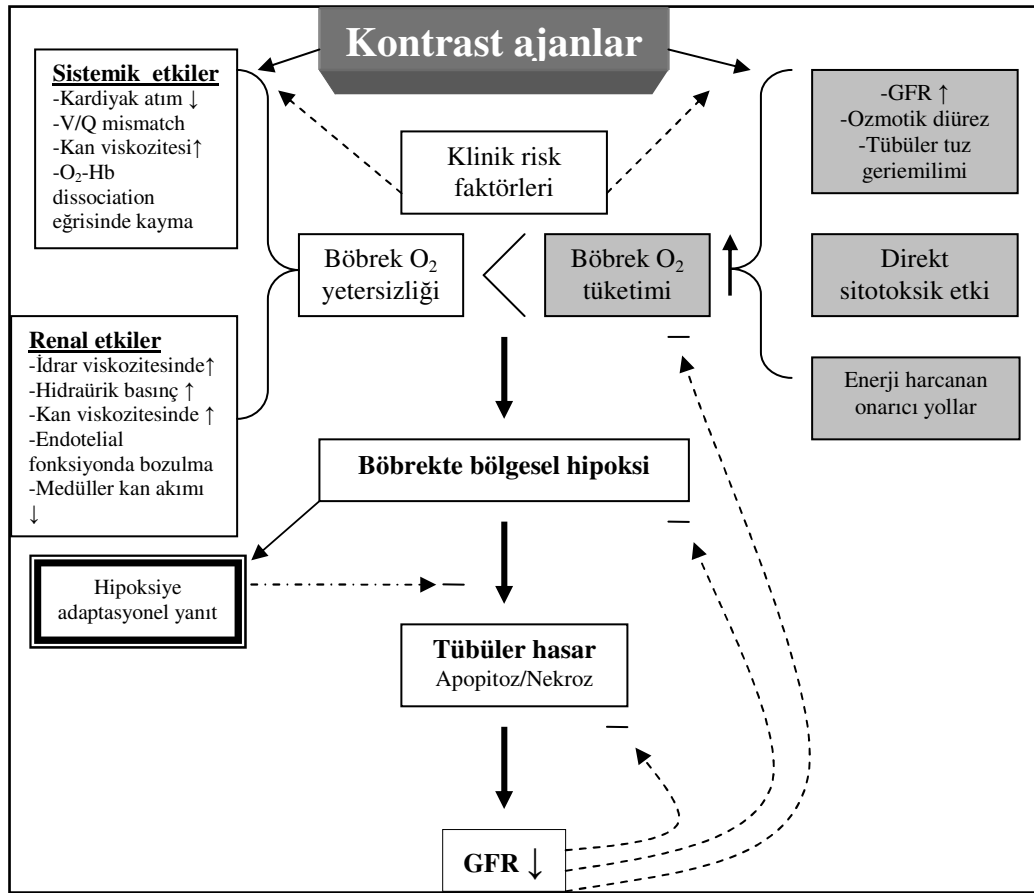
Renal medullanın oksijenizasyonu normalde çok düşüktür. Ozmotik diürez ve kontrast madde tarafından indüklenmiş distal nefronlara artmış tuz dağılımı renal metabolik aktiviteyi artırır renal oksijen tüketimini ve medullar hipoksiyi artırır (45). Buna ilave olarak hem yüksek ozmolar hem de düşük ozmolar kontrast maddeler ratlarda medüller damarlarda eritrosit aglütinasyonunu indüklerler bu da renal medullar hipoksiye katkıda bulunur (57). Ayrıca rat deneyleri; kontrast maddelerin henle kulpunun çıkan kısmında (burası metabolik olarak oldukça aktiftir) nekroz oluşumunu indüklediğini göstermiştir (58).

Tübüler etkiler: Kontrast madde verilmesinden sonra renal dokunun yüksek ozmotik yüke maruz kalması sonucu "ozmotik nefroz" adı verilen karakteristik histopatolojik değişiklikler oluşur (59). Ozmotik nefrozda en yaygın histopatolojik bulgular proksimal tübül hücrelerinde fokal veya yaygın vakualizasyon veya tübüler nekrozdur. Proksimal tübül hücrelerinde izlenen bu vakualizasyonlar muhtemelen dev lizozomlardır. Bunlar küçük miktarlarda (%1'in altında) intrasellüler kalmış kontrast maddeyi içeren vakuollerdir (7,60,61,62). Bu olay yüksek ozmolar kontrast maddelerden daha çok düşük ozmolar kontrast maddelerde görülür. En belirgin olarak da izoozmolar kontrast maddelerle ortaya çıkar. Bu durum şu şekilde

açıklanabilir; düşük ve izoozmolar kontrast maddelerde ozmotik diürez daha ılımlıdır. Buna karşın yüksek ozmolar kontrast maddelere göre viskoziteleri daha yüksektir. Bu da proksimal tübül hücrelerinin daha yüksek intratübüler konsantrasyona daha uzun süre maruz kalmalarına ve vakualizasyonların gelişmesine neden olur (7,60-65). Bir çalışmada; yüksek ozmolar kontrast madde kullanılan renal anjiyografi ve intravenöz ürografi tetkiki yapılan 210 hastaya tetkikten 10 gün sonra renal biopsi yapılmıştır. Hastaların 47 tanesinde ozmotik nefroz saptanmıştır. Ayrıca hastaların 29'unda ozmotik nefroza tübüler atrofi ve/veya nekrozun eşlik ettiği görülmüştür. Proksimal tübül hücrelerinde gelişen bu vakualizasyonlar bütünüyle geri dönüşümlüdür. Tübüler enzimlerin ekskresyonundan bağımsızdır (60).

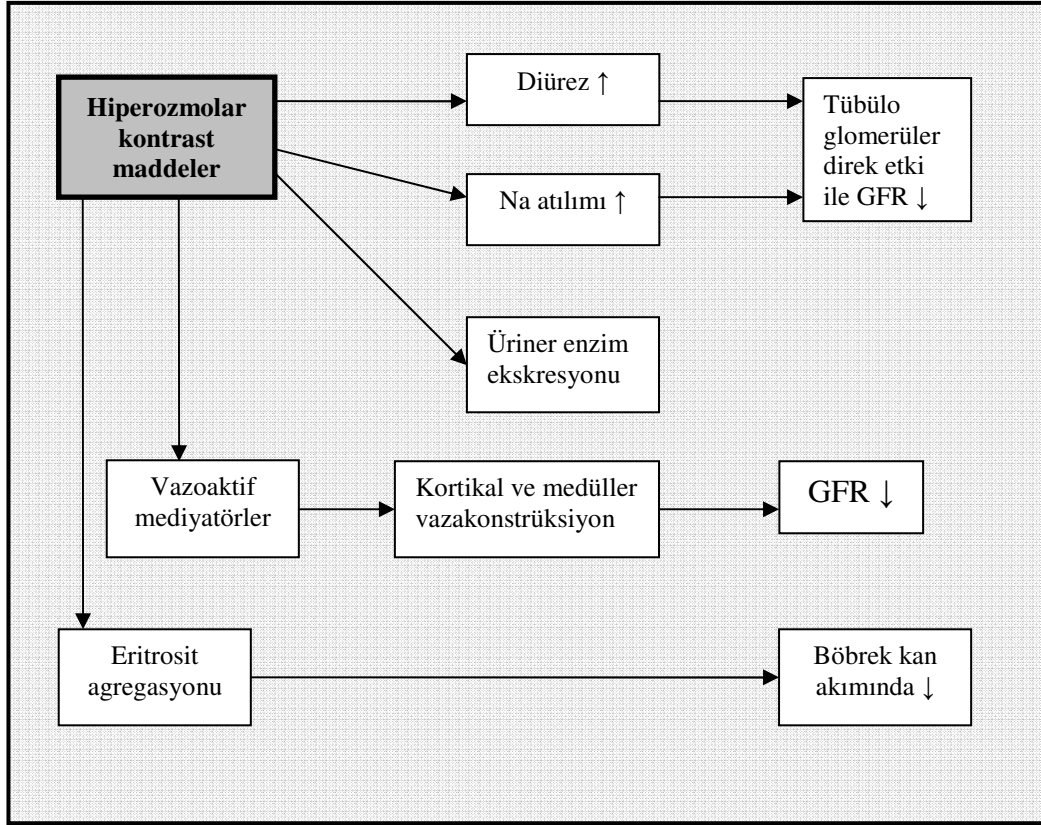
Kontrast nefropatisinin değerlendirilmesinde idrarda bulunan proksimal tübüler enzimlerin kantitatif ölçümünün oldukça duyarlı olduğu kanıtlanmıştır. Üriner ekskresyona uğrayan lizozomal enzimler N-asetil- β -glukozaminidaz (NAG) ve Alkalen fosfataz (ALP) kontrast madde enjeksiyonundan sonra ilk 24-48 saat içerisinde genellikle pik yapar ve 72 saate kadar normale döner (66). Bu enzimlerin üriner ekskresyondaki tespitinde proksimal tübüllere yüksek ozmotik yüklenmenin bir sonucu olduğu konusunda tartışmalar mevcuttur. Bir çalışmada kontrast madde infüzyonundan sonra üriner NAG ekskresyonunda önemli oranda artış olduğu ve bunun da kontrast maddenin renal proksimal tübüller üzerindeki direk toksik etkisine bağlı olduğu belirtilmiştir (67). Diğer bir çalışmada; bu nefrotoksik etkinin doz ve konsantrasyondan bağımsız olduğu belirtilmiştir (46). Bu nefrotoksik etkinin araştırılması için yapılan bir çalışmada; eşit molar dozlarda kontrast maddeler iopentol ve iodixanol kullanılarak özellikle sağlıklı gönüllülerde bir inceleme yapılmıştır (60). Mannitol; sağlıklı gönüllülerde kontrast madde enjeksiyonundan sonra 0 ile 4. saniyeler boyunca idrarda NAG ve ALP ekskresyonu arttırmıştır. Ancak kontrast madde verildiğinde üriner enzimlerdeki artış belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Etkileri de en bariz olarak 24 ile 48. saatler arasında görülmüştür. Bundan şöyle bir sonuç çıkarılmıştır; kontrast maddelerin üriner enzimler üzerindeki etkisi sadece ozmotik yüklenme ile açıklanamaz. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra artmış idrar enzim ekskresyonunun serum kreatinindeki artış ile korele olmadığı ortaya konmuştur. Bu yüzden de şöyle bir tartışmalı konu ortaya çıkmıştır; Proksimal tübüler enzimleri idrardaki artmış miktarlarının tespit edilmesi her zaman

kontrast madde nefropatisini işaret etmez (68). Bununla birlikte bu buluş kontrast maddelerin tübülotoksik olmadığını da göstermez. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada kontrast maddenin toksik etkilerinin proksimal renal tübüler segment üzerinde olduğunu ve bu etkinin hipoksi ile birlikte daha da artığı gösterilmiştir (69). Kontrast maddeler çeşitli enzim sistemleri üzerinde düşük ancak, önemli kemotoksik etkilere sahiptirler.



Şekil 3: Kontrast nefropatisinin patogenezi mekanizmaları (71)

Aynı şekilde intrasellüler ATP ve hücre solumu üzerinden, yine tübüler hücreler üzerine izole etkileri vardır (62,71,72). Diatrizoat ile renal mitokondriyal oksijen tüketimi (süksinat ve pruvat-malat'ın inhibisyonu sonucu) doz bağımlı olarak inhibe olmaktadır (Şekil 4) (73).



Şekil 4: Hiperozmolar kontrast maddelerin etkileri (75)

Hemodinamik mekanizmalar: Kontrast maddelerin renal kan akımı üzerine etkileri bifaziktir. Öncelikle renal kan akımında çok kısa bir artış olup, daha sonra bunu azalma izler. Kontrast madde verildikten sonra erken dönemde renal vasküler yapılarda vazodilatasyon olur. Bunu uzamış vazokonstriksiyon izler, intrarenal vasküler direnç artar. Renal kan akımı azalırken glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma gözlenir. Kontrast maddelerin böbrek tutulumundaki bu etkisi diğer tüm vasküler yataktaki kontrast maddeye bağlı vazodilatasyona benzer özelliklerdedir. Ozmotik diüze ve intratübüler obstrüksiyona sekonder artan intratübüler basınç ile GFR ve renal kan akımı azalır. Bu şekilde makula densanın sodyum yükü artar. Sonuçta oluşan vazokonstriksiyon hem sistemik, hem de renal sirkülasyondaki dolaşan deformabilitesi artmış eritrositlere bağlı değişikliklerin sonucudur (7).

Kontrast madde nefropatisinin gelişiminde renal medüller hipoksi gelişimi de önemli bir etkindir. İskemik hasar açısından böbreğin dış medullasının derin kesimleri özellikle daha duyarlıdır (Bu bölge hipoksi için sınır kabul edilir. PO_2 düzeyleri sıklıkla 20 mmHg'ye kadar düşer. Tersine kortekste perfüzyon oldukça

yüksektir) (75,76). Kontrast madde maruziyeti sonrasında gelişen medüller hipoksi ve iskemiye açıklayan iki olası mekanizma vardır. İlki daha önce anlatıldığı üzere KM'nin direk renal vazokonstriksiyona neden olması, ikincisi ise eritrosit agregasyonuna neden olarak dolaylı yoldan oksijen dağılımında azalma meydana getirmesidir (57). İzoozmolar dimerik KM daha fazla eritrosit agregasyonuna neden olurlar. Sonuçta renal mikrosirkülasyonda akım azalır, bu azalma düşük ozmolar monomerik KM'lerde daha belirgindir. Bu etki muhtemelen artmış viskozitenin sonucudur (77,78). Benzer şekilde diğer birkaç araştırmada da izoozmolar dimerik kontrast maddelerin medüller hipoksemiye düşük ozmolar kontrast maddelere göre daha fazla kötüleştirdikleri kanıtlanmıştır (79,80).

Kontrast maddeler ayrıca endotelial faktörleri de stimüle ederler. Kontrast madde ile endotelin (bilinen en güçlü vazokonstriktör madde) sentezi artar ve renal kortikal NO (vazodilatatör) sentezi azalır (45). Bu endojen faktörler yine kontrast maddeye bağlı renal kan akımı azalmasının sebepleri olarak kabul edilirler. Böbrek kan akımına etkili muhtemel mediyatörler endotelin, adenozin, kalsiyum iyonları ve serbest oksijen radikalleridir.

Adenozin; periferik sirkülasyonda bir vazodilatör iken renal kortekste vazokonstriktördür (81,82). Yapılan çalışmalarda adenozinin glomerüler feed-back kontrolde majör mediyatör olduğunu göstermektedir. Bir adenozin antagonisti olan teofilin kontrast nefropatisi riskini azaltmak için profilaktik ajan olarak kullanılması yönünde araştırılmaktadır (66,83).

Kalsiyumun da; kontrast maddeye cevap olarak gelişen vazokonstriksiyondan sorumlu mediyatör olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri olan Verapamil ve Diltiazem'in hayvan deneylerinde kontrast maddeye vazokonstriktör cevabı azalttığı görülmüştür (84). Nitrendipin ile yapılan klinik çalışmalar, kalsiyum kanal blokörlerinin profilaktik etkilerini desteklemektedir (85).

Endotelin'in kontrast maddelere bağlı vazokonstriktör cevaptan sorumlu olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar vardır (86). Böbrek medüller kan damarları endoteline karşı çok duyarlıdır. Ratlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada; kontrast madde verilmesinden sonra serum endotelin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Aynı etki hipertonic salin, glikoz ya da mannitol infüzyonundan sonra gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmanın araştırmacıları bir başka çalışmalarında; sıgır

endotel hücre kültürlerinden endotelin salınımının özellikle iyonik kontrast ajan (iothalamate) verildiğinde noniyonik kontrast ajanlara (ioversol) kıyasla belirgin olarak artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Ancak bu çalışmanın sonucunda endotelin'in böbrek hücre toksisitesi ya da nefropatisi olayından tamamı ile sorumlu mediyatör olduğu sonucu ortaya çıkarılamamış olup insanlar üzerindeki araştırmalar devam etmektedir (87). Kontrast nefropatisini önlemede endotelin reseptörlerinin bloke edilmesi yeni yapılan birkaç çalışmada denenmiştir. Fakat böbrek yetersizliği olan hastalarda KMN'den korunmada yeterli olmadığı bulunmuştur (88).

Kontrast ajanların insan kırmızı kan hücrelerinde rijidite artışına neden oldukları ve bu şekilde kan viskozitesini artırdıkları bulunmuştur. Bir çalışmada özellikle iyonik kontrast maddelerin noniyoniklerle kıyaslandığında kan viskozitesinde belirgin artışa neden oldukları gözlemlenmiştir (89).

Köpeklerde yapılan çalışmalar kontrast maddenin intrarenal verilmesinden sonra serbest oksijen radikallerinin üretiminde artış olduğunu göstermektedir (90). Kontrast madde enjeksiyonundan sonra hem allopurinol hem de süperoksit dismutaz glomerüler filtrasyon hızında düşmeye neden olur. Ancak bu konuda çalışmalar kanıttan yoksundur ve veriler sınırlıdır.

