



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RADYOKONTRAST MADDENİN SANTRAL KAN BASINCI, VASKULER
YATAK, KALP RİTMİ VE RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN
NON-İNVAZİF YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu YAZICI ELMAS

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gülçin KANTARCI

İSTANBUL

2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RADYOKONTRAST MADDENİN SANTRAL KAN BASINCI, VASKULER
YATAK, KALP RİTMİ VE RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN
NON-İNVAZİF YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu YAZICI ELMAS

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gülçin KANTARCI

İSTANBUL

2016

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi ve tamamlanması sırasında yakın ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu ve bana destek olduğunu hissettiğim, bilgisiyle ve becerisiyle bana çok yardımcı dokunmuş olan değerli hocam Prof. Dr. Gülçin Kantarcı'ya,

İç hastalıkları eğitimimin ilk iki yılını geçirdiğim Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bana yol gösteren başta Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fehmi Akçiçek olmak üzere tüm hocalarıma ve çalışma ortamımızı samimi bir yuvaya dönüştüren tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimin geri kalanını tamamlamak için katıldığım Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ailesinde beni samimi bir şekilde karşılayan ve uyum sürecimi en hızlı şekilde tamamlamamı sağlayan tüm kıymetli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tez verilerimi toplama sürecinde benden hiç bir yardımcı esirgemeyen ve her zaman yol gösterici olan başta Yeditepe Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muzaffer Değertekin olmak üzere Dr. Ayça Türer Cabbar, Dr. Mustafa AYTEK ŞİMŞEK ve diğer öğretim üyelerine,

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Servisinde, Kemik İliği Nakil Ünitesinde ve Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Kalp Kateterizasyon Laboratuvarında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, gece gündüz öz veriyle çalışan hemşire arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline,

Beni sevgiyle, şefkatle, tüm zorluklara göğüs gererek insan sevgisiyle büyütüp bugünlere getiren, her zaman yanımda olup, benden hiç bir zaman desteğini esirgemeyen canım annem Raziye Yazıcı ve canım babam Kemal Yazıcı'ya,

Benim için kardeşten çok daha fazlası olan en yakın arkadaşım, ev arkadaşım, canımdan can biricik kardeşim Burak Yazıcı'ya,

Hayatıma girdiğinden beri hep daha mutlu olmanın mümkün olduğunu bana öğreten, sakinliği ve destekleyici tavırlarıyla bakış açımı değiştirebilen hayat arkadaşım Murat Elmas'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu Yazıcı Elmas

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
İÇİNDEKİLER	2
KISALTMALAR.....	5
TABLolar LİSTESİ.....	6
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	7
ÖZET	8
ABSTRACT.....	10
1. GİRİŞ.....	11
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. İYOTLU KONTRAST MADDELERİN TANIMI, TARİHÇESİ, SINIFLANDIRILMASI.....	12
2.1.1.Tanım.....	12
2.1.2 Kontrast Maddelerin Tarihsel Gelişimi	12
2.1.3 Kontrast Maddelerin Sınıflandırılması ..13	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.4. Suda Eriyen Kontrast Maddelerin Yapısı	14Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.4.1 İyonik ve İyonik olmayan Molekül.....	16
2.1.4.2 Monomerik ve Dimerik Molekül.....	16
2.1.5. Kontrast Maddelerin Genel Özellikleri	16
2.1.5.1. Osmolalite.....	16
2.1.5.2. Molekül Ağırlığı.....	18
2.1.5.3. İyot İçeriği.....	18
2.1.5.4. Yapışkanlık (Viskozite).....	19
2.1.6. Kontrast Maddelerin Farmakodinamik Özellikleri.....	20
2.1.6.1. Dağılım.....	20
2.1.6.2. Atılım.....	20

2.1.7. Kontrast Maddelerin İstenmeyen Etkileri.....	21
2.1.7.1. Alerjik (Anafloktoid) Tepkimeler.....	21
2.1.7.2. Kemotoksik Tepkimeler.....	22
2.2. BİR KONTRAST MADDE YAN ETKİSİ OLARAK AKUT RENAL HASAR.....	24
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	25
2.2.2. KI-ABH Patogenez.....	25
2.2.2.1. Vazokonstrüksiyon ve Hipoksi.....	26
2.2.2.2. Direkt Tubuler Toksikite.....	28
2.2.3. KI-ABH Risk Değerlendirmesi.....	29
2.2.3.1. Önceden Var Olan Böbrek Yetmezliği.....	30
2.2.3.2. Diyabetes Mellitus (DM).....	31
2.2.3.3. Yaş.....	31
2.2.3.4. Kontrast Madde Tipi, Veriliş Sıklığı, Miktarı ve Veriliş Yolu.....	31
2.2.3.5. Anemi.....	32
2.2.3.6. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	32
2.2.3.7. Periprocedürel Hemodinamik İstabilite.....	33
2.2.4. KI-ABH'nin Önlenmesine Yönelik Koruyucu Girişimler.....	34
2.2.4.1. Hidrasyon.....	35
2.3. KONTRAST MADDENİN KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ.....	36
2.3.1. İyodine Kontrast Maddenin İntrovasküler Enjeksiyonu Sonrası Hemodinamik Değişiklikler.....	36
2.3.2. Kontrast Maddenin Elektrofizyolojik Etkisi.....	37
2.4. ARTERİYEL SERTLİK.....	37
2.4.1. Tanım.....	37
2.4.2. Fiziopatoloji.....	38

2.4.3. Nabız dalga hızı (NDH).....	39
2.4.4. Arteriyel sertlik ve inflamasyon.....	39
2.4.5. Güçlenme (Augmentasyon) İndeksi (AIx).....	40
2.4.6. Arter Sertliği Ölçüm Yöntemleri.....	41
2.4.6.1. Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler.....	41
2.4.6.2. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi.....	41
2.5. QT DISPERSİYONU.....	42
2.5.1. QT Dispersiyonunun Önemi ve Normal Değerleri.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. HASTALAR	46
3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	46
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. KM ÖNCESİ VE SONRASI KAN BASINCI VE ARTERİYEL SERTLİK PARAMETRELERİ.....	49
4.2. KM ÖNCESİ VE SONRASI BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	51
4.3. KM SONRASI ARİTMOJENİK ETKİ.....	53
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR.....	62
7. KAYNAKLAR	63
EKLER.....	73

KISALTMALAR

KM	: Kontrast madde	hsCRP	: high sensitif CRP
EKG	: Ekokardiografi	QTd	: QT dispersiyonu
IV	: Intravenöz	SPSS	: Statistical Packages of Social Sciences
Cr	: Kreatinin	cQTd	: Düzeltilmiş QT dispersiyonu
BUN	: Kan üre nitrojeni	AF	: Atrial fibrilasyon
PCI girişim	: Perkutan koroner girişim	Ht	: Hipertansiyon
KI-ABH	: Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı	VKİ	: Vücut kitle indeksi
GFR hızı	: Glomeruler filtrasyon hızı	KAH	: Koroner Arter Hastalığı
DM	: Diabetes mellitus	TPD	: Total periferik direnç
KBH	: Kronik böbrek hasarı	OAB	: Ortalama arteriyel basınç
KKY yetmezliği	: Konjestif kalp yetmezliği	Na	: Sodyum
AGE ürünü	: İleri glikolizasyon ürünü	K	: Potasyum
NDH	: Nabız dalga hızı	SB	: Sistolik basınç
AIx	: Augmentasyon indeksi	DB	: Diastolik basınç

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. X- Işınıyla yapılan incelemerde kullanılan kontrast maddelerin sınıflandırılması.....	14
Tablo 2.2. Osmolalitelerine göre kontrast maddelerin sınıflaması ve piyasa isimleri.....	17
Tablo 2.3. Kontrast maddelere karşı istenmeyen genel etkiler; hafif, orta, şiddetli reaksiyonlar.....	22
Tablo 2.4. Kontrast maddelere karşı organ spesifik reaksiyonlar.....	24
Tablo 2.5. KI-ABH Risk Faktörleri.....	30
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.....	49
Tablo 4.2. KM öncesi ve sonrası KB ve Arteriyel Sertlik Parametreleri.....	50
Tablo 4.3. KM Öncesi ve Sonrası Böbrek Fonksiyonları ve Elektrolit Değerleri.....	51
Tablo 4.4. KM Öncesi ve Sonras QT Dispersiyonu ve Düzeltilmiş QT Dispersiyonu Verileri.....	53
Tablo 4.5. KM Öncesi ve Sonras Parametrelerin Alt Gruplara Göre Dağılımı.....	55
Tablo 4.6. KM Öncesi ve Sonras Parametrelerin Alt Gruplara Göre Dağılımı.....	56
Tablo 4.7. KM Öncesi ve Sonras Parametrelerin Alt Gruplara Göre Dağılımı.....	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Benzen halkasının açık kimyasal formülü.....	15
Şekil 2.2.	Tri-iyodo benzoik asit.....	15
Şekil 2.3.	Monomer ve dimer yapının şematik gösterimi.....	16
Şekil 2.4.	İyot konsantrasyonuna göre osmolalitedeki değişim.....	18
Şekil 2.5.	İyot konsantrasyonuna göre viskozitedeki değişim.....	19
Şekil 2.6.	Kontrast nefropati patogenezi.....	26
Şekil 2.7.	KI-ABH Risk hesaplama şeması.....	34
Şekil 2.8.	Nabız dalgı hızı (NDH) $(m/sn) = D (m) / \Delta t (sn)$	39
Şekil 2.9.	Normal ve patolojik AIx Ölçümleri.....	40
Şekil 4.1.	KM Sonrası NDH Artışı ile Kreatinin Artışı Arasındaki İlişki.....	52
Şekil 4.2.	KM Sonrası AIx Artışı ile Kreatinin Artışı Arasındaki İlişki.....	53
Şekil 4.3.	KM Sonrası Potasyum Değerinde Artış ile dQTc Artışı Arasındaki Korelasyon.....	54

ÖZET

Amaç: Klinik pratikte oldukça sık kullandığımız iyotlu kontrast maddelerin (KM) yan etkileri bir çok çalışmaya konu olmuştur. Biz de çalışmamızda intraarteriyel uygulanan KM'nin vaskuler yatakta, renal parametrelerde ve kalbin elektrofizyolojik aktivitesindeki etkilerini gözlemlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu tek merkezli kesitsel çalışma prospektif olarak dizayn edilmiştir ve Yeditepe Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Kateterizasyon Laboratuvarında Mart 2016 - Haziran 2016 tarihleri arasında anjiyografi ve/veya perkutan koroner girişim uygulanan 121 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm hastaların KM öncesinde serum kreatinin, BUN, sodyum, potasyum ve hemogram tetkiklerine bakılmış, 12 derivasyonlu EKG'leri alınmış ve kullanımdan bağımsız, osilometrik metotla ölçüm yapan tek manşonlu arteriograph cihazı ile en az üç ölçüm brakel arterden tansiyon ölçümleri alınmıştır.

Tüm hastalara kontrast ilişkili nefropati riskini azaltmak için KM uygulanmadan önce 500 cc %0.9 NaCl 150-200 cc/saat hızından IV olarak verilmiştir. Düşük osmolariteli KM uygulanan hastaların KM verildikten sonra EKG kayıtları ve tansiyon ölçümleri tekrarlanmıştır. KM uygulanmasından 48-72 saat sonra da hastaların serum kreatinin, BUN, sodyum, potasyum ve tam idrar tetkikleri görülmüştür.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun konvansiyonel anjiyografi ya da PCI uygulanan 121 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları 62; 45'i kadın (%37.2) ve 76'sı erkektir (%62.8). Vakaların sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız dalga hızı, augmentasyon indexinde kontrast madde sonrası anlamlı düşüş saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.000$; 84 ± 10.33 ; $p < 0.000$; $p < 0.000$; $p < 0.000$; $p = 0.013$). KM sonrası serum potasyum değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p = 0.003$). Nabıza göre düzeltilmiş QT dispersiyonunda ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sadece iki hastamızda CI-ABH gelişmiştir. Fakat kullanılan KM dozu arttıkça serum kreatinin değerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p = 0.008$). Ayrıca yüksek doz KM verilen hastalarda serum sodyumunda belirgin düşüş saptanmıştır ($p = 0.024$). Hastalarımızda KM sonrası NDH ve AIX artışı ile kreatinin artışı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p = 0.002$; $p = 0.001$).

Sonuç: KM maddelere ait yan etkiler uygulanan doz arttıkça artmaktadır. Damar sertliğinin göstergesi olan NDH ve AIX'de artış olan hastalarda kreatinin değeri artışı arasında ilişki vardır ve bu ilişki daha kapsamlı çalışmalar ile vurgulanmalıdır. Ayrıca tüm risk gruplarında KI-ABH sıklığımız düşük saptanmıştır ve bunun da nedeninin KM KM öncesi verdiğimiz 500 cc IV sıvıya bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: kontrast madde, nabız dalga hızı, güçlenme indeksi, kontrast ilişkili akut böbrek hasar.



ABSTRACT

Aim: Iodinated contrast medium is commonly used in diagnostic or interventional procedures in clinical practice. In our study we aimed to investigate hemodynamic, renal and electrocardiographic effects of iodinated contrast media.

Methods: This single-centered sectional and prospective study is done between March 2016 and June 2016 in Yeditepe University Medical Faculty Department of Cardiology Cardiac Catheterization Laboratory. 121 patients, who were subjected to angiography and/or PCI were taken to our study. Before administration of CM, all patients were applied with 500 ml 0,9% NaCl liquid in total (150-120 ml/hour). The patients age, gender, accompanying diseases and their contrast agent usage stories of the last 1 month were examined and recorded. Pre-intervention complete blood count; pre-intervention and post – intervention sodium (Na), serum potassium (K), serum BUN, creatinine (CRE), blood pressures measured and 12 lead ECG of the patients were recorded.

Results: 45 of patients were female (%37.2) and 76 were male (%62.8) whom mean age was 62. After CM administration systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure and pulse wave velocity significantly decreased (resp. $p < 0.000$; 84 ± 10.33 ; $p < 0.000$; $p < 0.000$; $p < 0.000$; $p = 0.013$) and serum potassium increased ($p = 0.003$). But corrected QT dispersiyon didn't cahnge. KI-ABH was reported only in 2 patients. It was observed that high serum creatinine levels after CM injection is related to the volume of CM ($p = 0.008$). Also high amounts of CM caused significant decrease in serum sodium levels ($p = 0.024$). We also found taht increase in NDH and AIx is statistically related with increase in serum creatinine levels (resp. $p = 0.002$; $p = 0.001$).

Conclusion: Reducing the volume of contrast injected should be kept in mind because of the dose dependent adverse effects of CM. Increase in NDH, AIx; accepted as the parameters of arterial stiffness; was associated with increase in serum creatinine levels and this shoulde be proven by large subjected studies. In all patients; with or without risk factors defined for the KI-ABH; IV hydration with 500 cc %0.9 NaCl before CM administration seems adequate to prevent KI-ABH.

Keywords: contrast media, pulse wave velocity, augmentation index, contrast induced acute kidney injury.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Amerika Birleşik Devletleri'nde son 20 yılda tanı ve tedavi amaçlı yapılan kardiyak kateterizasyon sayısı da % 341 artmıştır. Bu işlemler sırasında intravasküler KM kullanımına bağlı hastanede kalış süresinde, mortalite, morbiditede ve sağlık harcamalarında artışa sebep olan KI-ABH'nin de içinde bulunduğu yan etkiler oldukça sık görülebilmektedir ^{1,2}. Son 30 yıl içerisinde kontrast maddeler daha güvenilir hale getirilmiş olmakla birlikte, yan etkileri % 5-8 arasında değişen sıklıkta görülmektedir ³. Bu etkilerin çoğu minör tepkimeler olup, ilaç tedavisi gerektirmezler. %1-2 oranında hayatı tehdit etmeyen ancak ilaç tedavisi gerektiren; % 0.05-0.1 oranında da hayatı tehdit edecek ciddi tepkimeler gelişebilmektedir. Ölüm oranı ise 1/75000 olarak bildirilmektedir ³.

Bu sebeple de KM'lerin hemodinamik, elektrofizyolojik ve renal etkileri uzun yıllardır araştırma konusudur. Bizim çalışmamızda da Yeditepe Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı kardiyak kateterizasyon laboratuvarında tanı ve tedavi amaçlı intra arteriyel KM (iopromide) alan hastalarda KM'nin hemodinamik, aritmojenik ve renal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak KM sonrası oluştuğu kabul edilen inflamasyonun ⁴, hemodinamik değişikliklerin arteriyel sertlik parametreleri olan nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi parametrelerinde ve myokardiyal repolarizasyon heterojenitesinin direk ölçütü olduğu kabul edilen QT dispersiyonunda ⁵ akut dönemde değişiklik yapıp yapılmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İYOTLU KONTRAST MADDELERİN TANIMI, TARİHÇESİ, SINIFLANDIRILMASI

2.1.1. Tanım

Bir organ ya da yapının radyolojik olarak görünebilir olması için farklı yoğunlukta yapı veya doku ile komsuluk göstermesi, çevrelenmesi gerekir. Etraf yapılardan yeterli düzeyde ayırtılamayan dokuların görünür hale getirilebilmesi için verilen maddelere kontrast madde denir.⁶

2.1.2. Kontrast Maddelerin Tarihsel Gelişimi

Modern kontrast maddelerin triiyodobenzoik asit deriveleridir. Quader ve arkadaşlarının belirttiğine göre; ilk anjiogram 1896 yılında ampüte edilmiş bir elde bizmut, kursun ve baryum tozlarının kombinasyonu kullanılarak elde edilmiştir. 1927 yılında Moniz adlı araştırmacı karotid arteriyografi yapmak için sodyum iyodin kullanmıştır. Bu araştırmacı kullandığı kontrast maddenin toksik etkisi olarak ağrı, parestezi, parezi ve tromboz gözlemlediğini belirtmiştir.⁷

İyotlu ilaçların kontrast etkisi, ilk olarak yüzyılımızın ilk çeyreğinde ve ilk kez 1923 yılında, sifilizli bir hastaya tedavi amacıyla verilen sodyum iyodürün (NaI) mesane opasifikasyonuna neden olması ile anlaşılmıştır. Ancak NaI'ün toksik etkilerinin görülmesi rutin kullanıma girmesini engellemiştir. Sonraki yıllarda kontrast madde olarak her molekülünde tek iyot atomu içeren organik pridin molekülleri denenmiştir. Selektan ve daha sonra intravenöz kullanılabilen üroselektan üriner sistem opasifikasyonu sağlayan ilk pridin türevleri olmuştur. Neoipax ve diodrast sonraki yıllarda geliştirilen ve bünyelerinde iki iyot (I) atomu içeren bileşiklerdir^{3,8}.

1950'li yıllarda tamamı iyonik yapıda suda çözünebilen, benzen halkasının 2, 4 ve 6. pozisyonlarındaki karbon atomuna iyot eklenerek elde edilmiş ve daha güvenilir olduğu kabul edilen 3 iyotlu kontrast maddeler geliştirilmiştir. Benzen halkasının geriye kalan 3. ve 5. karbon atomlarındaki, bileşiğin toksisitesini ve eriyebilirliğini belirleyen, radikallere göre de kontrast madde aileleri oluşturulmuştur⁹.

İsveçli radyolog Torsten Almén ve arkadaşları 1968-69 yılında ilk noniyonik kontrast madde metrizamidi geliştirmişlerdir. Metrizamid daha ziyade intratekal, kısıtlı olarak da ürografide kullanılıyordu. Bunu iyonik dimer (ioxaglate) ve noniyonik

bilesimlerin (iohexol, iopamidol, iopromide) geliştirilmesi izlemiştir¹⁰.

