



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE  
GADOPENTETATE DİMEGLUMİNE KULLANIMININ  
BÖBREK FONKSİYONLARI VE ERKEN AKUT BÖBREK  
HASARI BELİRLEYİCİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. EBRU GÖK OĞUZ  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. AHMET ALPER KIYKIM**

**MERSİN – 2011**



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE  
GADOPENTETATE DİMEGLUMİNE KULLANIMININ  
BÖBREK FONKSİYONLARI VE ERKEN AKUT BÖBREK  
HASARI BELİRLEYİCİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. EBRU GÖK OĞUZ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. AHMET ALPER KIYKIM**

**Bu tez, BAP-TF DTB (EG) 2010-1 TU protokol numaralı proje olarak**

**Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir**

## MERSİN - 2011

### TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve deneyimlerinden çok yararlandığım sayın hocam Doç. Dr. Ahmet Kıyıkım'a; eğitimime emeği geçen Doç.Dr.Gültekin Gençtoy ve Doç.Dr. Mehmet Horoz'a, kliniğimizde birlikte çalışmaktan dolayı mutlu olduğum Uz.Dr. Kenan Turgutalp ve iç hastalıkları asistan doktor arkadaşlarıma, tez ve klinik çalışmalarımda dostluklarını, güler yüzlerini esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyaliz bölümü hemşireleri, Ekin Kılıçarslan, Esra Köse, Aysel Kocabaş, Özgür Coşkun, Gülistan Kibar, Ayten Ünsal, diyaliz teknisyeni Halil Rahman Eren, diyaliz personelleri Mustafa Coşkunca ve Ayşe Arpaya ve eğitimim süresince sabrını ve manevi desteğini esirgemeyen eşim Cem'e ve bana inanan her zaman yanımda olan ailemin tüm fertlerine,

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Ebru Gök Oğuz

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
<b>ÖZET</b>	5
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b>	6
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	7
<b>GENEL BİLGİLER</b>	9
Akut Böbrek Hasarı	9
Tarihçe ve Genel Bilgi	9
Tanım ve Sınıflama	9
Epidemiyoloji	11
Risk Faktörleri	11
ABH Patofizyolojisi	11
ABH'nın Klinik Sonuçları	13
Mortalite	13
Son Dönem Böbrek Yetersizliği	13
Hastanede Kalma Süresinde uzama	14
ABH'nın Erken Tanısı	14
Biyobelirteçler	14
NGAL	15
IL18	15
Sistatin C	15
NAG	16
KIM-1	16
Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG )	17
MRG Kontrast Maddeleri	18
Ekstrasellüler ajanlar	19
Hepatobiliyer kontrast ajanlar	19
Vasküler ajanlar	20
Retiküloendotelial ajanlar	20
Oral gastrointestinal ajanlar	20

Tümör spesifik ajanlar	21
MRG Kontrast Maddelerinin Böbrek Dışı Yan Etkileri	21
MRG Kontrast Maddelerinin Böbrek Üzerine Olan Etkileri	22
DeneySEL Çalışmalar	22
İnsanlardaki Gözlemler	23
<b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>	25
Hasta seçimi	25
Dışlama Kriterleri	25
Çalışma Planı	25
Antropometrik veriler	26
Kan basıncı ölçümü	26
Biyokimyasal çalışmalar	27
İdrar Analizi	27
Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH)	27
Magnetik Rezonans Görüntüleme(MRG )	27
Özel Testler	28
NGAL ölçümü	28
Sistatin C ölçümü	28
NAG ölçümü	28
İstatiksel İncelemeler	28
<b>BULGULAR</b>	30
Temel klinik özellikler	30
Laboratuar bulguları	31
Yüksek riskli hastalarda komorbidite sayısının anlamı	35
Korelasyon bulguları	36
<b>TARTIşMA</b>	37
<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	45
<b>KAYNAKLAR</b>	46
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b>	54
<b>şEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ</b>	55
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	56

## ÖZET

İyotlu radyokontrast madde kullanımı, özellikle riskli hastalarda sıklıkla akut böbrek hasarı (ABH)'na yol açmaktadır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de kullanılan gadolinyum şelatları ise nefrotoksik olmadığı düşünülen kontrast maddelerdir. Ancak yapılan bazı yeni çalışmalarda gadolinyum şelatlarına bağlı ABH geliştiği rapor edilmiştir. Öte yandan, bu yayınlarda daha çok duyarlılığı düşük konvansiyonel testler kullanılmıştır.

Çalışmanın amacı; ABH açısından düşük ve yüksek riskli hastalarda bir MRG kontrastı olan gadopentetate dimeglumine kullanımının; konvansiyonel böbrek fonksiyon testleri ve erken ABH belirteçleri üzerine olan etkilerini incelemek, ABH risk faktörlerinin bu açıdan önemini olmadığı belirlemektir.

Çalışmamıza; MRG ile tetkik edilecek 80 erişkin hasta (18-65 yaş) alındı. Hastalar ABH riskini bulundurmalarına göre iki gruba ayrıldı. Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal testler kaydedildi. Hastaların tetkik öncesi BFT'si konvansiyonel yöntemlerle (serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, idrar testleri) değerlendirildi. Erken ABH belirteçleri ölçüldü. MRG tetkiki sonrasında 6, 24 ve 72. saatlerde hastaların başlangıçtaki klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri tekrarlandı.

Çalışmamızda; her 2 grupta klasik böbrek fonksiyon göstergelerinde, anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). ABH belirteçlerinin de her ne kadar gruplar arası anlamlı farklarını korumuş olsalar da; 0, 24 ve 72. saat ölçümleri grup içinde farklılık göstermemiştir ( $p<0,05$ ). Yüksek riskli hastalarda risk artışı ile ABH ortaya çıkışı arasında bir ilinti bulunmadığı gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). ABH belirteçleri ile korelasyon gösteren bir faktör saptanmadı.

Çalışmamızın sonucunda; gerek MRG cihazı, gerek gadopentetate dimeglumine ve gerekse her ikisinin birden ABH belirteçlerini değiştirecek bir etkilenme yaratmadığı, risk faktörü fazla olan hastalarda da böbrek fonksiyonel kapasitesini değiştirmedeği saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Akut böbrek hasarı, gadopentetate dimeglumine, NAG, NAGL, Sistatin C

## ABSTRACT

### **The Effect of Gadopentetate Dimeglumine on Renal Function and Early Acute Kidney Injury Markers**

It has been accepted, using iodinated contrast media frequently causes acute kidney injury (AKI) in the risky patients and using gadolinium in magnetic resonance imaging (MRI) is non nephrotoxicity. However, some recent studies claimed that gadolinium-base contrast agents may cause AKI. Yet, the tests which have been used in these studies had a lower sensitivity.

The aim of the study is to investigate the effect of gadopentetate dimeglumine on traditional renal function tests (RFT) and early biomarkers of AKI in the low and high risky patients, and to determine the importance of AKI's risk factors.

Eighty patients were included the study. Patients are divided into two groups, according to their AKI's risk factor status (low risk vs high risk). Anthropometric measures and biochemical tests were recorded. Before MRI, traditional renal RFTs (plasma creatinine, glomerular filtration rate, urine tests) were assessed. Early biomarkers for AKI (NAG, NGAL, Cystatin C) were measured. The clinic and laboratory assessments including early biomarkers for AKI are retested at 6, 24 and 72 hours after the MRI.

In study, basal renal functional capacity was poor in high risk patients than the others ( $p < 0.05$ ). After the MRI, we did not obtained significant change in traditional or early biomarkers for AKI in both groups ( $p > 0.05$ ). We observed no correlation between AKI and risk factor status in high risk patients ( $p > 0.05$ ). Furthermore, AKI markers have not related with other clinical or laboratory parameters.

In conclusion, the findings demonstrated that MRI and gadopentetate dimeglumine is not harmful for human kidneys in a short term. Gadopentetate dimeglumine can be a preferred MR contrast media in high risk patients.

**Key Words:** Acute kidney injury, Cystatin C, gadopentetate dimeglumine, NAG, NGAL.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast maddeler (KM) günlük radyoloji pratiğinde sıkça kullanılan tanıya gitmede önemli katkısı olan ajanlardır. Kontrast maddeler yoğunluklarına göre radyolusent (negatif) ve radyopak (pozitif) olmak üzere iki ana gruba ayrılır<sup>1</sup>.

Radyolusent kontrast maddeler hava, oksijen, karbondioksit, ve nitroz oksit gibi gazlardır. Bu gün kullanım alanları daralmış olup sindirim yolu incelemelerinde çift kontrast tetkik için kullanılmaktadır<sup>2</sup>. Radyopak kontrast madde olan iyotlu kontrast maddeler %98 i böbrekler %1-2 si gastrointestinal sistem mukozası ile atılır. KM içindeki çözünmeyen partiküller nefrotoksiktir. KM'nin osmolalitesi ve iyot miktarı nefropati gelişimi üzerine etkilidir. İyot hücreye toksik etki yapar<sup>3,4</sup>.

Yüksek osmolariteli iyonikler iyi görüntü verip suda çözünürler fakat alerjik reaksiyonlar sık olup nefrotoksiklerdir. 1950 lerde kan osmolaritesinden 5-8 kat daha yüksek kontrastlar varken 1990 ortalarında kan osmolaritesi ile aynı seviyede kontrast ajanlar gündeme girmiştir<sup>5</sup>. Yüksek osmolariteli iyonikler iyi görüntü verip suda çözünürler fakat alerjik reaksiyonlar sık olup nefrotoksiklerdir<sup>6</sup>. Kontrast maddenin iyonik olup olmaması kontrast madde nefropatisi (KMN) açısından önemli olup iyonik kontrast maddede KMN sıklığı daha fazladır<sup>7</sup>.

Magnetik rezonans görüntülenmesinde (MRG) kullanılan gadolinyum şelatları nefrotoksik olmadığı düşünülen kontrast maddelerdir. Mevcut bilgilerimiz ışığında nefropati açısından risk altındaki hasta gruplarında iyotlu kontrast maddelere alternatif kontrast maddelerdir<sup>8</sup>.

Ancak yapılan yeni çalışmalarda başlangıçta böbrek hasarı olan hastalarda KMN gelişimi gösterilmiş yayınlar vardır<sup>9</sup>. KMN, hastanede gelişen akut böbrek yetmezliğinin (ABY) önemli nedenlerinden biridir<sup>10</sup>. ABY nedenli ölümlerde de 3.sırada neden olarak KMN vardır. Ayrıca kontrast madde sonrası ortaya çıkabilecek akut böbrek yetmezliği hastanede kalış süresini uzatır. Hastalar kalıcı diyalize ihtiyaç duyabilirler<sup>11</sup>. KMN'nin etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamıştır<sup>12</sup>.

Bazı hastalıklar (diabet, böbrek fonksiyonlarında bozukluk gibi) risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Bazal kreatinin değeri ile KMN gelişimi



arasında doğrudan bir ilişki vardır. Bu durum inceleme öncesinde hastanın klinik ve laboratuvar değerlendirmesinin çok iyi yapılması gerekliliğini doğurur. Özellikle riskli hastalarda, endikasyonu olmayan kontrastlı tetkiklerin yapılmamasına özen gösterilmelidir<sup>13,14</sup>.

Akut böbrek hasarının belirlenmesinde kullanılan serum kreatinin konsantrasyonu; vücut ağırlığı, beslenme durumu, ırk, yaş ve cinsiyet gibi pek çok non renal nedenlerden etkilenir<sup>15</sup>. Ancak serum kreatinin düzeyi ciddi böbrek hasarlanması olmadan yükselmemesi tanıyı geciktirmektedir. Hasarın belirlenmesinde serum kreatininin önce tanı koyduracak belirteçlere ihtiyaç vardır. Son yıllarda bu konuda geliştirilmeye çalışılan ve hasarı daha erken saptamayı sağlayan birçok biyokimyasal belirteç ve görüntüleme yöntemi üzerinde çalışılmaktadır. Biyokimyasal belirteçler arasında; “kidney injury molecule-1” (KIM-1), “neutrophyl gelatinase associated lipocalin” (NGAL), “N-Acetyl-Glucosaminadase” (NAG), interlökin-18 ve sistatin C, verimlilikleri nedeniyle özellikle dikkat çekicidir<sup>16</sup>.

Çalışmamızda KMN açısından düşük ve yüksek riskli yatan hastalarda gadolinyum kullanımının konvansiyonel böbrek fonksiyonu değerlendirme yöntemlerine ve erken akut böbrek hasarlanma belirteçleri üzerine olan etkileri incelenecektir. Bu çalışma ile gadolinyumun böbrek hasarına yol açıp açmadığı, açıyorsa şiddeti, düşük ve yüksek riskli hastalarda nefrotoksik etki farkı olup olmadığı ve ilişkili klinik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Akut böbrek hasarının erken belirteçleri (NGAL, sistatin C, NAG) idrar ve kanda çalışılarak olası kontrast nefropatisi ile sonuçlar ilişkilendirilecektir. Ayrıca, bu çalışmada; gadolinyuma bağlı KMN açısından riskli olan hastalar tanımlanarak önleyici işlemler standardilize edilip, etkin bir hale getirilmesi, hasta morbiditesinin ve mortalitesinin azaltılmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Akut Böbrek Hasarı

#### Tarihçe ve Genel Bilgi

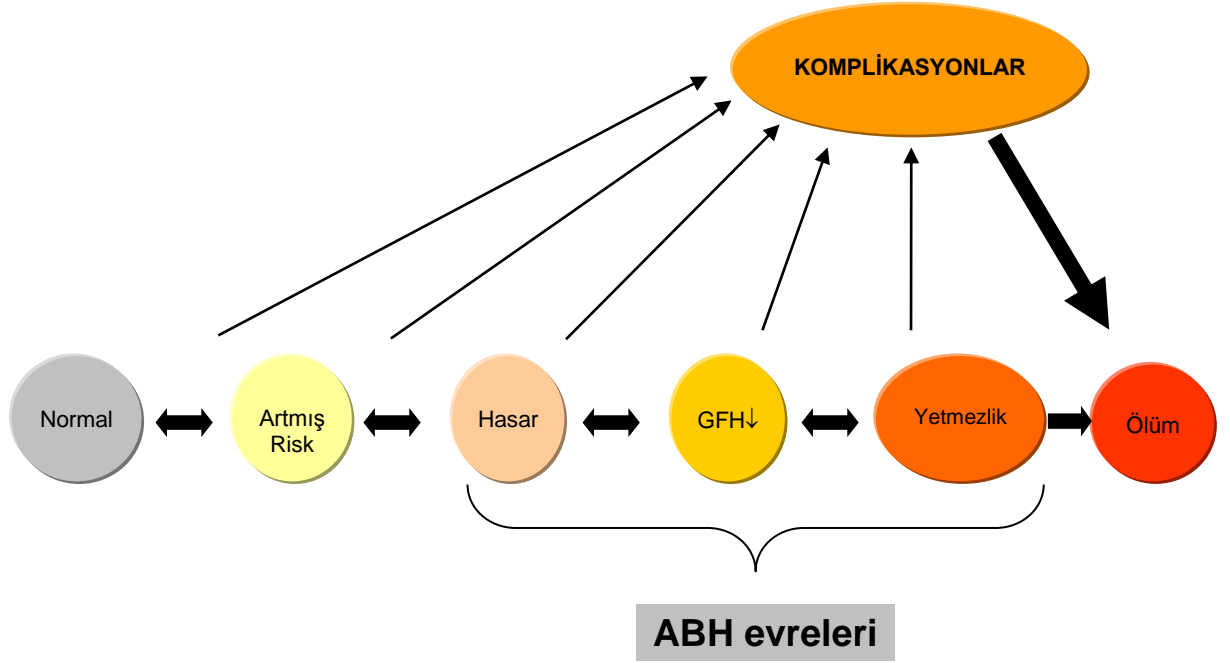
Hızlı gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu tarihte değişik isimlerle anılmıştır. İlk olarak William Heberden 1802'de, bu duruma "ischuria renalis" adını vermiş, 1. dünya savaşı yıllarında "savaş nefriti" olarak adlandırılmış ve son olarak da 1951'de Homer Smith "akut böbrek yetmezliği" (ABY) terimini kullanmıştır. Günümüzde bu terim de geçerliliğini yitirmiş ve son yıllarda "akut böbrek hasarı" kavramı benimsenmeye başlamıştır. Çünkü akut böbrek fonksiyon bozukluğu durumunun son aşaması ABY'dir. Yetmezlik kavramı hasarlanmanın erken dönemlerini ifade edememektedir<sup>17</sup>.