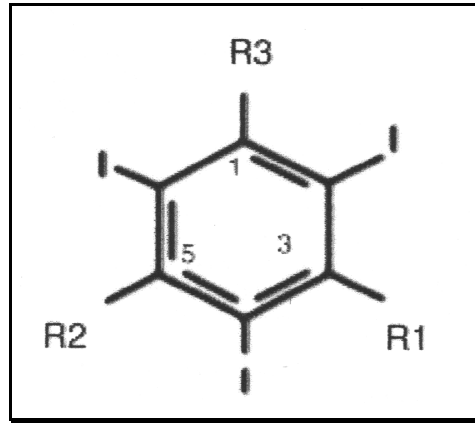
KONTRAST MADDELERİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ ve FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Kontrast maddelerin yapısını ve özelliklerini bilmek KMN patofizyolojisini anlamak açısından önemlidir. İyotlu bileşikler radyoloji rutininde kontrast maddelerin yaklaşık %90'ını oluştururlar (16).

Modern kontrast maddelerin triiyodobenzoik asit deriveleridir. Quader ve ark.'nın belirttiğine göre; ilk anjiogram 1896 yılında ampüte edilmiş bir elde bizmut, kurşun ve baryum tozlarının kombinasyonu kullanılarak elde edilmiştir. 1927 yılında Moniz adlı araştırmacı karotid arteriyografi yapmak için sodyum iyodin kullanmıştır. Bu araştırmacı kullandığı kontrast maddenin toksik etkisi olarak ağrı, parestezi, parezi ve tromboz gözlemlediğini belirtmiştir (50).

İyotlu ilaçların kontrast etkisi, ilk olarak yüzyılımızın ilk çeyreğinde ve ilk kez 1923 yılında, sifilizli bir hastaya tedavi amacıyla verilen sodyum iyodürün (NaI)

mesane opasifikasyonuna neden olması ile anlaşılmıştır. Ancak NaI'ün toksik etkilerinin görülmesi rutin kullanıma girmesini engellemiştir. Sonraki yıllarda kontrast madde olarak her molekülünde tek iyot atomu içeren organik *pridin* molekülleri denenmiştir. Selektan ve daha sonra intravenöz kullanılabilen Üroselektan üriner sistem opasifikasyonu sağlayan ilk pridin türevleri olmuşlardır. *Neoipax* ve *diodrast* sonraki yıllarda geliştirilen ve bünyelerinde iki iyot (I) atomu içeren bileşiklerdir. Bunu izleyen yıllarda, pridin halkasının yerini 6 karbonlu *benzen* halkasının almasıyla moleküldeki iyot atomu sayısı üç'e çıkarılmıştır (16,91) (Şekil 5).



Şekil 5: Üç iyot atomu içeren benzen halkasının moleküler yapısı (91)

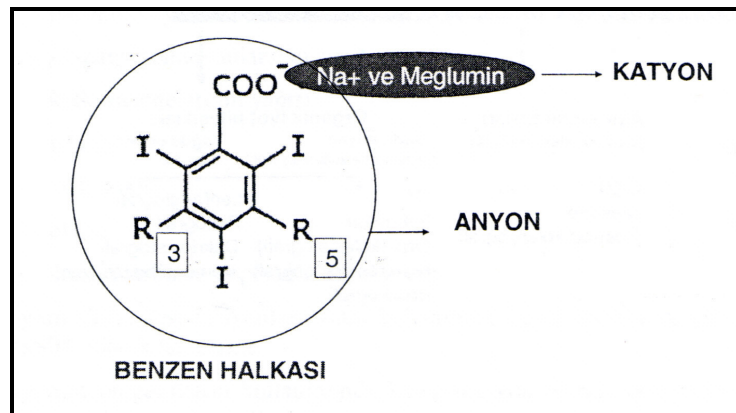
Ellili yıllarda tamamı iyonik yapıda suda çözülebilen, benzen halkasına 3 iyot atomu ve 5. karbon atomuna yan zincirler eklenmiş, kana göre 3 ile 10 kat daha yüksek ozmolaliteye sahip ve günümüzde kullanılan radyoopak ilaçların temelleri olan kontrast maddeler (Benzoik asit, Diatrizoat vb.) geliştirilmiştir (4). İyot, yüksek kontrast dansitesi, benzen halkasına çok sıkı bağlanması ve düşük toksisitesi nedeniyle kontrast maddelerde tercih edilen bir elementtir (16).

Günümüzde anjiyografi, BT gibi rutin radyolojik incelemelerde İV ve İntraarteryal yolla kullanılan iyotlu kontrast maddeler iyonik ve iyonik olmayan ya da yüksek ozmolaliteli ve düşük ozmolaliteli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (16) (Tablo 3).

Tablo 3: İntravasküler kullanılan kontrast maddeler (16)

	İyonik	İyonik olmayan
Monomerik	Amidotrizik asit tuzları Diatrizoik asit // İodamik asit // İotalamik asit // İoksitalamik asit //	İobitridol İohexzol İomeprol İopamidol İoversol İopromid İopentol İoksilan
Dimerik	İoksaglik asit tuzları İoksitroksik asit // İodoksamik asit //	İodiksanol İotrolan

Konvansiyonel iyonik kontrast maddeler, kation olarak sodyum veya meglumin, anyon olarak da 3 iyot atomu içeren, 1 nolu köşede *karboksil* grubu (COOH) bağlanmış, 6 kenarlı ve 6 köşeli benzen halkasının bulunduğu benzoat tuzlarıdır (92,93) (şekil 6). 1970'li yıllarda karboksil grubu yerine *amid* yan zinciri bağlanarak iyonik olmayan kontrast maddeler üretilmeye başlanmıştır (38). Benzen halkasında 3. ve 5. karbon (C) atomlarına aminlerden oluşan yan zincirler (R3 ve R5) bağlanır (74). Bu yan zincirlerden R3' teki bir değişiklik bileşiğin çözünürlüğünü etkilerken, R5 yan zincirindeki bir değişiklik kontrast maddenin vücuttan atılım yolunu belirler. Ayrıca bu yan zincirler toksisitenin azaltılmasından sorumlu olup, lipofilisiteyi sağlarlar (16,74,91).



Şekil 6: Benzoat tuzunun yapısı (74)

Kasyon tarafını oluşturan sodyum (Na) ve meglumin tuzlarının birbirlerine göre üstün yada zararlı yanları vardır (tablo 4). Sodyum tuzlarının toksisitesi ve vazodilatasyon etkisi yüksek ancak, viskozitesi ve diüretik etkisi düşüktür. Meglumin tuzlarının toksisitesi ve vazodilatasyon etkisi düşük, viskozite ve diüretik etkisi yüksektir (16,74).

Tablo 4: Sodyum ve Meglumin tuzlarının birbirlerine olan üstünlükleri (74)

	Meglumin	Sodyum (Na)
Toksisite	Düşük	Yüksek
Vazodilatasyon	Düşük	Yüksek
Viskozite	Yüksek	Düşük
Diüretik etki	Yüksek	Düşük

Kontrast maddelerin fizyolojik özellikleri etkileri üzerinde de anahtar bir role sahiptir:

İyot konsantrasyonu: İyot konsantrasyonu mg/ml'dir. Yüksek iyot konsantrasyonu ve iyot atomu sayısı bileşiğin kontrast kapasitesini artırır.

İyonik yük: Sulu çözeltilerde çözülen kontrast maddeler daha yüksek iyonik yük, ozmolalite ve daha yüksek nefrotoksik etkiye sahiptirler.

Hidrofilik özellikleri: C3 zincirindeki değişim sulu çözeltilere afiniteyi belirler. Yüksek afinite daha stabil bileşiklerde görülür ve hücre membranlarından daha az geçiş söz konusu olur. Fakat bu durum yağ dokularında depolanma azaldığı için böbreklerden daha hızlı olarak atılıma neden olur. Bu da toksisitede önemli bir rol oynamasına sebep olur.

Viskozitesi: Sıvıların dinamiğinde önemli bir parametredir. Solüsyondaki var olan partikül sayısı ile ilişkilidir. Mesela kanın sudan beş kat daha fazla viskoziteye sahip olduğu bilinir ve bu sebeple kontrast madde kullanımı ile görüntülenebilir. Viskozitenin bağımlı olduğu değişkenler ise solüsyonun sıcaklığı, iyot konsantrasyonu ve partiküllerin boyutlarıdır. İyot konsantrasyonu ve partikül büyüklüğü arttıkça viskozite artar. Kontrast maddenin viskozitesi normal kan akımını korumalı ve tromboz gibi durumlara sebep olmamalıdır. Kontrast maddenin viskozitesini artırmak için solüsyon kullanılmadan önce 37°C'ye kadar ısıtılmalıdır.

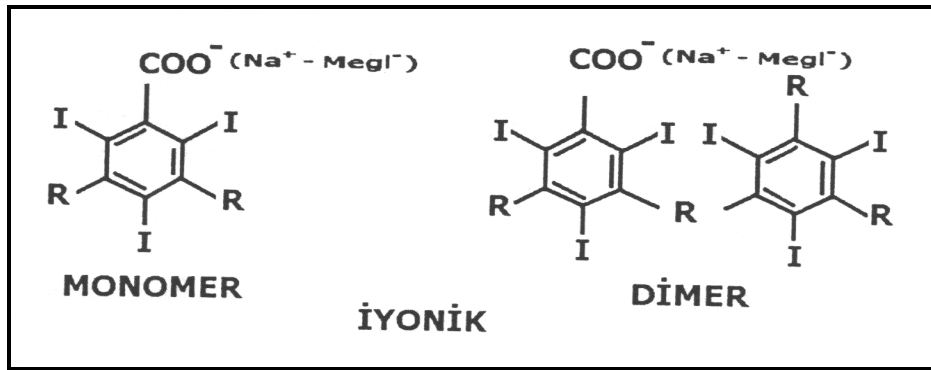
Ozmolalite ve Ozmolaritesi: Solüsyondaki partikül sayısına bağlıdır. Bu terim çözünen maddede kilogram başına ozmotik olarak aktif partikül sayısını ifade

eder. Terminolojik olarak ozmolarite; birim litredeki partikül sayısını, ozmolalite; birim ağırlıktaki (gramdaki) partikül sayısını gösterir. Yüksek ozmolaliteli kontrast maddeler; dokulardan vasküler alanlara geçişi belirlemede ve kontrast madde enjeksiyonu ile ortaya çıkan sıcaklık hissine sebep olan vazodilatasyon ile ilişkilidir. Sonuç olarak şöyle bir şey söylenebilir; yüksek ozmolaliteli bir kontrast maddenin kullanımı böbrekte izlenen daha yüksek ozmotik yük olarak ortaya çıkar. Bu da daha sonra toksik etkiler olarak kendisini gösterir. İdeal kontrast maddenin; ozmolaritesi düşük, radyoopasitesi yüksek (İyot/partikül oranı yüksek) olmalıdır (16,74,91).

İyotlu Kontrast Maddelerin Yapısı: İyotlu kontrast maddeler kimyasal yapılarına göre dört grupta incelenebilirler:

- 1) İyonik monomerler
- 2) İyonik monoasidik dimerler
- 3) İyonik olmayan monomerler
- 4) İyonik olmayan dimerler

1) İyonik monomerler: Birinci nesil kontrast maddelerdir (Şekil 3). Monomerik yapıdaki iyonik iyotlu kontrast maddeler benzoat tuzları olup vasküler yatakta tamamen iyonize olarak anyon ve katyon olarak iki ayrı partiküle ayrışırlar. Diğer bir deyişle her bir molekülün partikül değeri 2'dir. Ayrıca her bir molekülde kontrastı sağlayan 3 iyot atomu mevcuttur. Sonuç olarak, iyonik monomerik kontrast maddelerin iyot/partikül oranı = 3/2'dir (16,74). Bu tür kontrast maddelerin kontrast gücü düşük olup ozmolariteleri de çok yüksektir (yaklaşık 1500-1800 mOsm/kg) (16,91). Bu yüksek ozmolarite; iyonik kontrast maddelerin verilmesine bağlı olarak çok daha fazla yan etki ortaya çıkmasına katkıda bulunmuştur. Bu yan etkiler ağrı, alerjik reaksiyonlar, aritmi, hipotansiyon, nefrotoksisite ve anjina'dır (92).



Şekil 7: İyonik monomer ve dimerler (16)

İyonik monomerik kontrast maddelerin en bilinen örnekleri Diatrizoat ve İoksitalamat'tır.

2) İyonik monoasidik dimerler: Birbirinin simetriği olan iki benzen halkasının ortak amid yan zinciri yardımıyla bağlanması ile oluşur. Yapılarında iyonize karboksil grubu ve 6 iyot atomu içeren anyon ve sodyum veya megluminden oluşan katyon olmak üzere iki partikül (iyot/partikül oranı = 6/2) barındırırlar (Şekil 3). Molekül hacminin artmasına bağlı viskozite hafifçe artmıştır. Bu nedenle İV uygulamaları zordur. İoksoglat bu tür kontrast maddelere örnektir (16,74).

3) İyonik olmayan monomerler: İkinci nesil kontrast maddelerdir. Yetmişli yıllarda ozmotoksik etkiden ve azalmış tolerabiliteden nispeten sorumlu olan pozitif yüklü katyonlar sodyum, meglumin ve karboksil grubu yapıdan uzaklaştırılıp, yerine solüsyonda ayrıışmayan amid yan zinciri bağlanarak iyonik olamayan kontrast maddeler üretilmeye başlanmıştır. Mitrezamit ilk ve yaygın olarak kullanılan noniyonik kontrast maddedir. 1970'lerde kullanıma girmiştir ve daha az toksik olduğu kanıtlanmıştır. Uygulanması ağrısız olup, yan etkileri minimaldir (92). İyonik olmayan kontrast maddelerde çözünürlük, konvansiyonel tuzlardaki gibi iyonizasyonla olamayacağı için yan zincirlere çok sayıda hidroksil grupları eklenerek sağlanmıştır. İyot/partikül oranı=3/1'dir (16,74,91,94). İyot konsantrasyonları 323-370 mg/dl arasında, osmolaliteleri 600-700 mOsm/kg arasında değişmektedir. Bu oran kanın osmolalitesinden 2 kat, suyun osmolalitesinden ise 6-7 kat daha yüksektir. Ancak yinede iyonik kontrast maddelere göre osmolaliteleri yaklaşık 2,5 kat daha azalmıştır (94). Karboksil grubunun uzaklaştırılması nörotoksisiteyi, iyonların uzaklaştırılması ozmotoksisteyi, eklenen hidroksil grupları da kemotoksisiteyi azaltmıştır. Ayrıca proteinlere daha az bağlanır, daha az enzim inhibüsyonuna neden olarak daha az yan etki oluşturlar (74). İohekzol, İopromid, İobitridol ve iomeprol bu türden kontrast maddelere örnektir.

4) İyonik olmayan dimerler: Üçüncü jenerasyon kontrast maddelerdir (50,74). 1980'li yıllardan itibaren geliştirilmeye başlanan dimerik kontrast maddelerdir. İki tane triiyodobenzen halkası vardır. Solüsyondaki her bir molekülde 6 iyot atomu içerirler ve iyot/partikül oranı = 6/1'dir. Hiç karboksil grubu barındırmazlar. Çözünürlüğü sağlamak için her bir molekülün yan zincirlerinde 8'den fazla hidroksil grubu taşırlar (74). İyonik olmayan dimerik kontrast maddeler

hipoozmolar olmaları nedeniyle salin yüklenerek izoozmolar hale getirilmişlerdir (38,74). Osmolaliteleri düşüktür ancak molekül yapıları da en büyük olduğu için viskoziteleri de en büyük kontrast maddelerdir. Son dönemlerde geliştirilen kontrast maddelerde biyolojik makro moleküllere bağlanma oranları ihmal edilebilecek düzeylerdedir. Bu da kolay tolere edilebilmelerini ve yan etkilerinin minimum olmasını sağlamaktadır (50). İotrolan ve iodioksanol bu kontrast madde grubuna örnek verilebilir. Damar içi kullanılan kontrast maddelerin genel özellikleri Tablo 5’te görülmektedir.