Günümüzde anjiyografi, BT gibi rutin radyolojik incelemelerde IV ve intraarteryal yolla kullanılan iyotlu kontrast maddeler iyonik ve iyonik olmayan ya da yüksek ozmolaliteli ve düşük ozmolaliteli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.³

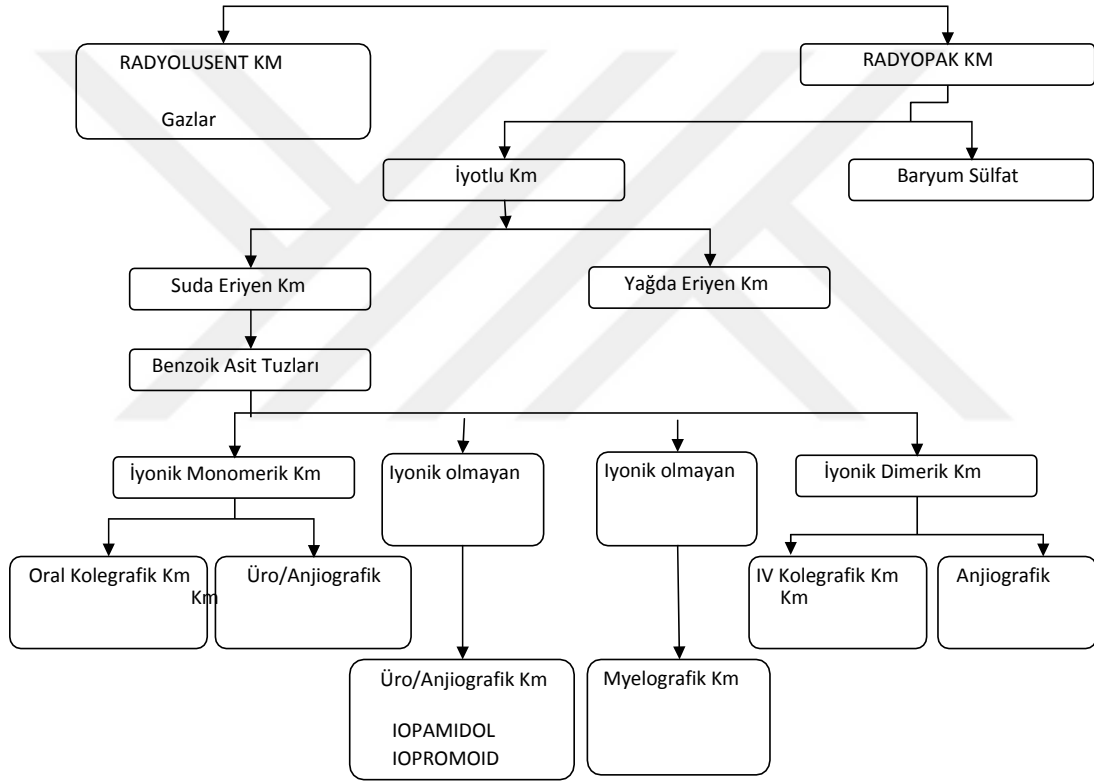
2.1.3. Kontrast Maddelerin Sınıflandırılması³

1. Negatif Kontrast Maddeler (Gazlar: Hava, karbondioksit, oksijen,vb)
2. Pozitif Kontrast Maddeler
 - A. Ağır Metal Tuzlar (Baryum Sülfat)
 - B. Organik İyot Bileşikleri
 - a. Yağlı Kontrast Maddeler
 - b. Suda Erimeyen Kontrast Maddeler (Diodopyridine gibi eriyikler)
 - c. Suda Eriyen Kontrast Maddeler (Triiodobenzoik asit türevleri)
 - 1) İyonik Kontrast Maddeler
 - a. İyonik Monomerik Kontrast Maddeler
 - i. Oral Kolesistografik Ajanlar (Oral yoldan verilen ve safra sistemine yönelik maddeler)
 - Iopodate (Biloptin)
 - Iobenzamik asid
 - Iopanoik asid
 - Iosetamik asid
 - ii. Üro / Anjiyografik ajanlar
 - Amidotrizoik asit tuzları (Urovideo)
 - Diatrizoik Asit Tuzları (Urografin, Urovison)
 - Iodamik asid tuzları
 - Ioglisik asid tuzları
 - Iothalamik asid tuzları
 - Ioksithalamik asid tuzları (Telebrix)
 - b. İyonik Dimerik Kontrast Maddeler
 - i) İV. Kolanjiyografik ajanlar
 - Iodipamik tuzları
 - Iodoksamik asit tuzları
 - Iotroksik asit tuzları (Biliscopin)
 - ii) Anjiyografik ajanlar
 - Iosaglik asid (Hexabrix)
 - 2) Non İyonik Kontrast Maddeler
 - a. Non iyonik Monomerik Kontrast Maddeler
 - Iopamidol (Iopamiro)
 - Iohexsol (Omnipaque)
 - Iopromide (Ultravist)

- Ioversol (Optiray)
- Iopentol (Imagopaque)
- Iomeprol (Iomeron)
- Iobitridol (Xenetix)
- Ioxilan (Oxilan)
- b. Non İyonik Dimerik Kontrast Maddeler
 - Iotrolan (Isovist)
 - Iodixalon (Visipaque)

Not: Parantez içinde kullanımdaki piyasa isimleri verilmiştir.

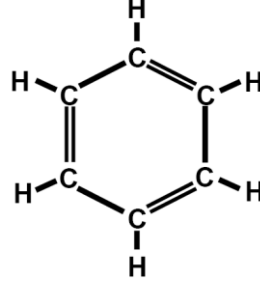
Tablo 2.1: X- Işınıyla yapılan incelemelerde kullanılan kontrast maddelerin sınıflandırılması



2.1.4. Suda Eriyen Kontrast Maddelerin Yapısı

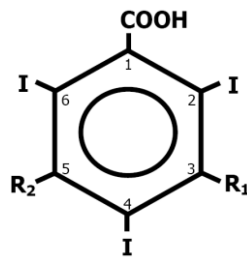
Günümüzde X ışını atenüasyonuna neden olan suda eriyen kontrast maddelerin molekülleri iyot atomu içerir. X ışınlarında atenuasyona neden olan ve görüntüye kontrast veren iyot atomlarıdır. Molekülün yapısındaki diğer atomlar molekülün çatısını ve yan zincirlerini oluştururlar. Bu yan zincirler molekülün suda erirliğini, akıcılığını, dağılımını, atılımını ve organizmanın bu maddelere karşı katlanımını etkilerler^{3,9,11}.

Klinikte kullandığımız kontrast maddelerde iyot atomlarını taşıyan çatı bir benzen halkasıdır. Bu halkanın köşelerinde C atomları vardır. Bu halkanın 1 no'lu C atomuna bir karboksil grubu (-COOH) gelerek benzoik asidi oluşturur.



Şekil 2.1: Benzen halkasının açık kimyasal formülü

Benzoik asidin 2,4,6 nolu karbon atomlarına iyot bağlanması ile tri-iyodo benzoik asid ortaya çıkar. Bu yapının 3 ve 5. pozisyonlarındaki karbon atomlarına bağlanan yan zincirler toksitenin azalmasından ve lipofilik özellik kazanılmasından sorumludur. Buna ek olarak 5. pozisyonundaki yan zincir, oluşan kimyasal (kontrast oluşturan) maddenin eliminasyonunda da rol alır. Kullanımdaki markalar arasındaki ayrılıklar bu R3 ve R5 bileşenlerindeki küçük değişikliklerinden oluşur. Bu bileşimde iyot benzen halkasına gayet sıkı bağlandığından vücutta serbest iyoda bağlı toksisite sakıncası yoktur. Serbest iyodun son derece toksik olduğu bilinmektedir^{3,9,11}.



- COOH = Tuz ya da amid grubunun bağlanacağı yapı, suda eriyebilirliği sağlar
- I = Kontrastı oluşturan yapı
- R₁, -R₂ = Toksikite azaltılması ve lipofilik özellik
- R₂ = Eliminasyonda rol oynar

Şekil 2.2: Tri-iyodo benzoik asid

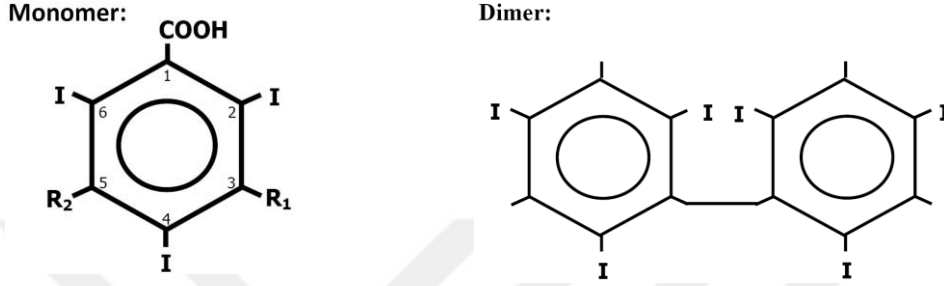
2.1.4.1. İyonik ve İyonik olmayan Molekül

İyonik molekül bir çözücü içerisinde pozitif yüklü anyon ve negatif yüklü katyon şeklinde iyonlara ayrılabilen yapıdır; iyonik olmayan molekül ise çözücü içerisinde değişiklik göstermeksizin tek bir molekül olarak kalır. İyonik moleküllerde negatif yüklü anyon tri-iyodo benzoik asid, katyon ise Na⁺, Ca⁺⁺ veya

metilglukamin(meglumin) gibi yapılardır ³.

2.1.4.2. Monomerik ve Dimerik Molekül

Molekül tek benzen halkasından oluşuyorsa monomerik, iki benzen halkası içeriyorsa dimerik yapıdan söz edilir. Dimerik yapı, iki benzen halkasının 3. ve 5. pozisyonundaki C atomları düzeyinden birleşmesi ile ortaya çıkar ³.



Şekil 2.3: Monomer ve dimer yapının şematik gösterimi

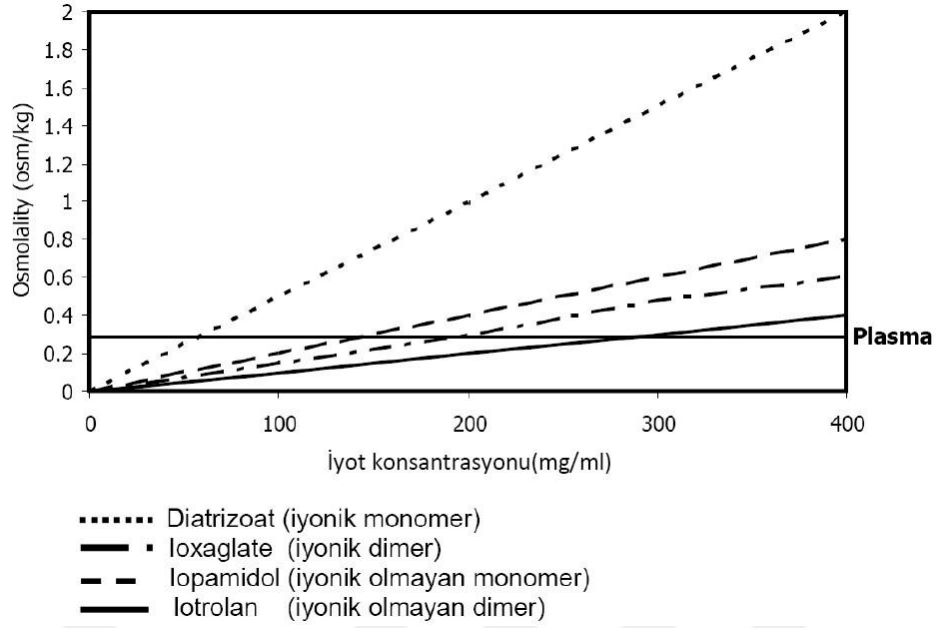
2.1.5. Kontrast Maddelerin Genel Özellikleri

2.1.5.1. Osmolalite

Yarı geçirgen bir zardan sıvı alış-verişi osmolalitenin temel prensibidir. Sıvıların osmolalitesini içerdikleri partikül sayısı belirler. Bunu şu şekilde açıklayabiliriz; yarı geçirgen bir zarla ayrılmış iki farklı osmolalitede sıvıdan, hipoosmolar olanı, karşı tarafa sıvı verirken, hiperosmolar olan sıvı, karşı tarftan su çeker. Bu durum kontrast maddelere bağlı ortaya çıkan bazı istenmeyen etkilerin temelini oluşturmaktadır. 1500 mOsm/kg'ın üzerinde osmolalitesi olan KM'ler yüksek osmolar, 550-850 mOsm/kg olanlar düşük osmolar ve plazmaya daha yakın osmolalitede olanlar ise izoosmolar olarak kabul edilmektedir ¹¹.

Tablo 2.2: Osmolalilerine göre kontrast maddelerin sınıflaması ve piyasa isimleri

<i>İyonik yapı</i>	<i>Osmolaliteye göre sınıflama</i>	<i>Kontrast madde</i>	<i>İyot/partikül oranı</i>	<i>İyot konsantrasyonu</i>	<i>Osmolalite (mOsm/kg)</i>	<i>Viskozite (37°C de cPs)</i>
İyonik	Yüksek osmolar monomer	Diatrizoate (Renografin®)	3/2 (oran 1.5)	370;300	1870;1500	2.34;5.2
		Ioxithalamate (Telebrix®)				
	Düşük osmolar dimer	Ioxaglate (Hexabrix®)-monoiyonik	6/2 (oran 3)	320	≈600	7.5
İyonik olmayan	Düşük osmolar monomer	Iohexol (Omnipaque®)	3/1 (oran 3)	140-350	322-844	1.5-10.4
		Iopamidol (Isovue)		250-370	524-796	3.0-9.4
		Iomeprol (Iomeron®)		150-400	301-726	1.4-12.6
		Ioversol (Optiray®)		240-350	502-792	3.0-9.0
		Iopromide (Ultravist®)		150-370	330-770	1.5-10.0
		Ioxilan (Oxilan®)		300-350	585-695	5.1-8.1
		Iopentol (Imagopaque®)		150-350	310-810	1.7-12.0
	İsoosmolar dimer	Iodixanol (Visipaque®)	6/1 (oran 6)	270-320	290	6.3-11.8
		Iotrolan (Isovist®)	6/0 (oran 6)	240-300	270-290	3.9-8.5



Şekil 2.4: İyot konsantrasyonuna göre osmolalitedeki değişim

Damardan enjekte edilen kontrast madde kana göre daha yüksek osmolalitede olduğu için dokulardan su çeker. Buna bağlı olarak ağrı hissi oluşur. Özellikle iyonik kontrast madde kullanımından sonra hiperosmolaliteye bağlı olarak ağrı dışında endotel hasarı, kan-beyin bariyerinde bozulma, tromboz, tromboflebit, kardiyak girişim sırasında bradiaritmi ortaya çıkabilir ^{3,9}. İyonik kontrast maddelerdeki en önde gelen problem, iyot bağlanması için gerekli anyon ve radyoopasiteye belirgin katkısı olmayan katyonların neden olduğu yüksek osmolalitedir. Bu nedenle kontrast oluşumuna katkısı olmayan katyonların uzaklaştırılması ile düşük osmolaliteli kontrast maddeler elde edilmiştir ⁹.

2.1.5.2. Molekül Ağırlığı

Bir molekülün içerdiği atomların ağırlıklarının toplamıdır. Molekül ağırlığından kaynaklanan fark özellikle iyonik preparatlarda daha belirgin olarak izlenir. Meglumin sodyuma göre daha büyük olması sonucu amidotrizoik asidin meglumin ve sodyum tuzları arasında da belirgin bir molekül ağırlığından kaynaklanan fark dikkati çeker. Meglumin amidotrizoat, sodyum amidotrizoat'a oranla daha büyük bir molekül olup bazı organlara daha az oranda geçer. Bu durum meglumin amidotrizoatın daha az toksik olmasının sebebidir ^{3,9-11}.

2.1.5.3. İyot İçeriği

Bir kontrast madde eriyindeki iyot içeriği mg/ml olarak ifade edilir ¹¹.

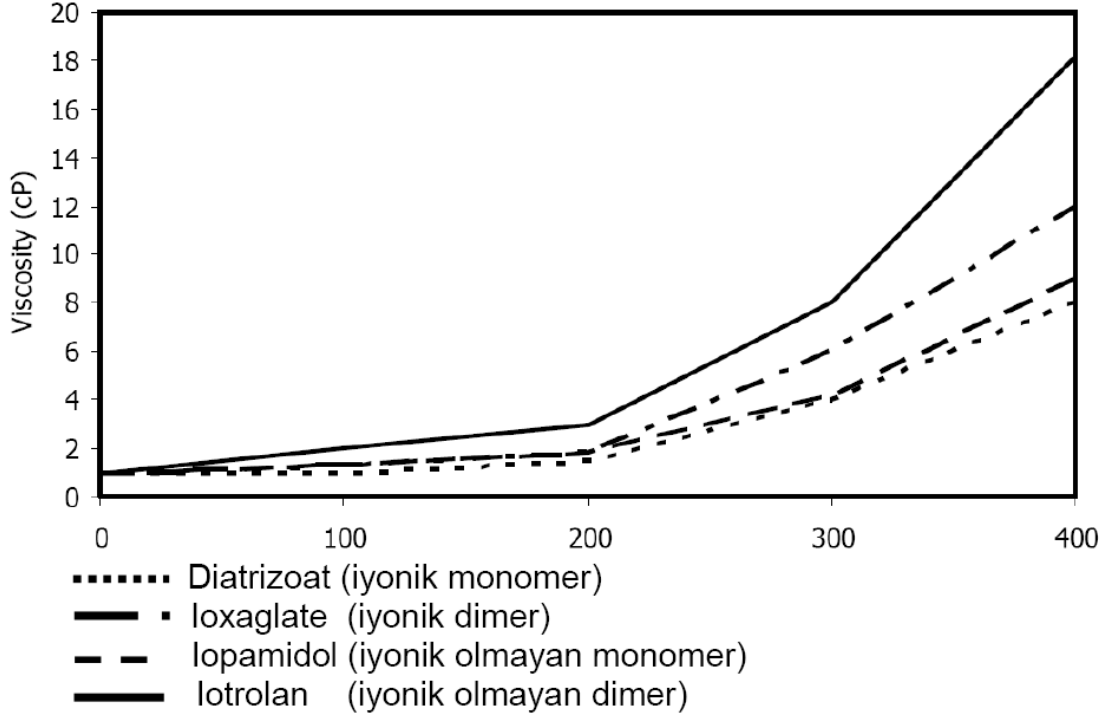
Monomerik kontrast madde molekülünde 3 iyot atomu bulunurken, dimerik kontrast madde molekülünde 6 iyot atomu vardır.

2.1.5.4. Yapışkanlık (Viskozite)

Sıvının akışkanlığının değerlendirme birimidir. Belli bir eriyiğin, sabit basınç ve ısı altında, uzunluğu bilinen bir tüpten geçmesi için gereken zaman ile ölçülür. Yapışkanlık ile akışkanlık arasında ters orantı vardır ¹².

Viskozite üzerine etki eden faktörler:

- ✓ Isı: Eriyiğin ısı arttıkça viskozite azalır, akışkanlık artar.
- ✓ Yoğunlaşma: Yoğunlaşma arttıkça viskozite artar, buna karşın akışkanlık azalır ¹¹.
- ✓ Elektrik yüklü partikül sayısı: Elektrik yüklü partikül sayısı arttıkça viskozite artar ki buna bağlı olarak akışkanlık azalır ^{11,13}.
- ✓ Eriyikteki molekül büyüklüğü: Molekül büyüklüğü arttıkça viskozite artar akışkanlık azalır ¹³.



