

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

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE
PULMONER EMBOLİ TANISI KONULAN HASTALARDA
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ
İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Şahin DOĞANAY

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2011

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

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE
PULMONER EMBOLİ TANISI KONULAN HASTALARDA
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ
İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Şahin DOĞANAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ali Kemal OĞUZ

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecim boyunca eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayla SAN'a, Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Meltem AYLI'ya, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi ve tezimin hazırlanmasında bana yardımını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali Kemal OĞUZ'a, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. İhsan ERGÜN'e, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Bülent DEĞERTEKİN'ine ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerinden yararlandığım diğer saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, arşiv çalışanlarına ve bana yaşama azmi veren ailem, eşim ve biricik kızım Irmak'a ve doğacak oğluma teşekkür ederim.

ÖZET

Doğanay, Ş., Bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda kontrast madde nefropatisi insidans ve risk faktörlerinin belirlenmesi, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.

Pulmoner emboli (PE), önemli morbidite ve mortalite nedeni olan sık rastlanan bir sorundur ve bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi, PE tanısı için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde nefropatisi (KMN), sık görülen önemli bir akut renal hasar nedenidir. PE olguları, gelişen fizyopatolojik anormallikler nedeniyle, KMN gelişimi için artmış risk taşıyabilirler. Çalışma, PE olgularındaki KMN insidansını belirlemek ve KMN risk faktörlerini göstermek üzere gerçekleştirildi. Şubat 2006 ile Aralık 2010 arasında, BT anjiyografi ile PE tanısı alan 122 olgu, retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri, komorbiditeleri, ilaç kullanım öyküleri, vital bulguları, rutin laboratuvar incelemeleri, D-dimer düzeyleri, arteriyel kan gazı (AKG) değerleri, kullanılan kontrast madde hacmi ve özellikleri, BT anjiyografi bulguları, transtorasik ekokardiyografi bulguları, hospitalizasyon süreleri, hemodiyaliz gereksinimleri ve varsa mortaliteleri, dikkatli bir dosya taraması ile kaydedildi. Çalışmaya alınan 122 olguda KMN insidansı % 13,1 olarak belirlendi. KMN belirlenen olgu grubu (KMN(+), n:16) ile KMN belirlenmeyen olgu grubu (KMN(-), n:106) arasında, yaş (KMN(+): $79,5 \pm 10,2$, KMN(-): $68,5 \pm 13,8$, $p = 0,004$), kalp yetmezliği varlığı (KMN(+): % 56,3, KMN(-): % 22,6, $p = 0,012$), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü – anjiyotensin II reseptör blokörü (ADEİ-ARB) kullanımı (KMN(+): % 87,5, KMN(-): % 56,6, $p = 0,026$), AKG pH değeri (KMN(+): $7,40 \pm 0,74$, KMN(-): $7,45 \pm 0,55$, $p = 0,024$) ve hospitalizasyon süresi (KMN(+): $12,8 \pm 3,22$, KMN(-): $6,8 \pm 0,66$, $p < 0,05$) açısından, istatistiksel olarak önemli farklar belirlendi. Lojistik regresyon analizinde, yaş ve AKG pH değeri değişkenleri önemlerini korurken (yaş $p = 0,024$, AKG pH $p = 0,027$), kalp yetmezliği varlığı ve ADEİ-ARB kullanımı değişkenleri önemlerini kaybettiler (her ikisi için de $p > 0,05$). Bu bulgulara göre, PE olgularında KMN insidansı beklenenden yüksektir. PE olgularında KMN gelişiminde, yaş, kalp yetmezliği varlığı, ADEİ-ARB kullanımı ve AKG pH değeri önemli risk faktörleridir. Prospektif ve daha çok olgu üzerinde gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, kontrast madde nefropatisi, bilgisayarlı tomografi, anjiyografi, insidans, pH

ABSTRACT

Doganay, S., Evaluation of the incidence and risk factors of contrast induced nephropathy in pulmonary embolism patients diagnosed with computerized tomography angiography, Ufuk University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis, Ankara, 2011.

Pulmonary embolism (PE) is a frequently encountered problem with important morbidity and mortality, and computerized tomography (CT) angiography is the preferred imaging modality for the diagnosis of PE. Contrast induced nephropathy (CIN) is an important and common cause of acute kidney injury. Patients with PE, because of their pathophysiologic abnormalities acquired as a result of PE, may carry a higher risk of CIN. This study was undertaken to document the incidence and risk factors of CIN in PE patients. 122 patients who had been diagnosed as PE with CT angiography between February 2006 and December 2010 were evaluated retrospectively. The demographic variables, comorbidities, medicine lists, vital signs, routine laboratory investigations, D-dimer values, arterial blood gases (ABG) results, volume and characteristics of the contrast media used, CT angiography and transthoracic echocardiography findings, hospitalization durations, hemodialysis requirements, and mortalities of the patients were recorded with a careful file search. The incidence of CIN was 13.1 % among the 122 patients enrolled in the study. There were statistically important differences with respect to age, the presence of congestive heart failure, the use of angiotensin converting enzyme inhibitor – angiotensin II receptor blocker drugs (ACEI – ARB), the ABG pH values, and the length of hospitalization, between the group of patients who developed CIN (CIN(+), n:16) and the group of patients who did not develop CIN (CIN(-), n:106) (age, CIN(+): 79.5 ± 10.2 , CIN(-): 68.5 ± 13.8 , $p = 0.004$; congestive heart failure, CIN(+): % 56.3, CIN(-): % 22.6, $p = 0.012$; ACEI – ARB, CIN(+): % 87.5, CIN(-): % 56.6, $p = 0.026$; ABG pH, CIN(+): 7.40 ± 0.74 , CIN(-): 7.45 ± 0.55 , $p = 0.024$; hospitalization duration, CIN(+): 12.8 ± 3.22 , CIN(-): 6.8 ± 0.66 , $p < 0.05$). In the logistic regression analysis, age and ABG pH values were preserved in the final equation (age, $p = 0.024$; ABG pH, $p = 0.027$), while congestive heart failure and ACEI – ARB parameters were discarded ($p > 0.05$ for both). According to these findings, the incidence of CIN among PE patients is higher than the expected average. The age of the patient, the presence of congestive heart failure, the use of ACEI – ARB, and the ABG pH values are important risk factors of CIN in patients with PE. Prospective and large studies are required.

Key Words: Pulmonary embolism, contrast induced nephropathy, computerized tomography, angiography, incidence, pH

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| TEŞEKKÜR | III |
| ÖZET | IV |
| İNGİLİZCE ÖZET | V |
| İÇİNDEKİLER | VI |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | VII |
| ŞEKİLLER | VIII |
| TABLolar | IX |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Pulmoner Emboli | 2 |
| 2.2. Kontrast Madde Nefropatisi | 3 |
| 3. OLGULAR VE YÖNTEM | 14 |
| 3.1. Çalışma Tasarımı | 14 |
| 3.2. Çalışma Merkezi | 14 |
| 3.3. Olgular | 14 |
| 3.4. Verilerin Toplanması | 15 |
| 3.5. Kontrast Madde Nefropatisi Tanı Kriterleri | 16 |
| 3.6. İstatistik Analiz | 16 |
| 4. BULGULAR | 17 |
| 4.1. Tüm Olgular | 17 |
| 4.2. Kontrast Madde Nefropatisi Gelişen ve Gelişmeyen Olgular | 20 |
| 4.3. Lojistik Regresyon Analizi | 23 |
| 5. TARTIŞMA | 24 |
| 6. SONUÇLAR | 29 |
| 7. KAYNAKLAR | 30 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------|---|
| ADEİ | : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü |
| AKG | : Arteriyel kan gazı |
| ARB | : Anjiyotensin II reseptör blokörü |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| cHCO ₃ | : Aktüel bikarbonat |
| dk | : Dakika |
| dL | : Desilitre |
| DM | : Diabetes mellitus |
| E | : Erkek |
| eGFH | : Tahmini glomerüler filtrasyon hızı |
| g | : Gram |
| GFH | : Glomerüler filtrasyon hızı |
| HCO ₃ | : Bikarbonat |
| K | : Kadın |
| KBH | : Kronik böbrek hastalığı |
| kg | : Kilogram |
| KMN | : Kontrast madde nefropatisi |
| KMN(+) | : Kontrast madde nefropatisi belirlenen olgu grubu |
| KMN(-) | : Kontrast madde nefropatisi belirlenmeyen olgu grubu |
| Kr | : Kreatinin |
| L | : Litre |
| m ² | : Metrekare |
| MDRD | : “Modification of Diet in Renal Disease” |
| mEq | : Miliekivalan |
| mg | : Miligram |
| mL | : Mililitre |
| mmHg | : Milimetre civa |
| NO | : Nitrik oksit |
| NSAİİ | : Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç |
| pCO ₂ | : Parsiyel karbondioksit basıncı |
| PDD | : Pulmoner damar direnci |
| PE | : Pulmoner emboli |
| pH | : - Log [H ⁺] |
| pO ₂ | : Parsiyel oksijen basıncı |
| RIFLE | : “Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney” |
| SaO ₂ | : Arteriyel oksijen saturasyonu |
| SDBH | : Son dönem böbrek hastalığı |
| SS | : Standart sapma |
| V/P | : Ventilasyon/perfüzyon |

ŞEKİLLER

| | | |
|-----------|---|----|
| Şekil 2.1 | : Kontrast madde nefropatisi patogenezi | 7 |
| Şekil 4.1 | : Çalışmaya alınan olguların seçimi | 17 |

TABLULAR

| | | |
|-----------|--|----|
| Tablo 2.1 | : RIFLE sınıflandırması | 4 |
| Tablo 2.2 | : Kontrast madde nefropatisi risk faktörleri | 6 |
| Tablo 2.3 | : Kontrast madde nefropatisi patogenezi | 7 |
| Tablo 2.4 | : Perkütan koroner girişim sonrası KMN gelişimini öngörmek üzere geliştirilmiş risk skorlama sistemi | 12 |
| Tablo 4.1 | : Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri, renal fonksiyonları, kontrast madde nefropatisi klasik risk faktörleri ve hastanede kalış süreleri | 19 |
| Tablo 4.2 | : Çalışmaya alınan olguların pulmoner emboliyle ilgili ve kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörü olabilecek özellikleri | 20 |
| Tablo 4.3 | : Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olguların, demografik özellikleri, renal fonksiyonları, kontrast madde nefropatisi klasik risk faktörleri ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırılması | 22 |
| Tablo 4.4 | : Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olguların, kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörü olabilecek pulmoner emboliyle ilgili özellikleri açısından karşılaştırılması | 23 |

GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE), önemli morbidite ve mortaliteye sahip, tanısı güçlük arzeden bir tıbbi sorundur. Halen mevcut olan ve yeni geliştirilen profilaktik tedbirlere rağmen PE insidansı günümüzde, çok sayıdaki faktör nedeniyle artış göstermektedir. PE tanısı için “altın standart” kabul edilen klasik pulmoner anjiyografinin ancak sınırlı sayıdaki merkezde uygulanabiliyor olması, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografiyi, PE tanısı için tercih edilen görüntüleme yöntemi haline getirmiştir.

