

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI TAYİNİNDE TEK KAN
ÖRNEKLİ ⁵¹Cr-EDTA VE ^{99m}Tc-DTPA KLERENS ÖLÇÜM
METODLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. SELAHATTİN ALBAYRAK

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI TAYİNİNDE TEK KAN
ÖRNEKLİ ⁵¹Cr-EDTA VE ^{99m}Tc-DTPA KLERENS ÖLÇÜM
METODLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

DOÇ.DR. TARIK BAŞOĞLU

HAZIRLAYAN

Dr. SELAHATTİN ALBAYRAK

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince birlikte çalışma őansını bulduğum tez danıőmanım ve bۆlüm baőkanım sayın Doç.Dr. Tarık Başoğlu' na teşekkür ederim ve fedakarlıklarından ۆtürü saygılarımı sunarım. Çalıőmayı birlikte yürüttüğüm, yoğun iő gücüne rağmen ilgi ve alakalarını esirgemeyen nefroloji ABD ۆđretim üyesi sayın Prof.Dr. Nuro! Arık hocama ve dahiliye bۆlümü asistanlarına , çalıőmam sırasında verdiği destekleriyle bۆlümümüz ۆđretim üyesi sayın Doç.Dr. Murathan őahin' e, bۆlümümüzün tüm personeline, sabır ve sevgisiyle hep yanımda olan biricik karım Sevla' ya ve minik kızım Gülőah' a teőekkürü borç bilirim.

Dr. Selahattin ALBAYRAK

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

Teşekkür	I
İçindekiler	II
Tablo Dizini	VI
Şekil Dizini	VII
Özet	IX
Anahtar Sözcükler	XI
Abstract	XII
Key Words	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BÖBREĞİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ	2
2.1.1. Glomerül	3
2.1.2. Tubülüs	3
2.2. GLOMERÜLER FİLTRASYONUN FİZYOLOJİSİ	5
2.2.1. Ultrafiltrasyonun Bileşimi	6
2.2.2. Ultrafiltrasyonun Dinamikleri	6
2.2.3. Renal Kan Akımı	8
2.2.4. Renal Kan Akımı ve Glomerüler Filtrasyon Hızının Düzenlenmesi	9
2.2.5. Glomerül Filtrasyona Etkili Faktörler	10
2.3. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PATOGENEZ	11
2.3.1. Üremik Solütlerin Genel Sınıflandırması	11
2.3.1.1. Sodyum Dengesi	12
2.3.1.2. Su Metabolizması	12
2.3.1.3. Potasyum Dengesi	13
2.3.1.4. Asit Baz Dengesi	13
2.3.1.5. Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum ve Vitamin D	14
2.3.1.6. Parathormon	15
2.3.2. Metabolik Asidoz Protein ve Aminoasit Metabolizması ilişkisi	15
2.3.3. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Malnutrisyon	16
2.3.4. Eritropoietin Üretimi ve Anemi	16

2.3.5. Endrokrin Fonksiyon Bozuklukları	17
2.3.6. İmmün Sistem ve Üremi	17
2.3.7. Kronik Böbrek Yetmezliği Ve Kalp Hastalığı	17

2.4. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KLİNİK VE LABORATUVAR

BULGULARI

2.4.1. Etiyoloji ve İnsidans	18
2.4.2. Solüt Dengesi	19
2.4.3. Asit- Baz Regülasyonu	20
2.4.4. Endokrin Ve Metabolik Bozukluklar	20
2.4.4.1. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	20
2.4.4.2. Lipid Metabolizması Bozuklukları	21
2.4.4.3. Protein Metabolizması Bozuklukları	21
2.4.4.4. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	22
2.4.4.5. Seksüel Fonksiyon Bozuklukları	23
2.4.4.6. Büyüme Bozuklukları	23
2.4.4.7. Sürrenal Korteks Hormonları Değişiklikleri	24
2.4.5. Hematolojik Bozukluklar	24
2.4.5.1. Anemi	24
2.4.5.2. Kanama Eğilimi	26
2.4.5.3. Lökosit Bozuklukları	27
2.4.6. Nörolojik Bozukluklar	27
2.4.7. Gastrointestinal Belirtiler	28
2.4.8. Kardiyovasküler Bozukluklar	28
2.4.8.1. Üremik perikardit	29
2.4.8.2. Hipertansiyon	29
2.4.9. Pulmoner Bozukluklar	30
2.4.10. Deri Belirtileri	31
2.4.11. Göz Bulguları	32

2.5. GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI ÖLÇÜMÜNDE KULLANILAN

YÖNTEMLER

2.5.1. İnülin Klerensi	33
2.5.2. Klasik Yöntemler	33
2.5.2.1. Serum Kreatinini	33

2.5.2.2. Ekstrarenal Kreatinin Metabolizması	34
2.5.2.3. Renal Kreatinin Metabolizması	34
2.5.2.4. 24 Saatlik İdrar Kreatinin Klerensi	35
2.5.2.5. Üre Klerensi	35
2.5.3. GFH Ölçümünde Radyoizotop Yöntemler	36
2.5.3.1. ^{125}I - İothalamate	37
2.5.3.2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA	37
2.5.3.3. Krom 51- EDTA (^{51}Cr – EDTA)	38
2.6. KLERENS SAPTAMA METODLARI	40
2.6.1. Plazma ve / veya İdrar Klerens Teknikleri Metodolojisi	41
2.6.1.1. Sabit İnfüzyon Metodları	41
2.6.1.2. Slope (eğim) Metodları	42
2.6.1.3. Multipl Kan Örnekli Metodlar	43
2.6.1.4. Tek Örnekli Plazma Metodları	45
2.6.1.5. Gama kamera görüntüleme metodları	47
2.7. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA İLE GFH ÖLÇÜMÜNDE SIK KULLANILAN METODLAR	50
2.7.1. 6 Örnekli İki Ekspansiyel Plazma Metodu	50
2.7.2. 6 Örnekli İki Ekspansiyel İdrar Toplama Metodu	50
2.7.3. Terminal Slope Plazma GFH Ölçümü	51
2.7.4. Russel' in Tek Örnekli (180. dakika) GFH Ölçüm Metodu	51
2.7.5. Russel'in 2 Örnekli (30 ve 180. Dakikalar) GFH Ölçüm Metodu	52
2.7.6. Russel' in 2 Örnekli (60 ve 180. dakikalar) GFH Ölçüm Metodu	52
2.7.7. Fawdry'nin Efektif Dağılım Hacmi ile Plazma GFH Ölçümü	52
2.7.8. Jackson' un İdrar Örnekleme Yoluyla GFH Ölçüm Metodu	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	55
3. 2.1. Kalibrasyon, Kit hazırlama, Doz ve standart ölçümleri, Enjeksiyon	55
3.2.2. Kullanılan Metod Ve Formüller	57

3.2.2.1. GFH Ölçümünde Referans Metodu olarak kabul edilen İki plazma örnekli Slope Metodu İçin Kullanılan Formüller	57
3.2.2.2. ⁵¹ Cr – EDTA ve ^{99m} Tc- DTPA Tek Örnekli Metodlar ve Kullanılan Formüller	57
3.2.3. Sonuçları Karşılaştırmada Kullanılan İstatistik Yöntemi	57
4. BULGULAR	59
4.1. ⁵¹ Cr- EDTA İçin Kullandığımız İki Plazma Örnekli Slope Referans Metodu İle Sağlıklı Kontrol Grubunda ⁵¹ Cr- EDTA Tek Plazma Metodlarının Karşılaştırılması	61
4.2. ⁵¹ Cr- EDTA metodu Constable 180.dakika örnekleme ile normal grupta ^{99m} Tc- DTPA metodlarının karşılaştırılması	63
4.3. Hasta grubunda tek plazma örnekli Constable 180. dakika ⁵¹ Cr-EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tüm ^{99m} Tc –DTPA metodlarının karşılaştırılması	64
4.4. Hasta grubunda tek plazma örnekli Constable 180. dakika ⁵¹ Cr-EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 46 -75 ml /dk/ 1.73 m ² ye kadar olan hastalarda tüm ^{99m} Tc –DTPA metodlarının karşılaştırılması	66
4.5. Hasta grubunda tek plazma örnekli Constable 180. Dakika ⁵¹ Cr-EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 76-154 ml /dk/ 1.73 m ² ye kadar olan hastalarda tüm ^{99m} Tc –DTPA metodlarının karşılaştırılması	67
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	68
6. KAYNAKLAR	74

TABLO DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo : I - Böbreklerin Genel İşlevleri	5
Tablo : II - GFH ve RKA' ını Etkileyen Faktörler	9
Tablo : III - Kronik Böbrek Yetmezliği Sürecinde Endokrin Fonksiyon Bozukluğu	15
Tablo : IV - Üreminin İmmün Sistem Üzerinde Etkileri	16
Tablo : V - Üremik hastalarda kardiyak disfonksiyona neden olan etkenler	17
Tablo : VI - GFH ölçümünde tek plazma örnekli metodlar	46
Tablo : VII - GFH Ölçümünde Uygulanan Düzeltme Faktörleri	54
Tablo : VIII - GFH ölçümünde tek plazma örneklemede örnekleme zamanları	58
Tablo : IX - GFH Ölçümünde Tek Plazma Örnekleme formülleri	58
Tablo : X- Kontrol grubunda $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ve $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ metodlarıyla elde edilen GFH sonuçları	59
Tablo : XI – Hasta grubunda $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ve $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ metodlarıyla elde edilen GFH sonuçları	60
Tablo: XII - İki plazma örnekli slope $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tek örnekli $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metodlarının korelasyonları	61
Tablo :XIII - Normal grupta referans metodla en iyi korelasyon gösteren Constable 180. dakika $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tüm $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{DTPA}$ metodlarının korelasyonları.	63
Tablo: XIV -Tüm hastalarda tek plazma örnekli Constable 180. Dakika $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tüm $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{DTPA}$ metodlarının korelasyonları	64
Tablo: XV - Tek plazma örnekli Constable 180. dakika $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 44-75 ml /dk/1.73 m² ye kadar olan hastalarda tüm $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ metodlarının korelasyonları	66
Tablo : XVI- Tek plazma örnekli Constable 180. dakika $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 76-154 ml /dk / 1.73 m² ye kadar olan hastalarda tüm $^{99\text{m}}\text{Tc- DTPA}$ metodlarının korelasyonları	67

ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ

	Sayfa
Şekil : I - Starling Kuvvetlerinin Şematik Görünümü	7
Şekil : II - İki Kompartman Modeli	48
Şekil : III - Tek Kompartman Modeli Klerens Hesaplaması	48
Şekil : IV - Stewart- Hamilton Prensibi	49
Şekil : V - Sabit İnfüzyon Metodu	49
Şekil : VI - İki plazma örneklİ ⁵¹ Cr-EDTA slope metoduyla karşılaştırmada en iyi korelasyon gösteren Constable 180. dakika tek plazma örneklİ ⁵¹ Cr-EDTA metodunun nokta dağılımı	61
Şekil : VII - İki plazma örneklİ ⁵¹ Cr-EDTA slope metoduyla karşılaştırmada ikinci sırada yer alan Bubeck 120. dakika tek plazma örneklİ ⁵¹ Cr-EDTA metodunun nokta dağılımı	62
Şekil : VIII - İki plazma örneklİ ⁵¹ Cr-EDTA slope metoduyla karşılaştırmada üçüncü sırada yer alan Bubeck 180. dakika tek plazma örneklİ ⁵¹ Cr-EDTA metodunun nokta dağılımı	62
Şekil : IX - Tek plazma örneklİ Constable 180. dakika ⁵¹ Cr-EDTA metoduyla en iyi korelasyon gösteren Russel' in 180. dakika tek plazma örneklİ ^{99m} Tc-DTPA metodunun nokta dağılımı	63
Şekil: X - Hasta grubunda tek örneklİ Constable 180. dakika ⁵¹ Cr-EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle en iyi korelasyon gösteren Russel 240. dakika tek plazma örneklİ ^{99m} Tc -DTPA metodunun nokta dağılımı.	64
Şekil: XI - Hasta grubunda tek örneklİ Constable 180. dakika ⁵¹ Cr-EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle ikinci sırada korelasyon gösteren Russel 180. dakika tek plazma örneklİ ^{99m} Tc -DTPA metodunun nokta dağılımı.	65
Şekil: XII - Hasta grubunda tek örneklİ Constable 180. dakika ⁵¹ Cr-EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle üçüncü sırada	

korelasyon gösteren Russel 120. dakika tek plazma örneği ^{99m} Tc –DTPA metodunun nokta dağılımı.	65
Şekil : XIII- Tek plazma örneği Constable 180. dakika ⁵¹ Cr- EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 44-75 ml /dk/1.73 m ² ye kadar olan hastalarda en iyi korelasyon gösteren Russel 240. Dakika ^{99m} Tc- DTPA metodunun nokta dağılımı	66
Şekil : XIV - Tek plazma örneği Constable 180. dakika ⁵¹ Cr- EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 76-154 ml /dk/1.73 m ² ye kadar olan hastalarda en iyi korelasyon gösteren Russel 240. Dakika ^{99m} Tc- DTPA metodunun nokta dağılımı	67
Resim : I- Böbreğin Enine Kesiti	54A
Resim : II – Nefron' un Şematik Görünümü	54A
Resim : III – GFH değeri 136 ml/dk/1.73m ² olan sağlıklı bireyde ^{99m} Tc-DTPA Renogram görüntüleri	73A
Resim : IV – GFH değeri 79 ml/dk/1.73m ² olan hastada ^{99m} Tc-DTPA Renogram görüntüleri	73B
Resim : V – GFH değeri 45 ml/dk/1.73m ² olan hastada ^{99m} Tc-DTPA Renogram görüntüleri	73C

ÖZET

Çalışmamızda günlük rutin ölçümlerde kullanmak üzere Glomerüler Filtrasyon Hızı tayininde laboratuvarımızda rutin çalışmalarda kullanılan Gama sayaçlarının ölçüm değerleri esas alınarak , en güvenilir tek plazma örnekli $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ve $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ metodlarının saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya yaşları 18 ile 74 arasında değişen 34' ü Kronik Böbrek Yetmezliği nin (KBY) çeşitli evrelerinde bulunan ve 17' si hiçbir böbrek yada diğer organik şikayeti olmayan kontrol gurubu olmak üzere 51 hasta dahil edilmiştir.

185 MBq (5 mCi) $^{99\text{m}}\text{Tc- DTPA}$ standart ve doz 2 ml volümde, 2.78 MBq (75 μ Ci) $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ise standart ve doz 1ml volümde olmak üzere ayrı ayrı enjektörlere hazırlanmış ve dozlar toplam 15 saniye içerisinde ardışık olarak ($^{51}\text{Cr-EDTA}$ ve $^{99\text{m}}\text{Tc- DTPA}$) İ.V yoldan enjekte edilmiştir. Çalışmanın 120, 180 ve 240. dakikalarında beş ml' den az olmamak üzere plazma örnekleri alınmıştır. Kuyu tipi gama sayacında kısa yarı ömrü nedeniyle önce $^{99\text{m}}\text{Tc- DTPA}$ ' nın sayımı yapılmış ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ aktivitesinin ölçülemez düzeye indiği 1. haftanın sonunda $^{51}\text{Cr-EDTA}$ sayımları gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda, $^{51}\text{Cr-EDTA}$ için iki plazma örnekli slope metodu ($[D1n(P1/P2 / T2-T1(T1 \ln P2 - T2 \ln P1/ T2-T1))]^{0.979}$ ile Constable 180. dk.($24.5 [(ID/C_{180}) - 6.2]^{0.5} - 67$) ve Bubeck ($\alpha+\beta [(ID/ C_n t) - x_0]^{0.5}$) 120, 180 ve 240. dk. metodları kullanılmıştır. $^{99\text{m}}\text{Tc- DTPA}$ için ise Bubeck ($\alpha+\beta [(ID/ C_n t) - x_0]^{0.5}$) 120,180 , 240.dk. ve Russel ($\alpha+\beta \ln [1000 x (ID/C_t)]$) 120,180 , 240. dk. formülleri ile GFH değerleri elde edilmiştir. **Hasta grubunda**, Constable 180. dk. $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metodu ile Bubeck 120,180 , 240. dk. ve Russel 120,180 ve 240. dk. $^{99\text{m}}\text{Tc- DTPA}$ metodlarında kullanılan formüller ile GFH ölçümleri yapılmıştır.

Kontrol grubunda iki örnekli slope $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ile en iyi korelasyonu gösteren tek plazma örnekli $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metodu Constable 180. dk. metodu olmuştur($r=0.97$, $p=0.000$). Constable 180. dk. tek örnekli metod ile en iyi korelasyonu gösteren $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ metodu ise Russel 180. dk. tek örnekli metodu olmuştur ($r=0.87$, $p=0.000$).

Hasta grubunda GFH sonuçlarını değerlendirme işlemi iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk olarak tüm hasta grubunda Constable 180. dk. metodu ile tüm

^{99m}Tc- DTPA metodları karşılaştırılmıştır. Genel olarak Russel 240. dk. ^{99m}Tc- DTPA metodu Constable 180. dk. metodu ile en iyi korelasyonu göstermiştir ($r=0.78$ $p=0.000$). İkinci aşamada hastalar Constable 180. dk. GFH değerlerine göre, düşük (46 -75 ml/dk/1.73 m² ; 14 hasta) ve orta - normal sınırlarda (76- 154 ml / dk/ 73 m² ; 20 hasta) olmak üzere iki gruba ayrılmış, ve her grup içinde tüm ^{99m}Tc- DTPA metodları Constable 180. dk. tek örnekli metodu ile karşılaştırılmıştır. Her iki grupta Russel 240. dk. tek örnekli metodu Constable 180. dk. tek örnekli metodu ile en iyi korelasyonu göstermiştir (düşük GFH değerlerinde $r=0.84$, $p=0.001$; orta-normal GFH değerlerinde $r=0.70$, $p=0.000$).

⁵¹Cr – EDTA tek plazma örnekleme metodunun ileri derecede renal fonksiyon bozukluğu gösteren KBY' li hastalarda ^{99m}Tc –DTPA' dan üstün olup daha az sistematik hatalara neden olduğu bilinmektedir. Akademik çalışmalarda ve düşük GFH değerleri düşünülen hastalarda ⁵¹Cr – EDTA Constable 180. dk. tek örnekli metodu tercih edilmelidir.

GFH' nin 70ml/ dk. nin altında düşünülmediği durumlarda ve ⁵¹Cr – EDTA' nin elde edilememesi halinde alternatif olarak ^{99m}Tc –DTPA tek örnekli Russel 240. dk. metodu incelenen diğer metodlar arasında rutin kullanımı en uygun metod olarak belirlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER

Glomerüler Filtrasyon Hızı

^{51}Cr – EDTA

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ – DTPA

SUMMARY

The aim of this study was to define the most accurate protocols for one plasma sample ^{51}Cr EDTA and one plasma sample $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA GFR calculations for using in the daily routine of our department. All measurements were performed using the routine equipment .

34 patients in different stages of chronic renal failure and 17 healthy volunteers without any renal or other organic disorder were included in the study. The individual doses and standards for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA and ^{51}Cr - EDTA were 185 MBq(5mCi) in 2ml and 2.78 MBq(75 μ Ci) in 1ml , respectively. Both radiopharmaceuticals were injected intravenously within a time interval of 15 seconds. Plasma samples of at least 5ml in volume were collected after 120,180, and 240 minutes. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA samples were measured during the same day because of the short decay period $^{99\text{m}}\text{Tc}$. ^{51}Cr EDTA activity was measured at the end the week, where $^{99\text{m}}\text{Tc}$ energy was surely undetectable.

In the control group, GFR values were obtained using the formulas for ^{51}Cr -EDTA two plasma sample slope method ($[D1n(P1/P2 / T2-T1(T1 1n P2 - T2 1n P1/ T2-T1)]^{0.979}$) , Constable 180. minute method ($24.5 [(ID/C_{180}) - 6.2]^{0.5} - 67$) and Bubeck 120, 180, 240 minute methods ($\alpha+\beta [(ID/ C_n t) - x_0]^{0.5}$) for the radiopharmaceutical ^{51}Cr -EDTA. For $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA , Bubeck 120, 180, 240 minute ($\alpha+\beta [(ID/ C_n t) - x_0]^{0.5}$) and Russel 120, 180, 240 minute ($\alpha+\beta \ln [1000 \times (ID/C_t)]$) methods were used. **In the patient group**, GFR was calculated with Constable 180. minute ^{51}Cr EDTA , Bubeck 120, 180, 240. minute and Russel 120, 180, 240. minute $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA formulas.

The method of constable 180 one plasma sample ^{51}Cr -EDTA showed the best correlation to the two sample slope ^{51}Cr -EDTA method ($r=0.97$, $p=0.000$) and Russel's 180. minute $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA method showed the best correlation with Constable 180 ^{51}Cr -EDTA method ($r=0.87$, $p=0,000$) in the healthy control group. The GFR results of patients with CRF were assessed in two steps. First, the method of Constable 180.m. was compared with all methods of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA in all patients . The Russel 240.m. method showed the best overall correlation with the method of Constable 180.m. ($r=0.78$ $p=0.000$).

Secondly, the patients were divided into two groups as low GFR (44-75 ml/min/1.73m²) and medium-to-normal GFR (76-154 ml/min/1.73m²) patients based on the Constable 180.m. values. In both groups the method of Russel 240.m one sample method showed the best correlation with the method of Constable 180.m. (Low GFR group -> $r=0.84$, $p=0.001$; medium-to-normal GFR group -> $r=0.70$, $p=0.000$).

⁵¹Cr-EDTA one plasma sample method , as previously reported, is more accurate than the method of ^{99m}Tc-DTPA one plasma sample methods. In suspected low GFR patients and in scientific trials ⁵¹Cr-EDTA Constable 180 one sample method should be the method of choice.

If the GFR could be estimated above 70 ml/minute or ⁵¹Cr-EDTA is unavailible , ^{99m}Tc-DTPA one plasma sample Russel 240. minute method could be the alternative method for routine practice.

KEY WORDS

Glomerular Filtration rate

^{51}Cr – EDTA

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ –DTPA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Radyonüklid GFH saptama metodları, non-invazif karakterleri ve yüksek doğruluk dereceleri ile klinik nefrolojide önemli bir diagnostik test olarak kabul edilmektedir. Genel olarak tüm metodlar için çok kan örnekli olanları, klerens eğrisini oluşturmak için daha fazla sayıda aktivite değeri verdiklerinden, gerçeğe en yakın sonuçlar elde ederler. Ancak çok sayıda kan alma rutin klinik çalışma içinde mümkün değildir. Bu nedenle rutin kullanım için birden fazla tek kan örnekli GFH metodları geliştirilmiştir.

Radyofarmasötikler içinde GFH saptamada altın standart olarak kabul edilen inülin klerensine en iyi korele olanı $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 'dır. Ancak gamma kamera ile görüntüleme imkanı vermemesi, uzun fiziksel yarı ömrü ve her an bulunamaması nedeniyle ideal ajan olarak kabul edilmemektedir.

$^{99\text{m}}\text{Tc- DTPA}$, %95'e yakın bir oranda glomerüler filtrasyonla atılan bir radyofarmasötik olup alternatif GFH ajanı olarak kullanılmaktadır. $^{99\text{m}}\text{Tc- DTPA}$ hem görüntülenebilmekte, hemde kısa fiziksel yarı ömrü nedeniyle tercih edilmektedir. Tüm bu parametrelerin yanısıra radyonüklid GFH çalışmalarında teknik donanımdaki farklar literatürde zaman zaman çelişkili sonuçlara götürmektedir. Bu nedenle literatürde tüm dünyada standart olarak rutinde belirlenmiş bir metod yoktur.

Amacımız 19 Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi nükleer tıp Anabilim dalında mevcut olan teknik donanım kullanılarak tek kan örnekli $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ve $^{99\text{m}}\text{Tc- DTPA}$ GFH saptama metodlarını değerlendirmek ve rutin klinik kullanım için uygun olanlarını belirlemek olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREĞİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ:

Karın arka duvarının üst ön kısmına bağlı yerleşmişlerdir. Fascia renalis böbrekleri üst kısmından aşağı doğru sasar ve aşağı kutba doğru ilerler. Fakat böbreğin alt kısmını kapatmaz. Fascia renalis içinde ve renal kapsülün dışında ise perirenal yağ dokusu yer almıştır. Böbreğin arka kısmında bu yağ dokusu daha çoktur. Fascia renalis ile karın arka duvarı arasında pararenal yağ dokusu bulunur. Parietal periton böbrek ve fascia renalis' in önünden geçer. Böbreklerin içyan kenarları konkavdır ve hilus renalis' i oluştururlar. Böbreğin bu konkav kısmının içinde sinüs renalis bulunur. Sinüs renalis' te damarlar, pelvis renalis , kaliks renalis major ve minor' lar, bazı lenfatikler ve bağ dokusu bulunur.

Böbrek parankimi korteks renalis ve medulla renalis şeklinde düzenlenmiştir. Böbreğin toplama sistemi önce kaliks renalis minor' lara dökülür. Bu kaliks' ler ise kaliks major' leri oluşturur. Pelvis renalis, sinüs renalis' ten daralarak ayrılır ve üreter' e açılır. Korteks renalis böbrek parankiminin dış kısmını yapar ve içinde glomerüla ve bunlarla ilgili kısımlar bulunur. Medulla renalis' te ise nefron' un geri kalan kısımları ve toplama kanalları bulunur. İnsan böbreğinde ortalama 12 tane lob vardır. Her biri ortalama 150 gram ağırlığında olan böbrekler, ürografide yaklaşık üçbuçuk vertebra büyüklüğünde, uzunluğuna 12-13 cm, enine 7-8 cm, derinliğine 3 cm. civarında bir yer tutarlar. Sağ böbrek karaciğer basısı dolayısıyla daha aşağıdadır.

Böbrekler arteria renalis tarafından kanlanmaktadır. Bunlar genellikle aortadan çıkan büyük ve tek damarlardır. Fakat bazen birleşmemiş birçok a.renalis' de görülmektedir. Böbreğin venöz drenajı ise vena renalis ve dalları tarafından yapılır. V. renalis v.cava inferior' a açılır. V. renalis dekstra, soldakinden farklıdır. V. renalis sinistra' nın iki önemli dalı vardır. Bu dallar v. ovarica (veya v. testicularis) sinistra ve v. phrenica sinistra inferior (veya v. suprarenalis sinistra) dır. Bu damarlar sağda direkt v. cava inferior' a açılırlar. Bu durum v. cava inferior' un embriyolojik gelişiminin bir sonucudur. Kalp atım hacminin yaklaşık olarak dörtte birini alırlar. Resim 1' de böbreğin kadavradan elde edilen koronal kesitinde , arter ve venleri ile pelvikaliksiyel yapısı görülmektedir(bkz. sayfa54A).

Mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefronudur. Bir nefron takriben 50 µm uzunluğunda ve her iki böbrek' de iki milyon

kadar bulunur. Her bir nefron kendi başına idrar yapabilme yeteneğine sahiptir. Sadece bir tek nefrondaki işleyişi ele almak böbreğin görevlerini anlayabilmek için yeterlidir. Bir nefron glomerül, proksimal tubülüs, henle kulpu , distal tubülüs ve kollektör kanallardan ibarettir. Glomerüller, proksimal ve distal tubülüsler kortekste, kollektör kanallar ve henle kulpunun bir kısmı medullada bulunmaktadır(1). Resim II de nefronun fonksiyonel yapısı görülmektedir(bkz. sayfa54A).

2.1.1. Glomerül

Glomerülün esas fonksiyonu kanın içindeki bazı zararlı maddelerden, bazı maddelerin yıkıntılarında ve bazılarının vücut için fazla olanlarından temizlenmesidir (Ultrafiltrasyon). Yani glomerüller bir nevi filtre kabiliyeti olan kapillerlerdir. İki milyon glomerülden dakikada takriben 1.2 litre kan geçer. Bu kanın dakikada 120 mililitresi glomerüllerden filtre olur (GFH). 40 Angstron' a kadar olan partiküller molekül yükleri ile ilgili olarak ve özellikle negatif yüklü olanlar glomerülden geçerler. Daha küçük olanlar (15 Angstron' dan küçük) serbest olarak ve yüke bağlı olmayarak filtre olurlar. Glomerülün filtre kabiliyeti sabit olmayıp diğer kapillerler gibi diğer bazı faktörlere de bağlıdır. Bu faktörlerden hidrostatik ve onkotik basınç, filtrasyon yüzeyindeki kan akımı ve permeabilite değişiklikleri ön planda gelir. Ayrıca diğer kapillerler gibi otonomik sınırlar ve hormonlardan etkilenir. Fakat diğer kapillerlerden farklı olarak distal tubülüstaki sodyum değişikliklerine bağlı olarak glomerül içinde üretilen angiotensin-II mesangiumdaki düz adale hücreleri gibi hücrelerde ve efferent arteriol de kontraksiyon yaparak glomerül kan akımı, filtrasyon yüzeyi ve hidrostatik basınç değişikliklerinin ayarlanmasında rol oynar.

2.1.2. Tubülüs

Proksimal tubülüsler: Hücreleri kuboid olup villuslara sahiptir. Bu villuslar tubülüs emilim sathını artırır. Bu hücrelerde büyük miktarda ribosom ve mitokondriolar da vardır ve bunlar hücrenin metabolik aktivitesi ile yakından ilgilidir. Proksimal tubülüs hücreleri bir yandan tüp lümeni diğer yandan peritübüler kapillerlerle temas halindedirler.