Şekil 2.5: İyot konsantrasyonuna göre viskozitedeki değişim

KM'lere bağlı nefrotoksik etkilerin oluşmasında viskozitenin de rolü vardır. KM enjeksiyonunu takiben tubuler sıvı ve rezistansta artış meydana gelir, bunun devamında medüller kan akımında azalma ortaya çıkar ve sonuçta glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır¹². İzoosmolar iyonik olmayan dimer KM'ler eritrosit agregasyonunda artış, böbrek mikrosirkülasyonunda yavaşlamaya sebep olur. Yüksek viskozitedeki KM'ler ile böbrek tubullerinden geçiş zamanı kısalır, tubuler basınç artar, bunun sonunda GFR azalır.

2.1.6. Kontrast Maddelerin Farmakodinamik Özellikleri

2.1.6.1. Dağılım

İlaçlar vücuda plazma yoluyla dağılırlar. Birçok ilaç plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. En bilinen plazma proteini albumindir. Ancak kontrast maddeler hidrofilik moleküller olup, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar. İlacın dağılımı kan akımına, organların spesifik kanlanma paternlerine göre değişkenlik gösterebilir. İnvasküler kullanılan kontrast maddelerin yağda eriyebilirliği düşüktür. Genelde ekstraselüler sıvılarda dağılırlar ve hücre membranını geçemezler. Dolayısıyla intraselüler alanda oldukça düşük konsantrasyonlarda bulunurlar.

2.1.6.2. Atılım

Kontrast maddeler, yapılarındaki benzen halkasının 5. pozisyonundaki yan zincirinin özelliğine göre vücuttan uzaklaştırılırlar. Genel atılım böbrek ve karaciğer yoluylaadır. Belirgin bir böbrek bozukluğu olmayan kişilerde, kontrast maddenin damardan verililişinden sonra yaklaşık yarılanma ömrü 2 saattir. Normal şartlar altında 4 saat sonra kontrast maddenin %75'i idrar ile itrah edilmiş olur. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda eliminasyon uzayabilir ¹³.

Kontrast maddeler plazma proteinlerine bağlanmadığı ve nispeten küçük moleküller olduğu için glomerüler bazal membrandan süzülürler. Renal tubullerde oluşan osmotik basınç değişiklikleri sonunda diürez oluştururlar ¹³.

Eğer kontrast maddenin 5. pozisyonunda yan zincir yoksa, buraya plazma proteinleri bağlanacak ve itrah yolu karaciğer olacaktır. Bu özellikten yararlanılmak suretiyle safra yollarının görüntülenmesinde kullanılan kontrast maddeler geliştirilmiştir ¹¹.

2.1.7. Kontrast Maddelerin İstenmeyen Etkileri

Son 30 yıl içerisinde kontrast maddeler daha güvenilir hale getirilmiş olmakla birlikte, yan etkileri % 5-8 arasında değişen sıklıkta görülmektedir³. Bu etkilerin çoğu minör tepkimeler olup, ilaç tedavisi gerektirmezler. %1-2 oranında hayatı tehdit etmeyen ancak ilaç tedavisi gerektiren; % 0.05-0.1 oranında da hayatı tehdit edecek ciddi tepkimeler gelişebilmektedir. Ölüm oranı ise 1/75000 olarak bildirilmektedir³.

Düşük osmolaliteli ilaçlar (iyonik dimerik, iyonik olmayan monomerik), yüksek osmolaliteli ajanlara (iyonik monomerik) oranla 5 kat daha az yan etkiye sahiptir¹⁶.

Kontrast madde yan etkileri şu şekilde sınıflandırılabilir^{3,9,11} :

- Alerjik (anaflaktoid) Tepkimeler
- Kemotoksik Tepkimeler

2.1.7.1. Alerjik (Anaflaktoid) Tepkimeler

Öngörülemeyen, verilen kontrast madde dozu ve yoğunlaşmasından bağımsız olarak ortaya çıkan tepkimelerdir. Bu tip kontrast madde reaksiyonları 20-50 yaş arasında daha sık görülür.

Anaflaktoid tepkimelerin kontrast maddelerin osmolalitesi ya da kullanım dozu ile ilgisi yoktur; çok küçük dozlarda bile gelişebilir. Tepkimeler iyonik kontrast maddelerle, iyonik olmayanlardan daha fazladır ancak ölümlerin sıklığı hemen hemen aynıdır.

Tablo 2.3: Kontrast maddelere karşı istenmeyen genel etkiler; hafif, orta, şiddetli reaksiyonlar

Hafif	Bulantı, kusma
	Öksürük
	Sıcak basması
	Baş ağrısı
	Baş dönmesi
	Uşüme-Titreme
	Anksiyete
	Tat değişikliği
	Kaşıntı
	Solukluk-Kızarıklık
	Döküntü-Ürtiker
	Terleme
	Nazal konjesyon
	Orta dereceli
Hipertansiyon	
Generalize / diffüz eritem	
Dispne	
Bronkospazm	
Larengial ödem	
Hafif hipotansiyon	
Hırıltılı solunum	
Şiddetli	Ciddi larengial ödem
	Kardiyopulmoner arrest
	Konvülzyon
	Derin hipotansiyon
	Aritmiler
	Bilinç bulanıklığı / kaybı

2.1.7.2. Kemotoksik Tepkimeler:

Kemotoksik tepkimeler kontrast maddenin fizikokimyasal etkilerine bağlıdır ve kontrast maddenin dağıldığı damar ve dokular içinde geliştirdiği spesifik farmakolojik etkiler nedeniyle ortaya çıkar^{9,11}.

Anaflaktoid tepkimelerin tersine kemotoksik tepkimeler kullanılan kontrast maddenin osmolalitesi, dozu, yoğunlaşması, enjeksiyonun yeri, hızı gibi özelliklere

direkt olarak bağlantılıdır. Kematoksik yan etkiler intraarterial enjeksiyonlarda intravenöz enjeksiyonlara göre; infüzyon tarzı uygulamalarda bolus enjeksiyonlara oranla daha fazla görülür³.

Kematoksik tepkimeler: ^{3,9,11}

- Endotel yıkımı
- Kan–beyin bariyeri yıkımı
- Tromboz ve tromboflebit tehlikesi
- Pulmoner hipertansiyon
- Vazodilatasyon ve hipotansiyon
- Hipervolemi
- Diürez
- Enjeksiyon sırasında ağrı
- Kola hatta tüm vücuda yayılan ısı hissi
- Kardiak depresyon ve bradikardi
- Nörolojik yan etkiler (Epileptiform şikayetler)
- Renal yıkım

Tablo 2.4: Kontrast maddelere karşı organ spesifik reaksiyonlar

Organ spesifik	
Adrenal bez	Hipertansiyon (Feokromasitoma'lı hastalar)
Beyin	Başağrısı
	Konvülziyon
	Baş dönmesi
	İnme
	Görmede değişiklik
Gastrointestinal sistem	Bulantı
	Kusma
	İshal
Kalp	Hipotansiyon
	Disritmi
	Akut kalp yetmezliği
Böbrek	Oligüri
	Hipertansiyon
	KM kaynaklı nefropati
Pankreas	Ödem / Pankreatit
Solunum sistemi	Laringial ödem / Bronkospazm
	Pulmoner ödem
Tükrük bezleri	Ödem / Parotit
Deri ve Yumuşak doku	Ağrı
	Şişlik
	Eritem
	Ürtiker
	Kaşınıtı
	Ekstravazasyon olursa kompartman sendromu
Tiroid	Tirotoksikoza şiddetlendirme
Damar sistemi	Hemoraji
	Tromboflebit

2.2. BİR KONTRAST MADDE YAN ETKİSİ OLARAK AKUT RENAL HASAR

Nefrotoksisite kontrast madde enjeksiyonu sonrası ortaya çıkabilecek majör komplikasyonlardan biridir. Enjeksiyondan sonraki 3 gün içinde, böbrek

fonksiyonlarında ani bozulma ile kendini gösterir. KI-ABH, böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği ve intravasküler kontrast madde kullanımını takiben kısa süre içinde gelişen akut böbrek hasarı (ABH) olarak tanımlanmaktadır^{17,18}. KI-ABH'ni ifade etmek için en sık kullanılan tanım; kontrast maddeye maruz kalımdan 48-72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde % 25 veya 0.5 mg/dl (44 mikromol/l)'den fazla artış olmasıdır¹⁸.

KI-ABH sıklıkla kendini sınırlar, serum kreatinin düzeyleri üç ila beşinci gün en yüksek seviyelerine çıkar ve kademeli olarak yedi ila on gün içinde de bazal değere döner¹⁹. Çoğu KI-ABH hastası non- oligüriktir ve idrar sedimentinin muayenesinde sadece granüler silindirler vardır, eritrosit ya da lökosit yoktur. Proteinüri nadiren dipstick yöntemi ile bakıldığında pozitif bulunabilir. İdrar sodyum düzeyi sıklıkla düşüktür, prerenal fizyolojiyi işaret eder²⁰. KI-ABH gelişen hastaların ufak bir yüzdesi (<1%) renal fonksiyonları geri dönene kadar diyalize ihtiyaç duyabilir²¹.

2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

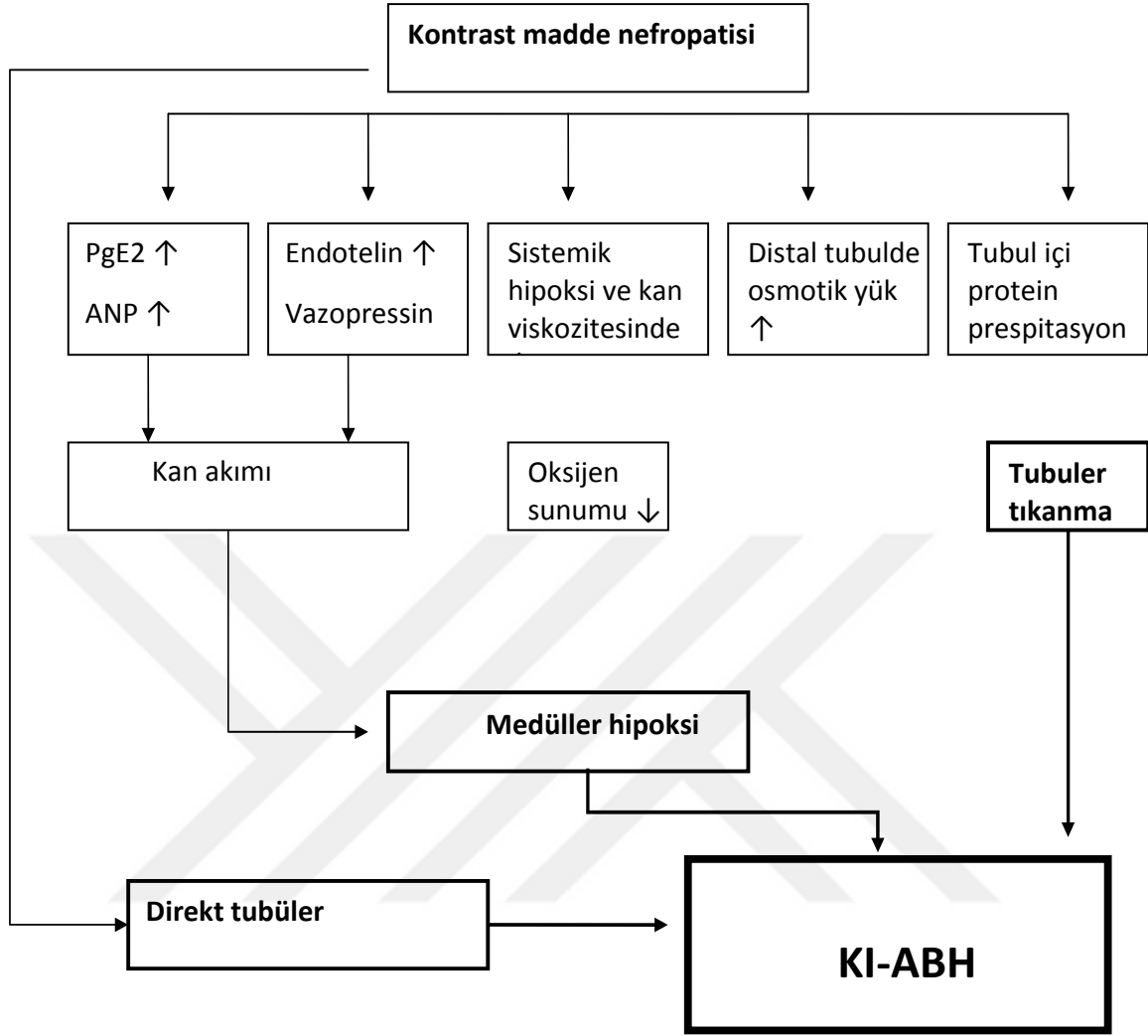
Hastane kaynaklı renal fonksiyon kayıpları arasında KI-ABH en sık üçüncü sebeptir. KI-ABH insidansı işlem öncesi bazal kreatinin seviyeleri normal olan vakalarda % 0-2 arasındayken, bazal kreatininleri 2 mg/dl'nin üzerinde olanlarda %20-30 arasında değişmektedir²¹. KI-ABH vakalarının büyük çoğunluğunu ise koroner anjiyografi ve PCI yapılan hastalar oluşturmaktadır²¹. PCI sonrası kreatinininde ılımlı bir artış dahi kötü klinik seyir göstergesidir. Yapılan bir çalışmada bazal kreatininini normal olan bireylerde PCI sonrası kreatinin düzeyinin 1,3 mg/dl saptanması böbrek fonksiyonlarında ortalama % 50'lik bir bozulmaya, total mortalitede iki kat artışa ve 3 yıllık survide %10'luk bir azalmaya sebep olmaktadır²².

Girişimsel kardiyolojide koroner damarları görüntülemek için intraarteriyel k-KM oldukça sık kullanılmaktadır. Yapılan bir çok çalışmada intraarteriyel KM uygulananlarda IV uygulananlara göre KI-ABH insidansı belirgin olarak yüksek bulunmuştur²³.

2.2.2. KI-ABH Patogenezi

KI-ABH patogenezi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bunun nedeni deneysel modellerde KI-ABH oluşturulmasının zorluğu olabilir. Birden fazla faktörün birlikte rol oynadığı düşünülse de genel olarak üzerinde durulan iki mekanizma vazokonstriksiyonun tetiklediği hipoksi ile direkt tübüler toksisitedir^{24,25}.

Şekil 2.6. Kontrast nefropati patogenezi



2.2.2.1. Vazokonstrüksiyon ve Hipoksi

- **Kortiko-Medüller Kan Akımında Bölgesel Azalma**

Yapılan çalışmalarda KM verilmesinden sonra renal plazma akımındaki azalmanın homojen olmadığı, bazı bölgelerin, özellikle dış medüllerinin, bu durumdan daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. Nygren, Cr-51 ile işaretlenmiş eritrositleri kullanarak, lazer doppler tarama akımı yöntemiyle KM (iohexol) infüzyonundan sonra kortikal bölgedeki kan akımında % 20 artış, buna karşın eş zamanlı olarak dış medüllada % 40 kan akımı azalması saptamıştır²⁶. Bu etki diyabetiklerde daha belirgin olabilir. Palm ve ark , KM infüzyonundan sonra streptozosin ile indüklenmiş diyabetik olan ratlarda medüller akımının, diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında daha çok azaldığını göstermiştir²⁷.

Bu seçici dış medüller kan akımı azalması, bu bölgede hipoksinin neden olduğu bazı histopatolojik değişiklikleri de beraberinde getirir. Heyman ve ark. iyotlu KM infüzyonundan sonra tuzdan yoksunlaştırılmış ratlarda medüller kalın çıkan kolda ve proksimal tubülün S3 segmentinde nefronun diğer segmentleri ile karşılaştırıldığında yaygın nekrotik değişiklikler saptamışlardır. Ayrıca bu nekrotik değişiklikler vaza rektalardan uzaklaştıkça daha da belirgin olarak gözlenmiştir^{28,29}.

- **Artmış Distal Solid Yükü ve Medüller İskemi**

Proksimal tubulus hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak iyotlu KM'ler henle kulpunun çıkan kalın kolunda solid yükünü artırır³⁰. Bu olay henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tubulus hücrelerinin reabsorbtif iş yükünü ve bu hücrelerin oksijen gereksinimini artırır. Artmış oksijen gereksinimi tubulus hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirir.

- **Artmış Eritrosit Agregasyonu**

KM'lerin kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır. Bu etkileri sayesinde medüller konjesyon meydana gelir. Sonuçta medüller kan akımı azalır, medüller hipoksi daha da artar³¹.

- **Adenozin**

Adenozinin vazokonstrüktif etkisi daha çok A1 ve A2 reseptör dağılımına bağlıdır. Kalpteki etkisinin aksine lokal olarak verilmesi böbrekte uzamış vazokonstrüksiyona sebep olur. Makula densaya ulaşan hipertonic tubüler sıvı proksimal tubül hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adenozin salınmasına neden olur^{32,33}.

- **Endotelin**

İyotlu KM'nin vücuda girmesi ile renal endotel hücreleri ve mezenşim hücreleri tarafından üretilen endotelinin salınımının arttığı gösterilmiştir³⁴. KM infüzyonu sonrası ilk beş dakika içinde endotelin seviyesi artmaya başlar ve 30 dakika sonra bazal seviyesine döner³⁵. Endotelin, güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstrüksiyona neden olur. Bu da renal medüller iskemik hasara katkıda bulunur.

- **Nitrik Oksit Ürünleri ve Vazodilatör Prostoglandinlerde Azalma**

Normal koşullarda vazodilatör ve vazokonstrüktör güçler denge halindedir.

Nitrik oksit ve vazodilatör prostoglandin üretimi azaldığında bu denge vazokonstrüksiyon lehine bozulabilir³⁶⁻³⁹. Vazokonstrüktif güçlerin hakimiyeti böbrekleri hipoksik hasara duyarlı hale getirir. Örneğin, nitrik oksit sentez inhibitörü olan N w-nitro-L-arginine metil ester, vazodilatasyon yanıtının oluşmasını engelleyerek renal vazokonstrüksiyona ve hipoksik hasara neden olabilir³⁵. Yapılan çalışmalarda, vazodilatasyon etkileri olan prostoglandinlerin sentezini inhibe eden non-steroid anti-inflamatuar ilaçların KM verildikten sonra böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir³⁹.

Riberio ve ark. in-vitro hücre kültürlerinde farklı KM'lerin nitrik oksit (NO) sentezi üzerine etkilerini araştırmış; KM'nin osmolaritesinin artışıyla NO sentezini inhibe etme gücü arasında pozitif doğrusal ilişki olduğunu saptamışlardır. Ancak aynı çalışmada KM yerine, yüksek osmolar KM (YOKM) osmolaritesine denk yoğunlukta mannitol verilen grupta da NO inhibisyonu YOKM grubuyla aynı düzeyde bulunmuştur⁴⁰.

Buna rağmen NO inhibiyonunun KI-ABH'ne etkisi insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla doğrulanmamıştır. Sancak ve ark. KM alan 20 hastalık bir grupta NO metabolitlerindeki düşüşü göstermekte başarısız olmuşlardır⁴¹.

2.2.2.2. Direkt Tubuler Toksikite

- **Reaktif Oksijen Ürünleri ve Doğrudan Nefrotoksikite**

KM'lerin tubüluslere doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediyatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır⁴². KM vücuda girdikten sonra vücutta reaktif oksijen ürünleri üretilmeye başlar. Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tubüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir^{42,43}. Oksijen miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Kalsiyum ve adenosin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık ederler⁴⁴.

Fiaccadori ve ark. 3-nitrotirozin, Sandhu ve ark. malondialdehit, Drager ve ark. F2-isoprostan gibi reaktif oksijen ürünlerinin metabolitlerinin KM verilmişinden sonra idrarda arttığını saptamışlardır⁴⁵⁻⁴⁷.