Yetmezlik ile ilgili belirti ve komplikasyonların, kimlerde, ne zaman, nasıl ve ne ciddiyette ortaya çıkacağı günümüzde bilinmemektedir. Yani ciddi yetmezlik hali gelişmeden de böbrek hasarı hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir<sup>18</sup>.

Akut böbrek hasarı (ABH), ABY'yi de içine alan bir tanımlamadır (bkz. Şekil-1). Örneğin bu süreç yaşlı, kalp yetmezliği olan ve diyabetik bir hastada belki 4-5 saatte tamamlanırken, genç ve ek sorunu olmayan bir kimse de çok daha uzun sürebilir. Genç organizma komplikasyonlara daha dirençli olabilir<sup>19</sup>. ABH teriminin de ileriki yıllarda, sürecin daha iyi aydınlatılmasını takiben değişebileceği unutulmamalıdır. Böbrek hasarının erken saptanması belki de sendromun tanımlanmasından daha önemlidir. Bu nedenle hasarlanmanın erken dönemde saptanmasına yoğunlaşılmalı ve ilerlememesi, ilerliyorsa komplikasyonların tehlike arz etmeden çözümlenmesi için gereken yapılmalıdır. Son yıllarda ABH sürecinin daha iyi anlaşılması için RIFLE kriterleri öne sürülmüş ve giderek kabul görmeye başlamıştır<sup>20</sup>.

#### Tanım ve Sınıflama

Böbreğin saatler veya günler içerisinde ortaya çıkan hasarlanma durumudur. 1951'den bu yana akut böbrek yetmezliği için 30'dan fazla tanım yapılmıştır. Bunlardan bazıları; 24 saatte serum kreatinin düzeyinde 0.25 mg artış, 24 saatte glomerüler filtrasyon hızında (GFH) %25 azalma, 24 saatte serum kreatinin düzeyinde 0.3 mg/dl artış vb. Tüm bu kriterler, akut böbrek hasarı konusunda kafa karıştırıcı olmaktan ileriye gidememiştir<sup>21</sup>.



**Şekil 1.** Akut böbrek hasarı gelişme süreci; evreleri, geri dönüşüm olasılığı ve sonuçları

ABH sendromu günümüzde RIFLE kriterleriyle daha da iyi tanımlanmıştır (bkz. Tablo-1). RIFLE; 3 hasarlanma seviyesi (R: “risk”, I: “injury”, F: “failure”) ve 2 de sonuç (L: “loss”, E: “end-stage renal disease”) gösteren kısaltmalardan oluşur. RIF; serum kreatinin veya glomerüler filtrasyon hızı ölçümlerine dayanır. Sonuçtan kasıt, hasarlanma sonrası böbreklerin son halidir. Bu sınıflama birçok üst düzey çalışmada kullanılmış ve değeri ortaya konmuştur. Bu çalışmalara göre hasarlanma şiddeti ne kadar fazla ise hastanın sonuçta ulaştığı nokta da o kadar kötü olmaktadır<sup>22</sup>. Bunun yanında, ABH, patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal ABH olarak 3 sınıfta incelenebilir<sup>23</sup>.

### **Epidemiyoloji**

ABH; genel toplumda <%1, hastanede yatan hastalarda %2-7, yoğun bakım ünitesinde ise %5-80 oranında gelişir<sup>24</sup>. Ülkemizde son 5 yıldır ABH ile ilgili veri toplama çabası başlamış ve gelişmektedir. 2007 yılında Türk Nefroloji Derneği'ne bildirilen ABH sayısı 5700'dür<sup>25</sup>.

### Risk Faktörleri:

İleri yaş, diyabetes mellitus, hipotansiyon, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve nefrotoksik madde kullanımı başlıca risk faktörleridir<sup>26</sup>.

**Tablo 1.** RIFLE kriterleri

Kısaltma	GFH veya [kreatinin] <sub>serum</sub> kriteri	İdrar miktarı kriteri
R (Risk)	Kreatinin x 1.5	6 saattir, <0.5 ml/kg/saat
I (Injury: hasar)	Kreatinin x 2	12 saattir, <0.5 ml/kg/saat
F (failure: yetersizlik)	Kreatinin x 3	24 saattir, <0.3 ml/kg/saat veya 12 saattir anüri
L (Loss: kayıp)	4 haftadır kalıcı böbrek yetmezliği olması	
E (End-stage renal disease: son dönem böbrek yetmezliği)	3 aydan daha fazladır böbrek yetmezliği olması	

### ABH Patofizyolojisi

Prerenal ABH; glomerüler kan akımını azaltan hemodinamik bozukluklar nedeni ile gelişir. Her ne kadar altta yatan neden düzeltildiğinde tama yakın düzelme olsa da iyileştirilmediğinde hücrel hipoksi ve sonuçta akut tübüler nekroz ile sonlanabilir. Bu süre, kişinin yaşına ve eşlik eden diğer klinik sorunlara (kalp yetmezliği, diyabetes mellitus vb) göre değişebilir<sup>27</sup>. Glomerüler perfüzyonu azaltan hipovolemi veya hipotansiyon gibi durumlarda vital organ (kalp, beyin, böbrek, karaciğer vb) kan akımının sürdürülmesi için organizmanın vazopressör sistemleri (sempatik hiperaktivite, vazopressin salınımında artış, renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve anjiyotensin-II (A-II) sentezinde artış) devreye girer. Böbrekte, özellikle A-II aracılığıyla, efferent arteriyol vazokonstriksiyonu ile glomerül içi basınç yükseltilir ve filtrasyon eski normal konumuna getirilir. Bu reaksiyon, kendisini tetikleyen neden ortadan kaldırılmadıkça geri dönmez. Efferent arteriyolden ayrılan kanın tübülinterstisyel bölgeyi besleyecek arteriyel kan olduğu göz önüne alınırsa, reaksiyonun devamı tübüler ve interstisyel bölgede önce hipoksi sonra da

nekroz oluşturacaktır Başlangıçta adaptif bir davranış olan bu reaksiyon böylece maladaptif bir davranış haline gelecektir<sup>28</sup>. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), prerenal ABH'nin önemli farmakolojik nedenlerindedir. Sikloksijenaz (COX) için selektif (COX-2 inhibitörü) veya non-selektif NSAİİ'ler birbirlerine üstünlükleri olmaksızın böbrekte prostaglandin sentez inhibisyonu ile glomerüler perfüzyonu bozarlar<sup>29</sup>.

Renin-anjiotensin sistemi aktif ancak hala hipovolemik olan veya etkin arter kan hacmi azalmış (zellikle kalp yetmezliği olan hastalarda) bu gibi hastalarda ACE inhibitörü veya A-II reseptör antagonisti kullanımı ABH gelişmesine neden olur<sup>30,31</sup>.

Abdominal kompartman sendromu, böbrek perfüzyonunu azaltan önemli ancak nadir bir nedendir. Genellikle travmaya maruz kalmış, sıvı gereksinimi yüksek, abdominal kapasitesi az olan (cerrahi veya yanık skarları olanlar) hastalarda görülür. Karın içi inflamasyon, karın içi üçüncü boşluklara ve dokulara sıvı kaybı bu bölgedeki organların perfüzyonunu bozar. İntestinal obstrüksiyon, pankreatit ve peritonit en sık karşılaşılan klinik bulgulardır. Nadiren intestinal iskemi, karaciğer disfonksiyonu ve oligürik böbrek yetmezliği görülebilir. Oligüri genellikle karın içi basınca >15 mmHg, anuri ise >30 mmHg olduğunda gelişir. Mesane içi basınca ölçülerek abdominal kompartman sendromu değerlendirilebilir; <10 mmHg ise ekarte edilir, >25 mmHg ise tanı konur<sup>32,33</sup>.

Postrenal ABH; idrar akımının anatomik olarak engellenmesine bağlı gelişen ABH formudur. İdrar akımı üst üriner yolda (pelvis renalis ve üreterler) tek taraflıysa ve diğer böbrek normale klinik ABH gelişmez. Diğer bir deyişle, postrenal ABH gelişebilmesi için üst üriner yolda çift taraflı tıkanıklık olmalıdır. Erkeklerde daha sık gelişir. Bunun nedeni; erkek üretrasının daha uzun olması ve prostat patolojileridir. Akut obstrüksiyon, üriner yolda ciddi basınca artışına yol açıp glomerüler filtrasyonun hızla azalmasına neden olur. Obstrüksiyon kaldırıldıktan sonra böbrek fonksiyonlarındaki düzelme hızı ve oranı, obstrüksiyon süresi ve eşlik eden diğer faktörlere bağlı olarak değişir. 12 haftadan daha uzun süredir varolan tam tıkanıklığın ortaya çıkardığı ABH genellikle iyileşmez. Bu nedenle obstrüksiyon saptandığında hızlıca dzaltılması gerekir. Parsiyel tıkanıklıkların davranışı kestirilemez. Klinik belirti ve bulgular tıkanıklığın seviyesine, süresine ve ciddiyetine göre değişir. Tam tıkanıklıklarda

tam veya tam olmayan anüri varken parsiyel tıkanıklıklarda anüri yoktur. Geçmişte prostatizm yakınmaları olan hastalarda mesane altı düzeyde tıkanıklık düşünülmelidir. Hastalarda glob vezikal saptanması mesane altı tıkanıklığı şiddetle düşündürmelidir. Pıhtılı kanama sonrası anüri, pıhtı tıkanıklığı, taş veya maligniteyi düşündürmelidir<sup>34,35</sup>.

Intrinsik (Renal) ABH; böbreğin kendisindeki sorunların yol açtığı ABH tablosudur. Anatomik yapılara göre sınıflandırılır: Glomerüller, tübüler, interstisyel ve vasküler kökenlidir. En sık görülen form %85 ile akut tübüler nekroz (ATN)'dir. ATN'nin en sık nedenleri, iskemi (%50) ve nefrotoksisite (%35) olmakla birlikte hemen her olguda multifaktöriyeldir. İskeminin neden ön planda olduğu ile ilgili şu fizyolojik özellik hatırdta tutulmalıdır; Böbrek medüllası organizmadaki en hipoksik dokulardan biridir, öyle ki medüllada pO<sub>2</sub> düzeyi yaklaşık 20-25 mmHg'dır<sup>36,37</sup>.

### **ABH'nın Klinik Sonuçları**

#### **Mortalite**

ABH'ya bağlı gelişen ölüm (mortalite) en önemli sonuçlardan biridir. En önemli ölüm nedenleri kardiyovasküler komplikasyonlar, kanama ve enfeksiyondur. ABH'sı olmayan hastalarda mortalite %5 iken; R evresinde hasarı olanlarda %8.8, I evresinde hasarı olanlarda %11.4, F evresinde hasarı olanlarda ise %26'ya çıkmaktadır. Diyaliz tedavisi gereksinimi olan hastalarda ölüm oranı daha yüksektir. Ayrıca eşlik eden sorunları az ise hastanın mortalite oranı da düşüktür. Eşlik eden sorunları fazla ise (örneğin; yaşlı, diyabetik, kalp hastalığı olan, sirozu olan vb.) ölüm oranı da o oranda yüksektir<sup>24</sup>. Ülkemizde saptanmış bir oran yoktur.

#### **Son Dönem Böbrek Yetersizliği**

ABH sonrası yaşayan hastaların çoğunluğunda böbrek fonksiyonları düzeltilmektedir. Fakat bazı hastalar bu sorunu takiben, ne yazık ki, yaşam boyu diyaliz tedavisine gereksinim göstermektedir. Yapılan ciddi bir çalışmada (BEST çalışması) bu oranın %13,8 olduğu belirlenmiştir<sup>38</sup>.

#### **Hastanede Kalma Süresinde Uzama**

Bir hastanın hastanede yatışı ne kadar uzarsa o kadar çok hastane enfeksiyonu gibi komplikasyon ve masraf demektir. Bu nedenle, tüm dünyada, hastanede kalma süresi bir hastalığın sonuçlarını değerlendirmede önemli bir ölçüt olarak ele alınır. Yapılan çalışmalarda, ABH'sı olan hastaların ABH'sı

olmayanlara göre, normal yataklı servis veya yoğun bakım ünitelerinde kalma sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada yatış süre farklılığı şu şekilde belirlenmiştir; ABH olmayanlarda 6 gün, RIFLE “R” evre hasarı olanlarda 8 gün, “I” evre hasarı olanlarda 10 gün, “F” evre hasarı olanlarda 16 gün. Bu durumda, hastanın ABH evresi ne kadar ileriye o kadar çok hastanede kalma gereksinimi ortaya çıkıyor denebilir<sup>39</sup>.