Kontrast maddelerin, özellikle iyot içeren radyokontrast maddelerin kullanılmasıyla gerçekleştirilen tanı ve tedavi amaçlı radyolojik işlemler, günümüzde giderek artan sıklıkla uygulanmaktadır. Söz konusu radyolojik işlemler tanı ve tedavi alanında çığır açmış olsalar da, bu işlemlere bağlı olarak gelişen ve aralarında kontrast madde nefropatisinin de (KMN) bulunduğu çeşitli komplikasyonlar için, henüz etkin çözümler sağlanamamıştır. KMN, hastanede gelişen akut böbrek hasarı nedenleri içinde, en sık görülenlerden birisi olarak bildirilmiştir (45). Üzerinde yapılan çok sayıdaki araştırmaya rağmen, KMN'nin gelişme mekanizması henüz kesin olarak bilinmemekte ve tedavisi ağırlıklı olarak destekleyici tedbirlerden oluşmaktadır.

PE varlığı, neden olduğu hemodinamik değişiklikler, arteriyel kan gazı ve asit-baz anormallikleri ile KMN gelişimi için artmış risk sergileyebilir. Azalmış kalp debisi, hipoksi mevcudiyeti ve reaktif oksijen radikali oluşumunu sağlayan enzimlerin artmış aktivitesine neden olan düşük bikarbonat düzeyi, PE olgularında KMN gelişimi riskini arttıracak şekilde etki ediyor olabilir.

Mevcut çalışmamızda, PE tanısı için BT anjiyografi gerçekleştirilen olgularda KMN insidansını belirlemeye ve PE olgularında, KMN'ye ait daha önceden tanımlanmış olan klasik ve PE ile ilgili olası yeni risk faktörlerini göstermeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Emboli

2.1.1. Tanım

PE yüksek mortaliteye sahip, pulmoner arter ve/veya dallarının trombüsle ani olarak tıkanması sonucu gelişen bir tıbbi sorundur. En sık emboli kaynağı, alt ekstremitte ve pelvis venlerinden koparak pulmoner damar yatağına ulaşan trombüslerdir. Üst ekstremitte venlerinden kaynaklanan emboliler oldukça nadirdir. Yağ globülleri, amnion sıvısı, bazı parazitler, tümör hücreleri ve venöz sisteme giren yabancı cisimler de pulmoner damar yatağına yerleşerek PE'ye yol açabilirler (64).

PE tanısı güç, tekrarlayıcı olabilen ve profilaksisi ile ilgili çeşitli yöntemlerin mevcut olduğu önemli bir hastalıktır. PE klinik belirti ve bulguları, eşlik eden diğer tıbbi sorunlar nedeniyle maskelenebilir, değişebilir ve tanı güçlüğüne katkıda bulunabilir.

2.1.2. Pulmoner Emboli Kliniği

PE kliniği, PE patofizyolojisinde rol oynayan üç temel faktöre bağlı olarak ortaya çıkar. Bu temel faktörler şunlardır:

1. Pulmoner damar yatağının tıkanıklık ciddiyeti, tıkanan pulmoner damarların boyutu, embolinin türü
2. PE olgusunun mevcut kardiyopulmoner rezervi
3. Embolinin pulmoner damar yatağına yerleşmesine ikincil olarak ortaya çıkan etkiler (nörohumoral maddelerin salgılanması, arteriyel hipoksemi, solunumun ve dolaşımın refleks uyarımı)

2.1.3. Pulmoner Emboli Varlığında Akciğerlerde Ortaya Çıkan Fizyopatolojik Değişiklikler

Pulmoner damar yatağına embolinin yerleşmesini takiben, pulmoner damar direnci (PDD) artış gösterir. PDD artışı, embolinin ve tıkanan pulmoner damarın boyutu dışında, emboli üzerine biriken trombositlerden, zedelenen endotel hücrelerinden ve pulmoner damar duvarında yer alan mast hücrelerinden salgılanan nörohumoral maddeler ile de ilgilidir. Sözü geçen nörohumoral maddeler, pulmoner damar yatağı duvarında yer alan reseptörleri etkileyerek, refleks olarak vazospazm oluşturur ve PDD artışına katkıda bulunurlar (44 , 59).

PE'yi takiben perfüzyonu bozulan alveollerde sürfaktan sentezi bozulur ve pulmoner dinamik komplians azalır. Trombosit, endotel hücresi ve mast hücresi kökenli nörohumoral maddeler bronkokonstrüksiyon tetiklerler.

PE'li olguların büyük çoğunluğu (en az % 80'i) hipoksemiktir. PE olgularındaki başlıca hipoksemi mekanizmaları, ventilasyon/perfüzyon (V/P) uyumsuzluğu ve difüzyon kapasitesindeki azalmadır (22 , 59). Alveoloarteriyel oksijen farkı artmıştır ve hangi nedenle gelişmiş olursa olsun hipoksemi, PDD artışına katkıda bulunur.

PE'li olgular hiperventiledir. Hiperventilasyon ise hipokapni ve solunumsal alkalozla sonuçlanır.

2.1.4. Pulmoner Emboli Varlığında Kardiyovasküler Sistemde Gelişen Fیزیopatolojik Değişiklikler

PE'nin en temel sonucu, pulmoner damar yatağındaki azalmadır. Eş zamanlı olarak, açık olan pulmoner damar yatağında da belirgin bir arteriyoler vazokonstrüksiyon mevcuttur. Tüm bu nedenler, pulmoner prekapiller hipertansiyon gelişimine neden olurlar. Sonuçta, sağ ventrikül ön yükünde artış ve sol ventrikül ard yükünde azalma izlenir ve kalp debisi düşer. Sağ ventrikül ön yükündeki artış, miyokardın oksijen tüketiminde artışa da neden olmaktadır (59).

2.1.5. Pulmoner Emboli Varlığında Arteriyel Kan Gazı Değişiklikleri

PE'li olgularda belirlenen arteriyel kan gazı (AKG) anormallikleri, hipoksemi, hipokapni, solunumsal alkaloz ve alveoloarteriyel oksijen farkının artması şeklindedir (58). PE'yi takiben gelişecek AKG anormallikleri, embolinin büyüklüğüyle, oluşturduğu obstrüksiyonun derecesiyle, eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklarla ve PE'den sonra geçen süreyle ilişkilidir (9).

PE olgularının küçük bir kısmında (% 10-25'i), AKG değişkenleri normal sınırlarda bulunmuştur. Bu nedenle, AKG değişkenlerinin ve alveoloarteriyel oksijen farkının normal olarak bulunması, PE tanısını ekarte ettirmemektedir (51).

2.2. Kontrast Madde Nefropatisi

2.2.1. Tanım

KMN, ilgili çalışmalarda, intravasküler kontrast madde verilmesini takiben ve başka nedenlerin yokluğunda, renal fonksiyonlarında görülen akut azalma olarak tanımlanmıştır (12).

KMN gelişiminde renal hasarı erkenden gösterecek duyarlı ve özgül bir belirteç halen tanımlanamamıştır. Halen KMN tanısı için elimizdeki en önemli belirteç glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH) ve günlük pratikte GFH, serum kreatinin düzeyi kullanılarak hesaplanmaktadır (23).

KMN tanısı, ilgili çalışmalarda farklı kriterler kullanılarak konulmuşsa da, en sık kullanılan KMN tanı yöntemi, kontrast madde uygulanmasından 48-72 saat sonra, aşağıdaki kriterlerden birisinin ya da birden fazlasının belirlenmesi şeklindedir (23):

1. Serum kreatinin düzeyinde 0,5 mg/dL ya da daha fazla artış
2. Hesaplanan GFH (eGFH) değerinde % 25 ya da daha fazla azalma
3. Serum kreatinin düzeyinde % 25 ya da daha fazla artış

Serum kreatinin düzeyini doğrudan kullanmak, GFH'yı her zaman doğru olarak yansıtmamakta ve KMN gelişme sıklığını gerçekte olduğundan farklı gösterebilmektedir (23). GFH'nın, kreatinin klerensinin, 24 saatlik idrar biriktirilerek hesaplanması esasına dayanan bir yöntem kullanılarak kestirilmesi ise, pratik olarak görünmemektedir. Son yıllarda, KMN tanısı amacıyla eGFH değerinin kullanılması daha çok önerilmektedir. eGFH belirlenmesi amacıyla kullanılan birkaç formül içinde en sık kullanılanı, "Modification of Diet in Renal Disease", kısaca "MDRD" olarak bilinen formüldür (13). MDRD formülü şu şekildedir ve serum kreatininini mg/dL olarak kullanılmaktadır:

$$eGFH = 186 \times \text{Serum Kreatininini}^{-1,154} \times \text{Yaş}^{-0,203} [x 0,742 \text{ (eğer kadınsa)}]$$

KMN gelişimi sonucunda ortaya çıkan renal hasar, RIFLE ("Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney") sınıflandırmasına göre derecelendirilebilmektedir (52). RIFLE sınıflandırması Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. RIFLE sınıflandırması.

| RIFLE Evresi | eGFH | Serum Kreatininini | İdrar Miktarı |
|------------------|----------|--|---|
| Risk | > % 25 ↓ | x 1,5 ↑ | 6 saat süreyle < 0,5 mL/kg/saat |
| Hasar | > % 50 ↓ | x 2,0 ↑ | 12 saat süreyle < 0,5 mL/kg/saat |
| Yetmezlik | > % 75 ↓ | x 3,0 ↑ ya da Kr > 4,0 mg/dL | 24 saat süreyle < 0,3 mL/kg/saat ya da 12 saat süreyle anüri |
| Kayıp | - | Renal fonksiyonun > 4 hafta tam kaybı | - |
| SDBH* | - | > 3 ay diyaliz gereksinimi | - |

*: Son dönem böbrek hastalığı.

Oldukça yeni bir belirteç olan Sistatin C, akut böbrek hasarını ve GFH azalışını belirlemede, serum kreatinini ile mukayese edildiğinde daha duyarlı olarak bulunmuştur (19, 4). Bununla birlikte sistatin C'nin böbrek fonksiyon testi olarak kullanımı henüz rutine girmemiştir.

2.2.2. Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı

Akut böbrek hasarı oluşturabilecek diğer faktörleri dışlayarak, gelişmiş olan nefropatiyi sadece kontrast madde etkisine bağlamak her zaman kolay değildir. Gerçek KMN insidansını ortaya koyabilmek için, olgu kontrast madde almış bile olsa, renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek diğer faktörleri dışlamak gerekmektedir (14).

KMN insidansı, risk faktörü belirlenmeyen olgularda % 5'in altındayken, Tablo 2.2'de belirtilen risk faktörlerinden birden fazlasını bulunduran olgularda % 50 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir (28, 30, 38, 53). KMN, hastane kaynaklı akut böbrek hasarı nedenleri arasında üçüncü sırada olarak bildirilmiştir (24). Literatürde, PE olgularında KMN gelişimini değerlendiren çok sınırlı sayıda çalışma olsa da, mevcut bulgular PE olgularında KMN gelişimi insidansını, genel ortalamanın oldukça üzerinde göstermektedir (35,25).