KM vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenşim hücrelerinde hasar meydana gelir. Bu hasar reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli roller olan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. İyotlu KM maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artışa neden olan intrarenal ksantin oksidaz aktivitesi de artar. KM verdikten sonra enzimüri tespit edilmesi ve hücre zedelenmesini gösteren histolojik değişikliklerin meydana gelmesi, KM'lerin renal tubulus hücreleri üzerine toksik etkilerinin olduğunun bir başka göstergesidir¹⁹.

- **Tübüler Obstrüksiyon**

KM'ler iki farklı mekanizma ile tübüler obstrüksiyona neden olur. İlk olarak ürik asit atılımını artırır. Ürik asit presipitatları tübüler obstrüksiyona, dolayısıyla tübüler hasara neden olabilir³². İkincisi, renal tübülüslerde obstrüksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu artırır⁴⁸.

2.2.3. KI-ABH Risk Değerlendirmesi

Günümüzde tüm dünya genelinde milyonlarca doz kontrast madde intravasküler olarak uygulanmaktadır. Bu vakaların çoğunu ayaktan hastalar oluşturmakla birlikte; DM, KBH gibi komorbid hastalıkları bulunan; intravasküler kontrast madde verilen yaşlı olgu sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Bu hastalar için işlem öncesinde risk değerlendirilmesi yapılmalıdır⁴⁹.

KI-ABH için tanımlanmış risk faktörlerin içinde en önemlileri; önceden var olan böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus ve yüksek miktarda kontrast madde kullanımınıdır⁴⁹.

Tablo 2.5'de KI-ABH için bilinen risk faktörleri sunulmuş ve daha sonra bazı risk faktörleri daha detaylı incelenmiştir,

Tablo 2.5: KI-ABH Risk Faktörleri ⁵⁰⁻⁵²

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Odd's oranı	p değeri
Renal yetmezlik		
İşlem öncesi Kr. 2–2,9 mg/dL	7,37	<0,0001
İşlem öncesi Kr. ≥3 mg/dL	12,82	<0,0001
Diyabetes mellitus		
İşlem öncesi Kr. ≤ 1,1 mg/dL	1,86	0,005
İşlem öncesi Kr. 1,2–1,9 mg/dL	2,42	<0,001
Yaş ≥75	5,28	0,0009
İleri düzeyde kalp yetmezliği*	2,20	<0,0001
Düşük LVEF <%40 (16)	1,57	0,005
Akut myokard infarktüsü ≤24 saat	1,85	0,0006
İşlem öncesi kardiyojenik şok	1,19	0,05
Renal transplant		
Periferik damar hastalığı	1,90	<0,0001
Değiştirilebilir risk faktörleri	Odd's oranı	p değeri
Kontrast madde hacmi >300ml	2,8	0,02
Hipotansiyon	2,50	<0,00001
Anemi	0,95	<0,00001
Dehidratasyon		
Düşük albümin düzeyi <3,5g/dL		
ADE inhibitörleri		
Diüretikler		
NSAİD kullanımı		
Nefrotoksik antibiyotikler (12,18)		
IABP (15)	15,51	<0,0001

2.2.3.1. Önceden Var Olan Böbrek Yetmezliği

Önceden bilinen akut veya kronik böbrek hasarı KI-ABH için en önemli risk faktörüdür. KI-ABH Konsensus Çalışma Paneli; erkeklerde serum Cr düzeyinin 1,3 mg/dl ve üzerinde, kadınlarda 1 mg/dl ve üzerinde olmasının KI-ABH için belirgin risk oluşturduğunu söylemektedir⁴⁹. Bu Cr düzeyleri GFR'nin ortalama olarak % 60 ml/min

per 1,73 m²'nin altında olması demektir ve bu gruptaki hastalarda bazı serilerde KI-ABH gelişme insidansı % 55 gibi oldukça yüksek rapor edilmiştir ⁵³. Serum kreatinin değeri 2 mg/dl'in üzerinde olan hastalarda ise KI-ABH gelişme riski % 62'e kadar yükselmektedir.

Önceden var olan böbrek yetmezliği öyküsü KI-ABH insidansını artırdığı gibi sonrasında mortaliteyi de arttırmaktadır ⁵⁴.

2.2.3.2. Diyabetes Mellitus (DM)

Diabet tanısının tek başına KI-ABH için risk oluşturması ile ilgili şüpheler olmakla birlikte DM kronik böbrek hastalarında risk artırıcı bir faktör olarak kabul edilmektedir ⁴⁹.

Diyabetik hastalarda KI-ABH insidansı % 5.7 ile 24.9 arasında değişir ⁵⁵. Önemli olarak, renal fonksiyonu korunmuş ve diğer risk faktörlerinden hiçbirisi olmayan diyabetik hastalarda KI-ABH oranı sıklıkla diyabetik olmayan popülasyonunki ile benzerdir ⁵⁵, ve klinik olarak önemli olan KI-ABH sıklıkla altta yatan renal yetersizliği olan diyabetiklerde gözlenmektedir ⁴⁹.

2.2.3.3. Yaş

Bir çok çalışmaya göre ileri yaş KI-ABH için bağımsız bir faktördür ⁵⁶. Yaşlı hastalarda KI-ABH gelişmesi için daha yüksek riskten sorumlu olan sebepler spesifik olarak çalışılmamıştır ve muhtemelen de multifaktöriyeldir, bu faktörlerin içerisinde renal fonksiyonlarda yaş ile ilişkili değişiklikler (azalmış glomerüler filtrasyon hızı, tubuler sekresyon ve konsantrasyon yeteneği) yer alır. Çok damar koroner arter hastalığı varlığı, kompleks perkütan koroner girişim gerektiriyorsa, üzerine de tortuoz yapı ve damarların kalsifikasyonundan dolayı vasküler giriş zor ise, sıklıkla daha fazla miktarda kontrast madde gerekir ve bu nedenle yaşlı hastalarda bunlar artmış KI-ABH riski için ilave faktörlerdir ⁵⁷.

2.2.3.4. Kontrast Madde Tipi, Veriliş Sıklığı, Miktarı ve Veriliş Yolu

Toplam 31 çalışmanın metaanalizinde, renal fonksiyonları normal olan vakalarda KI-ABH insidansı açısından düşük osmolar kontrast maddeler ile yüksek osmolar kontrast maddeler arasında önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bilinen böbrek yetmezliği olan hastalar ele alındığında ise KI-ABH gelişimi düşük osmolariteli kontrast madde kullananlarda % 12.2, yüksek osmolariteli kontrast madde

kullananlarda ise % 27 oranında saptanmıştır ⁵⁸.

Kontrast madde hacmi, KI-ABH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Yapılmış bir çalışmada kontrast madde miktarının her 5 ml artışının KI-ABH riskini kronik böbrek hastalığı olanlarda % 65 artırdığı gösterilmiştir ⁵⁹.

Son zamanların en önemli sorusu ise; yüksek riskli hastalarda iso-osmolar kontrast maddeler düşük osmolar kontrast maddelere üstün müdür; olmuştur. Yapılan 14 randomize kontrollü çalışmada non-iyonik isoosmolar kontrast maddenin düşük osmolariteli iyonik ya da non-iyonik kontrast maddeye üstünlüğü gösterilememiştir ⁴⁹.

Kontrol grubu ile dizayn edilmiş bazı çalışmalarda IV kontrast madde verilen vakalarda KI-ABH gelişmesi açısından kontrast madde verilmeyen olgular arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Intra venöz KM verilen hastalarda GFR 45 mL/min/1.73 m² altında ise KI-ABH riski bulunduğu bildirilmiştir. Bu durumda intraarteriyel kontrast uygulanan hastalarda KI-ABH insidansı daha yüksek saptandığı düşünülmüştür ^{43,49}.

Tekrarlayan kontrast madde verilmesi gereken hastalarda riski bulunmayan grupta ikinci uygulama öncesi en az 48 saat, DM tanılı ve bilinen renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ise 72 saat beklenmesi önerilmektedir. KI-ABH gelişen vakalarda ise tekrar kontrast madde uygulamadan önce serum Cr düzeyinin bazale dönmesi beklenmelidir ⁴⁹.

2.2.3.5. Anemi

PCI yapılan hastalarda bazal hematokrit değerinin KI-ABH için risk belirleyici olduğu saptanmıştır. ⁶⁰. Erkeklerde Hct değerinin % 41,2'nin; kadınlarda ise %34,4'ün altında olması KI-ABH için riski arttırmaktadır ⁶⁰.

Normal çalışan böbrekte de medullanın dış tabakasında oksijen basıncı oldukça düşüktür. Anemi ve kontrast ilişkili vasokonstruksiyon bir araya geldiğinde medullar hipoksiyi arttırmaktadır ve bu sebeple aneminin KI-ABH ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir ⁶⁰.

2.2.3.6. Kardiyovasküler Hastalıklar

Bir çok çalışmada kardiyak kateterizasyon yapılan vakalarda konjestif kalp yetmezliği (KKY) KI-ABH için risk faktörü olarak bulunmuştur ⁵⁷. Bu çalışmaların çoğunda hiponatremi, furosemide ve digoxin kullanımının da KI-ABH ile ilişkisi

olduğu gösterilmişse de bu durumun KKY kliniğinden kaynaklandığı ve bu parametrelerin bağımsız risk faktörleri olmadığı düşünölmüştür ⁵⁷.

Yaygın aterosklerotik hastalığı bulunan, periferik arter hastalığı bulunan, geçirilmiş stroke ve MI hikayesi bulunan hastalarda KI-ABH insidansı daha yüksek saptanmıştır ⁵⁷.

Yapılan bazı çalışmalarda ise hiperkolesteroleminin KI-ABH ile ilişkisi saptanırken bazılarında ise saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada ise statin kullanan hastalarda KI-ABH riskinde belirgin düşüş tespit edilmiştir ⁶¹.

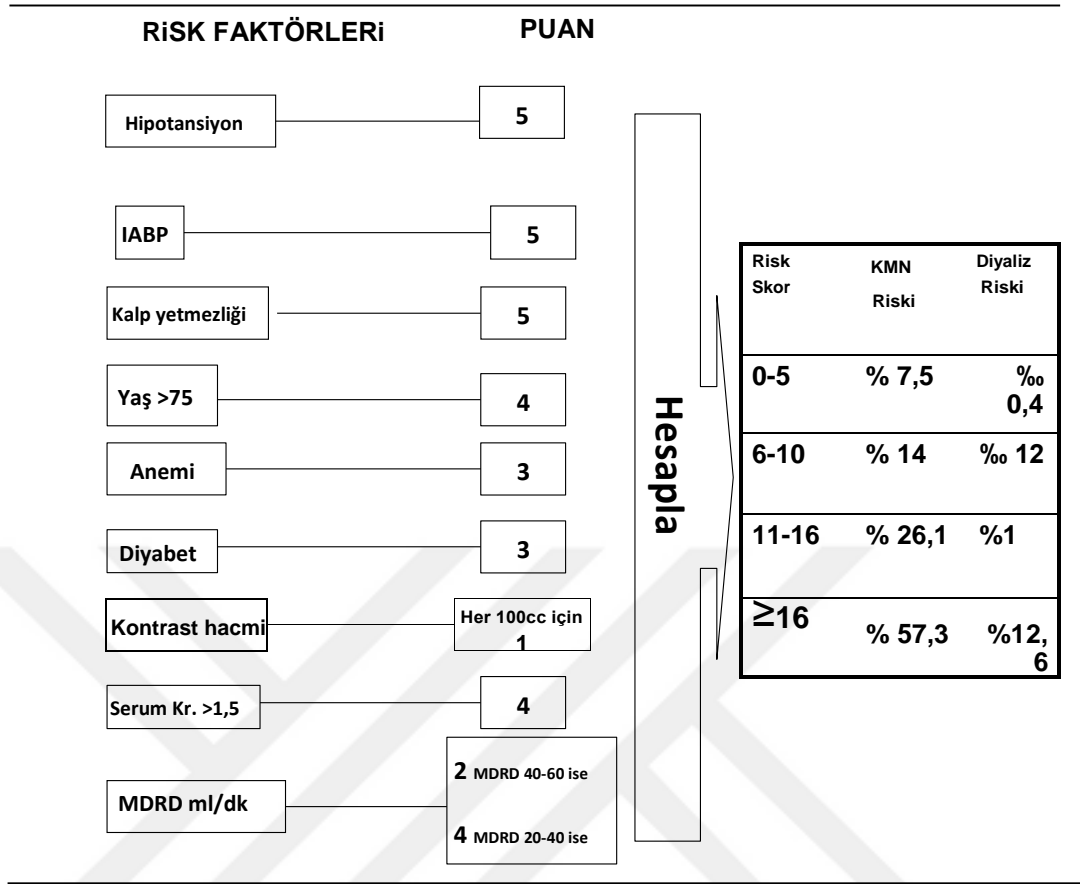
2.2.3.7. Periprocedürel Hemodinamik İnstabilite

Hipotansiyon renal perfüzyonu azalttığı ve ciddi hastalığı olan kişilerde ABH'nin bir nedeni olduğu için KI-ABH riskini arttırmaktadır ⁶¹.

Goldenberg ve arkadaşları eğer mümkünse hemodinamik parametreleri düzelmeden KKY tanısı bulunan hastalara kontrast madde verilmemesini önermektedir ⁶⁰.

KM gerektiren tanı ya da tedavi protokolü aday hastaların çoğunda birden fazla risk faktörü bir arada bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin her birinin KI-ABH gelişimine katkısı diğerinden farklıdır. Mehran ve arkadaşları çoklu risk faktörü bulunan hastalarda hepsini birlikte değerlendirip KI-ABH riskini tahmin etmeye yardımcı olan bir risk skorlama sistemi geliştirilmiştir (Şekil 2.7) ⁵⁰.

Şekil 2.7: KI-ABH Risk hesaplama şeması



Kalp yetmezliği New York kalp cemiyeti sınıf III-IV ya da akciğer ödemi hikayesi, MDRD: Diyete göre modifiye edilmiş beklenen glomerüler filtrasyon hızı, Anemi: erkek için hematokrit <%39, kadın için < %36, Hipotansiyon: Sistolik kan basıncı <80mmHg ve en azından bir saat pozitif inotrop desteğine ihtiyaç duymak, IABP: İşlem öncesi 24 saat içinde intra aortik balon pompasına ihtiyaç duymak.

2.2.4. KI-ABH'nin Önlenmesine Yönelik Koruyucu Girişimler

KI-ABH genellikle selim seyretmesine rağmen hastanede kalma süresini ve komplikasyon riskini artırdığı için önem arz etmektedir. Bu nedenle KI-ABH risk faktörlerinin iyi bilinmesi, riskli hastaların belirlenip KM'ye maruz kalmadan önce etkinliği kanıtlanmış profilaksi yöntemlerinin başlatılması önemlidir. Özellikle riskli hastaların KM maruziyetinden sonra 24-96 saat boyunca serum kreatinin seviyesi monitorizasyonu non-oligürik ABH vakalarının tespiti için gerekli olabilir.

KI-ABH profilaksisi için hemodiyaliz ve hemofiltrasyon da dahil pek çok farmakolojik girişim denenmiştir. Ancak bu yöntemlerin pek azının yararı geniş çalışmalarla kanıtlanabilmiştir. Günümüzde en güvenilir korunma yöntemi işlem

öncesi başlanıp işlem sonrası da devam eden hidrasyon olduğu düşünülmektedir.

2.2.4.1. Hidrasyon

Yaklaşık 30 yıl önce hipovoleminin KI-ABH'yi artırdığı dökümente edilmiştir ⁶². KI-ABH insidansının özellikle yaz mevsiminde ve KM'nin üriner yollarda konsantrasyonunu arttırmak için sıvı almasına izin verilmeyen hastalarda daha sık olduğu gözlemlenmiştir ^{63,64}. 1994 yılında bu gözlemler randomize kontrollü bir çalışmayla desteklenmiştir. Solomon ve ark., hafif ya da ılımlı renal yetmezliği olan 78 hastaya KM gerektiren işlemden 12 saat önce başlayan ve toplam 24 saat süren %0.45 NaCl infüzyonu başlatarak hastaları üç gruba ayırmışlar; bir gruba yalnız sıvı, bir gruba sıvı ve mannitol, son gruba da sıvı ve furosemid verilmişler. Sonuçta yalnızca sıvı alan grup diğer iki gruba karşılaştırıldığında KI-ABH'yi önlemede daha etkili bulunmuştur ⁶⁵.

İzleyen yıllar da pek çok randomize kontrollü çalışmayla sıvı desteğinin KI-ABH'den koruyucu etkisinin olduğu kanıtlanmıştır ^{56,65-67}. Bugün için en güvenilir farmakolojik profilaksi yöntemi sıvı tedavisidir.

- **Hangi Sıvı? Hangi Hızda? Ne kadar? Ne zaman?**

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunda izotonik ya da yarım izotonik salin kullanılmıştır. 1383 hastalık bir çalışmada Mueller ve ark. izotonik salinle yarım izotonik salini karşılaştırmış, izotonik salin solüsyonunu KI-ABH'yi önlemede yarım izotonik salin solüsyonundan etkili bulmuşlardır⁶⁷. Aynı çalışmada özellikle kadınların, diyabetiklerin ve 250 ml. den fazla KM alan hastaların izotonik salin solüsyonundan daha fazla yararlandığı gözlemlenmiştir.

Bikarbonat ile renal tübüler sıvının alkalize edilmesinin serbest radikal oluşumunu azaltacağı böylece renal hasarlanmanın azaltılabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Bu durum bikarbonatlı alternatif rejimlerin geliştirilmesine sebep olmuştur. Metren ve ark., 119 renal yetmezlikli hastaya kardiyak kateterizasyon öncesi 154 mEq/L sodyum bikarbonat ya da isoosmolar sodyum klorid (salin) infüzyonu yapmışlar, sonuçta bikarbonat grubunda KI-ABH gelişiminin daha az olduğunu saptamışlardır (p<0,02) ⁶⁸.

Bugün KI-ABH profilaksisi için önerilen sıvı; izotonik sodyum klorür ve sodyum bikarbonattır ⁶⁹.

Ne zaman, ne kadar, hangi hızda sorularının bugün için cevabı tam olarak açık değildir. Aynı zamanda hastanın girişiminin ayaktan takip ünitelerinde yapılışı, kardiyak pompa durumu gibi değişkenlerde bu soruların cevaplanmasında önemlidir ⁶⁹.

2.3. KONTRAST MADDENİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

– Elektrofizyolojik

- Bradikardi (asistoli, kalp bloğu)
- Taşikardi (sinüs, ventriküler)
- Ventriküler fibrilasyon

– Hemodinamik

- Hipotansiyon (kardiyak depresyon, vazodilatasyon)
- Kalp yetmezliği (kardiyak depresyon, artan intravasküler volüm)

2.3.1. İyodize Kontrast Maddenin İntravasküler Enjeksiyonu Sonrası Hemodinamik Değişiklikler

Radyokontrast maddeler zararsız olduğu kabul edilmelerine karşın, özellikle yüksek dozlarda bazı hemodinamik etkilere sahiptir. Bu etkiler atım volümü ve sol ventrikül iş yükünde artma, eşzamanlı periferik vasküler dirençte düşme, bradikardi, sistemik ve periferik arter kan basıncında (AKB) varyasyonlardır. Belli deneysel koşullar altında pulmoner arterlerde de yüksek kan basıncı görülebilir. Tüm bu değişiklikler hızlı seyreder ve birkaç dakikada sonlanır. Arter kan basıncındaki değişiklikler birinci dakikada oluşur ve genellikle trifazik patern gözlenir; hafif bir yükselme, düşme ve yavaşça bazale dönüş şeklindedir. Bu patern iki eş zamanlı etkiyi gösterir bunlar; atım volümünde artış ve vazodilatasyona sekonder periferik vasküler dirençte düşmedir. Bu etkilerde noniyonik düşük osmolar monomer KM kullanımıyla azalma gözlemlenmiştir.