### **ABH'nın Erken Tanısı**

#### **Biyobelirteçler**

Akut böbrek hasarının tanısında genellikle serum kreatinini kullanılır. Kreatinin böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi göstermede zayıftır. Akut böbrek hasarının belirlenmesinde kullanılan serum kreatinin konsantrasyonu; vücut ağırlığı, beslenme durumu, ırk, yaş ve cinsiyet ilaçlar kas metabolizması protein alımı gibi pek non renal nedenlerden etkilenir<sup>15</sup>. Ayrıca GFH düşük hız aralığında kreatinin artmış tubuler sekresyonu renal fonksiyonların yanlış yüksek tahmin edilmesine yol açar. Glomerul filtrasyon hızı ancak yaklaşık %50 azaldığında serum kreatin düzeyi belirgin artar<sup>40</sup>.

Hasarın belirlenmesinde serum kreatininden önce artan belirteçlere ihtiyaç olup çeşitli çalışmalarda bu belirteçler tanımlanmıştır. Bunlar; kidney injury molecule-1(KIM-1), neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), N-Acetyl-Glucosaminadase (NAG), interleukin-18 ve sistatin C dir<sup>16</sup>.

Yeni markerlarla; hasarın primer odağını belirlemek (proksimal tübül, distal tübül, interstisyum, vasküler yapılar), renal yetersizliğin süresini belirlemek (ABH, kronik böbrek yetersizliği veya kronik üzerine akut hecme), ABH alt tiplerini ayırma( prerenal, renal, postrenal); ABH etyolojisini ayırma (iskemi, toksinler, sepsis veya kombinasyon), ABH yı diğer böbrek hastalıklarından ayırma(üriner trakt enfeksiyonu, glomerulonefrit, interstitial nefrit); risk ve prognoz belirleme (ABH süresi ve ciddiyeti, renal replasman tedavisine gereksinim, hastane kalış süresi, mortalite); ABH seyrini tanımlama, ABH ya yönelik girişimlerin monitorizasyonu gibi hedefler belirlenmiştir<sup>41</sup>.

Yeni markerlarda beklenen nitelikler; noninvaziv ve kolayca elde edilen kan veya idrar örneğinde yatak başında veya standart klinik laboratuvarında uygulanabilir olmalıdır. Standart inceleme yöntemi ile hızlı ve güvenilir şekilde ölçülebilmeli yüksek duyarlılıkta olup erken teşhisi kolaylaştırılmalıdır. ABH ya özgün olmalı, etyolojileri ayıran biomarker özellikleri sergilenmelidir<sup>42</sup>.

## **NGAL**

25kDa ağırlığında protein yapısında olup; nötrofillerden salgılanmaktadır. Normalde böbrek, akciğer, mide ve kolonda çok az miktarda bulunur. Hasarlı epitelyum düzeyini artırır. İskemik ve nefrotoksik hasar sonrası hayvan modellerinde erken ve belirgin olarak artar. ABH gelişiminden kısa bir süre sonra kanda ve idrarda artar. Tubüler inflamasyon markerıdır. Aktive nötrofiller tarafından sentezlenen normalde plazmada çok düşük seviyede bulunan bu protein, iskemik veya nefrotoksik renal hasarda renal tübüller tarafından hızla sentezi artar<sup>43</sup>. Akut böbrek hasarında 2. saatte idrarda ve kanda arttığı gözlenmiştir<sup>44</sup>.

## **IL 18**

ABH gelişimini takiben proksimal tübüllerden ayrışır. Bir çalışmada idrarda IL18 ABH hastalarında belirgin olarak artarken; üriner enfeksiyonlu, kronik böbrek yetersizlikli, nefritik sendromlu ve prerenal yetersizlikli hastalarda yükselmediği gösterilmiştir. İdrarda IL18 ATN de diğer markerlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek saptanmıştır. Ancak genel olarak sonuçlar NGAL kadar başarılı değildir. Çünkü nadir olarak yalancı pozitiflik olabilmektedir<sup>45</sup>.

## **Sistatin C**

Bütün çekirdekli hücreler tarafından sabit hızda sentezlenip kana salgılanan sistatin proteaz inhibitörüdür. Glomerul tarafından serbestçe tamamen filtre olur. Proksimal tübül tarafından tamamen reabsorbe edilir ve hiç sekrete edilmez. Kan düzeyi yaş, cinsiyet, ırk, veya kas kitlesinden etkilenmez. Kronik böbrek hastalarında serum kreatininden daha iyi glomerul fonksiyonu gösterir. ABH li hastalarda yoğun bakım gereksinimini bir gün önceden belirlediği ve yoğun bakım hastalarında ABH da serum kreatinin artışına göre sistatin C artışının 1-2 gün önceden öngördüğü tesbit edilmiştir. Ayrıca yerleşmiş ABH tanısında son derece iyi bir GFH belirteçtir<sup>46</sup>.

## **NAG**

Gentamisin nefrotoksitesinin insan ve hayvan çalışmalarında akut böbrek hasarının belirteci olarak idrardaki KIM artışından daha sonra olmak üzere arttığı tesbit edilmiştir<sup>47</sup>.



## KIM-1

Hayvan modellerinde iskemik veya nefrotoksik AKI tablosunda proksimal tubül hücrelerinden salgılanan transmembran proteindir. İdrarda kolayca tesbit edilir. Sağlıklı böbrek dokusunda bulunmayıp akut böbrek hasarında NGAL den sonra olmak üzere 2 ila 24 saat arasında proksimal tubül hücreleri tarafından sentezlenerek yüksekliği tesbit edilen bir proteindir<sup>48</sup>.

İskemiye sekonder gelişmiş ABH olgularında da böbrek biyopsisinde proksimal tubüllerin etkilendiği tesbit edilmiştir. Buna göre üriner KIM-1 iskemik ABH ile prerenal azotemi ve kronik renal hastalığı ayırmada kullanılabilir. Kontrastın indüklediği ABH de üriner KIM-1 artışı yoktur. Renal tubüler protein olup ATN yi diğer renal hasar nedenlerinden ayırmada oldukça etkilidir. ABH nın erken tanısında faydası kesin değildir. Yerleşmiş ABH tanısında koymakta oldukça iyidir. Üriner ABH paneli için umut vadeden adaydır. İskemik böbrek hasarına özgüdür. Kronik böbrek hasarı veya üriner trakt enfeksiyonundan etkilenmez. Renal hasar tiplerini birbirinden ayırmada kullanılır. Erken biomarker olması sınırlıdır. Üriner KIM-1 artışı ilk zarardan 12-24 saat sonradır. Diğer biomarkerlarla birlikte NGAL Ve IL18, KIM-1 ABH teşhisine özgünlük kazandırabilir<sup>49</sup>.

Diğer biyobelirteçler; CarbHb; kronik ve akut böbrek hasarı ayırmada oldukça iyi bir idrar belirteçidir. MMP-9 (matrix metalloproteinase-9), ABH tanısında iyi olmayan idrar belirteçidir. NH3 (sodyum hidrogen evchanger izoform-3) proksimal tubül proteini idrar biyomarkerıdır<sup>50</sup>. Yerleşmiş böbrek hasarı tanısında; serum sistatin C, idrar IL18 ve KIM-1 ve ABH nın erken tanısında serum sistatin C ve NGAL, diyaliz ve ölüm için ihtiyaç duyulan risk derecelendirilmesinde idrar KIM-1, NAG, IL18 önerilmektedir<sup>42</sup>.

Serum ve idrar biyomarkerları iyi olmakla beraber bazı çalışmaların metodolojilerin eksik olması nedeniyle henüz güvenilirlikleri ve uygulanabilirlikleri gösterilmemiş olanlar vardır. Sonuçların farklı gruplarda değişiklik göstermesi verilerin geniş hasta popülasyonlarına genellemesini engellemektedir. Sonuç olarak miyokard infarktüsündeki gibi panel kombinasyonlarının yaratılmasına ve onaylanmasına ihtiyaç vardır.

Hangi böbrek hasarında hangi biyobelirtecin hangi örneklerde ne zaman artışa geçtiği Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Böbrek hasar türüne göre biyobelirteçlerin farklılığı

<b>Biomarker</b>	<b>Örnek</b>	<b>Kardiopulmoner Bypass</b>	<b>Kontrast Nefropati</b>	<b>Sepsis</b>	<b>Renal Transplant</b>
<b>NGAL</b>	idrar	2. saat	4 saat	ABH dan 48 sa önce	12-24 saat sonra
<b>IL18</b>	idrar	4-6 saat	-	ANH dan 48 sa önce	12-24 saat sonra
<b>KIM-1</b>	idrar	12-24 saat	-	-	-
<b>NGAL</b>	plazma	2saat	2 saat	ABH dan 48 sa önce	-
<b>SİSTATİN C</b>	plazma	12 saat	8 saat	ABH dan 48 sa önce	değişken

NGAL: Nötrofil gelatinaz ilişkili Lipokalin, KIM-1: kidney injury molecule-1

### **Magnetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); statik ve gradient manyetik sahada dokuya gönderilen radyo dalgalarının uyandırdığı hücrelerdeki hidrojen atomlarının ürettiği enerjinin, özel ara birimler sayesinde bilgisayar ortamına aktarılarak görüntüye dönüştürüldüğü, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Alınan sinyallerin yoğunluğunun doku tipine göre değişmesi ise görüntülemenin esasını oluşturmaktadır. MRG sırasında en sık hidrojen kullanılmasının nedeni, tek proton içermesi ve insan dokularında en fazla bulunan elementlerden olmasıdır. Radyo dalgaları varlığında hidrojen atomları manyetizmanın etkisiyle düzgün şekilde sıralanırlar. Bu dizilim sırasında elde edilen yoğunluğa göre bilgisayar ortamında görüntü oluşturulur<sup>51</sup>.

Diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında iyonizan radyasyon içermemesi en önemli avantajıdır. İki-dört Tesla (T) gücündeki

manyetik sahanın insan hücreleri üzerine zararlı etkisi gözlenmemiş, Amerikan Food and Drug Administration (FDA) derneği risk açısından MRG cihazlarını sınıf II olarak tanımlamıştır<sup>52</sup>.

MRG sırasında yaşanan komplikasyonlar genellikle ferromanyetik objelerle ilgilidir. Manyetik sahanın gücü genellikle 0.15 ile 2 T arasında (1 T=10,000 gauss) olup, bu değer yerin normal manyetik çekim gücü olan 0.5 gauss ile karşılaştırıldığında çok yüksektir. Görüntüleme için zorunlu olan bu kuvvetli manyetik alan ferromanyetik cisimlerin kuvvetle çekilmesine neden olur. Hasta ya da çalışanların vücudunda ferromanyetik cisimlerin varlığına dikkat edilmelidir<sup>53</sup>.

Radyofrekans dalgaları sırasında tellerin vibrasyonu sonucunda 1.5 T gücündeki MR'da şiddeti 95 dB'e varan gürültü ortaya çıkar. Kulak tıkaçları kullanılması işitme hasarını önlemede ya da azaltmada etkili ve pratik bir çözümdür<sup>54</sup>. Manyetik rezonans ortamında bir diğer risk ise yanık tehlikesidir. Monitorizasyonda kullanılan tellerle olan yanıkların yanı sıra hasta vücuduna tedavi amaçlı yapıştırılan yama ile de yanıklar bildirilmiştir. Hastada göz makyajı veya dövme varlığında görüntüleme sırasında lokal cilt irritasyonu gözlenebilir<sup>55</sup>.

Kontrast maddelerin aktif biçimde kullanılmaya başlanması ile MRG'nin bugün için optimal olmayan incelemelerinin, çok başarılı inceleme yöntemleri haline gelmesi beklenmelidir. MRG'de kontrast maddelerin uygulanmaya başlanması ile dokular arasınıda dinamik fizyolojik bilgi ile birlikte, yüksek anatomik detay da elde edilebilmektedir<sup>56</sup>.

### **MR Kontrast Maddeleri**

Temelde MRG'de kullanılan kontrast maddeler kimyasal olarak 2 grupta toplanabilir; paramanyetik elementler ve ferromanyetik elementler (superparamanyetik) dir. Paramanyetik iyonlarda nükleusların çevrelerinde bulunan elektronlar (karşılıklı dönen elektronlar olarak) eş değildir ve bugün için bunlardan en çok bilineni "gado-pentetate dimeglumine" dir. Ferromanyetik materyallerden bugün için en çok bilineni ise "paramanyetik iron" dir<sup>57</sup>.

MRG'de kullanılan kontrast maddeler kendilerine yakın olan su moleküllerinin relaksasyon zamanlarını kısaltarak etki gösterirler. Bu nedenle paramanyetik kontrast maddeler diğer tüm radyografik kontrast maddelerden farklı bir mekanizma ile etki ederler. Bu kontrast maddeler sinyal intensitesini arttırıyorsa pozitif, sinyal intensitesini azaltıyorsa negatif kontrast maddeler

olarak adlandırılırlar. Ferromanyetik maddeler ise net pozitif manyetik momentleri nedeniyle dokuda spinlerin defaze olmasına neden olurlar ve sinyal kaybı oluştururlar. Bu yüzden negatif kontrast maddeler olarak adlandırılırlar<sup>58</sup>.

Manyetik rezonans görüntüleme sırasında görüntü kalitesini artırmak amacıyla kontrast madde seçiminde sıklıkla düşük ozmolar iyonik madde olan gadopentetate dimeglumine tercih edilmektedir. MRG'de kullanılan kontrast maddeler biyo-dağılımlarına bağlı olarak beş grupta incelenirler:

- a- Ekstrasellüler ajanlar,
- b- Hepatobiliyer kontrast ajanlar,
- c- Vasküler ajanlar,
- d- Retiküloendotelial ajanlar,
- e- Lenfografik ajanlar,
- f- Oral gastrointestinal ajanlar,
- g- Tümör spesifik ajanlar<sup>59</sup>.

#### **Ekstrasellüler ajanlar**

Bu grupta “gadopentetate dimeglumine” günümüzde prototip olarak bilinir; bununla birlikte “Gd-DOTA meglumine” ve “ferrioxamine” de bu gruba girmektedir ve bunlar üzerinde klinik deneyler halen devam etmektedir. Bunların doku spesifisiteleri yoktur ve biyolojik toksisitelerini azaltmak için şelat halinde hazırlanırlar. Bu maddelerin fizyolojik ekstrasellüler dağılımları birbirinden çok az farklılıklar gösterir Ferrioxamine'in hepatik ekskresyonu diğerlerine göre biraz fazladır. “Gadopentetate dimeglumine” I.V. olarak uygulandığında plazma yarı ömrü 90 dakikadır ve % 90'ı 3 saat içinde böbrekler tarafından atılır. Bugüne kadar çok az sayıda ciddi reaksiyonlar haricinde klinik olarak oldukça güvenli olarak kabul edilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hızlı infüzyonun ilacın yan etkilerini artırmadığı bulunsa da, genellikle yavaş infüzyon tavsiye edilmektedir. “Gadopentetate dimeglumine” in hiperosmolar olmasına bağlı görülebilen yan etkileri azaltmak için isoosmolar non-iyonik formülasyonlar olmasına bağlı görülebilen yan etkileri azaltmak için isoosmolar non-iyonik formülasyonlar geliştirilmiştir (Gd-DTPA-bis-methylamide, Gd-HP-DO3A). Bu kontrast maddeler hızlı biçimde vasküler kompartımandan ekstrasellüler sahaya geçip, pasif glomerüler filtrasyon ile böbrekler tarafından itrah edilirler<sup>60</sup>.