2.2.3. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezi

KMN gelişiminde suçlanan en önemli mekanizmalar, renal medüller hipoksi ve kontrast maddenin renal tübüler hücrelere direkt toksik etkisidir (12) (Tablo 2.3 ve Şekil 2.1).

2.2.3.1. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezinde Renal Hemodinamik Değişiklikler

Kontrast madde uygulanmasını takiben, iki fazlı bir vasküler yanıt izlenir. Erken fazda kısa süreli vazodilatasyon, takip ederek ise, geç fazda uzun süreli bir vazokonstrüksiyon gelişir (65, 2, 55). Artmış olan vasküler direnç intrarenal kan akımını ve GFH'yı azaltır (40). Renal korteksle mukayese edildiğinde perfüzyonun ve parsiyel oksijen basıncının daha düşük olduğu renal medulla, intrarenal kan akımındaki azalmadan çok daha fazla etkilenir. Kontrast madde tesiri ile açılan şantların, intrarenal kan akımını medulladan kortekse doğru yönlendirmesi de medüller hipoksiye katkıda bulunmaktadır (12).

Tablo 2.2. KMN risk faktörleri (15).

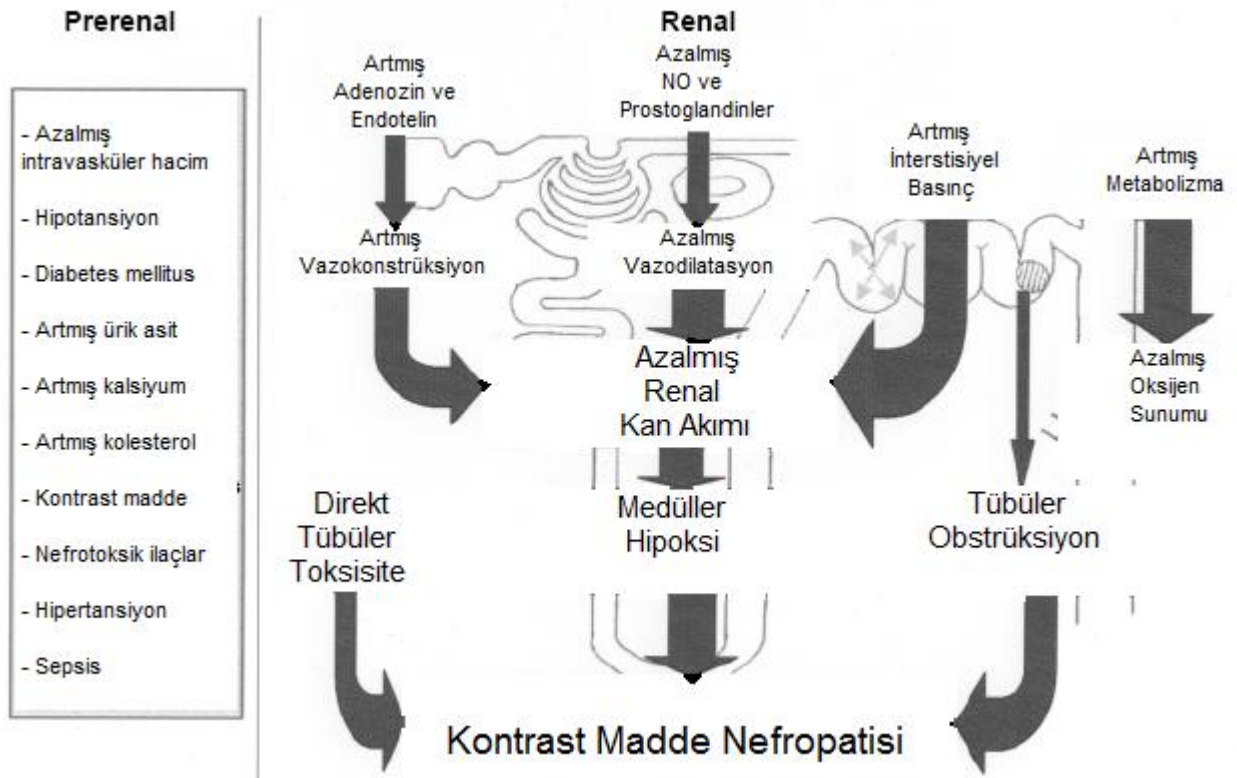
| Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri |
|--|
| Kronik böbrek hastalığı |
| Böbrek tutulumu olan DM |
| Azalmış intravasküler hacim <ul style="list-style-type: none">- Konjestif kalp yetmezliği (Evre IV)- Diüretikler (Furosemid)- Anormal sıvı kayıpları- Siroz- Nefrotik sendrom- Dehidratasyon |
| Uzamış hipotansiyon <ul style="list-style-type: none">- Diüretik ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin birlikte kullanımı- Koroner anjiyografi komplikasyonu |
| İleri yaş |
| Kontrast madde <ul style="list-style-type: none">- Yüksek hacim (> 140 mL)- 72 saat içinde tekrarlayan uygulama- Yüksek ozmolarite- İntraarteriyel uygulama |
| Nefrotoksik ilaçlar <ul style="list-style-type: none">- Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar- Aminoglikozidler |
| Hipertansiyon |
| Proteinüri |
| Multipl myelom |
| Hiperkolesterolemi |
| Hiperürisemi |
| Hiperkalsemi |
| Sepsis |
| Atopik alerji |
| Miyokard infarktüsü |
| Anemi |
| Renal transplantasyon |

Kontrast madde kullanımına bağlı olarak gelişen ozmotik diürez ve eşlik eden natriürez, tübüloglomerüler geribildirimini (“feedback”) uyararak, glomerül afferent arteriolünde vazokonstriksiyona, artmış intrarenal vasküler dirence ve GFH’da azalmaya neden olmaktadır (12). Ek olarak kontrast maddeler, tübül içinde bulunuşları sırasında, ozmotik diürezi indükleyerek tübül hücrelerinin enerji ihtiyacını arttırmakta ve bu

şekilde, tübül hücrelerini iskemik zedelenmeye daha da duyarlı hale getirmektedirler (11).

Tablo 2.3. KMN patogenezi (12).

| Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler |
|---|
| Hemodinamik değişiklikler <ul style="list-style-type: none">- Renal kan akımında kontrast maddeye bağlı iki fazlı yanıt- Medüller kan akımının kortekse şantı- Tübüloglomerüler geribildirim |
| Endotel fonksiyon bozukluğu <ul style="list-style-type: none">- NO ve prostoglandin ↓ → Vazokonstrüksiyon → Renal kan akımı ↓ |
| Serbest radikaller ve reperfüzyon hasarı <ul style="list-style-type: none">- Hipoksi → Serbest oksijen radikalleri → Oksidatif stres → Apoptozis |
| Tübül hücrelerine direkt toksisite ve immünolojik zedelenme |
| Hematolojik faktörler <ul style="list-style-type: none">- Eritrosit esnekliğinde azalma → Kan viskozitesi ↑ → Medüller hipoksi |
| Vazoaktif mediatörler |



Şekil 2.1. KMN patogenezi (12).

2.2.3.2. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezinde Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel orijinli nitrik oksit (NO) ve prostoglandinlerin, renal kan akımı üzerindeki tesirleri oldukça iyi bilinmektedir. Söz konusu vazodilatörler renal medulla perfüzyonunun devamından ve medullaya oksijen sağlanmasından sorumludurlar (12). NO sentezinde azalma, KMN gelişiminde önemli rol oynayan renal iskeminin bir bölümünden sorumlu olabilir. Kontrast maddeler, çeşitli mekanizmalarla NO sentezini engellemektedirler (50). Ayrıca, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği olgularında belirlenen NO aktivite değişiklikleri, bu hastalarda izlenen KMN gelişimi yatkınığını açıklayabilir (12).

Adenozin ve endotelin benzeri vazokonstrüktör moleküllerin artışı da, KMN gelişiminde önemli bir rol oynuyor olarak görülmektedir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında idrar adenozin konsantrasyonu artmaktadır (2,43). Adenozin aracılıklı vazokonstrüksiyon, intravasküler hacim ekspansiyonu ile zayıflamaktadır (12).

2.2.3.3. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezinde Serbest Radikaller ve Reperfüzyon Hasarı

İskemiye takip eden reperfüzyon döneminde oluşan serbest oksijen radikalleri, endotel fonksiyon bozukluğunun önemli nedenlerinden biridir (63). Vazokonstriktör etkiye de sahip olan serbest oksijen radikallerinin bir diğer önemli tesiri de, asidik pH oluşturmalarıdır. Buna karşılık, yüksek bikarbonat düzeyleri ise serbest oksijen radikallerinin oluşumunu sağlayan enzimler üzerinde inhibitör etki göstermektedir.

N-asetilsistein, antioksidan tesirli bir molekül olarak serbest oksijen radikallerini tesirsiz hale getirir. Koruyucu etkisi kesin olarak kanıtlanamamış olsa da, N-asetilsisteinin KMN gelişimini engellemek üzere kullanımını destekleyen önemli çalışma sonuçları mevcuttur (3 , 27).

2.2.3.4. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezinde Tübüler Toksikite ve İmmünolojik Zedelenme

Kontrast madde toksisitesinin esas olarak kontrast maddenin hiperozmolaritesi ile ilgili olduğu görüşü, KMN patogenezinde üzerinde önemle durulan bir hipotezdir. Bu hipoteze göre kontrast maddeye bağlı tübüler toksisite, tübüler hücrelerin plazma ve mitokondri membran bütünlüğündeki değişikliklerin sonucudur (66).

Tübüler lumenin tıkanması, KMN patogenezinde sorumlu tutulan diğer bir mekanizmadır. Tübüler lumen tıkanıklığı görüşünü destekleyen önemli bir bulgu, kontrast madde verilmesini takiben Tamm-Horsfall proteini miktarının artış göstermesidir (10).

Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında kompleman sisteminin aktive olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bulgular, kompleman sistemi aktivasyonunun alternatif yol üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir (18).

2.2.3.5. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezinde Hematolojik Faktörler

Yüksek ozmolariteye sahip kontrast maddeler, eritrosit membranının şekil değiştirebilme yeteneğini azaltarak, kan viskozitesinin artmasına neden olurlar. Bu nedenle kontrast madde ozmolaritesinin, KMN patogenezinde önem taşıdığı düşünülmektedir (26).

2.2.3.6. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezinde Vazoaktif Mediatorler

Kontrast madde enjeksiyonunu takiben gelişen intrarenal vazokonstrüksiyonda, intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun önem taşıdığı düşünülmektedir. Deney hayvanlarında, kontrast madde uygulanmasından önce kalsiyum kanal blokerleri ile gerçekleştirilen premedikasyonun, vazokonstrüksiyon fazını önlediği belirlenmiştir (2).

İndometazinin, prostoglandin sentezi inhibisyonuyla, kontrast madde uygulamasını takiben akut böbrek hasarı gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (20). Renal medüller bölgenin oldukça aktif bir prostoglandin sentez bölgesi olduğu ve prostoglandinlerin renal medüller kan akımının düzenlenmesinde önemli rol onadıkları da gayet iyi bilinmektedir.