Glomerülden süzülen tuz ve suyun % 60-70' i nefronun proksimal tubülüs kısmından emilmektedir. Keza filtre olan bütün glikoz, potasyum, ürat, bütün proteinlerin (10-15 gr) hepsi; amino asit, üre, bikarbonat , fosfat, sülfat, kalsiyumun ise değişik miktarları buradan emilmektedirler. Değişik organik asitler ve bazlar

(hidrojen iyonu ve amonyum gibi), organizma için yabancı olan maddeler buradan tüp lümenine sekrete olurlar.

Proksimal tübülüs suya karşı çok geçirgendir. Küçük ve büyük iyonlara karşı da geçirgendir. Bu kadar büyük geçirgenliğe rağmen tübüler sıvı ile peritübüler ekstrasellüler sıvı arasındaki ozmotik basınç ve sodyum, potasyum, klorürlerin konsantrasyonları dengeli bir şekilde muhafaza edilebilmektedir. Bu elektrolitlerin konsantrasyon farkına göre yani pasif olarak değil, konsantrasyon ve gerekse elektriksel farklılığa bağlı olmayan aktif bir taşınma (Aktif transport , aktif reabsorbsiyon) ile izah edilebilir. Bu aktif taşınmanın en önemlilerinden biri sodyum pompası da denilen sodyumun aktif taşınmasıdır. Proksimal tübülüs hücrelerinin tübülüs lümenine ve peritübüler bölgeye bakan yüzleri arasında büyük elektriksel potansiyel farkı vardır. Proksimal tüplerde sıvı izotoniktir (yani plazma ile aynı konsantrasyonda, takriben 300 mOsm/lt.).

Henle kulpu (Loop of Henle): İnce inen ve kalın çıkan kısımlara sahip U şeklinde , büyük kısmı medullada bulunan ve medulla hipertonsitesinin (Counter-current : Zıt yönlü akım mekanizması) teşekkülünde önemli rolü olan bir nefron segmentidir. İnen kolun hepsi ve çıkan kolun başlangıcı ince, çıkan kolun devamı ise daha kalıncadır. Henle kulpunun çıkan kalın kısmından gerek sodyum ve gerek klorürün aktif olarak peritübüler, interstisyel sıvıya taşınması yanında bu çıkan kısmın suya karşı geçirgen olmayışı peritübüler medulla bölümünün hipertonic, kulpun içindeki sıvının ise hipotonik olmasına yol açar. Bu işlemin idrar konsantrasyonunda büyük rolü vardır. Potasyumun bir kısmı kalın kısmından emilmektedir. Tübülüs sıvısı bu kısımda hipotoniktir .

Tamm - Horsaf proteini idrarın normal maddesi olup henle kulpunun çıkan kısmında yapılır. Hiyalen silindirin primer maddesi olan bu mukoprotein yaşla ve vücut yüzeyi ile ilişkilidir. Muhtemelen sodyum ve klorürün aktif transportunda rol oynamaktadır.

Distal tübülüs: Bu nefron segmenti henle kulpunun çıkan kısmına benzer, hücresel yapıya sahip olmalarına rağmen fonksiyonları çok farklıdır (Uzun ve peritübüler yüzleri geniş hücreler).

Distal tübülüslerden sodyum emilmesi ve potasyum sekresyonu önemli ölçüde gerçekleşir ve bu işlem sürrenal glandın korteks hormonu olan aldosteron kontrolü altında yapılır. Antidiüretik hormon (ADH) distal tübülüsün suya karşı geçirgenliğini arttırarak burdan suyun emilmesine yol açar. Buna bağlı olarak sıvı distal tüplerde

ilerledikçe tonitesi artar. Potasyum iyonu distal tüplerden hem emilir hem de sekrete edilir. Burada hidrojen ve amonyum sekresyonu ve bikarbonat emilimi devamlı olarak cereyan eder.

Kollektör kanallar : Elektrolitler buradan çok az emilir. Sodyumun aldosteron etkisiyle aktif olarak emildiği kabul edilir. Buradaki esas ve önemli olay; anti diüretik hormon (ADH) etkisiyle suyun reabsorbsiyonudur. Bu hormona bağlı olarak suya karşı geçirgenliği artan hücrelerden suyun hipertonic medullaya kolayca geçmesi mümkün olur. Bunun sonucu idrarın konsantrasyonu yükselir. Kollektör kanalların kortikal ve medüller bölümleri vardır (2) .

Her biri 150 gram ağırlığındaki böbreklerin ne kadar büyük vazifeler gördüğünü anlamak için aşağıdaki fizyolojik parametrelere bakmak kafidir: (Tablo I)

Tablo:I- Böbreklerin genel işlevleri

Element	Glomerüllerden filtre olan	İdrarla çıkarılan (gün)
Sodyum	600 gram	6 gram
Potasyum	35 gram	2 gram
Kalsiyum	5 gram	0.2 gram
Glikoz	200 gram	-
Üre	60 gram	35 gram
Su	180 litre	1.5 litre
Protein	10-15 gram	150 miligramdan az

2.2. GLOMERÜLER FİLTRASYONUN FİZYOLOJİSİ

İdrar oluşumundaki ilk aşama ultrafiltrasyon olarak tanımlanan , plazma suyu ve nonprotein elemanların (kristaloid) glomerüler kapillerden Bowman kapsülüne geçmesidir. Bu işlemde kan hücreleri ve protein makromolekülleri glomerüler kapiller duvarını aşamadıkları için kanda kalırlar. Bu işlem eşsiz hemodinamik ve yapısal karektere sahip olan glomerüler kapillerler ve 2 . 400000 nefronca gerçekleştirilir.

öbrekler kardiyak outputun %20-25' ini alırlar. Bu yaklaşık 1 litre kan veya 600 ml plazma anlamına gelir. Renal plazma akımının %20 - 30' u glomerüler kapillerden geçer ve bu günlük 150 - 250 litre ultrafiltrasyon anlamına gelir. Bu ultrafiltrasyon ile bir yandan nitrojenöz artıkların atılması gerçekleşir iken bir yandan da vücut sıvılarının kompozisyonu ve volümü korunur.

Ultrafiltrasyonun tuz ve organik madde içerikleri plazma ile aynıdır. Glomerüler ultrafiltrasyon hızı (GFH) ve renal plazma akımı (RKA) otonom olarak tanımlanan bir fenomen ile çok dar limitler içerisinde sabit tutulur.

2.1. Ultrafiltrasyonun bileşimi:

Plazma ultrafiltrasyonunun bileşimi glomerüler filtrasyon bariyerince belirlenir.

Glomerüler filtrasyon bariyerinin 3 komponenti vardır;

- 1) kapiller endotel
- 2) bazal membran
- 3) visseral epitelial hücre (podositler).

Bu bariyerin iki önemli niteliği vardır;

1. Size selectivity: Glomerüler filtrasyon bariyerinden çapları 20 Angstrom' dan daha düşük olan nötral moleküller rahatlıkla geçebilirler (İnülin ve benzeri moleküller). 6 Angstrom' dan daha büyük moleküller ise pratik anlamda hiç filtre olmazlar. 20 - 36 Angstrom arasında çapa sahip moleküller ise son derece az miktarda filtre olur (7 mg / gün). Bu az miktarda albumin proksimal tübülden reabsorbe edilir ve sonuç olarak idrar ile pek az miktarda (< 40 mg / gün) albumin atılır.

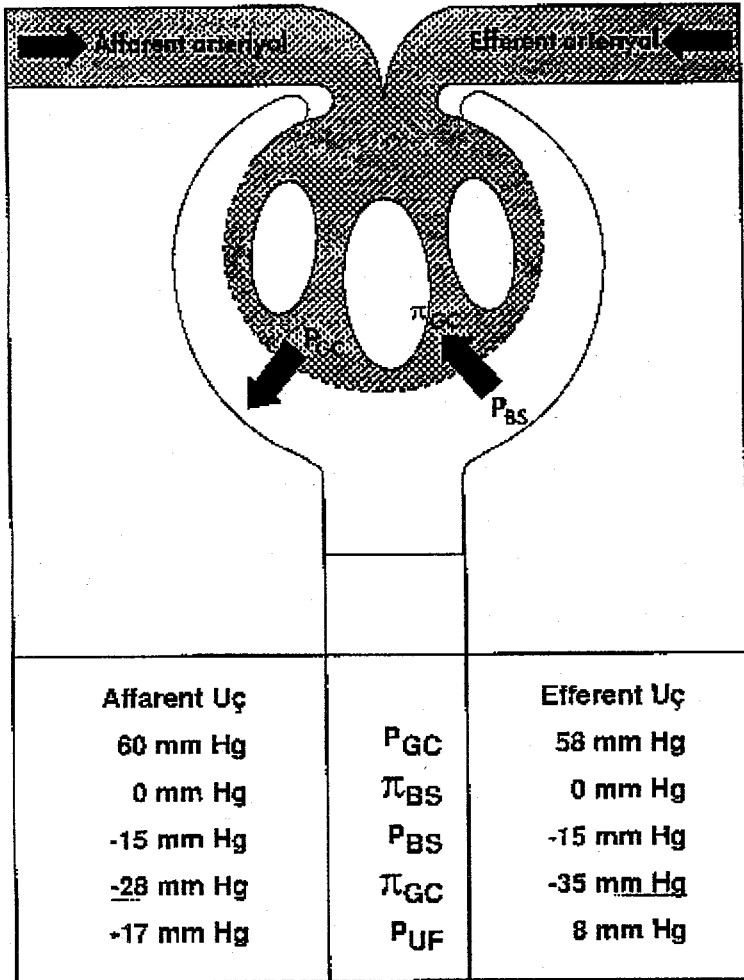
2. Charge selectivity: Moleküllerin elektriksel yükü makromoleküllerin filtrasyonunu etkiler. Pozitif yüke sahip olan proteinler daha kolay filtre olurlar. Bunun nedeni glomerüler filtrasyon bariyerinin taşıdığı negatif yüklü glikoproteinlerdir.

2.2. Ultrafiltrasyonun dinamikleri :

Glomerüler kapiller hidrostatik basınç (P_{GC}) sıvının glomerüler kapillerden Bowman boşluğuna doğru itilmesini sağlar. Glomerüler ultrafiltrasyon pratik olarak proteinsiz olarak kabul edilebileceği için Bowman boşluğunun onkotik basıncı sıfıra yakın kabul edilebilir. P_{GC} filtrasyonu sağlayan yegane kuvvettir. Filtrasyona karşı etkili güçler ise Bowman boşluğunun hidrostatik basıncı (P_{BS}) ve glomerüler kapiller

onkotik basıncıdır (π_{GC}). Şekil 1' in incelemesinde anlaşılacağı üzere net ultrafiltrasyon basıncı (P_{GC}) glomerülün afferent ucunda 17 mm Hg iken , efferent uca bu basınç 8 mm Hg civarındadır. P_{GC} kapiller akıma direnç nedeniyle kapiller boyunca hafifçe azalır iken, (π_{GC}), glomerüler kapiller boyunca su filtre edilip protein alıkondduğu için yükselir. GFH , starling kuvvetleri toplamı ile ultrafiltrasyon katsayısı çarpımına eşittir.

$$GFH: K_f [(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{GC} - \pi_{BS})]$$



Şekil: 1- Starling kuvvetlerinin şematik görünümü

K_f , glomerüler kapiller permeabilite ile filtrasyona katılan glomerüler yüzey alanının toplamı ile orantılıdır. K_f glomerüler kapillerlerdeki hidrostatik basınç ise sistemik kapillerlerin iki mislidir.

GFH; K_f yada starling kuvvetlerinin değişmesi ile değiştirilebilir. Normal fizyolojik koşullarda GFH glomerüler arterioler direnç değişikliklerinden kaynaklanan P_{GC} değişikliklerince düzenlenir.

P_{GC} 3 yol etkilenebilir :

A. Afferent arteriolar direnç değişiklikleri: Dirençteki düşme P_{GC} ve GFH' nı artırır iken, direnç artışı P_{GC} ve GFH ' nı azaltır.

B. Efferent arteriolar direnç değişiklikleri: Dirençteki azalma P_{GC} ve GFH ' nı düşürür. Dirençteki artma ise P_{GC} ve GFH ' nı artırır.

C. Renal arterioler basınç değişiklikleri: Kan basıncındaki ani artışlar P_{GC} ' yi geçici olarak yükseltir ve GFH' nı artırır. Kan basıncındaki düşmeler ise P_{GC} ve GFH 'nı azaltır.

2.2.3. Renal kan akımı

Böbreklerin toplam ağırlığı total vucut ağırlığının % 0.5' inden daha azdır. İstirahat halinde renal kan akımı kardiyak outputun %25' i dir. Renal akım şu fonksiyonların sağlanmasında etkilidir;

- A) İndirekt olarak GFH' nı belirler
- B) Proksimal tubülden su ve solut reabsorbsiyon hızını düzenler
- C) İdrarın konsantre ve dilüe edilmesine katkıda bulunur
- D) Ekskrete edilecek maddeleri böbreğe ulaştırır

Renal Kan Akımı (RKA) şu şekilde formüle edilebilir;

$RKA = \text{aortik basınç} - \text{renal venöz basınç} / \text{renal vasküler direnç}$.

Renal vasküler resistansı belirleyen rezistans damarları afferent arteriol, efferent arteriol ve interlobüler arterlerdir. Böbrekte diğer pekçok organ gibi kan akımını değişen arteriyel basınca göre vasküler rezistansını düzenleyerek yapar. Bu yol ile arteriyel kan basıncı 90-180 mm Hg arasında değişse bile renal kan akımı oldukça sabit olarak korunur. GFH' da benzer biçimde korunur. Renal kan akımı ve GFH' nın belli sınırlar içersinde sabit tutulabilmesi otheregölasyon olarak yorumlanır. Otheregölasyonda primer sorumlu vasküler alan afferent arteriyol olarak değerlendirilebilir. RKA ve GFH' nın otheregölasyonunda iki mekanizma hakimdir.

Bunlardan birisi arteriyel kan basıncı değışikliklerine, diğeri ise tubüler sıvının akım hızına cevap verir. Her ikisinde afferent arteriyel tonusunu regüle eder. Bunlar;

A- Miyojenik mekanizma: Bu vasküler düz kasın intrinsik özelliğinden kaynaklanır. Arteriyel kan basıncı yükseldiğii zaman renal afferent arteriol gerilir ve düz kasta kasılma olur. Bu mekanizma artan kan basıncına karşın RKA ve GFH' nı sabit tutmaya çalışır.

B- Tubüloglomerüler feedback: Bu sistemde tubüler akım arttığı vakit direncinin artışı ve bu yol ile RKA ve GFH' nin korunması söz konusudur. Bu mekanizmada kesin etken saptanmış değildir. Adenosin , ATP yada arakidonik asid önerilen efektörlerdir.

2.2.4. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızının düzenlenmesi

RKA ve GFH' nin düzenlenmesinde çok sayıda faktör etkilidir. Bu faktörler Tablo II' de özetlenmiştir.

Tablo : II - GFH ve RKA' ını Etkileyen Faktörler

Kısaltmalar: ESV= Ekstrasellüler Volüm, Ach= asetilkolin, BK= bradikinin, ATII= anjiyotensin II, ACE= anjiyotensin - konverting enzim, PG= prostaglandinler

	Uyaran	GFH	RKA
Vazokonstriktörler			
Sempatik sinirler	↓ ESV, stres	↓	↓
AT II	↓ ESV, stres ,renin	↓	↓
Endotelin	AT II , BK, epinefrin	↓	↓
Vazodilatörler			
Prostaglandinler	↓ ESV, stres, AT II	↑	↑
Nitrik oksid	stres, Ach, His, BK ve AT II	↑	↑
Bradikinin	↓ ACE, PG	↑	↑

2.2.5. Glomerül filtrasyona etkili faktörler

- 1) Renal kan akımı değişiklikleri .
- 2) Glomerül kapiller hidrostatik basınç değişiklikleri, sistemik kan basıncı değişiklikleri, afferent veya efferent arteriollerde spazm.
- 3) Bowman kapsülündeki hidrostatik basınç değişiklikleri, üreter obstrüksiyonu, böbrek ödemi (kapsül içi ödem).
- 4) Plazma protein konsantrasyon değişiklikleri (dehidratasyon, hipoproteinemi).
- 5) Glomerül geçirgenliğinin artması.
- 6) Glomerül kapillerinde sayısal azalma, glomerül harabiyeti yapan hastalıklar, parsiyel nefrektomi .

2.3. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PATOGENEZ

Kronik böbrek yemezliği (KBY) sadece böbrek işlevlerinde değil, tüm vucut işlevlerinde kalitatif ve kantitatif değişikliklere neden olur. Böbrek yetmezliği geliştikçe, böbreklerin fizyolojik, biyokimyasal ve hormonal işlevlerinde ilerleyici bir kayıp oluşur. Bunun sonucu normalde vucutta sağlıklı böbrekler tarafından atılan metabolitler birikmeye başlar. Diyetle protein kısıtlaması veya diyaliz uygulaması, bu değişikliklerin sadece bir kısmını düzeltebilmektedir. Bu değişikliklerin yol açtığı bu sendromun klinik özellikleri nonspesifiktir ve eksojen intoksikasyonlara benzer. En belirgin değişiklikler kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik, osteoartiküler ve immünolojik sistemleri ilgilendirir ve sonuçta hormonal, homeostatik ve metabolik sistemlerde pekçok bozukluk ortaya çıkar. Kronik böbrek yetmezliği fizyopatolojisinde görülen değişiklikleri organ ve sistemlere göre değerlendirdiğimizde:

- 1- Hematolojik değişiklikler : Eritropoietin üretimi, eritrosit frajilitesi, eritrosit membran akışkanlığı, demir transportu, eritrosit ozmotik frajilitesi, IGF -1'in modüle edici etkisi
- 2-İmmünolojik : T- hücre büyüme faktörü, T-hücre alt grup belirlenmesi, lenfositlerin 3H -timidin alımı, kemik iliği 3H - timidin inkorporasyonu, stimülasyonlu veya stimülasyonsuz lenfosit immün yanıtı, E - rozet oluşturma kapasitesi , sitokin üretimi, B - hücre aktivasyonu ve immünregülasyon , interlökin - 2 üretimi, fagositik yanıt, immünglobülin düzeylerinde değişiklikler olarak özetleyebiliriz.
- 3-Koagülasyon bozuklukları: Trombosit siklooksijenaz aktivitesi, trombosit agregasyonu, trombosit glikozi, fibrinojen raseptörlerine hedef olma, Von -Willebrand aktivitesi, metabolik olaylar veya enzimatik etkinlikler , glukoneogenez, Na - K

ATPase aktivitesi , LDH aktivitesi, kalsiyumun mitokondrial depolanması, mitokondriyal aktivite, alkalen fosfotaz aktivitesi, insülin yıkımı, glutatyon peroksidaz aktivitesi, hücrel kalsiyum pompaları, fenollerin metilasyonu ,1,25 - OH Vit D üretimi ve klerensi

4- Kalp hücresi işlevleri: Kalp hücrelerinin atım hızı , kalp hücresi survivali, kardiyovasküler refleksler, adenilat siklaz uyarısının etkisi , beta adrenesepor yoğunluğu ve afinitesi, alfa ve beta reseptörlerin yanıtları, diyastolik kompliyans, interstiyel hücre hacmi, postural değişikliklere vazokonstriktor yanıtlar.

5- Endokrin işlevler: Glukoz transport bölgeleri, insülin salınımı, TSH salınımı , hipofiz yanıtları, üreme işlevleri, büyüme ve üreme hormonlarına yanıtlar.

6- Sinir işlevleri: İzole sural sinir iletkenliği, mikrotübül oluşumu, tubülinin polimerizasyonu.

2.3.1. Üremik Solütlerin Genel Sınıflandırması

KBY süreci içinde birikime uğrayan ve üremik sendromdan sorumlu olan solütleri moleküler ağırlıklarına göre 3 gruba ayırmak mümkündür;

- 1) Düşük molekül ağırlıklı (MA) solütler (<300 d), örn. üre, kreatinin
- 2) Orta MA'lı solütler (300-12.000d), örn. parathormon, $\beta 2$ - mikroglobulin
- 3) Yüksek MA solütler (>12.00d), örn. myoglobulin

Bu moleküllerden orta ağırlıkta olanlar geleneksel olarak üremik toksisiteden ve KBY 'ndeki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu tutulmuştur. Bu geleneksel bakış açısı ile değerlendirildiğinde çok az sayıda molekül (PTH, $\beta 2$ - mikroglobulin ve bazı peptidler) bu etkiden sorumludur. Öte yandan bu çalışmaların çoğu in vitro koşullarda yapılmıştır. Analitik tekniklerdeki gelişmelerden sonra in vivo koşullarda yapılan çalışmalarda orta MA' lıklı molüküllerin sayısının çok daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Çünkü solüt davranışını belirleyen tek özellik molekül ağırlığı değildir ve elektrostatik yük, sferik konfigürasyon, multikompartmantal davranış, lipofilisite, hücre membranlarının direnci önemli belirleyicidir. Bu moleküller hayvan deneylerinde deneklere verildiklerinde KBY' nde izlenen fizyopatolojik değişikliklerin birine veya birkaçına yol açmaktadır, bir kısmında serum kreatinin değeri gibi renal işlevlerdeki bozulmanın derecesini belirlemek için kullanılabilir. Bu yazıda hepsini tek tek incelemek mümkün olmadığından bazı önemli üremik toksinlerden söz edilecektir.

Daha önce de belirtildiği gibi bu gelişmeler ileride renal replasman tedavilerinde önemli kavram değişikliklerine yol açabilecektir.

2.3.1.1. Sodyum Dengesi

Normal böbrek vücudun ekstrasellüler volümünü baroreseptörler, efektör hormonlar, sempatik sinir sistemi, glomerülotübüler denge ve distal tübülüsden sodyumun geri emilimi arasındaki karmaşık etkileşimler aracılığı ile ayarlar. KBY olan birçok hastada renal sodyum regülasyonunda bozukluklar izlenir. Hastaların büyük kısmı sodyum tutma eğilimindedir ve kronik bir hipervolemi söz konusudur. Özellikle tübülointerstisyel hastalığı olan veya postobstrüktif nefropatileri olanların ise sodyum tutma yetenekleri azalmıştır ve sodyum kısıtlamalı diyet önerilirse hipovolemik hale gelebilir. Diyabetik nefropati dahil olmak üzere, glomerüler hastalığı ve nefrotik sendromu olan hastalar sodyum tutma eğilimindedirler ve azotemik hale gelmeden çok önce hipervolemik duruma gelirler.

KBY sürecinde gelişen hipervolemi direkt olarak hipertansiyondan ve konjestif kalp yetmezliğinden, indirekt olarak ise ilerleyici aterosklerozdan sorumludur. Hipertansiyonun ilerleyici böbrek hasarından sorumlu en önemli etken olduğu düşünülecek olursa hipervoleminin ve hipertansiyonun denetiminin önemi ortaya çıkacaktır. Hipervolemi, lokal etkenlerin etkisiyle periferik ödem dışında, plevral ve perikardiyal effüzyonlar ve asit gibi komplikasyonlara da neden olabilir.

2.3.1.2. Su Metabolizması

İdranın konsantre olabilmesi glomerüler filtrasyonun ve henle kulpu ve vasa rekta' lar tarafından oluşturulan zıt - akım mekanizmalarının sağlam olmasına bağlıdır. Beklenen etki için bu yapıların konumlarının tam olarak korunması gerektiğinden, KBY sürecinde idrarın konsantrasyon yeteneğindeki bozulmanın en erken komplikasyonlarından biri olarak çıkması hiç de şaşırtıcı değildir. Bu nedenle KBY' nin erken ve en sık görülen semptomu noktüridir. İdrarın ozmolalitesi plazmanıninkine yaklaşır (izostenuri) ve insensible kayıplar hesaba katılmadan, hastanın hipotonisite geliştirmeden 2 - 4 lt sıvıyı tüketebilmesini sağlar. Bu nedenle GFH aşırı derecede azalana kadar su kısıtlamasına gerek yoktur. Bu noktada artık serbest su oluşturma yeteneği azalmıştır. Tehlikeli derecelerde hiponatremi gelişebileceğinden sıvı kısıtlaması gerekebilir. Tübülointerstisyel nefropatisi olan

hastalarda ayrıca hafif bir nefrojenik diabetes mellitus gelişebilir. Bu hastalarda su kısıtlaması yapılırsa hipernatremi ortaya çıkabilir.

2.3.1.3. Potasyum Dengesi

Böbrekte filtre potasyum (K), daha sonra proksimal tubülde ve henle kulpunda tümüyle geri emilir. Günlük K yükünden kurtulmak, distal tubüllerin sekresyon mekanizması ile sağlanabilir. Bu işlevi yerine getirirken önemli konsantrasyon gradiyentinden ve sodyumun aktif transportu sonucu oluşan elektrik gradiyentinden yararlanır. Böbreğin K ekskresyon mekanizması genellikle, GFH 15-10ml / dk. düzeyine düşene dek korunur. GFH azaldıkça kompenzasyon mekanizması olarak K' un gastrointestinal atılımında artış olur. Bu nedenle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmeden önce, KBY sürecinde orta derecede hiperkalemik metabolik asidozun geliştiği tabloya tip IV renal tubüler asidoz adı verilir. Bu komplikasyon açısından risk altında olan hastalar:

- 1) Tubülointerstisyel nefropati
- 2) Post- obstrüktif nefropati
- 3) Diyabetik nefropati hastalarıdır. Bazı hastalarda hiperkaleminin nedeninin KBY sürecinde sıklıkla kullanılan bazı ilaçlar (Örn. ACE inhibitörleri) veya eşlik eden endokrin sorunlar olabileceği unutulmamalıdır.

2.3.1.4. Asit Baz Dengesi

Böbreğin görevi sadece filtre olan bikarbonatın tümünü geri emmek değil, günlük titre edilebilir asit üretimini bikarbonat üreterek nötralize etmektir. Bu işlevlerden ikincisi hemen tümüyle diyet tarafından belirlenen bir işlevdir. Bu önemli işlev özellikle tubülointersitisiyel nefritli hastalarda olmak üzere, KBY' nin erken dönemlerinde bozulmaya başlar. KBY sürecindeki hastalarda sıklıkla karşılaşılan:

- 1) Kronik metabolik asidoz
- 2) Hiperkloremik metabolik asidoz veya
- 3) Tip IV renal tubüler asidoz veya bunların çeşitli kombinasyonları şeklinde ortaya çıkabilir. SDBY geliştikten sonra tüm hastalarda izlenir. Asidozun üremik kemik hastalığı ve protein katabolizması üzerine olan olumsuz etkileri kesin olarak ortaya konulmuştur. İlerleyici böbrek hasarının engellenmesi açısından da etkisi olduğu öne sürülmektedir.

2.3.1.5. Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum ve Vitamin D Metabolizması

Kalsiyum, fosfor ve magnezyum metabolizması açısından böbrekler çok önemli organlardır. PTH için efektör organlardır ve $1,25 (OH)_2$ vitamin D3 üretimi aracılığı ile indirekt olarak PTH düzeylerini kontrol ederler. Fosforun vucuttan atılımının gerçekleştiği en önemli bölgedir ve bu nedenle KBY sürecinin erken dönemlerinde hiperfosfatemi gelişmektedir. Hiperfosfatemi ile birlikte aktif vit D3 sentezindeki azalma KBY'li hastalarda gelişen hipokalsemi ve hiperparatiroididen sorumludur. Uzun süreli hiperparatiroidizm osteitis fibrozaya neden olurken, uzun süren hipovitaminozis D' de osteomalazi ile sonuçlanabilir. Diyaliz programına kabul edilen hastalardan bu aşamada alınan kemik biyopsilerinde her iki değişiklik de sıklıkla izlenmektedir. Fosfor - kalsiyum faktörünün uzun süre yüksek kalması sonucu yumuşak doku kalsifikasyonları gelişebilir ve KBY sürecindeki hastalarda önemli bir sorundur. Hiperparatiroidizmin üremik toksisiteye ve ilerleyici böbrek hasarına katkısı ayrıca ele alınacaktır.

2.3.1.6. Parathormon

KBY sürecinde hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hipovitaminozis D'nin çeşitli kombinasyonlarını kompanse edebilmek üzere PTH salgısı artmaktadır. Fizyolojik değerlerin üzerine çıkan PTH'nin kesinlikle sorumlu olduğu sonuçlar aşağıda özetlenmiştir;

- 1) İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonunda artış
- 2) Hücre membran permeabilitesinde, bütünlüğünde ve fosfolipid dönüşümünde değişiklik
- 3) cAMP üretiminde artış
- 4) Kalsiyum-fosfor çarpımında artış nedeniyle yumuşak doku kalsifikasyonu
- 5) Protein katabolizma artışı

Bu değişiklikler dışında PTH'nin sorumlu olduğu düşünülen başka değişiklikler belirlenmiştir. Bunlar; trombosit işlevlerinin baskılanması, kardiyomiyopati, miyopati, yağ asit metabolizmasında bozukluklar, eritropoieziste azalama, kalp kası kontraktilitesinde bozulma, T ve B hücre işlevlerinde bozukluk olarak özetlenebilir. Serum PTH düzeyleri fosfat retansiyonunu yansıttığından uzun süreli hemodiyalizde yeterliliğin bir göstergesi olarak kullanılabilir.

2.3.2. Metabolik Asidoz Protein ve Aminoasit Metabolizması ilişkisi

Birçok çalışmada KBY sürecindeki hastalarda negatif nitrojen dengesi, vucut kitlesinden kayıp, protein depolarında tükenme ve esansiyel amino asit serum düzeylerinde azalma saptanmıştır. Bu anomaliler üreminin spesifik etkileri ve nonspesifik etkenlerin bileşimi sonucu oluşmaktadır.