### **Hepatobiliyer kontrast ajanlar**

Bu amaçla ilk önce “Fe-EHPG” denendi; bununla birlikte hayvanlar üzerinde yeterli hepatosit afinitesi göstermemesi ile klinik kullanıma ulaşamadı “Mn-DPDP” ve gadoloniumun “oktadentat şelat” formu (B-19036) gibi yeni geliştirilen formülasyonlar üzerinde çalışmalar hızla sürmektedir. B-19036 ile yapılan deneylerde safra yollarına ekskresyon gadopentetate dimeglumine ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmaktadır (B-19036 ile 14,6, gadopentetate dimeglumine ile 7,6 mmol). Bunların yanında karaciğer patolojileri için günümüzde klinik kullanımda olan “gadopentetate dimeglumine” gibi ekstrasellüler kontrast maddeler kullanılabilir; ancak bunların karaciğerden ekskresyonu, geliştirilmeye çalışılan hepatobiliyer formülasyonlara göre çok düşük, buna bağlı olarak da karaciğer patolojilerinde başarı düşüktür<sup>61</sup>.

### **Vasküler ajanlar**

Bu grup içindeki kontrast maddelerin özelliği vasküler yapılarda hızlı biçimde yayılması; ancak ekstrasellüler aralığa geçmemesidir. Bu amaçla en çok bilinen madde, serum albuminine kovalen bağlarla bağlanmış “gadopentetate dimeglumine”dir<sup>62</sup>.

### **Retiküloendotelial ajanlar**

Bu grupta I.V. olarak uygulandıktan sonra retiküloendotelial sistem (RES) tarafından elimine edilen maddeler incelenmektedir. Bu amaçla en çok bilinenler, paramanyetik iyonlar içeren “liposome” ve “superparamanyetik demir oksid” in dekstran kristalleridir. “Demir oksid” karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi RES dokularında doz ile direk ilişkili olarak sinyal intensitesinde azalmaya neden olmaktadır ve bu en iyi şekilde T2 ağırlıklı görüntülerde izlenebilmektedir. Bugüne kadar yapılan deneyler “Demir oksid” in yavaş infüzyonlarında yan etki oluşturmadığını, hızlı infüzyonlarında ise ciddi hipotansiyonlara neden olabildiğini göstermektedir. Özellikle bu grupta incelenen maddeler klinik kullanıma sunulduğunda MRG'nin etkinliğinin çok fazla artması beklenmelidir<sup>63</sup>.

### **Oral gastrointestinal ajanlar**

Şu ana kadar bahsedilen tüm kontrast maddeler oral olarak kullanıldığında gastrointestinal sistemin belirlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Bunun haricinde mobil proton preparatları (gaz veya baryum şeklinde) ve kısa T1 preparatları (paramanyetik ferrik amonyum sitrat) üzerinde çalışılmaktadır<sup>64</sup>.

### **Tümör spesifik ajanlar**

Paramanyetik kontrast ajanlar tümör fokusunu belirlemede superparamanyetik kontrast ajanların etkili olması beklenmektedir ve bu konuda da çalışmalar sürmektedir<sup>65</sup>.

Son yıllarda MRG'de organlara spesifik kontrast ajanlar da geliştirilmiştir. İntraselüler ya da hücreyel-organa spesifik pozitif MR kontrast maddeler arasında direkt olarak hepatositlere spesifik olan gadolinium benzyloksipropioniktetraasetat (Gd-BOPTA), gadolinium ethoksibenzil-dietilenetriaminepentaasetik asit (Gd-EOB-DTPA), manganez dipyridoksal difosfonat (MnDPDP, Mangofodipir trisodyum), Retiküloendotelyal sistem hücrelerine yönelik süperparamanyetik demir oksitler (SPIO), monokristalize demiroksit nanopolimeri (MION) tanımlanmıştır. Hepatositlere spesifik MR kontrast maddelerden en önemlisi MnDPDP'dir. Ayrıca safra yolları ile atıldığından, safra kesesi ve yollarının yüksek rezolüsyonda görüntülenmesini sağlar<sup>66</sup>.

**Tablo 3.** Avrupa Birliğinde Kullanılan Gadolinyum Şelatları

<b>Farmakolojik İsim</b>	<b>Jenerik İsim</b>
Gadodiamide	Omniscan
Gadopentetate dimeglumine	Magnevisit
Gadobenate dimeglumine	Multihance
Gadoxetic asid disodyum	Primovisit
Gadofosveset	Vazovisit
Gadoteridol	Prohance
Gadoteric asid	Doteram
Gadobutrol	Gadovisit

### **MRG Kontrast Maddelerinin Böbrek Dışı Yan Etkileri**

Gadolinyumun yan etkileri arasında bulantı, baş ağrısı, kusma vardır. Anafilaksi 1/100.000 ile 1/500 000 arasındadır<sup>67</sup>. Bulantı kusma, başağrısı, tromboflebit şeklinde yan etkileri bildirilmiştir. Yaşamı tehdit eden alerjik reaksiyon sıklığı diğer iyodinize ajanlardan azdır. Murphy ve arkadaşları kontrast madde olarak gadolinyum verilen toplam 21000 hastanın kayıtlarını

değerlendirdiklerinde 36 hastada (15'inde bulantı kusma, 12'sinde yaygın eritem veya cilt irritasyonu, 7'sinde solunum yakınmaları, 2'sinde solunum sıkıntısı ve periorbital ödem şeklinde) alerjik reaksiyon görüldüğünü, yalnızca 5'inde tedavi gerektiğini bildirmiştir<sup>68</sup>.

Yüz beş merkeze ait bilgilerin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise 687,255 gadopentetate dimeglumine uygulaması sonrası 314 (% 0.046) olguda non-alerjik reaksiyon, 107 (% 0.016) olguda hafif, 28 (% 0.004) olguda orta ve 5 (%0.001) olguda ciddi alerjik reaksiyon olduğu bildirilmiştir<sup>69</sup>.

Gadoliniumun bugüne kadar ortaya çıkan ve yayınlanan en ciddi yan etkisi ise yine böbrek yetmezliği olan hasta zemininde ortaya çıkan nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) dir. En çok gadodiamid suçlanmaktadır<sup>70</sup>.

Şelatlar gadolinium iyonuna sıkıca yapışır ancak gadolinium kompleksleri uzun süreli vucutta kalındığında yarışmalı iyonlar olan çinko veya bakır gibi iyonların yüksek konsantrasyonların varlığında gadolinium serbest kalabilir. Normal renal fonksiyonu olanlarda serbest form oldukça düşüktür. Önemli ölçüde renal fonksiyonlar azalmış hastalarda gadolinium şelatları normalden 10 kat fazla zamanda kan dolaşımında kalır. Bu da serbest gadolinium akümülyasyonuna neden olur<sup>59</sup>.

## **Böbrek Üzerine Olan Etkileri**

### **Deneysel Çalışmalar**

Gadoliniumun indüklediği nefrotoksiteye dair deneysel çalışmalarda güçlü bağlantılar gösterilmiştir. Renal tübül hücrelerin gadolinium ve iyonize kontrast madde ile inkübe edilmiş kültürlerinde nekroz apoptozis gibi sitotoksik etkilerin derecesi benzer bulunmuş<sup>71</sup>. Elmstahl ve arkadaşları; unilateral nefrektomize hayvan modellerinde gadolinium verilince belirgin GFH azalışı göstermiş. GFH daki azalmanın iyonize kontrast maddeye göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir<sup>72</sup>. Sekido ve arkadaşları tek IV gadobenate dimeglumine köpeklere uygulamalarında karaciğer enzim ve BUN artışı tesbit edilmiş. Histopatolojik olarak hepatosit nekrozu sinusoidal dilatasyon hepatositte diffüz vakualozisyon ve böbrekte kortikal tübül vakualozisyon saptanmış<sup>73</sup>. Benzer olarak; tek doz IV gadolinium klorid farede doz bağımlı histolojik lezyon karaciğerde hepatoselüler nekroz ve böbrekte ise renal papillde peritübül kapillerde ve glomerulde mineral depositleri gözlenmiş<sup>74</sup>.

## İnsanlardaki Gözlemler

Sağlıklı insanlarda nefrotoksik olmadığı renal yetmezlik zemininde nefrotoksik olduğu düşünülen gadolinyumla ilgili çalışmalarda; yüksek riskli populasyonda ABH insidansı %3.5-12 arasındadır<sup>75,9</sup>. İyonize kontrast maddelere bağlı risk faktörleri gibi gadolinyuma bağlı risk faktörleri hala tanımlanmış değildir.

2788 vakayı içeren retrospektif bir çalışmada gadopentate dimeglumine ve gadodiamide enjeksiyonları ile iyonize kontrast ajanlar karşılaştırılmış. Gadolinyum sonrası serum kreatinin artışı yokken iyonize kontrast sonrası hastaların %2.6 sında nefrotoksite gelişmiş<sup>76</sup>.

Ailawadi ve arkadaşlarının çalışmasında; 21 hastaya gadodiamide 40-264 ml dozunda renovasküler hastalıktan şüphelenildiği için renal arterleri değerlendirilen hastalarda takiplerde renal fonksiyonlar değişmemiş<sup>77</sup>. Serum kreatinini 2 mg/dl üzerinde olan 151 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada MR da gadolinyum verilmesi sonrası kontrol grubuna göre renal fonksiyonlarda bozulma saptanmamış<sup>78</sup>. Rieger ve arkadaşlarının 29 ciddi renal yetmezlikli hastalarına ortalama kreatinin 3.6 mg/dl olmak üzere gadopentate dimeglumine 0.34 mmol/kg verilmiş. Hastaların çoğunluğunda renal fonksiyonlar değişmemiş. Sadece bir vakada kreatinin artmış ki oda kolesterol embolizasyonuna bağlanmış<sup>79</sup>. Prospektif randomize bir çalışmada ise gadobutrol 01 veya 0.3 mmol/kg 21 kronik renal yetmezlikli hastaya veriliyor. Ciddi renal yetmezlikli yani kreatinin klirensi 30 un altında olan hastalarda bile klirensde ve kreatinde değişim gözlenmiyor. Tubüler fonksiyonlar için bakılan NAG belirtecinde de değişim saptanmıyor<sup>80</sup>.

Gadolinyum DTPA /dimeglumine kronik böbrek hastalığı olan hastalarda renal toleransı iyi olup 120 saat sonra ABH kriterlerini karşılamayıp kreatininde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmemiş<sup>81</sup>.

Ergün ve arkadaşları 473 hastayı kapsayan retrospektif çalışmada da stage 3 ve 4 renal yetmezliği olan hastalarda gadolinyum verilen 91 stage 3-4 kronik böbrek yetmezlik (KBY) olan hastanın 11 inde ABY gelişmiş.(%12.1) ve akut böbrek yetmezlik (ABY) gelişen hastaların ortalama GFH gelişmeyen hastalardan düşük bulunmuştur. 91 stage 3 ve 4 KBY li hastalarda gadolinyum sonrası kreatininde artış olup renal hasar yaşlı olan bazalde kreatinin klirensi, albumin, hemoglobin düzeyi düşük olanda, diabetik nefropatili olanlarda sık



gözlenmiş. Düşük GFR ve diabetik nefropati olması bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş. Bu çalışmada 0.2 mmol/kg olarak diğer çalışmalarda verilen 0.14-0.9 mmol/kg e göre yüksek verilmiş<sup>9</sup>.

Sam ve arkadaşlarının çalışmasında ise; 260 hastaya yüksek doz gadolinyum verilerek 1999-2001 yılları arasında yapılan retrospektif çalışmada 195 kronik renal hastalığı olan vakanın 7 tanesinde ABY gelişmiş. Normal kreatinin değeri olan 65 hastada ABY gelişmemiştir<sup>75</sup>.

Erley ve arkadaşları; prospektif randomize kontrollü çalışmasında gadobutrol ve iyonize kontrast maddenin nefrotoksik etkisi ciddi renal yetmezlikli hastalarda karşılaştırıldı. Yüksek doz gadobutrol 0.34-0.90 mmol/kg dozunda renal fonksiyonların GFH düşerek bozulduğu istatistiksel olarak ABH açısından iyonize kontrast madde ile fark olmadığı gözlemlendi<sup>82</sup>.

Akgün ve arkadaşlarının; vaka raporunda 56 yaşında diyabetik kadın gadolinyum kontrastı sonrası ABH gelişmiş olup; bioside akut tubüler hasar, interstisyel enflamasyon gösterilmiş. Glomeruler vasküler lezyonlar gösterilmemiş<sup>83</sup>.

Yapılan çalışmalara göre nefrotoksik gadolinyum dozu; 0.3-0.4 mmol/kg ve üzeri kabul edilir. Güvenli renal dozu 0.5 mmol /kg ve altıdır<sup>84</sup>. Hoffmann' ın çalışması ilginç olmak üzere 198 başlangıç evre renal yetmezliği olan ortalama kreatinin düzeyi 1.82 mg/dl olan hastalar gadolinyum sonrası kreatinin düzeyleri 1.72 mg/dl olarak istatistiksel olarak anlamlı düşmüştü<sup>85</sup>.

Yukarıdaki deneysel ve insan üzerinde yapılan çalışmalarda böbrek hasarı; GFH, kreatinine göre belirlenmiş olup; Tombach ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize bir çalışmada ise gadobutrolun, kronik renal yetmezlikli hastalarda böbrek üzerine etkisi kreatinin klirensi, kreatinin ile beraberinde NAG ve Sistatin C belirteçleride kullanılmıştır.

Gadolinyumun farmokinetiği iyonize kontrast maddelere benzemek üzere glomeruler filtrasyon yoluyla böbrekler aracılığı ile olur. Gadolinyuma bağlı nefrotoksitenin mekanizması bugün bilinmemek üzere hipertonic olmasından yani plazmadan 2-7 kat osmolaritesinin fazla olmasına bağlanmaktadır. Hiperosmolarite uzamış vazokonstriksiyon ve hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi direk toksite ile hasarın oluştuğu düşünülmektedir<sup>86</sup>.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 17.04.2009 tarih ve 2009/71 numaralı etik kurul onayı ile başlanmıştır.