2.2.4. Kontrast Madde Nefropatisi Kliniği

İstatistiklere göre KMN, hastanede gelişen akut renal hasarın, halen en sık görülen üçüncü nedenini oluşturmaktadır (12).

KMN gelişiminin özgün, duyarlı ve ucuz bir tanısal belirleyicisi henüz ortaya konmamıştır. Günümüzde halen en sık kullanılan yöntem, kontrast madde uygulanmasını takiben 24 - 48 saat sonra, serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi şeklindedir. KMN'li olguların % 60 kadarında serum kreatininini ilk 24 saat içinde, % 90'ından fazlasında ise ilk 72 saat içinde yükseliş gösterir. Serum kreatininini sıklıkla 4. - 5. günlerde tepe düzeyine ulaşarak, 7. - 10. günlerde bazal düzeyine döner (56).

KMN'ye bağı olarak gelişen akut böbrek hasarı kliniği oldukça sessizdir. Sıklıkla nonoligürik seyreden KMN, oligürik klinikle de ortaya çıkabilir. KMN olgularının % 30 kadarında, değişen derecelerde ve değişen özelliklerde kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu gelişir. KMN seyrinde ortaya çıkan diyaliz ihtiyacı, sık olmamakla birlikte izlenen bir durumdur (37).

2.2.5. Kontrast Madde Nefropatisi Klasik Risk Faktörleri

KMN'nin klasik risk faktörleri arasında en önemlileri, daha önceden mevcut olan böbrek yetmezliği, böbrek tutulumunun var olduğu diabetes mellitus ve yüksek hacimli kontrast madde kullanımınıdır (7). KMN risk faktörleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir (15).

Kronik böbrek hastalığı KMN gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (53). eGFH 60 mL/dk'nın altında hesaplanan ya da kreatinin klerensi 50 mL/dk/1,73 m²'nin altında bulunan olgular özellikle artmış KMN riskine sahiptirler (5).

KMN gelişimi için diabetik nefropatili olgular önemli oranda artmış risk sergilerken (28), eşlik eden nefropati söz konusu olmadığında diabetes mellitus, risk faktörü olarak görülmemektedir (11; 16). KMN insidansı, nefropatisi olan Tip 1 diabetes mellitus olgularında % 50 ve üzerinde bulunurken, nefropatisi olmayan Tip 1 diabetes olgularında sadece % 7 olarak tespit edilmiştir (42, 61).

KMN gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olan diğer değişken ise kontrast maddenin kendisidir. Kontrast maddeye ait artmış kullanım hacmi kadar, yüksek ozmolariteli ve iyonik özellikteki kontrast madde formlarının, düşük ozmolariteli ve noniyonik özellikteki kontrast madde formlarına oranla belirgin olarak daha yüksek KMN riski taşıdığı gösterilmiştir (54). Diabetes mellitusu olsun ya da olmasın, kronik böbrek hastalığı bulunmayan olgularda KMN gelişimi açısından düşük ozmolariteli ve yüksek ozmolariteli kontrast maddeler arasında önemli bir fark bulunamamışken, renal fonksiyon bozukluğu olan olgularda muhakkak düşük ozmolariteli kontrast maddelerin tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (12).

Kullanılan kontrast maddenin hacmi de KMN gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (7). Kullanılan kontrast madde miktarı arttıkça KMN ihtimali artmaktadır (41). Kontrast madde hacmi ile ilgili olarak, 100 mL'nin altındaki hacimlerin önemli oranda düşük risk taşıırken, 140 mL'nin üzerindeki hacimlerin, yüksek oranda KMN gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (30, 15).

Özellikle riskli olgularda, sınırlı makul miktarda kontrast madde kullanılarak gerçekleştirilen BT incelemesi sonrasında, KMN gelişme riski oldukça düşük olarak bulunmuştur.

Kontrast madde kullanılarak gerçekleştirilen incelemeler arasında geçen süre ile KMN gelişme riski arasındaki ilişki çok sayıdaki araştırmada değerlendirilmiştir. Sıklıkla, ikinci kez kontrast madde kullanılarak yapılacak olan incelemenin ilk incelemeden sonraki 72 saat içinde gerçekleştirilecek olması, yüksek risk olarak kabul edilmiştir. Çalışma sonuçları, kontrast madde kullanılarak gerçekleştirilen iki tetkik arasında en az 5 günlük bir süre bulunmasının, KMN gelişimi riski açısından güvenli olacağını göstermiştir (31, 15).

KMN risk faktörlerinin birçoğuna ait prevalansların yaşlı bireylerde artmış olması (diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, diüretik kullanımı, vücut suyunun ve intravasküler hacmin azalmış olması, nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanımı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçların kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve hiperürisemi), yaşlılık dönemini KMN gelişimi açısından artmış riskli bir hale getirmektedir.

İntraarteriyel yolla kontrast madde uygulaması, muhtemelen, böbrekleri daha yüksek konsantrasyonda kontrast maddeye maruz bırakarak, intravenöz uygulamaya oranla daha yüksek sıklıkta KMN gelişimine yol açmaktadır (14).

Konjestif kalp yetmezliği tablosu özellikle evre 4 kalp yetmezliği, renal kan akımının şiddetle azalmasına yol açarak, KMN gelişimi riskini önemli oranda arttırmaktadır (53).

Literatürde, KMN gelişimi riskini arttırdıkları gösterilmiş olan nefrotoksik ilaç ve ilaç grupları, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, furosemid, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçlar, aminoglikozid grubu antibiyotikler, vankomisin, amfoterisin B, siklosporin, metotreksat, sisplatin ve takrolimus olarak belirtilmiştir (36, 1).

Tüm araştırmalara rağmen, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçların, KMN gelişimi riskini arttırıp arttırmadığı kesin olarak ortaya konamamıştır (17). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, glomerül efferent arteriyolünde vazodilatasyona yol açarak, glomerül içi basıncı düşürdükleri çok iyi bilinmektedir (48). Bu tesir, KMN gelişiminden koruyucu bir etki olarak öne sürülmüştür (17, 39). Kısa tesir süreli bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü molekül olan kaptoprilin, diabetes mellitus olgularında KMN riskini azaltırken, diabetik olmayan bireylerde KMN riskini arttırdığı da bildirilmiştir (60).

2.2.5.1. Kontrast Madde Nefropatisi Riskinin Belirlenmesi

Günümüzde giderek artan sıklıkta uygulanan ve KMN gelişimi açısından risk taşıyan koroner anjiyografi ve perkütan koroner anjiyografik girişim olgularında, gelişebilecek olan KMN'yi öngörebilmek üzere bir risk skorlama sistemi geliştirilmiştir (32). Mehran ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu risk skorlama sistemi Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Perkütan koroner girişim sonrası KMN gelişimini öngörmek üzere geliştirilmiş risk skorlama sistemi (32).

| Risk Faktörü | Skor |
|---|------|
| Hipotansiyon | 5 |
| Konjestif kalp yetmezliği | 5 |
| İntraaortik balon pompası kullanımı | 5 |
| Serum kreatinini > 1,5 mg/dL veya eGFH < 60 mL/dk/1,73 m ² | 4 |
| Yaş > 75 | 4 |
| Diabetes mellitus | 3 |
| Anemi | 3 |
| Kontrast madde hacmi, her 100 mL için | 1 |

| Risk Kategorisi | Total Skor |
|-----------------|------------|
| Düşük | ≤ 5 |
| Orta | 6 – 10 |
| Yüksek | 11 – 15 |
| Çok yüksek | ≥ 16 |

2.2.6. Kontrast Madde Nefropatisi Prognozu

Daha önce bahsedildiği gibi, serum kreatinini, KMN'li olguların % 60 kadarında ilk 24 saat içinde, % 90'dan fazlasında ise ilk 72 saat içinde yükseliş göstermektedir. İlk 24 saatlik süre içinde, serum kreatinin düzeyinde > 0,5 mg/dL'lik bir artış belirlenmedi ise, bu olgularda önemli bir nefropati gelişimi beklenmemektedir (5). KMN'li olgularda serum kreatinin düzeyleri, sıklıkla 4. - 5. günlerde tepe yaparak, 7. - 10. günler civarında bazal düzeylerine dönmektedir (56). Literatürde, KMN gelişimi sonrasında, serum kreatinin düzeyinin normal/bazal düzeyine dönüşü için, 10 - 14 günlük bir süre veren çalışmalar da mevcuttur (47).

KMN klinik olarak sıklıkla nonoligürik seyretmektedir; idrar miktarı azalsa da oligüri düzeyine ulaşmamaktadır.

Konu ile ilgili alışmalar, KMN gelişimi ile uzayan hospitalizasyon süresi, artmış hastane içi komplikasyon ve mortalite oranları ve artmış 1 yıllık mortalite oranı arasında bağlantı bulunduğunu ortaya koymuştur (29).

KMN'li olgular ortaya çıkan diyaliz ihtiyaı açısından değerlendirildiklerinde, bazal renal fonksiyonları normal olan olgular durumunda, çok düşük bir oranda (< % 1) diyalize ihtiyaç duyulacağı görülmüştür. Bazal renal fonksiyonları bozuk olan KMN'li olgularda ise, % 10 oranında diyaliz ile tedavisi gereken kalıcı renal fonksiyon bozukluğu gelişmektedir (12). Hemodinamik bozukluk varlığı, KMN gelişen olgularda ortaya çıkacak olan diyaliz ihtiyaını önceden haber verebilmektedir. KMN'li olgularda diyaliz ihtiyaının ortaya çıkışı, hastane içi mortaliteyi de arttırmaktadır.

OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, BT anjiyografi ile PE tanısı alan olgularda, KMN gelişimi sıklığını ve aynı olgulardaki KMN gelişimi risk faktörlerini ortaya koymak için planlanmış, retrospektif gözlemsel bir çalışmadır.

3.2. Çalışma Merkezi

Çalışma, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Olgular

Çalışmaya, Şubat 2006 ile Aralık 2010 tarihleri arasında, BT anjiyografi ile PE tanısı alan 160 erişkin olgu dahil edilmiştir. Olgular, PE tanısı esas alınarak, hastanenin ve Radyoloji Anabilim Dalı'nın elektronik veritabanından, kronolojik olarak ardışık ve hiç hasta atlamadan bulunmuştur.

3.3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

1. Erişkin yaş grubunda olma (≥ 18 yaş)
2. BT anjiyografi ile kesin PE tanısı almış olma
3. PE tanısı sonrasında en az 72 saat süre ile hastanede yatarak tedavi görmüş olma

3.3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise şu şekilde belirlenmiştir:

1. KMN dışında akut renal hasar nedeni olabilecek diğer faktörlerin varlığı (dehidratasyon, hipovolemi, hipotansiyon/şok, üriner obstrüksiyon)
2. Nefrotoksik ilaç kullanımı (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçlar ve anjiyotensin II reseptör blokörü ilaçlar dışında)

3. Olgunun bazal serum kreatinin düzeyinin bulunamaması ya da belirlenen renal fonksiyon bozukluğunun akut/kronik ayrımının kesin olarak yapılamaması
4. Olgulardan toplanmak istenen verilerde eksiklik bulunması

3.4. Verilerin Toplanması

Çalışmaya alınan olgulara ait verilere, gerçekleştirilen titiz bir dosya taraması ile ulaşıldı. Eksik olduğu fark edilen veriler için uygun olan durumlarda, olguya telefon ile ulaşılarak verilerin tamamlanmasına çalışıldı.

3.4.1. Toplanan Veriler

Çalışmaya alınan olgulardan toplanan veriler şunlardı:

1. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)
2. Mevcut komorbiditeler (kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, diabetik nefropati, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, siroz, nefrotik sendrom, multipl myelom)
3. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaç ve anjiyotensin II reseptör blokörü ilaç kullanımı
4. Vital bulgular (kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısı)
5. Bazal rutin laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit), tam idrar tetkiki (dansite, pH, protein), biyokimya analizi (kan üre nitrojeni, kreatinin, albumin))
6. Arteriyel kan gazı incelemesi (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, SaO₂)
7. Kontrol kreatinin ve kan üre nitrojeni düzeyleri
8. Bazal eGFH, kontrol eGFH
9. BT anjiyografi sırasında kullanılan kontrast madde hacmi ve formu
10. BT anjiyografi bulguları (sağ/sol akciğer tutulumu, küçük/büyük arter tutulumu)

11. Transtorasik ekokardiyografi bulguları (ejeksiyon fraksiyonu, ortalama pulmoner arter basıncı)
12. Hospitalizasyon süresi

3.5. KMN Tanı Kriterleri

BT Anjiyografi den sonra 48-72 saatte kreatinin bazal değeri 2,5 mg/dL'nin altında olan hastalarda bazale göre 0,5 mg/dL artış olması, bazal kreatinin değeri 2,5 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda bazale göre % 20'lik artış olması KMN olarak kabul edildi.

3.6. İstatistik Analiz

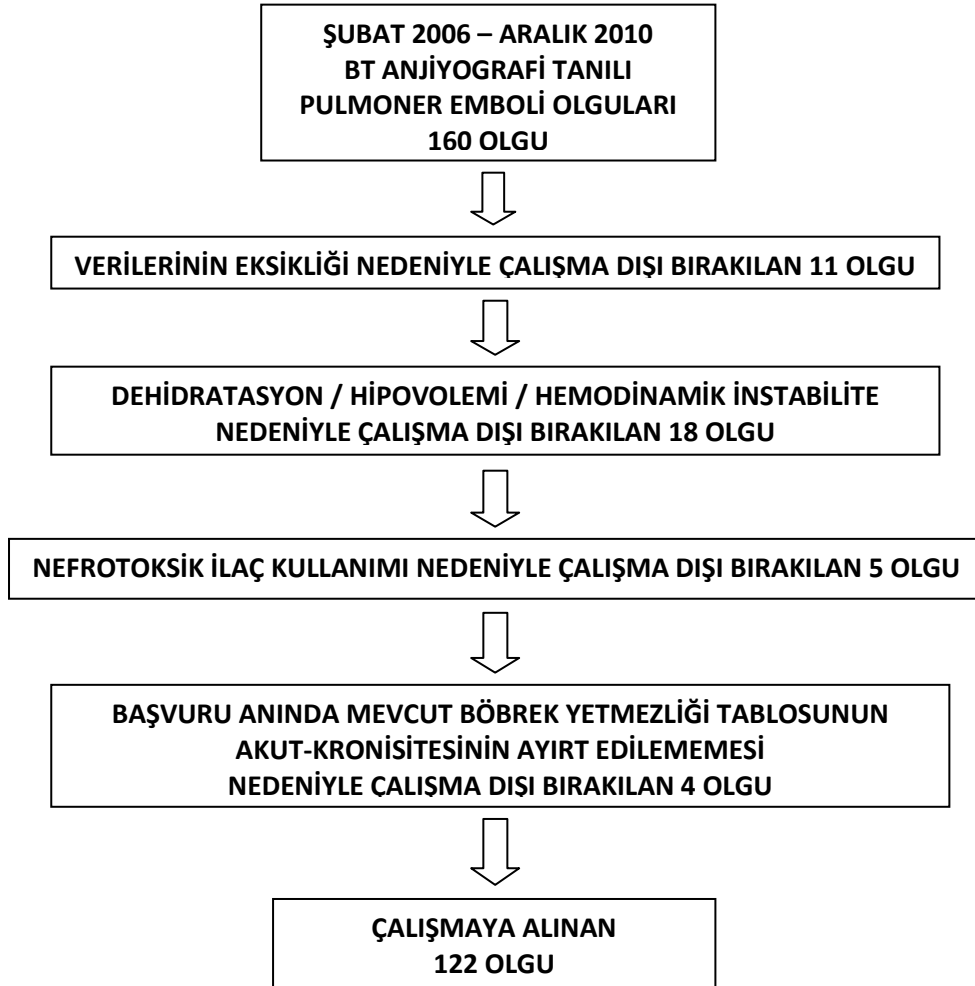
Çalışmaya ait verilerin istatistik analizi "SPSS for Windows 17.0" paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (gerekli olduğunda minimum – maksimum değerler ile birlikte), kategorik değişkenler ise % olarak ifade edildiler. Bağımsız iki grup arasında ortalamaların karşılaştırılması Mann-Whitney U testi, oranların karşılaştırılması ise ki-kare (χ^2) testleri ile gerçekleştirildi. KMN gelişimi ile ilgili olabilecekleri bulunan risk faktörleri, bir sonraki basamakta lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiler. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçilmiştir.

BULGULAR

4.1. Tüm Olgular

4.1.1. Çalışmaya alınan olgular

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde Şubat 2006 ile Aralık 2010 tarihleri arasında, gerçekleştirilen BT Anjiyografi ile Pulmoner Emboli tanısı alan toplam 160 olgu belirlendi. Bu 160 olgudan 11 tanesi verilerindeki eksiklik, 18 tanesi tanı anında dehidratasyon ve hipovolemiye ait bulguların varlığı ve hemodinamik instabiliteleri, 5 tanesi nefrotoksik ilaç kullanımı ve 4 tanesi de başvuru anındaki böbrek yetmezliği tablolarının akut - kronisitesinin ayırt edilememesi nedenleriyle çalışma dışında bırakıldılar. Bu şekilde 38 olgu çalışma dışında kalırken, toplam 122 olgu çalışmaya alınmış oldu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan olguların seçimi.

4.1.2. Olguların genel özellikleri

Çalışmaya alınan 122 olgunun yaş ortalamaları $70,3 \pm 13,8$ idi. Olguların 52'si (% 42,6) erkek, 70'i (% 57,4) ise kadındı (Tablo 4.1).

4.1.3. Olguların renal fonksiyonlar ve kontrast madde nefropatisinin klasik risk faktörleri açısından özellikleri

Olgulara ait bazal kreatin düzeyleri ortalaması $0,89 \pm 0,37$ mg/dL, bazal eGFH değerleri ortalaması ise $82,0 \pm 30,5$ mL/dk/1,73 m² olarak bulundu (Tablo 4.1).

Kontrast madde nefropatisinin klasik risk faktörleri açısından değerlendirildiklerinde, olguların sadece birinde (% 0,8) diyabetik nefropati, 21'inde (% 17,2) diyabet mellitus, 33'ünde (% 27) kalp yetmezliği, 24'ünde (% 19,6) evre III - IV KBH, 90'ında (% 73,8) arteriyel hipertansiyon, 18'inde (% 14,8) NSAİİ kullanımı ve 74 tanesinde de (% 60,7) ADEİ - ARB kullanımı belirlendi (Tablo 4.1).

Çalışmaya alınan 122 olgunun sistolik kan basıncı ortalamaları $117,2 \pm 22,4$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalamaları $72,4 \pm 12,7$ mmHg ve transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ortalamaları $\% 55,6 \pm 11,2$ idi (Tablo 4.1).

Olgular hemoglobin ve albumin düzeyleri açısından değerlendirildiklerinde, ortalama hemoglobin değerleri $12,5 \pm 2,1$ g/dL, ortalama albumin değerleri ise $3,43 \pm 0,60$ g/dL olarak bulundu (Tablo 4.1).

4.1.4. Olguların hastanede kalış süreleri

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama hastanede kalış süreleri $10,6 \pm 8,09$ gün olarak belirlendi (Tablo 4.1).

4.1.5. Olguların kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörü olabilecek pulmoner emboliyle ilgili özellikleri

Pulmoner emboli tanısının konulduğu BT anjiyografi olguların 26'sında (% 21,3) büyük arter tutulumu, 96'sında (% 78,7) ise küçük arter tutulumu gösterirken, çalışmaya alınan 122 olgunun ortalama pulmoner arter basıncı $41,1 \pm 10,6$ mmHg'ydı (Tablo 4.2).

Olguların arteriyel kan gazı analizlerinde ortalama pH $7,44 \pm 0,59$, ortalama pO_2 $66,5 \pm 18,1$ mmHg, ortalama pCO_2 $35,6 \pm 7,4$ mmHg ve ortalama $CHCO_3$ $24,1 \pm 4,1$ mEq/L olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri, renal fonksiyonları, kontrast madde nefropatisi klasik risk faktörleri ve hastanede kalış süreleri.

| ÖZELLİK | SIKLIK / ORTALAMA |
|--|-------------------------------|
| Genel Özellikler | |
| Yaş (yıl) (ortalama \pm SS) | 70,3 \pm 13,8 |
| Cinsiyet [n, (%)] | E 52 (% 42,6) / K 70 (% 57,4) |
| Renal Fonksiyonlar | |
| Bazal kreatinin (mg/dL) (ortalama \pm SS) | 0,89 \pm 0,37 |
| Bazal eGFH (mL/dk/1,73m ²) (ortalama \pm SS) | 82,0 \pm 30,5 |
| Kontrast Madde Nefropatisi Klasik Risk Faktörleri | |
| Diabetik nefropati [n, (%)] | 1 (% 0,8) |
| Diabetes mellitus [n, (%)] | 21 (% 17,2) |
| Kalp yetmezliği [n, (%)] | 33 (% 27) |
| Evre III-IV KBH [n, (%)] | 24 (% 19,6) |
| Arteriyel hipertansiyon [n, (%)] | 90 (% 73,8) |
| NSAİİ kullanımı [n, (%)] | 18 (% 14,8) |
| ADEİ-ARB kullanımı [n, (%)] | 74 (% 60,7) |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) (ortalama \pm SS) | 117,2 \pm 22,4 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) (ortalama \pm SS) | 72,4 \pm 12,7 |
| Ejeksiyon fraksiyonu (%) (ortalama \pm SS) | 55,6 \pm 11,2 |
| Hemoglobin (g/dL) (ortalama \pm SS) | 12,5 \pm 2,1 |
| Albumin (g/dL) (ortalama \pm SS) | 3,43 \pm 0,60 |
| Hastanede Kalış Süresi | |
| Hastanede kalış süresi (gün) (ortalama \pm SS) | 10,6 \pm 8,09 |

4.2. Kontrast Madde Nefropatisi Gelişen ve Gelişmeyen Olgular

4.2.1. Genel özellikleri açısından kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olgular

Çalışmaya dahil edilen 122 olgudan 16'sında (% 13,1) KMN gelişti. Diğer 106 (% 86,9) olguda ise KMN belirlenmedi (Tablo 4.3).