KM'ler hemodinamik etkilerini ortaya çıkarırken mekanizmalar şu şekildedir; osmotik yük ve enjekte edilen volümün neden olduğu hipervolemi ⁷⁰, kanın iyonik kompozisyonunun modifikasyonu veya miyokard üzerinde kemotoksik etkilerin neden olduğu miyokard kontraktilesinin azalması ⁷¹, değişen plazma vizkozitesine bağlı

hemorajik değişiklikler ⁷², eritrosit deformasyon ve deformabilitesi ile kan hücrelerinin agregasyonu ⁷³, damar duvarında makaslama stresi ve hemodilüsyona bağlı hipoksinin neden olduğu vasküler tonusun değişimi.

Kontrast maddeler direkt vasküler duvarı etkileyebilir veya intravasküler reseptörleri aktive ederek indirek yoldan otonomik sinir sistemini sitümüle ederek etki edebilir. ⁷⁴.

2.3.2. Kontrast Maddenin Elektrofizyolojik Etkisi

Radyokontrast maddelerin kimyasal yapısı (iyonik veya noniyonik), osmolalite, vizkozite, tampon sistem ve stabilize edici kompozisyona bağlı olarak kardiyovasküler yan etkileri değişir.

Anestezi uygulanmış ratlarda fazik kan basıncı, EKG, kalp hızı, sol ventrikül end diyastolik basınç (LVEDP), kontraktilite, kardiyak output, periferik vasküler rezistans ölçümü yapılmıştır ⁷⁵ ve ratlarda 11 farklı KM hızlı intravenöz enjeksiyon sonrası test edilmiştir. Kan basıncı dışında benzer kardiyovasküler etkiler gözlenmiştir. Diatrizoat ve iyodiksanol kan basıncında bifazik değişim yapmıştır. Diğerleri kan basıncında geçici bir yükselme yapmıştır. Aritmi gözlenmemiştir, LVEDP' daki yükselme izotonik dimerik KM' de de en düşük düzeyde izlenmiştir ⁷⁵.

Kardiyovasküler dolaşımın insana benzerliği nedeniyle anestezi altındaki domuz özgül bir modeldir. Ratlarda ölçülebilen hemodinamik parametrelere ilave olarak pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistan, sol ve sağ atriyal, santral venöz basınç ölçülebilir. İntravenöz 600 mg 3ml/s dozunda değişik KM ler kalitatif ve kantitatif karakterizasyonu için verildiğinde, KM' nin domuzların kardiyovasküler sistemine anlamlı bir etkisi olmamıştır.

2.4. ARTERİYEL SERTLİK

2.4.1. Tanım

Arteriyel sertlik, kısaca arter duvarlarının sertliğini ifade eder. Damar duvarının yapısal, fonksiyonel ve viskoelastik özelliklerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir ⁷⁶.

Artmış arteriyel sertlik, kronik böbrek hastalığı, ateroskleroz, diyabet gibi bir çok hastalığın ve yaşlanmanın bir sonucudur. Arteriyel sertlik, total mortalitenin bir göstergesi olmasının yanı sıra; kronik böbrek hastalığı, stroke, kalp yetmezliği ve

miyokard infarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir ⁷⁷.

2.4.2. Fizyopatoloji

Vasküler duvarın yapısal bütünlüğü, esnekliği ve kompliyansı kollajen ve elastin proteinlerine bağlıdır. Bu moleküllerin yavaş fakat düzenli olarak yapım ve yıkımı sayesinde oranları sabit bir dengede kalır. Bu dengenin bozulması, normal elastin üretiminin azalmasına ve anormal kollajenin aşırı üretilmesine yol açarak vasküler sertliğe neden olur ⁷⁷.

Damar duvarındaki ekstrasellüler matriks; proteoglikan, glikoprotein, elastin ve kollajenden oluşur. Elastikiyet ve bütünlüğü sağlayan elastin ve kollajenin yapım ve yıkımı, matriks metalloproteinazları (kollajenaz, elastaz, jelatinaz vb) tarafından düzenlenir. Metalloproteinazlar kollajen ve elastinin dönüşümünü artırarak ekstrasellüler matriksin zayıflamasına neden olmaktadır ^{77,78}.

Arteriyel sertliğin karakteristiği olan artmış matriks metalloproteinaz aktivasyonuna; endotel disfonksiyonu, hücre adezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı, ileri glikasyon yıkım ürünleri, oksidatif stres ve aktive renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi neden olmaktadır ⁷⁹

Kollajen gibi uzun ömürlü proteinlerin non-enzimatik protein glikasyonu sonucu oluşan AGE de arteriyel sertlik patogenezinde rol oynamaktadır. AGE'lerin bağlı olduğu kollajen daha sert ve hidrolitik dönüşüme daha az duyarlıdır. Bu da yapısal olarak anormal kollajen moleküllerinin birikimine yol açar. Elastin molekülleri de AGE'lerden etkilenir ve sonuçta damar duvarının elastik matriksinin azalmasına sebep olur. AGE'ler nitric oksit oluşumunu bozarak ve peroksinitrit gibi oksidan ürünlerin oluşumunu artırarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır ^{77,80}.

Endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon, artmış arteriyel sertlik ile güçlü ilişkilidir. RAAS arteriyel sertlik sürecinde rol oynamaktadır. Çünkü anjiyotensin II, inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ve hücre içi süperoksit oluşumuna neden olarak matriks metalloproteinazların aktivasyonuna, kollajen sentezi artışına, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve hipertrofiye neden olur ⁸¹.

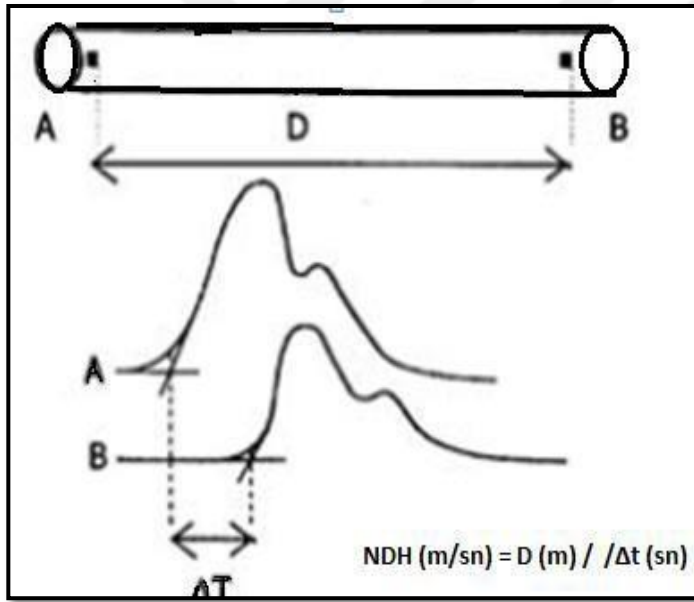
Sert damarların intimasının histopatolojik incelenmesinde, anormal endotel hücreleri, bozuk elastin molekülleri, artmış kollajen, vasküler düz kas hücreleri ile makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu, matriks metalloproteinaz, hücre içi

adezyon molekülleri ve sitokinlerin artışı görülür ⁷⁷.

2.4.3. Nabız dalga hızı (NDH)

Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan nabız basıncı, aort boyunca bir dalga olarak seyreder. Bu dalganın hızını, arteriyel sistemin farklı iki noktasında lokalize kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Nabız dalgasının daha sert olan arterlerde daha hızlı yol aldığı temel prensibine dayanılarak, NDH ölçümü arteriyel sertliği değerlendirmede en iyi yöntem olarak ortaya çıkmıştır⁷⁶. Arteriyel sertlikte, NDH artmakta, yansıyan dalganın daha çabuk dönmesine neden olmakta, diyastolik kan basıncı azalmakta, sistolik kan basıncı artmaktadır. Böylece nabız basıncını artmaktadır. Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde NDH ölçümü altın standart olarak kabul edilmektedir ^{76,82}.

NDH = İki dalga arası uzaklık(D) (metre) / İki dalga arası süre(Δt) (saniye) olarak formülize edilmektedir ⁷⁶



Şekil 2.8: Nabız dalga hızı (NDH) (m/sn) = D (m) / Δt (sn)

2.4.4. Arteriyel sertlik ve inflamasyon

İnflamatuvar sitokinler, vasküler düz kas hücreleri tarafından C-reaktif protein (CRP)'nin lokal üretimini uyarır. CRP, vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonunda aktif role sahiptir. High-sensitivity CRP (hsCRP), sistemik inflamasyonun derecesinin bir göstergesidir ⁷⁹. Yapılan çalışmalarda, hsCRP ile arteriyel sertlik arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir ⁸³.

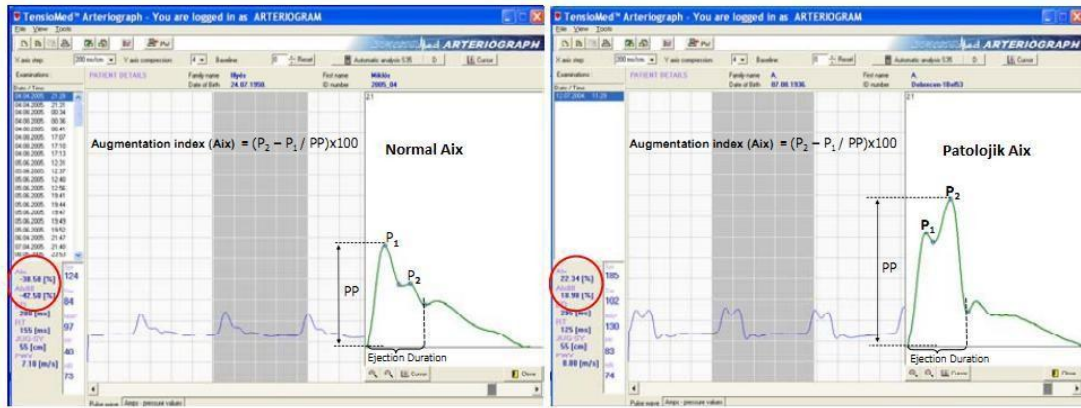
Bir çok çalışmada kronik inflamasyon ile arteriyel sertlik arasında bir ilişki olduğu gösterilmekle birlikte Ibrahim ve arkadaşlarının, akut romatizmal ateş tanıli çocuk hastalarda yaptığı çalışmada akut dönemdeki inflamasyonun da NDH'de artışa sebep olduğunu göstermiştir ⁸⁴. Chang-Fu Wu ve arkadaşları da hava kirliliğinin akut dönemdeki kardiyovaskuler etkilerini öngörmek için de hsCRP ve NDH parametrelerini kullanmışlar ve kirletene maruziyetten sonraki 1 gün içinde NDH'deki artışı göstermişlerdir ⁸⁵. Mahmud ve ark.nın yaptığı çalışmada da sigara içmenin akut ve kronik dönemde NDH ve Aix'de artışa sebep olduğu gösterilmiştir ⁸⁶.

Cruickshank ve ark.nın tip II DM tanıli hastaları ortalama 10.7 yıl takip ettikleri çalışmalarında zamanla artan aortik NDH değeri mortalite ile ilişkili bulunmuştur ⁸⁷.

Townsend ve ark. nın 2564 kronik böbrek yetmezlikli hastada yaptıkları çalışmada NDH'nin yaş, diabet tanısı, bel çevresi ölçümü, serum glukoz konsantrasyonu, cinsiyet, ortalama arteriyel basınç ile pozitif korelasyonu, böbrek fonksiyonu ile de istatistiksel olarak anlamlı negative korelasyonu saptanmıştır ⁸⁸.

2.4.5. Güçlenme (Augmentasyon) İndeksi (Aix)

Güçlenme (Augmentasyon) indeksi denilince arteriyel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ejeksiyon sonucu oluşan direkt dalga (erken sistol-P1) ile geriye yansıyan (geç sistol-P2) dalga amplitüdüleri arasındaki farkın nabız basıncına bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oran anlaşılmaktadır.



Şekil 2-9. Normal ve patolojik Aix ölçümleri

$$Aix (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$$

P2 değeri P1 değerinden küçük olursa Aix negatif olacaktır. Tersisi durumda periferik direncin artmasından dolayı geriye yansıyan dalganın (P2) amplitüdünün

direkt dalga (P1) amplitüdünden büyük olması durumunda AIx pozitif olacaktır. AIx değerini arteriyel esnekliğin yanında rezistans damarların (küçük arterler, arterioller) total periferik direnci belirlemektedir. Total periferik direnç ne kadar küçükse AIx değeri de o kadar küçük olacaktır ve bunun tersi de doğrudur.

AIx' in % 10 artışı koroner hastalık kökenli ölüm riskini % 28 oranında arttırmaktadır ⁸⁹.

2.4.6. Arter Sertliği Ölçüm Yöntemleri

2.4.6.1. Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler

Basınç dalga formları, bazı aygıtlar kullanılarak eşzamanlı olarak otomatik kaydedilebilir. Complior sisteminde (Colson, Les Lilas, Fransa) deri üzerine doğrudan uygulanan mekanotransdüserler kullanılır ⁹⁰. Geçiş süresi eşzamanlı kaydedilen her bir dalga arasındaki algoritma korelasyonu ile belirlenir. Operatör, kaydedilen nabız dalgasının biçimini görselleştirebilir ve değerlendirebilir. Karotis-femoral, karotis-brakiyal, femoral-dorsalis pedis olmak üzere üç ana arteriyel bölge bu yöntemle değerlendirilebilir.

SphygmoCor sistemi (ArtCor, Sidney, Avustralya) ve hayfi aplanasyon tanometresi (Millar, Houston, TX USA) basınç dalgalarını farklı bölgelerden ölçebilir. Eş zamanlı alınan EKG kayıtları ile proksimal arterdeki (karotis arter) kayıt zamanı arasındaki süreden, distal damardaki nabız kayıt süresi çıkartılarak nabız geçiş süresi hesaplanır.

2.4.6.2. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi

Arteriograf ile yapılan ölçümün temelinde, basit olması ve üst kola yerleştirilen manşonun duyarlı bir sensör olarak kullanılması yatmaktadır. Bu sensörü yüksek doğruluk ve çözünürlük kabiliyeti olan osilometre ile bağlantıya geçirerek elde edilen zayıf nabız dalgası sinyalleri yeterli kalitede elde edilebilmektedir. Elde edilen veriler kablosuz kızılötesi iletişim aracılığı ile bilgisayara aktarılarak daha ayrıntılı analiz yapılabilmektedir.

- **Arteriograf Aracılığıyla Ölçülebilen Parametreler :**

- Güçlenme indeksi belirlenmesi ile endotel/vasküler disfonksiyon
- Nabız dalga hızı ölçümü ile aorta duvarı sertliği

- Diyastolik alan indeksi (DAI)
- Sistolik alan indeksi (SAI)
- Sistolik/diyastolik kan basıncı ve kalp hızı
- Ortalama arter basıncı
- Santral nabız basıncı
-

2.5. QT DİSPERSİYONU

QT intervali Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Erişkinlerde normalde 350 ile 440 milisaniye arasında değişir ve ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi yansıtır. QT intervali kalp hızıyla değişkenlik gösterir ve kalp hızına göre Bazzet formülü ile düzeltilerek hesaplanır. Düzeltilmiş QT intervali(QTc), QT intervalinin RR mesafesinin (saniye cinsinden) kareköküne bölünmesiyle elde edilir ve düzeltilmiş QT intervalinin üst sınırı 460 milisaniyedir. QT intervali elektrolit bozuklukları, ilaçlar, hipotermi, santral sinir sistemi hastalıkları, miyokardiyal iskemi, aritmiler ve kalp hızına bağlı olarak değişebilir. Diyabetik hastalarda da otonom nöropatiye bağlı olarak QT intervali uzamaktadır ⁹¹. QT intervalindeki uzama, miyokard infarktüsünden sonra gelişen aritmilerin ve kötü prognoz tahmininde de rol oynar ⁹². Kalp yetersizliğinde ani ölümlerle, artmış QT dağılımı arasında yakın ilişki saptanmıştır ⁹³.

Ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin standart 12 derivasyonlu EKG'de karakterize edilip matematiksel yaklaşımlar ortaya koyma çalışmaları 1960'lı yıllara uzanmaktadır ancak 1990 yılına kadar EKG'den ventriküler repolarizasyonla ilgili yapılan çıkarımlar QT intervalinin ölçümü ve T dalgasının polaritesi ve şeklinin tanımlanmasıyla sınırlı kalmıştır. 1990 yılında Day ve arkadaşlarının yayınladığı bir rapor ile QT dispersiyonu gündeme gelmiş ve QT dispersiyonunun ventriküler toparlanma zamanlarının bir göstergesi olabileceği ve QT dispersiyonunun miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesinin direk ölçütü olduğu ileri sürülmüştür ⁵. Bu iddia kardioloji dünyası tarafından yaygın kabul görmüştür. Daha sonraki dönemde QT dispersiyonunun kardiyak ve non kardiyak çeşitli patolojik durumlardaki yeriyle ilgili pek çok yayın yapılmıştır. Günümüze kadar geçen 20 yıla yakın süredir QT dispersiyonu rutin klinik uygulamaya girme konusunda henüz yeterli düzeyde yol kat edememiş görünmekle birlikte halen kardiolojinin ilgi çekmeye devam eden konularından biridir.

Ventriküler toparlanma zamanlarıyla aritmiler arasındaki ilişki pek çok kez ortaya konmuştur ve standart 12 derivasyonlu EKG'nin bölgesel bilgi içerdiğine inanılmaktadır⁹⁴⁻⁹⁶.

EKG'deki en uzun QT intervali ile en kısa QT intervali arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QT mesafelerinin kullanılmasıyla elde edilen değere de düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) denir. Maksimum QT mesafesinden minimum QT mesafesinin çıkarılması ile elde edilen QT dispersiyonu, başlangıçta ventriküler toparlanma zamanının dispersiyonunu gösteren bir indeks olarak düşünülmüştür. 1985'te QT intervali ile ilgili bir çalışmada bir digitizer programı kullanılarak, QT mesafeleri arasında, küçük fakat devamlı farklar olduğu gösterilmiştir⁹⁷. Daha sonra yapılan çalışmalarda, farklı derivasyonlardaki QT mesafesi değişikliklerinin ventrikül toparlanma bozukluklarının altındaki sebepleri belirlemede faydalı olabileceği gösterilmiştir⁹⁸. Asıl olarak QT dispersiyonu, genel repolarizasyon anormalliğinin indirekt bir ölçüsüdür⁹⁹. Miyokard repolarizasyonunda bölgesel heterojeniteyi gösterdiği kabul edilen QT dispersiyonu artışının, reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve ani kalp ölümleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Myokard repolarizasyon heterojenitesinin nedeni; iletim yollarındaki bölgesel yavaşlama veya değişiklik sonucu aksiyon potansiyel süresindeki değişimdir. QT dispersiyonunun uzaması ventriküler repolarizasyon heterojenitesinde artış ve buna bağlı olarak ventriküler instabilite artışı ile ilişkilidir⁵.

İleti yollarındaki bu homojenite kaybı, monofazik aksiyon potansiyel ölçümleriyle gösterilebilir ancak bunun için elektrofizyolojik çalışma gerektiği ve bu da invaziv bir işlem olduğu için rutin olarak kullanılmamaktadır. İletimdeki ve elektriksel aktivitedeki bu heterojenite reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere dolayısıyla da ani kalp ölümlerine sebep olabilmektedir^{99,100}.