### Hasta seçimi

Araştırmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanemiz yatan ve ayaktan hastalarından Radyoloji AD MRG ile tetkik edilecek 80 erişkin hasta (18-65 yaş) alındı. Hastalar akut böbrek hasarı riskini bünyelerinde barındırma durumlarına göre düşük riskli ve yüksek riskli 2 gruba ayrıldı.

Yüksek riskli gruba dâhil olma kriterleri; diyabetik olma, kronik böbrek hasarı olma, yaygın aterosklerotik arter hastalığı bulunma, nefrotoksik ajan kullanımı olması, hemodinamisinin kararsız olması olarak değerlendirildi.

Düşük risk grubunda yukarıda sayılan risklerden hiçbirinin bulunmaması gözetildi.

### Dışlama Kriterleri

Daha önceden bilinen malign hastalık öyküsü olan, akut ya da kronik bir sebepten dolayı aktif inflamatuvar süreçte olan ve 65 yaş üstü kişi olma dışlama kriterlerini oluşturarak çalışmaya dahil edilmedi.

### Çalışma Planı

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tetkik öncesi böbrek fonksiyon testleri konvansiyonel yöntemlerle (serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, idrar testleri) değerlendirildi. Ayrıca hastaların akut böbrek hasarı testleri de uygun örneklerden planlanan zamanlarda yapıldı.

Sonrasında hastalara endikasyonları nedeniyle MR tetkikleri yapıldı. Tüm hastalar aynı MRG cihazı ve aynı MRG kontrastı (gadopentetate dimeglumin) aynı dozda (0.2 mmol/kg) verilerek tetkik edildi.

MRG tetkiki sonrasında 0, 6, 24 ve 72. saatlerde hastaların antropometrik verileri, konvansiyonel böbrek fonksiyon değerlendirmesi ve akut böbrek hasarı belirleyicileri çalışıldı (Bkz. Tablo. 4).

İşlem öncesi ve sonrası hastaların böbrek fonksiyonel kapasitesinde değişiklik olup olmadığı ve akut böbrek hasarı bulgusu gelişip gelişmediği değerlendirildi.

### Antropometrik veriler

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, özgeçmişlerinde var olan ya da yeni saptanan tıbbi sorunlar, madde bağımlılığı kaydedildi.

**Tablo 4.** Hastalara uygulanan işlemler ve tetkikler.

İşlem-Ölçüt	ÖRNEK	0.saat	6.saat	24.saat	72.saat
Kreatinin	Kan	X	X	X	X
Mikroalbumin/Kreatinin	İdrar	X			X
NGAL	Kan	X	X		
Sistatin C	Kan	X	X		X
NAG	İdrar	X	X		X
Ürik asit	Kan	X	X	X	X
CRP	Kan	X	X	X	X
AST-ALT	Kan	X			
AKŞ	Kan	X			
Albumin	Kan	X			
Lipid profili	Kan	X			
Hemogram	Kan	X			
GFH (CG)		X	X	X	X
GFH (MDRD)		X	X	X	X
MRG		X			

AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat amino transaminaz ALT: Alanin Transaminaz CRP:Sensitif reaktif protein MDRD: böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması CG: Cockcroft-Gault MA/K: Mikroalbuminüri/kreatinin

### Kan basıncı ölçümü

Kan basıncı ölçümleri; çalışma başlangıcında ve çalışma süresince (MR sonrası 6.saat) ve çalışma sonunda (MR sonrası 72.saatte) yapıldı. Ölçümler standarda uygun (Omron M6 Comfort, Matsusaka, Mie, Japan) cihazı ile yapıldı ve ölçümler kaydedildi<sup>87</sup>. Diastolik kan basıncı (DKB) + (Sistolik Kan Basıncı – DKB) / 3 formülü ile ortalama arteriel kan basıncı hesaplanmıştır.

## **Biyokimyasal çalışmalar**

Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylere tam bir öykü ve fizik inceleme yapıldıktan sonra bir gece açlığı takiben (8 saat) açlık kan parametreleri ölçümü için; cam tüplere (NGAL ve sistatin C için bir tüp, biyokimyasal parametreler için bir tüp ve hemogram için 1 tüp) periferik venöz kan alındı.

Kan sayımı (Sysmex XT 2000i, Kobe, Japan) ile ölçüldü.

Kan biyokimyası (serum kreatinin, albumin, ürik asid, elektrolitler, total kolesterol, LDL (Düşük dansiteli lipoprotein), HDL, trigliserid, karaciğer enzimleri, açlık kan şekeri), HbA1c, CRP, mikroalbuminüri, (Roche Cobas İntegra 800 Chemistry Analyzer, Switzerland) ile ölçüldü.

Eritrosit sedimentasyon hızı (Alifax 1THL, Hungary) ile ölçüldü.

## **İdrar Analizi**

Basit idrar tetkiki (Urisys 2400/UF100, Japan) ile ölçüldü.

Spot idrarda mikroalbumin/kreatinin, idrar örneği spot idrarda bekletilmeden çalışıldı (Roche Cobas İntegra 800 Chemistry Analyzer, Switzerland).

## **Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)**

“Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) formülü<sup>88</sup>:

$GFH = 170 \times [Scr]^{-0.999} \times [yaş]^{-0.176} \times (kadın\ hasta\ ise\ 0.762) \times (zenci\ hasta\ ise\ 1.180) \times [BUN]^{-0.170} \times [Albumin]^{0.318}$ .

Cockcroft-Gault formülü<sup>89</sup>:

Erkek hastalar için  $GFH = (140 - yaş) \times ağırlık / serum\ kreatinin \times 72$ , (kadın hastalar için kreatinin klirensi = formüle göre hesaplanan kreatinin klirensi x 0.85) ile ayrı ayrı hesaplandı.

## **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Tüm hastalar aynı MRG cihazı (GE Medical Systems, Milwaukee, WIS, U.S.A) ve aynı manyetik ortamda tetkik edildi. Kontrast madde olarak tüm hastalarda Avrupa Birliği tarafından onaylanmış gadolinyum şelatlarından “Magnevist” (Etken madde: gadopentetate dimeglumine) kullanılmıştır.

Tüm hastalara verilen kontrast dozu; 0.2ml/kg olup, ayrıca kontrast nefropatisini engelleyecek herhangi bir profilaktik yöntem kullanılmadı.

## **Özel Testler**

Biyokimya tüplerine alınan venöz kan örneklerinin 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilen serumlar NGAL ve Sistatin C çalışılmak üzere

porsiyonlanarak -20 °C'de saklandı. İdrar örneklerinin 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilen süpernatantlar ise NAG düzeyi çalışılıncaya kadar yine -20 °C'de saklandı.

### **Neutrophyl gelatinase associated lipocalin (NGAL) ölçümü**

Serum NGAL düzeyi, NGAL Rapid ELISA kiti (Katalog no: KIT037 Bioporto Diagnostic, Denmark) kullanılarak, Dynex DSX otomatize Elisa cihazında çalışılmıştır. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

### **Sistatin C ölçümü**

Serum Sistatin C düzeyi, Diazyme Sistatin C kiti (Katalog no: DZ133A) kullanılarak Cobas 501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) otoanalizör cihazında immunoturbidimetrik yöntemle çalışılmıştır. Sonuçlar mg/l olarak ifade edildi.

### **N-Acetyl-Glucosaminadase (NAG) ölçümü**

İdrar NAG düzeyi, Diazyme NAG kiti (Katalog no: DZ062A) kullanılarak Cobas 501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) otoanalizör cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır. Sonuçlar ise IU/L olarak ifade edildi.

### **İstatistiksel Yöntem**

Tüm veriler SPSS bilgisayar programında oluşturulacak bir datasete kaydedildi ve bu veriler daha sonra analiz için kullanıldı. Veri tablosunda bireylerin adı kullanılmayarak, her bireyin formu üzerindeki numara kullanılarak dolayısıyla hasta adı kullanılmadığından bu verilerin gizliliği sağlandı. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilks testi ile incelenmiş ve test sonucuna göre parametrik ya da non-parametrik yöntemler tercih edilmiştir. Hasta ve kontrol grupların zamana bağlı değişimlerinin karşılaştırılması için Repeated Measurement of ANOVA (Tekrarlanan Ölçümlü Varyans Analizi) testi kullanılmış ve farklılık gösteren ölçümlerin hangisi olduğunun belirlenmesinde Repeated Contrast tekniğinden yararlanılmıştır. Ayrıca hasta grubunda risk faktörlerinin zamana bağlı değişimlerinin karşılaştırılması için yine Repeated Measurement of ANOVA testi ve Repeated Contrast teknikleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ise ki-kare test istatistiğinden yararlanılmıştır. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, kategorik veriler ise yüzde ve frekans şeklinde tablo halinde özetlenmiştir. İstatistik analizlerde  $p < 0,05$  ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik analizler SPSS v.11.5 paket programı ile yapılmıştır.

## BULGULAR

### Temel klinik özellikler

Hastaların tamamı, aynı özellikte ve aynı kontrast maddeden aynı miktarlarda kullanılarak MRG görüntüleme değerlendirilmiştir. Görüntüleme açısından tek değişken MRG cihazında geçirilen süre idi.

Hastaların tamamında akut böbrek hasarı telkin eden klinik ve laboratuvar bulgu mevcut değildi.

Hastalar düşük riskli ve yüksek riskli olarak 2 gruba ayrılarak değerlendirmeler yapıldı. Gruplardaki hastaların temel demografik özellikleri tablo-5'de gösterilmiştir. Bu özellikler değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet farkı olmadığı gözlenmekteydi. Bilinen böbrek hasarı yüksek riskli grupta daha fazlaydı. Ortalama vücut ağırlığı ve ortalama arter basıncı değerleri de yüksek riskli grupta daha yüksek idi.

**Tablo 5.** Demografik veriler: Hastaların çalışma başlangıcında elde edilen demografik verileri.

Ölçüt	Düşük riskli olgular (n=40)	Yüksek riskli olgular (n=40)	P
Yaş	44,5	44,5	0,993
Cinsiyet (K/E)	22/18	23/17	0,822
Ortalama vücut ağırlığı (kg)	68,6	73,2	<b>0,0336</b>
Sigara kullanan hasta (n)	4	8	0,210
Alkol kullanımı (n)	2	3	0,643
Bilinen böbrek hastalığı olan hasta (n)	0	9	<b>0,001</b>
Ortalama arter basıncı (mmHg)	89,6	103,1	<b>0,001</b>

K: Kadın, E: Erkek

Yüksek riskli olarak gruplanan hastalarda, nitelenen riski oluşturan klinik sorunlar ve görülme oranları Tablo 6'da gösterilmiştir. Bu sorunlardan

nefrotoksik madde kullanımı yalnızca 5 olguda mevcuttu ve başka nefrotoksik veya böbrek hasarı açısından şüpheli madde kullanımı yoktu.

Bu sorunlardan bir ya da daha fazlasını bünyesinde taşıyan hasta sayısı ve oranı Tablo 7’de gösterilmiştir. Çalışma süresince ve sonunda bu gruplar kendi aralarında değerlendirildiler.

**Tablo 6.** Yüksek riskli hastalarda riski oluşturan komorbiditeler ve sıklığı.

<b>Komorbidite</b>	<b>Riski taşıyan olgu sayısı ve oranı (n/%)</b>
Diyabetes mellitus (n/%)	11 / %27.5
Kronik böbrek yetmezliği (n/%)	9 /%22.5
Nefrotoksik madde kullanımı (n/%)	
NSAİİ	5/%8
Aminoglikozid	-
İyotlu kontrast madde	-
Diğer	-
Hipertansiyon (n/%)	38/ %95
Periferik arter hastalığı (n/%)	3/%7.5
Koroner arter hastalığı (n/%)	8/%20
Serebral vasküler hastalık (n/%)	4 /%10
KOAH (n/%)	3/%7.5
Hipotansiyon (n/%)	-

NSAİİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaç, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

### **Laboratuvar bulguları**

Yüksek riskli grupta; serum kreatinin düzeyi daha yüksek, glomerüler filtrasyon hızı daha düşük ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı daha yüksek saptandı. Bu ölçütler bu hastaların renal kapasitelerinin diğer gruba göre anlamlı olarak dezavantajlı durumda olduklarını göstermekteydi. Çalışma

başlangıcında her 2 hasta grubundan elde edilen laboratuvar parametreleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Yüksek riskli olgularda bir veya birden fazla risk faktörünü bünyesinde bulunduran hasta sayısı ve oranı.

<b>Komorbidite sayısı</b>	<b>Görülen olgu sayısı ve oranı (n/%)</b>
1	13/%32.5
2	12/%30
3 ve üzeri (n/%)	15/%37.5

**Tablo 8.** Çalışma başlangıcında hasta gruplarının temel laboratuvar parametreleri ve akut böbrek hasarı belirteç düzeyleri.

<b>Ölçüt</b>	<b>Düşük riskli olgular (n=40)</b>	<b>Yüksek riskli olgular (n=40)</b>	<b>P</b>
<b>Hemoglobin (gr/dl)</b>	13,8	12,8	<b>0,007</b>
<b>Serum Kreatinin (mg/dl )</b>	0,7	1,1	<b>0,015</b>
<b>AKŞ ( mg/dl)</b>	91,1	104,7	<b>0,023</b>
<b>Albumin (g/dl)</b>	4,5	4,2	<b>0,007</b>
<b>Total Kolesterol (mg/dl)</b>	187,5	186,9	0.954
<b>LDL (mg/dl)</b>	108,5	105,6	0.731
<b>TRG (mg/dl)</b>	134,1	152,2	0.250
<b>ALT (U/L )</b>	21,8	19,3	0.182
<b>Ürik asid (mg/dl)</b>	4,0	4,9	<b>0,005</b>
<b>CRP (mg/l )</b>	2,2	3,5	<b>0,048</b>
<b>GFH (MDRD) (ml/dk/ 1.7 m<sup>2</sup>)</b>	103,8	87,6	<b>0,016</b>
<b>GFH (CG) (ml/dk/1.7 m<sup>2</sup>)</b>	108,3	102,2	0.454
<b>[MA/K]<sub>spot idrar</sub> (mg/mg)</b>	13,3	123,9	<b>0,001</b>
<b>NAG (IU/L)</b>	1,1	3,3	<b>0,001</b>
<b>NGAL (ng/ml)</b>	93,6	211,0	<b>0,001</b>
<b>Sistatin C (mg/L)</b>	0,84	1,6	<b>0,001</b>



Çalışma planına göre, kontrast verilerek gerçekleştirilen MR testleri sonrası 6., 24. ve 72. saatte böbrek fonksiyonel kapasitesi klasik yöntemlerle değerlendirilmiş ve Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Çalışma başlangıcında ve MR kontrastı uygulandıktan sonra klasik böbrek fonksiyon test ölçümleri ve gruplar arası fark.

Ölçüt	Düşük riskli olgular (n=40)	Yüksek riskli olgular (n=40)	P <sub>1</sub>
<b>[Kreatinin]<sub>serum</sub> (mg/dl)</b>			<b>0.583</b>
0. saat	0,77	1,11	
6. saat	0,76	1,10	
24. saat	0,77	1,12	
72. saat	0,76	1,12	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0.015</b>		
<b>GFH (1)</b>			<b>0.699</b>
0. saat	103,8	87,6	
6. saat	104,1	89,3	
24. saat	100,7	85,4	
72. saat	105,2	87,1	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0.016</b>		
<b>GFH (2)</b>			<b>0.237</b>
0. saat	108,3	102,2	
6. saat	107,9	103,0	
24. saat	105,7	102,2	
72. saat	109,6	101,2	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0.454</b>		
<b>[Mikroalbumin/Kreatinin]</b>			<b>0.5888</b>
0. saat	13,3	123,9	
72. saat	14,5	133,9	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0.001</b>		

P<sub>1</sub>: Grup içi zaman içinde değişim fark derecesini, P<sub>2</sub>: Gruplar arası fark derecesini göstermektedir. GFH(1): (MDRD ile, (ml/dak/1.7 m<sup>2</sup>), GFH (2): (CG ile) , (ml/dak/1.7 m<sup>2</sup>)

Değerlendirilen süre boyunca klasik parametreler her 2 grupta anlamlı farklılığını korudu. Ancak gruplarda 0. saat ile 6, 24 ve 72.saat verilerinde değişiklik gözlenmedi.

Saptanan veriler, her 2 grubunda gerek MR cihazından, gerek MRG kontrast maddedesinden ve gerekse her ikisinin birden klasik böbrek fonksiyon göstergeleri üzerinde saptanabilir, anlamlı değiştirici bir yönü olmadığını ortaya koymuştur.

Akut böbrek hasarı belirteçlerinin de tablo 10 da belirtildiği üzere, her ne kadar gruplar arası anlamlı farklarını korumuş olsalar da; 0, 24 ve 72. saat ölçümleri grup içinde farklılık göstermedi. Bu bulgu; gerek MRG cihazı, gerek MRG kontrast maddesi ve gerekse her ikisinin birden akut böbrek hasarı belirteçlerini değiştirecek bir böbrek etkilenmesi yaratmadığı düşündürdü.

**Tablo 10.** Çalışma başlangıcında ve MRG kontrastı uygulandıktan sonra akut böbrek hasarı belirteç ölçümleri ve gruplar arası fark.

Ölçüt	Düşük riskli olgular (n=40)	Yüksek riskli olgular (n=40)	P <sub>1</sub>
<b>Sistatin C (mg/L)</b>			
0. saat	0,8475	1,6	<b>0.069</b>
6. saat	0,8825	1,6	
72.saat	0,9275	1,7	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0.001</b>		
<b>NAG (IU/L )</b>			
0.saat	1.1050	3.3	<b>0.598</b>
6. saat	1,1950	3,4	
72. saat	1,2550	3,5	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0.001</b>		
<b>NGAL (ng/ml )</b>			
0. saat	93,6	211,0	<b>0.366</b>
6. saat	97,5	215,6	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0.001</b>		

### Yüksek riskli hastalarda komorbidite sayısının anlamı

Yüksek riskli hastalar komorbid sorunların varlığına göre 3 gruba ayrıldı. Yapılan analizde gerek klasik böbrek fonksiyon göstergeleri gerekse akut böbrek hasarı belirteçleri açısından anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı (Tablo 11,12 ).

**Tablo 11.** Komorbidite sayısına göre klasik böbrek fonksiyon testleri ve gruplar arası farklılık.

Ölçüt/Komorbidite sayısı	1	2	3 ve üzeri	P <sub>1</sub>
<b>[Kreatinin]<sub>serum</sub> (mg/dl)</b>				
0. saat	1,09	1,23	1,05	<b>0,381</b>
6. saat	1,04	1,20	1,08	
24. saat	1,08	1,24	1,06	
72. saat	1,09	1,22	1,07	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0,881</b>			
<b>GFH (1)</b>				
0. saat	90,7	86,7	85,5	<b>0,216</b>
6. saat	100,1	85,4	83,0	
24. saat	93,1	85,6	78,5	
72. saat	90,5	88,2	83,3	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0,719</b>			
<b>GFH (2)</b>				
0. saat	100,9	98,7	106,1	<b>0,004</b>
6. saat	109,9	97,8	101,3	
24. saat	103,0	96,8	105,9	
72. saat	100,6	100,1	102,5	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0,936</b>			
<b>[Mikroalbumin/Kreatinin]</b>				
0. saat	79,0	184,9	114,0	<b>0,650</b>
72. saat	75,7	217,6	117,3	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0,361</b>			

Bu durumun risk faktörü fazla olan hastalarda da MR tetkiki ve kullanılan kontrastın böbrek fonksiyonel kapasitesini değiştirmediği yönünde yorumlandı.

**Tablo 12.** Komorbidite sayısına göre akut böbrek hasar belirteç ölçümleri ve gruplar arası farklılık

<b>Ölçüt/Komorbidite sayısı</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3 ve üzeri</b>	<b>P<sub>1</sub></b>
<b>Sistatin C (mg/L)</b>				
0. saat	1,21	1,62	1,93	<b>0,466</b>
6. saat	1,28	1,74	1,93	
72. saat	1,39	1,82	2,05	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0,073</b>			
<b>NAG (IU/L)</b>				
0. saat	2,43	3,52	3,93	<b>0,121</b>
6. saat	2,51	3,67	4,10	
72. saat	2,56	3,64	4,22	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0,011</b>			
<b>NGAL (ng/ml)</b>				
0. saat	154,23	218,25	254,40	<b>0,455</b>
6. saat	154,30	226,41	260,06	
<b>P<sub>2</sub></b>	<b>0,018</b>			

Yapılan korelasyon analizlerinde, düşük ya da yüksek riskli hastalarda ölçülen akut böbrek hasarı belirteçlerinin klasik böbrek fonksiyon göstergeleri ya da diğer laboratuvar bulgularla anlamlı korelasyon göstermediği belirlendi. Antropometrik verilerle de korelasyon saptanmadı.

## TARTIŞMA

İyotlu kontrast madde kullanımının ABH'ya yol açabildiği iyi bilinen bir antitedir. Patofizyolojisi, risk faktörleri, klinik seyri ve sonuçları oldukça iyi dokümente edilmiştir. Sıklığının özellikle risk grubundaki hastalarda yüksek oluşu, morbidite ve mortaliteye olumsuz yansımaları klinisyenleri farklı kontrast madde arayışlarına itmiştir. Magnetik rezonans görüntülenmesinde kullanılan gadolinyum şelatları nefrotoksik olmadığı düşünülen kontrast maddelerdir. Güncel bilgilere göre nefropati açısından risk altındaki hasta gruplarında iyotlu kontrast maddelere alternatif olduğu ileri sürülen kontrast maddelerdir. MR kontrastlarının vasküler olmayan diagnostik görüntülemelerde kullanılan kontrast dozu 0.3 mmol/kg'dır. Bu doz vasküler diagnostik veya girişimsel işlemlerde oldukça yetersizdir<sup>90,91</sup>. Bu nedenle, bazı klinisyenler görüntü kalitesini artırmak için bu maddelerin güvenilir olduğunu düşünüp yüksek dozlarda kullanılmaktadırlar<sup>92</sup>. Ancak alternatif olarak düşünülüp kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte gadolinyum şelatlarıyla ilişkili olduğu düşünülen birtakım akut ve kronik komplikasyonlar rapor edilmeye başlanmıştır. Yüksek doz MR kontrastı kullanımına bağlı akut böbrek yetmezliği gelişen olgular rapor edilmeye başlanmıştır<sup>93,94</sup>. Yapılan yeni çalışmalarda gadolinyumun, özellikle renal yetmezliği olan hastalarda nefrotoksik olabildiği ileri sürülmektedir<sup>9</sup>.

Nefrotoksisite ya da diğer toksik etkileri rapor eden çalışmaların ciddi eksiklik ya da sınırlılıkları söz konusudur. Çalışmalarda; heterojen hasta topluluklarının kullanılması, çalışma gruplarında farklı gadolinyum şelatlarının kullanılması, kullanılan dozların farklı olması ve böbrek hasarının değerlendirilmesinde geleneksel yöntemlerin kullanımı bunlardan bazılarıdır<sup>92</sup>.

Çalışmaların çoğu retrospektiftir. Ayrıca bu çalışmaların bazıları konvansiyonel yöntemlerle böbrek fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Oysa konvansiyonel yöntemlerle yapılan değerlendirmeler, toplam böbrek fonksiyonunun yarısına yakını kaybedildikten sonra sonuç verebilmektedir. Diğer taraftan hasta gruplarında ABH risk faktörleri yeterince net değerlendirilmemiş olup, hangi komorbid sorunların oluşan böbrek hasarında daha önemli olduğuna dair de veri yoktur<sup>9,75</sup>.

Çalışmamızın bu güne kadar yapılanlardan bu açıdan farkı ve üstünlüğü; prospektif bir dizayna sahip oluşu, tek bir MRG kontrastı (gadopentetate

dimeglumine) kullanılması, bu kontrast maddenin tüm hastalarda aynı dozda kullanılmış olması, akut dönemde subklinik hasarlanma dahil tüm böbrek hasar tiplerini saptayacak yöntemlerle değerlendirme yapılmış olmasıdır.

İyotlu kontrast maddelere bağlı nefrotoksisite risk faktörleri ciddi oranda belirlenmiş olmasına karşın gadolinyuma bağlı nefrotoksisite geliştiğini iddia eden çalışmalarda risk faktörleri detaylı olarak tanımlanmış değildir. Çalışmamızda hastalarımız bu açıdan da detaylı değerlendirilmişlerdir. Hastalar önce risksiz ve riskli olarak 2 gruba ayrıldı. Riskli grup içinde risk derecelendirilmesi yapıldı. Böylece kullanılan gadopentetate dimeglumine'nin hangi durumda böbrek fonksiyonlarını etkileyebildiği araştırıldı. Risk faktörlerinin sayısı ve tipinin bu nefrotoksisite için yatkınlık oluşturup oluşturmadığı prospektif olarak test edildi. Buna göre ABH açısından bilinene risk faktörlerine sahip olan hastaların böbrek rezervlerinin daha düşük olduğu ve bu da renal kapasitelerinin diğer gruba göre anlamlı olarak dezavantajlı durumda olduklarını göstermekteydi. Ancak, MRG tetkiki ve gadopentetate dimeglumine uygulamasının böbreklerde saptanmış olan bu hasarı değiştirmediği gösterilmiştir.

Çalışmanın diğer bir özelliği ise; araştırmada kullanılan parametrelerdir. Manyetik alan veya gadolinyumun kullanımı ile ilişkili olabilecek ABH göstergesi olarak geleneksel yöntemlere ek olarak ABH erken biyobelirteçleri de kullanıldı. Bakılan akut böbrek hasar belirleyicilerinden NGAL ilk kez gadolinyum renal hasar belirteci olarak kullanılma özelliği göstermektedir. Daha önce bu konuda gadolinyuma bağlı renal toksite araştırılmasında erken akut hasar belirteçlerinden bir çalışmada sistatin C ve NAG kullanılmış. Bu çalışmada NGAL kullanılmamış ve gadabutrolün etkisi 21 KBY li GFH si <30 ml/dk olan hastalarda bakılmış olup renal toksite saptanmamıştır<sup>80</sup>.

Gadolinyum şelatlarından hangisinin en nefrotoksik olduğu konusunda bir veri yoktur. Bununla birlikte gadolinyumun bugüne kadar ortaya çıkan ve yayınlanan en ciddi yan etkisi olan, böbrek yetmezliği olan hasta zemininde ortaya çıkan nefrojenik sistemik fibrozis (NSF)'de en çok gadodiamid suçlanmaktadır<sup>70</sup>. Biz çalışmamızda "Gadopentetate dimeglumine" kullandık. Bu kontrastın seçilmesinin temel nedeni kullanımının yaygın oluşu ve hastanemiz stoklarında en çok bulunan MR kontrastı olmasıdır. "Gadopentetate dimeglumine" I.V. olarak uygulandığında plazma yarı ömrü 90 dakikadır ve %

90'ı 3 saat içinde böbrekler tarafından atılır. Ozmolaritesi en yoğun MR kontrastıdır (1960 mosm/kg-H<sub>2</sub>O)<sup>60</sup>. Nefrotoksik olup olmadığını değerlendiren az sayıda çalışma vardır ve sonuçları çelişkilidir.

MR kontrastlarının daha az nefrotoksik olup olmadığını test eden *in vitro* hücre kültür çalışmaları ve deneysel hayvan modeli çalışmaları yapılmıştır. *In vitro*, domuz proksimal tübül hücrelerinden elde edilen LLC-PK1 hücre kültürü, bir iyodlu kontrast madde (iomeprol) ile değişik türden MR kontrastları (gadopentetate dimeglumine, gadobenate dimeglumine, gadoterate meglumine ve gadodiamide) ile inkübe edilmiştir. Bu modelde özellikle gadopentetate dimeglumine iomeprolden daha sitotoksik bulunmuştur <sup>71</sup>. Bu bulgunun MR kontrastının ozmolaritesi ile ilintili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu ilintinin özellikle iyodlu kontrast maddelerde daha belirgin olduğu düşünülür. Bununla birlikte ozmolaritenin tek etken olmadığı da bilinmektedir. Gadolinyum şelatlarının formülasyon özelliklerinin de toksik etkiden sorumlu olabileceği akla gelmiştir. Yapılan eski bir çalışmada “meglumin” eklentisinin orta düzeyli bir nefrotoksitesinin olabileceği ileri sürülmüştür <sup>95</sup>. Ancak Heinrich ve arkadaşlarının çalışmalarında meglumin eklentisi olmayan gadolinyum şelatlarının da toksik etki gösterdiği, dolayısıyla daha farklı toksik etkenlerin bulunması gerektiği ileri sürülmüştür<sup>71</sup>. Çalışmada şelat konsantrasyonunun da önemli bir etken olabileceği konsantrasyonu daha yüksek olan preparatların daha toksik olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada daha düşük şelat içeren bazı preparatların (gadopentetate dimeglumin ve gadobeneat dimeglumin) diğerleri kadar toksik olduğu verisinin de saptanmış olması araştırmacıları, bu özelliğin de tek başına yeterli olmadığı sonucuna vardirmiştir. Çalışmamızda tek bir kontrast ajanın standard dozda kullanılması, incelenen molekülün bu açıdan risk oluşturup oluşturmadığının, en azından kullanılan dozda, ortaya konmasında önemli bir özelliktir.