Hayvan deneylerinden elde edilen verilere ek olarak metabolik asidozun insanlarda katabolik etki yaptığını gösteren bir dizi bulgu vardır;

- 1) Metabolik asidozu olan çocuklarda nitrojen atılımı artmıştır .
- 2) Renal tubüler asidozu olan çocuklara bikarbonat verilmesi ile büyüme hızında belirgin bir artış izlenir.
- 3) NH₄Cl ile beslenen erişkinlerde EAA oksidasyonu artmıştır.
- 4) Uzun süreli metabolik asidoz kas kitlesinde kayba yol açar.

Tablo : III - Kronik böbrek yetmezliği sürecinde endokrin fonksiyon bozukluğu

Defektin Niteliği	Hormonal Defektler
Renal hormonların üretiminde azalma	Eritropoietin üretiminde azalma Aktif vit D3 üretiminde azalma
Homeostazdaki yeni düzenleme	Hiperparatiroidizm
Nedeniyle hormonların aşırı salgılanması	Natriüretik hormon salgısında artış
Hormonların metabolik klerenslerinde ↓	FSH, LH, prolaktin, büyümehormonu, Melanosit stimule edici hormon, gastrin
Artmış hormon salgısına karşı, Baskılanmış yanıt	LH, kortikotropin, prolaktin
Prohormon hormon doku dönüşümünde bozulma	Tiroksin' in triiodotironine 25-Hidroksivitamin D3' ün 1,25-Hidroksivitamin D3' e

2.3.3.Kronik Böbrek Yetmezliği ve Malnutrisyon

Üremik sendrom ve sıklıkla da KBY' nin konvansiyonel tedavisi için uygulanan yöntemler önemli metabolik ve nutrisyonel bozukluklara neden olmaktadır.

2.3.4. Eritropoietin Üretimi Ve Anemi

KBY sürecinde gelişen aneminin temel nedeni yetersiz eritropoietin üretimidir ve hastalığın morbidite ve mortalitesine önemli katkılarda bulunur. Çabuk yorulma, impotans, miyokard hastalığı ve yaşam kalitesindeki genel düşüklüğe katkıda bulunur. Aneminin diğer nedenleri eritrositlerin ozmotik fragilitesindeki artış dolayısı ile eritrosit yarı ömründe azalma, kemik iliğinde eritropoieziste yavaşlama, demir transportundaki değişikliklerdir. Ayrıca malnutrisyonun ve artmış gastrointestinal kayıpların indirekt katkısı vardır.

Tablo : IV - Üreminin immün sistem üzerinde etkileri

AK TIVASYON	HÜCRE	YETMEZLİK
IL-2 düzeylerinde artış	T	Mitojenlere karşı azalmış proliferatif yanıt ve IL-2
IL-2R ekspresyonunda artış		İmmünglobin üretiminde azalma
CD23 ekspresyonu ve plazma düzeylerinde artış	B	
IL-1, TNF ve IL-6' nin bazal türlerinin üretiminde azalma	MN	Antijen sunumunda ve Fe reseptör aracılığı ile oluşan yanıtlarda azalma
Proteazların ve reaktif oksijen türlerinin üretiminde artış	PMN	Fagositozda, bakterisidal aktivitede ve oksidatif yanıtlarda azalma
B ₂ M negatif hücrelere karşı artmış sitolitik aktivite	NK	K 562 hücrelere karşı azalmış sitolitik aktivite

KBY sürecinde meydana gelen bu değişiklikler çeşitli renal replasman tedavileri ile daha da çeşitlenirler. İnfeksiyonlar halen KBY sürecindeki ölümlerin önemli bir bölümünden sorumludur.

2.3.5. Endokrin Fonksiyon Bozuklukları

Kronik böbrek yetmezliği sırasında endokrin sistem hemen hemen tümüyle etkilenmekle birlikte, bu endokrinolojik değişikliklerin KBY sürecine ne ölçüde katkıda buldukları bilinmemektedir.

2.3.6. İmmün Sistem Ve Üremi

Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki hastalar immünoyetersiz konakçılardır. Hem kendilerine özgü infeksiyonlara yatkınlıkları çok iyi tanımlanmıştır, hem de immunizasyon programlarından yeterince yararlanamazlar. İmmün sistemde görev alan tüm hücrelerin işlevlerinde değişiklikler izlenir. Bu değişiklikler oldukça karmaşıktır ve hem aktivasyon hem de yetmezlik olarak ortaya çıkabilir.

2.3.7. Kronik Böbrek Yetmezliği Ve Kalp Hastalığı

Kardiyovasküler mortalite halen KBY sürecindeki hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Tablo : V - Üremik hastalarda kardiyak disfonksiyona neden olan etkenler

Hipertansiyon

Anemi

Sıvı-elektrolit dengesindeki değişiklikler

Asit-baz metabolizmasındaki değişiklikler

Hiperlipidemi

Üremik toksinler

Artmış alüminyum yükü

Artmış demir yükü

Malnütrisyon

Hipokalsemi

Hipoalbuminemi

Sekonder hiperparatiroidizmin derecesi

Artmış ve hızlanmış ateroskleroz kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Öte yandan son yıllarda üremik kardiyomiyopati kavramı giderek önem kazanmaya başlamıştır.

2.4. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Kronik seyirli böbrek hastalıklarda , ilerleyici nefron kaybı sonucunda böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması ile ortaya çıkan tablodur. Böbrek fonksiyon kaybı kritik bir düzeyi aşınca, altta yatan nedenin giderilmesi çoğu kez hastalığın ilerlemesini durduramamaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinin seyri sırasında glomerül filtrasyon hızı (GFH) >50 ml / dk ise hafif bir yetmezlikten söz edilebilir. Kanda üre ve kreatinin düzeyleri normalin üst sınırlarındadır. Böbreğin ekskretuar ve regulatuar fonksiyonları korunmaktadır. Genellikle klinik belirtiler yoktur. GFH $25 - 50$ ml / dk arasında ise orta derecede böbrek yetersizliği söz konusudur. Azotemi yükselmektedir, idrar konsantrasyonu kapasitesinde azalma, noktüri ve hafif anemi görülebilir. Dehidratasyon ve katabolik durumlarda şiddetli azotemi ve asidoz gelişebilir. GFH < 25 ml / dk ise ciddi renal yetmezlik gelişmiştir. Belirgin anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, izostürük idrar, noktüri hafif poliüri ve metabolik asidoz belirtileri görülür. İdrarda sodyum kaybı artma gösterir. Son dönem renal yetmezlikte ise GFH $< 5 - 10$ ml / dk. dir. Şiddetli böbrek yetmezliği ve üremi dönemidir. Gastrointestinal , kardiyovasküler, nörolojik, hematopoetik sistemle ve deriyle ilgili belirtiler görülür. Belirtiler düşük proteinli diyetle kısmen azalma, katabolik durumlarda ise ağırlaşma gösterir. Renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulan dönemdir.

2.4.1. Etiyoloji Ve İnsidans

Her yıl popülasyonda bir milyon kişiden $50 - 60$ ' ı son dönem kronik böbrek yetmezliğine girmektedir. Pek çok hastalık bu gelişmeye yol açabilmekle birlikte, son dönem böbrek yetmezliğine sebep olan başlıca hastalıklar diyabetik nefropati, hipertansif nefroskleroz, kronik glomerülonefritler, polikistik böbrek hastalığı, kronik piyelonefrit ve interstisyel nefritler, sistemik hastalıklar , obstrüktif nefropatiler,

heredofamilial nefropatiler, amiloidoz, renal vasküler hastalıklar ve diğçerleri olarak sayılabilir.

2.4.2. Solüt Dengesi

KBY' de nefron sayısında azalma oldukça, sıvı ve solüt atılımında da azalma olur ve vücut sıvılarında solütler birikime uğrayarak artarlar. Nefron kaybıyla beraber, çeşitli solütler için farklı şekillerde, regülasyonu sağlamaya yönelik adaptif değışiklikler olur. Regülasyon durumu üç şekilde olabilir.

1. Regülasyon olmaması: Üre ve kreatinin bu gruptaki solütlere örnektir. Bunların atılışları GFH' na bağılıdır. GFH' nın azalması ile üre ve kreatinin atılımı azalarak serum konsantrasyonları giderek yükselir.
2. Sınırlı regülasyon: Bu gruba fosfat, amonyum ve urat örnek teşkil eder. GFH 25-30ml / dk' ya düşünceye kadar fosfat ekskresyonu tamdır. Daha ileri dönemlerde GFH' nın daha çok düşmesi ile fosfatın serumdaki düzeyi yükselir. GFH' nın belli bir düzeye düşmesine kadar, serum fosfatının yükselmemesini sağlayan başlıca adaptasyon mekanizması parathormon aktivitesi artışı ile tubüler fosfat reabsorbsiyonunun inhibe edilmesidir. Üratta tubüler reabsorbsiyonun azalması ve sekresyonun artması ile sınırlı bir regülasyon olur. Amonyum atılışında ise nefron başına düşen amonyak sentezinin artması ile sınırlı bir regülasyon gerçekleşir.
3. Tam regülasyon: Terminal döneme kadar fraksiyone ekskresyonları artırılarak serum düzeyleri korunan solütlerdir. Su, sodyum, potasyum ve magnezyum böyledir. Genellikle kronik böbrek hastalarında sodyum kaybetme eğilimi vardır ve sodyum alım eksikliğinde sodyum tutma kabiliyetleri yetersiz olduğundan volüm kontraksiyonu ortaya çıkabilir. Bu durum böbrek foksiyonunun daha fazla bozulmasıyla sonuçlanır. Böbrek yetmezliğinde su ve sodyum eksikliğinden kaçınılmalıdır. Terminal oligürük dönemde ise sıvı fazlalığı ile volüm yüklenmesi sorunları karşımıza çıkmaktadır. Oligürük terminal döneme kadar, katabolizma veya potasyum yükü artışı gibi başka faktörlerin etkisi olmadıkça genellikle potasyum dengesi korunur. Son dönemde hiperpotasemi sorunu ortaya çıkabilir.

2.4.3. Asit- Baz Regülasyonu

GFH normalin %50' sine düşüncüye kadar arteriel pH ve bikarbonat düzeyi genellikle normaldir. Daha fazla GFH düşmesiyle giderek metabolik bir asidoz gelişir. Bu asidoz terminal döneme kadar genellikle kompanse olmakta, bikarbonat düzeyi 12-15ml Eq / L' nin altına düşmemekte, idrar pH' ı 5 - 5.5 ve altında olmaktadır. Asidoz gelişmesinde idrarla bikarbonat kaybının rolü olmayıp, asidoz, hidrojen iyonu atılımında, amonyak yapımı ve amonyum atılımında yetersizliğe ve titre edilebilen asit atılımında eksikliğe bağılı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu asidozda, anyonik gap, vücut sıvılarında biriken fosfat, sülfat gibi anyonlar sebebiyle artmıştır.

2.4.4. Endokrin Ve Metabolik Bozukluklar

Kronik böbrek yetmezliğinin seyri sırasında çeşitli metabolik ve endokrin bozukluklar gelişmekte olup, bunlardan tiroid değişiklikleri gibi bazıları belirgin bir semptomaya yol açmazken, eritropoetin eksikliği veya hiperparatiroidizm gibi bazıları ise belirgin klinik bulgulara yol açar ve tedavi gerektirirler.

2.4.4.1. Karbonhidrat metabolizması bozuklukları

Kronik böbrek yetmezliğinde, başta kas hücreleri olmak üzere insülin aracılığıyla glukoz alımının (uptake) azalması sonucu, insüline doku cevabının azalmasıyla ilgili olarak değişik düzeyde karbonhidrat intoleransı gelişmesi söz konusudur. Bu hücrelerde insülinin reseptörlere bağlanmasında bir sorun olmadığı, fakat postreseptör düzeyde hücre içi bir defektle ilgili olarak insülin rezistansının geliştiği ve üremik hastaların serumlarından izole edilen 1000 - 1500 molekül ağırlığında protein tabiatında bir maddenin bundan sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Bu glukoz intoleransı pankreasın insülin sekresyonunun artması ile kompanse edilebildiğinden, bu hastalarda genellikle açlık kan şekeri ve oral glukoz tolerans testi normal, fakat insülin düzeyi yüksek bulunmaktadır. İnsülin klomp tekniğiyle yapılan incelemelerde pankreas beta hücrelerinin glukozu hassasiyetinin azalmasıyla ilgili olarak glukozu başlangıç insülin cevabında bozulma gösterilmiştir. Parathormonun adacık hücrelerine kalsiyum girişini artırdığı, böylece hiperparatiroidizmin glukoz intoleransı gelişmesinde etkili olarak açlık glisemisi ve glukoz tolerans testini bozabildiği ve paratiroidektomiden sonra glukoz tolerans eğrilerinin normale dönebildiği de ileri sürülmüştür.

Öte yandan kronik böbrek yetmezliğinde GFH 20-25 ml / dk' nın altına düşünce insulinin ve insulin prekürsörleri olan proinsulin ve C - peptidin yıkımı azaldığından, kan düzeyleri yükselmekte ve diabetiklerin insulin ihtiyacı azalabilmektedir. Bu hastalarda insulin dozu uygun şekilde azaltılmadığı takdirde hipoglisemi gelişebilmesi söz konusudur.

2.4.4.2. Lipid Metabolizması Bozuklukları

Kronik böbrek yetmezliği sürecinde daha ziyade tip IV hiperlipoproteinemi ile uygun olarak hipertrigliseridemi ve hafif hiperkolesterolemi şeklinde ortaya çıkan lipid metabolizması bozukluğu böbrek yetmezliğin düzeyi ile belirgin bir ilişkisi olmamakta ve diyalizden de pek etkilenmemektedir. İnsanda tam kanıtlanmamış olmakla beraber, hayvan deneylerinde hiperlipoproteineminin böbrek hastalığı ve yetmezliğinin ilerlemesinde rolü olabileceği sonucuna varıldığı bildirilmektedir. Ayrıca kronik böbrek yetersizliğinde hiperlipideminin, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişimindeki rolünün, bu hastalardaki mortalite ve morbiditeye önemli ölçüde etkisi olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde lipoprotein lipaz, lesitin kolesterol açıl transferaz ve hepatik trigliserid lipaz enzimlerinin aktivitesinde düşme söz konusu olup, çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) yıkımında azalma, intermedier dansiteli lipoprotein (IDL) birikimi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde düşme ortaya çıkabilir. İnsulin rezistansının, karnitin yetersizliğinin ve hiperparatiroidizmin de lipid metabolizması bozukluğuna katkısı olduğu ifade edilmektedir. Kronik böbrek yetmezlikli hastaların yaklaşık yarısında serum trigliserid seviyesinin 150 mg / dl' nin üstünde olduğu ve bunların az bir kısmında 500 mg / dl' yi de aşabildiği gözlenmektedir. Aterojenik etkili apolipoprotein B düzeyinin kronik böbrek yemezlikli hastaların yaklaşık yarısında yüksek bulunduğu, ayrıca apolipoprotein C - II düşerken, apolipoprotein C - III' ün yükseldiği ve bunun mevcut lipoprotein lipaz enzime substrat olarak VLDL' nin etkinliğinin azalmasına yol açabildiği bildirilmektedir.

2.4.4.3. Protein Metabolizması Bozuklukları

Malnutrisyon, insulin direnci, metabolik asidoz, somatotrop hormona cevap azlığı gibi sebepler etkisiyle kronik böbrek yetersizliğinde protein metabolizması bozulabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde normal olarak

devam ettirilebilen protein sentezi, yetmezliğin progresyonuyla birlikte tedricen azalır ve hastaların çoğunda katabolizma ve negatif azot bilançosu hakim olur. Antropometrik ölçümlerde kas kitlesi normal bulunan olgularda da kas protein içeriğinin düşük olabildiği bildirilmektedir. Serumda esansiyel amino asit düzeyleri nonesansiyel amino asitlere göre relatif olarak düşük bulunabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde nutrisyonel durumun göstergeleri olan serum albumin, transferrin, C₃ düzeylerinde düşüklük görülebilir.

2.4.4.4. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Renal replasman tedavisi gören ve görmeyen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılmış olan araştırmalarda, tiroid hormonu düzeyi ve metabolizmasında birtakım değişiklikler bildirilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde renal ekskresyonun azalmasıyla ilgili olarak iyod retansiyonu oluşmakla beraber, guatr insidansının da normal populasyondan yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca üremik hastalarda perifer dokularda tiroid hormonuna karşı bir cevapsızlığın söz konusu olduğu, bu hastalarda düşük T₃ seviyelerine rağmen bazal oksijen kullanımının normal olduğu fakat T₃ hormonu verilmesi ile normalden farklı olarak oksijen tüketiminin artırılmadığı ortaya konmuştur. Hipofizin ise tiroid hormonuna karşı hassasiyetini koruduğu, TSH düzeyinin T₃ verildiğinde düştüğü, antitiroid ajan verildiğinde ise yükseldiği gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezliklerde 5'-deiyodinasyon kusuruna bağlı olarak hem T₄' ün tiroid dışında T₃' e dönüşümünde hemde reverse T₃ klerensinde azalma olduğu ifade edilmiştir. Bu deiyodinasyon kusurunun fonksiyon gören böbrek dokusunun kaybı ile, üremiye sekonder metabolik bir bozukluk ile veya kronik hastalık durumuna karşı nonspepifik bir adaptasyon ile ilgili olması mümkündür. Yapılan araştırmalarda kronik böbrek yetmezliklerde ortaya konan total T₃ (TT₃) ve serbest T₃ (ST₃) düşüklüğünün bu şekilde açıklaması kısmen mümkün gözükmemektedir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aksine sonuçlar da bildirilmiş olmakla beraber, TT₄ ve ST₄ düzeylerinin genellikle düşük bulunduğu belirtilmektedir. Böbrek yetmezliğinde T₄' ün tiroksin bağlayan globulin' e (TBG) bağlanmasının, bu bağlanmayı inhibe edici bazı maddelerin varlığı veya TBG yapısındaki bir bozukluk nedeniyle azaldığı ileri sürülmüştür. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülen TT₄ ve ST₄ düşmelerinde hastalara uygulanan böbrek replasman tedavilerinin de katkısı olduğu, hemodiyaliz sırasında tatbik edilen heparinin ST₄ düzeyini etkilediği sürekli periton diyalizi hastalarında ise TBG ve

albumin düşüklüğünün T4 düşüklüğünde etkisi olduğu öne sürülmüştür. Genellikle serum TSH düzeyinin 20 mIU / l' den yüksek bulunması durumunda hipotiroidi tanısının güvenle konabileceği belirtilmektedir. Kronik böbrek yetmezlikli bir hastada hipertiroidi kliniği gelişmesi halinde ST3 ve ST4 düzeyleri yüksek bulunursa tanı kolayca konabilmektedir. Ancak bir kısım hipertiroidili ve böbrek yetmezlikli hastada bu hormonlar yüksek bulunamayabilecektir. Bu hastalarda normalin alt sınırını hassas olarak ortaya koyabilen üçüncü kuşak testlerle serum TSH düzeyinin tayin edilmesi çok değerli olmakta, bu yöntemle tayin edilen TSH düzeyinin 0.01 mIU / l' den düşük bulunması ile hipertiroidi tanısının güvenle konabileceği bildirilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde tiroid metabolizmasındaki değişikliklerin daha iyi anlaşılabilmesi için araştırmaların devam etmesi gerekli görülmektedir. Bu hastalarda tiroid fonksiyon testlerinde görülebilen değişikliklerin bilinmesi ile böbrek yetmezliğinin tiroid fonksiyon bozukluklarının tanısının daha isabetle konması mümkün olabilecektir.

2.4.4.5. Seksüel Fonksiyon Bozuklukları

Hipotalamus, hipofiz ve sürrenal aksında fonksiyon bozukluğu sonucunda kronik böbrek yetersizliğinde erkekte testesteron ve kadında progesteron düşerek, FSH, LH, prolaktin ve LH salgılatan hormon düzeylerinde yükselme görülebilir. Bu bozuklukların patogeneğinde parathormon, anemi ve çinko eksikliğinin rol oynaması muhtemel görülmektedir. Klinik bulgu olarak erkekte spermiogenezde azalma, testiküler atrofi, libido kaybı ve impotans, kadında amenore, dismenore, infertilite ve libido azalması gelişir.

2.4.4.6. Büyüme Bozuklukları

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda plazma büyüme hormon düzeyi sekresyonun artması veya yıkımın azalması ile ilgili olarak yüksek bulunmaktadır. Ancak bu hormonun etkisine aracılık eden somatomedinlerin (insulin like growth factor - IGF) radioimmunoassay ile düzeyi artmış görülmekle beraber, IGF' ün taşıyıcı proteinine bağlanmasının artması ve üremik serumda düşük molekül ağırlıklı bir somatomedin inhibitörünün varlığı nedeniyle, somatomedin biyoaktivitesi düşük bulunmaktadır. Bu bozukluğun kronik böbrek yetmezlikli çocukların lineer büyümesinin bozulmasından sorumlu olduğu ve farmakolojik dozlarda büyüme hormonu tedavisine cevabı da etkilediği düşünülmektedir. İlerlemiş böbrek

yetersizlikli çocuklarda görülen boy uzamasındaki bozukluk genellikle diyaliz tedavisiyle düzelememektedir. Büyüme bozukluğunda malnütrisyon, D vitamini yetersizliği, kronik metabolik asidoz, intestinal kalsiyum absorpsiyonu bozukluğu, kemik hastalığı gibi faktörlerin de etkisi olduğu ifade edilmektedir.

2.4.4.7. Sürrenal Korteks Hormonları Değişiklikleri

Kronik böbrek yetersizliğinde adrenokortikotrop hormona (ACTH) cevap azalmış ve hipoglisemi gibi ACTH uyarıcılarına karşı ACTH cevabı normal bulunmakla birlikte genellikle plazma kortizol seviyesi bu hormonun böbrek klerensinin azalması sonucu normal veya artmış olarak gözlenmektedir. Kortizolun diüurnal ritmi ve fonksiyonel etkileri de genellikle değişmemektedir. Genellikle aldesteron ve 17- hidroksisteroid plazmada yüksek bulunur. Kortizon yapımının deksametazon ile supresyonu ise normaldir.

2.4.5. Hematolojik Bozukluklar

2.4.5.1. Anemi

Anemi kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) yaygın olarak görülen bir bulgudur ve üremik hastalarda ortaya çıkan bir kısım semptomların gelişmesinde provake edici katkısı olur. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülen halsizlik, egzersiz kapasitesinde azalma, soğuğa tahammülsüzlük ve bazen Raynaud benzeri tablo, iştahsızlık, uykusuzluk, depresyon, libido kaybı gibi belirti ve bulgularda aneminin katkısı söz konusudur. Anemi kardiak debide kompensatris bir artışa, sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna yol açabilir. Böbrek yetmezliklilerde aynı zamanda bulunabilen hipertansiyon, kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı durumları bu hastaların fizik aktivite sırasında artan oksijen ihtiyaçlarının karşılanmasını daha da zorlaştırır ve bütün bu faktörlerin birlikte etkisi yaşam kalitesinin düşmesine sebep olur.

KBY' de anemi genellikle kreatinin klirensi 30 ml /dk / 1.73m² nin altına düşünce gelişmeye başlar ve böbrek fonksiyonu daha çok bozuldukça anemi de derinleşme gösterir. Komplike bir durum olmadıkça KBY anemisinde eritrositler normokrom normositerdir ve düzeltilmiş retikülosit değeri normalin iki katından azdır. Eritrositlerde şekil bozuklukları da görülebilir.

KBY anemisi klasik olarak üç temel primer mekanizmaya bağlanır, relatif eritropoetin (EPO) yetersizliği, eritrosit yaşam süresinde kısalma, kemik iliğine eritropoetin cevabında inhibisyon. Bu temel faktörlere demir ve diğer nutrisyonel faktörlerin eksikliği, kan kayıpları, alüminyum yüklenmesi gibi başka faktörler de eklenebilir ve aneminin iyi bir şekilde düzeltilmesi için bunların da dikkatle araştırılması gerekir.

KBY anemisi gelişiminde çok önemli bir faktör relatif EPO eksikliğidir. Normal sağlıklı anemisi olmayan insanlarda serum EPO düzeyi 10 - 12 mU / ml olup, KBY hastalarında bu düzeyin yaklaşık iki katı kadardır (20-25mU / ml). Ancak bu düzey KBY' de kemik iliğini anemi düzeltebilecek kadar eritrosit yapmak için uyardırmamaktadır. Çünkü böbrek fonksiyonu normal olanlarda aynı düzeyde anemi durumunda EPO yapımında fizyolojik artış serum düzeyini 100 - 1000 mU / ml' ye çıkarılacak şekildedir. Muhtemelen EPO üreten hücrelerdeki harabiyet nedeniyle KBY de anemik stimulusa maksimal EPO cevabı verilmektedir.

KBY' de eritrosit yaşam süresinde kısalma söz konusudur . KBY olan hastaların eritrositlerinin normal insanlara transfüzyonundan sonra yaşam sürelerinin normal olması, BUN düzeyi ile eritrosit ömrünün ters lineer ilişki göstermesi ve yoğun diyaliz uygulaması ile eritrosit yaşam süresinin bazen normale dönebildiğinin bildirilmiş olması bu eritrosit yaşam süresi kısalmasında metabolik bir faktörün kanda retansiyonunun etkili olduğunu düşündürmektedir. KBY hastalarında hemoliz ile eritrosit yaşam süresi %40 – 45 kadar kısalarak normal süre olan 120 günden 65 - 70 güne düşme gösterir. Yetersiz diyaliz bu olayı şiddetlendirir. KBY 'li köpeklerde yapılan çalışmalarda paratiroidektomiden sonra eritrosit sürvisinin düzelme göstermesi, KBY' de görülen eritrosit yaşam süresi kısalmasında parathormon (PTH) önemli derecede sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Hemodiyaliz hastalarında diyalizatın kloramin, bakır, çinko, nitrat, formaldehit gibi maddelerle kontaminasyonu veya sıcaklığının yüksek olması durumunda da hemoliz görülebilmektedir.

Üremik plazmada kemik iliğinde eritropoezi inhibe edici etkisi bulunduğu ve invitro olarak gerek hem sentezinin gerekse eritroid stem cell proliferasyonunun inhibisyonunun söz konusu olduğu bildirilmiştir. Bu etkiden sorumlu faktörler olarak PTH, spermin ve ribonükleaz öne sürülmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar kontrolsüz ve in vitrodur. İn vitro hücre kültür sistemlerinde EPO varlığında üremik plazma eritroid serinin prekürsör hücreleri üzerinde inhibitör etki göstermemektedir. Buna karşılık yoğun diyaliz tedavisi ile hastanın EPO düzeyi aynı kaldığı halde

anemisinin derecesinde iyileşme görülmesi üremiklerde eritropoez inhibitörlerinin varlığını desteklemektedir. Yine bazı hemodiyaliz hastalarında sürekli periton diyalizi (CAPD) tedavisine geçilmesi ile hematokritin yükselme göstermesi üremik hastalarda periton diyalizi ile hemodiyalizle olduğundan daha iyi temizlenebilen büyük molekül ağırlıklı eritropoez inhibitörlerinin varlığını desteklemektedir.

KBY anemisini agra ve eden faktörler arasında kanamalar, demir ve diğer nutrisyonel faktörlerin eksikliği, hiperparatiroidizme bağlı kemik iliği fibrozisi ve alüminyum yüklenmesi sayılabilir. KBY' de kalitatif trombosit fonksiyon bozukluğu sonucunda trombosit agregasyonu bozularak gastro intestinal sistemden kan kaybı oluşabilir. Trombosit fonksiyon bozukluğu tromboksan A2 düzeyinde düşme, faktör 3 aktivitesinde azalma, faktör VII - von Willebrand kompleksi aktivitesi yetersizliği, prostasiklin (PGI2) artışı gibi faktörlerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Transfüzyon yapılmayan KBY hastalarında GİS' den gizli kan kaybı, yetersiz demir alımı, kan alımları, hemodiyalizde kan kayıpları gibi faktörlerin etkisiyle demir eksikliği gelişmesi beklenebilir. Hiperparatiroidi osteitis fibrosa' ya yol açarak kemik iliği fibrozisi ile eritrosit yapımını azaltıcı etki gösterebilir. Bu hastalarda aneminin paratiroidektomiye yanıt verip vermeyeceğinin en iyi göstergesi kemik biyopsisinde ilik fibrozisinin düzeyidir. KBY hastalarında fosfat bağlayıcılar ve diyalizat yoluyla olan alüminyum yüklenmesi demir kullanımını bozarak ve eritrosit prekürsörlerinde hem sentezini inhibe ederek eritropoetine rezistans oluşturulabilir.

KBY hastalarında bu faktörlerin dışında olup da anemiye sebep olabilen veya ağırlaştırabilen hemoglobinopati, hemoliz, malignite, hipersplenizm, akut veya kronik kan kayıpları gibi sebepler de ayırıcı tanıda araştırılmalı ve mümkünse giderilmelidir.

2.4.5.2. Kanama Eğilimi

Kronik böbrek yetersizliğinde pıhtılaşma faktörleri ve trombosit sayısı genellikle normaldir. Trombosit agregasyonu, adhezivitesi ve trombosit faktör 3 salınımında ise bozukluk görülür ve kanama eğilimine yol açar. Kanama zamanı uzamı, protrombin tüketim ve tromboplastin zamanları ise genellikle normaldir. KBY' de endotel hücrelerinden prostasiklin salınımında artma ile ilgili olarak trombositlerde cAMP (siklik adenzin monofosfat) artışı sonucunda tromboksan A2 yapımında, serotonin ve ADP depolanmasında bozukluk olduğu bildirilmiş. Ayrıca diğer bir endotelial faktör olan nitrik oksidin de cGMP konsantrasyonunu artırarak trombosit fonksiyonunu inhibe ettiği ve bu etkinin L - arjinin analogları ile düzeltilebildiği ifade

edilmektedir. Kanama bozukluğuyla ilgili bir diğer durum da KBY' de von - Willebrand faktör multimer yapısındaki bozukluktur.