QT dispersiyonunun ölçümünde manuel ve otomatik ölçüm teknikleri kullanılmaktadır. Her iki teknikte de belirli bir hata payı vardır ve hatanın nedeni temel olarak düşük T dalga amplitüdü ve T dalgasının U veya P dalgalarıyla girişimidir. Bunlarla birlikte T dalgasının şekli de QT interval ölçümünü etkileyebilir. Ancak otomatik ölçümün hata payını azaltma yönünden manuel ölçüme üstün olduğu gösterilememiştir⁹⁹.

2.5.1. QT Dispersiyonunun Önemi ve Normal Değerleri

QT dispersiyonuyla ilgili pek çok yayın olmakla birlikte bulunan değerlerin çok değişik sınırlarda olması nedeniyle referans değerler ortaya konması bugüne kadar mümkün olmamıştır. Bazı yayınlarda QT dispersiyonu için normal limitlerin üst sınırının 65 ms olduğu belirtilmekteyken Goldner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada QT dispersiyonunun 40 ms'nin üzerinde olmasının elektrofizyoloji sırasında sustained ventriküler taşikardi oluşumunu öngörmeye %88 sensitif, %57 spesifik olduğunu göstermişlerdir ¹⁰¹⁻¹⁰³. Ancak halen QT dispersiyonunun normal sınırlarıyla ilgili net veriler bulunmamaktadır ve pozitif sonuçlar elde edilen pek çok çalışmada QT dispersiyon değerleri hem manuel hem de otomatik metodlar için ölçüm hatası sınırları içindedir.

QT dispersiyonunun genel popülasyonda, kardiyak ve tüm nedenlere bağlı ölümdaki prediktif değeri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin Rotterdam çalışmasında 55 yaş üstündeki 5812 kişi yaklaşık 4 yıl boyunca takip edilmiş, gerekli istatistiksel ayarlamalar yapıldıktan sonra QT dispersiyonu 39 ms altında olanlara göre QT dispersiyonu 60 ms üzerinde olanlarda total mortalite, kardiyak mortalite ve ani ölüm riski daha yüksek bulunmuştur ¹⁰⁴. Benzer bir sonuç da Strong Heart Study çalışmasında 1839 hastayla ortaya konmuş, QT dispersiyonu 58 ms üzerinde olanlarda kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir ¹⁰⁵.

WOSCOPS çalışmasında ise orta yaşlı, daha önce myokard infarktüsü geçirmemiş 6595 erkekte yapılan multivariat analizde QT dispersiyonunda 10ms'lik uzamanın koroner ölüm veya ölümcül olmayan myokard infarktüsü riskini %13 artırdığı ve QT dispersiyonunun 44 ms'nin üzerinde olmasının riski 36 kat artırdığı gösterilmiştir. Ancak 44 ms üst sınır olarak alındığında sensitivite %9, spesifisite %94 olarak bulunmuştur. QT dispersiyonunda kadın ve erkekler arasında anlamlı fark tespit edilememiştir ¹⁰⁶.

Ayrıca yaşın da QT dispersiyonu üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Savelieva ve arkadaşları 1000 hastayla yaptıkları bir çalışmada 17–29 yaş arası kişilerde QTdispersiyonunu 29 ms, 50–80 yaş arası kişilerde ise 22 ms olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı olsa da yaşlı popülasyonda beklenen artışın gözlenmediği kaydedilmiştir ¹⁰⁶. Macfarlane ve arkadaşları ise yenidoğan ve infantları da dâhil ettikleri çalışmalarında 1501 sağlıklı erişkin ve 1784 sağlıklı yenidoğan, infant ve çocuk EKGlerini incelemiş, QT dispersiyonunun cinsiyet ve yaştan bağımsız olduğu ve üst sınırının 50 ms olduğu

sonucuna varmışlardır ¹⁰⁷.

Kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların incelendiği klinik çalışmalarda QT intervalinin ve QTd'nin prognostik önemi gösterilmiştir. Bu çalışmalar arasında tip 1 diyabetes mellitus, tip 2 diyabetes mellitus, anoreksiya nervosa, karbonmonoksit zehirlenmesi, romatoid artrit, diyaliz hastaları, elektrolit bozukluğu olan hastalar, ankilozan spondilit, profesyonel atletlerde sol ventrikül hipertrofisi, ciddi yanıklar ve renal transplant hastalarının konu edildiği çalışmalar sayılabilir. Tip 2 diyabetes mellitus' ta uzamış QT intervali ve artmış QTd otonom nöropati ve KAH ile ilişkili bulunmuştur ¹⁰⁸.

Mozos ve ark.nın 72 hipertansif hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında aneminin uzamış QT dispersiyonu ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir ¹⁰⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTALAR

Bu çalışma için Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine Mart 2016 ve Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran anamnez, fizik muayene ve noninvaziv testler sonucu KAH/ periferik arter hastalığı ön tanısıyla konvansiyonel anjiyografi veya PCI uygulanan 121 hasta dahil edilmiştir. Son 30 gün içerisinde herhangi bir sebeple damar içi kontrast madde almış, AF ritminde olan, hemodiyaliz ya da periton diyalizi gibi bir renal replasman tedavisi alan, konjenital kalp kapak hastalığı olan ve kontrast madde allerjisi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Kontrast madde olarak iopromid kullanılmıştır.

3.2. ÇALIŞMA DIZAYNI

Bu tek merkezli kesitsel çalışma prospektif olarak dizayn edilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlanmıştır.. Çalışma ile ilgili yazışmalar tamamlanarak Yeditepe Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. **(EK.1)**.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları nefrotoksik ilaçlar ve son 1 ay içinde kontrast madde kullanım öyküleri kaydedildi. İşlem öncesi serum sodyum (Na), potasyum (K), kan üre azotu (BUN) , kreatinin (Cr), GFR, HDL, LDL, Total kolesterol ve tam kan sayımı ölçümleri yapıldı. Tüm hastalara anjiyografi veya PCI öncesi toplamda 500ml %0,9 NaCl sıvı (100-120 ml/saat) periferik intravenöz (IV) yolla verildi. Tüm hastalar infüzyona başladıktan sonraki ikinci-üçüncü saatler arasında işleme alındı. İşlem sonrasında ise 48-72. Saatler arasında hastaların kontrol BUN, Kre, Na, K değerleri ile tam idrar tetkiki görüldü.

İşlem öncesi ve sonrası hastaların 12 derivasyonlu EKG'ler Schiller AT-2 Plus (İsviçre) cihazı ile kaydedildi. İki farklı kardiyoloji hekimi tarafından KM uygulanmadan önceki ve sonraki EKG'ler değerlendirildi Bazett formülü ile nabıza göre düzeltilmiş QT dispersiyonu ve QT dispersiyonları hesaplandı.

Ölçüm için güvenilirliği kanıtlanmış kullanıcıdan bağımsız, osilometrik metotla ölçüm yapan tek manşonlu arteriograph cihazı (İ.E.M. GmbH marka Mobil-OGraph PWA model nabız dalga analizi cihazı) kullanıldı. Ölçümden önce çalışmaya

alınanlar 10 dakika dinlendirildi. Ölçüme başlamadan önceki 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamaları istendi. Her birey için doğum tarihi, boy, kilo, sigara içimi bilgileri cihazın programına girildikten sonra bireyin kol çevresine uygun olan cihaza ait manşon fistül olmayan tarafta üst kola brakial arter trasesine yerleştirildi. Takılan manşon kalp hizasında olacak şekilde anjiyografi veya PCI işlemi öncesi ve sonrası cihaz ile otomatik olarak 15 dakika arayla ardışık 3 ölçüm alındı.

Ölçüm prensibi; Cihaz tarafından manşon güncel olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi (en az 35 mmHg). Böylece brakial arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca (yaklaşık 8-20 sn) işlem gereği olarak kan akımı durduruldu. Kan akımının durduğu durumda (stop-flow condition), şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Manşondaki hava indirilirken arterin hareketi manşon içinde basınç değişikliklerine neden olur. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt, P1) ve geç (geriye yansıyan (P2) sistol dalgaları ile diyastolik dalga, oklüzyon olan bölgeye ulaştıklarında tıpkı atan kanın bir zara çarpmasını andıran basınç dalgası diyaframda sezilir hale gelmektedir. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi davranarak akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır jeneralize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Oluşan bu değişiklikler bir bilgisayar tarafından değerlendirilir, Sistolik basınç; osilasyonların hızla arttığı nokta, ortalama basınç; osilasyonların en şiddetli olduğu nokta ve diyastolik basınç; osilasyonların hızla kaybolduğu noktayı gösterir. Bu şekilde çevresel kan basınçları olan Çevresel Sistolik Kan Basıncı (ÇSKB), Çevresel Diyastolik Kan Basıncı (ÇDKB), Çevresel Ana Arteriyel Basınç (ÇAAB), Çevresel Nabız Basıncı (ÇNB) ve santral aortik basınçlar olan Merkezi Sistolik Kan Basıncı (MSKB), Merkezi Diyastolik Kan Basıncı (MDKB), Merkezi Nabız Basıncı (MNB), Kardiyak Output (CO), periferik direnç, artırma basıncı, Alx ve NDH ölçülebilmektedir. Ölçüm santral basınç kateteri ile yapılan incelemelerdekine benzer şekilde yapılmaktadır ve subklavian, aksiller ve brakial arterler kanül gibi davranarak oluşan santral basınç değişikliklerini sensöre ulaştırmaktadırlar. Osilometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarılmıştır. Bilgilerin işlenmesi bu amaçla geliştirilen cihaza özel program ile kişiden bağımsız olarak yapılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler bilgisayarda SPSS 23.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde; kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uyan verilerinin karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uymayan verilerinin karşılaştırılmasında Mann-whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenlerin kontrast madde uygulanmadan öncesi ve sonrası düzeyleri arasında farklılık olup olmadığının karşılaştırılmasında ise bağımlı örneklem t testi kullanılmıştır. Kontrast sonucunda değerlerde oluşan farkların karşılaştırılmasında McNemar testi kullanılmıştır. İki değişken arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için Pearson korelasyon katsayısı hesaplanıp; $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun konvansiyonel anjiyografi ya da PCI uygulanan 121 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları 62, 45'i kadın (%37.2) ve 76'sı erkektir (%62.). Hastalara ait demografik bilgiler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Parametreler	N	Tüm Popülasyon
Yaş	121	62±10.48
Cinsiyet (Kadın)	45	% 37.2
Cinsiyet (Erkek)	76	%62.8
VKİ	121	29±4.7
Sigara	36	%29.8
KAH	69	%57
HT	97	%80.2
DM	54	%44.6
KBH	8	%6.6
Anemi	20	%16.5

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; KAH: Koroner arter Hastalığı; HT: Hipertansiyon; DM: Diabetes Mellitus; KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

4.1. KM Öncesi Ve Sonrası Kan Basıncı Ve Arteriyel Sertlik Parametreleri

Vakaların sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız dalga hızı, augmentasyon indexinde kontrast madde sonrası anlamlı düşüş saptanırken (sırasıyla 139±18.92 vs 130±15.85 p <0.000; 84±10.33 vs 75±9.25 p < 0.000; 108±14.10 vs 102±12.33 p < 0.000; 9,5±1.8 vs 9.21±1.69 p < 0.000; 27.48±10.83 vs 25.14±9.75 p=0.013), toplam periferik dirençte KM sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p = 0.368). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: KM öncesi ve sonrası KB ve Arteriyel Sertlik Parametreleri

Parametreler	KM Öncesi	KM Sonrası	p
SB	139±18.92	130±15.85	<0.000
DB	84±10.33	75±9.25	<0.000
OAB	108±14.10	102±12.33	<0.000
NDH	9,5±1.8	9.21±1.69	<0.000
Aix	27.48±10.83	25.14±9.75	0.013
TPD	1.34±0.24	1.32±0.18	0.368

SKB: Sistolik Basınç; DB: Diastolik Basınç; OAB: Ortalama Arteriyel Basınç; NDH: Pulse Wave Velocity; Aix: Augmentasyon indeksi; TPD: Total Periferik Direnç

Bilinen diabetes mellitus tanısı bulunan 54 hastada kontrast verilmeden önce ve sonra bakılan sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı nabız, ortalama arteriyel basınç, total vasküler direnç ve nabız dalga hızı parametreleri ve augmentasyon indeksi bağımsız örneklem-t testi ile değerlendirildi. KM sonrası değerlerde anlamlı değişiklik saptanmadı. (Tablo 4.5)

KBH'si olan 8 hastada augmentasyon indeksinde KM sonrası anlamlı artış saptanırken (p=0.031), diğer parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. (Tablo 4.5)

Bilinen koroner arter hastalığı ve işlem öncesinde bakılan hemogram tetkikinde anemisi saptanan hastalarda ise kontrast madde öncesi ve sonrası kan basıncı ve arteriyel sertlik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulgu gözlenmemiştir.

KM öncesi değerleri hipertansif bulunan hastalarda KM sonrası OAB, Aix, NDH, TPD parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen 121 hastanın 24'üne 130 cc ve üzerinde intraarteriyel kontrast madde verildi. Bu hastalarda KM öncesi ve sonrası kan basıncı ve arteriyel sertlik parametreleri karşılaştırmak için Mann- Whitney U testi kullanıldı. Hastaların sistolik kan basıncında, diastolik kan basıncında, nabızlarında, ortalama arteriyel basınçlarında, augmentasyon indeksinde ve total vasküler dirençte ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Tablo 4.7)

45 kadın, 76 erkek hastanın dahil edildiği çalışmamızda kadınlarda sistolik

basınç ve nabız dalga hızında KM sonrasında erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (sırasıyla $p=0.008$; $p<0.0001$) (Tablo 4.7)

4.2. Km Öncesi Ve Sonrası Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 121 hastanın 8 tanesi 48-72. saatlerde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için venöz kan örneği vermeye gelmemiştir; bu sebeple 113 hastanın KM sonrası BUN, kreatinin, GFR, serum sodyum, potasyum ve tam idrar tetkikleri toplanmıştır. Hastalarda KM sonrası Cre, BUN, GFR, serum sodyum değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.528$, $p=0.434$, $p=0.854$, $p=0.181$). Potasyum değerlerinde ise KM sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0.003$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: KM Öncesi ve Sonrası Böbrek Fonksiyonları ve Elektrolit Değerleri

Parametreler	KM Öncesi (n: 121)	KM Sonrası (n: 113)	p
Cre	0.86±0.2	0.87±0.25	0.528
BUN	16.62±6.11	16.27±6.25	0.434
GFR	85±17.41	85.21±18.65	0.854
Sodyum	139±2.42	138±2.56	0.181
Potasyum	4.48±0.39	4.59±0.40	0.003

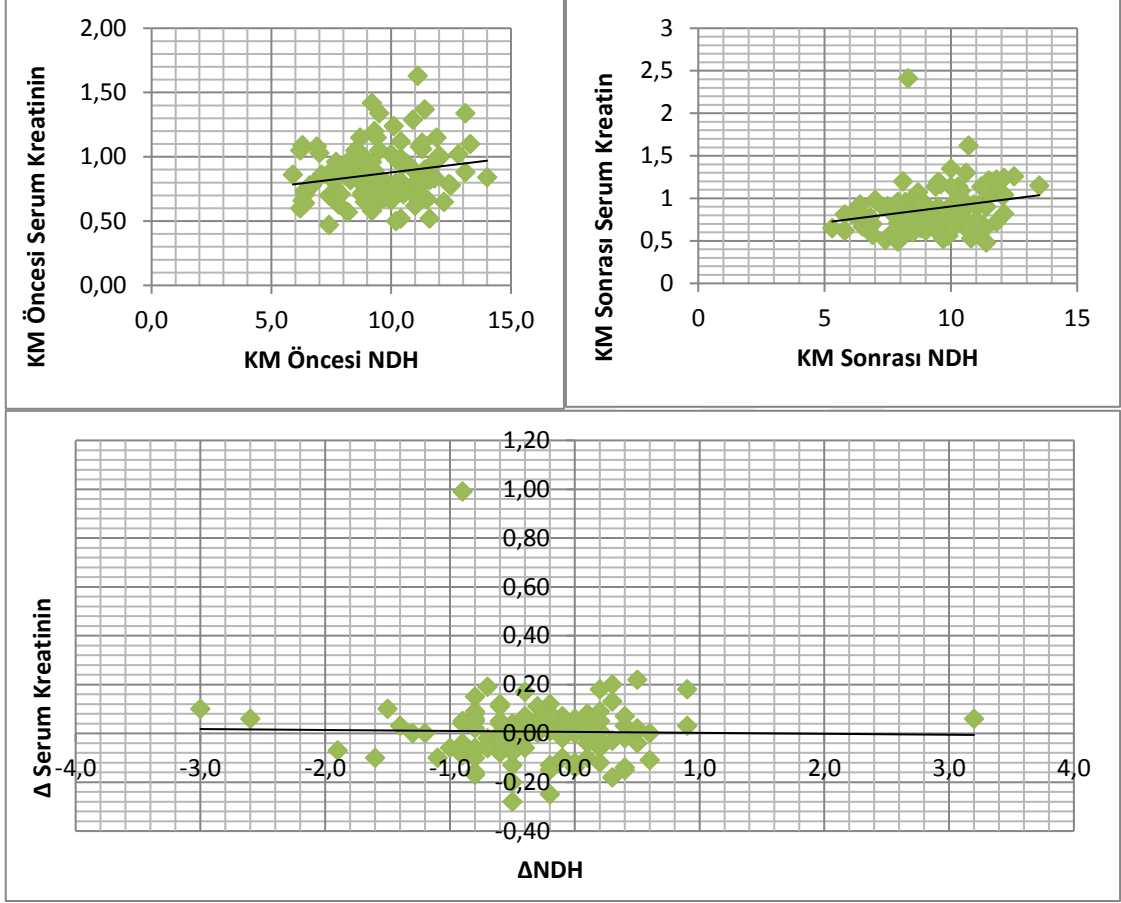
Alt gruplara bakıldığında ise bilinen DM, KAH, KBY tanısı olanlarda, anemiklerde ve sigara içenlerde KM öncesi ve sonrası BUN, Cre, eGFR, sodyum ve potasyum değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.(Tablo 4.5; Tablo 4.6)

KM 130 cc ve üzeri olan grupta KM sonrası venöz kan tetkiki yapılan 22 hastada KM sonrası sodyum değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p=0.024$). Bu 22 hastada işlem sonrası Cre değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseliş ve GFR değerinde ise düşüş saptanmıştır (sırasıyla $p=0.08$, $p=0.004$). Kadın ve erkekler arasında ise bu değerler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.(Tablo 4.7)