Deneysel hayvan modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda, gadolinyumun indüklediği nefrotoksiteye dair bulgular gösterilmiştir. Sekido ve arkadaşları tek doz IV gadopentetate dimeglumine köpeklere uygulamalarında üre artışı ve histopatolojik olarak böbrekte kortikal tübüler vakualozisyon saptamıştır<sup>73</sup>. Benzer olarak; tek doz intravenöz gadopentate dimeglumine farede doz bağımlı histolojik lezyon, karaciğerde hepatoselüler nekroz ve böbrekte ise renal papillada peritübüler kapillerde ve glomerulde mineral depositleri gözlenmiştir<sup>74</sup>.

Elmstahl ve arkadaşları; unilateral nefrektomize ve 10 dakika kadar iskemik bıraktıkları domuz hayvan modellerinde gadopentetat ve gadodiamid kontrastlarını düşük ozmolar iyodlu kontrastla (iohexol) kıyaslamışlar ve adı geçen MR kontrastlarının daha nefrotoksik olduğunu belirlemişlerdir<sup>72</sup>. Ancak elde ettikleri bu bulguların insanlar için geçerli olup olmadığının bilinemeyeceğinin altını çizmişlerdir. Çalışmalarda farklı gadolinyum şelatları kullanılması yukarıda bahsedilen özelliklerden ötürü sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

İnsanlarda yapılan gadolinyum ile ilgili çalışmalar, çoğunlukla retrospektif ve vaka çalışmasıdır. Az sayıda prospektif çalışma mevcuttur. İnsanlarda yapılan gadolinyum ile ilgili çalışmalarla ilgili bir metaanaliz çalışma yoktur.

Prospektif çalışmalardan Erley ve arkadaşları; prospektif randomize kontrollü çalışmasında toplam 21 hastanın 10 nuna gadabutrol 11 ine iyotlu kontrast madde verilmiş. Hastaların GFH si yaklaşık 30 ml/dk olup ciddi renal yetmezlikli hastalarda iki kontrast maddenin ABH etkisi karşılaştırılmış. Gadobutrol alan hastaların %50 si; iyotlu kontrast madde alan grubun %45 inde ABH gelişmiş. İki grubun nefrotoksiteleri açısından birbirlerinden fark bulunmamış olup ( $p=0.70$ ); yüksek doz gadobutrol (0.34-0.90 mmol/kg dozunda) iyotlu kontrast maddeler kadar renal yetmezlik yaptığı bu açıdan iyotlu kontrast madde ile fark olmadığı rapor edilmiştir<sup>82</sup>.

Prospektif diğer bir çalışma Briquori ve arkadaşlarının çalışması olup, bu çalışmada tek bir MR kontrast maddesi kullanılmamıştır. Bu çalışmada koroner arteriografi planlanan 25 kronik böbrek yetmezlikli hastaya gadolinyumlu şelat, 32 hastaya ise iyotlu kontrast madde verilip, karşılaştırılmış. Hastalara %0.45 lik NaCl ve N-asetil sisteinle kontrast nefropatisine karşı profilaksi yapılırsa da işlemde 48 saat sonra gadolinyum alan grubun %28'inde diğer grubun ise %6.5'inde ABY gözleendiği rapor edilmiştir. Dahası gadolinyum alan grupta 2 hastanın (%8) diyaliz ihtiyacı gösterdiği rapor edilmiştir. İyotlu kontrast madde alan grupta ise diyaliz ihtiyacı olmamış. Sonuçta böbrek yetmezliği bulunan olgularda gadolinyumlu kontrastların daha güvenilir olmadığı ileri sürülmüştür<sup>96</sup>. Bizim çalışmamızda KBY li hasta grubunda da nefrotoksite olmadığı gösterildi.

Rieger ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında 29 ciddi böbrek yetmezlikli hastalarına ortalama kreatinin 3.6 mg/dl olmak üzere gadopentate dimeglumine 0.34 mmol/kg verilmiş. Hastaların çoğunluğunda böbrek



fonksiyonları değişmemiş. Sadece bir vakada kreatinin artmış ki o da kolesterol embolizasyonuna bağlanmış<sup>79</sup>. Bizim çalışmamızda KBY li hasta grubunda da nefrotoksite olmadığı gösterildi.

Gadobutrolun renal yetmezlikli hastalara verilmesiyle ilgili çalışmalarda çelişkili olup; prospektif randomize bir çalışmada ise gadobutrol 01 veya 0.3 mmol/kg dozlarda 21 KBY li hastaya verilmiş. Ciddi böbrek yetmezlikli hastalarda bile klirensde ve kreatinin düzeylerinde değişim gözlenmemiş. Tubüler fonksiyonlar için bakılan NAG belirtecinde de değişim saptanmadığı bildirilmiştir<sup>82</sup>. Retrospektif çalışmalardan Ergün ve arkadaşlarının çalışmasında gadolinyumun nefrotoksik olduğu özellikle KBY'li hastalarda gösterilmiştir<sup>9</sup>. Bu retrospektif çalışmada hastalara gadolinyumun tek bir şelatı kullanılmayıp; gadopentetate dimeglumine, gadodiamide, gadoterik asid kullanılmıştır. Çalışmada; 91 evre 3-4 KBY'li olan hastanın 11 inde ABY gelişmiş (%12.1) ve evre 4'de (%21) evre 3 den (%4) daha fazla ABY tesbit edilmiş. KBY hastalarında gadolinyum sonrası kreatininde artış olup ABH; yaşlı, bazalde kreatinin klirensi düşük, albumin ve hemoglobin düzeyi düşük ve diyabetik nefropatili olanlarda sık gözlenmiş. Düşük GFR ve diyabetik nefropati olması bağımsız risk faktörü olarak bulunduğu rapor edilmiştir.

Diğer retrospektif çalışma olan Sam ve arkadaşlarının çalışmasında ise; 260 hastanın 195 inde (GFH'si 38.2 ml/dk) gadolinyum tek bir çeşit şelat kullanılmamak üzere >0.25 mmol/kg dozundan verilmiş<sup>75</sup>. 195 hastanın 7 sinde (%3.5) ABY gelişmiş.

Retrospektif çalışmalardan gadopentate dimeglumine ile ilgili farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. 2788 vakayı içeren retrospektif bir çalışmada gadopentate dimeglumine ve gadodiamide enjeksiyonları ile iyodize kontrast ajanlar karşılaştırılmış. Gadolinyum sonrası serum kreatinin artışı yokken iyodize kontrast sonrası hastaların %2.6 sında nefrotoksite gelişmiş<sup>76</sup>. Başka bir retrospektif çalışmada; ise gadolinyum DTPA /dimeglumine KBY olan hastalarda renal toleransı iyi olup 120 saat sonra kreatininde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmemiş<sup>81</sup>.

Gadolinyumla ilgili nefrotoksisite rapor edilen olgular da mevcuttur. Diyabetik nefropatisi olan hasta renal arter stenozunun değerlendirilmesi için uygulanan MR anjiyografi sonrasında 7 gün sonra anüri ile diyaliz ihtiyacı duymuş. 0.14 mmol/kg dozunda gadolinyum uygulanmış<sup>97</sup>. Schenker'in vaka

raporunda ise kreatinini 3.8 mg/dl olan diabetik nefropatili hasta iliak arterigrafide gadolinyum kullanılması sonrası ABY ve akut pankreatit gelişmiş, renal fonksiyonlar konservatif tedavi ile düzelmiş<sup>94</sup>. Gemery'in vaka raporunda ise; serum kreatinin düzeyi 3.5-4 mg/dl olan hasta 0.44mmol/kg dozunda gadolinyum diabetik nefropatisi olan hastaya veriliyor. Gadolinyumlu anjiografide kullanılan gadoteridol sonrası hastada ABY geliyor serum kreatinini 9.3 mg/dl ye çıkıyor. Konservatif tedavi sonrası serum kreatinini normalleşiyor<sup>92</sup>. Akgün ve arkadaşlarının vaka raporunda 56 yaşında diyabetik kadın baş ağrısı için ilk gün magnevisit (Gadopentetate dimeglumine )le kranial MR çekiliyor, ertesi gün abdomen değerlendirilmesi için gadodiamide kontrastı sonrası ABH ve hipertansif kriz gelişmiş olup; biopside akut tubüler hasar, interstisyel enflamasyon ve hafif ödem gösterilmiş. Glomeruler ve vasküler lezyonlar gösterilmemiş. Gelişen ABY nin bu nedenle hipertansif krize bağlı olmayacağını muhtemelen tubuler hücre hasarı gadolinyuma bağlanmış<sup>83</sup>.

Yukarıdaki yapılan çalışmalarda böbrek hasarı; GFR, kreatinine göre belirlenmiş olup; sadece Tombach ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize bir çalışmada ise gadobutrolun, kronik renal yetmezlikli hastalarda böbrek üzerine etkisi kreatinin klirensi, kreatinin ile beraberinde NAG ve Sistatin C belirteçleride kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise; sistatin C,NGAL, NAG birlikte kullanılmıştır. Bu yeni moleküller hasarın belirlenmesinde; serum kreatininden önce artması, kreatinin etkilendiği faktörlerden etkilenmemesi ve hasarın primer odağını belirlemek (proksimal tubül, distal tubül, interstisyum, vasküler yapılar) yönleriyle ABH'yı göstermede konvansiyonel yöntemlere göre daha duyarlıdır<sup>16</sup>. ABH'nın belirlenmesinde kullanılan konvansiyonel yöntemlerden serum kreatinin konsantrasyonu ise; vücut ağırlığı, beslenme durumu, ırk, yaş ve cinsiyet ilaçlar kas metabolizması protein alımı gibi pek non renal nedenlerden etkilenir<sup>15</sup>. Ayrıca GFH düşük hız aralığında kreatinin artmış tubuler sekresyonu renal fonksiyonların yanlış yüksek tahmin edilmesine yol açar. Glomerul filtrasyon hızı ancak yaklaşık %50 azaldığında serum kreatinin düzeyi belirgin artar. Bu nedenle hasarın belirlenmesinde serum kreatininden önce artan yeni belirteçlere ihtiyaç vardır<sup>40</sup>.

Çalışmamızda; Cockcroft-Gault formülü ile yapılan GFH ölçümünün 2 grupta anlamlı farklılık göstermemesine rağmen, serum kreatinin değerleri ve MDRD ile yapılan GFH ölçümler arasında anlamlı fark bulunması dikkat çeken

bir bulgu idi. Diğer yandan yüksek riskli olgularda, bazal akut böbrek hasarı göstergeleri düşük riskli hastalardan daha yüksek bulundu. Bu durum, komorbid sorunların subklinik böbrek hasarına yol açmış olabileceği şeklinde düşünüldü.

Çalışma planına göre, kontrast verilerek gerçekleştirilen MR testleri sonrası 6., 24. ve 72. saatte böbrek fonksiyonel kapasitesi klasik yöntemlerle değerlendirilmiş olup değerlendirilen süre boyunca klasik parametreler her 2 grupta anlamlı farklılığını korudu. Ancak gruplarda 0. saat ile 6, 24 ve 72.saat verilerinde değişiklik gözlenmedi. Saptanan veriler, her 2 grubunda gerek MR cihazından, gerek MR kontrast maddesinden ve gerekse her ikisinin birden klasik böbrek fonksiyon göstergeleri üzerinde saptanabilir, anlamlı değiştirici bir yönü olmadığını ortaya koymuştur.

Yüksek riskli hastalar komorbid sorunların varlığına göre 3 gruba ayrıldı ve bu gruplar içinde risk artışı ile akut böbrek hasarı ortaya çıkışı arasında bir ilinti bulunup bulunmadığı değerlendirildi. Yapılan analizde gerek klasik böbrek fonksiyon göstergeleri gerekse akut böbrek hasarı belirteçleri açısından anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. Bu bulgu, risk faktörü fazla olan hastalarda da MR tetkiki ve kullanılan kontrastın böbrek fonksiyonel kapasitesini değiştirmediği yönünde yorumlandı.

Günümüzde KMN açısından birçok merkezde risk analizi yapılmamakta ve tutarlı pratik sergilenmemektedir. KMN açısından riskli hastalar tanımlanır, önleyici işlemler standardize edilip etkin bir hale getirilebilirse, hasta morbiditesinin azaltılması noktasında önemli bir fırsat edinilmiş olur. Günlük pratikte doğru hasta grubuna, yarar maliyet oranı en uygun kontrast madde seçilmelidir. En az istenmeyen etki riski ile, en uygun incelemeyi, düşük maliyetle yapmak için, hastanın işlem öncesi değerlendirilmesi kaçınılmaz bir gerekliliktir.

Çalışmamızın sonucunda; gerek MRG cihazı, gerek MRG kontrast maddesi ve gerekse her ikisinin birden akut böbrek hasarı belirteçlerini değiştirecek bir böbrek etkilenmesi yaratmadığı, risk faktörü fazla olan hastalarda da böbrek fonksiyonel kapasitesini değiştirmediği saptanılmıştır. Biz çalışmamızda gadopentate dimeglumine'in ABH açısından yüksek riskli hastalarda dozda kullanılmasının insan böbrekleri için klinik veya subklinik zararlı bir etkisi saptanmamıştır. Bu hastalarda gadopentate dimeglumine kullanılarak yapılan MR incelemelerinin güvenilir olduğu sonucuna varıldı.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada; gadolinyum şelatları nonnefrotoksik olarak sunulan kontrast maddeler olsalar da özellikle böbrek yetmezliği gibi ABH gelişim riski yüksek olan hastalarda toksik olabildikleri ve KMN gelişimi gösterilmiştir.

Çalışmamızda kontrast nefropatisi açısından düşük ve yüksek riskli yatan hastalarda gadopentetate dimeglumine kullanımının konvansiyonel böbrek fonksiyonu değerlendirme yöntemlerine ve erken akut böbrek hasarlanma belirteçleri üzerine etkisi olmadığı gösterildi. Gadopentetate dimeglumine'nin böbrek hasarına yol açmadığı, düşük ve yüksek riskli hastalarda klinik veya subklinik nefrotoksik etki farkı olmadığı gösterildi. Gadopentetate dimeglumine'nin iyotlu kontrast maddelerin kullanılmadığı durumlarda alternatif olarak güvenle kullanılabilceği sonucuna ulaştık.