2.4.5.3. Lökosit Bozuklukları

KBY' de genellikle lökosit sayısı normal olup, fagositik aktivitede bozukluk, hafif lenfopeni, T4 / T8 oranında azalma gibi bozukluklar gelişebilmektedir. Hücresel ve humoral immunitede bozukluk sonucunda bazı antijenlere karşı antikor cevabında zayıflama, hipokomplementemi, interferon yapımında bozulma olduğu bildirilmiştir. Bu bozukluklarla ilgili olarak KBY' de bazı infeksiyonlara karşı hassasiyet ve kronik hepatit B infeksiyonunun persistansı gözlenmektedir.

2.4.6. Nörolojik Bozukluklar

Kronik böbrek yetmezliğinde santral, periferik ve otonom sinir sistemi bozuklukları gelişebilmektedir.

KBY hastalarında merkezi sinir sistemi tutulumuyla üremik ensefalopati gelişebilir. Konsantrasyon yeteneğinin azalması ve anksieteden, konvülsiyon ve komaya kadar değişen ağırlıkta bulgular verebilir. Genellikle ilk semptomlar apati, konfüzyon, dikkati toplayamama, hafıza zayıflaması, fikri konsantrasyon güçlüğü şeklinde ortaya çıkar ve santral sinir sistemi bozukluğu ilerledikçe dizoriyantasyon, irritabilite ve davranış bozuklukları kendini gösterebilir. Hallüsinsiyon, anksiete, depresyon, mani, paranoya ve bazen şizofreni tablosu görülebilir. KBY ilerleyince letarji, stupor ve sonunda koma ile birlikte dekortike veya deserebre pozisyonlar ortaya çıkabilir. Stupor ve koma sırasında serebral eksitabilite artışı ile miyoklonik kasılmalar ve yaygın tonik - klonik konvülsiyonlar görülebilir. Bu belirtiler genellikle diyaliz tedavisiyle düzelme gösterirler ancak kalıcı epileptojen lezyon gelişenlerde konvülsif aktivite devam eder. KBY hastalarında uyku bozuklukları oluşabilir. Beyin dokusunda genellikle makroskopik lezyon görülmemekle birlikte mikroskopik incelemede perivasküler nekroz alanları, glial nodül oluşumu ve demiyelinizasyon gözlenebilir. Beyin omurilik sıvısında hafif protein ve lenfosit artışı görülebilir ve bazı ilaçlara karşı kan beyin bariyeri özelliği değişiklik gösterebilir. Elektroansefalografide yavaş dalga değişiklikleri görülebilir. Diyaliz hastalarında ise diyaliz demans sendromu, diyaliz disekilibrium sendromu ve subdural kanama komplikasyonları görülebilir.

KBY hastalarında ortostatik hipotansiyon, terleme azalması, valsalva manevrasına anormal cevap gibi otonom sinir sistemi disfonksiyonu bulguları görülebilir.

Üremik hastalarda periferik nöropati gelişerek, restless leg sendromu, burning foot sendromu, foot drop, flask kuadripleji, derin tendon refleksi kaybı, çorap şeklinde his kaybı gibi bulgular ortaya çıkabilir. Başlıca patolojik değişiklikler aksonal dejenerasyon, segmental demiyelinizasyon, medulla spinalis ön boynuz hücrelerinde kromatolizistir. Belirtiler ağır renal yetmezlikte ortaya çıkar ve diyalizle düzelme gösterebilir.

2.4.7. Gastrointestinal Belirtiler

Üremik hastalarda iştahsızlık, bulantı, kusma, hıçkırık, stomatit, parotitis, diare, gastrointestinal kanama (eroviz gastrit, üremik kolit ile ilgili) komplikasyonları oluşabilir. KBY' de yaygın olan gastrointestinal semptomlar bazı hastalarda ilk belirtiler olarak ortaya çıkabilir. Santral sinir sistemiyle ilgili olabilen iştahsızlık ve bunu takiben bulantı ve kusma genellikle ilk gastrointestinal belirtilerdir. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesiyle gastrointestinal mukozada ödem, hiperemi, anjiodisplazi, ülserasyon, hemorajik ve nekrotik lezyonlar gelişerek stomatit, gastrit, duodenit, ileit, kolit ve proktit ortaya çıkabilir ve bu fokal lezyonların yanında üremik kanama bozukluğunun da katkısıyla gastrointestinal kanamalar oluşabilir. Bu gastrointestinal lezyonların patogenezi tam açıklanamamış olmakla birlikte, üreye gastrointestinal lümende bakteriel üreazların etkisiyle ortaya çıkan amonyağın yapıdığı irritasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Ağız hijyeni iyi olanlarda nadir olmakla birlikte KBY hastalarında eksüdasyon, ülserasyon ve psödomembran oluşumuyla karakterize görünüm olabilmektedir.

2.4.8. Kardiyovasküler Bozukluklar

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler bozukluklar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Üremik hastalarda değişik derecelerde konjestif kalp yetersizliği bulunabilir. Bu bozukluğun ortaya çıkmasında en önemli faktör su ve sodyum atılımının azalması sonucuda sıvı yüklenmesi ve intravasküler volüm artışı olmakla birlikte hipertansiyon, anemi, asidoz, hiperpotasemi ve hipokalsemi gibi faktörlerin de katkısı olduğu kabul edilmektedir. Çünkü kalp yetmezliğinin

düzelmesinde sodyum kısıtlaması, diüretik, ultrafiltrasyon gibi uygulamaların yanısıra kan basıncı kontrolü, asidoz ve hiperpotaseminin düzeltilmesinin de yararı olmaktadır. Aneminin düzeltilmesinde aşırı gidilerek fazla transfüzyon yapılması da volüm yüklenmesini artırabilen bir faktördür. Kalp yetmezliği gelişenlerde gerek sol ventrikülün sistolik yüklenmesine bağlı atrial galo, gerekse relatif bir diastolik yüklenmeyle ilgili olarak protodiastolik galo ritmi duyulabilir. Sıvı yüklenmesi, hipertansiyon ve anemiyle ilgili olarak foksiyonel bir aort yetmezliğine ait üfürüm ve periferik bulgular saptanabilir. Valvüler kalsifikasyona ait üfürüm de duyulabilir. Bir kronik böbrek yetmezliği hastasında duyulan üfürümlerin fonksiyonel mi yoksa birlikte bulunan bir kapak hasatalığına ait mi olduğu araştırılmalıdır.

Kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyon, hiperlipidemi, karbonhidrat intoleransı gibi aterosklerotik risk faktörlerinin etkisiyle koroner arter hastalığı gelişerek, özellikle diyaliz hastalarında önemli bir ölüm sebebinin oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığı gelişiminde arteriel kalsifikasyonun da etkisi söz konusu olabilmektedir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda koroner arter hastalığının yanısıra elektrolit denge bozukluklarının da etkisiyle kardiak ritm bozuklukları görülebilmektedir. Bu bozukluklar arasında hiperpotasemi, hipermagnezemi, hipokalsemi ve asidoz sayılabilir. Ayrıca özellikle diüretik kullanılanlarda hipopotasemi ve hipomagnezmi oluşarak dijital intoksikasyonuna zemin hazırlayabilir. İletim sisteminde metastatik kalsifikasyon gelişirse, kalp blokları ortaya çıkabilmektedir.

Bilinen bu faktörlerin etkisi dışında üremiye has spesifik bir miyokard bozukluğu tanımlanmamış olmakla birlikte, bazı hayvan deneylerinde üremik serumun izole kalp üzerinde depressif etkisinin gösterildiği bildirilmiş olup, başarılı renal transplantasyondan sonra kardiak fonksiyonda düzelme olduğu da gözününe alındığında tek başına üreminin kalp yetersizliğine yol açıp açmayacağı sorusu henüz cevapsız kalmaktadır.

2.4.8.1. Üremik perikardit

Diyaliz tedavisinin gelişiminden önce üremi tablosu içinde ölen hastaların yaklaşık yarısında tereyağlı ekmeğin görünümü olarak ifade edilen pürtüklü görünüşlü ve fibrinoz sıvı içeren aseptik bir perikardit hadisesi bildirilmiştir. Bu olgularda göğüs ağrısı ve perikard frotmanı başlıca belirti ve bulguları oluşturmaktadır. Diyaliz gelişiminden sonra gözlenen perikarditlerde ise daha ziyade hemorajik perikard sıvısı

görüldüğü bildirilmektedir. Bu dönemdeki perikardit olgularında ateş, titreme, lökositoz görülebildiği de ifade edilmektedir. Perikardit gelişmesinin infeksiyon, yetersiz diyaliz, sekonder hiperparatiroidizm gibi faktörlerle ilgisi olabileceği kabul edilmektedir. Bazı hastalarda perikardiosentez gerektiren perikard tamponadı gelişebilmektedir. Bazen perikardiektomi endikasyonu oluşturacak şekilde konstriktif perikardit ortaya çıkabildiği bildirilmektedir.

2.4.8.2. Hipertansiyon

Kronik böbrek yetmezliğinde önemli bir komplikasyon olan hipertansiyon son dönem böbrek yetmezlikli hastaların %80 kadarında görülmekte ve koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve serebrovasküler hastalık gelişiminde majör bir risk faktörü oluşturmaktadır. Üremik bir hastada hipertansiyon gelişiminde en önemli etken su ve sodyum retansiyonu ile ekstrasellüler volüm artışının, muhtemelen hipotalamik bir natriüretik hormon aracılığıyla Na - K ATPaz pompasının inhibisyonu yoluyla vasküler düz kas hücrelerinde sodyum ve kalsiyumun artışına ve potasyumun azalmasına sebep olarak, sonuçta bu hücrelerin hem bazal tonusunu hem de angiotensin II ve katekolaminler gibi vazopressör maddelere cevabını artırmak suretiyle periferik direnci de yükselttiği ifade edilmektedir. Kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyon gelişmesinde ayrıca renin – angiotensin - aldosteren sistemi aktivitesi artışını, sempatik tonus artışının ve prostaglandinler, kininler, renomeduller nötral lipid, atrial natriüretik peptid gibi vazodepressör hormonların yapımının azalmasının da katkısı olabileceği belirtilmektedir.

2.4.9. Pulmoner Bozukluklar

Üremik plevrit ve plevral effüzyon görülebilir. Volüm fazlalığı ve pulmoner kapiller permeabilitenin artışı nedeniyle akciğer ödemi oluşumu kolaylaşabilir. Göğüs radyogramında perihiler bölgede kelebek kanadı şeklinde akciğer ödemi görülebilir. Bu görünüm "üremik akciğer" terimiyle ifade edilir.

2.4.10. Deri Belirtileri

Deri soluk görünümündedir. Kanama eğilimi sebebiyle ekimoz, hematoma, diş eti ve mukozalarda hemoraji görülebilir. Terde yüksek konsantrasyonda bulunan üre,

buharlaşma sonucu deri yzeyinde beyaz kristal toz halinde birikerek uremik frost denilen gornum ortaya cikabilir.

Kasinti, ilerlemis bubreK yetersizligine sika rastlanan bir semptom olmakla birlikte mekanizmasi tam bilinmemektedir. Sorumlu tutulan faktorerler arasında serumda parathormon yuksekligi, hiperkalsemi, histamin sayilabilir. Genellikle yeterli diyaliz tedavisi ile hafiflemekte ise de bazı hastalarda uykuya ve gunluk aktivitelere engel olacak sekilde siddeti kasinti gorulebilmektedir. Yeterli diyalize ragmen belirgin parathormon yuksekligi ve siddetli kasintisi olanlarda kasinti genellikle subtotal paratiroidektomiden 2 - 7 gun sonra duzelmekte, bazen lidokain veya ultraviyole isini tatbikinden de yarar gorulmektedir.

ilerlemis bubreK yetmezlikli hastalarda seyrek olarak parmak, bilek, bacak derilerinde progressif iskemik ulserasyonlar ve doku nekrozu gorulebilmektedir. Bu lezyonlar diyaliz ve transplantasyon hastalarinda da olusabilmektedir. Hastalarin hemen tamaminda arterlerin media tabakasinda kalsifikasyonlar gorulmekte ve radyogramlarda subperiostal kemik rezorpsiyonu bulunmaktadır. Hastalarda bu lezyonlar olusmadan once hiperfosfatemik bir donem bulunmakta, serum kalsiyumları normal veya yukseK olmaktadır. Ulserasyondan once agrı, hassasiyet, subkutan nodul, eritematöz renk degisikligi gibi belirtiler gorulmekte, ulser ve nekroz gelişiminin hizi hastalar arasında degiskenlik göstermektedir. Süperpoze olan infeksiyonlar sepsis ve ölüme yol açabilirler. Gelişmesinde hiperparatiroidizmin rolü olduğu düşünölen bu lezyonlar genellikle lokal tedavilere yanıt vermemekte ve subtotal paratiroidektomiden sonra çoğu olguda iyileşmektedir.

2.4.11. Göz Bulguları

Kronik bubreK yetmezlikli hastalarda gözdeki kalsifikasyonlar lokal irritasyon ve inflamasyon ile birkaç gün süreli ve reverzibl kırmızı göz sendromuna sebep olabilmektedirler. Konjunktivada her yeni kalsiyum birikimi olayında kırmızı göz görünümü tekrarlayabilirse de çoğunlukla bu birikimler bulber konjunktivanın lateral veya medial bölümlerinde beyaz plaklar veya noktalanmalar şeklinde ve asemptomatik olarak çıkmaktadırlar. Kalsiyum birikimi bazen kornea limbusunda oluşmakta ve band keratopati olarak adlandırılmaktadır. Konjunktival yüzeyden CO₂ kaybıyla lokal pH düşmesinin kalsiyum depozisyonunu kolaylaştırdığı düşünölmektedir. Üremik hastalarda genellikle hipertansiyonla ilgili olarak ve bazen

birlikte bulunan anemi veya diabetle ilgili retinal bulgular gözlenebilmektedir. KBY' de retinada ödem, kıvrılma görülebilmekte ve bazen retinal ayrılma gelişerek üremik körlük denilen ani, ciddi ve fakat reverzibl olabilen görme kaybına yol açabilmektedir. Kranial göz sinirlerinin üremik nöropatiye tutulmasıyla nistagmus, miyozis ve anizokori ortaya çıkabilir (3).

2.5.GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI ÖLÇÜMÜNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Glomerüler filtrasyon, glomerülden serbest filtre olan fakat tubülüslerden reabsorbe ve sekrete edilmeyen ve filtre olan miktarı aynen idrara geçen bir madde ile ancak ölçülebilir. Bunun için en ideal madde 5500 molekül ağırlıklı bir fruktoz polisakkaridi olan inulin dir (4,5). Daha sonra az miktarda tüplerden ifraz olunan kreatinin gelir. Bugün yapılmasının kolaylığı yönünden uygulamada kreatinin ile glomerül filtrasyon tayini (kreatinin klerensi) daha çok kullanılmaktadır (6). Örneğin kreatinin klerensi' nin dakikada 120 mililitre olması , böbrek glomerüllerinden bir dakikada süzülen ve kreatininiden temizlenen kan miktarı 120 ml. demektir. Klerens bir dakikada birtakım maddelerden temizlenen plazma miktarıdır. Öyleyse kreatinin , inülin ve mannitol glomerülden süzüldükten sonra hiç emilmeden veya sekrete edilmeden idrarla atıldıkları için bu maddelerin klerensi glomerül filtrasyonun kreatinine göre daha doğru ölçülmesine neden olur.

$U = 1 \text{ ml . idrardaki kreatinin miktarı}$

$P = 1 \text{ ml . plazmadaki kreatinin miktarı}$

$V = 1 \text{ dakikadaki idrar hacmi}$

Glomerül filtrasyon miktarı böbrekten 1 dakikada geçen kan akımının (RKA) beşte biri kadardır.

$GFH / RKA = 1 / 5 = 0.20$ dir. Buna filtrasyon fraksiyonu denir.

2.5.1. İnülin Klerensi

İnülin plazma proteinlerine bağlanmayan inert bir polisakarittir. Böbreklerden kolaylıkla filtre olur, metabolize edilmez, tübüler sekresyon ve reabsorpsiyonu yoktur. Bu anlamda ideal bir GFH ölçüm markeri (altın standart) olarak değerlendirilir. Ancak

uygulanmasında önemli pratik güçlükler söz konusudur. İnülin pahalı bir madde olup bulunmasında güç olmaktadır. Kullanılmadan önce kaynatılması zorunlu olup laboratuvar tayininde pratik güçlükler söz konusudur. Bu teknikle oral su yüklemesini takiben (15-20 ml/ kg) 50 mg / kg yükleme dozu verilmekte daha sonrada plazma seviyesini 20-30 mg/dl düzeyinde tutacak biçimde sürekli infüzyon yapılmaktadır. Bir saatlik dengeleme periyodunun arkasından 3 - 4 kez 20 - 30 dakikalık idrar örnekleri toplanmakta , eş zamanlı kan ve idrar inülin ölçümleri gerçekleştirilmektedir.

Bu klasik yöntemi daha pratikleştirici bazı yeni öneriler varsa da, henüz yaygın kullanıma geçirilebilmiş değildir(4,5).

2.5.2.KLASİK YÖNTEMLER

2.5.2.1. Serum Kreatinini

Endojen oluşu, glomerüllerden serbestçe filtre olması, kolaylıkla ölçülmesi gibi gerekçeler ile GFH'nın tahmin edilmesinde en sık kullanılan parametredir. En ciddi problem tubüler sekresyonu nedeniyle hesaplanan kreatinin klerens değerinin gerçek glomerüler filtrasyon hızından daha fazla olmasıdır. Özellikle kronik böbrek hastalığı söz konusu ise bu durumda kreatinin klerensi / glomerüler filtrasyon değeri oranı çok büyüyebilir.

Erken böbrek yetmezliği dönemine artmış tubüler kreatinin ekskresyonu nedeniyle azalmış GFH değerlerine rağmen serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda kalabilir. Örneğin inülin yada iothalamate kullanılarak yapılan GFH değerleri 60-80 ml / dakika olmasına karşın serum kreatinini hala 1 mg / dl ve altında olabilir. Yani normal sınırlar içinde gibi görünen serum kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyonlarının normal olduğu anlamına gelmez.

Normal yada daha az etkilenmiş nefronlarda izlenen kompensatuar hiperfiltrasyon ve hipertrofi nedeniyle bazı glomerüler hastalıklarda başlangıç döneminde hastalık aktif olduğu halde serum kreatinini yükselmemiş olabilir. Bu durumda renal hastalık işareti olabilecek diğer parametrelerin kullanılması yerinde olur. Kan kreatinin düzeyi >1.5 - 2.0 mg / dl olduğu vakit stabil kreatinin renal sorunun stabilizasyonu anlamına gelebilir.

Bu noktada başlangıçtaki hafif kreatinin yükselmelerinin bile önemli GFH azalmaları anlamına gelebileceği unutulmamalıdır. Örneğin 70 kg ağırlığındaki bir hastada GFH 120 ml / dakika' dan 80ml / dakika' ya indiğinde serum kreatinini ancak 0.9' dan 1 mg / dl' ye yükselir. Bu noktadan sonra serum kreatinini 1.5 mg / dl' ye yükselmiş ise bu durumda geride kalan GFH' nin 1/3' ü daha kaybolmuş demektir ve artık kreatinin sekresyon kapasitesi dolmuş demektir. 1.5 mg / dl aşılmış ise bu durumda total filtrasyon kapasitesinin ve fonksiyone nefronların yarısı kaybedilmiş demektir. Yani örneğin böyle bir hastada 1.7 mg / dl serum kreatinin düzeyleri renal sorunun hafif olduğunu göstermez. Bu sınırlamalara karşın alternatif yöntemlerin uygulanmasındaki pratik güçlükler nedeniyle halen kreatinin klerens hesaplanması en yaygın GFH tahmin yöntemi olarak kullanılmaktadır(6).

2.5.2.2. Ekstrarenal Kreatinin Metabolizması

Kreatinin iskelet kasında kreatinden nonenzimatik olarak sentezlenerek kana aktarılır ve böbrekler aracılığı ile itrah edilir. Kreatinin üretim hızı kas kitlesi ile doğru orantılıdır. Bu nedenle yaş, vucut ağırlığı, seks gibi parametrelerden etkilenir. Normalde üriner kreatinin barsak bakterilerince gerçekleştirilen önemli ekstrarenal klerens nedeniyle renal atılım total üretimin altında kalabilir.

2.5.2.3. Renal Kreatinin Metabolizması

Kreatinin glomerüllerden kolaylıkla filtre olur. Daha sonradan önemli reabsorbsiyon izlenmez. Ancak önemli proksimal tubüler sekresyonu vardır. Üriner kreatinin %10-20' si tubüler sekresyon ile gelir. Sekrete edilen bu miktar kronik böbrek hastalığı hallerinde önemli ölçüde artar ve kreatinin klerensinin GFH' ini temsil etme yeteneği azalır. Öte yandan diyetle kreatinin alımının arttığı hallerde (etli besinlerin yenmesinde olduğu gibi), serum kreatininde geçici fakat anlamlı yükselmeler izlenebilir. Serum kreatinin düzey sonuçlarına dayanılarak klerens tahmini yapmakta kullanılan en yaygın formül Cockcroft-Gault eşitliğidir;

Cockcroft–Gault eşitliği(erkekler için): $(140 - \text{yaş}) \times \text{vucut ağırlığı} / 72 \times \text{serum kreatinini}$
Cockcroft–Gault eşitliği(kadınlar için): $0.85 \times (140 - \text{yaş}) \times \text{vucut ağırlığı} / 72 \times \text{serum kreatinini}$

2.5.2.4. 24 Saatlik İdrar Kreatinin Klerensi

24 saatlik idrar toplamasına dayalı yöntemde kreatinin klerensi şu formülle hesaplanmaktadır. Kreatinin klerensi (ml / dak.) : idrar kreatinini x idrar volümü / plazma kr. x 1440

Genel kabul gören normal değerler erkekler için 120 ± 25 ml / dakika, kadınlar için 95 ± 20 ml / dakikadır(10). Bu yöndemde iki ayrı sorun vardır. Birincisi yetersiz idrar toplama sorunudur. Bu sorunun varlığı idrar kreatinin ekskresyonunun kontrolü ile anlaşılabilir. Bu değer 50 yaş üzeri erkeklerde 20-25 mg / kg, kadınlarda ise 15-20 mg / kg civarındadır. 50-90 yaş arasında bu değerler azalmış kas kitlesi nedeniyle % 50 azalmaktadır. İkinci sorun ise daha önce değinildiği gibi artmış tubüler kreatinin ekskresyonu nedeniyle ölçülen kreatinin klerensinin GFH'ni yansıtmamasıdır(7).

24 saatlik idrar toplanmasına dayalı kreatinin klerens ölçüm metodunun uygulanması ve duyarlılığındaki sorunlar nedeniyle bu yöntemin duyarlılığını artırıcı ve uygulanımını kolaylaştırıcı değişikliklerin yapılması bazı yazarlarca izleyen 4 saatlik ölçüme dayalı kreatinin klerens ölçüm tekniği ile sağlanan sonuçların iohalamate klerens tekniği ile sağlanan sonuçlar ile oldukça korele olduğu dikkati çekmiştir (8).

2.5.2.5. Üre Klerensi

Kan üre nitrojeni (Blood Urea Nitrogen, BUN) GFH ile ters yönlü bir değişim gösterir. Ancak BUN , GFH değişikliklerinden bağımsız olarak fluktuasyon gösterebilir. Bunun belli başlı iki nedeni vardır.

A –Glomerüler filtrasyonla filtrata geçen ürenin %40-50'si özellikle proksimal tubülden reabsorbe edilir. Sonuç olarak eğer bir volem kaybı söz konusu ise buna eşlik eden proksimal su ve sodyum reabsorbsiyonuna üre reabsorbsiyonu da eşlik eder. Artmış üre reabsorbsiyonu nedeniyle BUN, GFH ve serum kreatinin düzeylerinden bağımsız olarak yükselir. BUN / kreatinin oranı artar. Artan BUN / kreatinin oranı azalmış renal perfüzyon göstergesi olarak değerlendirilir.

B- Üre üretim hızıda sabit değildir. Yüksek proteinli diyet, artmış doku yıkımı , travma, kortikosteroid kullanımı hallerinde üre üretim hızı artabilir. Düşük proteinli diyet, karaciğer hastalığı gibi hallerde , azalmış üre yapımı ve azalmış kas kitlesi nedeniyle, GFH çok düşmesine karşın BUN ve serum kreatinin düzeyleri yükselmeyebilir.

Çok sağlıklı olmasa da glomerül filtrasyonun üre klerensi ile de ölçmek mümkündür. Alınan proteinle ve çıkarılan idrar miktarıyla ürenin yakın ilişkisi yönünden bugün

çoğu nefroloji kliniklerinde kreatinin klerensi tercih edilmektedir. Üre klerensi standart ve maksimal üre klerensi olarak iki türüdür.

1. Standart üre klerensi: Bir dakikada 2 ml 'ye kadar idrar çıkarılmada üre temizlenmesi idrar miktarının kare kökü ile orantılıdır.

$C = U / P \times V$, $V = 54 \text{ ml / dakika}$. Bunu %100 kabul edip bulunan değere göre $100 / 54 = 1.84$ ile çarpılarak normalin yüzdesi hesap edilir.

2. Maksimal üre klerensi: İdrar miktarı 2 ml' den fazla ise üre temizlenmesi çıkan idrarla doğru orantılıdır. Yani 24 saatlik idrar miktarı üremili bir hastada 3000 ml . ise üre maksimal seviyede idrarla atılır. Bunun üremi tedavisinde önemi vardır.

$C = U / P \times V = 75 \text{ mililitre}$ $100 / 75 = 1.34$, bulunan değer 1.34 ile çarpılarak normalin yüzdesi hesap edilir. Üre klerensi normalin % 75 inden fazla ise böbreklerden üre atımı normaldir denebilir. % 50-75 oranı şüpheli, % 20-40 civarında ise kanda üre yükselmiştir.

Üre klerensinin kreatinin klerensine oranı 0.59 - 0.64 dür. Belirgin poliürilerde çıkarılan idrar miktarının artmasına bağlı olarak 1 civarına gelir.

Poliürili hastalarda idrar miktarının fazlalığına bağlı olarak üre klerensi yanlış olarak normal hudutlarda bulunabilir. Üre klerensi inulin ve kreatinin klerensine nazaran daha az güvenilirliğe sahiptir(9).

2.5.3.Glomerüler Filtrasyon Ölçümünde Radyoizotop Yöntemler

GFH tayininde kullanılabilmesi için bir radyofarmasötüğün ideal şartlarda aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir.

-Glomerüler kapiller permeabiliteden serbestçe filtre olmalı.

-Biyolojik olarak inert olmalı: Renal tubülüs hücrelerinde sentez, yıkım, reabsorbsiyon veya sekresyonu olmamalı.

-Fiziksel olarak inert olmalı.

-Toksit olmamalı.

-İdrarda ve plazmada analitik tekniklerle kantifiye edilebilmeli(11).

GFH için uygun radyofarmasötikler arasında, ^{14}C (karbon) veya ^{51}Cr ile işaretli inülin, ^{57}Co (kobalt) veya ^{58}Co ile işaretli Vit B12, ^{131}I veya ^{123}I ile işaretli diatrizoate veya iothalamate, ^{125}I - iothalamate, ^{51}Cr - EDTA ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA yer alır.

2.5.3.1. ¹²⁵I- İothalamate

Glomerüler filtrasyon ölçümünde inülin gibi altın standart olarak kabul edilir. İnülinle yapılan çalışmalarda GFH ölçüm sonuçları iyi korelasyon gösterilmiştir. Radyokimyasal saflık derecesi oldukça yüksektir (% 2 den daha az serbest iyot içerir). Tubüler sekresyonu bildirilmiş olup, plazma proteinlerine % 15-25 oranında bağlanmaktadır. Pahalı olması, uzun çalışma süresi gerektirmesi ve doğru sonuç verebilmesi için idrar biriktirmenin çok önemli olması nedeniyle sık kullanılmaz. GFH ölçümünde kullanılan diğer ajanlar için referans metod olarak kullanımı daha fazladır(13).

2.5.3.2. ^{99m}Tc- DTPA

DTPA şelatör bir ajandır ve 1970 yılında toksik metal zehirlenmelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Metabolik herhangi bir değişikliğe uğramaksızın glomerüler filtrasyonla atılmaktadır(13).

^{99m}Tc - DTPA, böbreklerin kanlanması, böbrek ve üriner sistem fonksiyonlarını görüntülemek için kullanılır. Parankim içi lezyonlar ise çok iyi görülmezler. Bu ajanın %5 i plazma proteinlerine bağlanır. Böbrekler tarafından tutulan ^{99m}Tc - DTPA' nın %95' i glomerüler filtrasyon ile %5 i ise tubüler sekresyon ile ekskrete edilir. Plazma kaybolma klerensinin üç komponenti vardır. Klerens yarı ömürleri 10 dakika, 90 dakika ve 600 dakikadır. Dozun yarısı 2 saat sonra idrarla çıkar. Bu özellikleri nedeniyle GFH ölçmede ve toplayıcı sistemi değerlendirmede ilk seçenek ^{99m}Tc - DTPA' dır. İnsan ve hayvan çalışmalarında ¹³¹I- diatrizoate, ¹²³I- iotalamat ve inülin gibi glomerüler filtrasyon ölçümünde kullanılan ajanlarla ^{99m}Tc - DTPA arasında iyi korelasyon bulunmuştur. Kolay elde edilmesi ve eksternal sayım tekniklerinin ideal olması nedeniyle ^{99m}Tc - DTPA klinik pratikte en fazla kullanılan ajan olmuştur. Plazma proteinlerine bağlanan % 5 lik fraksiyon nedeni ile, sonuçlara düzeltme faktörü uygulanmadığı takdirde GFH olduğundan düşük hesaplanır.