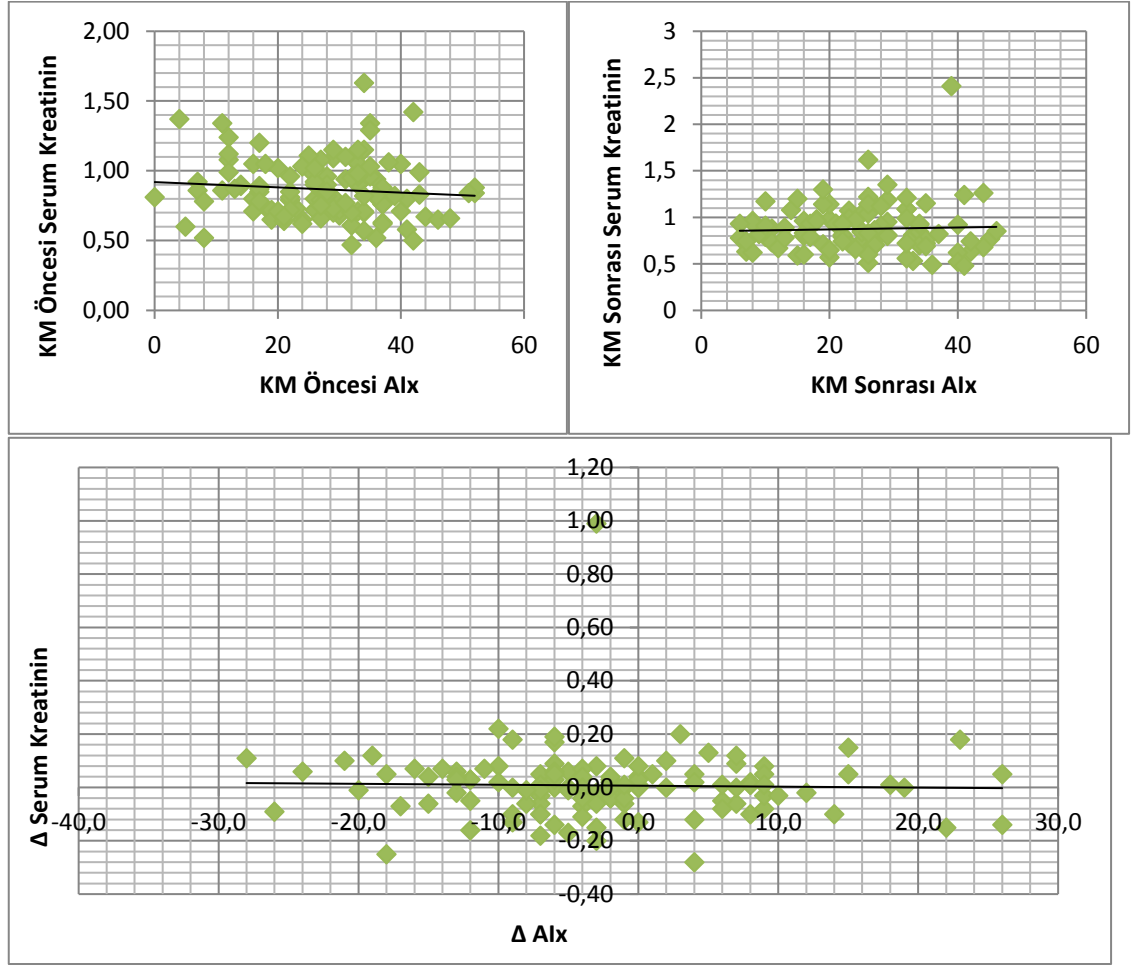
Tüm hastalarda sadece 2 kişide KI-ABH gelişmiştir. Bu hastaların ikisi de kadındır. KI-ABH gelişen bilinen KAH, HT tanılarının bulunan 66 yaşındaki hastaya 280 cc KM verilmiştir. İşlem öncesi 0.62 mg/dl olan kreatinin değeri işlem sonrası 0.82 mg/dl olarak saptanmıştır. Diğer hasta ise; 60 yaşında bilinen KAH, KBH tanılarının bulunan, bazal kreatinin değeri 1.42 mg/dl olan ve 70 cc KM verildikten sonra 48. saatte bakılan Cre değeri 2.41 mg/dl olarak saptanan olgumuzdur.

KM sonrası NDH’de artış ile Cre artışının birlikte saptandığı 23 ($p=0.002$); Aix’de artış ile Cre artışının birlikte saptandığı 25 ($p=0.001$) hasta saptanmış ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur .

Şekil 4.1: KM Sonrası NDH Artışı ile Kreatinin Artışı Arasındaki İlişki ($p=0,002$)



Şekil 4.2: KM Sonrası Alx Artışı ile Kreatinin Artışı Arasındaki İlişki (p=0,0001)



4.3. KM Sonrası Aritmojenik Etki

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda KM'nin aritmojenik etkisini araştırmak için hastaların KM öncesive sonrası alınan 12 derivasyonlu EKG'lerinde QT dispersiyonu (dQT) ve nabız hızına göre düzeltilmiş QT dispersiyonu (dQTc) hesaplandı. 121 hastanın 112'sinin EKG'si ölçümlere dahil edildi. Bu 112 vakanın dQT ve dQTc değerlerinde KM sonrası anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla p=0.156, p=0.332) (Tablo 4.4)

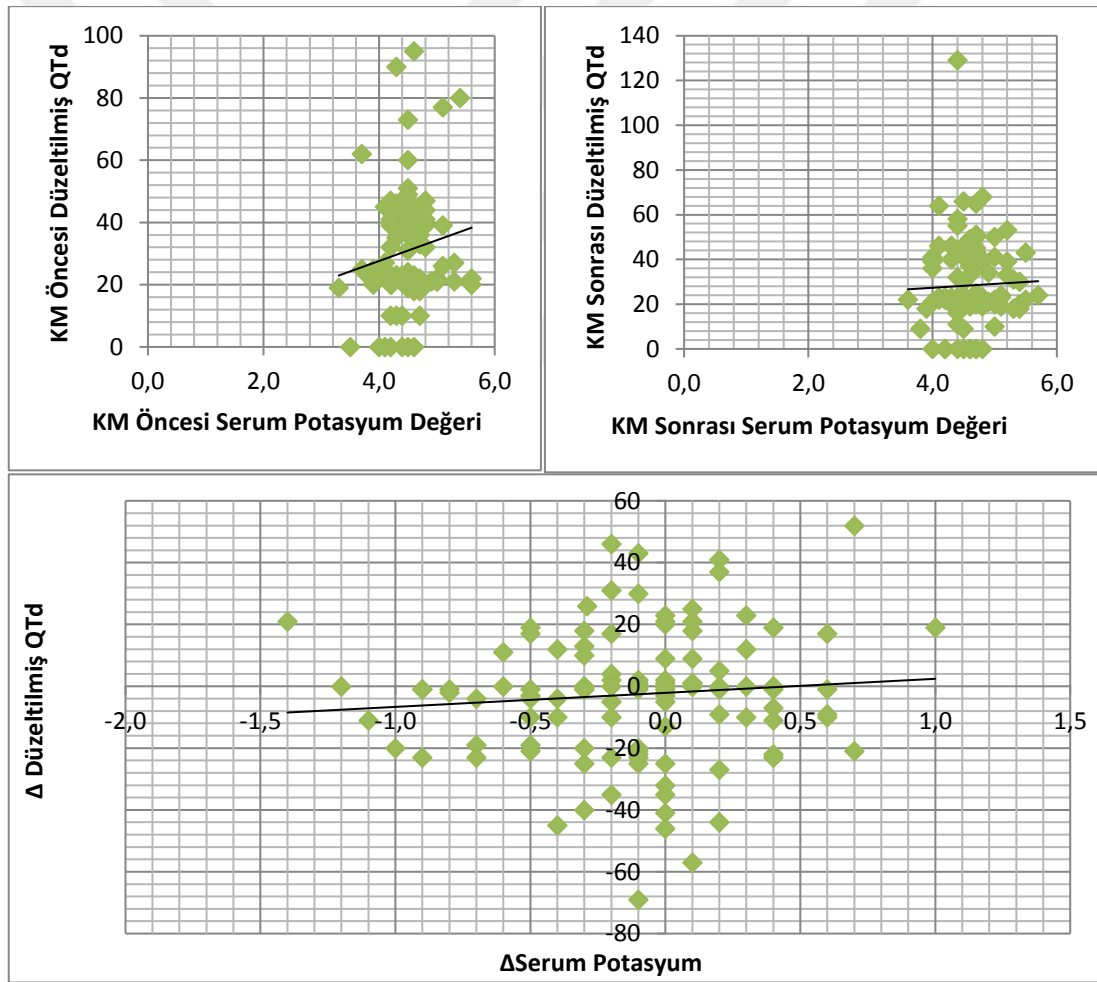
Tablo 4.4: KM Öncesi ve Sonras QT Dispersiyonu ve Düzeltilmiş QT Dispersiyonu Verileri

Parametreler	KM Öncesi (n:112)	KM Sonrası (n:112)	p
dQTc	31±18	28±18	0.156
dQT	28±15	26±17	0.332

Hastaların cinsiyetine, önceden var olan DM, KAH, KBY, anemi tanılarına ve sigara öyküsüne göre yapılan alt gruplarda KM sonrası dQT ve dQTc değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.5; Tablo 4.6; Tablo 4.7)

KM sonrası sodyum ve potasyum değişikliği ile KM sonrası dQTc artışı arasında ilişki olup olmadığı McNemar testi ile değerlendirildi. Sodyum artışı ile arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p=0.153$); KM sonrası potasyum değerinde artış olan 30 hastanın aynı zamanda dQTc değerinde de artış olduğu saptandı ($p=0.008$).(Şekil 4.3)

Şekil 4.3: KM Sonrası Potasyum Değerinde Artış ile dQTc Artışı Arasındaki Korelasyon ($p=0.008$)



Tablo 4.5: KM Öncesi ve Sonras Parametrelerin Alt Gruplara Göre Dağılımı

	DM				KBY				KAH			
	Pre KM	Post KM	ort. Fark	p	Pre KM	Post KM	ort. Fark	p	Pre KM	Post KM	ort. Fark	p
SB(mmHg)	142,65	132,98	9,67	0.454	145	132,25	12,75	0.389	139,24	132,05	7,19	0.341
DB (mmHg)	83,26	80,09	3,17	0.105	82,75	77,87	4,88	0.983	82,79	79,5	3,29	0.059
OAB (mmHg)	109,19	104,44	4,74	0.321	111,37	103	8,38	0.251	108,63	103,71	4,93	0.270
Nabız	71,13	68,83	2,3	0.246	66,89	65,37	1,5	0.958	68,57	67,3	1,28	0.682
NDH (m/sn)	9,72	9,4	0,32	0.674	11,01	10,62	0,38	0.657	9,7	9,49	0,21	0.138
Alx (%)	28,39	24,52	3,87	0.139	24,87	31,25	-6,38	0.031	26,78	25,53	1,25	0.176
TPD	1,33	1,3	0,03	0.364	1,33	1,4	-0,06	0.141	1,33	1,32	0,01	0.936
Cre (mg/ dl)	0,85	0,86	0	0.652	1,33	1,4	-0,07	0.319	0,89	0,9	-0,01	0.666
BUN (mg/ dl)	16,67	16,65	0,02	0.762	26,75	27,5	-0,75	0.537	17,5	17,13	0,6	0.762
Na (mmol/ L)	139,02	138,53	0,48	0.571	139	137,62	1,38	0.374	139,12	138,82	0,3	0.897
K (mmol/ L)	4,52	4,69	0,07	0.971	4,75	4,7	0,05	0.189	4,45	4,57	-0,03	0.497
GFR (mL/dak/1.73 m2)	85,49	85,61	-0,12	0.516	49,37	49,5	-0,13	0.583	81,87	82,01	1,35	0.510
dQT (ms)	31	29,6	1,4	0.826	27,5	27,5	0	0.527	31,09	29,06	2,03	0.926
dQTc (ms)	34,06	31,48	2,58	0.2149	27,37	28,12	-0,75	0.435	33,92	30,75	3,17	0.857

Tablo 4.6: KM Öncesi ve Sonras Parametrelerin Alt Gruplara Göre Dağılımı

	ANEMİ				SİGARA			
	Pre KM	Post KM	ort. Fark	p	Pre KM	Post KM	ort. Fark	p
SB(mmHg)	141,65	131,7	9,95	0.605	133,1	127,85	6,11	0.154
DB (mmHg)	80,30	78,05	2,25	0.227	84,01	80,26	3,75	0.417
OAB (mmHg)	108,35	102,7	5,65	0.231	105,26	101,08	4,42	0.264
Nabız	71,15	67,9	3,25	0.306	68,26	67,82	1,19	0.385
NDH (m/sn)	10,44	10,07	0,38	0.883	8,8	8,67	0,13	0.045
Alx (%)	30,95	28,6	2,35	0.645	24,87	22,42	2,42	0.935
TPD	1,31	1,34	-0,03	0.095	1,29	1,28	0	0.655
Cre (mg/ dl)	0,98	1,03	-0,05	0.701	0,87	0,88	-0,01	0.631
BUN (mg/ dl)	20,21	20,84	-0,63	0.125	16,18	16,1	0,83	0.818
Na (mmol/ L)	138,89	138,78	0,11	0.629	139,26	138,52	0,47	0.366
K (mmol/ L)	4,46	4,64	-0,18	0.455	4,46	4,61	-0,16	0.297
GFR (mL/dak/1.73 m2)	72,36	71	1,37	0.546	89,09	88,07	1,14	0.173
dQT (ms)	31,57	21,57	10	0.057	26,48	23,33	3,06	0.575
dQTc (ms)	34,26	22,63	11,63	0.038	28,14	24,68	3,64	0.761

Tablo 4.7: KM Öncesi ve Sonras Parametrelerin Alt Gruplara Göre Dağılımı

	KM>130 CC				KADIN			ERKEK			
	Pre KM	Post KM	ort. Fark	p	Pre KM	Post KM	ort. Fark	Pre KM	Post KM	ort. Fark	p
SB(mmHg)	140,75	138,41	2,33	0.065	143,46	129,22	14,24	136,4	131,43	4,97	0.008
DB (mmHg)	84,58	82,62	1,96	0.115	80,91	75,95	4,22	85,92	81,69	4,22	0.632
OAB (mmHg)	110,29	108,25	2,04	0.051	109,48	100,35	4,36	108,15	103,8	4,36	0.065
Nabız	65,7	66,62	-0,92	0.053	72,62	69,86	0,75	67,02	66,27	0,75	0.117
NDH (m/sn)	10,01	9,92	0,08	0.020	10,10	9,48	0,1	9,14	9,04	0,1	< 0.0001
Alx (%)	23,16	24,62	-1,46	0.109	33,04	29,33	1,53	24,18	22,65	1,53	0.257
TPD	1,35	1,37	-0,02	0.266	1,36	1,32	0	1,32	1,32	0	0.284
Cre (mg/ dl)	0,93	0,99	-0,06	0.008	0,75	0,77	0,02	0,93	0,93	0	0.492
BUN (mg/ dl)	16,31	17,7	-1,38	0.061	15,79	15,45	0,34	17,12	16,77	0,56	0.815
Na (mmol/ L)	139,27	138,22	1,05	0.024	139,11	139,25	0,14	139,27	138,65	0,61	0.135
K (mmol/ L)	4,54	4,64	-0,1	0.837	4,50	4,62	-0,12	4,46	4,58	-0,05	0.544
GFR (mL/dak/1.73 m2)	80,52	76,74	8,14	0.004	82,50	82,8	1,88	86,62	86,65	-0,03	0.401
dQT (ms)	30,04	30,95	-0,9	0.702	29,54	26,19	0,99	28,41	27,42	0,99	0.553
dQTc (ms)	33,85	33,47	0,38	0.630	33,73	28,76	1,59	30	28,41	1,59	0.415

5. TARTIŞMA

Klinik pratikte oldukça sık kullandığımız iyotlu kontrast maddelerin (KM) yan etkileri bir çok çalışmaya konu olmuştur. Son yıllarda kontrast madde kullanımları tüm dünyada artış göstermektedir. Özellikle kardiyak kateterizasyon uygulamalarında artış vardır. İyotlu KM'lerin damara verilir verilmez hemodinamik ve elektrokardiyografik değişikliklere sebep olabilecek geçici bir vazodilatasyona sebep olduğu bilinmektedir. Ancak bu etkinin klinik olarak anlamsız olduğu ve hastaların güvenliği ya da görüntü kalitesi açısından sorun teşkil etmediği gösterilmiştir. Schmid ve ark.nın düşük-osmolar monomerik ve iso-osmolar dimerik KM'nin kardiyak anjiyografi yapılan hastalarda kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı üzerindeki etkilerini karşılaştırdığı çalışmalarında her iki grupta da KM sonrası hastaların ortalama kalp hızlarında, sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır ¹¹¹. Chen ve ark.nın iopromide kullanarak kardiyak kateterizasyon yapılan 17 513 hastayı dahil ettiği çalışmasında KM sonrası hastaların % 4'ünde hipotansiyon gözlenmiştir ¹¹². Bizim çalışmamızda ise KM sonrası bakılan sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ve sistolik kan basıncındaki düşüş kadın hastalarda daha belirgin gözlenmiştir.

KM ilişkili en önemli yan etikerden biri, hastane kaynaklı akut böbrek hasarının en önemli 3. sebebi olarak kabul edilen kontrast ilişkili akut böbrek hasarıdır (KI-ABH). KI-ABH insidansı hastaların ek risk faktörlerine göre değişmekle birlikte % 2 – 25 arasında bildirilmektedir⁴⁹. Biz KM sonrası serum kreatinin değerlerine ulaştığımız 113 hastanın sadece 2 tanesinde KI-ABH saptadık. KI-ABH için en önemli risk faktörleri ise bilinen böbrek yetmezliği tanısı ve kullanılan KM miktarıdır ⁴⁹. Çalışmamızda da KI-ABH saptanan hastalardan birine 230 cc KM uygulanmış diğerinin ise bilinen kronik böbrek yetmezliği tespit edilmiştir. Ayrıca 130 cc ve üzerinde KM verdiğimiz hastalarda da serum Cre değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bununla paralel olarak da GFR değerinde de anlamlı düşüş saptanmıştır. KI-ABH doz bağımlı bir yan etkidir ¹¹³. Bu sebeple işlem öncesi hastaların risk faktörlerinin iyi değerlendirilmesi ve kullanılan KM dozunun mümkün olduğunca düşük tutulması hiç bir zaman unutulmamalıdır.

Medüller hipoksi ve KM'nin direk sitotoksik etkisi KI-ABH için önemli patofizyolojik parametrelerdir. KM uygulanan hastalarda ekstraselüler sıvı hacminin artırılmasının bu etkileri azalttığı düşünülmektedir. Sıvı replasmanın medüller

hipoksiye katkıda bulunan vasopressin ve renin-anjiotensin aksını inhibe ettiği ve vasodilatör renal prostaglandinlerin sentezinde artışa sebep olduğu ileri sürülmektedir ^{56,65-67}. Bugün için de en güvenilir farmakolojik profilaksi yöntemi IV sıvı tedavisidir. Çalışmalarda öneriler izotonik sodyum klorür ya da sodyum bikarbonatlı mainerin KM verilmeden 12 saat önce başlanıp saatte 1 ml/ kg hızından KM sonrası 12 saat daha devam edilmesi şeklindedir ¹¹⁴. Oysa çalışmamızda hastalara KM uygulanmadan önce sadece 500 cc % 0.9 NaCl solüsyonu IV olarak verilmiştir ve sadece 2 hastada KI-ABH gözlenmiştir.

NDH primer hipertansif ve tip II diabetik hastalarda kardiyovasküler morbiditenin, hipertansif ve son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda ise tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir ön görücüsüdür. Augmentasyon indeksi de 60 yaş altı erkeklerde koroner arter hastalığı ve son dönem böbrek hastalarında kötü prognozla ilişkilidir ¹¹⁵. Hatta sağlık bireylerde yapılan çalışmalarda NDH artışı hipertansiyon tanısı için prediktif değer taşımaktadır. Arteriyel sertlik parametreleri olan NDH ve augmentasyon indeksi (AIX) değerlerinin 20 yıl takip edildiği bir çalışmada da NDH artışı sadece CRP, serum glukozu ve bel çevresi artışı ile ilişkili saptanmıştır ¹¹⁶⁻¹¹⁸.

hsCRP düşük dereceli sistemik inflamasyonun göstergesi olarak oldukça sık kullanılmaktadır. Bir çok çalışmada hsCRP yüksekliği kötü kardiyovasküler prognozla ilişkili bulunmuştur ve sistemik inflamasyonun vasküler remodelling patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Laskey ve ark.nın KM'nin inflamatuvar etkilerini araştırmak için 37 hastayı dahil ettiği 3 farklı KM'nin uygulandığı çift-kör çalışmalarında KM uygulandıktan sonraki 24 saat içinde serum IL-6, sTNFRa1 ve sTNFRa2 düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır ¹¹⁹. Yapılan bazı çalışmalarda da KM kullanımı sonrası high sensitif CRP (hsCRP) yüksekliği ile KI-ABH arasında ilişki saptanmıştır ⁴.