Çalışmadaki bulgular, konvansiyonel MRG yöntemlerinin uygulanması sırasında 0.2 mmol/kg gadopentetate dimeglumin kullanılmasıyla elde edildi. MRG kullanılarak yapılan anjiyografik ve girişimsel bazı işlemlerde daha yüksek kontrast kullanım gereksinimi vardır (0.35 mmol/kg). Bu işlemlerde ve yüksek dozda gadopentetate dimeglumin kullanımının böbrek fonksiyon testlerine etkisinin araştırılması gereklidir.

Benzer çalışmaların; daha geniş ve daha spesifik hasta gruplarında, farklı MR kontrast maddeleriyle, prospektif olarak çalışılması bu kontrastların böbrek hasar riski açısından gerçek konumunu gösterecektir.

## KAYNAKLAR

1. Acar G, Akçay S, Aslan SM, ve ark. Kontrast madde nefropatisi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak Dergisi 2005; 12(Suppl 3):62-68.
2. Alexander R, Ronald L. Gastrointestinal Radiology from the time of Walter B. Cannon the 21 st century. Radiology 1991;178:297-302.
3. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. Baskı. Bursa: Güneş, Nobel, 2002:10-111.
4. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, et al. Cytotoxic Effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. Radiology 2005; 235:843-849.
5. Özkan R. Kontrast maddeler. In: Kaya T (eds). Temel Radyoloji Tekniği. 3. Baskı. Bursa: Güneş, Nobel, 1997:263-271.
6. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy. Kidney International 2005; 68: 2256-2263.
7. Idee JM, Lancelot E, Pines E, et al. Prophylaxis of Iodinated Contrast Media Induced nephropathy. Investigative Radiology 2004; 39(suppl 3):155-169.
8. Bettman MA. Contrast medium-induced nephropathy: Critical review of the exciting clinical evidence. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:12-17.
9. Ergün İ, Keven K, Uruç İ. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation 2006; 697-700.
10. Baret. B.J, Parfrey P.S. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. N Engl J Med 2006; 354:379-86.
11. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S. Radyokontrast nefropatisi risk profilinin gözden geçirilmesi ve risk değerlendirilmesi. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2004; 4:331-5.
12. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy. How it develops, how to prevent it. Cleveland Clin J Med 2006; 73:75-87.

13. Goldenberg I, Matetezy S. Nephropathy induced by contrast media pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172(Suppl 11):1461-71.
14. Niendorf H.P, Lengself P, Brautigam M. Contrast–induced Nephropathy in Coronary Intervention. *Cardiovascular Disease* 2007; 66-68.
15. Miller RD, Fleisher LA. *Miller’s Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:200-212
16. Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv chronic Kidney Dis* 2008; 15: 222-234.
17. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36(suppl 5):141–145.
18. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365-3370.
19. Yegenage, Hoste E, Van Biesen W, et al. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:817-824.
20. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crite Care* 2007; 11-31.
21. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2178.
22. Clermont G, Kersten A Venkataram R, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury is associated with hospital mortality in critical ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:73.
23. Liano F, Pascual J. American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1886-903.
24. Hoste E, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:531–537.
25. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007; 178(Suppl 6):2277-83.
26. Craig J. Acute kidney injury. In: Molony D (eds). *Evidence-based Nephrology*. 1nd ed. New York: BMJ Books, 2009:69-137.
27. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1448-60.

28. Dworkin LD. The renal circulations. In: Brenner BM(eds). Brenner and Rector's the kidney. 7nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004:307-52.
29. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 1993; 44:643-53.
30. Toto RD. Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20:193-200.
31. Lee HY, Kim CH. Acute oliguric renal failure associated with angiotensin II receptor antagonists. *Am J Med* 2001; 111: 162-3.
32. Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma* 2000; 48(Suppl 5):874-877.
33. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984; 199:28–30.
34. Maldonado M, Kumjian DA. Acute renal failure due to urinary tract obstruction. *Med Clin North Am* 1990; 74:919-32.
35. Fernandez D. Hematuria evaluation. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:328.
36. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ* 2006; 333:786-90.
37. Gill N, Nally JV Jr, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 2005; 128:2847-63.
38. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813–818.
39. Lerma E. Acute Renal Failure. In Berns J, Allen Nissenson A (eds). *Current Diagnosis&Treatment Nephrology&Hypertension*. 1nd ed. New York: Mc Graw Hill, 2009:89-146.
40. Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:265-270.
41. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48:463–493.
42. Westhuyzen J, Endre Z, Reece G, et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 543–551.
43. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2534-2543.

44. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:665-673.
45. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3046–3052.
46. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004; 62:344–350.
47. Ali BH. Gentamicin nephrotoxicity in humans and animals: Some research. *Gen Pharmacol* 1995; 26(Suppl 7):1477-1487.
48. Liangos O, Han WK, Wald R, et al. Urinary kidney injury molecule-1 level is an early and sensitive marker of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:403.
49. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62:237–244.
50. Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, et al. Urinary measurement of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:497–506.
51. Mitchell DG. MRI principles. 1th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999:213-236.
52. Burton DR, Forsen S, Karlstrom G, et al. Proton relaxation enhancement in biochemistry: a critical survey. *Prog NMR Spectroscopy* 1979; 13:1 – 45.
53. Lauffer RB. Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. *Chem Rev* 1987; 87:901 – 27.
54. Formica D, Silvestri S. Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: an overview. *Biomed Eng Online* 2004; 3:11.
55. Wagle WA, Smith M. Tattoo-induced skin burn during MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1795.
56. Rummeny EJ, Peters PE. MR imaging of the liver, spleen and pancreas: Imaging techniques and MR contrast agents. *Clinical MRI* 1995; 5:115-120.
57. Zhang Z, Nair SA, Mc Murry TJ. Gadolinium meets medicinal chemistry: MRI contrast agent development. *Curr Med Chem* 2005; 12:751-78.



58. Mahfouz AE, Hamm B. Contrast agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5:223-240.
59. Wiener E, Brechbiel MW, Brothers H, et al. Dendrimer-based metal chelates: a new class of magnetic resonance imaging contrast agents. *Magn Reson Med* 1994; 31:1 – 8.
60. Sirlin CB, Vera DR, Corbeil JA, et al. Gadolinium-DTPA-dextran: a macromolecular MR blood pool contrast agent. *Acad Radiol* 2004; 11:1361-9.
61. Wang C, Ahlström H, Ekholm S, et al. Diagnostic efficacy of MnDPDP in MR imaging of the liver. *Acta Radiologica* 1997; 38:643- 649.
62. Lauffer RB, Parmelee DJ, Ouellet HS, et al. MS-325: a small-molecule vascular imaging agent for magnetic resonance imaging. *Acad Radiol* 1996; 3:356–358.
63. Earls JP, Bluemke DA. New MR imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5:115-120.
64. Venditto VJ, Regino CAS, Brechbiel MW. PAMAM dendrimer based macromolecules as improved contrast agents. *Mol Pharm* 2005; 2:302-11.
65. Turetschek K, Huber S, Floyd E, et al. MR imaging characterization of microvessels in experimental breast tumors by using a particulate contrast agent with histopathologic correlation. *Radiology* 2001; 218:562-9.
66. Semelka, RC, Heimberger TKG. Contrast agents for MRG of the liver. *Radiology* 2001; 218:227-238.
67. Spinosa DJ, Kaufmann AJ. Gadolinium Chelates in angiography and interventional radiology: a useful alternative to iodinated contrast media for angiography. *Radiology* 2002; 223:319-325.
68. De Ridder F, De Maeseneer M, Stadnik, T et al. Severe adverse reactions with contrast agents for magnetic resonance: clinical experience in 30,000 MR examinations. *JBR-BTR* 2001; 84:150–2.
69. Nelson KL, Gifford LM, Lauber C, et al. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1995; 196:439–43.
70. Aydınöz Ü. Radyologların nefrojenik sistemik fibrozisin farkında olmalarının gerekliliği. *Diagnostic and interventional Radiology* 2006; 12:161-162.

71. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Kohlbacher S, et al. Cytotoxicity of iodinated and gadolinium based contrast agents in renal tubular cells at angiographic concentrations: *Radiology* 2007; 242:425-34.
72. Elmstahl B, Nyman U, Leander P, et al. Gadolinium contrast media are more nephrotoxic than low osmolar iodine medium employing ones with equal X-ray attenuation in renal arteriography: an experimental study in pigs. *Radiol* 2004; 11:1219-28.
73. Sekido T, Sagami F, Tirone P, et al. General toxicity study of gadobenate dimeglumine formulation: single dose intravenous toxicity study in dogs. *J Toxicol Sci* 1999; 24:7-18.
74. Spencer A, Ilson S, Harpur E. Gadolinium chloride toxicity in the Mouse. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17:633-7.
75. Sam AD, Morasch MD, Collins J, et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003; 38:313-18.
76. Zhang HL, Ersoy H, Prince MR, Effects of gadopentetate dimeglumine and gadodiamide on serum calcium, magnesium and creatinine measurements. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23:383-7.
77. Ailwadi G, Stanley JC, Williams DM, et al. Gadolinium as a non nephrotoxic contrast agent for catheter based arteriographic evaluation of renal arteries in patients with azotemia. *J Vasc Surg* 2003; 37:346-52.
78. Arsenault TM, King BF, Marsh JW, et al. Systemic gadolinium toxicity in patients with renal insufficiency and renal failure; retrospective analysis of an initial experience. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:1150-4.
79. Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmeier U, et al. Gadolinium as alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:824-8.
80. Tombach B, Bremer C, Reimer P, et al. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: results of a randomized study. *Radiology* 2001; 218:651-7.
81. Haustein J, Niendorf HP, Krestin G, et al. Renal tolerance of gadolinium-DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Invest radiol* 1992; 27:153-6.

- 82.** Erley CM, Bader BD, Berger ED. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2526-31.
- 83.** Akgün H, Gonlusen G, Cartwright J, et al. Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? A renal biopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1354-7.
- 84.** Nyman U, Elmstahl B, Leander P, et al. Are gadolinium based contrast media really safer than iodinated media for digital subtraction angiography in patients with azotemia? *Radiology* 2002; 223:311-8.
- 85.** Hoffmann U, Fischereider M, Reil A, et al. Renal effects of gadopentetate dimeglumine in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Med Res* 2005; 10:149-54.
- 86.** Tumlin J, Stacul F, Adam A et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98:14–20.
- 87.** <http://www.dableducational.com> Erişim tarihi: 10.15.2010
- 88.** Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation *Ann of Int Med* 1999; 130:461-470.
- 89.** Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatine clearance from serum creatine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- 90.** Thomsen HS, Almen T, Morcos SK. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol* 2002; 12:2600–2605.
- 91.** Rosioreanu A, Hon M, Imbriano L, et al. High-dose intravenous gadolinium for renal computed tomographic angiography. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15:517–519.
- 92.** Ruangkanhasetr P, Rojanamethin S, Ruamthanthong A, Chaiprasert A, Supaporn T. Use of high-dose gadolinium as contrast media to avoid radiocontrast media-induced nephropathy. *J Ren Care* 2009; 35(Suppl 1):11-5.
- 93.** Gemery J, Idelson B, Reid S, et al. Acute renal failure after arteriography with a gadolinium-based contrast agent. *Am J Roentgenol* 1998; 171:1277–1278.

- 94.** Schenker MP, Solomon JA, Roberts DA. Gadolinium arteriography complicated by acute pancreatitis and acute renal failure. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:393.
- 95.** 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.
- 96.** Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67:175-80.
- 97.** Thomsen HS. Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. *Eur Radiol* 2004; 14:1654–60.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABH</b>	: Akut böbrek hasarı
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>BFT</b>	: Böbrek fonksiyon testleri
<b>CG</b>	: Cockcroft-Gault
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>E</b>	: Erkek
<b>GFH</b>	: Glomeruler filtrasyon hızı
<b>K</b>	: Kadın
<b>KIM-1</b>	: Kidney injury molecule-1
<b>KM</b>	: Kontrast maddeler
<b>KMN</b>	: Kontrast madde nefropatisi
<b>KIM-1</b>	: Kidney injury molecule-1
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LE</b>	: Hasarın sonucu
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>MA/K</b>	: Mikroalbumin/kreatinin oranı
<b>MDRD</b>	: Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması
<b>MRG</b>	: Magnetik rezonans
<b>NAG</b>	: N-Acetyl-Glucosaminadase
<b>NGAL</b>	: Neutrophyl gelatinase associated lipocalin
<b>NSAİİ</b>	: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
<b>RIF</b>	: Hasar şiddeti
<b>TRG</b>	:Trigliserid

## ŐEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Őekiller		Sayfa No.
Şekil-1	(Akut böbrek hasarı gelişme süreci; evreleri, geri dönüşüm olasılığı ve sonuçlar)	10

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablolar</b>	<b>Sayfa No.</b>
<b>Tablo 1.</b> (RIFLE kriterleri)	<b>11</b>
<b>Tablo 2.</b> (Böbrek hasar türüne göre biyobelirteçlerin farklılığı)	<b>17</b>
<b>Tablo 3.</b> (Avrupa Birliğinde Kullanılan Gadolinyum Şelatları)	<b>21</b>
<b>Tablo 4.</b> (Hastalara uygulanan işlemler ve tetkikler)	<b>26</b>
<b>Tablo 5.</b> (Demografik veriler: Hastaların çalışma başlangıcında elde edilen demografik verileri)	<b>29</b>
<b>Tablo 6.</b> (Yüksek riskli hastalarda riski oluşturan komorbiditeler ve görülme sıklığı)	<b>30</b>
<b>Tablo 7.</b> (Yüksek riskli olgularda bir veya birden fazla risk faktörünü bulandıran hasta sayısı ve oranı)	<b>31</b>
<b>Tablo 8.</b> (Çalışma başlangıcında hasta gruplarının temel laboratuvar parametreleri ve akut böbrek hasarı belirteç düzeyleri)	<b>31</b>
<b>Tablo 9.</b> (Çalışma başlangıcında ve MR kontrastı uygulandıktan sonra klasik böbrek fonksiyon test ölçümleri ve gruplar arası fark )	<b>32</b>
<b>Tablo 10.</b> (Çalışma başlangıcında ve MR kontrastı uygulandıktan sonra akut böbrek hasarı belirteç ölçümleri ve gruplar arası fark)	<b>33</b>

<b>Tablo 11.</b> (Komorbidite sayısına göre klasik böbrek fonksiyon testleri ve gruplar arası farklılık)	<b>34</b>
<b>Tablo 12.</b> (Komorbidite sayısına göre akut böbrek hasar belirteç ölçümleri ve gruplar arası farklılık)	<b>35</b>