KMN belirlenmeyen olgu grubunda (KMN(-)) 46 erkek ve 60 kadın olgu bulunurken, KMN belirlenen olgu grubunda ((KMN(+)) 6 erkek ve 10 kadın olgu mevcuttu. Her iki grupta cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 4.3). KMN(-) yaş ortalaması $68,5 \pm 13,8$ iken, KMN(+) yaş ortalaması $79,5 \pm 10,2$ idi ve KMN(+) yaş ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ($p = 0,004$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan olguların pulmoner emboliyle ilgili ve kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörü olabilecek özellikleri.

| ÖZELLİK | SIKLIK / ORTALAMA |
|---|-------------------|
| BT Anjiyografi | |
| Küçük arter tutulumu [n, (%)] | 96 (% 78,7) |
| Büyük arter tutulumu [n, (%)] | 26 (% 21,3) |
| Transtorasik Ekokardiyografi | |
| Pulmoner arter basıncı (mmHg) (ortalama \pm SS) | $41,1 \pm 10,6$ |
| Arteriyel Kan Gazı | |
| pH (ortalama \pm SS) | $7,44 \pm 0,59$ |
| pO ₂ (mmHg) (ortalama \pm SS) | $66,5 \pm 18,1$ |
| pCO ₂ (mmHg) (ortalama \pm SS) | $35,6 \pm 7,4$ |
| CHCO ₃ (mEq/L) (ortalama \pm SS) | $24,1 \pm 4,1$ |

4.2.2. Renal fonksiyonlar ve kontrast madde nefropatisinin klasik risk faktörleri açısından kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olgular

Renal fonksiyonlar açısından değerlendirildiklerinde, bazal kreatinin düzeyi KMN(-) için $0,88 \pm 0,27$ mg/dL, KMN(+) için $0,98 \pm 0,75$ mg/dL; bazal eGFH KMN(-) için $82,4 \pm 30,7$ mL/dk/ $1,73$ m², KMN(+) için ise $78,8 \pm 30,1$ mL/dk/ $1,73$ m² olarak bulundu. KMN(-) ve KMN(+) arasında, bazal kreatinin düzeyleri ve bazal eGFH açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p > 0,05$ ve $p > 0,05$) (Tablo 4.3).

Her iki grup kontrast madde nefropatisinin klasik risk faktörleri açısından karşılaştırıldıklarında, diabetes mellitus (KMN(-) 17 olgu (% 16), KMN(+) 4 olgu (% 25), $p > 0,05$), Evre III-IV KBH (KMN(-) 20 olgu (% 18,9), KMN(+) 4 olgu (% 25), $p > 0,05$), arteriyel hipertansiyon (KMN(-) 76 olgu (% 71,4), KMN(+) 14 olgu (% 87,5), $p > 0,05$), NSAİİ kullanımı (KMN(-) 15 olgu (% 14,2), KMN(+) 3 olgu (% 18,8), $p > 0,05$), sistolik kan basıncı (KMN(-) $117,1 \pm 22,0$ mmHg, KMN(+) $117,8 \pm 26,1$ mmHg, $p > 0,05$), diyastolik kan basıncı (KMN(-) $72,5 \pm 12,8$ mmHg, KMN(+) $71,2 \pm 12,1$ mmHg, $p > 0,05$), ejeksiyon fraksiyonu (KMN(-) % $56,0 \pm 10,7$, KMN(+) % $50,0 \pm 13,4$, $p > 0,05$), hemoglobin düzeyi (KMN(-) $12,6 \pm 2,18$ g/dL, KMN(+) $11,6 \pm 2,17$ g/dL, $p > 0,05$) ve albumin düzeyi (KMN(-) $3,45 \pm 0,54$ g/dL, KMN(+) $3,29 \pm 0,89$ g/dL, $p > 0,05$) açısından aralarında fark bulunmadı (Tablo 4.3). Bununla birlikte, kalp yetmezliği (KMN(-) 24 olgu (% 22,6), KMN(+) 9 olgu (% 56,3), $p = 0,012$) ve ADEİ-ARB kullanımı (KMN(-) 60 olgu (% 56,6), KMN(+) 14 olgu (% 87,5), $p = 0,026$) açısından, her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark vardı (Tablo 4.3).

4.2.3. Hastanede kalış süreleri açısından kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olgular

KMN(+) ortalama hastanede kalış süresi, KMN(-) ortalama hastanede kalış süresinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde uzundu (KMN(+) $12,8 \pm 3,22$ gün, KMN(-) $6,8 \pm 0,66$ gün, $p < 0,05$) (Tablo 4.3).

4.2.4. Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörü olabilecek pulmoner emboliyle ilgili özellikleri açısından kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olgular

Her iki grup, BT anjiyografideki arter tutulum özellikleri ve transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter basınçları açısından karşılaştırıldıklarında, aralarında istatistiksel açıdan önemli bir fark belirlenmedi (büyük arter tutulumu: KMN(-) 23

olgu (% 21,7), KMN(+) 3 olgu (% 18,8), $p > 0,05$; küçük arter tutulumu: KMN(-) 83 olgu (% 78,3), KMN(+) 13 olgu (% 81,2), $p > 0,05$; pulmoner arter basıncı: KMN(-) $40,7 \pm 10,0$ mmHg, KMN(+) $44,0 \pm 14,1$ mmHg, $p > 0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olguların, demografik özellikleri, renal fonksiyonları, kontrast madde nefropatisi klasik risk faktörleri ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırılması.

| ÖZELLİK | KMN(-) | KMN(+) | p |
|--|------------------|------------------|-------------------|
| Olgu Sayısı [n, (%)] | 106 (% 86,9) | 16 (% 13,1) | - |
| Genel Özellikler | | | |
| Yaş (yıl) (ortalama \pm SS) | 68,5 \pm 13,8 | 79,5 \pm 10,2 | 0,004* |
| Cinsiyet (E/K) | 46/60 | 6/10 | 0,789 |
| Renal Fonksiyonlar | | | |
| Bazal kreatinin (mg/dL) (ortalama \pm SS) | 0,88 \pm 0,27 | 0,98 \pm 0,75 | 0,338 |
| Bazal eGFH (mL/dk/1,73m ²) (ortalama \pm SS) | 82,4 \pm 30,7 | 78,8 \pm 30,1 | 0,662 |
| Pik kreatinin (mg/dL) (ortalama \pm SS) | 0,97 \pm 0,29 | 2,32 \pm 0,97 | 0,0001 |
| Kontrast Madde Nefropatisi Klasik Risk Faktörleri | | | |
| Diabetik nefropati [n, (%)] | - | 1 (% 6,3) | - |
| Diabetes mellitus [n, (%)] | 17 (% 16) | 4 (% 25) | 0,380 |
| Kalp yetmezliği [n, (%)] | 24 (% 22,6) | 9 (% 56,3) | 0,012* |
| Evre III-IV KBH [n, (%)] | 20 (% 18,9) | 4 (% 25) | 0,517 |
| Arteriyel hipertansiyon [n, (%)] | 76 (% 71,4) | 14 (% 87,5) | 0,233 |
| NSAİİ kullanımı [n, (%)] | 15 (% 14,2) | 3 (% 18,8) | 0,852 |
| ADEİ-ARB kullanımı [n, (%)] | 60 (% 56,6) | 14 (% 87,5) | 0,026* |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) (ortalama \pm SS) | 117,1 \pm 22,0 | 117,8 \pm 26,0 | 0,913 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) (ortalama \pm SS) | 72,5 \pm 12,8 | 71,2 \pm 12,1 | 0,696 |
| Ejeksiyon fraksiyonu (%) (ortalama \pm SS) | 56,0 \pm 10,7 | 50,0 \pm 13,4 | 0,077 |
| Hemoglobin (g/dL) (ortalama \pm SS) | 12,6 \pm 2,18 | 11,6 \pm 2,17 | 0,075 |
| Albumin (g/dL) (ortalama \pm SS) | 3,45 \pm 0,54 | 3,29 \pm 0,89 | 0,412 |
| Hastanede Kalış Süresi | | | |
| Hastanede kalış süresi (gün) (ortalama \pm SS) | 6,8 \pm 0,66 | 12,8 \pm 3,22 | < 0,05* |
| Kontrast madde dozu | | | |
| Kontrast dozu (ml/kg) | 1,38 \pm 0,31 | 1,44 \pm 0,42 | 0,525 |

Arteriyel kan gazı incelemesi parametreleri açısından karşılaştırıldıklarında, KMN(-) ve KMN(+) pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken (KMN(-) $7,45 \pm 0,55$, KMN(+) $7,40 \pm 0,74$, $p = 0,024$); pO_2 (KMN(-) $67,8 \pm 17,9$ mmHg, KMN(+) $55,8 \pm 17,4$ mmHg, $p > 0,05$), pCO_2 (KMN(-) $35,7 \pm 7,5$ mmHg, KMN(+) $35,0 \pm 6,9$ mmHg, $p > 0,05$) ve $cHCO_3$ (KMN(-) $24,2 \pm 4,0$ mEq/L, KMN(+) $22,9 \pm 4,5$ mEq/L, $p > 0,05$) değerleri açısından iki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olguların, kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörü olabilecek pulmoner emboliyle ilgili özellikleri açısından karşılaştırılması.

| ÖZELLİK | KMN(-) | KMN(+) | p |
|---|-----------------|-----------------|---------------|
| BT Anjiyografi | | | |
| Küçük arter tutulumu [n, (%)] | 83 (% 78,3) | 13 (% 81,3) | > 0,05 |
| Büyük arter tutulumu [n, (%)] | 23 (% 21,7) | 3 (% 18,7) | > 0,05 |
| Transtorasik Ekokardiyografi | | | |
| Pulmoner arter basıncı (mmHg) (ortalama \pm SS) | $40,7 \pm 10,0$ | $44,0 \pm 14,1$ | 0,326 |
| Arteriyel Kan Gazı | | | |
| pH (ortalama \pm SS) | $7,45 \pm 0,55$ | $7,40 \pm 0,74$ | 0,024* |
| pO_2 (mmHg) (ortalama \pm SS) | $67,8 \pm 17,9$ | $55,8 \pm 17,4$ | 0,062 |
| pCO_2 (mmHg) (ortalama \pm SS) | $35,7 \pm 7,5$ | $35,0 \pm 6,9$ | 0,790 |
| $cHCO_3$ (mEq/L) (ortalama \pm SS) | $24,2 \pm 4,0$ | $22,9 \pm 4,5$ | 0,347 |

4.3. Lojistik Regresyon Analizi

Mevcut bulgularla BT anjiyografi uygulanan pulmoner emboli olgularında, kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörü olarak rol oynayabilecekleri gösterilen yaş, kalp yetmezliği varlığı, ADEİ-ARB kullanımı ve pH değeri değişkenlerinin dahil edildiği lojistik regresyon analizinde, yaş ve pH değeri değişkenleri önemlerini korurken (yaş için $p = 0,024$, pH için $p = 0,027$), kalp yetmezliği varlığı ve ADEİ-ARB kullanımı değişkenleri önemlerini kaybederek (her ikisi için $p > 0,05$) regresyon eşitliğinden çıktılar.

TARTIŞMA

Pulmoner emboli morbidite ve mortalitesi yüksek ve tanısı güç bir hastalıktır. Günümüzde, pulmoner emboli gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilen sorunlara ait prevalansların artışı ve pelvis çevresinde ve alt ekstremitede gerçekleştirilen cerrahi tedavi yaklaşımlarının giderek daha sık uygulanıyor olması, tüm profilaktik girişimlere rağmen pulmoner emboli insidansını arttırmaktadır.

Pulmoner emboli tanısında bugün için “altın standart” olarak kabul edilen konvansiyonel pulmoner anjiyografinin ancak sınırlı sayıda merkezde gerçekleştirilebiliyor olması, BT anjiyografiyi pulmoner emboli tanısında tercih edilen tanı yöntemi haline getirmiştir. Çok yeni sonlanan bir çalışmanın sonuçları da, pulmoner emboli tanısında BT kullanımını desteklemektedir. Söz konusu çalışmaya göre 64 detektörlü BT incelemesi, pulmoner emboli şüphesi bulunan tüm olgularda pulmoner emboli mevcudiyetini güvenilir bir şekilde ortaya koymaktadır (49).

Tanı amaçlı olarak iyotlu kontrast madde kullanımı son yıllarda önemli oranda artış göstermiştir. Dünya geneli göz önüne alındığında, bir yıl içinde, yaklaşık olarak 60 milyon bireyde iyotlu kontrast madde kullanılan inceleme gerçekleştirildiği bildirilmiştir (51). İyotlu kontrast madde kullanımının göreceli olarak sık rastlanan önemli komplikasyonlarından biri kontrast madde nefropatisidir (KMN). KMN, gelişimi için tanımlanmış olan risk faktörlerinin bulunmadığı popülasyonda, yaklaşık olarak % 4'lük bir insidans ile ortaya çıkmaktadır. KMN gelişimi risk faktörlerinden iki ya da daha fazlasının bulunması durumunda KMN insidansı, % 50 civarına kadar yükselebilmektedir (28, 30, 38, 53). İyotlu kontrast madde kullanılarak gerçekleştirilen incelemelerin yüksek sayısı, özellikle risk grubundaki olgulardaki yüksek insidansı ve neden olduğu önemli morbidite ve mortalite, KMN'yi üzerinde çok durulan ve araştırılan bir sorun haline getirmiştir.

Gerçekleştirilen çok sayıdaki araştırmaya rağmen, KMN'nin gelişim mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, hemodinamik anormallikler sonucu gelişen renal medulla hipoksisi ve kontrast maddeye ait direkt tübüler toksisite, KMN'nin esas sebepleri olarak kabul görmektedir (12, 8).

Tübüler toksisite gelişimi için üzerinde durulan ikinci bir önemli açıklama ise, renal parankimal hipoksi nedeniyle oluşumları indüklenen reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu zedelenmedir (21).

Oluşan hemodinamik değişiklikler ile kan gazı ve asit-baz anormallikleri, pulmoner emboli olgularını KMN gelişimi için özel bir risk grubu haline getirebilir. Literatürde, pulmoner emboli tanısı için BT anjiyografi kullanılması ile KMN gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda araştırma mevcuttur (35, 25). Söz konusu araştırmalarda ilginç olarak, pulmoner emboli olgularında KMN gelişimi risk faktörleri üzerinde ya hiç durulmamış (35) ya da sadece klasik KMN risk faktörleri değerlendirilmiştir (25). Mitchell ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, BT anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı alan olgulardaki KMN insidansı, diğer endikasyonlarla kontrast madde kullanılarak inceleme yapılan olgularda izlenen KMN insidansından yaklaşık olarak üç kat daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla % 4 ve % 12) (35). Kooiman ve arkadaşlarının çalışmasında ise, değerlendirmeye alınan 13 adet KMN klasik risk faktöründen 4 tanesinin (> 75 yaş, diabetes mellitus, NSAİİ kullanımı ve multipl myelom), KMN gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (25).

Pulmoner emboli olgularında gelişmesi beklenen hemodinamik değişiklikler ile kan gazı ve asit-baz anormalliklerinin ortaya çıkışı, dolaşıma kapanan pulmoner vasküler yatağın genişliği, olayın akut ya da kronik süreci, eşlik eden kardiyak, pulmoner ve renal komorbiditeler gibi çok sayıdaki faktörün etkisi altındadır. Bununla birlikte, pulmoner emboliye ikincil olarak gelişmesi beklenen temel değişiklikler, hipoksemi, pulmoner arter basıncında yükselme, sağ ventrikül ard yükünde artma ve sol ventrikül ön yükünde azalma, kalp debisinde düşme, hipokapni, solunumsal alkaloz ve HCO₃ konsantrasyonunda azalma olarak özetlenebilir (22; 58; 59). Söz konusu değişikliklerden hipoksemi, kalp debisindeki düşüş ve HCO₃ konsantrasyonundaki azalma, en azından teorik olarak, KMN gelişimi riskini arttıracak yönde etki etmektedir. Hipoksemi ve kalp debisindeki düşüş kontrast maddenin neden olduğu renal parankimal hemodinamik değişikliklere ve hipoksiye katkıda bulunurken, HCO₃ konsantrasyonundaki azalma, reaktif oksijen türleri oluşumunu arttırmaktadır (34, 21).

Çalışmamızda esas olarak, BT anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı alan hastalarda gelişen KMN insidansını belirlemeyi ve KMN gelişimine ait klasik risk faktörleri yanında, pulmoner emboli seyrinde ortaya çıkan hemodinamik ve biyokimyasal anormalliklerin KMN gelişimi üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamıştık. Bu hedefe yönelik olarak

değerlendirmeye aldığımız değişkenler arasında, pulmoner arter basıncı, tutulan pulmoner damarın boyutu ve arteriyel kan gazı incelemesinin klasik parametreleri (pH, pO₂, pCO₂ ve cHCO₃) yer almaktaydı.

Çalışmamız sonucunda, BT anjiyografi ile tanı alan pulmoner emboli olgularında belirlenen % 13,1'lik KMN insidansı, literatürde, KMN risk faktörü bulunmayan olgular için verilen < % 5'lik genel insidans değerinin önemli ölçüde üzerindedir (30; 38). Bununla birlikte aynı sonuç, Mitchell ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve pulmoner emboli olgularındaki KMN insidansını ilk kez değerlendiren çalışmanın % 12'lik sonucu ile uyumluluk göstermektedir (35). Gerek çalışmamıza ait ve pulmoner emboli olgularında KMN insidansının artmış olduğunu söyleyen hipotezimize ait gerekçeler, gerekse çalışmamızda bulduğumuz ve daha önceki çalışmada da benzer şekilde yüksek bulunmuş olan insidans değerleri dikkate alındığında, pulmoner emboli olgularının, KMN gelişimi için daha yüksek riske ve artmış insidans değerlerine sahip oldukları söylenebilir.

Mevcut çalışmamızda, yaşın, kalp yetmezliği varlığının, ADEİ-ARB kullanımının ve pH değerinin, pulmoner emboli olgularında BT anjiyografiyi izleyerek gelişecek olan KMN için risk faktörleri olduğu bulundu. Söz konusu 4 risk faktöründen ilk 3'ü (yaş, kalp yetmezliği varlığı, ADEİ-ARB kullanımı), literatürde gayet iyi tanımlanmış olan KMN klasik risk faktörleri arasında yer almaktadır (15). İleri yaş, özellikle de > 75 yaş, KMN gelişimi için majör bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (32, 15). Yine, Kooiman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve spesifik olarak BT anjiyografi uygulanan pulmoner emboli olgularındaki KMN gelişimi risk faktörlerinin gösterilmeye çalışıldığı araştırmada da, 75 yaşın üzerinde olma KMN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur (25). Kalp yetmezliği ve ADEİ-ARB kullanımı da, literatürdeki çok sayıdaki araştırmada KMN risk faktörleri olarak gösterilmiştir (33, 1, 53, 32, 15). Literatürle uyumlu bu bulgular, hem söz konusu risk faktörlerinin önemini bir kez daha vurgulamakta, hem de mevcut çalışmamıza ait verilerin güvenilirliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, KMN(+) ve KMN(-) arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Bu bulgu, literatürde KMN gelişimi risk faktörlerini ortaya koymaya çalışan diğer araştırmaların sonuçları ile uyumludur (46, 30, 38, 15, 16, 61, 51). Daha önceki çalışmalarda KMN gelişimi risk faktörleri arasında buldukları gösterilmiş olan, bazal kreatinin düzeyi, bazal eGFH, Evre III-IV KBH, diabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon,

NSAİİ kullanımı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu, hemoglobin düzeyi ve albumin düzeyi açısından da KMN(+) ve KMN(-) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte yine aynı bulgular, KMN(+) ve KMN(-) arasında, bazal kreatinin düzeyi, bazal eGFH, Evre III-IV KBH, diabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, NSAİİ kullanımı, ejeksiyon fraksiyonu, hemoglobin ve albumin düzeyleri açısından, istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmayan ancak daha önce tanımlanmış KMN risk faktörleri ile uyum gösteren farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Söz konusu durumun mevcut çalışmamızın sınırlamaları ile ilgili olduğunu, prospektif, daha çok olgu sayısına sahip ve olgu/kontrol grupları birey sayılarının daha uyumlu olduğu yeni çalışmalarda, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamış olan bu farkların, istatistiksel olarak önemli hale geleceğine inanıyoruz.

KMN(+) ve KMN(-) arasında ortalama hastanede kalış süresi açısından belirlenen önemli fark, literatürde KMN prognozunu değerlendiren önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur (46, 30, 29, 47).

Çalışmamızda yer alan olgu ve kontrol grupları olan KMN(+) ve KMN(-), KMN gelişimi risk faktörü olabilecek pulmoner emboli ile ilgili değişkenler açısından karşılaştırıldıklarında, BT anjiyografideki arter tutulum özellikleri (büyük arter tutulumu, küçük arter tutulumu), transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter basınçları, arteriyel kan gazı incelemesindeki pO_2 , pCO_2 ve $cHCO_3$ değerleri açısından, aralarında istatistiksel açıdan önemli bir fark belirlenmemiştir. Bununla birlikte aynı bulgular, KMN(+) ve KMN(-) arasında, transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter basınçları ve arteriyel kan gazı incelemesindeki pO_2 ve $cHCO_3$ değerleri açısından, istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmasa da çalışma hipotezimiz ve KMN gelişiminde HCO_3 infüzyonunun koruyucu tesirine ait önceki sonuçlarla uyumlu, farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Daha önce de değindiğimiz gibi söz konusu durumun mevcut çalışmamızın sınırlamaları ile ilgili olduğunu; prospektif, daha çok olgu sayısına sahip ve olgu/kontrol grupları sayılarının daha uyumlu olduğu yeni çalışmalarda, istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamış olan bu farkların istatistiksel olarak önemli hale geleceğine inanıyoruz.

Çalışmamız sonucunda yeni bir bulgu olarak, arteriyel kan pH değerinin, pulmoner emboli olgularında KMN gelişimi risk faktörü olabileceği tespit edilmiştir. Bulgularımıza

göre pH'nın daha alkali oluşu koruyucu tesir gösterirken, daha asidik pH KMN gelişimi riskini arttırıyor olarak görülmektedir. Her ne kadar literatürde, bikarbonat kullanımının riskli hastalarda KMN gelişiminde koruyucu olduğuna dair önemli bilgiler mevcut olsa da (6, 62), bir KMN risk faktörü olarak pH'yı işaret eden çalışma bilgilerimize göre yer almamaktadır.

Mevcut çalışmamızda, pulmoner emboli olgularında KMN gelişimi risk faktörü olarak belirlediğimiz yaş, kalp yetmezliği varlığı, ADEİ-ARB kullanımı ve arteriyel kan pH değeri değişkenleri lojistik regresyon analizine alındıklarında, aralarından sadece yaş ve arteriyel kan pH değeri önemlerini koruyarak regresyon eşitliğindeki yerlerini muhafaza etmişlerdi. Diğer taraftan kalp yetmezliği varlığı ve ADEİ-ARB kullanımı da önemlerini yitiriyor olarak bulunmuşlardı. Yaş dışındaki diğer KMN risk faktörü olarak arteriyel kan pH değerinin öneminin vurgulanmış olması ve her ne kadar istatistiksel açıdan önemli düzeye ulaşmamış olsa da, KMN(-) bikarbonat düzeyinin KMN(+) bikarbonat düzeyinden yüksek bulunması, bikarbonat iyonunun reaktif oksijen türleri oluşumunu sağlayan enzimler üzerindeki inhibitör etkisi bilgisi ile bir araya getirildiğinde (34, 21), KMN profilaksisinde bikarbonat infüzyonu kullanılmasına ilişkin yeni kanıtlar oluşturabilir.

Çalışmamız, en başta çalışma tasarımından kaynaklanan bazı sınırlamalara sahiptir. Retrospektif tasarımlı çalışmalarda karşılaşılan önemli bir zorluk olan eksiksiz veriye ulaşma sıkıntısı, mevcut çalışmada da yaşanmıştır. Bununla birlikte, eksik olduğu belirlenen sınırlı sayıdaki verinin büyük bir çoğunluğu, olgulara ya da ailelerine telefonla ulaşılarak tamamlanmıştır. Vurgulanması gereken bir diğer sınırlama, KMN(+) olgu sayısının göreceli olarak düşük olmasıdır (n = 16). Prospektif olarak tasarlanacak ve daha çok sayıda KMN olgusu içeren gelecek çalışmaların, pulmoner emboli olgularında mevcut çalışmamızın saptadığı, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamış bazı farklılıkları, daha belirgin ve istatistiksel açıdan da önemli hale getireceğini düşünüyoruz. KMN(-) ile KMN(+) arasında olgu sayıları açısından (sırasıyla n = 106 ve n = 16) bir denkleğin bulunmaması, çalışmamız için ifade edilmesi gereken bir diğer sınırlamadır. Önemli kararlar alınması gerektiğinde, hasta (çalışmamız için KMN(+)) ve kontrol grupları (çalışmamız için KMN(-)) olgu sayılarının, güvenilir istatistiksel analizler için, tam olarak eşit olmasa da mukayese edilebilir denlikte olması istenen bir durumdur.

SONUÇLAR

- Pulmoner emboli olgularında, tanı amacıyla gerçekleştirilen bilgisayarlı tomografi anjiyografi sonrasındaki kontrast madde nefropatisi insidansı, beklenenden önemli ölçüde (ortalama % 4 – 5, PE olguları % 12 – 13) yüksektir.
- Pulmoner emboli olgularında izlenen artmış kontrast madde nefropatisi insidansından, pulmoner emboli patofizyolojisinin önemli bileşenleri olan hipoksemi ve bikarbonat düşüşü sorumlu olabilir.
- İleri yaş, kalp yetmezliği varlığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü / anjiyotensin II reseptör blokörü ilaç kullanımı ve düşük arteriyel kan gazı pH değeri, pulmoner emboli olgularında, bilgisayarlı tomografi anjiyografi sonrası gelişecek kontrast madde nefropatisi için risk faktörleridir.
- Düşük arteriyel kan gazı pH değeri, kontrast madde nefropatisi gelişimi için yeni bir risk faktörüdür ve yeni çalışmalarla değerlendirilmesi doğru olacaktır.
- Pulmoner emboli olgularında, bilgisayarlı tomografi anjiyografi sonrasında gelişen kontrast madde nefropatisi ile ilgili mevcut çalışma bulguları, kontrast madde nefropatisinin önlenmesi amacıyla uygulanan bikarbonat infüzyonu yaklaşımını destekler niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Alsina J. Management of nephrotoxic drugs. *Transplant Proc* 1999; 31(1-2): 1117-9.
2. Arakawa K, ve ark. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1199-206.
3. Azmus AD, ve ark. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol* 2005; 17(2): 80-4.
4. Bachorzewska-Gajewska H, ve ark. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res* 2007; 30(6): 408-15.
5. Barrett BJ, ve ark. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354(4): 79-86.
6. Brar SS, ve ark. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(10): 1584-92.
7. Cavusoglu E, ve ark. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol* 2004; 52(5): 419-32.
8. Cronin RE. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention. *Pediatr Nephrol* 2009; 25(2): 191-204.
9. D'Alonzo GE, ve ark. Gas exchange alterations following pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 411-9.
10. Dawson P, ve ark. Contrast-medium-induced acute renal failure and Tamm-Horsfall proteinuria. *Br J Radiol* 1984; 57(679): 577-9.

11. Deray G. Nephrotoxicity of contrast media. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(11): 2602-6.
12. Detrenis S, ve ark. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8): 1542-50.
13. Diskin CJ. Creatinine and glomerular filtration rate: evolution of an accommodation. *Ann Clin Biochem* 2007; 44(1): 16-9.
14. Ellis JH, ve ark. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *Am J Roentgenol* 2009; 192(6): 1544-9.
15. Gleeson TG, ve ark. Contrast-induced nephropathy. *Am J Roentgenol* 2004; 183(6): 1673-89.
16. Goldenberg I, ve ark. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172(11): 1461-71.
17. Gupta RK, ve ark. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51(5): 521-6.
18. Gyoten M. Activation of the complement system and cytokine production by radiographic contrast media in vascular endothelial cells in vitro. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1998; 58(14): 811-5.
19. Herget-Rosenthal S, ve ark. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66(3): 1115-22.
20. Heyman SN, ve ark. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988; 82(2): 401-12.
21. Heyman SN, ve ark. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010; 45(4): 188-95.
22. Huet Y, ve ark. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 829-36.

23. Jabara R, ve ark. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103(12): 1657-62.
24. Kevin N, ve ark. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5): 930-6.
25. Kooiman J, ve ark. Incidence and predictors of contrast-induced nephropathy following CT-angiography for clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010; 8(2): 409-11.
26. Lancelot E, ve ark. 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(5): 341-6.
27. Lin J, ve ark. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(2): 105-10.
28. Manske CL, ve ark. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89(5): 615-20.
29. Marenzi G, ve ark. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(9): 1780-5.
30. McCullough PA, ve ark. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5): 68-75.
31. McNeill BD, ve ark. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60(4): 458-61.
32. Mehran R, ve ark. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7): 1393-9.
33. Mendoza SA. Nephrotoxic drugs. *Pediatr Nephrol* 1988; 2(4): 466-76.

34. Merten GJ, ve ark. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: an evidence-based protocol. *Crit Pathw Cardiol* 2004; 3(3): 138-43.
35. Mitchell AM, ve ark. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost* 2007; 5(1): 50-4.
36. Moore RD, ve ark. Frequency and determinants of adverse reactions induced by high-osmolality contrast media. *Radiology* 1989; 170(3 Pt 1): 727-32.
37. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity; questions and answers. *Br J Radiol* 1998; 71(844): 357-65.
38. Morcos SK, ve ark. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999; 9(8): 1602-13.
39. Mueller C, ve ark. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162(3): 329-36.
40. Murphy SW, ve ark. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(1): 177-82.
41. Nozue T, ve ark. Contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate ratio as a predictor of contrast-induced nephropathy developing after elective percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2009; 54(2): 214-20.
42. Ogi M, ve ark. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35(2): 161-70.
43. Oldroyd SD, ve ark. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98(3): 303-11.
44. Palavsky HI, ve ark. Pulmonary tromboembolic disease. Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editörler. "Fishman's pulmonary

- diseases and disorders” Cilt 1’de, 3. Baskı, Mc Graw-Hill, New York, 1998, 1297-331.
- 45.** Palevsky PM. Defining contrast - induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(7): 1151-3.
- 46.** Parfrey P, ve ark. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320(3): 143-9.
- 47.** Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28 Suppl 2: S3-11.
- 48.** Peach MJ, ve ark. The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 Suppl 4: S25-S30.
- 49.** Pesavento R, ve ark. The value of 64-detector row computed tomography for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2011; 105(5). [Epub ahead of print]
- 50.** Prabhakar SS. Tetrahydrobiopterin reverses the inhibition of nitric oxide by high glucose in cultured murine mesangial cells. *AJP-Renal Physiology* 2001; 281(1): 179-88.
- 51.** Reddan D. Patients at high risk of adverse events from intravenous contrast media after computed tomography examination. *Eur J Radiol* 2007; 62: S26-S32.
- 52.** Ricci Z, ve ark. Year in review: Critical Care 2004 - nephrology. *Crit Care* 2005; 9(5): 523-7.
- 53.** Rihal CS, ve ark. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105(19): 2259-64.

- 54.** Rudnick MR, ve ark. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47(1): 254-61.
- 55.** Seeliger E, ve ark. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2912-20.
- 56.** Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53(1): 230-42.
- 57.** Stein PD, ve ark. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
- 58.** Stein PD, ve ark. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
- 59.** Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
- 60.** Toprak O, ve ark. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi üzerine etkisinin araştırılması. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 98-103.
- 61.** Toprak O, ve ark. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. *Ren Fail* 2006; 28(5): 365-81.
- 62.** Trivedi H, ve ark. Hydration with sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol* 2010; 74(4): 288-96.
- 63.** Tsao PS, ve ark. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation* 1990; 82(4): 1402-12.

- 64.** Uresandia F, ve ark. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. Arch Bronconeumol 2004; 40: 580-94.
- 65.** Workman RJ, ve ark. Relationship of renal hemodynamic and functional changes following intravascular contrast to the reninangiotensin system and renal prostacyclin in the dog. Invest Radiol 1983; 18(2): 160-6.
- 66.** Zager RA, ve ark. Radiographic contrast media-induced tubular injury: Evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. Kidney Int 2003; 64(1): 128-39.