Tablo 5: Damar içi kullanılan kontrast maddelerin genel özellikleri (95)

İyonisite	Ozmotik Sınıf	Kontrast Ajan	İyot/Partikül oranı	İyot konsantrasyonu (mgI/kg)	Osmolalite (mOsm/kg)	Viskozite (cP _{sat} 37°C)
İyonik	Yüksek-ozmolar monomerik	Diatrizoate (Renografin) Ioxithalamate (Telebrix)	3/2 (=1,5)	370;300	1,870; 1,500	2,34;5,2
	Düşük-ozmolar dimerik	Ioxaglate (Hebarix)	6/2 (=3)	320	≈600	7,5
Non-iyonik	Düşük-ozmolar monomerik	Iohexol (Omnipaque)	3/1 (=3)	140-350	322-844	1,5-10,4
		Iopamidol (Iovue)		250-370	524-796	3,0-9,4
		Iomeprol (Iomeron)		140-400	301-726	1,4-12,6
		Ioversol (Optiray)		240-350	502-792	3,0-9,0
		Iopromide (Ultravist)		150-370	330-770	1,5-10,0
		Ioxilan (Oxilan)		300-350	585-695	5,1-8,1
		Iopentol (Imagopaque)		150-350	310-810	1,7-12,0
	İzo-ozmolar dimerik	Iodixanol (Visipaque)	6/1 (=6)	270-320	290	6,3-11,8
		Iotrolan (Isovist)		240-300	270-290	3,9-8,5

KONTRAST NEFROPATİSİ GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Kontrast madde nefropatisi frekansı kullanılan işleme ve hasta popülasyonuna bağlı geniş bir yelpazeye sahiptir. Daha önce yapılan çalışmalar önceden mevcut olan renal bozukluk, ileri yaş, diyabet ve dehidratasyonun renal fonksiyonlarda kontrast maddeye bağlı akut bozulma yarattığını göstermiştir. Bu şekilde KMN gelişimine predispozan olan ve değişik çalışmalarda belirtilmiş çok sayıda faktör vardır (96).

Önceden Varolan Böbrek Yetmezliği: Geçmişte yayınlanan tüm çalışmalar KMN için en önemli risk faktörünün; anormal serum kreatinini, düşük glomerüler filtrasyon hızı ve altta yatan renal hastalık olduğunu göstermektedir (3,97-99). Kontrast madde kullanılan, glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın altında olan hastalarda KMN açısından özellikle dikkat edilmelidir. Yine önceden mevcut olan böbrek hastalığının şiddeti ile nefropati gelişmesi arasında bir doğru orantı mevcuttur (100). Serum kreatinin düzeyi 2,5 mg/dl (220 µmol/L) olan hasta popülasyonları ile yapılan iki çalışmada; hastaların %30-50'sinde KMN geliştiği görülmüştür (101,102). İşlem öncesi serum kreatin düzeyleri <1,1 mg/dl olanlarda nefropati gelişme olasılığı nisbeten düşük iken, >1,2 mg/dl olanlarda belirgin olarak yükselmektedir (103). Benzer şekilde bir başka çalışmada; nefrotoksisite frekansı ile baseline serum kreatinin değerinin artışı arasında yüksek önemde ilişki saptanmıştır (serum kreatinin değeri <1,5 mg/dl olanlarda KMN gelişme sıklığı %2 iken, bu oran serum kreatinin değeri >2,5 mg/dl olanlarda %20'lere kadar çıkmaktadır) (104).

Renal bozukluk majör risk faktörü kabul edilmekle birlikte KMN konsensus çalışma paneli klinisyenlere, eğer klinik endikasyon varsa kontrast madde kullanılan prosedürlerden kaçınmamalarını tavsiye etmektedir. Örneğin koroner anjiyografi gibi hastanın muhtemelen yararının çok yüksek olduğu tetkiklerde sadece olası nefropati riski göze alınarak yaşlı hastalarda tetkikten kaçınılmamalıdır (96).

Diyabet: Pek çok çalışmada diyabetin önemli bir bağımsız faktör olduğu gösterilmiştir (3,100,105,106). Ancak diyabetli olup, renal bozukluğu olmayan hastalarda da nefropati riskinin aynı şekilde yüksek olup olmadığı açık değildir. Geniş hasta grubu ile yapılan bir çalışmada; normal baseline serum kreatinini olan diyabetik hastalarda da diyabetin kontrast nefropatisi için bir bağımsız faktör olduğu

sonucuna varılmıştır (107,108). Retrospektif bir çalışmada, normal renal fonksiyonlu diyabetik hastalarda KMN görülme sıklığı %16, non diyabetik hastalarda %1.5 olarak bildirilmiştir (47). Ancak intravenöz kontrast madde kullanılan normal kreatinin değerine sahip Diabetes Mellitus'lu 119 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, KMN riskinde artış saptanmamıştır (109). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde hemen hemen tümünde, KMN ve önceden varolan renal yetersizlik ile birlikte olan diabet arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (47,102,106,109).

Nefrotoksik İlaçlar: Direkt nefrotoksik ilaçlar ve lokal vazodilatör etkili prostoglandin inhibitörleri, KMN gelişiminde kontrast maddelerin etkilerini arttırmalar (5). Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ), erken dönemde akut tübülointerstisyel nefrite ve uzun dönemde de kronik tübülointerstisyel nefrite yol açarlar. Aminoglikozidler direkt toksik etkilidir. Ayrıca etkileri bir diüretik olan furosemid ile potansiyalize olur (111). Cyclosporin A proksimal ve distal tübüller üzerine lizozomal disfonksiyona yol açarak direkt tübüler hücresel toksisiteye neden olur. Platin deriveleri (örneğin Cisplatin gibi) sülfidril gruplarına bağlanır ve enzim fonksiyonlarında yetersizliğe neden olurlar (9). Alamartin ve arkadaşları (112) yaptıkları bir çalışmada diüretikler, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, koksibler, aminoglikozitler ya da Amfoterisin B gibi nefrotoksik etkisi bilinen ilaçları kullanan hastalarda daha yüksek KMN insidansı bildirmişlerdir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin etkisi ise tartışmalıdır. İşlem öncesi fenoldopam benzeri bir ACE inh. kullanan hastalarda artmış risk bildirilmiştir (113). Ama bununla birlikte Dangas ve arkadaşları (13), özellikle kronik böbrek yetmezlikli hastalarda işlem öncesinde ACE inhibitörü kullanımının, nefropati açısından riski azalttığını iddia etmişlerdir.

Yaş: Yaşlanma ile artan vasküler yetmezlik, endotelial fonksiyonlarda azalma, vazodilatör cevapta azalma ve vasküler cevabı oluşturacak pluripotent kök hücrelerde azalma ile birliktedir (114). İlerleyen yaşla birlikte renal fonksiyonlarda da kayıp kaçınılmazdır. Tüm bu faktörler de yaşlı hastalarda KMN riskini ve nefropati geliştikten sonra düzelme hızını etkilemektedir (96).

Kontrast Madde Uygulama Yolu: Uygulama yolu önemlidir. Yapılan çalışmalarda intraarteriyal uygulamalarda, intravenöz uygulamalara kıyasla nefrotoksik etkinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (44).

Cinsiyet: Eskiden yapılan bazı çalışmalarda riskin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (106). Buna karşılık yapılan geniş bir seride, kadın cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğu açıklanmıştır (116). Daha küçük hasta grubu ile yapılan bir çalışmada ise nefropati insidansının kadınlarda erkeklerden üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (98). Tüm bu çalışmaların sonucunda şöyle bir yorum yapılabilir. Kadın hastalar ileri yaş, komborbit hastalıklar, daha küçük vücut yüzey alanı gibi diğer risk faktörlerini daha çok taşımaktadır. Bu da KMN riskini artırır (96).

Efektif İntravasküler Volümde Azalma: Efektif intravasküler volümde azalma (Siroz veya anormal abdominal sıvı kaybına bağlı), uzamış hipotansiyon [özellikle ACE inhibitörleri ve diüretiklerle (furosemid vb.)] kombine edilmiş antihipertansif tedaviye bağlı ve dehidratasyon renal kanlanmanın azalmasına yol açarak, kontrast maddelerin iskemik etkilerini potansiyalize ederler (8,106).

Kardiyovasküler Hastalık: Bazı çalışmalarda şiddetli ya da yaygın kardiyovasküler hastalığın kontrast nefropatisi açısından riski artırdığı gösterilmiştir. Özellikle konjestif kalp yetmezliği artmış nefropati riskine eşlik eder. Ancak bu durum sadece kardiyak kateterizasyona giden hastalarda incelenebilmiştir (100,105,108). Yine digoksin ve diüretiklerle (özellikle furosemid) birlikte kullanıldığında kontrast madde nefropatisi riski artar (102,116). Ancak bu ilaç kullanımlarının tek başına mı etkili olduğu yoksa zeminde yatan konjestif kalp yetmezliğine mi bağlı nefropatinin geliştiği net olarak ayırt edilememiştir.

Önceden mevcut olan hipertansiyon yine KMN için bir prediktördür (98,108,115). Ancak bu sadece iki nonkardiyak çalışmada bildirilmiştir (96,97). Kontrast madde nefropatisi riski yaygın aterosklerotik hastalığı olanlarda ve periferik vasküler hastalığı olanlarda artar. Benzer şekilde aterosklerotik lezyonların sayısı daha önceden mevcut inme ya da myokard enfarktüsü öyküsü de artmış riskle beraberdir (100,107).

Kontrast Madde Miktarı: Kontrast nefropatisi dozla birlikte artar. Serum kreatinin düzeyi normal olan hastalarda 300 ml'nin üzerindeki dozlar risk faktörüdür. Serum kreatinini 133-300 mikromol/L olan hastalarda ise eşik dozu 150 ml olmalıdır. Hastanın serum kreatinin düzeyi 300 mikromol/L'nin üzerinde ise kontrast madde dozu 100 ml'yi aşmamalıdır (43). Birkaç farklı çalışmada da verilen radyokontrast ajanın miktarının kontrast nefropatisi gelişme riski açısından bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (3,47,107). Büyük dozlar ve 72 saat içerisinde tekrarlayan enjeksiyonlar kontrast madde nefropatisi gelişme riskini artırır (3, 106,110).

Periferik Vasküler Hastalık: Yapılan çalışmalarda yaygın aterosklerotik hastalığın KMN gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (108). Bartholomew ve ark. (117) ile Rihal ve ark.'nın (118) çalışmalarında perkütan koroner girişimler sonrası yapılan analizlerde periferik vasküler hastalığın KMN için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

Anemi, İmmünoglobulinopatiler, Irk, Etnik Köken ve Diğer Risk Faktörleri: Yeni yapılan çalışmalarda, kontrast madde verilen hastalarda düşük baz hematokrit değeri bulunmasının KMN gelişmesi açısından bir prediktör olduğu bulunmuştur (109). Kontrast maddenin yarattığı vazokonstriksiyonla kombine olduğunda anemi medullada, böbreğin dış medullasında parsiyel oksijen basıncında düşmeye neden olmaktadır ve anemi arttıkça renal meduller hipoksi de artmaktadır (76).

Literatürde multipl myelomlu hastalarda kontrast madde verilmesinden sonra çekilen ürografi işlemi sonrasında böbrek yetmezliği geliştiğini, hatta anüriye kadar giden böbrek yetmezliği geliştiğini bildiren vaka sunumları mevcuttur (120). Bu etkinin patofizyolojik mekanizması; kontrast madde verilmesi sonucu oluşan direk tübüler toksisite, intratübüler ozmotik basınç artışı, medüller iskemi ve dökülen tübüler hücreler ile multipl myelomlu hastalarda Bence-Jones proteinlerinin idrarda çökmesinin artışı sonucu gelişen tübüler obstrüksiyon olarak açıklanabilir (121). Bununla birlikte 7 multipl myelom vakasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, bu hasta grubunda kontrast maddeye bağlı akut renal yetmezlik gelişmesinde bir majör risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (122). Plazma hücresi

diskrazisi olan hastalarda artmış serum viskozitesi renal hasarın patogenezi açıklamaya katkıda bulunur (96).

Beyaz olmayanlarda (107) ve Afrika kökenli Amerikalılarda (108) KMN açısından artmış bir insidans mevcuttur. Ancak son yapılan bir çalışmada ırkın multivaryant analizlerde belirgin bir risk faktörü olmadığı ve Afrika kökenli Amerikalılarda bu artmış riskin eşlik eden hastalıkların fazla olmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Ancak yayınlanmış çalışmalar ırk ve etnik kökenin kontrast nefropatisi ilişkisini açıklayacak kadar çok değildir. Bu konuda yapılmış ve az sayıda çalışma mevcuttur (96).

Kontrast Maddenin Tipi: Yapılan çalışmalar iyonik ve ozmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı KMN gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (44). Rudnick ve ark.'nın (106) normal böbrek fonksiyonu olan, non-diyabetik 1196 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, yüksek ozmolar kontrast madde (YOKM) (diatrizoate) kullananlarda KMN gelişme oranı %8.5, düşük ozmolar kontrast madde (DOKM) (iohexol) kullananlarda ise %8.2 bulunmuştur. Fakat kronik renal yetersizliği olan hastalar ele alındığında, KMN gelişimi DOKM kullananlarda %12.2, YOKM kullananlarda ise %27 oranında olmuştur. Sonuç olarak; KMN gelişim riski, normal renal fonksiyonları olan hastalarda YOKM veya DOKM kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Bununla birlikte kronik renal yetersizliği olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise DOKM kullanımı, YOKM'ye göre KMN sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır (125).

İzoozmolar kontrast maddeler, izoozmolariteleri ve yüksek viskoziteleri ile karakterizedirler. Grynne ve ark.'nın (124) yaptığı bir araştırmada 18 çalışma gözden geçirilmiş ve iodixanol, ioxaglate ve düşük ozmolar kontrast maddelerle karşılaştırılmıştır. Ağrı, rahatsızlık hissi ve ısı duyusu iodixanolde belirgin olarak daha az saptanmıştır. Bu etki hem intraarterial hem de intravenöz uygulamadan sonra benzer şekilde görülmüştür. Eşit iyot dozlarında verildiğinde görüntü kalitesi iodixanolde daha iyi gözlenmiştir. Kontrast madde nefropatisi sıklığı açısından arada bir fark tespit edilmemiştir. Ancak proksimal tübüler lizozomal enzimlerden NAG'ın üriner ekskresyonu iodixanolla en düşük bulunmuştur. Bu da iodixanolün proksimal tübüler hücreler üzerindeki etkisinin daha az olduğunu göstermiştir. Chamers-Jackson ve ark. (125); randomize seçilmiş, 1/3'ü diyabetik, anjiyografi uygulanmış,

serum kreatinin düzeyleri >150 mikromol/L olan, randomize olarak iodixanol veya iohexol kullanılan, 102 hastayı prospektif incelediklerinde; İodixanol kullanan gruptaki hastalarda, hastaların %3,7'sinde serum kreatinin düzeylerinin %25'den daha fazla arttığı görülmüşken; İohexol kullanan grupta ise hastaların %10'unda serum kreatinin düzeylerinin %25'den daha fazla arttığı izlenmiştir. İzoozmolar kontrast maddelerle yapılacak çalışmalar diyabetik ve diğer risk grubu hastalarında halen devam etmektedir. Eldeki mevcut verilerle iodixanolün, düşük ozmolar kontrast maddelerden daha az nefrotoksik olduğunu söyleyenebilir (38).

Sonuç olarak, her bir risk faktörünün mevcudiyeti KMN gelişimine katkıda bulunur. Risk faktörlerinin sayısı arttıkça nefropati riski de aynı ölçüde artar (3,47,105).

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE KLİNİK YAKLAŞIM

Tanısal ve tedavi amaçlı radyolojik tetkikler ve kardiyak kateterizasyon uygulamaları öncesinde tüm hastalarda KMN gelişim riskini belirlemek için iki temel değerlendirme yapılmalıdır:

1-Risk sınıflandırılması: Kontrast madde nefropatisi açısından yüksek riskli hastaların tanımlanması, damar içi kontrast madde kullanımı öncesi korunmaya yönelik yaklaşımların uygun hasta gruplarına uygulanmasına olanak tanımaktadır (Tablo 6) (91).

Yakın dönemde yayınlanan ve günümüzde perkütan koroner girişim (PKG) sonrası akut renal yetersizliği gelişim sıklığı ve klinik önemini araştıran retrospektif bir çalışmada, akut renal yetersizlik gelişim sıklığı %3.3 bulunmuştur (118). Bu çalışmada bazal kreatinin değerlerinin yüksek olması (>2.0 mg/dl) ve kullanılan kontrast madde miktarının yanında, PKG'nin akut miyokard infarktüsü veya şok tanısı olan hastalarda yapılmasının da akut renal yetersizlik gelişiminin bağımsız belirleyicileri olduğu bildirilmiştir. Diğer görüntüleme teknikleri sırasında kullanılan kontrast maddelere bağlı ortaya çıkan KMN gelişim oranları hakkında yeterli klinik çalışma henüz bulunmamaktadır.

Tablo 6: Risk sınıflaması (91)

Yüksek riskli hastalar: A. Serum kreatinin düzeyinin >1.7 mg/dl veya kreatinin klirensinin <25 ml/dak olması B. Serum kreatinin düzeyi = 1.3-1.7 mg/dl veya kreatinin klirensi = 25-50 ml/dak olması ve birlikte şu risk faktörlerinden en az birinin bulunması: 1. Diabetes Mellitus, 2. Yaş >70, 3. Kalp yetersizliği (KY), 4. Multipl myelom, 5. Dehidratasyon, 6. Yakın zamanda kontrast madde uygulanmış olması, 7. Fazla miktarda kontrast kullanımı*
Orta riskli hastalar: A. Serum kreatinin düzeyi = 1.3-1.7 mg/dl veya kreatinin klirensi = 25-50 ml/dak olması B. Kreatinin klirensi = 50-75 ml/dak olması ve birlikte şu risk faktörlerinden en az birinin bulunması: 1. Diyabet, 2. Yaş >70, 3. Kalp yetersizliği (KY), 4. Multipl miyelom, 5. Dehidratasyon, 6. Yakın zamanda kontrast madde uygulanmış olması, 7. Fazla miktarda kontrast kullanımı*
Düşük riskli hastalar: A. Kreatinin klirensi = > 75 ml/dak olması B. Kreatinin klirensi = 50-75 ml/dak ve birlikte risk faktörlerinin bulunmaması
* Güvenli kontrast volümünün hesaplanması: 1- Cigarroa formülü: 5cc kontrast madde x vücut ağırlığı (kg) / kreatinin düzeyi (mg/dl) (maksimum doz : 300 cc) (126) 2- Altmann formülü: Kontrast volümü/ kreatinin klirensi < 6 olması (127) **92 ‘den uyarlanmıştır.

Kontrast madde kullanılan görüntüleme teknikleri sonrası KMN gelişim sıklığını öngörebilmek için yeni risk skorlama sistemleri önerilmiştir. Mehran ve ark.’nın PKG’ye giden 9726 hastanın prospektif verilerine dayanarak oluşturdukları risk skorlama sistemine göre sekiz bağımsız risk öngördürücü tanımlanmıştır. Bunlar: 1. Kronik renal yetersizlik, 2. Yaşın >70 olması, 3. Diyabet, 4. Kadın cinsiyet, 5. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun <%40 olması, 6. Akut koroner sendrom sonrası girişim yapılması, 7. Kontrast volümünün >150 cc olması ve 8. İntraaortik balon pompası (IABP) kullanılmış olmasıdır. Bu risk faktörlerinin toplam sayısı ile KMN sıklığı arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (128). Ülkemizde yapılan bir çalışmada elektif koroner anjiyografi yapılan olgularda sol ventrikül atım volümü (AV) ile KMN gelişim riski arasındaki ilişki irdelenmiş ve sonuçta AV>%30

olan olgularda KMN gelişim riskinde artış gözlenmediği belirtilmiştir (129). Rutin klinik pratikte diyagnostik koroner anjiyografi yapılacak olgularda KKY veya düşük AV'si olduğu bilinen olgulardan özellikle KMN yönünden yüksek riskli olanlarda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi için sol ventrikülografi yerine non-invazif yöntem olarak ekokardiyografi tercih edilmelidir.

Kontrast madde volümü ile KMN sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran randomize bir çalışmada hastalar, verilen kontrast madde volümü açısından iki gruba ayrılarak incelenmiştir (126). Ortak özellik olarak başlangıç kreatinin düzeyi >1.8 mg/dl olan bu hastaların, 1. gruptakilerine Cigarroa formüle göre hesaplanan miktarda kontrast madde verilirken, 2. gruptaki hastalara volüm sınırlaması getirilmemiştir. Sonuç olarak kontrast nefropati 1. grupta %2 gelişirken, 2. grupta %26 oranında gelişmiştir ($p<0.05$).

2- Kontrast madde seçimi: Kullanılacak kontrast maddenin seçiminde; hastada uygulanacak işlemin tipi, görüntü kalitesi, maliyet ve hastada KMN gelişme riski gözönüne alınmalıdır (130).

Kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte KMN gelişime riskini belirleyen önemli unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı KMN gelişim riski daha yüksektir (44). Schwab ve ark.'nın kalp kateterizasyonuna giden 433 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada KMN sıklığı düşük osmolar kontrast madde (DOKM, iopamidol) kullananlarda %8, yüksek osmolar kontrast madde (YOKM, diatrizoate) kullananlarda ise %10.2 oranında gelişmiştir ($p>0.05$) (131). Benzer şekilde yukarıda da belirtildiği gibi; Rudnick ve ark.'nın (106) normal böbrek fonksiyonu olan, non-diyabetik 1196 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, YOKM (diatrizoate) kullananlarda KMN gelişme oranı %8.5, DOKM (iohexol) kullananlarda ise %8.2 bulunmuştur. Fakat kronik renal yetersizliği olan hastalar ele alındığında, KMN gelişimi DOKM kullananlarda %12.2, YOKM kullananlarda ise %27 oranında olmuştur (106). Sonuç olarak; KMN gelişim riski, normal renal fonksiyonları olan hastalarda YOKM veya DOKM kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Bununla birlikte kronik renal yetersizliği olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise DOKM kullanımı, YOKM'ye göre kontrast nefropati sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır.

Birincil sonlanım noktası olarak nefrotoksisitenin incelendiği; diyabetik ve kronik renal yetersizliği (kreatinin düzeyi 1.5-3.5 mg/dl) olan 129 hastanın non-iyonik izo-osmolar kontrast madde (iodixanol) ve non-iyonik düşük osmolar (iohexol) kontrast madde almak üzere karşılaştırıldığı bir çalışmada; 0-3. günlerde kreatinin yükselişi iodixanol grubunda 0.13 mg/dl, iohexol grubunda ise 0.55 mg/dl olmuştur ($p=0.001$). Aynı çalışmada, >0.5 mg/dl kreatinin yükselişi iodixanol grubunda %3, iohexol grubunda ise %26 bulunmuştur ($p=0.002$). Benzer şekilde 1 mg/dl'den fazla kreatinin yükselişi iodixanol grubunda hiç gözlenmezken, iohexol grubunda %15 olmuştur (11).

BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ YERİ

Böbrek fonksiyonlarının ve erken dönem böbrek yetmezliğinin gösterilmesinde farklı biyokimyasal parametre kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlar:

Serum Kreatinin: Kreatinin vücutta kas doku kütlelerine bağlı olarak sürekli olarak oluşan ve sabit kalan, keratin metabolizmasının bir yıkım ürünüdür. Kas kütleleri ile doğru orantılı olarak olduğundan erkeklerde serum kreatinin düzeyleri kadınlardan fazladır. Tümüyle glomerüler filtrasyona uğrar bu nedenle glomerüler filtrasyon hızının (GFR) düştüğü durumlarda serum kreatinin düzeyleri artar. Günlük et içeren diyet sonrasında serum konsantrasyonunda %10'luk bir oynama görülebilir (151). Normal Değerleri (ND): >15 yaş Erkek=0.50-1.40 mg/dl, Kadın=0.50-1.30 mg/dl'dir.

Mikroalbumin: Böbrek yetmezliğinde erken dönemde artan proteinöz moleküldür (151). Ağır egzersiz, fazla protein alımı, sıvı yüklenmesi, idrar yolları enfeksiyonu ve gebelik idrarla atılan protein miktarını artırır. Gün boyunca idrara çıkan protein miktarı gecekinden % 25 daha fazladır. Günlük albumin atılımı 30 mg'ın altındadır. 30-300 mg/kg (ya da 20-200 mikrogram/dakika) albumin atılımı mikroalbuminüri olarak değerlendirilir.

Serum Sistatin C: İnsan çekirdekli hücrelerinin tümünde sabit oranda üretilen, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinden düşük molekül

ağırlıklı bir proteindir. Tam glomerüler filtrasyona uğrar. Proksimal tübüllerden hemen tamamı geri emilerek, proksimal tübül hücrelerinde yıkıma uğrar. Serum Sistatin C seviyeleri boy, kilo, karaciğer hastalıkları, inflamatuvar ve infeksiyöz olaylardan veya günlük besin alımı ve diğer konstitüsyonel faktörlerden etkilenmez (152). Ekstrarenal eliminasyona uğramaz. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; GFR'deki azalmanın erken dönemde gösterilmesinde, erken dönem böbrek yetersizliğinin tanısında serum kreatinin değerlerine göre Sistatin C'nin daha üstün olduğu bulunmuştur (153-157). Normal değerleri: 0.7–1.57 mg/L'dir.

β 2-mikroglobulin: İnsanlarda tüm çekirdekli hücrelerin yüzeylelerinde bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Proksimal tübül hücrelerince emilerek yıkılır. Plazmada sabit miktarlarda bulunur. Cinsiyete göre düzeyi değişmez. Yüksek plazma düzeyleri yapımının arttığı AIDS, multiple myelom gibi myelo ve lenfoproliferatif hastalıklarda özellikle tübüler toksisiteyle seyreden böbrek yetmezliklerinde görülür (151). Normal Değerleri: 0.60-3.80 mg/L'dir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2006-Temmuz 2007 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Bilgisayarlı Tomografi, İntravenöz pyelografi ve Anjiyografi ünitelerine herhangi bir nedenle başvuran ve damar içi kontrast madde kullanılan hastalar arasından rastgele örnekleme ile seçilen 20 yaş ve üzeri, 100 hasta ile prospektif olarak oluşturuldu. Araştırma protokolünü kabul eden, daha önce böbrek yetmezliği tanısı almamış, 50 ml opak verilen 50 hasta ile 100 ml ve üzeri opak madde verilen 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Tetkik öncesinde bir haftalık süre içerisinde damar içi opak madde uygulanmamış, 72 erkek, 28 kadın toplam 100 hasta değerlendirildi. Dördüncü gün Doppler kontrolü yapılamayan sekiz hasta çalışma grubundan çıkarıldı. Sonuç olarak 92 hasta çalışma kriterlerini tam olarak sağladığı için, araştırmada bu hasta grubu ele alındı. Serum bazal kreatinin değerleri <1.5 mg/dl olan hastalar çalışmaya doğrudan alınırken, 1.5-2.5 mg/dl arasında olan hastalar, hidrate edilip çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların cinsiyeti, yaşı, boy ve kilosu kaydedildi. Vücut kitle indeksleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{Body mass index (BMI} = \text{Vücut Kitle İndeksi)} = \text{kg/m}^2.$$

Kontrast madde nefropatisi riskini arttıran hastalığının veya ilaç kullanımının olup olmadığı, varsa hastalığın süresi, ilacın tipi ve süresi kaydedildi.

Kullanılan opak maddenin dozu, ozmolaritesi, piyasa ve etken madde ismi [Ultravist (Iopromid), Omnipaque (Iohexol), Iomeron (Iomeprol), Visipaque (Iodixanol)] kaydedildi. Tüm hastalarda kullanılan opak maddelerin sayı ve oranları karşılaştırıldı. Aynı karşılaştırma KMN gelişen hastalarda da yapıldı.

Hastalara kontrast madde verilmeden önce gri skala ultrasonografi ile böbrekleri incelendi. Gri skala ve renkli Doppler US incelemeleri, Toshiba Aplio 80 ve Sonosite-Titan marka cihazlarda 3.5-5 MHz'lik konveks tarama yapan abdominal transdüserler ile yapıldı. Her iki böbreğin boyutu, genişliği, kalınlığı ve parankim kalınlıkları incelendi. Parankim ekojenitesi değerlendirilip kaydedildi. Renal korteks ekojenitesi karaciğerden düşük ise normal görünüm (greyd 0) olarak kabul edildi. Karaciğerin ekojenitesi ile eşit ise greyd I, yüksekse greyd II ve renal sinüsüne eşit ise greyd III olarak değerlendirildi. Her iki böbreğin büyüklüğü ise şu şekilde

elde edildi: Önce longitudinal planda böbreğin en uzun boyutu ölçüldü, ardından bu plana dik ve böbreğin en geniş görüldüğü aksiyal planda ise böbreğin eni ve kalınlığı ölçüldü. İnceleme sağ böbrek için sol lateral dekübit, sol böbrek için sağ lateral dekübit pozisyonunda, her iki kol başın yukarısına kaldırılmış olarak ve derin nefes tutturularak yapıldı. Aksiyal ve longitudinal planda gri skala ve renkli Doppler incelemeleri yapıldı. Renkli Doppler inceleme şu üç aşamada gerçekleştirildi:

- 1) İlk inceleme; damar içi kontrast madde kullanılan tetkikten hemen önce,
- 2) İkinci inceleme; tetkik sonrası 1-3 saat içerisinde,
- 3) Üçüncü ve son inceleme; tetkik sonrası 4. günde yapıldı.

Renkli Doppler ile her bir böbrekte renal arterlerin arkuat ve interlober dallarından, Doppler açısı (Ultrasonografik ses dalgasının damarın uzun ekseğine olan açısı) 60^0 olacak şekilde en uygun kazanç ayarları yapılarak, damarlanmanın dalga örnekleri elde edildi. Bu dalga örneklerinin spektral analizi yapıldı ve aşağıda yeralan Doppler parametreleri elde edilerek kaydedildi:

- 1) Pik Sistolik Hız (PSV, cm/sn),
- 2) Diyastol Sonu Hız (EDV, cm/sn),
- 3) Rezistivite İndeksi (RI),
- 4) Pulsatilite İndeksi (PI),
- 5) Akselerasyon Zamanı (AT)
- 6) Akselerasyon İndeksi (AI)

Tüm hastalardan tetkik öncesi, tetkik sonrası 1-3 saat içerisinde ve tetkik sonrası 4. günlerde yapılan incelemelerinde; serum Kreatinin (mg/dl), Sistatin C (mg/L) ve β -2 Mikroglobulin (mg/L) parametrelerinin ölçülebilmesi amacıyla vakumlu tüplere, 8 cc kan örneği alındı. Kan örnekleri 4000 devirde 7 dk santrifüj edilip serumları ayrıldı. Ayrıca eş zamanlı olarak Mikroalbuminüri (mg/L) bakılabilmesi için idrar örnekleri alındı. Elde edilen serumlar ve idrarların bir kısmı hemen çalışıldı. Hemen çalışılmayacak olanların serumları $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ de saklandı.

Serum kreatinin, β -2 mikroglobulin ile idrarda mikroalbuminüri, Abbott Architect C 8000 otoanalizör cihazı ile bakıldı. BioVendor Human Sistatin C ELİSA kiti kullanılarak, Biokit EL x 800 Bioelisa Reader cihazında serum Sistatin C ölçümleri yapıldı.

Damar içi kontrast madde kullanılan tetkik sonrası 48-72 saat içerisinde bazal kreatinin değerinde $\geq \%25$ veya $44 \mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dl) artış olmasının kontrast madde nefropatisi olarak tanımlandığı göz önüne alındığında; hastalar serum kreatinin değerlerinde bazal değerlere göre nefropati ile uyumlu artış olup olmamasına bağlı olarak; nefropati gelişen ve nefropati gelişmeyen hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Elde edilen tüm veriler bilgisayar için hazırlanmış SPSS 10.0 (for Windows, USA) istatistik paket programında toplandı. Nümerik değerler, aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak tanımlandı. Elde edilen Doppler ve biyokimyasal verilerden, tetkik öncesi - tetkik sonrası 1-3 saat ölçümleri arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Benzer şekilde, tetkik sonrası 1-3 saat - tetkik sonrası 4. gün ve tetkik öncesi - tetkik sonrası 4. gün değerleri arasında farklılık olup olmadığı, *bağımlı gruplarda t testi* ile değerlendirildi. İlişki analizleri *Spearman korelasyon testi* ile bağımsız gruplar arası fark *Fisher's kesin testi* ile değerlendirildi. Dağılımı normal olan veriler *t testi*, dağılımı normal olmayan değerler *Mann-Whitney U testi*, cinsiyet, kullanılan opak madde tipi ve uygulama yolu *Ki Kare testi* ile değerlendirildi. $P<0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada Nisan 2006 - Temmuz 2007 tarihleri arasında herhangi bir nedenle bölümümüzde damar içi kontrast madde kullanılarak yapılan tetkik için başvuran 20 yaş ve üzeri, 67'si erkek (%72.8), 25'i kadın (%27.2) olmak üzere toplam 92 hasta incelendi.

Kullanılan opak madde dozu, Mann Witney U testi ile değerlendirildi. Diğer parametreler ise t testi ile incelendi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 27 ile 83 arasında (ortalama 57.38 ± 12.6) değişmekteydi. Boyları 150 ile 187 mm (ortalama 168.70 ± 7.29) saptandı.

Tüm hastaların böbrek boyutları değerlendirildiğinde; sağ ve sol böbrek kraniokaudal boyutu arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$).

Bu çalışmaya katılan 92 hastanın tetkik öncesi elde edilen bazal serum kreatinin değerleriyle, tetkik sonrası 4. gün yapılan ölçümlerde elde edilen serum kreatinin değerleri karşılaştırıldığında 4 hastada (% 4.34) kontrast madde nefropatisi ile uyumlu artış olduğu saptandı (Tablo 7). Erkek hastaların %6'sında (n=4) KMN gelişirken, kadın hastalarda KMN saptanmadı.

Tablo 7: Kontrast madde nefropatisi görülen olguların serum kreatinin değerleri ve artış % oranları

Hasta no	Tetkik öncesi serum kreatinin değeri (mg/dl)	Tetkik sonrası 1-3 saatlik serum kreatinin değeri ve artış %'si		Tetkik sonrası 4. gün serum kreatinin değeri (mg/dl) ve artış %'si	
		(mg/dl)	%	(mg/dl)	%
1	0.8	1	25	1.1	37.5
2	0.8	0.9	12.5	1	25
3	1	1.2	25	1.3	30
4	0.8	0.8	0	1.1	37.5

Nefropati gelişen ve nefropati gelişmeyen hastalar arasında yaş, boy, kilo, kullanılan opak madde dozu, böbrek boyutları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Nefropati gelişen ve nefropati gelişmeyen hastaların Sosyodemografik ve diğer bazı özellikler yönünden karşılaştırılması

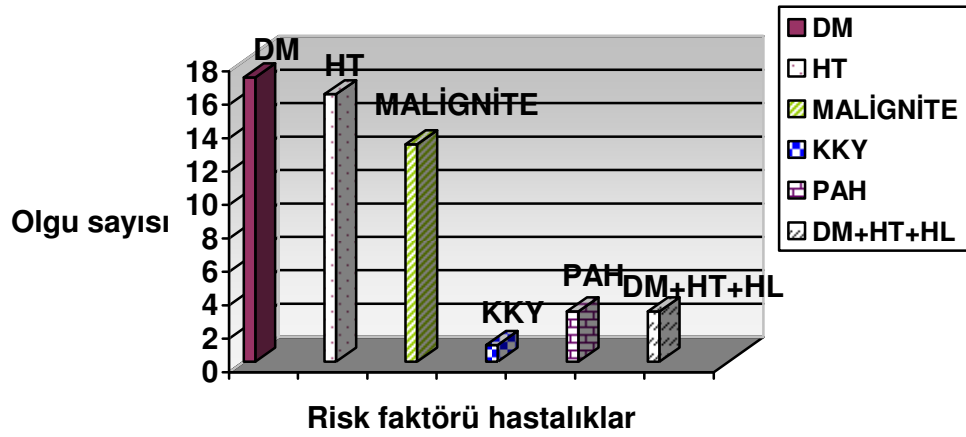
	Nefropati gelişenler (n=4)*	Nefropati gelişmeyenler (n=88)*	Analiz t testi
Yaş (yıl)	63.75±10.3	57.09±12.75	0.306
Boy (mm)	173.25±5.737	168.49±7.314	0.203
Kilo (kg)	81.25±10.21	73.42±10.447	0.146
VKİ	26.25±1.708	25.23±3.143	0.521
Sağ böbrek kraniokaudal boyutu (cm)	115±6.88	105.52±9.39	0.050
Sağ böbrek genişliği (cm)	57±4.24	52.20±8.65	0.284
Sağ böbrek kalınlığı (cm)	54.75±4.57	50.64±7.32	0.270
Sağ böbrek parankim kalınlığı (cm)	15.25± 0.96	15.48±2.07	0.828
Sol böbrek kraniokaudal boyutu (cm)	119.75±7.76	107.66±9.70	0.017
Sol böbrek genişliği (cm)	56±7.87	54.03±6.78	0.074
Sol böbrek kalınlığı (cm)	59±3.74	53.15±7.05	0.104
Sol böbrek parankim kalınlığı (cm)	17±1.29	16.42±1.70	0.240
Kullanılan opak madde miktarı (ml)	167.5±109.96	86.8±69.97	0.091**

* Sonuçlar aritmetik ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

** Mann-Witney U testi

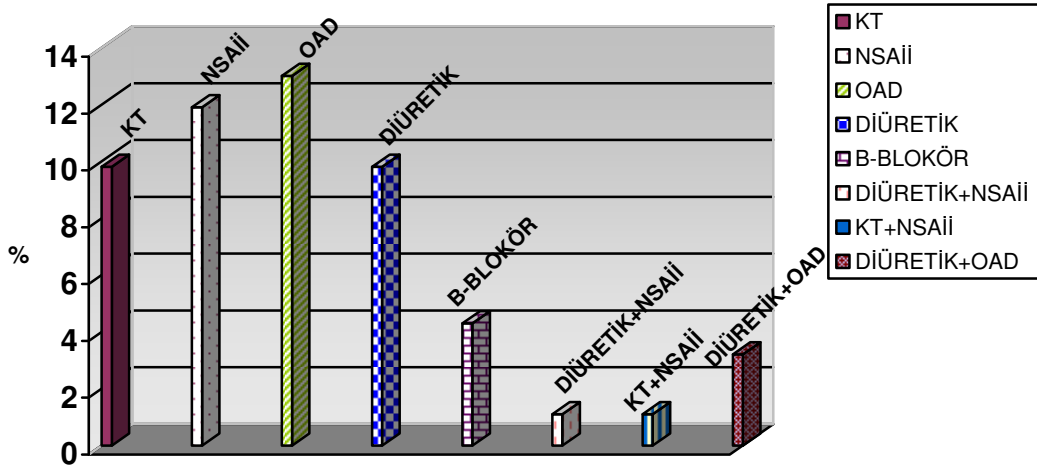
Nefropati gelişen 4 hastada böbrek parankim ekosu normal saptanırken, nefropati gelişmeyen 88 hastanın %89'unda normal, %11'inde (GI) artmıştı. Fisher's kesin testi ile yapılan analizde anlamlı fark saptanmadı (P>0.05).

Çalışma kapsamında incelenen toplam 92 hastanın 17'sinde (%18.5) Diabetes Mellitus (DM), 16'sında (%17) Hipertansiyon (HT), 1'inde (%1.1) konjestif kalp yetmezliği, 6'sında (%6.5) Hiperlipidemi (HL), 3'ünde (%3.2) periferik arter hastalığı (PAH) mevcuttu. Olguların 3'ünde (%3.2) DM, HT ve HL birlikteydi. Ayrıca olguların 13'ünde (%14.1) malignite öyküsü mevcuttu (Şekil 8). Kontrast madde nefropatisi görülen dört hastanın ikisinde (%50) periferik arter hastalığı, birinde ise akciğer Ca (%25) mevcuttu.



Şekil 8: Olgularda saptanan risk faktörü hastalıkların sayısal dağılımı

Hastaların kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde; toplam 92 olgunun 9'u (%9.8) kemoterapötik, 11'i (%11.9) non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ), 12'si (%13) oral antidiabetik ilaç, 9'u (%9.8) diüretik, 4'i (%4.3) β -blokör, 1'i diüretik ve NSAİİ, 1'i (%1.1) Kemoterapötik ve NSAİİ, 3'ü de (%3.2) diüretik ile OAD'yi birlikte kullanmaktaydı (Şekil 9). Nefropati gelişen 4 hastanın biri malignite (akciğer Ca) nedeniyle Cisplatin tedavisi almaktaydı. Diğer olgularda risk faktörü ilaç kullanımı yoktu.



Şekil 9: Olguların risk faktörü ilaç kullanım oranlarının % dağılımı

Olguların 11 tanesine (%12) intraarteriyal kontrast madde kullanılan anjiyografi tetkiki, 81 tanesine (%88) intravenöz yolla kontrast madde kullanılan bilgisayarlı tomografi ve intravenöz pyelografi tetkiki uygulandı. Nefropati gelişen 4 hastanın 2'sine intraarteriyal yolla opak madde kullanılan alt ekstremitte arteriyal anjiyografi, diğer iki hastaya ise intravenöz yolla kontrast madde kullanılan toraks BT tetkiki uygulanmıştı. İntraarteriyal yolla opak madde kullanılan hastaların %18.2'sinde (n=2) nefropati gelişirken, intravenöz yolla opak madde kullanılan hastaların %2.5'inde (n=2) KMN gözlemlendi ve bu fark anlamlı bulundu (*Pearson Ki Kare Testi*, $p = 0.016$).

Çalışmaya alınan 92 hastanın tümünde (%100) non-iyonik monomerik düşük ozmolar (500-1000 mosm/kg H₂O) kontrast madde kullanıldı. Bunlardan 42 hastada (%45,6) Iopromide (Ultravist®), 28 hastada (%30,4) Iohexol (Omnipaque®) ve 22 (%24) hastada da Iomeprol (Iomeron®) kullanıldı. Nefropati gelişen 4 olgunun 3'ünde Iopromide (Ultravist®), birinde ise Iomeprol (Iomeron®) uygulanmıştı. Olguların 51'inde 50 ml kontrast madde (% 55.4), 41'inde ise (% 44.6) ≥ 100 ml kontrast madde kullanıldı. Tüm hastalarda ortalama 90.33 ± 73.1 ml (minimum 100- maksimum 500 ml) kontrast madde kullanıldı.

Nefropati gelişen ve gelişmeyen hastalarda; kontrast madde kullanımı öncesinde, sonrası 1-3 saat içerisinde ve 4.günde elde edilen β -2 mikroglobulin değerleri normal sınırlar içerisinde olup, ölçümler arasında farklılık saptanmadı. Çalışmaya alınan hastalarda farklı ölçümlerde elde edilen mikroalbuminüri değerleri incelendiğinde; nefropati görülmeyen hastalarda tetkik öncesi – tetkik sonrası 4. gün değerleri arasında anlamlı artış mevcuttu ($p=0.001$). Nefropati gelişen hastalarda ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.875$) (Tablo 9).

Serum Kreatinin ile serum Sistatin C değerleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analiz testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi ($P = 0.742$, $r = 0.258$). Serum Sistatin C tetkik öncesi, tetkik sonrası 1-3 saat ve tetkik sonrası 4. gün elde edilen değerler arasındaki fark Fisher's kesin testi ile değerlendirildiğinde; nefropati gelişen hastaların tümünde 4 (%100) tetkik sonrası 4. günde tetkik öncesi değerlere göre artış görülürken, nefropati görülmeyen hastaların 33'ünde (%37.5) artış görülüş olup bu fark anlamlı bulundu

(Fisher's kesin testi = 0.024). Tetkik öncesi ile tetkik sonrası 1-3 saat içerisinde elde edilen değerlerde anlamlı fark izlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9: Nefropati gelişen (n=4) ve gelişmeyen hastalarda (n=88) biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	Nefropati gelişen hastalar (n=4)			Analiz t testi
	Tetkik öncesi (AO±SS)*	Tetkik sonrası 1-3 saat (AO±SS)*	Tetkik sonrası 4. gün (AO±SS)*	
β-2 Mikroglobulin (mg/L)	2.58±0.78	2.79±0.60	2.65±0.85	0.814
Mikroalbumin (mg/L)	96.25±88.326	80.75±120.649	107.25±148.270	0.875
Sistatin C (mg/L)	1.283±0.52	1.267±0.51	1.878±1.15	0.024**
	Nefropati gelişmeyen hastalar (n=88)			Analiz t testi
	Tetkik öncesi (AO±SS)*	Tetkik sonrası 1-3 saat (AO±SS)*	Tetkik sonrası 4. gün (AO±SS)*	
β-2 Mikroglobulin (mg/L)	2.56±1.05	2.45±0.86	2.47±0.88	0.333
Mikroalbumin (mg/L)	30.33±35.85	29.15±30.31	35.41±55.46	0.001
Sistatin C (mg/L)	1.544±0.50	1.655±1.13	1.454±0.47	0.160**

* Sonuçlar aritmetik ortalama±standart sapma (AO±SS)olarak verilmiştir

** Fisher's kesin testi

Hastalar nefropati gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrılarak, kontrast madde kullanımı öncesinde, sonrası 1-3 saat içerisinde ve 4. günde her iki renal arterin arkuat ve interlober dallarından RDUS ile yapılan ölçümler değerlendirildiğinde;

Nefropati gelişen hastalarda (n=4); sağ arkuat arterin; tetkik öncesi - tetkik sonrası 4. gün EDV değerlerinde azalma, tetkik öncesi - tetkik sonrası 4. gün RI ve PI değerinde azalma, tetkik öncesi - tetkik sonrası 4. gün AI değerinde azalma saptandı. Sol interlober arterde tetkik öncesi - 4. gün ve tetkik öncesi - tetkik sonrası

1-3 saat arasında yapılan ölçümlerde RI değerleri artmıştı. Ayrıca sol interlobar arterde tekik öncesi – tetkik sonrası 1-3 saat ve tetkik öncesi - 4. gün arasında yapılan ölçümlerde PI değerlerinin arttığı izlendi (Tablo 10).

Çalışmaya alınan ve nefropati gelişmeyen 88 hastanın RDUS verileri incelendiğinde; sağ ve sol böbrekte arkuat ve interlobar arterlerden elde edilen tetkik öncesi, tetkik sonrası 1-3 saat ve tetkik 4. gün RI ve PI değerlerinde anlamlı farklılık olduğu görüldü. Tetkik sonrası 1-3 saat içerisinde elde RI ve PI değerlerinde tetkik öncesi elde edilen RI ve PI değerlerine göre artış bulundu. Benzer şekilde tetkik sonrası 4. gün değerleri tetkik öncesi RI ve PI değerleri ile karşılaştırıldığında artış saptandı (Tablo 11).

Tablo 10: Nefropati gelişen 4 hastanın RDUS verilerinin değerlendirilmesi

			Tetkik öncesi (AO±SS)*	Tetkik sonrası 1-3 saat (AO±SS)*	Tetkik sonrası 4. gün (AO±SS)*	Analiz Bağımlı gruplarda t testi
Sağ böbrek	Arkuat Arter	PSV	61.5±26.88	53±6.80	41.75±13.5	
		EDV	21±5.7	14.87±1.9	14.75±2.06	0.045
		RI	0.63±0.08	0.70±0.08	0.62±0.04	0.040
		PI	1.22±0.23	1.26±0.32	1.13±0.07	0.025
		AT	60±9.20	53.5±14.20	67±8.08	
		AI	6.62±2.99	7.48±2.14	3.95±1.80	0.021
	İnterlobar Arter	PSV	61±11.90	53.5±9.81	41.75±15.06	
		EDV	21±4.03	14.87±3.59	14.75±5.56	
		RI	0.48±0.09	0.52±0.10	0.49±0.11	
		PI	0.82±0.24	0.90±0.32	0.80±0.24	
		AT	46±18.08	53±5.31	53±6.45	
		AI	3.52±0.94	3.56±2.29	2.35±1.43	
Sol böbrek	Arkuat Arter	PSV	33±10.86	59±22.48	29±15.89	
		EDV	12±3.86	17±7.58	10±10.13	
		RI	0.51±0.08	0.47±0.15	0.47±0.15	
		PI	0.84±0.17	0.74±0.67	0.74±0.53	
		AT	40±17.57	47±6.18	47±11.17	
		AI	4.01±0.84	5.78±5.34	3.25±1.40	
	İnterlobar Arter	PSV	35±19.68	44±17.17	36±17.88	
		EDV	15±7.59	12±3.56	15±0.94	
		RI	0.46±0.09	0.57±0.08	0.52±0.11	0.008
		PI	0.74±0.20	1.00±0.33	0.88±0.32	0.010
		AT	47±11.26	47±8.95	60±4.04	
		AI	3.37±1.60	5.40±1.74	2.92±2.66	

* Sonuçlar aritmetik ortalama±standart sapma (AO±SS)* olarak verilmiştir

Tablo 11: Nefropati gelişmeyen 88 hastanın RDUS verilerinin değerlendirilmesi

			Tetkik öncesi (AO±SS)*	Tetkik sonrası 1-3 saat (AO±SS)*	Tetkik sonrası 4. gün (AO±SS)*	Analiz Bağımlı gruplarda t testi
Sağ böbrek	Arkuat Arter	PSV	51.12±19.16	54.32±18.21	55.40±20.64	
		EDV	15.04±5.71	15.16±5.39	15.61±6.39	
		RI	0.68±0.08	0.70±0.08	0.70±0.07	0.008
		PI	1.33±0.37	1.42±0.38	1.44±0.39	0.001
		AT	56.05±14.00	53.37±15.76	58.40±17.11	
		AI	6.06±2.58	7.09±3.00	6.75±3.42	
	İntralobar Arter	PSV	53.19±16.43	55.11±19.98	59.00±20.33	
		EDV	16.32±5.27	15.84±6.01	17.39±6.71	
		RI	0.68±0.07	0.70±0.08	0.70±0.06	0.004
		PI	1.29±0.29	1.42±0.39	1.40±0.33	0.001
		AT	53.78±12.65	56.38±12.76	56.65±16.42	
		AI	6.42±2.37	6.76±2.84	7.00±3.16	
Sol böbrek	Arkuat Arter	PSV	52.87±19.63	53.93±19.23	53.58±20.82	
		EDV	15.99±5.92	16.04±5.91	16.09±6.97	
		RI	0.68±0.07	0.70±0.08	0.70±0.08	0.005
		PI	1.32±0.40	1.40±0.38	1.40±0.34	0.003
		AT	53.76±14.61	50.59±13.25	54.15±13.19	
		AI	6.32±2.58	7.06±2.95	6.92±3.10	
	İntralobar Arter	PSV	54.91±17.80	56.93±20.54	60.28±23.46	
		EDV	17.79±6.93	17.45±7.61	18.48±7.11	
		RI	0.66±0.08	0.69±0.07	0.68±0.07	0.001
		PI	1.27±0.31	1.37±0.38	1.34±0.32	0.005
		AT	52.53±12.30	53.95±13.86	53.28±11.84	
		AI	6.58±2.57	6.87±2.72	7.35±3.65	

* Sonuçlar aritmetik ortalama±standart sapma (AO±SS)* olarak verilmiştir

TARTIŞMA

Kontrast madde nefropatisi, damar içi kontrast madde kullanımı sonrasında görülen önemli bir komplikasyondur. Ülkemizde herhangi bir kayıt bulunmamasına karşın, Amerika’da cerrahi ve hipotansiyondan sonra akut böbrek yetersizliğinin 3. en sık sebebi olarak gösterilmektedir. Ayrıca hastanede yatış süresini uzatır ve uzun dönemde mortalite oranlarında artışa yol açar (3,4,5). Bir çalışmada 16248 hasta retrospektif olarak incelendiğinde KMN gelişen hastalarda mortalite oranları gelişmeyen hastalardan 5 kat daha yüksek bulunmuştur (4).

Klinik olarak kontrast madde nefropatisi; kontrast madde kullanımı sonrasındaki 3 gün içerisinde herhangi bir başka etyolojik sebep olmaksızın renal fonksiyonlarda beklenmedik azalma olarak tarif edilebilir (6). Kontrast madde nefropatisi teşhisine en çok kullanılan tanımlama, bazal serum kreatinin düzeyinde $\geq 25\%$ veya $44 \mu\text{mol/L}^{-1}$ (0.5 mg/dl) artış olmasıdır (6,7,8). Kontrast madde verilmesini takip eden üç-beş gün içerisinde kreatinin değeri pik yapar ve yaklaşık 10 gün içerisinde normale döner (86).

Kontrast madde nefropatisinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogeneizde etkili en önemli mekanizmalar tübülotoksik etkiler, renal hemodinamik etkiler ve ozmotik etkilerdir (132,133).

Yapılan invitro çalışmalar ve hayvan deneyleri göstermiştir ki; kontrast madde uygulanmasından sonra kısa süreli intrarenal vazodilatasyon fazı izlenir. Bu fazı takiben, uzun süren patolojik vazokonstriksiyon fazı izlenir. Bu dönemde renal intravasküler direnç artar, renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır (77,134,135).

İyotlu radyokontrast maddeler tümüyle glomerüler filtrasyona uğrar ve tübüllere geçerler. Renal tübüller içerisinde bulunan suyun %99’unun geri emilmesi sonucu tübüllerdeki kontrast madde konsantrasyonu belirgin olarak artar ve ozmotik diürez oluşur. Bu durumun sonucu olarak tübüloglomerüler feed-back mekanizma çalışır ve glomerüler filtrasyon hızı düşer. Buna ilave olarak ozmotik diürez kanlanması zaten az olan medüller bölgede metabolizmanın ve oksijen ihtiyacının artmasına yol açarak medüller iskemiye katkıda bulunur. Ayrıca hem yüksek ozmolar hemde düşük ozmolar kontrast maddeler ratlarda medüller damarlarda

eritrosit aglütinasyonunu indükleyerek renal medullar hipoksiye katkıda bulunurlar (57). Rat deneyleri; kontrast maddelerin henle kulpunun çıkan kısmında (burası metabolik olarak oldukça aktiftir) nekroz oluşumunu indüklediğini de göstermiştir (58). Radyokontrast maddelerin kullanımı sonucunda renal dokunun yüksek ozmolar yüke maruz kalması ile oluşan ve proksimal tübüler hücrelerde nekrozla seyreden ozmotik nefrozda bir başka patofizyolojik süreç olarak karşımıza çıkmaktadır (59).

Yapılan bazı çalışmalarda adenozinin renal vasküler yatakta önemli bir mediatör olduğu gösterilmiştir. Özellikle adenozin 1 reseptörleri afferent arteriollerde vazokonstriksiyona sebep olurken, adenozin 2 reseptörleri efferent arteriollerde vaodilatasyona yol açarak intraglomerüler perfüzyon basıncını azaltırlar (66,136,137). Bu etkenler dışında prostoglandinlerin ve endotelinin de KMN patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (86,138).

İnsanlarda yapılan birkaç çalışmada kontrast madde kullanımı sonrasında görülen hemodinamik değişiklikler gösterilmeye çalışılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Weisberg ve ark. yaptıkları bir çalışmada; kontrast madde kullanımı sonrasında termodülsiyon kateter ile yaptıkları renal venöz kan akımı ölçümlerinde anlamlı değişiklikler saptamamışlardır (139). Farklı araştırmacılar çalışmalarında paraamino-hippurat klerensi ölçümleriyle karşıt bulgular elde etmişlerdir (140,141). Ancak Weisberg ve ark.'nın çalışmasında hastaların %75'inin eş zamanlı olarak kalsiyum antagonistleri kullanmasının KMN için koruyucu etki göstermiş olabileceği akla gelmektedir (85,142). Ayrıca bazı hastalarda radyokontrast madde kullanımı öncesi değerler ile karşılaştırıldığında renal kan akımında azalma olduğu görülmektedir.

Bu çalışma, kontrast madde kullanımı sonrası renal vasküler yatakta oluşması olası hemodinamik değişikliklerin gösterilmesinde ve nefropati gelişmesi olası hastaların ön görünümünde RDUS'nin kolay uygulanabilir bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

Kontrast madde nefropatisi insidansı sağlıklı bireylerde %2 iken, böbrek patolojisi ve/veya hastalığı olan, diabet, konjestif kalp yetmezliği gibi risk faktörü hastalıklardan biri veya birkaçı bulunan bireylerde %3-16 kadardır (133). Bu çalışmada ise kontrast madde nefropatisi, çalışmaya alınan 92 hastanın 4'ünde (%4.34) görüldü ve bu oran yaklaşık olarak literatür ile uyumlu bulundu.

Bu çalışmada 34 hastada en az bir en fazla üç farklı risk faktörü hastalık mevcuttu (%36.9). Önceden var olan böbrek yetmezliği ve diabet kontrast madde nefropatisi gelişiminde predispozan olan güçlü ve bağımsız major risk faktörleridir (2,3,98,101). Kronik böbrek hastalığı ve diabet, endotelial disfonksiyon ve vazodilatör yanıtta azalmayla ilişkilidir (70). Radyokontrast madde kullanılan glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın altında olan hastalarda kontrast nefropatisi açısından özellikle dikkat edilmelidir. Yine önceden mevcut olan böbrek hastalığının şiddeti ile nefropati gelişmesi arasında doğru orantı mevcuttur (100). Serum kreatinin düzeyi 2,5 mg/dl (220 µmol/l) olan hasta popülasyonları ile yapılan iki çalışmada; hastaların %30-50'sinde KMN geliştiği görülmüştür (101,102). Retrospektif bir başka çalışmada, normal renal fonksiyonlu diabetik hastalarda kontrast nefropatisi görülme sıklığı %16, non diabetik hastalarda %1.5 olarak bildirilmiştir (47). Bu çalışmada nefropati gelişen 4 hastanın hiçbirinde eşlik eden risk faktörü hastalık olarak diabet saptanmadı. Rihal ve ark.'nın bir çalışmasında (118); KMN insidansı non-diabetik hastalarda %2 iken, bazal kreatinin değeri ≤ 1.1 mg/dl olan diabetik hastalarda %3.7, renal fonksiyonları orta derecede bozuk olan hastalarda ise (Serum kreatinin düzeyi 1.2-1.9 mg/dl) %4.5 olarak saptanmıştır. Mevcut çalışmaya önceden kronik böbrek yetmezliği tanısı almamış, bazal serum kreatinin değeri ≤ 1.5 mg/dl olan hastalar doğrudan, kreatinin değerleri 1.5-2.5 mg/dl olan hastalar ise hidrasyon uygulanarak alındı. Nefropati gelişen 4 hastanın tümünde tetkik öncesi bazal kreatinin düzeyleri normal sınırlardaydı. Tetkik öncesi bazal serum kreatinin değerleri normalin üzerinde olan 8 (%8.7) hastanın hiçbirinde kontrast madde nefropatisi gelişmedi. Bu durumun bir nedeni özellikle hastanemizde yatmakta olan ve serum kreatinin değeri normalin üzerinde olup nefropati riski taşıyan hastalara tetkik öncesi ve sonrası koruyucu olarak hidrasyon uygulanması olabilir.

Selektif COX-2 inhibitörleri ve NSAİİ; böbreklerde vazodilatör etkili prostoglandinlerin sentezini azaltarak kontrast maddelerin vazokonstriktif etkisini potansiyalize ederler. Literatürde Sülfonamidler, aminoglokozidler, diüretikler, Siklosporin A, Sisplatin, Amfoterisin B ve Mannitol'ün kontrast madde nefropatisi riskini arttırdığı yönünde bilgiler bulunmaktadır (9,112). Bu çalışmada 92 hastanın 37'sinde (%40.2) en az bir nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Nefropati

gelişen 4 hastanın ise sadece biri Cisplatin tedavisi almaktaydı. Diğer hastalarda risk faktörü ilaç kullanımı saptanmadı.

Yaşlanma ile artan vasküler yetmezlik, endotelial fonksiyonlarda azalma, vazodilatör cevapta azalma ve vasküler cevabı oluşturacak hücrelerde azalma ile birliktedir (114). Kardiyak kateterizasyon yapılan ≥ 70 yaş hastaların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada; KMN insidansı %11 olarak rapor edilmiştir (143). Mevcut çalışmada ise genel yaş ortalaması 57.38 ± 12.6 iken, nefropati gelişen 4 hastada yaş ortalaması 63.75 ± 10.3 olup nefropati gelişen hastalarda yaş ortalaması daha yüksektir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (*t testi*, $P=0.306$).

Yapılan bazı çalışmalarda KMN riskinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (107). Buna karşılık 8628 hasta ile yapılan retrospektif geniş bir seride, kadın cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bir yıllık gözlemde KMN saptanan erkeklere oranla mortalitenin kadınlarda daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (115). Bu çalışmada kontrast madde nefropatisi saptanan olguların ($n=4$) tümü erkek olup anlamlı farklılık saptanmamıştır (*Pearson Ki Kare Testi*, $P=0.212$).

Literatürde birkaç farklı çalışmada verilen radyokontrast ajanın miktarının kontrast nefropatisi gelişme riski açısından bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (3,48,108). Büyük dozlar ve 72 saat içerisinde tekrarlayan enjeksiyonlar kontrast madde nefropatisi gelişme riskini artırır (3,16,106). Yapılan çalışmalarda intraarteriyal uygulamalarda, intravenöz uygulamalara kıyasla nefrotoksik etkinin daha fazla görüldüğü bulunmuştur (2,4). Bu çalışmada tüm olguların 11 tanesine (%12) intraarteriyal, 81 tanesine (%88) intravenöz yolla kontrast madde uygulandı. Nefropati gelişen hastaların ikisine intraarteriyal, ikisinede intravenöz kontrast madde uygulanmıştı. İntraarteriyal yolla opak madde kullanılan hastaların %18.2'sinde ($n=2$) nefropati gelişirken, intravenöz yolla opak madde kullanılan hastaların %2.5'inde ($n=2$) KMN gözlemlendi ve bu fark anlamlı bulundu (*Pearson Ki Kare Testi*, $p=0.016$). Kontrast madde nefropatisi görülen 4 olgunun üçünde İopromid, birinde ise İomeprol kullanılmıştı. Ayrıca nefropati gelişen 4 hastada kullanılan opak madde dozu 167.5 ± 109.96 ml bulundu. Nefropati gelişen ve gelişmeyen hastalarda kullanılan opak madde dozu açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı ($P=0.091$).

Önceden mevcut olan hipertansiyon kontrast madde nefropatisi için bir prediktördür (98,108,115). Kontrast madde nefropatisi riski yaygın aterosklerotik hastalığı olanlarda ve periferik vasküler hastalığı olanlarda artar (11,109). Hipotansiyon ve intravasküler yataktaki efektif sıvı volümünün azalması da KMN gelişimi için risk faktörüdür (7). Literatürde Andrade ve ark.'nın çalışmasında; KMN ile hiperkolesterolemi arasında ilişki saptanmıştır (144). Mevcut çalışmada ise tüm hastaların 16'sında (%17) hipertansiyon, 6'sında (%6.5) hiperlipidemi mevcuttu. Nefropati gelişen hastaların 2'sinde periferik arter hastalığı saptandı. Fakat aradaki fark anlamlı değildi ($P>0.05$).

Oral antidiabetiklerden özellikle Metformin tek başına nefrotoksik etkili olamamakla birlikte, laktik asidoza sebep olarak KMN gelişme riskini arttırmaktadır. Çalışmaya aldığımız 92 hastanın 12'si (%13) oral antidiabetik ilaç kullanımı mevcuttu. Bu hastalarda nefropati gözlenmedi.

Literatürde mikroalbuminüri nefropatili hastalarda erken dönemlerde arttığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada kontrast nefropatisi görülmeyen hastalarda, tetkik öncesi mikroalbuminüri değerlerine göre, tetkik sonrası 4. gün mikroalbuminüri değerlerinin arttığı saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.001$). Bu durumun çalışmaya alınan hastaların 17 tanesinde (%18.5) uzun süreli diabet öyküsünün varlığına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. β -2 Mikroglobulin, insanlarda tüm çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Proksimal tübül hücrelerince emilerek yıkılır. Plazmada sabit miktarlarda bulunur. Yüksek plazma düzeyleri yapımının arttığı AIDS, multiple miyelom gibi miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklarda özellikle tübül toksisiteyle seyreden böbrek yetmezliklerinde görülür (151). Bu çalışmada; nefropati gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında β -2 Mikroglobulin tetkik öncesi, tetkik sonrası 1-3 saat ve 4.gün değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Serum sistatin C; insan çekirdekli hücrelerinin tümünde sabit oranda üretilen, sistein proteaz inhibitörü düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Tam glomerüler filtrasyona uğrar. Proksimal tübüllerden hemen tamamı geri emilerek, proksimal tübül hücrelerinde yıkıma uğrar. Serum sistatin C seviyeleri boy, kilo, karaciğer hastalıkları, inflamatuvar ve infeksiyöz olaylardan veya günlük besin alımı ve diğer

konstitüsyonel faktörlerden etkilenmez (152). Ekstrarenal eliminasyona uğramaz. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; GFR'deki azalmanın erken dönemde gösterilmesinde, erken dönem böbrek yetersizliğinin tanısında serum kreatinin değerlerine göre sistatin C'nin daha üstün olduğu bulunmuştur (153-157). Bu çalışmada nefropati gelişen 4 hastada serum kreatinin ile serum sistatin C değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Nefropati görülen 4 hastanın tümünde tetkik öncesi sistatin C değeri ile tetkik sonrası 4. gün sistatin C değerlerinin tedrici artış gösterdiği ve nefropati gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptandı. Nefropati görülen 4 hastada, tetkik öncesi ile tetkik sonrası 4. gün değerleri arasında, sistatin C düzeyindeki bu artış; kontrast madde nefropatisinin gelişim mekanizmalarından olan renal tübüler hasarlanmanın varlığını destekleyebilir.

Kontrast madde ile ilişkili nefropatinin önlenmesinde farklı farmakolojik tedavi yöntemleri uygulanmakta veya araştırılmaktadır. Bunlar kan hacmini arttırarak viskozitenin azaltılmasına yönelik salin solüsyonlarının uygulanması (15), Dopamin kullanımı (9), prostoglandin-E1 (16), kalsiyum antagonistleri (13,14), magnezyum (17) veya adenozin reseptör antagonistlerinin (7,8) kullanılmasıdır. Hastanemizde serum kreatinin değeri normalin üzerinde olan ve diyalize girmeyen yatan hastalarda rutinde damar içi kontrast madde kullanılan herhangi bir tetkik sonrasında sıklıkla hidrasyon tedavisi uygulanmaktadır. Bu durum da, çalışmaya alınan kreatinin değerleri normalin üzerinde olan hastaların hiç birinde KMN gelişmemesinin bir nedeni olabilir.

Literatürde; mevcut çalışmaya benzer özellikler taşıyan, iki farklı çalışma saptadık. Hetzel ve ark. (149) Voiding sistoüretrogram yapılan 10 hastada intravenöz yolla non iyonik kontrast madde olan Iopamidol kullanımı sonrası, renal arterleri 2, 3, 4 ve 5. dakikalarda interlober arterleri RDUS ile incelemiş ve elde edilen dalga formlarını analiz ederek rezistivite indekslerindeki değişimi değerlendirmişlerdir. Renal arter RI değerlerinde ilk dakikalarda artış ve 3. dakikadan sonra ise progresif azalma tespit etmişler ancak istatistiki olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Diğer bir çalışmada Ünal ve ark. (150) böbrek ve üreter taşı olan 16 hasta ile 25 kontrol grubu olgusunu İntravenöz Ürografi tetkiki sırasında kontrast madde verilmeden ve verildikten sonra 15. dakikada RDUS ile her iki böbreğin ana, interlober ve arkuat arterlerini değerlendirmişler ve PSV, EDV ve RI

değerleri elde etmişlerdir. Yaptıkları değerlendirmede kontrast madde kullanımı sonrası taş olan böbrekte ana renal arterde PSV değerinde karşı böbreğe göre anlamlı artış, interlober arter PSV değerinde anlamlı azalma, arkuat arter PSV ve EDV değerinde anlamlı azalma ve arkuat arter RI değerinde anlamlı artış saptamışlardır ($p=0.021$). Bu bulguları üreter taşı olan böbrekte kontrast maddenin oluşturduğu ozmotik yüke bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Bu çalışma; kontrast madde kullanımı ile renal vazokonstriksiyon ve diğer hemodinamik değişiklikler ile nefrotoksik mekanizmalarda belirtilen iskemik değişikliklerin sonucunda, renal vasküler yataktaki kan akımının azalması ve vasküler dirençteki değişiklikler sonucunda renal arterlerde RI ve PI değerlerinde anlamlı değişiklikler olabileceği düşünülerek planladı. Bu değişikliklerin gösterilebilmesi amacıyla da, her iki renal arter dallarından RDUS ile PSV, EDV, RI, PI, AT ve AI değerleri ölçülüp karşılaştırıldı.

Nefropati gelişme ihtimali olan hastalar öngörülebilmekle birlikte tam olarak saptanamamaktadır. Bu nedenle KMN radyopak madde kullanımından 48-72 saat sonra geliştiği için çalışma süresince değerlendirilen her hastaya tetkik öncesi, tetkik sonrası 1-3 saat içerisinde ve tetkik sonrası 4. günde RDUS ölçümleri yapıldı ve eş zamanlı kan ve idrar örnekleri alındı. Çalışmaya alınan 92 hasta kontrast nefropatisi gelişen ($n=4$) ve gelişmeyen hastalar olarak ($n=88$) gruplara ayrıldı. Nefropati gelişen 4 hastanın elde edilen RDUS verileri değerlendirildiğinde; sağ arkuat arterin; tetkik öncesi - tetkik sonrası 4. gün EDV değerlerinde ve tetkik öncesi - tetkik sonrası 4. gün AI değerinde belirgin azalma saptandı. Sol interlober arterde tetkik öncesi - 4. gün ve tetkik öncesi - tetkik sonrası 1-3 saat arasında yapılan ölçümlerde RI ve PI değerleri artmıştı. Fakat bu bulgular karşı böbrekle orantılı değildi. KMN gelişen hasta sayısının az olması bu sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Bu nedenle bu bulgular geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda değerlendirilmelidir.

Daha öncede belirtildiği üzere, yapılan değişik çalışmalarda kontrast maddelerin renal kan akımı üzerine etkilerinin bifazik olduğu bulunmuştur. Öncelikle renal kan akımında çok kısa bir artış olup, daha sonra bunu azalma izler. Kontrast madde verildikten sonra erken dönemde renal vasküler yapılarda vazodilatasyon olur. Bunu uzamış vazokonstriksiyon izler, intrarenal vasküler direnç

artar. Renal kan akımı azalırken glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma gözlenir. Kontrast maddelerin böbrek tutulumundaki bu etkisi diğer tüm vasküler yataktaki kontrast maddeye bağlı vazodilatasyona benzer özelliklerdedir. Ozmotik diürece ve intratübüler obstrüksiyona sekonder artan intratübüler basınç ile GFR ve renal kan akımı azalır. Bu şekilde makula densenin sodyum yükü artar. Sonuçta oluşan vazokonstriksiyon hem sistemik, hem de renal sirkülasyondaki dolaşan deformabilitesi artmış eritrositlere bağlı değişikliklerin sonucudur (7). Rauch ve ark. (134); in vitro çalışmalarında, diatrizoat, iopamidol, iohexol ve glikoz kullanımı sonrasında tavşan, köpek ve domuz renal arterlerinde meydana gelen izometrik kontraksiyon oranlarını araştırmışlardır. Ayrıca benzer şekilde nefrektomi yapılan insanlarda böbrek arterlerinde meydana gelen değişiklikleri de değerlendirmişlerdir. Diatrizoat, iohexol, iopamidol ve glikoz'un sırasıyla %32, %20, %30 ve %22 oranında vazokonstriksiyona neden olduğunu saptamışlardır. Ayrıca aynı çalışmada tavşan ve köpek renal arterlerinde, tanımlanan maddelere yanıtın insandakine benzer özelliklerde olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda; kontrast madde nefropatisi gelişmeyen hastaların (n=88) RDUS verileri değerlendirildiğinde; her iki böbrekte arkuat ve interlober arterlerde tetkik öncesi - tetkik sonrası 1-3 saat ile tetkik öncesi - tetkik sonrası 4. gün ölçümleri arasında RI ve PI değerlerinin anlamlı olarak arttığı saptandı. Doppler direnç indekslerindeki bu artış kontrast madde kullanımı sonrası renal arter dallarında vazokonstriksiyon geliştiğini destekleyebilir.

Sonuç olarak; verilen kontrast madde hastalarda kliniğe yansımayan olası vazokonstriksiyona bağlı RI ve PI değişikliklerine yol açmaktadır. Elde edilen RI ve PI değişiklikleri kontrast nefropatisinin gelişiminde temel patofizyolojik mekanizma olarak tanımlanan, renal perfüzyon bozukluğu ve vazokonstriksiyona bağlı olduğu görüşlerini desteklemektedir. Çalışmada kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda RI ve PI değişikliklerinin görülmemesinin nedeni nefropati gelişen hastaların sayısının az olmasına bağlı olabilir. Bu nedenle bu bulgular geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda değerlendirilmelidir.

ÖZET

Günümüzde birçok radyolojik tetkikte bazen yüksek miktarlara ulaşan dozlarda intravasküler iyotlu kontrast maddeler kullanılmaktadır. Kontrast madde nefropatisi (KMN) iyotlu kontrast madde kullanımı sonrası görülen, hastanede yatış süresini uzatan ve uzun dönemde mortalite oranlarında artışa neden olan klinik olarak önemli bir komplikasyondur. Kontrast madde nefropatisi insidansı sağlıklı bireylerde %2 iken, risk faktörü hastalıklardan biri veya birkaçı bulunan bireylerde bu oran artmaktadır. Ülkemiz için KMN insidansı bilinmemektedir.

Kontrast madde nefropatisi teşhisinde en çok kullanılan tanımlama, bazal serum kreatinin düzeyinde ≥ 25 veya $44 \mu\text{mol/L}^{-1}$ (0.5 mg/dl) artış olmasıdır. Sıklıkla kontrast uygulanmasından sonraki 48-72 saat içerisinde serum kreatinin değerinde yukarıda tanımlanan artış görülür. Üç-beş gün içerisinde kreatinin değeri pik yapar ve yaklaşık 10 gün içerisinde normale döner. Kontrast madde nefropatisinin erken dönemde teşhis edilebilmesi ile gelişiminin önlenmesi için uygulanan tedavilerin etkinliğinin artırılması mümkün kılınabilir.

Literatürde daha önce yapılmış olan birçok çalışmada; opak madde uygulanmasından sonraki dakikalarda renal vasküler yatakta vazodilatasyon olduğu, ilk yarım saatten sonra bu fazı vazokonstriktör fazın izlediği ve uzamış vazokonstriksiyon nedeniyle renal vasküler yataktaki direncin arttığı, sonuçta renal vasküler yataktaki kan akımının azaldığı ve renal iskemi geliştiği ileri sürülmüştür. Ayrıca bu temel vazokonstriktör etkinin yanında, kontrast maddelerin böbrek ve kanlanmasına olan etkileri tam olarak açıklanamamakla birlikte patofizyolojik süreçte üç temel mekanizmanın varlığından bahsedilmektedir: Bunlar ozmotik etkiler, hemodinamik etkiler ve tübüler etkilerdir.

Son dönemde yapılan birkaç çalışmada kontrast madde kullanımı sonrası renal arterlerde RDUS değerlerindeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Biz bu çalışmada iyotlu kontrast madde kullanılan hastalarda her iki böbrek arkuat ve interlober arter dallarından elde edilen Doppler parametrelerinde farklılık olup olmadığını araştırdık. Nisan 2006 – Temmuz 2007 arasında, intravasküler iyotlu kontrast madde kullanılan ve KMN gelişen ve gelişmeyen 92 hastanın Renkli Doppler Ultrason verileri prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların her iki renal

arter arkuat ve interlober arter dallarından RDUS ile tetkik öncesi, tetkik sonrası 1-3 saat içerisinde ve tetkik sonrası 4. günde, Peak Systolic Velocity, End Diastolic Velocity, Resistive Index, Pulsatility Index, Acceleration Time ve Acceleration Index değerlerini ölçüp karşılaştırdık. Eş zamanlı olarak biyokimyasal analizler için kan ve idrar örnekleri alındı (serum kreatinin, sistatin C ve β -2 mikroglobulin, idrar mikroalbumin).

Nefropati gelişen 4 hastanın elde edilen RDUS verileri değerlendirildiğinde; tetkik sonrası 1-3 saat ile tetkik sonrası 4. gün; sağ arkuat arter RI ve PI değerinde azalma, tetkik öncesi – tetkik sonrası 1-3 saat ve tetkik öncesi – tetkik sonrası 4. gün; sol interlober arter RI ve PI değerinde artış gözlemlendi. Ancak bu bulgular sağ ve sol böbrekte birbiriyle uyumsuzdu. Kontrast madde nefropatisi gelişmeyen hastaların (n=88) RDUS verileri değerlendirildiğinde; her iki böbrekte arkuat ve interlober arterlerde tetkik öncesi-tetkik sonrası 1-3 saat ile tetkik öncesi-tetkik sonrası 4. gün RI ve PI değerlerinin anlamlı olarak arttığı saptandı.

Yapılan değişik çalışmalarda idrar mikroalbumin, serum β -2 mikroglobulin ve sistatin C düzeylerinde böbrek hasarının erken dönemlerinde artış olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda nefropati gelişen hastaların tümünde sistatin C düzeyinin tetkik öncesi ile tetkik sonrası 4. günde elde edilen değerler arasında anlamlı artış gösterdiğini belirledik. Bu da kontrast nefropatisinin patogenezi mekanizmalarından olan renal tübüler hasarlanmayı destekleyebilir. Nefropati görülmeyen 88 hastada tetkik öncesi ile tetkik sonrası 4. gün ölçülen idrar mikroalbumin düzeyleri arasında artış yönünde anlamlı fark olduğunu saptadık.

Sonuç olarak; verilen kontrast madde hastalarda kliniğe yansımayan olası vazokonstriksiyona bağlı RI ve PI değişikliklerine yol açmaktadır. Elde edilen RI ve PI değişiklikleri, kontrast nefropatisinin gelişiminde temel patofizyolojik mekanizmaları arasında yer alan, renal perfüzyon bozukluğu ve vazokonstriksiyona bağlı olduğu görüşlerini desteklemektedir. Ayrıca serum sistatin C düzeylerindeki artış böbrek tübüllerindeki olası hasarlanmayı destekleyebilir. Çalışmamızda kontrast madde nefropatisi gelişen hastalarda her iki böbrekten elde edilen Doppler parametrelerinin uyumlu olmamasının nedeni nefropati gelişen hastaların sayısının az olması olabilir. Bu nedenle bu parametreler geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda değerlendirilmelidir.

SUMMARY

Iodinated contrast media is frequently used, sometimes in high amounts, in current radiological practice. Contrast induced nephropathy (CIN) is an important clinical complication secondary to intravascular usage of iodinated contrast media, which may prolong hospitalization and may cause an increased mortality rate in long term. CIN incidence in healthy population is %2. However, this figure is higher among the patients who have several diseases which are accepted as the risk factors. The exact incidence of CIN in our country is not known.

The generally accepted diagnostic criterion of CIN is the elevation of serum creatinine level ($\geq$ %25 or $44 \mu\text{mol/L}^{-1}$) in comparison to basal measurements. In case of CIN, serum creatinine level increases within 48-72 hours after contrast media application; peak levels can be observed in 3 to 5 days and the creatinine level normalizes in approximately 10 days. With the early diagnosis of CIN, more efficient preventive measures can be applied.

The results of several recent studies in the literature claim that vasodilatation of renal vascular bed occurs just in minutes after contrast media injection which is proceeded by a vasoconstriction phase approximately half an hour later. Then, renal vascular resistance increases due to delayed vasoconstriction and the renal blood circulation diminishes, and at last all these events lead to renal ischemia. Although the exact action of contrast media on kidneys and their hemodynamics cannot be explained, three other basic mechanisms are blamed to have a role in pathophysiological process, besides the above mentioned vasoconstrictor mechanism: The osmotic effects, hemodynamic effects and tubular effects.

Evaluation of the spectral parameters of renal arteries with color Doppler ultrasonography (CDUS) in patients who were given iodinated contrast media is the subject of a few recent studies. We aimed to detect if there is a difference in two renal artery Doppler parameters in patients who were given iodinated contrast media. In this trial; spectral parameters of renal arteries of 92 patients, who were given intravascular contrast media (for computed tomography, angiography, etc.) were prospectively evaluated with CDUS between April 2006 and July 2007. According to the previous data about CIN, all patients were examined before, within 1-3 hours and at 4th day of contrast media injection. Both renal arteries were evaluated and certain

Doppler parameters such as Peak Systolic Velocity, End Diastolic Velocity, Resistive Index, Pulsatility Index, Acceleration Time ve Acceleration Index were measured from arcuate and interlobar artery levels. Within the same intervals, blood and urine samples were collected for biochemical analysis (serum creatinine, cystatin C and β -2 microglobulin; urinary microalbumin).

According to the creatinine levels, CIN developed in 4 patients. In this group, there was a statistically significant difference between the pre and post-injection average RI / PI values of right arcuate arteries; values obtained within 1-3 hours and 4th day of contrast injection were lower than the basal values. But, there were no correlation between two renal artery. In contrary, a statistically significant increase was found between the pre and post-injection average RI / PI values of left interlobar arteries. A statistically significant increase in average RI / PI values after contrast injection (at 1-3 hours and 4th day) was detected in both arcuate and interlobar levels of both kidneys in this 2nd group of patients.

Several other studies reveal that the urine microalbumin, blood β -2 microglobulin and cystatin C levels increase at the early phase of renal injury. In accordance with the relevant literature, a statistically significant increase between basal and 4th day levels of cystatin C was observed in patients who had CIN in this study. This result supports the hypothesis concerning the renal tubular injury as a patho-physiological mechanism in CIN. A similar increase was evident between the basal and 4th day urine microalbumin levels of the remaining 88 patients who were free of CIN. On the other hand, no significant difference was found in urine microalbumin levels of CIN patients.

In conclusion; RI and PI increase is seen on spectral Doppler examination after intravascular iodinated contrast media administration in all cases, although there is no clinical reflection in most instances. These findings support that both renal perfusion disorder and vasoconstriction take place among the basic pathophysiological mechanisms of CIN. Increased levels of cystatin C also point out the injury at the renal tubules. The discordance between the Doppler examination results, which are obtained from both renal artery may be due to a few number of CIN cases among the patient population. The results of this study should be verified in larger patient groups.

KAYNAKLAR

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930-6.
2. Gleeson and Bulugahapitiya. Contrast-Induced Nephropathy *Am. J. Roentgenol.* 2004;183:1673-1689.
3. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103:368 –75.
4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489 –94
5. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med.* 1987;83:65–71.
6. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity— questions and answers. *Br J Radiol.* 1998;71:357– 65.
7. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204:297–312
8. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331:1449–1450
9. Kolonko A, Wiecek A. Contrast-associated nephropathy: old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:803–806.
10. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989;64: 22-26.
11. Aspellin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. (NEFRIC study). *N Eng J Med* 2003; 348: 491-9.
12. Sadler TW. Langman's medikal embriyoloji: Ürogenital sistem, 6. baskı, sf. 246-256. Palme Yayıncılık, 1993.

13. Arıncı K, Elhan A. Sistematik Anatomi. Birinci cilt, sf. 311-319. Güneş Kitabevi, 3. Baskı, Ankara, 2001.
14. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. Bölüm 13, Üriner Sistem, sf. 531-537. İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 2003.
15. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Bölüm 6, Abdominopelvik Organlar, Konu 2, Genitoüriner Sistem, cilt 2f, s. 957-971. Adana Nobel Kitabevi, 5.baskı, Adana, 1999.
16. Gülsoy UK, Oyar O. Tıbbi Görüntüleme Fiziği, Bölüm 6, Radyolojide kullanılan contrast maddeler, sf. 373-415. Rekmay Basımevi, 2003.
17. Pinkey N. A review of the Concepts of Ultrasound Physics and Instrumentation. Sonacor, Inc:20, 1997.
18. Özer H. Ultrasonografide fizik prensipler. Ultrasonografi Seminerleri 1. Ultrasonografi Derneği, Syllabus, 23-25, 1986.
19. Taylor KJW, Holland S. Doppler US Part 1. Basic Principles, Instrumentation and Pitfalls. Radiology 174;297-307, 1990.
20. Tuncel E, Adapınar B. Doppler Ultrasonografi Fiziği. 5. Ultrasonografi Kurs kitabı: 1-14,1995.
21. Merrit CRB. Bioeffects and Safety of Ultrasound. Ultrasound Congress in Ephesus, Syllabus: 20-28, Oct 1997.
22. Scott Soo M, Kornguth PJ, Hertzberg BS. Fat necrosis in the breast: sonographic features. Radiology 2006;261-269, 1998.
23. Gill RW. Doppler ultrasound: Physics Aspects. Semin. Perinatol 11(4);292-299, 1987.
24. Solbiati L, Rizzatto G. Ultrasound of superficial structures: high frequencies Doppler and interventional procedures. London, Churchill Livingstone: 143-199, 1995.
25. Nolson TR, Pretorius DH. The Doppler Signal: Where does it come from and what does it mean? AJR 1988;151:439-447.
26. Folley WD, Ericson SJ. Color Doppler flow mapping. AJR 199;156:3-13.
27. Zubarev AV. Ultrasound of Renal Vessels. Eur. Radiol 2001;11: 1902-1915.

28. Killi R, Özbek SS. Abdomende Doppler Ultrasonografi. Bölüm IV, Böbrek, s. 143-195. İzmir Güven Kitabevi, birinci baskı, İzmir, 2004.
29. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Dopple sonography. *Am J Roentgenol* 1989;153:997-1000.
30. McGahan JP, Goldberg BB. Diagnostic ultrasound. A logical approach. Lippincott Raven, Philadelphia, 1998, pp 1288:793.
31. House MK, Dowling RJ, King P. Using Doppler sonography to reveal renal artery stenosis: an evaluation of the optimal imaging parameters. *Am J Roentgenol* 1999;173: 761-765.
32. Handa N, Fukunaga R, Uehara A. Echo-Doppler velocimeter in the diagnosis of hypertensive patients: the renal artery Doppler technique. *Ultrasound Med Biol* 1986;12: 945-952.
33. Patriquin HB, Lafortune M, Jequier J. Stenosis of the renal artery: assesment with Doppler sonography. *Radiology* 1992;184: 479-485.
34. Lafourtune M, Patriquin H, Demeule E. Renal arterial stenosis: slowed systole in the downstream circulation: experimental study in dogs. *Radiology* 1992;184: 475-478.
35. Bude RO, Rubin JM. Detection of renal artery stenosis with Doppler sonography: it is more complicated than originally thought. *Radiology* 1995;196: 612-613.
36. Hertzberg BS, Carroll BA, Bowie JD, et al. Doppler US assessment of maternal kidneys: analysis of intrarenal resistivity indexes in normal pregnancy and physiologic pelvocaliectasis. *Radiology* 1993;186: 689–692.
37. Quaia E, Bertolotto M. Renal parenchymal diseases: Is characterization feasible with ultrasound? *Eur Radiol* 2002;12: 2006-2020.
38. Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Nephrol* 2000;34:317-322.
39. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism-a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:713-27.

40. Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current concepts in contrast media-induced nephropathy. *AJR* 1998; 171:933-939.
41. Berns AS. Nephrotoxicity of kontrast media. *Kidney Int.* 1989; 36:730-740.
42. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177–82.
43. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast-media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602–13.
44. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1995; 188: 171–8.
45. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34: 685–91.
46. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41: 1274–9.
47. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 49–58.
48. Krämer BK, Kammerl M, Schweda F, Schreiber M. A primer in radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2830–4.
49. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615–20.
50. Quader MS, Sawmiller C, Sumpio BA. Contrast-Induced Nephropathy: Review of Incidence and Pathophysiology. *Annals Vasc. Surg.* 1998;12:612-620.
51. Byrd L, Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal fail-ure: a clinical and pathophysiologic review. *Medicine* 1979; 58:270-279.

52. VanZee B, et al. Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Ann InternMed* 1978; 89:51-54.
53. Lindholt JS. Radiocontrast Induced Nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.
54. Barret BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125-137.
55. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: Experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4:28-33.
56. Frennby B Use of iohexol clearance to determine the glomerular filtration rate. Thesis, Malmö, 1996.
57. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effect of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49:1268–75.
58. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40:632–42.
59. Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 1980; 15:54–60.
60. Berg KJ, Jakobsen JA^o . Nephrotoxicity related to x-ray contrast media. *Adv X-ray Contrast* 1993;1:10–8.
61. Dobrota M, Powell CJ, Holtz E, Wallin A, Vik H. Biochemical and morphological effects of contrast media on the kidney. *Acta Radiol* 1995; 36:196–203.
62. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252:246–55.
63. Rees JA, Old SL, Rowlands PC. An ultrastructural histochemistry and light microscopy study of the early development of renal proximal tubular vacuolation after a single administration of the contrast enhancement medium “Iotrolan”. *Toxicol Pathol* 1997; 25:158–164.

64. Tervahartiala P, Kivisaari L, Kivisaari R, et al. Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media. *Nephron* 1997; 76:96–102.
65. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol* 1993; 34:83-7.
66. Erley CM, Duda SH, Rehfuess D, Scholtes B, Bock J, Müller C, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1146–9.
67. Nicot GS, Merle LJ, Charmes JP, Valette JP, Nouaille YD, Lachatre GF, et al. Transient glomerular proteinuria, enzymuria, and nephrotoxic reaction induced by radiocontrast media. *JAMA* 1984; 252:2432–4.
68. Porter GA. Radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:146–56.
69. Shafi T, et al. Infusion intravenous pyelography and renal function-effects in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1978; 138:1218-1221.
70. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal hemodynamics and oxygenation: A role in radiocontrast nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:6-11.
71. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 3–11.
72. Nordby A, Halgunset J, Haugen OA. Effect of radiographic contrast media on monolayer cell cultures. *Invest Radiol* 1986; 21: 234–9.
73. Larson T, et al. Renal vasoconstrictive response to contrast medium. *J Lab Clin Med* 1983; 101:385-391.
74. Temel Radyoloji Fiziği 2004-2005 TRD İzmir Şubesi Eğitim Sempozyumları Kurs Kitabı. S:49-62.

75. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 1984; 73:182–190.
76. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: Its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332:647–655.
77. Deray G, Bagnis C, Jacquaud C, et al. Renal effects of low and isoosmolar contrast media on renal hemodynamics in a normal and ischemic dog kidney. *Invest Radiol* 1999; 34:1–4.
78. Laissy J-P, Menegazzo D, Dumond E, et al. Hemodynamic effect of iodinated high-viscosity contrast medium in the rat kidney: A diffusion-weighted MRI feasibility study. *Invest Radiol* 2000; 35:647–652.
79. Lancelot E, Idee JM, Couturier V, et al. Influence of the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: A potential cause of Nephrotoxicity. *J Appl Toxicol* 1999; 19:341–346.
80. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998;53:698–702.
81. Shammash NW, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 738-740.
82. Huber W, Jeschke B, Page M et al. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intens Care Med* 2001; 27:1200-1209.
83. Katholi RF, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT, Womack KA, McCoy CD, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 95:17–22.
84. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role for calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27:465–8.
85. Neumayer HH, Junge W, Kußner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel

- blocker nitrendipine: a prospective randomised trial. *Nephrol Dial Transpl* 1989; 4:1030–6.
86. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993;44:1217–23.
 87. Heyman SN, et al. Effect of Ioversol versus Iothalamate on endothelin release and radiocontrast nephropathy. *Investig Radiol* 1993;28:313-318.
 88. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57:1675–1680.
 89. Strickland NH, et al. Contrast media-induced effects on blood rheology and their importance in angiography. *Clin Radiol* 1992;45:240-242.
 90. Bakris GL, Lass N, Osama Gaber A, Jones JD, Burnett C Jr. Radiocontrast medium-induced decline in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258:115–20.
 91. Liistro F, Falsini G, Bolognese L. The clinical burden of contrast media-induced nephropathy. *Ital Heart J* 2003;4(10):668-676.
 92. Sovak M. Contrast media: a journey almost sentimental. *Invest Radiol*, 1994. 29(Suppl 1):P. S4-14.
 93. Pollack HM, Thomsen HS, Muller RN, Mattrey RF, eds. History of iodinated contrast media. *Trends In Contrast Media*. Berlin: Springer Verlag, 1999:1-19.
 94. Thomsen HS, Dorph S. High-osmolar ve low-osmolar contrast media. An update on frequency of adverse drug reactions. *Acta Radiol* 1993;34:205-209.
 95. Schröder R. Contrast material-induced renal failure: An overview. *J Interven Cardiol* 2005;18: 417-423.
 96. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:27-36.

97. Chanard J, Jolly D, Doco JB, Bouquigny F, Wynckel A, Lacour P, Menanteau B, Elaerts J. Nephrotoxicity of conventional and low osmolality radiocontrast media. *J Nephrol* 1991;4:203–209.
98. Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2004;20:505–509.
99. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143–149.
100. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, DeFranco AC, Eagle KA, McGinnity JG, Patel K, Maxwell-Eward A, Bondie D, Moscucci M, for the Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068–1073.
101. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radio-contrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403–411.
102. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC: Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45: 259–265,.
103. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. *Ann Intern Med* 1989;110:119–124.
104. Moore RD, Steinberg EP, Power NR, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus lowosmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992;182:649–655.

105. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393–1399.
106. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254–261.
107. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, Gevorkian N, Gruberg L, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Suddath W, Waksman R. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:338–343.
108. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13–19.
109. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143–149.
110. Oliveira DB. Prophylaxis against contrast-induced nephropathy. *Lancet* 1999;353:1638–1639.
111. Baker LRI. Drugs and the kidney. In: Kumar P, Clark M, eds. *Clinical medicine*, 4th ed. London, England: Saunders, 1998;565–567.
112. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med* 2003;14:426–431.

113. Kini AS, Mitre CA, Kamran M, Suleman J, Kim M, Duffy ME, Marmur JD, Sharma SK. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol* 2002;89:999–1002.
114. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 2005;66:286–294.
115. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18–22.
116. Steinberg EP, Moore RD, Brinker JA, Fishman EK, Powe NR, Graziano SL, Gopalan R. Nephrotoxicity of low osmolality contrast media versus high osmolality media. *Invest Radiol* 1991;26 (suppl1):S86; discussion S88–91.
117. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O'Neill WW. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004;93:1515-1519.
118. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105:2259–2264.
119. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;6:706–713.
120. Uchida M, Kamata K, Okubo M. Renal dysfunction in multiple myeloma. *Intern Med* 1995;34:364–370.
121. Simon EE. Potential role of integrins in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9[suppl 4]:26–33.

122. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519 –521.
123. Habeb M, Aaç MT, Aliyev F, Pehlivanođlu S, Öngen Z. Kontrast madde nefropatisine güncel yaklaşım. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:124-9.
124. Grynne B, Nossen J, Bolstad B, Borch KW. Main results of the first comparative studies on Visipaque. *Acta Radiol* 1995;36 (Suppl 399):265-70.
125. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999;72: 701–3.
126. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patient with renal disease. *Am J Med* 1989;86: 649-52.
127. Altmann DB, Zwas D, Spatz A. Use of contrast volume to estimate creatinine clearance ratio to predict renal failure after angiography. *J Interven Cardiol* 1997;10: 113-9.
128. Mehran R, Aymong E, Dangas G et al. A risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Supplement A): 37A.
129. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, ve ark. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi arasında ilişki varmıdır? *T Klin Tıp Bil Derg* 2003;23: 104-7.
130. Baim DS, Grossman W. Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention. 6th ed. Philadelphia: Lippincot, Williams&Wilkins; 2000.
131. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989;320: 149-53.
132. Hartmann HG Jutzler GA Bambauer R Keller H.E Maruhn D. Enzyme Determination in the Urine for the Evaluation of Kidney Tolerance of

- the Water-Soluble Roentgen Contrast Medium Iopamidol. *Radiologe* 1984; 24: 442–445.
133. Donadio C Tramonti G Giordani R Lucchetti A Calderazzi A Bassani L Bianchi C. Effects on Renal Hemodynamics and Tubular Function of the Contrast Medium Iohexol in Renal Patients. *Ren. Fail.* 1990;12:141–146.
 134. Rauch D Drescher P Pereira FJ Knes J.M Will JA Madsen, P.O. Comparison of Iodinated Contrast Media-Induced Renal Vasoconstriction in Human, Rabbit, Dog, and Pig Arteries. *Invest. Radiol.* 1997;32:315–319.
 135. Karstoft, J. Baath, L. Jansen, I. Edvinsson, L. Vasoconstriction of Isolated Arteries Induced by Angiographic Contrast Media. A Comparison of Ionic and Non-Ionic Contrast Media Iso-Osmolar with Plasma. *Acta. Radiol.* 1995;36:312–316.
 136. Deray, G. Martinez, F. Cacoub, P. Baumelou, B. Baumelou, A. Jacobs, C.A. A Role for Adenosine Calcium and Ischemia in Radiocontrast-Induced Intrarenal Vasoconstriction. *Am. J. Nephrol.* 1990; 10:316–322.
 137. Erley, C.M. Duda, S.H. Schlepckow, S. Koehler, J. Huppert, P.E. Strohmaier, W.L. Bohle, A. Risler, T. Osswald, H. Adenosine Antagonist Theophylline Prevents the Reduction of Glomerular Filtration Rate after Contrast Media Application. *Kidney Int.* 1994;45:1425–1431.
 138. Klause, N. Arendt, T. Lins, M. Gronow, G. Hypoxic Renal Tissue Damage by Endothelin-Mediated Arterial Vasoconstriction During Radioangiography in Man. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998;454:225–234.
 139. Weisberg, L.S. Kurnik, P.B. Kurnik, B.R. Dopamine and Renal Blood Flow in Radiocontrast-Induced Nephropathy in Humans. *Ren. Fail.* 1993;15:61–68.
 140. Himmelstein, S.I. Schwab, S.J. Davidson, C.J. Pierce, C. Kisslo, K. Morris, KG. Bashore, T.M. Renal Hemodynamic Changes Following Nonionic Radiographic Contrast Administration (abst.) *Kidney Int.* 1990;37:484.

141. Zerefos, N. Kyriazis, J. Digenis, G. Transient Renal Ischemia Following Urography with Meglumine-Diatrizoat (abst.) *Kidney Int.* 1987;31, 378.
142. Russo, D. Testa, A. Della Volpe, L. Sansone, G. Randomized Prospective Study on Renal Effects of Two Different Contrast Media in Humans: Protective Role of a Calcium Channel Blocker. *Nephron.* 1990;55, 254–257.
143. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years ago or older: a prospective study. *Arch Intern Med.* 1990;150:1237-1242.
144. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of arginine. *Kidney Int.* 1998;53:1736-1742.
145. Solomon, R. Werner, C. Mann, D. D'Elia, J. Silva, P. Effects of Saline, Mannitol, and Furosemide to Prevent Acute Decreases in Renal Function Induced by Radiocontrast Agents. *N. Engl. J. Med.* 1994;331, 1416–20.
146. Koch, J.A. Sketch, M. Brinker, J. Bernink, P.J. PGE1-Study Group. Prostaglandin E1 in the Prophylaxis of Renal Dysfunction Induced by Contrast Media. *Radiof.* 1999;170, 557–563.
147. Katholi, R.E. Woods, W.T. Jr. Taylor, G.J. Deitrick, C.L. Womack, K.A. Katholi, C.R. McCann, W.P. Oxygen Free Radicals and Contrast Nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1998;32:64–71.
148. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years ago or older: a prospective study. *Arch Intern Med.* 1990;150:1237-1242.
149. Hetzel GR, May P, Hollenbeck M, Voiculescu Adine, Mödder Ulrich, Geebenze B. Assessment of radiocontrast media induced renal vasoconstriction by color coded duplex sonography. *Renal Failure.* 2001;23(1):77-83.
150. Ünal B, Kara S. Contrast media induces hypoperfusion in kidneys with ureteral stone: Doppler US Study. *Ultrasound in Med and Biol.* 2005;1;31-37.

151. Burtis CA, Ashwood ER. Klinik Kimyada Temel İlkeler. Beşinci baskıdan çeviri. Proteinler-Protein olmayan azot metabolitleri, sf 325-426. Palme Yayıncılık, Ankara 2005.
152. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Buczynska H, Warwas M. Plasma Sistatin C concentration in non-insulin-dependent diabetes mellitus: relation with nephropathy. Arch Immunol Ther Exp 1999;47:327-331.
153. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Io H, et al. Serum Sistatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. Nephron 2002;92: 224-226.
154. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum Sistatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int 1995;47: 312-318.
155. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J of kidney diseases 2000;36:29-34.
156. Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function– review Clin Chem Lab Med 1999; 37:389-395.
157. Uzun H, Özmen Keleş M, Ataman R, Aydın S, Kalender B, Uslu E, Simsek G, Halac M, Kaya S. Serum sistatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. Clin Biochemistry 2005;38:792-98.
158. Welwood JM, Ellis BG, Price RG. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activities in patients with renal disease. Br Med J 1975; 3: 408-11.