İnsanlarda uygulanan dozun yaklaşık % 4-5' i 24 saatte çeşitli dokularda dağılım gösterir ve biliyer ekskresyon ihmal edilebilir düzeydedir. Köpeklerde sabit infüzyon teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda ^{99m}Tc - DTPA klerensinde , farklı akım oranlarında veya tubüler blokaj sırasında değişiklik gösterilememiştir. Normal böbrek fonksiyonunda ^{99m}Tc - DTPA klerensi 120 ml / dakika / 1,73 m², renal transit zamanı 3 ± 0,5 dakikadır(14,15,16,17).

2.5.3.3. Krom 51- EDTA (⁵¹Cr – EDTA)

GFH ölçümünde ilk olarak 1966 yılında kullanılmaya başlanmıştır. 10 mililitrelik % 1 bakteriyostatik benzil alkol içeren (37 MBq ,1 mci aktivitede) vial içerisinde saklanmaktadır. Her mililitresinde 0.3 – 0.7 mg krom – EDTA mevcuttur.

⁵¹Cr- EDTA fizyolojik olarak inert özelliindedir (18). Plazma proteinlerine bağlanmaz, eritrositler tarafından ve diğer organlardan metabolize edilmez (19, 20, 21, 22). Normal olarak 24 saatte (20) % 98 oranında böbrekler tarafından ekskrete edilir (20-22). Yarı ömrü 27.8 gündür. Bozunması % 100 olarak elektron yakalama şeklindedir. 320 keV lik pür gama ışını içermektedir. Radyoaktivitenin ölçümü herhangi bir kuyu tipi sintilasyon sayıcıyla mümkün olmaktadır.

2.5.3.3.1.Kullanım Endikasyonları

Glomerüler filtrasyon hızının tayininde kullanılır. Böbrekleri ilgilendiren tüm hastalıklarda rutin olarak kullanılabilen bir ajandır. Böbrek hastalıklarında tedaviye cevabın izlenmesinde faydalıdır. İnülin klerens ölçümü GFH değerlendirmesinde oldukça güvenilir, doğruluk oranı yüksek bir ajandır. Ancak sürekli intravenöz infüzyonu, üriner kolleksiyon için mesane kateterizasyonu gerektirmesi, hekim için zaman alıcı olması istenmeyen özellikleridir. Bütün bu güçlüklerden dolayı rutin klinik kullanımı en fazla yöntem kreatinin klerens ölçümü olmaktadır. Normal sağlıklı bireylerde inülin klerensiyle oldukça iyi korelasyon gösteren serum kreatinini ölçüm yöntemi orta derece veya şiddetli renal yetmezlik durumlarında inülinle zayıf korelasyon göstermektedir. Bütün bu durumlardan dolayı ⁵¹Cr- EDTA rutin klinik kullanım açısından inülin , kreatinin ve diğer kullanılan ajanlardan avantajlı bulunmuştur (19,23).

2.5.3.3.2.Kullanılan Doz ve Prosedür

Alışlagelmiş kullanım dozu 35-80 mikroküri dir (18,24). İntravenöz yoldan bir defada enjekte edilebileceği gibi inülin gibi sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilmektedir (19,25) . Çocuk dozu erişkinlere uygulanan dozun yarısı kadardır (18).

2.5.3.3.3.Tek Enjeksiyon Tekniği

Tek bir enjeksiyon tekniğinde GFH ölçümü venöz kan örneklemesine dayalıdır ve idrar biriktirme veya mesane kateterizasyonu gerektirmemektedir (24 -26) Enjekte

edilen radyoaktivitenin tutulumunu belirlemek amacıyla enjeksiyon için hazırlanan dozla aynı anda standart doz ölçümü yapılmaktadır. Belirli zaman aralıklarıyla alınan kan örnekleri zemin aktivite radyasyon ölçümü yapılarak kuyu sayacında sayılmaktadır. Elde edilen sayımlar semilogaritmik kağıda işaretlenmektedir.

2.5.3.3.4. Doğruluk Değeri

Düşük ve normal GFH' de ^{51}Cr - EDTA klerens değerleri inülin klerens değerinden yaklaşık % 5 (18, 19, 21, 27) düşük değer gösterirken yüksek GFH değerlerinde inülinde belirgin düşük değerler vermektedir (yaklaşık % 15) . Bunun teorik olarak ^{51}Cr - EDTA' nın önemsiz düzeyde tübüler reabsorpsiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (28). Ancak bunun klinik olarak normal olan bireylerde önemi yoktur. Bununla birlikte ^{51}Cr - EDTA proteinürili veya ileri derecede renal yetmezliği olan hastalarda kreatininden oldukça değerli bilgiler verdiği gösterilmiştir (18, 29).

^{51}Cr - EDTA' nın yüksek doz kullanımı ile ilgili ratlarda yapılan çalışmalarda renal hasara neden olmadığının gösterilmesi önemlidir (30) .

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda , hastalısız normal bireylerdeki 5 mrad olan maruziyet 25-30 mrad' a yükselmektedir (24).

Gonadların maruz kaldığı radyasyon ihmal edilebilir değerler içermektedir (24). Bu çocuklarda ve aynı hastada birden fazla ölçüm yapılmasına imkan vermesi bakımından önemlidir. ^{51}Cr - EDTA' nın ödematöz hastalarda plazma ve ekstravasküler ekstrasellüler sıvı arasındaki dengenin değişimine neden olması nedeniyle kullanımı güvenilir değildir. Tavsiye edilen dozlarda herhangi bir literatürde ve yapılan araştırmalarda yan etki bildirilmemiştir.

2.6. KLERENS SAPTAMA METODLARI

Klerens değerlendirmesi radyonüklidlerin böbrekler tarafından tutulup elimine edilmesi ve GFH ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Laboratuvar prosedürlerine ek olarak radyonüklid teknikler klerens ölçümünü çok az hatayla değerlendirebilmesiyle ek avantajlar sağlamaktadır.

Herhangi bir madde renal arterde P_A mg / ml konsantrasyonunda ise bu idrarda U mg / ml olarak görülür. Eğer idrar V ml / dk oranıyla değerlendirilecek olursa maddenin boşaltılması UV mg/ dk oranıyla ifadesi edilecektir. Her dakika, plazma hacminin tüm maddelerden temizlenmesi UV / P_A ml. dir. Bu kantite bu spesifik maddenin renal klerensi olarak bilinir. $Klerens = UV / P_A$

Eğer madde glomerüllerden filtre ediliyorsa (su gibi) ve plazmada değişmeden tubüler sistem boyunca geçiş yapıyorsa bu durum o maddenin GFH' nin bir ölçümüdür. Bu şartlar maddenin ne reabsorbe edildiği nede tubüllerden sekresyona uğradığı, plazma proteinlerine bağlanmadığı ve böbrekte metabolize olmadığı anlamına gelir. GFH erkekler için 124 ± 26 ml / dk. , kadınlar için 109 ± 13 ml / dk. dir. Şayet madde böbrekte metabolize olmuyorsa, dengeli koşullarda renal arter boyunca hiçbir miktarı kaybolmaksızın geçiyor olacaktır ve renal venle yolunu terkederken başlangıç total miktarına eşit olacak demektir (Fick prensibi) .Total renal plazmaya F ml / dk dersek, renal vende konsantrasyonu P_V mg/ ml olacaktır. Bu durumda $FP_A = FP_V + UV$ yada: $F = UV / P_A - P_V$ den hesap edilebilir.

Bir madde plazmadan ilk geçişte (bunun için $P_V = 0$ olacaktır) tamamen elimine edilmişse bu durumdada klerens renal plazma akımına eşit olacaktır. Bu bize eliminasyonun glomerüler filtrasyona dayanmasına ek olarak tubüler sekresyonla olduğunu açıklamaktadır. Pratikte bu durum ekstraksiyon oranının kullanımını gerektirmiştir.

Ekstraksiyon oranı (E) = $P_A - P_V / P_A$, bu arteryal plazmadan böbrekler yoluyla madde ekstraksiyonunun bir belirtecidir.

P_V için denklem şöyle verilebilir:

$$F = 1 / e \times UV / P_A = klerens / E$$

Sonuçta ; renal plazma akımı bir madenin klerensinin onun ekstraksiyon oranına bölünmesi ile hesaplanabilir.

2.6.1. Plazma ve / veya İdrar Klerens Teknikleri Metodolojisi

I. Sabit infüzyon metodu

II. Slope (eğim) metodları (tek enjeksiyonlu)

a) multibl kan örnekli

- multikompartıman modeli
- iki kompartman modeli
- tek kompartman modeli
- Stewart- Hamilton prensibi

b) tek örnekli metod

c) maddenin plazma konsantrasyonunun kan örneği alınmadan değerlendirilmesi (görüntüleme metodları).

2.6.1.1. Sabit İnfüzyon Metodları

Teorik metodlardan farklı olarak doğruluk değeri oldukça yüksek , altın standart olarak değerlendirilir. Ancak kısa zamanda tamamlanmayıp oldukça uzun çalışma gerektirmesi (birkaç saat) mesane kateterinin gerekli olması ve idrar birikiminin çok dikkatli takibi başlıca sorunlardır.

Simultane olarak hastaya iki sintilasyon dedektörle takip edilmek üzere ^{99m}Tc- DTPA ve / veya ¹³¹I - OIH bolus şeklinde verilir yaklaşık 40 dakika sonra eliminasyonu takip ediliyor (31). Çalışma bitince tek kan örneğiyle plazma aktivitesi tayin ediliyor. Çalışılan radyonüklidin fiziksel bozunması düzeltildikten sonra klerens hesabı yapılıyor.

$$\text{Klerens} = (N \times D) / c \text{ (mililitre / dakika)}$$

N= dakikadaki motorstepsin yüzdesi

D= verilen aktivite dozu

c= maddenin plazma konsantrasyonu

Burada ^{99m}Tc- DTPA ve ¹³¹I-OIH kullanılmakta ve çeşitli düzeltme faktörleri uygulanarak GFH ve ERPF ölçümleri yapılabilmektedir. Böylece filtrasyon fraksiyonunun ölçülmesi mümkün olmaktadır. (FF = GFH / ERPF)

Eğer belirlenmiş radyofarositik damar yolundan sabit bir infüzyon hızıyla verilecekse, plazmadaki radyoaktivite oranı, infüzyon aktivite oranı kendi ekskresyon

oranına eşit olana kadar artacaktır. Burada dengenin sabitleştiği herhangi bir periyot boyunca mesane kateteri yoluyla geçen tüm idrar biriktirilebilir ve plazma örnekleri alınabilir. Bu metod Gragnon ve arkadaşları tarafından deneysel olarak kullanılmıştır. Klinik pratikte bu sistemin kullanılması mümkün olmamakla birlikte diğer basitleştirilmiş klerens ölçümleri için referans metod teşkil etmektedir(Şekil-V).

2.6.1.2. Slope (eğim) Metodları (tek enjeksiyonlu)

İdrar ve plazma örnekleme tek enjeksiyon metodu:

Radyofarmositiğin enjeksiyonundan hemen sonra idrar ve plazma örneklerinin konsantrasyonları zamana bağlı olarak değişime uğrayacaktır. Klerens hesaplamasında eşitlik kısa bir zaman aralığına (δt) plazma konsantrasyonu (P) sabitleşene dek uygulanmalıdır. Bu kısa süredeki üretilmiş idrar hacmi δV ' dir ve

$$Cl = \frac{U \delta V}{P \delta t}$$

trasenin konsantrasyonu U ' dan ; Birimsel ve rakamsal integral şöyle ifade edilir

$$Cl = \frac{UV}{\int_{t_1}^{t_2} P dt}$$

Burada V; t_1 ve t_2 aralığındaki örneklerden elde edilmiş idrar volümüdür. Örnekleme zamanıyla idrar toplama zamanı arasında orta bir zamanda bir plazma örneği olarak belirlenebilir. ERPF ölçümünde direkt bu metoda başvurmak çok net olmadığı gibi zor bir yoldur. Çünkü idrar ve plazma örneklemelemlerindeki zamanlar tesbit için çok kısadır.

Tek enjeksiyonlu Plazma örnekleme metodu (idrar biriktirme olmaksızın)

Total atılan miktar enjekte edilen miktara eşit olacaktır. Burada klerens:

$$GFR \cong \frac{Q_0}{\int_0^{\infty} P dt}$$

formülüyle hesaplanabilmektedir.

$$\cong \frac{Q_0}{\frac{C1_0}{\lambda_1} + \frac{C2_0}{\lambda_2}}$$

2.6.1.3. Multipl Kan Örnekli Metodlar

a) Multikompartman modeli

Enjekte edilen radyonüklidin plazmadan temizlenmesi hem vucutta dağılımına hemde böbreklerden ekskresyonuna bağlıdır. Maddenin bir kompartmandan diğerine geçişi ve her eksponensiyel alanın değerlendirilmesi mümkündür. Son lineer kısmın gerisindeki kalan alan orjinal eğriden çıkarılıp ekstrapolate edilmektedir. Tüm plazma eğrisinin tam olarak doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için bu metodda sınırsız sayıda kan örnekleme gerekmektedir.

b) İki kompartman modeli

Bu proste birinci ve ikinci eksponensiyel alanları ayrı ayrı incelenebilmektedir. Maddenin plazmadan temizlenme eğrisi iki eksponensiyel aşamada olmaktadır, (şekil II) ve Sapirstein ve arkadaşlarının önerdiği (32) formülle hesaplanmaktadır.

$$y = a_1 x e^{-b_1 t} + a_2 x e^{-b_2 t}$$

a_1 ve $a_2 = y$ eksenini boyunca parsiyel alana karşılık gelmektedir.

b_1 ve $b_2 =$ kompartmanın sabit azalmasına karşılık gelmektedir.

$V_1 =$ bu modelde merkez kompartmanın volümüdür. Kullanılan ajanın merkez kompartman içine dağılımını göstermektedir.

$V_2 =$ eğrinin ikinci kompartmanını oluşturur ve ekstrasellüler alanı temsil eder.

Burada iki kompartmanın konsantrasyon gradyentine bağlı olarak karışmaları söz konusudur. ($|c_1 - c_2|$)

$c_1 - c_2$ nin yalnızca bir zaman diliminde dengede olup 2 kompartmanın içinde gerçek denge durumunu yansıtmamaktadır. Böbrekler verilen maddeyi sürekli elimine etmekte olup bu modelde önerilen klerens ölçümü:

$$Cl = \frac{IDx b_1 x b_2}{(a_1 x b_2 + a_2 x b_1)}$$

ID = enjekte edilen doz

V1 ve V2 burada anatomik ve fizyolojik olarak dağılımın karşılığı değildir (33) sadece V1+ V2 böbrekler ve mesane olmaksızın total dağılım hacmine karşılık gelmektedir.

Bu metotta alınan örneklemelerin iki kompartman modelininin doğru sonuç verebilmesi açısından belli zaman aralıklarında alınması gerekmektedir. Bu zaman GFH ölçümü için enjeksiyon sonrası 4 saat (en az 3 saat), ERPF için 2 saat (en az 1 saat) olması gerekmektedir. İlk kan örnekleme 5 ve 10. Dakikalarda alınmalı ve örnek sayısı en az 6 adet olmalıdır. Sabit infüzyon metodunda olduğu gibi iki kompartman modelide diğer klerens metodlarına referans olarak kullanımı daha sıktır.

c) Tek kompartman modeli

6 veya daha fazla kan örneği çalışmalarının klinik rutin uygulamalarda pratik olmaması nedeniyle GFH ölçümlerinde monoeksponensiyal tek kompartman modeli geliştirilmiş ve daha fazla uygulanır olmuştur. Bu metoda slope intercept ismide verilmektedir. Bu prosedürde az sayıda kan örnekleme yeterlidir ve klerens ajanının ekstravasküler alandan intravasküler alana dağılımı primer olarak maddenin böbreklerden ekskresyonuna bağlıdır(Şekil III). Tek kompartman eğrisi klerens ajanının böbreklerden tamamen elimine olduğu farzedilerek değerlendirilmektedir. Eğri 2 kompartman modelindeki ikinci yavaş eksponensiyal eğrisine eşit olarak değerlendirilir. Klerens için kullanılan formül ise: $Y = a \times e^{-bt}$ den,

$$\text{Klerens} = ID \times b / a \text{ ml/ dakika}$$

Blaufox ve Merril OIH klerensini PAH klerensi ile karşılaştırmış ve çok iyi korelasyon olduğunu göstermiştir.(r = 0.90) Benzer prosedürle GFH ölçümleri yapılmaya başlanmış ve enjeksiyondan 3-4 saat sonra alınan kan örnekleriyle değerlendirmeler yapılmıştır (34,35).

d) Stewart- Hamilton Prensipli

Bu metod klasik dilüsyon kinetiklerinden yararlanılarak geliştirilmiştir (36,37).

$$-dm / dt = cl \times c(t)$$

(- dm / dt) = maddenin tüm vucuttan temizlenmesi esasına dayanır.

c = spesifik plazma konsantrasyonu

t = spesifik zaman (çalışma sırasında sabit klerens hızı farzedilerek)

m = vucuttaki toplam aktiviteyi temsil etmektedir. İntegral işlemiyle, klerens=

Şekil V' de çalışmanın sınırlarını düzenlemek için plazmadan temizlenme eğrisinin altındaki alan 2 kısma bölünüyor. A_2 = son kan örneğinin (t_n) ölçümüne kadar olan alanı göstermektedir. Buradaki grafikten elde edilen integralde ;

$$A_2 = \int_{t_n}^{\infty} c(tn)e^{-b(t-tn)} dt$$

Plazma konsantrasyonunun ölçümü için yeterli zaman (GFR için 3-4 saat TER içinse 1-2 saat) t_n ' den sonraki eğriyi değerlendirmekle mümkün olmaktadır. Bu monoeksponensiyel slopeyi verir ve maddenin plazma konsantrasyonu:

$c(t) = c(t_n) e^{-b(t-t_n)}$ formülüyle hesaplanmaktadır. Burada b = şekil IV' de görüldüğü gibi A_2 alanının altındaki eğrinin sabit azalan eksponensiyel fraksiyonunu göstermektedir. Yukarıdaki integral formülünden $A_2 = c(t_n) / b$ ile tanımlanan iki alandaki plazmadan temizlenme eğrisinden klerens hesap edilmektedir. Klerens = $ID / A_1 + A_2 = ID / A_1 + c(t_n) / b$ (ml / dakika)

Bu yaklaşım sonunda klerens ölçümü teoriler olmaksızın farklı kompartmanlara gerçek dağılımı ifade etmektedir.

2.6.1.4. Tek Örnekli Plazma Metodları

Fizyolojik araştırma teknikleri sonucu geliştirmiş ve klinikleri fazla meşgul etmeden klerens ölçümüne imkan veren bir methodur.

Fisher ve Veal GFH tayininde Cr-51 EDTA ile ajanın enjeksiyonundan 3 saat sonra alınan plazma örneğiyle tek eksponensiyel plazma yokolma eğrisiyle GFH ölçümü için denediler. Doğruluğu kanıtlanan bu metodun klerensin 30 ml / dk nın altında güvenilirliğinin azaldığı gösterildi.

Constable ve arkadaşları regresyon denklemiyle bu metodu yeniden evaluate ettiler.

$GFH = 24.5(V_3 - 6.2)^{1/2} - 67$ ml / dk. $V_3 = 3$. saatte alınan plazma örneğinin dağılım volümü. Bu metod güvenilir olup ödemli hastalarda uygulanması fayda sağlamaz. Endojen kreatinin klerensi metodunun 24 saatlik idrar biriktirmeyi gerektirmesi karşısında hızlı ve pratik bir yöntem olması ayrıcalıktır.

GFH için ^{51}Cr - EDTA , ^{99m}Tc - DTPA , diatrizoate ve ERPF için ^{131}I -OIH ^{99m}Tc -MAG3 enjeksiyon sonrası ampirik belli algoritmalarla yalnız tek plazma ölçümüyle değerlendirme yapılabilmektedir (38,39). 1963'de Blaufoks ve arkadaşları ^{131}I - OIH 'in (teorik dağılım hacmi) plazma konsantrasyonunu ölçerek ERPF için renal fonksiyonları değerlendirdiler (36).

1971'de Tauxe ve arkadaşları ERPF ölçümünü ampirik olarak nükleer tıp' ta uygulamaya başladılar(38). Burada alınan tek kan örneğiyle klerens hesabı yapılmaktadır (tablo IX). 1992 yılına kadar bu basit metod yalnız erişkinlerde uygulanırken , Tauxe ve arkadaşları ERPF ölçümünü çocuklarda araştırmışlar, ardından GFH değerlendirmek için seri çalışmalar yapmışlardır (40,41,42). Tamamen ampirik olan bu formülün çocuklarda uygulanması yaş ve vucut yüzeyinin bilinmesine bağlıdır.

Russel ve arkadaşları matematiksel olarak vucut yüzeyine uygun olarak prosedür geliştirmiştir(43). Ancak; sonuçta düşük klerens değerleri elde edilmiştir. Vucut yüzeyine bağlı plazma hacim değişiklikleri tek örnekli metodun değerlendirilmesinde kritik noktasını oluşturmaktadır(44).

Tablo : VI. GFH Ölçümünde Tek Plazma Örnekli Metodlar

Metod	Kullanılan Ajan	GFH Ölçüm Formülü (ml/dk)
Constable	Cr-51 EDTA	$= 24.5 (V-6.2)^{1/2} - 67$
Dakubu	Cr-51 EDTA	$= [95.33 \times \ln (V \text{ Per } 1.73\text{m}^2) - 270.99] \times A / 1.73 \text{ m}^2$
Fawdry	Tc-99m DTPA	$= 31.94 (V + 16.92)^{1/2} - 161.7$
Groth	Cr-51 EDTA	$= [- 65.66 \times \ln (Y_t \times A \div Q_0) - 589.6] \times A / 1.73 \text{ m}^2$
Morgan	Cr-51 EDTA	$= - 23.92 + 2.78 V - 0.0111 V^2$
Russel	Tc-99m DTPA	$= 82.42 \ln (V \times 1000) - 800.5$
Tauxe	123 yada 131- I diatrizoate	$= 167.0 [1 - e^{-0.0206 (V - 11.47)}$

2.6.1.5. Gama kamera görüntüleme metodları

1960 yılının başlarında kompartman modellerinden bağımsız olarak böbrek klerens ölçümüyle ilgili çalışmalar başlamıştır(45), çalışma sintilasyon kamera kullanımıyla gerçekleştirilmektedir. Burada Stewart Hamilton prensibine göre klerens ölçümü yapılmaktadır. $Cl = - dm \div dt / c(t)$ (mililitre /dakika)

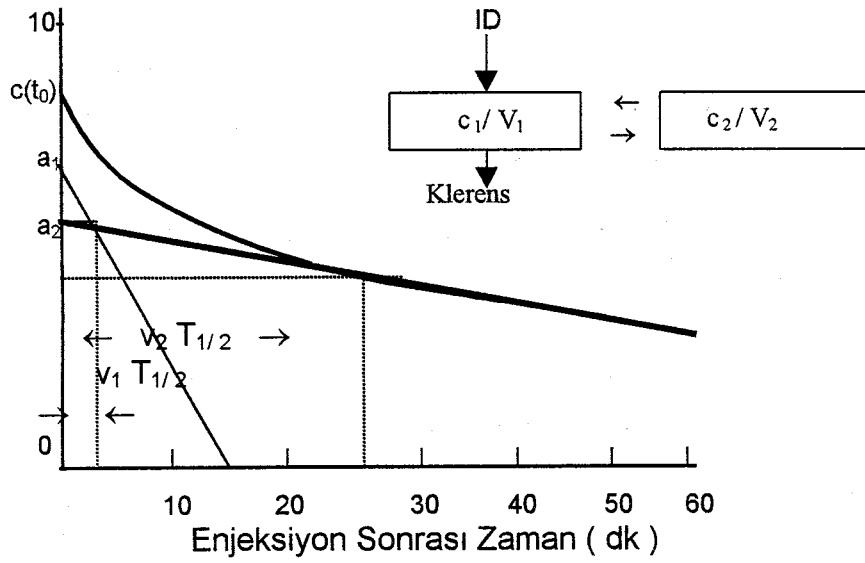
Tüm vücut aktivitesi enjekte edilen dozla ekstrapolite edilmektedir. $t = 0 [m(t_0)]$

1976 da Schegel ve Hamway global ve göreceli ERPF tayini için çalışılmış, Gates (46) ise GFH ölçümü için birkaç yıl sonra bu teknikleri modifiye etmiştir. Burada GFH için 2-3 .dakikalarda gama kamerayla ekskrete olan radyofarmositiğin görüntülenmesi ve çeşitli formüllerle GFR değerlendirilmesi yapılmaktadır. Böbrek derinliğine bağlı atenüasyon için background düzeltilmesi yapılmaktadır. Ölçüm ; Total aktivite (A1+A2) ID= normalize edilmiş verilen doz

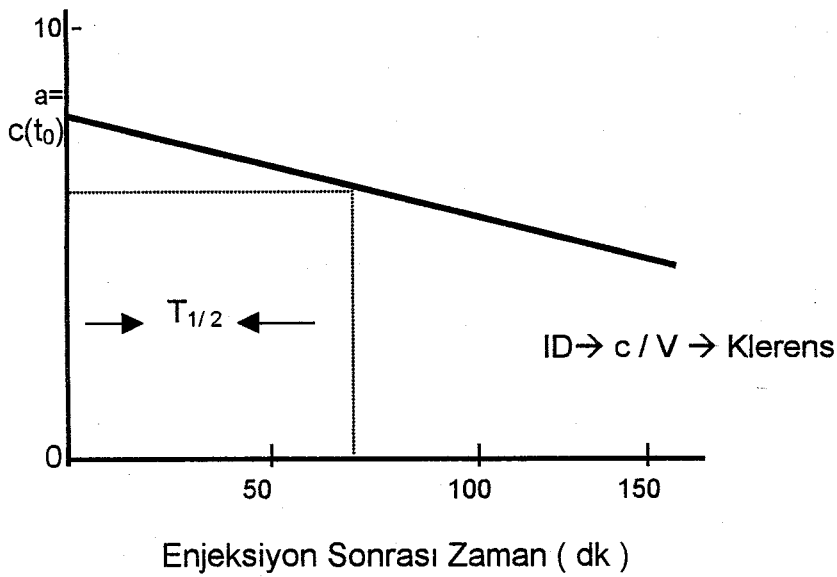
Ölçüm zaman aralığı ve böbreklerin deri yüzeyine olan uzaklığını düzeltmek için kullanılan faktör önemlidir(böbrek derinliğini değerlendirmek için hastanın vücut ağırlığı ve kilosu esas alınır, USG yada lateral sintigrafi bu konuda kullanılmaktadır).

$$GFR \cong \frac{\frac{sağ.bb.say - bcq}{e^{-0.153(13.3(kilo/boy)+0.7)}} + \frac{sol.bb.say - bcq}{e^{-0.153(13.2(k/b)+0.7)}}}{kamera say.dozu} \times 975.621 - 6.19843$$

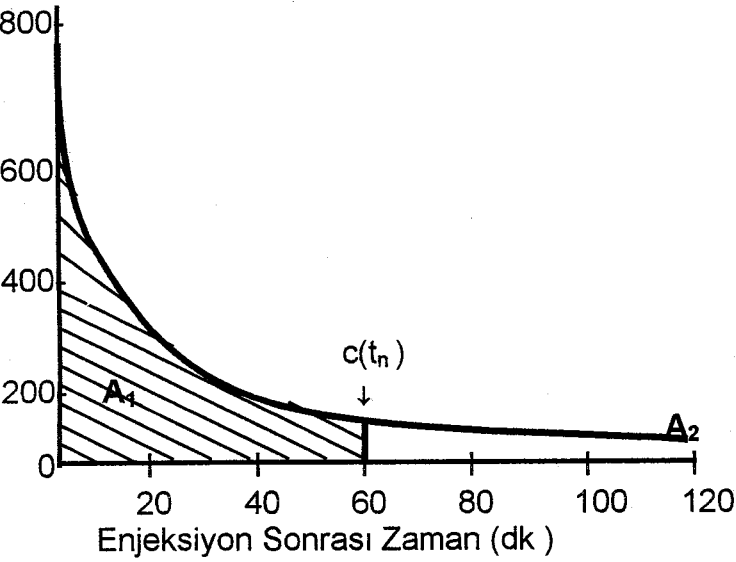
Gamma kamerayla yapılan klerens ölçümleri yaklaşık % 20 standart sapma göstermektedir (47). Bu tek örnekli metodların doğruluğundan daha azdır(48).



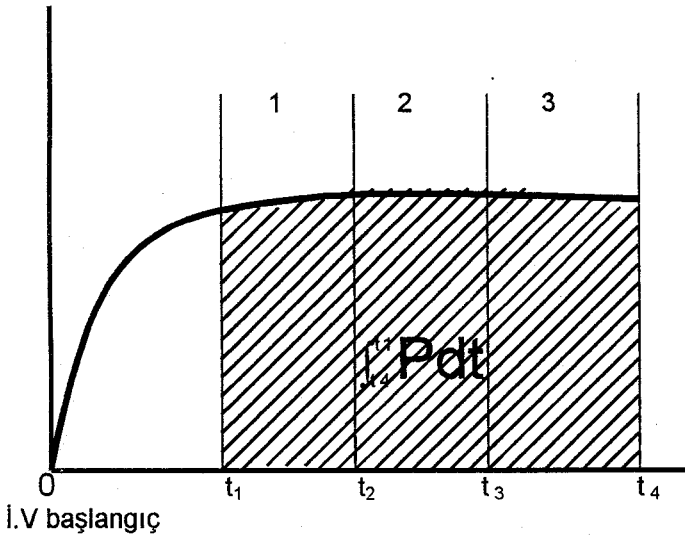
Şekil. II - Sapirstein ve arkadaşlarının önerdiği iki kompartman modeli



Şekil. III - Tek Kompartman Modeli Klerens Hesaplaması. Tek kompartman eğrisi klerens ajanının böbreklerden tamamen elimine olduğu farzedilerek değerlendirilmektedir.



Şekil. IV – Stewart- Hamilton prensibi. Klerens ajanının tek enjeksiyonla verilmesinden sonra plazmadaki zaman aktivite eğrisi. A_1 ' in değeri (taralı alan) sayısal veya grafik yoluyla tanımlanabilmektedir. A_2 ise (boş alan) $t > t_n$ ' in sabit bozunmasından elde edilmektedir.



$$\text{klerens} = [U_1]_{t_2 - t_1} / [P_1]$$

Şekil. V- Sabit infüzyon metodu (açıklama için bakınız sayfa: 42)

2.7. ^{99m}Tc-DTPA İLE GFH ÖLÇÜMÜNDE SIK KULLANILAN METODLAR

2.7.1. 6 Örnekli İki Eksponansiyel Plazma Metodu (Metod A) (filtre edilmiş data)

Plazmadan yokolma eğrisini oluşturmak ve ekstrapolate etmek için dual kompartman modeli esas alınmıştır. Burada 6 plazma örneği kullanılmış ve 2 eksponansiyel eğri oluşturulmuştur. İkinci alınan örnekler (60, 120, 180. dakikalar) yavaş kompartman eğrisini, ilk alınan örnekler ise (10, 20, 30 . dakikalar) hızlı kompartman eğrisini oluşturmaktadır. Her bir eğri least – squares regresyon analiziyle değerlendiriliyor. Sapirstein denklemi kullanılarak klerens ölçümü yapılıyor :

$$GFR \cong \frac{Q_0}{\int_0^{\infty} P dt} \cong \frac{Q_0}{\frac{C1_0}{\lambda_1} + \frac{C2_0}{\lambda_2}}$$

Q_0 = verilen doz

$\int_0^{\infty} P dt$ = altı örnekli plazma yokolma eğrisinin dual- eksponansiyel integrali

$C1_0$ = sıfır zamandaki mono-eksponansiyel eğri değeri ve sıfır zamandaki dual-eksponansiyel temizlenme eğrisinin değeri.

λ_1, λ_2 = iki monoeksponansiyel kompartman eğrisinin sabit değeri (49,50)

2.7.2. 6 Örnekli İki Eksponansiyel İdrar Toplama Metodu(Metod B) (Filtre edilmiş data)

Yukarıda kullanılan plazmadan yokolma eğrisi gibi, doz enjeksiyonu ile işeme sonrası mesane görüntüsü arasındaki sonlu bölüm kullanılmaktadır. Total üriner aktivite (TUA): Ekskrete edilen ve rezidüel mesane aktivitesine bağlı ekskrete edilmeyen aktiviteye eşittir. Burada böbrekler, böbrek toplayıcı sistemi ve üreterdeki rezidüel volüm değerleri ölçüme alınamıyor. Sonuçta TUA ve dolayısıyla GFH sistematik olarak normal değerinin altında elde ediliyor. Eğer hastalarda üst üriner sistem obstruksiyonu varsa çalışma dışı bırakılıyor. Aşağıdaki formülden GFH hesaplanıyor.

$$GFR \cong \frac{TUA}{\int_0^T P dt}$$

$$= \frac{TUA}{\frac{C1_0 - C1_T}{\lambda_1} + \frac{C2_0 - C2_T}{\lambda_2}}$$

TUA = rezidüel hacim için düzeltilmiş toplam idrar aktivitesi

$\int_0^T P dt = \int_0^{\infty} P dt$ integralinin 0 zamandan T zamana kadar olan kısmı.

$\frac{C1_0, C1_T}{C2_0, C2_T} =$ 0 ile t zamanında monoeksponansiyel eğri değeri, dual eksponansiyel yok

olma eğrisinin değeri

T = işeme sonrası mesane görüntüleme zamanı.

λ_1, λ_2 = iki monoeksponansiyel kompartman eğrisinin sabit değeri (51).

2.7.3. Terminal Slope Plazma GFH Ölçümü (Metod C) (filtre edilmiş ve edilmemiş data.)

Başlangıç plazma yokolma eğrisi direkt olarak eksternal yolla dedekte edilen kan havuzu görüntülerinden ampirik olarak elde edilmektedir (örneğin kalp ilgi alanı).

2.7.4. Russel' in Tek Örnekli (180. dakika) Plazma GFH Ölçüm Metodu (Metod D) (Filtre edilmiş ve edilmemiş data)

$$GFR \cong 82.42 \ln \left(\frac{Q_0}{P_{180}} \right) - 800.5$$

Q_0 = verilen doz

P_{zaman} (örn, P_{180}) = örnekleme zamanı

2.7.5. Russel'in 2 Örnekli (30 ve 180. Dakikalar) Plazma GFH Ölçüm Metodu (Metod E) (Filtre edilmiş ve edilmemiş data)

$$GFR = \left[\frac{Q_0 \ln(P_{30} / P_{180})}{150} \right] \\ \times \exp \frac{30 \ln P_{180} - 180 \ln P_{30}}{150}$$

Q_0 = verilen doz

P_{time} (örn, P_{180}) = örnekleme zamanı

2.7.6. Russel' in 2 Örnekli (60 ve 180. dakikalar) Plazma GFH Ölçüm Metodu (Metod F) (filtreli ve filtre edilmemiş datalı)

$$GFR \cong \left[\frac{Q_0 \ln(P_{60} / P_{180})}{120} \right] \\ \times \exp \frac{60 \ln P_{180} - 180 \ln P_{60}}{120}$$

Q_0 = verilen doz

P_{zaman} (örn, P_{180}) = örnekleme zamanı

Russell (52) elde ettiği iki örnekli değerleri GFH değerlendirmede Sapirstein' in açık lineer kompartman modeline görede uygulamıştır.

2.7.7. Fawdry' nin Efektif Dağılım Hacminden Plazma GFH Ölçümü (filtreli ve filtre edilmemiş datalı)

Bu metod verilen dozla 180.dakikadaki plazma değerine göre belirlenmektedir. Russell' in tek örnekli (180. dakika) metoduna benzerlik göstermektedir.

$$GFH \cong 31.94$$

$$x \left(\frac{Q_0}{P_{180} \times 1000} + 16.92 \right)^{0.5} - 161.7$$

Q_0 = verilen doz

P_{zaman} = örnekleme zamanı

2.7.8. Jackson' un İdrar Örnekleme Yoluyla GFH Ölçüm Metodu

$$GFH \cong \frac{TUA}{\int_0^T P dt} = \frac{TUA}{(p)(T)}$$

TUA = toplam idrar aktivitesi

$$\int_0^T P dt = \int_0^{\infty} P dt \text{ nin } 0 \text{ ile } T \text{ zamanı arası}$$

T = idrar sonrası mesane görüntü zamanı

p = ortalama plazma aktivitesi

Metod B' ye benzemektedir. Rezidüel volümü ayarlamak için ekskrete edilen aktivite B metodundaki gibi biriktiriliyor. Yalnızca işeme sonrası mesane görünütleme (T)metod C de kullanılan terminal slope metoduyla eksternal dedektörle ekstrapolate ediliyor (54) .

Tablo : VII - GFH Ölçümünde Uygulanan Düzeltme Faktörleri

METOD	A	B	A'
Russel'in iki örnekli GFH :			
FİLTRELİ (60-180)	1.26	-8.7	1.15
FİLTRESİZ(60-180)	1.60	-14.6	1.38
FİLTRELİ (30-180)	1.36	-17.1	1.16
FİLTRESİZ(30-180)	1.72	-23.7	1.38
Jackson' un idrar GFH ölçümü:			
FİLTRELİ:	1.05	-3.5	1.02
FİLTRESİZ:	1.21	-4.5	1.16

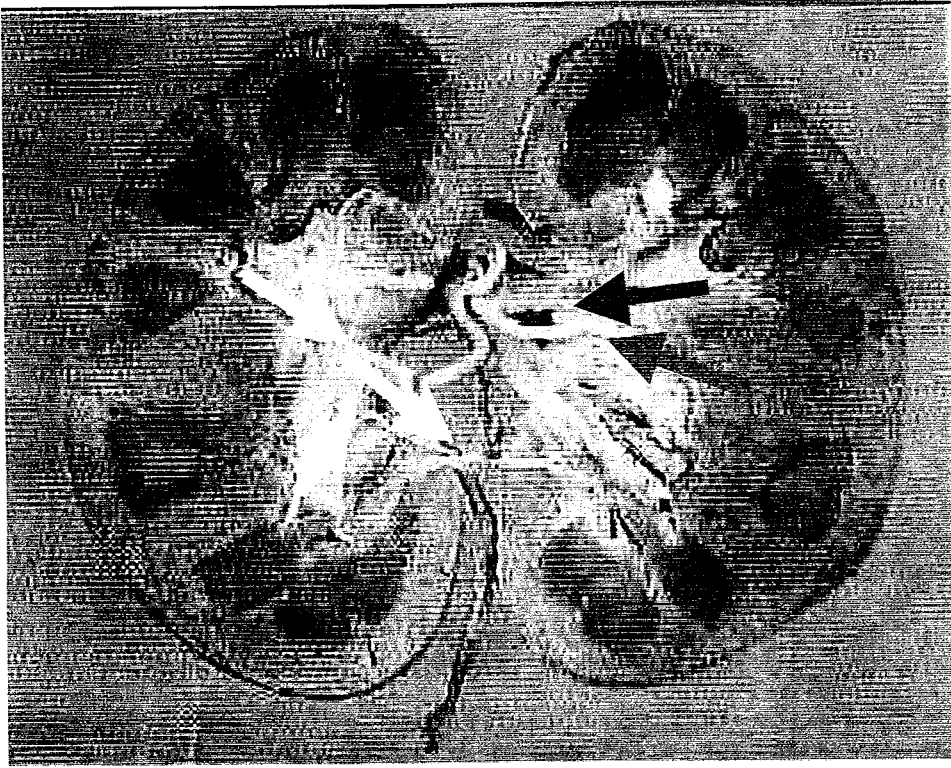
Düzeltme faktörü least-square regresyon denkleminde elde edilmektedir.

$$GFH_{DÜZELTİLMİŞ} = A \times GFH_{DÜZELTİLMEMİŞ} + B$$

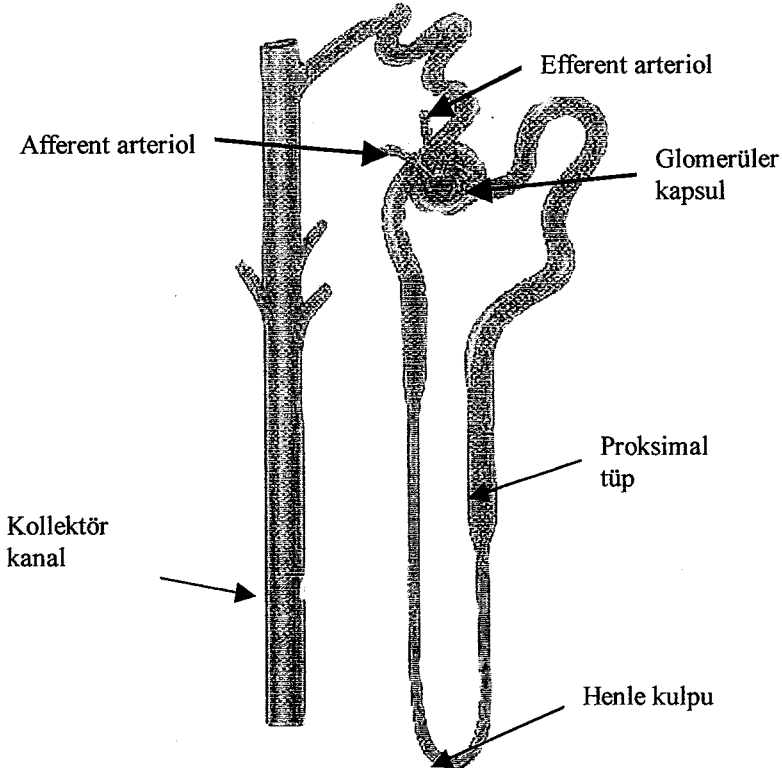
Buradan regresyon yoluyla: $GFH_{DÜZELTİLMİŞ} = A' \times GFH_{DÜZELTİLMEMİŞ}$

Örnek:

Russel' in filtre edilmiş 60 ve 180. dakika iki plazma örnekli metodunda GFH= 100 ml/ dakika olsun. Düzeltme faktörü uygulandığında ; Düzeltilmiş GFH = (1.26 x 100) - 8.7 = 117 ml / dakika yada 1.15 x 100 = 115 ml / dakika olur.



Resim : I- Böbreğin koronal kesiti. Renal arter (kırmızı), Renal ven (mavi) ve pelvikaliksiyel sistem (sarı oklar) .



Resim : II – Nefron' un şematik görünümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya yaşları 18 ile 74 arasında değişen 34' ü Kronik Böbrek Yetmezliği' nin (KBY) çeşitli evrelerinde bulunan ve 17' si hiçbir böbrek yada diğer organik şikayeti olmayan kontrol gurubu olmak üzere 51 hasta dahil edilmiştir.

Tüm hastaların ve kontrol gurubunun çalışma öncesi boy, kilo ve yaşları tesbit edilmiş ve plazma kreatinin ile kan üre nitrojen (BUN) değerleri rutin olarak tüm hastalara çalışmadan önce alınan kan örneğiyle hastanemiz Biyokimya laboratuvarında değerlendirilmiştir . Ödem ve asiti olan hastalar, radyofarmösitiğin vucutta normal dağılımını değiştireceğinden çalışma dışı bırakılmıştır. Proteinden kısıtlı hafif diyetle birlikte çalışma süresince fazla aktivitede bulunmamaları konusunda tüm hastalar bilgilendirilmiştir. Standart oral hidrasyon (0.5 – 1 litre) uygulanan hastalara yapılacak işlemler hakkında genel bilgiler verilip çalışma öncesi dinlenmeleri sağlanmıştır.

3.2. ÇALIŞMA TEKNİĞİ

3. 2. 1. Kalibrasyon, Kit hazırlama, Doz ve standart ölçümleri, Enjeksiyon

¹³⁷Cs (sezyum-137) ile çalışma günü rutin olarak kullandığımız gama sayıcı ile cihazın kalibrasyonu yapılmıştır. Ardından yüksek voltaj ayarları ve sayım kayıplarını önlemeye yönelik yüksek sayım hızı düzeltme testleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sayım sonuçları not edilerek diğer sayımlarla karşılaştırılıp anormal değerler varsa işlemler tekrar edilmiştir.

^{99m}Tc- DTPA' nın radyokimyasal saflığı ince kağıt kromatografisiyle aseton (solvent) kullanılarak yapılmıştır. İnce kağıt kromatografisi yöntemiyle ^{99m}Tc- DTPA' nın bağlanma etkinliği % 98' in üstünde olarak tesbit edilmiştir (ortalama = % 97.8 - 99.7).

185 MBq (5 mCi) ^{99m}Tc - DTPA standart ve doz 2 ml volümde, 2.78 MBq (75 μCi) ^{51}Cr -EDTA standart ve doz 1ml volümde olmak üzere ayrı ayrı enjektörlere hazırlamıştır.

2 ml' de hazırlanmış olan ^{99m}Tc - DTPA ' nın standart ve hastaya verilecek aynı hacimdeki doz enjektörlerin sayımı için General Electric (GE) Starcam 4000-İ XCT gamma kamera aracılığıyla paralel delikli, düşük enerjili, yüksek çözünürlüklü kolimatör kullanılmıştır. Aynı mesafeden olmak üzere doz ve standart enjektörleri 128 x 128 matrikste, 10 saniyeden 6 frame olarak dinamik görüntüleme elde edilmiştir. Görüntüler çekim sonrası toplatılarak aktivite üzerine çizilen ilgi alanıyla enjektördeki toplam sayım değerleri elde edilmiştir.

Düşük miktarlarda aktiviteyle çalışıldığı için ^{51}Cr -EDTA' nın ölçümleri küçük sayım oranlarına çok duyarlı olan kuyu tipi gama sayıcı' da gerçekleştirilmiştir. 2.78 MBq (75 μCi) 1ml volümde hazırlanmış standart ve doz ^{51}Cr -EDTA 60 saniye süreyle sayımları yapılmıştır.

Kuyu tipi sayıcıda sayılan ^{51}Cr - EDTA ve gama kamerada sayımı yapılan ^{99m}Tc - DTPA' nın standart aktiviteleri ayrı ayrı olarak 1 litrelik tüplere dikkatli olarak boşaltılmış, belli aralıklarla su ilave edilen tüp homojen karışım elde edilmesi için çalkalanmıştır. Tam olarak 1 litreye tamamlandıktan sonra bir süre çalkalama işlemine devam edilmiş ve tüpten ayrı bir kaba belli bir miktarda boşaltılan homojen karışımdan 5 adet 1 ml' lik örnek alınmıştır. Örnekler 60 saniye süreyle kuyu tipi sayım cihazında ölçülmüştür.

Hastaların antekübital veya elin dorsalindeki uygun olan venlerine çalışmadan hemen önce yerleştirilmiş olan üçlü musluktan ardışık olarak doz aktiviteleri (^{51}Cr -EDTA ve ^{99m}Tc - DTPA) enjekte edilmiş, hemen ardından 10 ml' lik serum fizyolojikle intraketin içinde kalma olasılığı olan aktivite vasküler alana gönderilmiştir . Gama kamera ile enjeksiyon yapılan bölge 60 saniye dinamik olarak görüntülenmiş ve hatalı enjeksiyon olup olmadığı konfirme edilmiştir.

^{99m}Tc - DTPA' nın boş doz ve boş standart enjektörleri gamma kamerada dolu doz ve standart aktiviteler ile aynı parametreler ve şartlarda sayımları gerçekleştirilmiştir.

Enjeksiyondan sonra 120, 180 ve 240. dakikalarda enjeksiyon yapılan kolun kontralateralinden 10 ml' lik tüplere alınan kan örnekleri sayım için hazırlanmak üzere laboratuvar' a gönderilmiştir.

Tüm örnekler birer ml. olarak en az 6 adet olmak üzere laboratuvar şartlarında pipetlenmiştir. Yarı ömrünün kısa olmasından ötürü önce ^{99m}Tc - DTPA kuyu sayacında 60 saniye süreyle sayılmıştır. Örnekler oda sıcaklığında saklanarak 1 hafta sonra ^{99m}Tc ' in tamamına yakınının plazmadan temizlenmesinden sonra ^{51}Cr - EDTA' nın 60 saniye süreyle sayımları yapılmıştır. Sayımların arasında sık sık zemin aktivite ölçümleri yapılarak olası kontaminasyon ekarte edilmiştir.

Yukarıda saydığımız işlemlerden sonra elde edilen sayım değerleri her iki ajan için geliştirilmiş metod formülleriyle GFH ölçümü için uygulanmıştır.

3.2.2. Kullanılan Metod Ve Formüller

3.2.2.1. GFH ölçümünde referans metodu olarak kabul edilen İki plazma örnekli slope metodu için kullanılan formül

$$\text{GFH} = \left[\frac{D \ln(P_1 / P_2)}{T_2 - T_1} \left(\frac{T_1 \ln P_2 - T_2 \ln P_1}{T_2 - T_1} \right) \right]^{0.979}$$

D= Verilen doz, P_1 = 120.dakikadaki plazma aktivitesi, P_2 = 240.dakikadaki plazma aktivitesi(52).

3.2.2.2. ^{51}Cr – EDTA ve ^{99m}Tc - DTPA tek örnekli metodlar ve kullanılan formüller

Çalışmamızda ^{51}Cr - EDTA tek plazma metodlarından Constable 180 ve Bubeck 120,180, 240.dakika , ^{99m}Tc - DTPA tek plazma metodlarından Bubeck 120,180, 240.dakika ve Russel' in 120,180, 240.dakika örnekleri kullanılmıştır.

3.2.3. Sonuçları karşılaştırmada kullanılan istatistik yöntemi

Lineer Regresyon analizi ile metodların korelasyon ve olasılık katsayıları hesaplanmış ve sonuçlarla ilgili histogram plotları elde edilmiştir.

Tablo : VIII - GFH ölçümünde tek plazma örneklemede kullanılan metodlar ve örnekleme zamanları

Metod	120. dak.	180. dak.	240. dak.
Constable (⁵¹ Cr- EDTA)		+	
Bubeck (⁵¹ Cr- EDTA ve ^{99m} Tc- DTPA)	+	+	+
Russel (^{99m} Tc- DTPA)	+	+	+

Tablo : IX - Tek plazma örnekleme ile GFH ölçümünde kullanılan formüller

Metod	GFH Ölçüm Formülü (ml/dk)
Constable ve ark. (13) ⁵¹ Cr- EDTA için (t= 180dk)	$= 24.5 [(ID/C_{180}) - 6.2]^{0.5} - 67$
Russel ve ark. (14) 120 ≤ t ≤ 240 dakika ^{99m} Tc- DTPA için	$= \alpha + \beta \ln [1000 \times (ID/C_t)$ $\alpha_{Tc} = 2.866 t - 1222.9 - 16820 / t$ $\beta_{Tc} = - 0.278 t + 119.1 + 2405 / t$
Bubeck ve ark.(45) ^{99m} Tc- DTPA için veya ⁵¹ Cr- EDTA için 120 ≤ t ≤ 240 dakika	$= \alpha + \beta [(ID/ Cn_t) - x_0]^{0.5} (ml / dk / 1.73m^2)$ $\alpha = - e^{5.73 - 0.0112 t}$ $\beta = e^{4.255 - 0.00672 t}$ $x_0 = - 4.6 + 0.08 t (120 \leq t \leq 145 \text{ dk.})$ $x_0 = 1.6 + 0.03667 t (145 \leq t \leq 240 \text{ dk})$

4. BULGULAR

Çalışmamızda iki plazma örnekli ⁵¹Cr- EDTA slope metodu referans metod alınarak kontrol grubunda elde edilen GFH sonuçlarıyla en iyi korelasyon gösteren tek örnekli ⁵¹Cr- EDTA metodu belirlenmiştir. ⁵¹Cr- EDTA tek plazma örnekli metodu kontrol ve hasta grubunda en iyi korelasyon gösteren tek örnekli ^{99m}Tc- DTPA metodları tesbit edilmiştir. Tablo X ve X l'de tüm sonuçları toplu olarak görmekteyiz

Tablo : X- Kontrol grubunda ⁵¹Cr-EDTA ve ^{99m}Tc-DTPA metodlarıyla elde edilen GFH sonuçları

Kısaltmalar: S120-240: Referans İki plazma örnekli ⁵¹Cr-EDTA metodu

Con180: Constable 180.dakika tek plazma örnekli ⁵¹Cr-EDTA metodu

Bu120, Bu180, Bu240,RS120, RS180, RS240; tek plazma örnekli ^{99m}Tc-DTPA

Metodları(Bu; Bubeck, RS; Russel)

NO	Adı	S120-240	CON 180	BU 120	BU 180	BU 240	RS 120	RS 180	RS 240
1	H.H	117	141	53	79	89	35	66	84
2	M.A	109	153	109	113	118	105	109	118
3	S.K	113	111	75	103	124	52	81	105
4	Z.U	105	132	72	101	114	64	96	113
5	D.K	176	174	71	98	97	80	110	114
6	E.B	168	158	66	104	105	69	111	117
7	S.B	66	94	82	93	116	40	54	79
8	M.T	375	302	96	137	142	143	184	186
9	İ.C	121	128	77	107	104	93	125	127
10	H.Z	111	124	79	99	106	83	104	117
11	N.S	105	109	78	92	119	82	98	129
12	G.Z	85	97	70	90	114	60	82	111
13	İ.V	93	93	59	106	118	58	112	128
14	A.Ö	67	103	75	112	118	53	90	101
15	H.Y	100	118	71	107	121	83	123	140
16	A.S	98	109	81	90	119	61	72	103
17	O.M	103	126	75	89	115	83	99	130

Elde edilen GFH değerleri ml / dk / 1.73m² olarak hesap edilmiştir.

Tablo : XI – Hasta grubunda ⁵¹Cr-EDTA ve ^{99m}Tc-DTPA metodlarıyla elde edilen GFH sonuçları

Kısaltmalar: S120-240: Referans İki plazma örnekli ⁵¹Cr-EDTA metodu

Con180: Constable 180.dakika tek plazma örnekli ⁵¹Cr-EDTA metodu

Bu120, Bu180, Bu240,RS120, RS180, RS240; tek plazma örnekli ^{99m}Tc-DTPA

Metodları (Bu; Bubeck, RS; Russel)

NO	ADI	S 120-240	CON 180	BU 120	BU 180	BU 240	RS 120	RS 180	RS 240
1	F.A	154	153	63	75	76	70	84	93
2	A.M	79	84	16	29	35	8	26	42
3	F.B	75	81	22	37	35	4	26	32
4	Ş.Y	72	83	56	53	48	58	53	55
5	Ş.E	94	102	34	34	37	27	26	39
6	F.T	128	133	64	55	60	58	49	63
7	A.Y	76	77	60	65	66	41	49	60
8	N.A	89	103	43	42	39	56	51	53
9	H.I	58	65	65	62	58	28	31	37
10	M.K	56	60	26	33	32	17	27	33
11	B.Ö	102	116	56	67	65	57	71	76
12	S.Ş	54	61	56	57	49	31	36	37
13	E.A	105	119	31	38	46	58	64	80
14	G.Ö	72	74	43	43	45	29	30	41
15	H.A	85	102	35	37	39	26	28	40
16	A.P	70	72	50	56	52	38	46	50
17	H.D	58	52	45	52	46	23	33	36
18	N.M	81	82	43	43	37	39	39	39
19	Ş.E	54	64	54	53	52	24	27	37
20	Ş.G	75	86	43	39	37	29	25	32
21	N.K	59	63	53	49	46	38	35	40
22	Z.K	72	96	77	66	64	49	42	50
23	Z.O	74	77	45	55	54	40	52	60
24	A.T	92	104	27	35	40	22	34	49
25	S.G	64	60	44	38	41	27	22	35
26	İ.K	81	91	48	48	46	29	32	39
27	S.D	44	51	60	52	47	19	17	23
28	G.K	73	80	54	55	54	36	40	48
29	K.A	44	46	59	56	45	21	23	23
30	A.K	81	88	39	39	43	30	30	44
31	A.P	98	103	22	30	34	24	33	46
32	N.C	86	98	21	21	24	33	28	38
33	M.A	75	90	27	31	30	38	41	45
34	G.A	58	57	48	46	41	38	35	38

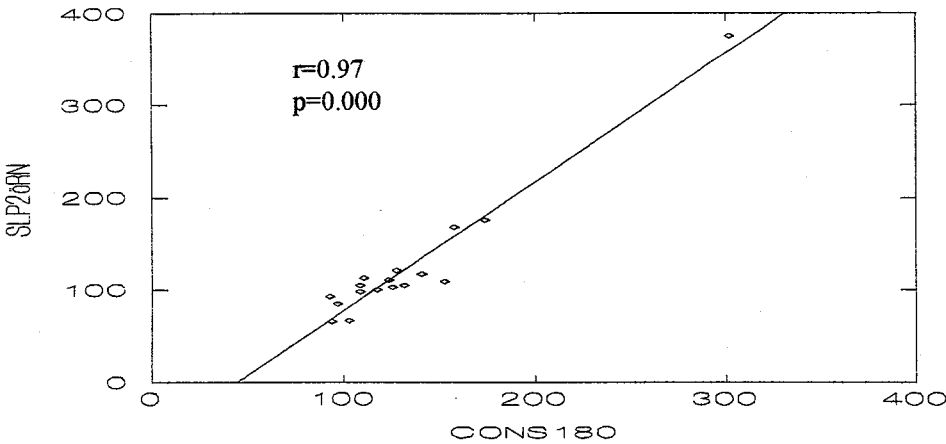
Elde edilen GFH değerleri ml / dk / 1.73m² olarak hesap edilmiştir.

4.1. Kontrol grubunda ^{51}Cr - EDTA için kullandığımız iki plazma örnekli slope metodu ile ^{51}Cr - EDTA tek plazma metodlarının karşılaştırılması

Normal grupta İki plazma örnekli slope ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tek örnekli ^{51}Cr -EDTA metodlarının korelasyonları tablo XII' de özetlenmiştir.

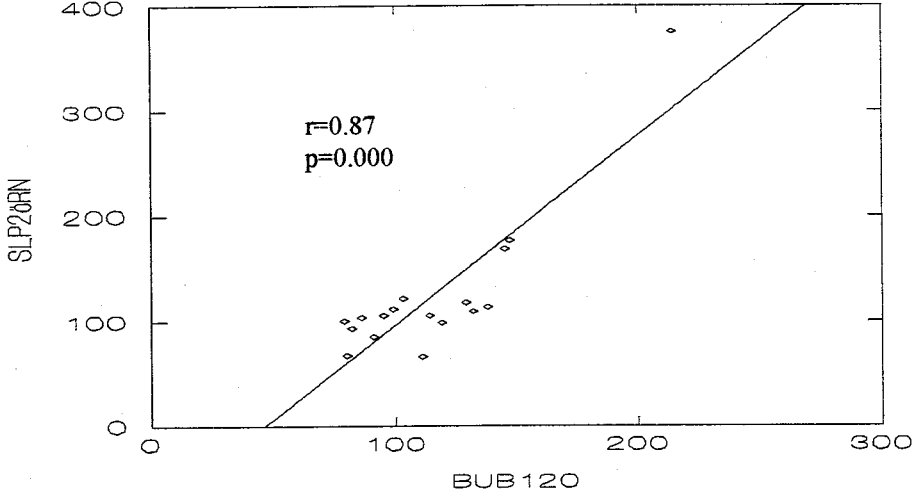
Tablo : XII- İki plazma örnekli slope ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tek örnekli ^{51}Cr -EDTA metodlarının korelasyonları

CONS180	$r = 0.97$	$P=0.000$
BUB120	$r = 0.87$	$P=0.000$
BUB 180	$r = 0.72$	$P=0.01$
BUB240	$r = 0.51$	$P=0.05$

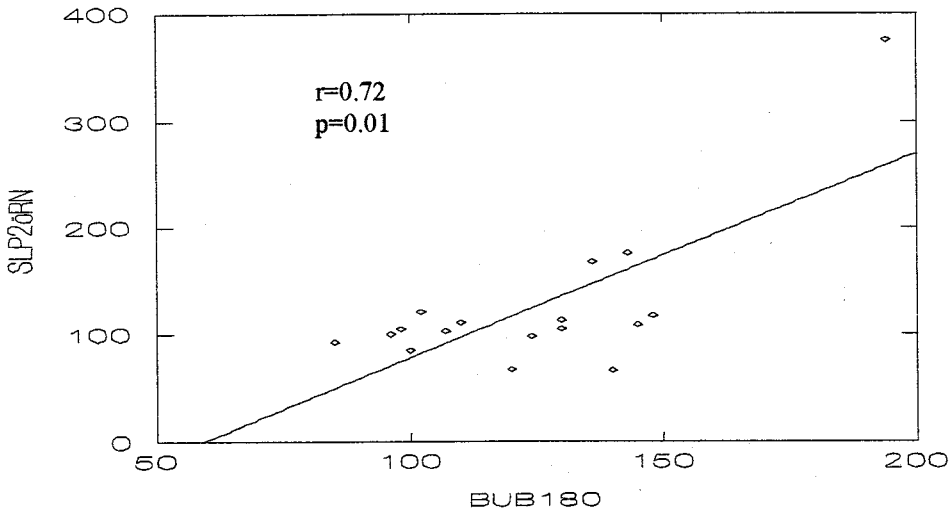


Şekil : VI - İki plazma örnekli ^{51}Cr -EDTA slope metoduyla karşılaştırmada en iyi korelasyon gösteren Constable 180. dakika tek plazma örnekli ^{51}Cr -EDTA metodunun nokta dağılımı

İki plazma örnekli slope ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle en iyi korelasyonu Constable 180.dakika tek örnekli ^{51}Cr -EDTA metodu göstermiştir. Bubeck 120.dakika tek örnekli ^{51}Cr -EDTA metodu ikinci sırada yer almıştır.



Şekil.VII- İki plazma örnekli $^{51}\text{Cr-EDTA}$ slope metoduyla karşılaştırmada ikinci sırada yer alan Bubeck 120. dakika tek plazma örnekli $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metodunun nokta dağılımı



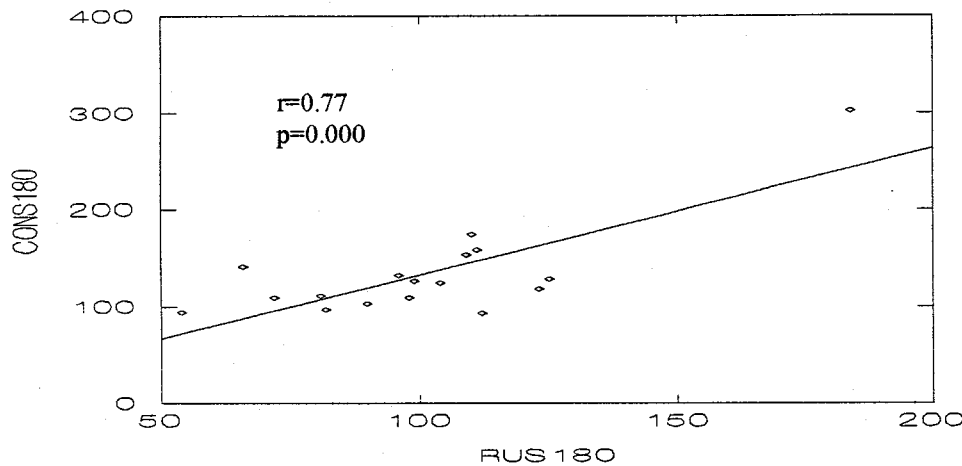
Şekil VIII- İki plazma örnekli $^{51}\text{Cr-EDTA}$ slope metoduyla karşılaştırmada üçüncü sırada yer alan Bubeck 180. dakika tek plazma örnekli $^{51}\text{Cr-EDTA}$ metodunun nokta dağılımı

2. Kontrol grubunda Constable 180. dakika tek plazma örnekli ⁵¹Cr-EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tüm ^{99m}Tc – DTPA tek plazma metodlarının karşılaştırılması.

Tablo: XIII- Normal grupta referans metotla en iyi korelasyon gösteren tek örnekli Constable 180. dakika ⁵¹Cr-EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tüm ^{99m}Tc – DTPA metodlarının korelasyonları.

US180	r =0.77	p=0.000
US120	r =0.76	p=0.000
US240	r =0.70	p=0.000
UB180	r =0.66	p=0.002
UB120	r =0.40	anlamsız
UB240	r =0.32	anlamsız

Russel' in 180. dakika tek plazma örnekleme ^{99m}Tc – DTPA metodu Constable 180. dakika tek plazma örnekleme ⁵¹Cr-EDTA metoduyla en iyi korelasyon gösterirken Bubeck120 ve Bubeck 240. dakika tek plazma örnekli metotlarda korelasyon anlamsız olarak belirlendi.



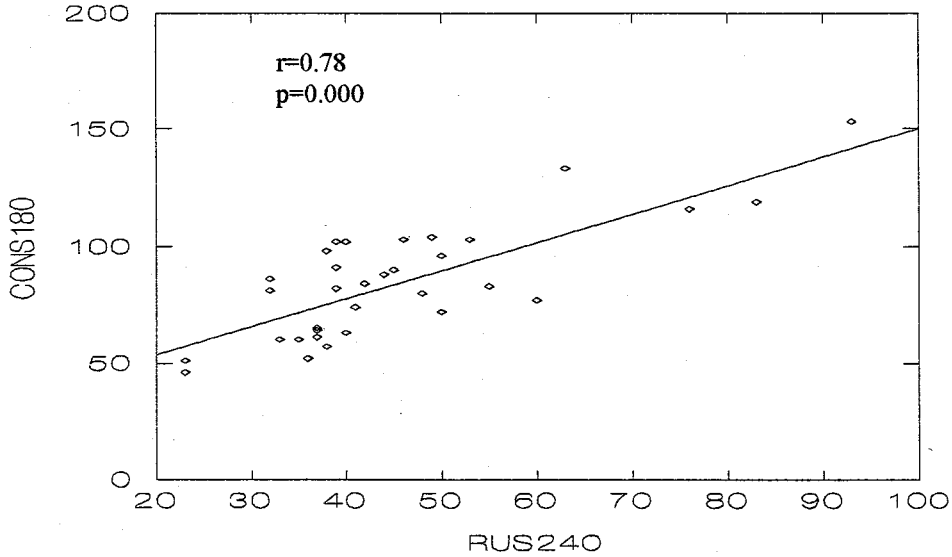
Şekil IX- Tek plazma örnekli Constable 180. dakika ⁵¹Cr-EDTA metoduyla en iyi korelasyon gösteren Russel' in 180. dakika tek plazma örnekli ^{99m}Tc-DTPA metodunun nokta dağılımı

4.3. Hasta grubunda tek plazma örnekli Constable 180. dakika ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tüm $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodlarının karşılaştırılması

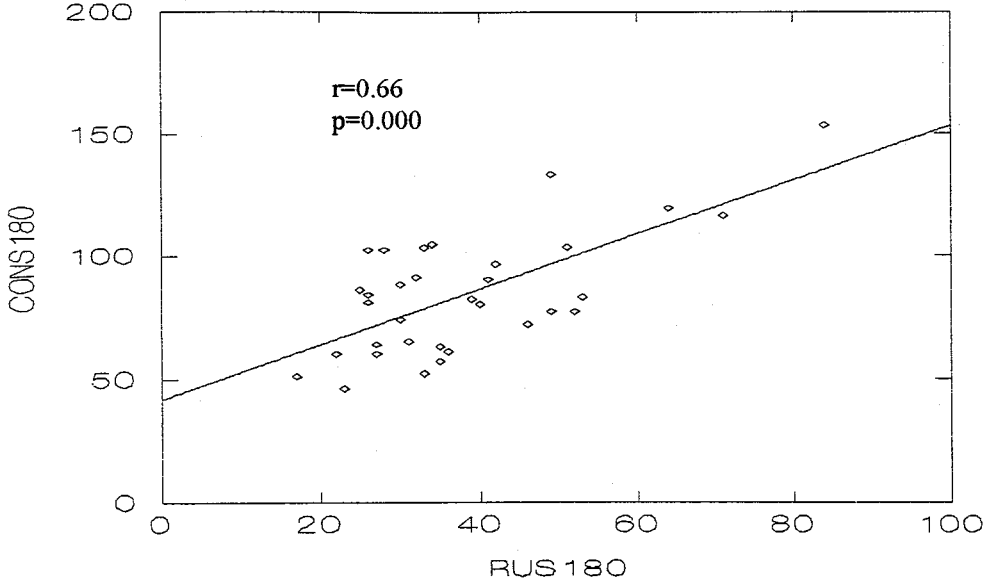
Tablo: XIV-Tüm hastalarda tek plazma örnekli Constable 180. dakika ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle tüm $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodlarının korelasyonları

RUS240	$r=0.78$	$p=0.000$
RUS180	$r=0.66$	$p=0.000$
RUS120	$r=0.60$	$p=0.000$
BUB240	$r=0.28$	anlamsız
BUB180	$r=0.041$	anlamsız
BUB120	$r=-0.093$	anlamsız

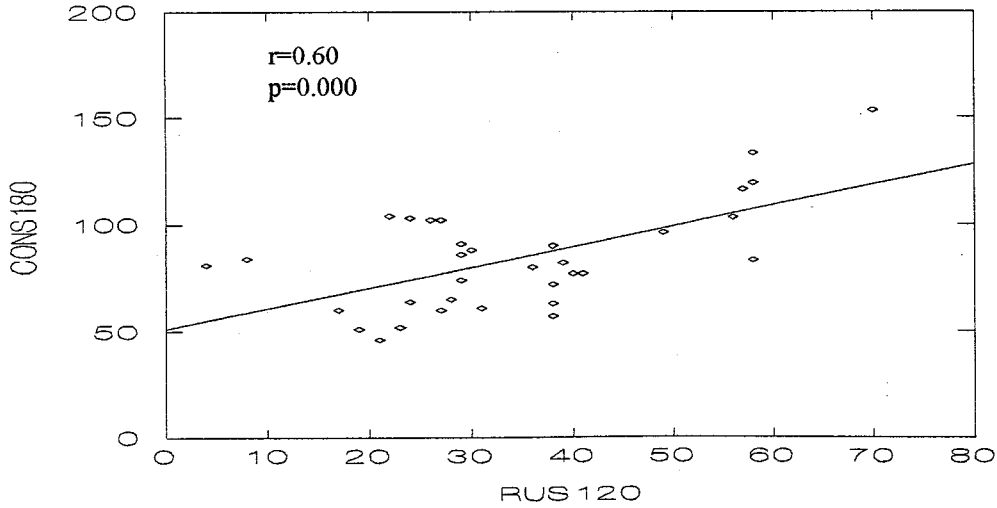
Tek plazma örnekli Constable 180. dakika ^{51}Cr -EDTA metodu ile en iyi korelasyon gösteren Russel'in 240.dakika tek plazma örnekli $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodu olurken, Russel'in 180.dakika tek plazma örnekleme metodu ikinci sırada yer almıştır.



Şekil : X - Hasta grubunda tek örnekli Constable 180. dakika ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle en iyi korelasyon gösteren Russel 240 dakika tek plazma örnekli $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodunun nokta dağılımı.



Şekil : XI- Hasta grubunda tek örnekli Constable 180. dakika ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle ikinci sırada yer alan Russel 180. dakika tek plazma örnekli $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodunun nokta dağılımı

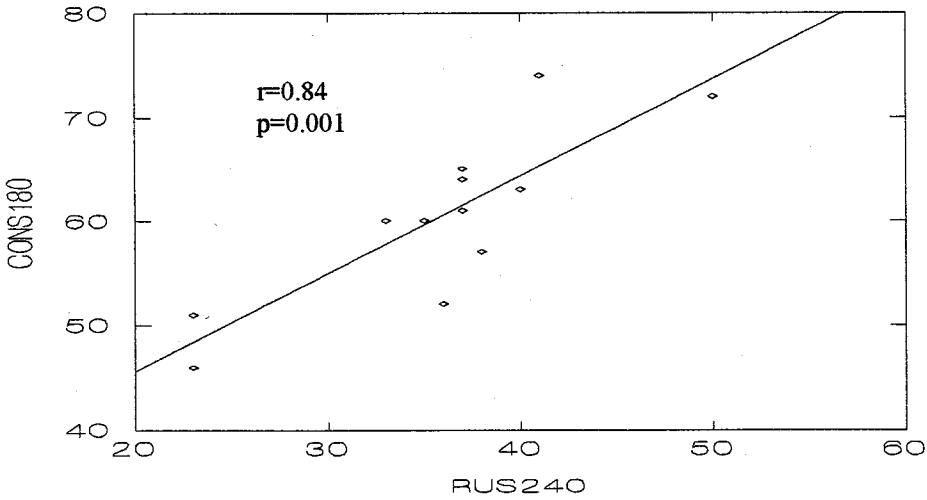


Şekil XII .Hasta grubunda tek örnekli Constable 180. dakika ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleriyle üçüncü sırada yer alan Russel 120. dakika tek plazma örnekli $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodunun nokta dağılımı

4.4. Hasta grubunda tek plazma örneği Constable 180. dakika ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 46-75 ml /dk/ 1.73 m² ye kadar olan hastalarda tüm $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodlarının karşılaştırılması

Tablo: XV - Tek plazma örneği Constable 180. dakika ^{51}Cr - EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 46-75 ml /dk/ 1.73 m² ye kadar olan hastalarda tüm $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodlarının korelasyonları

RUS240	r=0.84	p=0.001
RUS180	r=0.53	p=0.01
RUS120	r=0.50	p=0.01
BUB240	r=0.26	Anlamsız
BUB180	r= - 0.067	Anlamsız
BUB120	r= - 0.204	Anlamsız

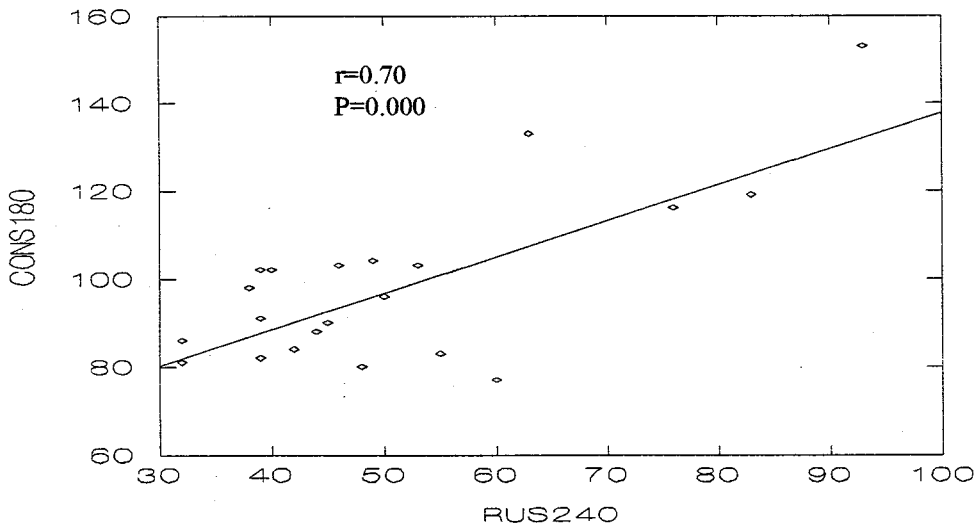


Şekil : XIII- Tek plazma örneği Constable 180. dakika ^{51}Cr - EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 46-75 ml /dk/ 1.73 m² ye kadar olan hastalarda en iyi korelasyon gösteren Russel 240. dakika $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA metodunun nokta dağılımı

4.5. Hasta grubunda tek plazma örneği Constable 180. dakika ^{51}Cr -EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 76-154 ml /dk/ 1.73 m² ye kadar olan hastalarda tüm $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodlarının karşılaştırılması

Tablo: XVI- Tek plazma örneği Constable 180. dakika ^{51}Cr - EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 76-154 ml /dk / 1.73 m² ye kadar olan hastalarda tüm $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA metodlarının korelasyonları

RUS240	r=0.70	p=0.000
RUS180	r=0.60	p=0.001
RUS120	r=0.57	p=0.05
BUB240	r=0.43	p=0.05
BUB180	r=0.30	Anlamsız
BUB120	r=0.23	Anlamsız



Şekil XIV. Tek plazma örneği Constable 180. dakika ^{51}Cr - EDTA metoduna göre hesaplanmış olan GFH değerleri 76-154 ml /dk/ 1.73 m² ye kadar olan hastalarda en iyi korelasyon gösteren Russel 240. dakika $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA metodunun nokta dağılımı

V. TARTIŞMA

KBY olan hastalarda GFH ölçümü hastalığın prognozunu değerlendirmek açısından oldukça önemli bir parametreyi oluşturur. Radyonüklid GFH saptama metodları yüksek doğruluk dereceleri ile önemli bir diagnostik test olarak kabul edilmektedir. Genel olarak tüm metodlar içinde çok kan örnekli metodlar , klerens eğrisini oluşturmak için daha fazla sayısal değer verdiklerinden, gerçeğe en yakın sonuçları verirler. Ancak, hastadan çok sayıda kan alma rutin klinik çalışma içinde mümkün olmamaktadır. Bu nedenle multipl kan örnekleme metodu modifiye edilerek iki veya tek plazma örnekli metodlar geliştirilmiştir(53). Radyonüklid metodlarla yapılan çalışmalarda tek plazma örnekli metodlar birden çok kan örnekli metodlarla oldukça iyi korelasyon göstermiştir(35,55). Constable ve arkadaşları 30 erişkin hastayla gerçekleştirdikleri ¹³¹I - Hippuran ve ⁵¹Cr - EDTA slope çok örnekli değerleriyle regresyon denklemini kullanarak tek plazma örneğini karşılaştırmışlar ve GFH ve Efektif Renal Plazma akımı (ERPF) değerlendirilmesinde tek plazma örnekleme yeterli doğruluk verdiğini göstermişlerdir(56).

Çalışmamızın amacı laboratuvarımızda rutin çalışmalarda kullanılan Gama-sayaçlarının ölçüm değerleri esas alınarak , tek plazma örnekli ⁵¹Cr-EDTA ve ^{99m}Tc-DTPA metodlarını saptamak olmuştur.

GFH' nı değerlendirmede inülin altın standart kabul edilen metoddur . İnülin klerens ölçümü; sürekli infüzyon gerektirmesi , pahalı olması, doğru idrar örnekleme ve kimyasal ölçümler gerektirmesinden ötürü kullanımı pratik değildir (52).

Bugün kliniklerde rutin kullanımda olan serum kreatinin ölçümü en sık kullanılan metoddur. Serum kreatinin konsantrasyonu kas kitlesine bağlı olup, endojen kreatinin ölçümü, renal yetmezlikli hastalarda kreatinin tubüler sekresyonunun artmasından ötürü yüksek değerler vermektedir(52) .

24 saatlik idrar biriktirme yoluyla elde edilen kreatinin klerensi saptanmasında ise başlıca sorun ideal idrar biriktirmenin zorluğu olup sıklıkla güvenli değildir (57).

Radyofarmasötikler içinde inülin klerensi ile en iyi korelasyon gösteren ve GFH saptamada altın standart olarak kabul edilen krom-51 etilendiamintetraasetik asid (⁵¹Cr- EDTA) dır (58). ⁵¹Cr- EDTA' nın proteinürili veya ileri derecede renal yetmezliği olan hastalarda kreatinin klerensinden daha değerli bilgiler verdiği

gösterilmiştir (26,28). Ancak gamma kamera ile görüntüleme imkanı vermemesi , uzun fiziksel yarı ömrü ve her an bulunamaması nedeniyle ideal ajan olarak kabul edilmemektedir(26).

^{99m}Tc- DTPA, %95' e yakın bir oranda glomerüler filtrasyonla atılan bir radyofarmasötik olup alternatif GFH ajanı olarak kullanılmaktadır . ^{99m}Tc-DTPA nispeten daha ucuz olması, kısa yarı ömrü, hastaya düşük radyasyon dozu vermesi ve gama kamerayla görüntüleme avantajı nedeniyle birçok nükleer tıp servislerinde GFH ölçümü için uygulama imkanı vermektedir (59). ^{99m}Tc – DTPA' nın plazma kinetiğinin GFH' a yakın değerde olduğu inülin infüzyon metoduyla karşılaştırılarak gösterilmiştir (26,27). Bununla birlikte ^{99m}Tc- DTPA' nın kantitatif ölçümlerde çeşitli derecelerde plazma proteinlerine bağlanması GFH değerlerinde %7 ile %28 oranında sapmalara neden olabilmektedir (13,52,60).

⁵¹Cr- EDTA' dan farklı olarak ^{99m}Tc - DTPA ile GFH ölçümleri gama kamera kullanılarak idrar biriktirme ve kan örnekleme yapılmadan da gerçekleştirilmektedir(61). Gates ve arkadaşları GFH ölçümü için bu tekniği modifiye etmişlerdir(46). Bu teknikte 2-3. dakikalarda gama kamerayla ekskrete olan radyofarmositiğin görüntülenmesi ve sayfa 47' de verilen formüller kullanılarak GFH değerlendirilmesi yapılmaktadır. Ancak yapılan birçok çalışmada gama kamera metodunun kan örnekleme metodlarından daha az doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir(48,57).Bu methodla GFH' nin değerlendirilmesinde; zemin aktivite düzeltilmesinde oluşan hatalar, kamera teknolojisindeki farklılıklar , hastadan kaynaklanan atenuasyon ve renal geometri farklılığı başıca sorunları oluşturmaktadır (41).

Klerens hesaplamalarında kullanılmak üzere Nükleer tıp alanında geliştirilmiş çeşitli matematiksel fonksiyonlar mevcuttur. Bu metodlar ile aktivitenin vucuttaki farklı kompartmanlardaki dağılımı gerçeğe çok yakın olarak ifade edilmektedir.

GFH ölçümünde kullanılmış olan sabit infüzyon metodu altın standart olarak kabul edilmiştir. Ancak uzun çalışma süreleri, mesane kataterinin gerekli olması ve idrar birikiminin çok dikkatli takibi zorluklarını oluşturur. Klinik pratikte bu metodun kullanılması mümkün olmamakla birlikte her geliştirilen basitleştirilmiş metod için referans metod olarak alınmaktadır. Çünkü tüm plazma eğrisinin tam olarak doğru bir şekilde değerlendirilebildiği bu methodda sınırsız sayıda kan örnekleme mümkündür.

Sapirstein ve arkadaşlarının geliştirdiği iki kompartman modeline dayalı GFH ölçümü metodu yüksek doğrulukta sonuçlar vermiştir(32). İki kompartman modeli daha fizyolojik olması nedeniyle tek kompartman modeli metotlardan üstündür. Ancak bu metod birden çok örnekleme gerektirmesi nedeniyle rutin pratik kullanımda yerini alamamıştır.

6 veya daha fazla kan örnekli metodların klinik rutin uygulamalarda pratik olmaması GFH ölçümlerinde monoekspansiyal tek kompartman modelinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu metoda "slope intercept " ismi verilmektedir. Tek plazma örnekli çalışma fizyolojik araştırma teknikleri sonucu geliştirilmiş ve klinikleri fazla meşgul etmeden klerens ölçümüne imkan veren bir metoddur. 1971' de Tauxe, Maher ve Taylor ilk olarak $^{131}I - IOH'$ la ERPF ölçümünü tek plazma örneğiyle çalışmışlar ve ardından aynı araştırmacılar $^{51}Cr - EDTA$ ile GFH ölçümü üzerinde çalışmalarına devam etmişlerdir (38). Fisher ve Veal (1975) GFH tayininde $^{51}Cr - EDTA$ ile enjeksiyondan 3 saat sonra alınan plazma örneğiyle tek ekspansiyal plazma yokolma eğrisinin dağılım volümünü GFH ölçümünde uygulamıştır.

Constable ve arkadaşları regresyon denklemiyle bu metodu yeniden evaluate etmiştir. Burada; $GFH = 24.5(V_3 - 6.2)^{1/2} - 67$ ml/ dk. olup , $V_3 = 180$. dakika alınan plazma örneğinin dağılım hacmini göstermektedir (56).

$^{51}Cr-EDTA$ ve $^{99m}Tc- DTPA'$ nın fiziksel yarı ömürleri ve enerji seviyeleri farklı olmasından ötürü GFH ölçümü için aynı anda kullanılabilir (21,31). Çalışmamızda $^{51}Cr-EDTA$ ve $^{99m}Tc- DTPA$ ardışık olarak I.V yoldan enjekte edilmiş, kısa yarı ömrü nedeniyle kuyu tipi gama sayacında önce $^{99m}Tc- DTPA'$ nın sayımı yapılmış ve ^{99m}Tc aktivitesinin ölçülemez düzeye indiği 1. haftanın sonunda fiziksel yarı ömrü yaklaşık 30 gün olan $^{51}Cr-EDTA$ sayımları gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda iki plazma örnekli $^{51}Cr - EDTA$ metodu referans alınarak bu metotla en iyi korelasyon gösteren $^{51}Cr - EDTA$ tek plazma metodu tesbit edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada iki örnekli metod, multipl örnekleme plazma klerensiyle çok iyi korelasyon göstermiştir ve birçok çalışmada referans metod olarak kullanılmıştır (42,52,53).

$^{51}Cr- EDTA$ metodlarından Constable 180. dakika tek plazma örneği normal grupta iki plazma örnekli slope $^{51}Cr- EDTA$ metoduyla en iyi korelasyonu göstermiştir($r=0.97$, $p= 0.000$)

Constable 180. dakika tek plazma örneği ile elde edilen GFH değerleri ile hem kontrol grubu hem de hasta grubundaki diğer tek plazma örneği ^{99m}Tc –DTPA metodları karşılaştırılmıştır. Constable 180. dakika tek plazma örneği ile kontrol grubunda ^{99m}Tc –DTPA metodları içinde en iyi korelasyon Russel' in 180. dakika tek plazma örnekleme metodu olmuştur ($r=0.77$, $p=0.001$).

Hasta grubunda Constable 180.dakika ^{51}Cr – EDTA metoduyla tek plazma örneği ^{99m}Tc –DTPA metodlarının karşılaştırılması iki aşamada yapılmıştır. İlk olarak Constable' nin tek plazma örneği ile elde edilen GFH değerleriyle tüm ^{99m}Tc –DTPA metodları karşılaştırılmıştır. Constable' nin tek örneği metoduyla Russel' in 240. dakika ^{99m}Tc –DTPA metodu hasta grubunda en iyi korelasyonu gösterirken($r=0.70$, $p=0.000$), Russel' in 180. dakika örnekleme ikinci sırada yer almıştır($r=0.66$, $p=0.000$). Bubeck' in tüm tek plazma metodları Constable 180. dakika tek örneği metod ile korelasyon göstermemiştir.

İkinci aşamada Constable 180. dakika değerleri esas alınarak, hastalar düşük ($46 -75$ ml / dk/ 1.73m^2) ve orta - normal ($76- 154$ ml / dk/ 1.73m^2) GFH değerlerine göre iki gruba ayrılmış; Constable 180.dakika ^{51}Cr – EDTA sonuçları tüm tek örneği ^{99m}Tc –DTPA metodlarıyla karşılaştırılmıştır. Burada Constable 180. dakika GFH değerleri ile ^{99m}Tc –DTPA metodlarından Russel' in 240. dakika örnekleme metodu her iki grupta da en iyi korelasyonu göstermiştir (düşük GFH değerlerinde $r= 0.84$, $p=0.001$; orta - normal GFH değerlerinde $r= 0.70$, $p=0.000$). Orta - normal GFH değerlerinde Bubeck metodları içinde 240.dakika örnekleme zayıf korelasyon gösterirken($r=0.43$ $p=0.05$), Bubeck'in diğer metodları tüm hasta grubunda korelasyon göstermemiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi düşük GFH değerlerinde Russel' in 240. dakika tek örneği metodu, orta - normal gruptan daha iyi sonuçlar vermektedir. Kontrol ve hasta grubunda geç plazma örnekleme metodlarının (Constable180 ve Russel 180, 240. dakika) korelasyonları birbirine yakın bulunmuştur. GFH ölçümünde örnekleme zamanı literatürde farklı bilgiler içermekte ancak geç örnekleme zamanının daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Constable ve arkadaşları tek örneği metodun doğruluk değerini araştırmak için ^{51}Cr – EDTA ile zaman aktivite eğrisinden elde edilen 3 ve 5. saatlik kısımla 180.dakika örneklerini karşılaştırmıştır(56). Diğer araştırmacılar ^{51}Cr – EDTA ile GFH ölçümü için erken ve geç zaman aralıklarında çalışmalar yapmıştır (19,34). Rutin kullanımda ^{51}Cr – EDTA tek plazma örneklemede 180 dakika' nin ideal olduğunu belirtmişlerdir(20,58). Yapılan çalışmalarda tek

örnekleme metodunda optimal örnekleme zamanının böbrek fonksiyonlarının derecesine göre farklılık gösterdiği belirtilmektedir. Morgan ve Tauxe 120. dakika GFH değerlerinin yüksek sonuçlara neden olduğunu ve 230 - 240. dakikada yapılan ölçümlerin düşük GFH 'a neden olduğunu ileri sürmüştür. İki araştırmacıda 180. dakika tek plazma örnekleme zamanının ideal olduğunu belirtmişlerdir (52,57).

GFH çalışmalarında örnekleme zamanıyla ilgili farklar' dan ötürü literatürde zaman zaman çelişkili sonuçlar görülmektedir. Bu nedenle literatürde standart olarak rutin uygulama için belirlenmiş tek örnekleme zamanı yoktur.

Referans metodumuz olan iki plazma örnekli ^{51}Cr - EDTA metoduyla kontrol grubunda en iyi korelasyon gösteren ^{51}Cr - EDTA metodu Constable' nin 180 dakika tek plazma örnekleme metodu olmuştur. Bu metodla kontrol grubunda en iyi korelasyon gösteren Russel' in 180. dakika tek örnekli $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodu' nun olması sağlıklı bireylerde GFH değerlendirmede 180 .dakika tek plazma örnekleme yönteminin yeterli sonucu verebileceği düşünülmüştür.

Hasta grubunda ise Russel 'in 240. dakika tek örnekli $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodu Constable' nin 180. dakika tek plazma örnekleme metodu ile en iyi korelasyonu göstermiştir. Ayrıca düşük GFH değerlerinde Russel 'in 240. dakika tek örnekli $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodu Constable' nin 180. dakika tek plazma örnekleme metodu ile orta-normal GFH değerlerine göre daha iyi korelasyon göstermiştir(bkz. Sayfa 67) . Rutin klinik hasta çalışmalarında GFH' nı değerlendirmede 240. dakika $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA metodunun daha değerli olacağı kanısına varılmıştır.

Bubeck' in tek plazma metodları(120,180 ve 240 dakika) çalışmamızda anlamlı sonuçlar vermemiştir. Bu metodların daha cihaz ,teknik veya uygulayıcı bağımlı olabileceği düşünülmüştür.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA ile sonuçların değerlendirilmesinde birkaç önemli noktanın bilinmesi gereklidir. Ticari preparatlara göre farkı oranlarda proteinlere bağlanma ve kit kalite kontrolünde yapılacak bir hata sistematik olarak sonuçlara yansımaktadır. Çalışma sırasında ; örneklerin pipetlenmesi, enjektörün hastaya verilmeden önce ve sonraki sayımları , kamera kol sayımları, çok düşük dozlarda çalışıldığı için kontaminasyona karşı belli aralıklarla zemin aktivite sayımlarına dikkat edilmesi gerekmektedir.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA' da hasta pozisyonu, hastanın çalışma süresince aktivitesi, çalışma zamanı ve diyet sonuçların değerlendirilmesinde çok önemli parametrelerdir. Aç ve proteinli gıda almış olan iki grup hastayla GFH değerlerinde gruplar arasında %12.1

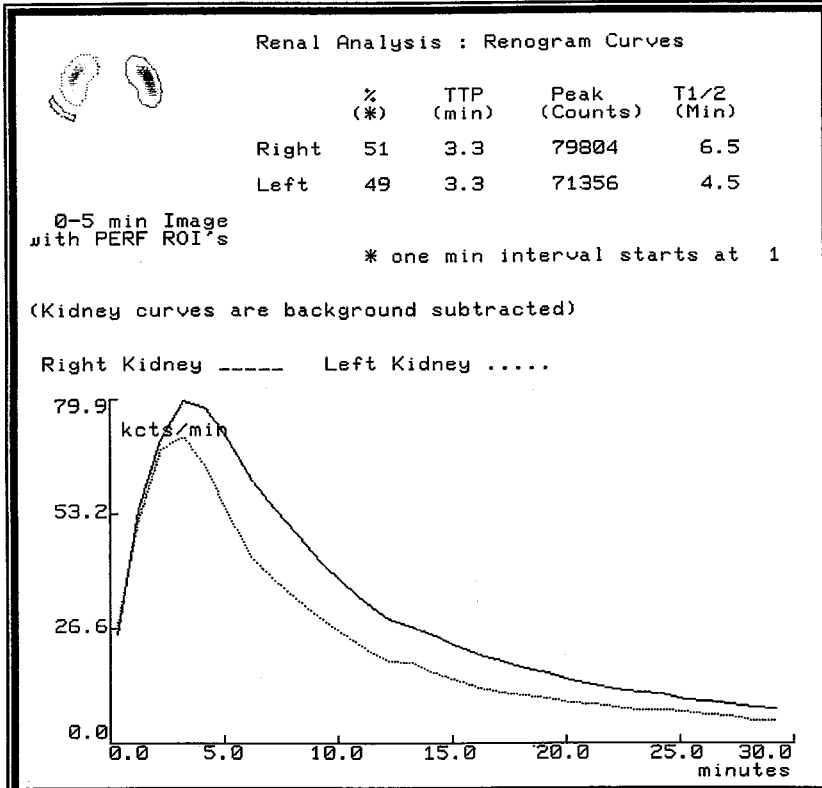
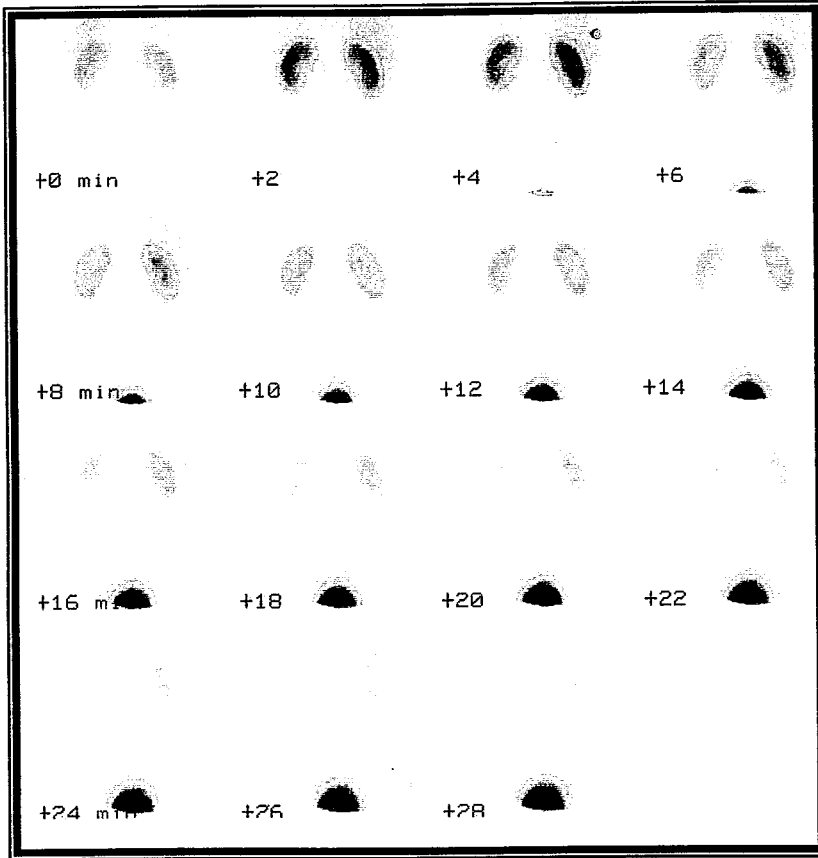
örneğinde sapma görülmüştür. Çalışmanın sabah yapılması, standart oral hidrasyon (0.5 – 1 litre) , bir gün önceden proteinli gıdalardan uzak durulması, çalışma süresince fazla aktivitede bulunulmaması sonuçların doğru olarak değerlendirilmesinde önemlidir(62).

Literatürde tek örnekli ^{99m}Tc –DTPA metodlarının iki örnekli ^{99m}Tc –DTPA metoduna göre inülin ve ^{51}Cr – EDTA ile yapılan çalışmalarda düşük korelasyon gösterdiği bildirilmiştir(42,43,53). ^{99m}Tc –DTPA' ile GFH değerlendirmenin en güvenilir sonuçları multipl sayıda kan örneklemeyle mümkündür. Ancak rutin uygulamada multipl kan alımı KBY' li hastalarda mümkün olmamaktadır. ^{99m}Tc – DTPA' ile 30 ml/dk. 'nın altında GFH' ni değerlendirilmesi yanlış sonuçlara yol açmıştır ve 30 ml/ dak.' nin üzerinde GFH değeri düşünülen hastalarda kullanımının daha doğru olacağı bildirilmiştir (53,58).

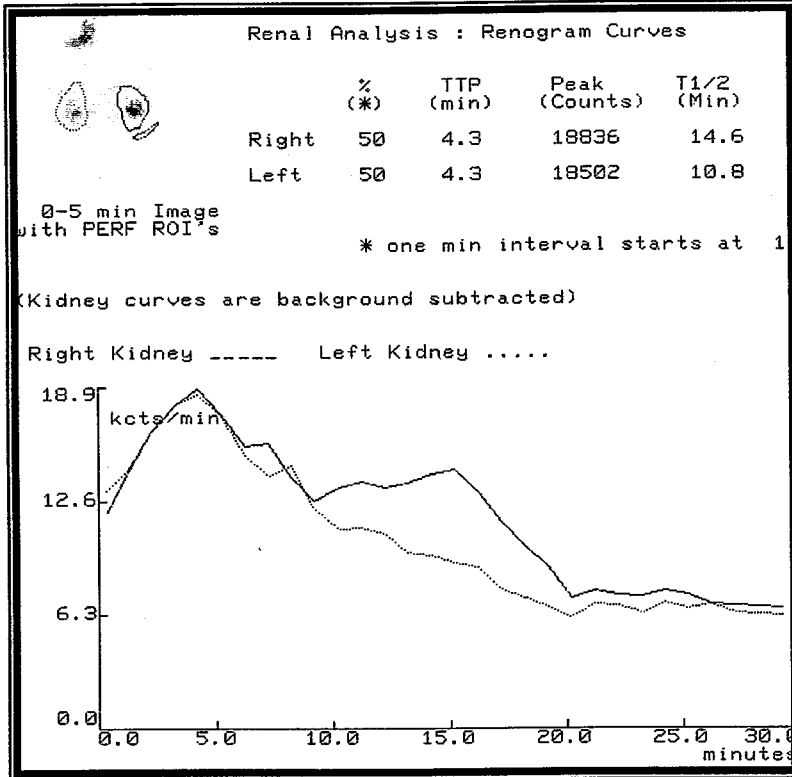
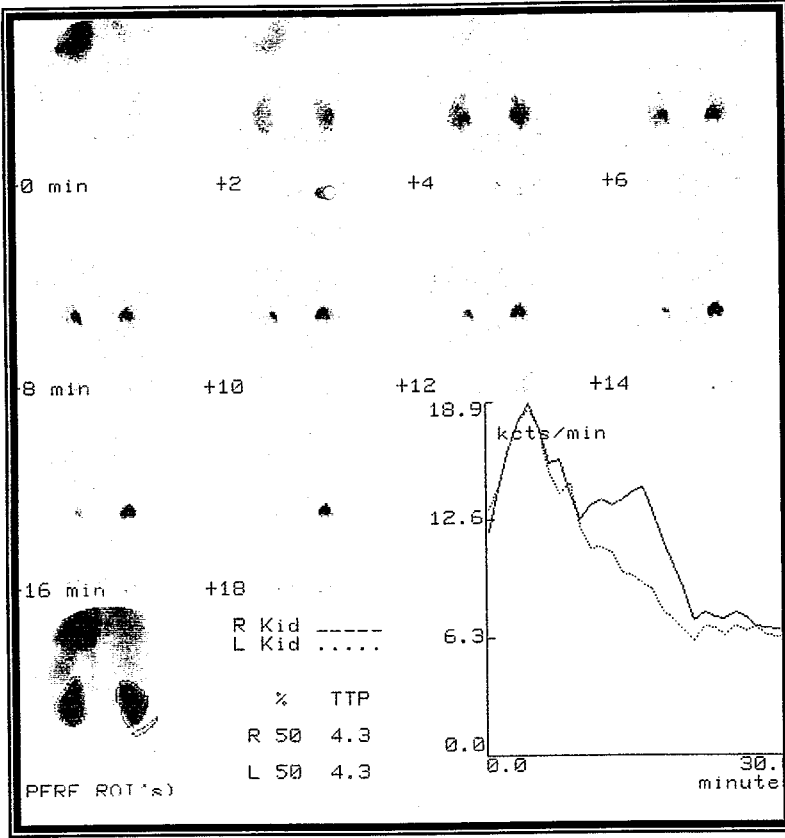
^{51}Cr – EDTA' da tek örnekli metodların iki plazma örnekli ^{51}Cr – EDTA metodlarıyla korelasyonunun anlamlı olduğu ve ^{51}Cr – EDTA' ile tek örnekli metodların iyi bir alternatif olduğu gösterilmiştir(18,20,24). Tek örnekli ^{51}Cr – EDTA metodlarının GFH değeri 21ml/ dk' nin altında yeterli bilgi verdiği ve uygulamada pratik olduğu bildirilmiştir (57,58).

^{51}Cr – EDTA tek plazma örnekleme metodunun ileri derecede renal fonksiyon bozukluğu gösteren KBY' li hastalarda ^{99m}Tc –DTPA' dan üstün olup daha az sistematik hatalara neden olmaktadır. Akademik çalışmalarda ve düşük GFH değerleri düşünülen hastalarda ^{51}Cr – EDTA Constable 180. dakika tek örnekli metodu tercih edilmelidir.

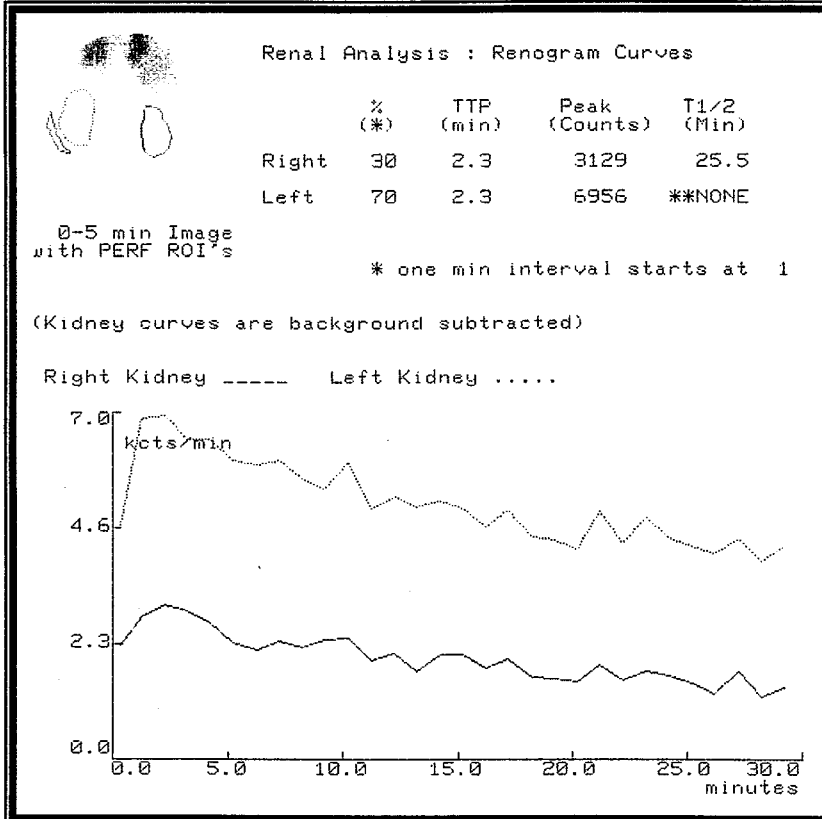
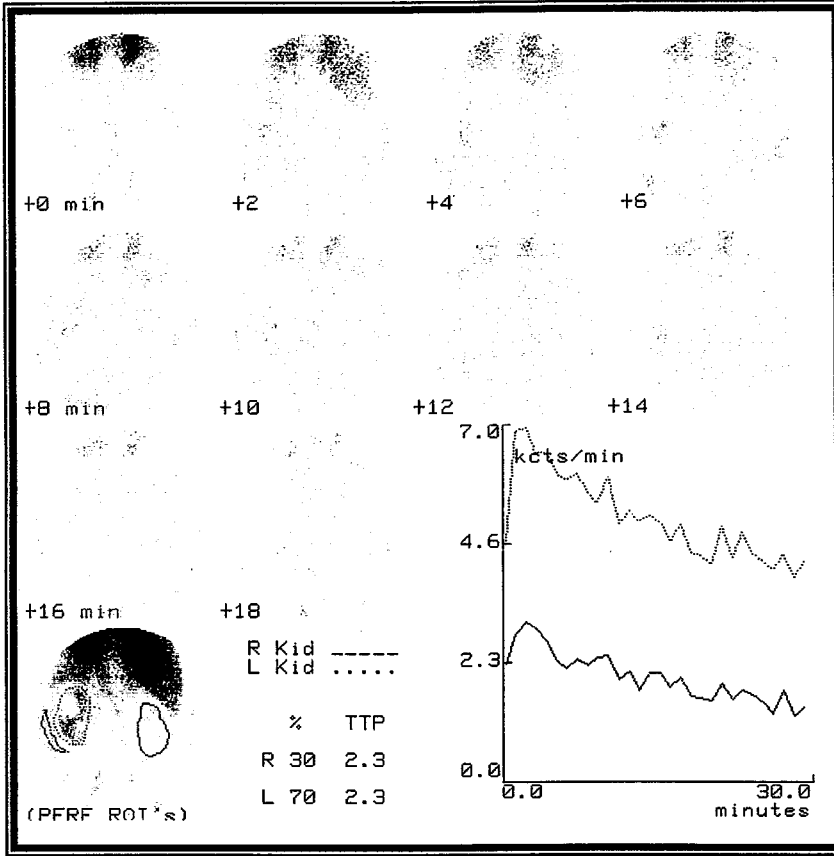
GFH' nin 70ml/dakikanın altında düşünülmediği durumlarda ve ^{51}Cr – EDTA' nin elde edilememesi halinde alternatif olarak ^{99m}Tc –DTPA tek örnekli Russe 240. dakika metodu incelenen diğer metodlar arasında rutin kullanımı en uygun metod olarak belirlenmiştir.



Resim : III – GFH değeri $136 \text{ ml/dk}/1.73\text{m}^2$ olan sağlıklı bireyde $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ Renogram görüntüleri



Resim : IV – GFH değeri 79 ml/dk/1.73m^2 olan hastada $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ Renogram görüntüleri



Resim : V – GFH değeri 45 ml/dk/1.73m² olan hastada ^{99m}Tc-DTPA Renogram

görüntüleri

5. KAYNAKLAR

1. Williams G, Mallick PN. Color Atlas of Renal Disease . 1994; 9-20
2. Arthur CG. Fizyoloji. 5. Baskı. Cilt 2. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi Saunders co. 1984; 77- 95
3. Arık N, Sungur C, Vural A. Kronik Böbrek Yetmezliği.Nefroloji seminerleri : 1998;5-35
4. Brochner – Mortensen J. Current status and measurement of glomerular filtration rate . 1985; Clin physiol. 5:1 – 17
5. Price M. Comparison of creatinine clearance to inulin clearance in the determination glomerular filtration rate . 1972; J Urol. 107: 339-340
6. Rose. B : Clinical Physiology of Acid- Base and Electrolyte Disorders. 1989; pp 61-70
7. Payne R: Creatinine clearance : A redundant clinical investigation. Ann Clin Biochem.1986; 23:243,
8. Perez E, Ugarte C, Durruty P et al. Correlation between four-hour creatinine and 51 Cr –EDTA test. Article.1995; Rev Med Chil:123(5):600 - 4
9. Dossetor J: Creatininemia versus uremia: The relative significance of blood nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia .1966 ; Ann Intern Med : 65:1287
10. Doolan P, Alpen E, Theil G: A Clinical appraisal of the plasma creatinine concentration and endogenous clearance of creatinine. 1962; Am J Med 32:65.
11. Reilly P.H.O, Shield R.A, Testa H.J, Nuclear medicine in urology and nephrology.second edition .1986; 49-50
12. Maneval DC, Magill HL, Cypess AM, Rodman JH. Measurement of skin-to-kidney distance in children: implications for quantitative renography.1990; J Nucl Med: 31:287-291
- 13.Dubovsky EV, Russel CD. Radionuclide evaluation of renal transplants.In: Blaurox MD(ed.) Evaluation of renal function and disease with radionuclides: the upper urinary tract, 2nd edn.1989: Karger, Basle,pp 371-412
14. Alazraki N, Murphy K, Eshima D et al. Reliability of radionuclide angiography and renography to detect varying degrees of impaired renal artery flow.An animal study .1987; Contrib Nephrol :56:82-86

15. Koenigsberg M, Novich I, Lory M et al . Limits of sensitivity of radiopertechnetate flow studies in the detection of asymmetrical renal perfusion.1978; Contrib Nephrol: 11: 72-79
16. Blaufox MD. The role of nuclear medicine. A historical perspective .In: Blaufox MD (ed) Evaluation of renal function and disease with radionuclides :the upper urinary tract, 2nd edn. 1989; Karger, Basle, pp 2-11
17. Oei H Y, Geyskes GG, Dorhout Mees EJ, Puijlaert C B AJ.The significance of captopril renography in renovascular hypertension.1987; Contrib Nephrol: 56: 95-103
18. Stacy, B. D. and Thorburn, G. D. Chromium-51 EDTA for estimation of glomerular filtration rate. 1966: Science, vol. 152, pp. 1076-1077
19. Chantler, C., Garnett, E. S., Parsons, V., and Veall, N. Glomerular filtration rate measurement by the single injection method using Cr-51 EDTA.1969: Clinical science, vol. 37, pp. 169-180.
20. Garnett, E. S., Parsons, V. and Veall, N . Measurement of glomerular filtration rate in man using a Cr-51/ edetic-acid complex. 1967: Lancet, vol. I, pp. 818-819.
21. Favre, H. R. and Wing, A. J. Simultaneous Cr-51 edetic acid, inulin and endogenous creatinine clearances in 20 patients with renal disease. 1968: British Medical Journal, vol. Pp. 84-86.
22. Aurell, M. Renal clearance of Cr-51 EDTA- complex Radioaktive Isotope in Klinik und Forshung (Urban and Schwarzenburg, Munich and Berlin) , 1968: vol. 8, pp. 420-424,
23. Uthgenannt, H., Hesse, L. and Förster, W. Die Nuklearmedizinische Bestimmung der glomerularen Filtrationsrate mit Cr-51 EDTA. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und dem Nuklearmedizin (Stuttgart) , 1965: vol. 109 pp. 360-365.
24. Truniger, B., Donath, A and Kapeler, M, The single injection method and its modifications. Helvetica Medica Acta, 1968: vol. 34, pp. 116-129.
25. Kuni, von H, and Graul, E. H. Die Methode der Clearanca- Untersuchung mit Cr-51 EDTA im abfallenden Blutspegel. 1967. Atompraxis, vol. 13, pp. 357- 360.
26. Pixberg, H. U. Bestimmung des Glomerulucfiltrates bei fallenden Cr-51 EDTA Plasmaspiegeli 1968: Strahlentherapie, vol. 136, pp. 700-704.
27. Lavender, S., Hilton, P.J.and Jones , N.F. The measurement of glomerular filtration rate in renal disease .1969 ;Lancet , vol .ii, pp.1216-1219.

28. Heath, D.A., Knapp, M.S. and Walker, W.H.C. Comparison between inulin and Cr-51 EDTA for the measurement of glomerular filtration rate. 1968; *Lancet*, vol.ii, pp. 1110-1112.
29. Mostbeck, A. and Zimmermann, E. Nierenfunktionsprüfung im Slopeverfahren mit Doppelmarkierung. *Wiener Zeitschrift für innere Medizin*. 1968; vol.49, pp.481-488.
30. Downes, A.M. and McDonald, I.W. The chromium-51 complex of ethylenediaminetetraacetic acid as a soluble rumen marker. *British Journal of Nutrition*, 1964; vol.18, pp.153-162.
31. Möhring K, Georgi P, Röhl L, Sinn H. Simultaneous split measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow by ¹¹¹In -DTPA and ¹³¹I orthoiodohippurate -infusion clearance following initial double-isotope scintigraphy. In: zum Winkel K, Blaurock MD, Funck-Brentano J-L (eds). 1975; *Radionuclides in nephrology*. Georg Thieme, Stuttgart, pp 309-314.
32. Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel Mj et al. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. 1995; *Am J Physiol*:181: 330-336.
33. Blaurock MD, Merrill JP. Simplified hippuran clearance, measurement of renal function in man with simplified hippuran clearances. 1966; *Nephron*:3:274-281.
34. Chantler C, Garnet ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using Cr-51- EDTA. 1969; *Clin Sci* 37:169-180.
35. Tauxe WN, Dubovsky EV, Kidd TE. Comparison of measurement of ERPF by single sample and plasma disappearance slope/volume methods. 1984; *Eur J Nucl Med* 9: 443-445.
36. Piepsz A, Dobbeleir A, Erbsmann F. Measurement of separate kidney clearance by the means of ^{99m}Tc- DTPA complex and a scintillation camera. 1977; *Eur J Nucl Med*: 2: 173-177
37. Kinsman JM, Moore JW, Hamilton WF. Studies on the circulation. 1. Injection method: physical and mathematical considerations. 1929; *Am J Physiol* 89: 322-330.
38. Tauxe WN, Maher FT, Taylor WF. Effective renal plasma flow: Estimation from theoretical volumes of distribution of intravenously injected ¹³¹I -orthoiodohippurate. 1971; *Mayo Clin Proc*; 46: 524-531.
39. Tauxe WN, Dobovsky EV, Kidd Jr T, Diaz F et al. New formulas for the calculation of effective renal plasma flow. 1982; *Eur J Nucl Med*: 7:51-54

40. Hall JE, Guyton AC, Farr BM. A single –injection method for measuring glomerular filtration rate .1977;Am J Physiol 232:F72 – F76
41. Mulligan J S, Blue PW, Hasbargen JA. Methods for measuring GFR with Tc-99m-DTPA : An analysis of several common methods.1990: J Nucl Med; 31:1211-1219
42. Fisher M, Veall N. Glomerular filtration rate estimation based on a single blood sample. 1975: Br Med J ;2: 542.
43. Russel CD, Dubovsky EV, Scott JW. Simplified methods for renal clearance in children: scaling for patient size.1991: J Nucl Med ; 32: 1821-1825.
44. Lear JL, Feyerabend A, Gregory C. Two-compartment , two-sample technique for accurate estimation of effective renal plasma flow : theoretical development and comparison with other methods.1989: Radiology; 172: 431-436.
45. Oberhausen E, Kirsch W, Emrani I. Measurement of unilateral renal plasma flow by combination of clearance determination and renograms . In: Blaufox MD, Funck-Brentano J-L(eds) Radionuclides in nephrology.1972: Grune and Stratton , New York, pp 233-239
46. Gates GF. Glomerular filtration rate : Estimation from fractional renal accumulation of Tc99m-DTPA (stannous).1982: AJR 138:565-570
47. - Blaufox MD. Procedures of choice in renal nuclear medicine .1991: J Nucl Med ; 32: 1301-1309.
48. Fine EJ, Axelrod M, Gorkin J et al. Measurement of effective renal plasma flow: a comparison of methods.1987: J Nucl Med ;8: 1393-1400.
49. Ladegaard-Pedersen HJ.Measurement of extracellular volume and renal clearance by single injection of inulin.1972; Scand J Clin Lab Invest:29:145-153
50. O'Reilly PH, Shields RA, Testa JH.In:Nuclear medicine in urology and nephrology.1986;London: Butterworths; 49-59
51. Cohen ML. Radionuclide clearance techniques.1974;Semin Nucl Med:4:23-28
52. Russel C, Bischoff P, Kontzen F, et al. Measurement of glomerular filtration rate : single injection plasma clearance method without urine collection. 1985; J Nucl Med ; 26:1243-1247
53. Fawdry R, Gruenewald S. Three-hour volume of distribution method: an accurate simplified method of glomerular filtration rate measurement.1987; J Nucl Med :28:510-513.
54. Javkson J, Blue PW,Ghead N. Glomerular filtration rate determined in conjunction with routine renal scanning.1985; Radiology:154:203-205.

55. A. Piepsz, M. Tonduer and H.R. HAM. Reproducibility of simplified techniques for the measurement of Cr51-EDTA clearance. 1996; Nucl Med Comm: 17,1065-1067
56. Constable AR, Hussein MM, Albrecht MP: Single sample estimates of renal clearances:1979; Br J Urol : Apr; 51(2):84-7
57. C.K. Kim and D.G Religioiso. Mosaic single plasma sample method for measuring glomerular filtration rate. 1996: Nucl Med Com;17:952-956
58. Jacobsson L: A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. Clin Physiol. 1983; 3:297-305
59. Hilson AJW, Chir B, Mistry RD, et al : ^{99m}Tc- DTPA for measurement of GFR . Br J Radiol. 1976; 49: 794.
60. Russell CD, Bischoff PG, Rowell KL, et al: Quality control of glomerular filtration: Concise communication . 1983; J Nucl Med: 24:722-727
61. Schlegel JU, Hamway SA, Individual renal plasma flow determination in 2 minutes. 1976; J Urol:116:282-285
62. Kim CK, Solomon RW, Palestro CP, Stritzke P, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Radionuclide assessment of acute effect of protein diet on glomerular filtration rate and effective renal plazma flow. 1989; J Nucl Med: 30:785.