Uçar ve ark. perkütan koroner girişim yapılan 440 hastada KM verilmeden önce tespit edilen yüksek NDH ve AIX yüksekliği ile KI-ABH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ¹²⁰.

Biz de bu verilerden yola çıkarak; daha önce literatürde bulunmayan; uygulandıktan sonra hafif dereceli bir inflamasyona sebep olan KM'nin akut dönemde NDH ve AIX değerinde değişikliğe sebep olup olmadığını araştırdık. Tüm hastalara bakıldığında KM sonrası NDH'de anlamlı bir düşüş ve AIX'te istatistiksel olmayan bir düşüş saptanmıştır. 130 cc ve üzerinde KM verilen hastalara bakıldığında ise NDH'de

istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. KM sonrası NDH ve Aıx artışı ile serum kreatinin artışı arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptığımız McNemar testinde de bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çalışmalar KI-ABH insidansının erkeklerde daha sık olduğunu gösterse de son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda kadın cinsiyette KI-ABH insidansı daha sıktır. 8628 hastalı bir çalışmada kadın cinsiyet KI-ABH için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır ^{121,122}. Çalışmamızda da KI-ABH gelişen iki vaka da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kadındır. Bizim çalışmamızda bu durum vaka sayısının diğer çalışmalara göre az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere ¹²³⁻¹²⁵ bizim çalışmamızda da yaşla birlikte NDH ve Aıx değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

KM'nin ciddi sitemik ve renal hemodinamik etkilerinin yanında ciddi renal tubuler etkileri söz konusudur. Proksimal tübül ise en çok etkilenen bölümdür. Vasokonstruksiyonun sebep olduğu hipoksi ve KM'nin direk sitotoksik etkisi birlikte tubuler toksisiteden sorumlu tutulmaktadır. Hipoksiye sekonder artan reaktive oksijen ürünleri de tubuler ve vasküler endotelial hasara katkıda bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda KM'nin tubuler hasarını göstermek üzere üriner enzim ekskresyonları çalışılmıştır. Bir çok çalışmada lipokalin KM'nin iskemik/ toksik etkilerini saptamada erken bir belirteç olarak saptanmıştır. Biz de çalışmamızda KM'ye ait tubuler etkileri görmek için 48. Saatte serum kreatinin, BUN değerleriyle birlikte serum sodyum, potasyum değerlerini çalıştık. Tüm hastalara bakıldığında KM sonrası 48. saatte serum potasyum değerinde anlamlı artış saptanırken, 130 cc ve üzerinde KM verilen hastalarda da serum sodyum değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. Sirken ve ark.nın evre IV ve V kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı bulunan 5 hastalık vaka sunumlarında non-iyonik düşük osmolar kontrast madde sonrası hastaların serum sodyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş, potasyum değerlerinde ise yükseliş saptamışlardır ¹²⁶. Bizim çalışmamızda 8 KBY hastamızın KM sonrası serum sodyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş saptanmıştır.

Fischer ve ark.nın 1978'de yayınladıkları derlemede KM injeksiyonundan sonra QRS kompleksinin 0.12 saniyeye kadar uzayabileceği, QRS kompleksinin amplitüdünün aratabileceği, QT intervalinde uzama ve AV blokların görülebileceği vurgulanmıştır. Bu değişikliklerin KM' nin uygulanmasından 2-3 dakika sonra

başladığı ve 30-90 dakikada normale d6nd6đđđ bildirimifitir. Yine aynı çalışmada ventrik6ler fibrilasyon KM'ye bağlı en 6nemli aritmojenik yan etki olarak bildirilmiş ve VF'nin uzamifş QT intervali ile ilişkisi vurgulanmifştır ¹²⁸. Bu yan etkiler y6ksek osmolar KM'ler ile daha sık g6r6l6rken non-iyonik d6řđđk osmolar KM kullanımıyla QT intervalinde, T-dalga amplit6ndeki değişiklikler azalmifştır ^{112,129,130}.

Bizim çalışmamızın da hedeflerinden biri, radyokontrast madde ilişkili aritmi olasılığını en basit, noninvazif değerlendirme aracı olan EKG'de QT parametrelerinin analizini yaparak değerlendirmek olmuştur. Çalışmamızda t6m hastalara non-iyonik d6řđđk osmolariteli iopromide uygulanmifştır ve KM sonrası nabıza g6re d6zeltilmiş QT dispersiyonunda anlamlı değeriklik saptanmamifştır.



6. SONUÇ

Tüm çalışma popülasyonumuzda KM sonrası serum potasyum değerinde anlamlı bir yükselme ve uygulanan KM miktarının 130 cc ve üzerine çıktığı hastalarda KM sonrası serum sodyum değerlerinde belirgin düşüş saptanmıştır. Bu verilere ek olarak serum potasyum değerleri artışı ile düzeltilmiş QT dispersiyonu artışı arasında da anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Tüm bu verilerden yola çıkarak klinik pratikte komorbit hastalık prevalansının da oldukça yüksek olduğu koroner anjiyografi veya perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda KM uygulandıktan sonra serum elektrolit değerlerinin takibi önem kazanmaktadır.

KI-ABH gelişim iki hastamızda da önceden ispatlanmış risk faktörleri bulunmaktadır. Bu sebeple iyotlu KM uygulanacak hastalarda risk faktörlerinin gözden geçirilmesi günlük pratikte unutulmamalıdır.

Ayrıca son zamanlarda damar sertliği, inflamasyonun damar duvarı üzerine etkilerini araştırmak konusunda oldukça güvenilir ve yenilenebilir bir yöntem olan pulse wave velocity ve augmentasyon indeksi artışının da KM sonrası kreatinin artışı ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. De Francesco M, Ronco C, Wacinski PJ, Wessely R, Hernandez F, Lamotte M. Economic impact of contrast-induced acute kidney injury associated with invasive cardiology: role of iso-osmolar contrast media in Germany, Italy, Poland, and Spain. *J Med Econ* 2016;19:158-68.
2. Gami AS, Garovic VD. Contrast Nephropathy After Coronary Angiography. *Mayo Clinic Proceedings*;79:211-9.
3. Gülsoy UK OO. Radyolojide kullanılan contrast maddeler2003.
4. Liu Y, Tan N, Zhou Y-L, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *Journal of nephrology* 2012;25:332.
5. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *British heart journal* 1990;63:342-4.
6. Ragıp ÖZKAN TK. Kontrast Maddeler. Bursa: Günes&Nobel,; 1997.
7. Quader MA, Sawmiller C, Sumpio BA. Contrast-induced nephropathy: review of incidence and pathophysiology. *Ann Vasc Surg* 1998;12:612-20.
8. Liistro F, Falsini G, Bolognese L. The clinical burden of contrast media-induced nephropathy. *Ital Heart J* 2003;4:668-76.
9. TUNCEL E. KONTRAST MADDELER2012.
10. Bettmann MA. Contrast medium-induced nephropathy: critical review of the existing clinical evidence. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005;20 Suppl 1:i12-7.
11. X-Ray Contrast Media Made Clear. 2012, at www.schering.com.)
12. Persson PB, Patzak A. Renal haemodynamic alterations in contrast medium-induced nephropathy and the benefit of hydration. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005;20 Suppl 1:i2-5.
13. Thomsen HS, Morcos SK. Radiographic contrast media. *BJU International* 2000;86:1-10.
14. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, et al. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary. *Reviews in cardiovascular medicine* 2006;7:177-97.

15. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney international* 2005;68:2256-63.
16. CEYDELİ N. Radyolojik İncelemelerde Kullanılan Kontrast Maddeler 2000.
17. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005;20:1542-50.
18. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *The British journal of radiology* 2003;76:513-8.
19. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med* 2006;73:75-80, 3-7.
20. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999;9:1602-13.
21. Tehrani S, Laing C, Yellon DM, Hausenloy DJ. Contrast-induced acute kidney injury following PCI. *Eur J Clin Invest* 2013;43:483-90.
22. Reinecke H, Trey T, Matzkies F, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM. Grade of chronic renal failure, and acute and long-term outcome after percutaneous coronary interventions. *Kidney international* 2003;63:696-701.
23. Kooiman J, Le Haen PA, Gezgin G, et al. Contrast-induced acute kidney injury and clinical outcomes after intra-arterial and intravenous contrast administration: risk comparison adjusted for patient characteristics by design. *American heart journal* 2013;165:793-99, 9.e1.
24. Mehmet Koç HA, Zekaver Odabaşı, Emel Akoğlu. İskemik ve toksik akut tubuler nekroz patofizyolojisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2006;15 (Ek / Supplement 1):13-24.
25. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Reviews in cardiovascular medicine* 2003;4 Suppl 5:S28-33.
26. Nygren A. Contrast media and regional renal blood flow. A study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat. *Acta radiologica Supplementum* 1992;378 (Pt 3):123-35.
27. Palm F, Carlsson PO, Fasching A, et al. Effects of the contrast medium iopromide on renal hemodynamics and oxygen tension in the diabetic rat kidney. *Advances in experimental medicine and biology* 2003;530:653-9.
28. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney international* 1991;40:632-42.

29. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, et al. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney international* 1997;51:653-63.
30. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of diuretics. *The American journal of physiology* 1994;267:F1059-62.
31. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney international* 1996;49:1268-75.
32. Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A1- and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow. *The American journal of physiology* 1993;265:F802-6.
33. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC, Jr., Megerian C, Spielman WS. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1987;110:406-11.
34. Elkayam U, Mehra A, Cohen G, et al. Renal circulatory effects of adenosine in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32:211-5.
35. Klause N, Arendt T, Lins M, Gronow G. Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Advances in experimental medicine and biology* 1998;454:225-34.
36. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *The Journal of clinical investigation* 1994;94:1069-75.
37. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *The Journal of clinical investigation* 1991;88:390-5.
38. Jabs K, Zeidel ML, Silva P. Prostaglandin E2 inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *The American journal of physiology* 1989;257:F424-30.
39. Lear S, Silva P, Kelley VE, Epstein FH. Prostaglandin E2 inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *The American journal of physiology* 1990;258:F1372-8.
40. Ribeiro L, de Assuncao e Silva F, Kurihara RS, Schor N, Mieko E, Higa S. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney international* 2004;65:589-96.
41. Sancak A, Derici U, Arinsoy T, Erbas D, Unlu M, Hasanoglu E. Effects of contrast media on endothelin and nitric oxide system after computed tomography. *Gazi Medical Journal* 2002;13:81-6.

42. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1997;29:465-77.
43. Caiazza A, Russo L, Sabbatini M, Russo D. Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media. *BioMed research international* 2014;2014.
44. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents--a new use for an old drug. *The New England journal of medicine* 2000;343:210-2.
45. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado Cesar LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004;19:1803-7.
46. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Plasma and urinary free 3-nitrotyrosine following cardiac angiography procedures with non-ionic radiocontrast media. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004;19:865-9.
47. Sandhu C, Newman DJ, Morgan R, Belli AM, Oliveira D. The role of oxygen free radicals in contrast induced nephrotoxicity. *Academic radiology* 2002;9 Suppl 2:S436-7.
48. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effect of radiocontrast agents. A study in man of four commonly used preparations. *Annals of internal medicine* 1971;74:845-52.
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter, Suppl* 2012:1-138.
50. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44:1393-9.
51. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney international Supplement* 2006:S11-5.
52. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
53. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 1998;4:65-9.

54. Cavusoglu E, Chhabra S, Marmur JD, Kini A, Sharma SK. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol* 2004;52:419-32.
55. Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol* 1994;2:153-7.
56. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570-4.
57. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology* 2006;98:27K-36K.
58. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
59. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *The British journal of radiology* 1999;72:701-3.
60. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Cmaj* 2005;172:1461-71.
61. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843-9.
62. Byrd L, Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review. *Medicine* 1979;58:270-9.
63. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR American journal of roentgenology* 1981;136:859-61.
64. Kerstein MD, Puyau FA. Value of periangiography hydration. *Surgery* 1984;96:919-22.
65. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *The New England journal of medicine* 1994;331:1416-20.
66. Bader BD, Berger ED, Heede MB, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clinical nephrology* 2004;62:1-7.
67. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Archives of internal medicine* 2002;162:329-36.

68. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:2328-34.
69. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney international Supplement* 2006:S16-9.
70. Morissette M, Gagnon RM, Lamoureux J, Lemire J. Effects of angiographic contrast media on colloid oncotic pressure. *American heart journal* 1980;100:319-22.
71. Newell JD, Higgins CB, Kelley MJ, Green CE, Schmidt WS, Haigler F. The influence of hyperosmolality on left ventricular contractile state: disparate effects of nonionic and ionic solutions. *Investigative radiology* 1980;15:363-70.
72. Strickland NH, Rampling MW, Dawson P, Martin G. Contrast media-induced effects on blood rheology and their importance in angiography. *Clinical radiology* 1992;45:240-2.
73. Dawson P, Harrison MJ, Weisblatt E. Effect of contrast media on red cell filtrability and morphology. *The British journal of radiology* 1983;56:707-10.
74. Zelis R, Caudill CC, Baggette K, Mason DT. Reflex vasodilation induced by coronary angiography in human subjects. *Circulation* 1976;53:490-3.
75. Muschick P, Wehrmann D, Schuhmann-Giampieri G, Krause W. Cardiac and hemodynamic tolerability of iodinated contrast media in the anesthetized rat. *Investigative radiology* 1995;30:745-53.
76. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:1511-22.
77. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005;25:932-43.
78. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2003;57:195-202.
79. Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei medical journal* 2012;53:258-61.
80. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *The Journal of biological chemistry* 2000;275:39027-31.
81. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney international* 2012;82:388-400.

82. Komine H, Asai Y, Yokoi T, Yoshizawa M. Non-invasive assessment of arterial stiffness using oscillometric blood pressure measurement. *Biomedical engineering online* 2012;11:6.
83. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005;180:189-95.
84. Ibrahim NN, Jaafar H, Rasool AH, Wong AR. Arterial stiffness during acute and recovery phases of children with rheumatic fever. *The Medical journal of Malaysia* 2016;71:23-5.
85. Wu CF, Shen FH, Li YR, et al. Association of short-term exposure to fine particulate matter and nitrogen dioxide with acute cardiovascular effects. *The Science of the total environment* 2016;569-570:300-5.
86. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183-7.
87. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.
88. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, et al. Aortic NDH in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *American journal of hypertension* 2010;23:282-9.
89. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005;45:980-5.
90. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *Journal of hypertension* 2008;26:2001-7.
91. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *Journal of the autonomic nervous system* 1988;23:143-53.
92. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet (London, England)* 1995;345:945-8.
93. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet (London, England)* 1994;343:327-9.
94. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of

- excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circulation research* 1976;39:168-77.
95. Han J, Moe GK. NONUNIFORM RECOVERY OF EXCITABILITY IN VENTRICULAR MUSCLE. *Circulation research* 1964;14:44-60.
 96. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983;67:1356-67.
 97. Campbell RW, Gardiner P, Amos PA, Chadwick D, Jordan RS. Measurement of the QT interval. *European heart journal* 1985;6 Suppl D:81-3.
 98. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *The American journal of cardiology* 1988;61:83-7.
 99. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:1749-66.
 100. Pye MP, Cobbe SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovascular research* 1992;26:740-50.
 101. Goldner B, Brandspiegel HZ, Horwitz L, Jadonath R, Cohen TJ. Utility of QT dispersion combined with the signal-averaged electrocardiogram in detecting patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. *The American journal of cardiology* 1995;76:1192-4.
 102. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1996;7:777-84.
 103. Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C. Dispersion of ventricular repolarisation: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)* 1997;78:371-5.
 104. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998;97:467-72.
 105. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:61-6.
 106. Savelieva I, Camm A, Malik M. Gender-specific differences on QT dispersion measured in 1100 healthy subjects (abstr). *PACE* 1999;22:885.
 107. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation* 1998;98:2160-7.
 108. Veglio M, Bruno G, Borra M, et al. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with

- coronary heart disease: a population- based cohort. *Journal of internal medicine* 2002;251:317-24.
109. Mozos I, Serban C, Mihaescu R. Anemia and the QT interval in hypertensive patients. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health* 2012;4:2084-91.
 110. Hogstrom B, Ikei N. Physicochemical properties of radiographic contrast media, potential nephrotoxicity and prophylaxis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2015;42:1251-7.
 111. Schmid I, Didier D, Pfammatter T, et al. Effects of non-ionic iodinated contrast media on patient heart rate and pressures during intra-cardiac or intra-arterial injection. *International journal of cardiology* 2007;118:389-96.
 112. Chen J-Y, Liu Y, Zhou Y-L, et al. Safety and tolerability of iopromide in patients undergoing cardiac catheterization: real-world multicenter experience with 17,513 patients from the TRUST trial. *The international journal of cardiovascular imaging* 2015;31:1281-91.
 113. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *BioMed research international* 2014;2014.
 114. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:273-80.
 115. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118-22.
 116. Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei medical journal* 2012;53:258-61.
 117. Yasmin Y, McEniery C, Wallace S, Mackenzie I, Cockcroft J, Wilkinson I. C-REACTIVE PROTEIN IS ASSOCIATED WITH ARTERIAL STIFFNESS IN APPARENTLY HEALTHY INDIVIDUALS: P3. 14. *Journal of hypertension* 2004;22:S298.
 118. McEniery CM, Spratt M, Munnery M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men 20-year follow-up from the caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010;56:36-43.
 119. Laskey W, Gellman J. Inflammatory markers increase following exposure to radiographic contrast media. *Acta Radiologica* 2003;44:498-503.
 120. Uçar H, Gür M, Yıldırım A, et al. Increased aortic stiffness predicts contrast-induced nephropathy in patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2014;65:806-11.
 121. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18-22.

122. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *The Journal of urology* 2007;178:2277-83.
123. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006;48:602-8.
124. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-9.
125. Collaboration RVfAS. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European heart journal* 2010;31:2338-50.
126. Sirken G, Raja R, Garces J, Bloom E. Contrast-induced translocational hyponatremia and hyperkalemia in advanced kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;43:e9. 1-e9. 5.
127. Thomsen H, Morcos S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *The British journal of radiology* 2014.
128. FISCHER HW, THOMSON KR. Contrast media in coronary arteriography: a review. *Investigative radiology* 1978;13:450-9.
129. Mancini GJ, Bloomquist JN, Bhargava V, et al. Hemodynamic and electrocardiographic effects in man of a new nonionic contrast agent (iohexol): advantages over standard ionic agents. *The American journal of cardiology* 1983;51:1218-22.
130. Sutton AG, Finn P, Grech ED, et al. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *American heart journal* 2001;141:677-83.

EKLER

EK-1:



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Sayı : 37068608-6100-15-1210
Konu: Klinik Araştırmalar
Etik kurul Başvurusu hk.

05/05/2016

İlgili Makama (Burcu Yazıcı Elmas)

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Gülçin Kantarcı'nın koordinatör olduğu "**Radyokontrast Maddenin Santral Kan Basıncı, Vasküler Yatak, EKG ve Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi**" isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) Başvuru Dosyası (**1200** kayıt Numaralı KAEK Başvuru Dosyası), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **04.05.2016** tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, yukarıdaki isimi belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (**KAEK Karar No: 608**).

Prof. Dr. Turgay ÇELİK

Yeditepe Üniversitesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı