

31360

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

***Tc-99m L,L-etilen-L-disistein (EC)'NİN
FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİNİN
Tc-99m MAG3 ve I-131 OIH İLE
KARŞILAŞTIRMASI***

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Levent KABASAKAL



İSTANBUL, 1993

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince, yanında çalışma olanağı bulduğum, bu süre içerisinde eğitimimde çok değerli katkılarını gördüğüm hocalarım, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İrfan Urgancıoğlu, Prof. Dr. Tarık Kapıcıoğlu, Prof. Dr. Hüsrev Hatemi, ve Prof Dr. Vensan Seyahi'ye, bilim sevgisi ve kişiliğinden çok etkilendiğim Sayın Doç. Dr. Kutlan Özker ve eğitimim süresince bana her zaman yardımcı olan, bilgisi, enerjisi, ve hoşgörüsü ile çalışma şevki veren, yakın ilgi ve sabır gösteren Sayın Doç. Dr. Çetin Önsel'e, Doç. Dr. İlhami Uslu ve Doç. Dr. Haluk B. Sayman'a, tezimin yürütülmesi sırasında bana yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut Turoğlu'na, Uzman Dr. Kerim Sönmezoğlu ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL ve METOD.....	12
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA.....	21
SONUÇ.....	24
ÖZET.....	25
KAYNAKLAR.....	26

GİRİŞ ve AMAÇ

Orthiodohippuran (OIH), renal fonksiyon çalışmalarında altın standart olarak kabul edilen bir radıyofarmasötiktir. Yüksek ekstraksiyon fraksiyonu nedeniyle, ağır böbrek yetmezliği olan hastaların incelenmesinde de kullanılabilir (1). Fakat, I-131 ile işaretli olması nedeniyle görüntü kalitesi çok kötüdür ve özellikle obstüriktif böbrek hastalıklarında hastaya yüksek radyasyon dozu verir (2). I-123 ile işaretlenmesi bu fiziksel problemleri ortadan kaldırır, ancak, I-123'ün siklotron ürünü olması nedeniyle, hem lojistik problemi vardır hem de çok pahalıdır (2,3).

Tc-99m-merkaptasetiltriglisin (MAG3), Davison ve ark. tarafından OIH'na alternatif olarak geliştirilmiştir (4). MAG3'ün, farmakokinetik özellikleri ve renogram eğrileri, OIH ile benzerlik göstermektedir (5-13). Tc-99m ile işaretli olması nedeniyle anjiogram fazı da görüntülenebilir. Bugün, rutin çalışmalarda MAG3, OIH'in yerini almıştır. Bununla beraber, MAG3 ve OIH'in biyolojik davranışları arasında farklılıklar vardır. MAG3'ün plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir, dağılım hacmi daha düşüktür ve renal klirensi OIH'in yaklaşık % 65'i kadardır (8-13). Bu nedenle, MAG3 ile efektif renal plazma akım miktarını doğru saptamak zordur.

1992 yılında, Verbruggen, ve ark. tarafından OIH yerine kullanılabilir yeni bir bileşik olan Tc-99m-L,L-etilen-L-disistein (EC) geliştirilmiştir (14). EC, Tc-99m ile oda sıcaklığında kolaylıkla bağlanabilmektedir. Böbrek klirensi MAG3'den daha hızlıdır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı daha düşüktür ve karaciğer atılımı MAG3'e göre çok daha azdır (14-17). Gama kamera çalışmaları, EC'nin, ekstraksiyon ekskresyon ve renogram eğri özelliklerinin MAG3 ve OIH ile benzer olduğunu göstermiştir (14,17).

Bu çalışmanın amacı, EC'nin böbrek klirensi ve farmakokinetik özelliklerini çeşitli böbrek hastalıklarında, sürekli infüzyon yöntemi kullanarak, MAG3 ve OIH ile karşılaştırmak ve klinik değerini saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

Böbrekler, retroperitoneal aralıkta 12. dorsal ve 3. lumbal vertebralar arasında bulunur (18). Böbreklerin, nefrojen dokudan köken alan korteks renalis ve toplayıcı kanallardan oluşmuş medulla renalis denilen, iki farklı embriolojik, anatomik ve fonksiyonel yapısı vardır (18-20).

Böbreğin en küçük yapısal ve fonksiyonel ünitesi *nefrondur*. Nefron, mikroskopik olarak glomerülüs, proksimal tübülüs, Henle kulpu ve distal tübülüsten oluşur ve toplayıcı kanallarla devam eder (19-21).

Böbreklerin, esas olarak homeostazı sağlamaya yönelik, 3 temel fonksiyonu vardır (19-22). *Ekskresyon* fonksiyonu, organizma için yabancı ve gereksiz olan maddelerin atılmasını sağlar. Elektrolit, asit-baz dengesi, pH ve ekstraselüler sıvı volümü, böbreğin *regülasyon* fonksiyonu sayesinde sağlanır. *Endokrin* fonksiyonu, hormonların salgılanması veya aktive edilmesi veya dolaşımdaki hormonların metabolize edilmesi ile yerine getirilir (19-23).

Ekskresyon fonksiyonu 3 ayrı işlem ile yapılır: *glomerüler filtrasyon*, *tübüler reabsorpsiyon* ve *tübüler sekresyon* (19-22):

Glomerüler filtrasyon:

Glomerüllerden geçen kanın yaklaşık %20'si süzülür ve bir günde yaklaşık 180 lt ultrafiltrat oluşur. Glomerüler filtrasyon oluşumunu, glomerüler membran permeabilitesi, glomerül içi hidrostatik ve ozmotik basınçlar belirler (19-23).

Membran permeabilitesi:

Glomerülü kaplayan kapiller endotelinde 70-100 Å çapında mikroporlar vardır (19,21). Glomerül membranından molekül ağırlığı 5.000 Dalton olan moleküller kolayca geçebilirken, 70.000 Dalton olanlar geçemezler. Sonuç olarak membran, plazmada erimiş bütün maddelere geçirgen iken, plazma

proteinlerine geçirgen değildir ve ultrafiltratta plazma proteinleri pratik olarak bulunmaz (19-23).

Hidrostatik ve osmotik basınçlar:

Glomerüler filtrasyon miktarını belirleyen en önemli faktör, glomerüler membran yüzeyleri arasındaki basınç gradientidir. İntraglomerüler hidrostatik basınç, normal kapillerdeki basınçtan çok daha yüksektir. Bu, afferent arteriollerin doğrudan interlobüler arterlerden çıkmasına ve efferent arteriollerin rezistansına bağlıdır. Glomerüler kapillerdeki hidrostatik basınca, kapsül içi hidrostatik basınç ve plazma kolloid ozmotik basıncı karşı gelir. Sonuç olarak, glomerül basıncı arttıkça, filtrasyon miktarı artacak, kapsül içi basınç ve plazma kolloid ozmotik basıncı arttıkça, filtrasyon miktarı azalacaktır (19,21-23).

Glomerüler filtrasyon miktarını, büyük ölçüde böbrek kan akım miktarı belirler. Glomerüle akan kan miktarı ne kadar çok ise, filtrasyon miktarıda o kadar çok olur. Ancak, *glomerüler filtrasyon oranı* (GFR) ortalama arteriel basıncın değişimlerinde (90-200 mmHg arasında) oteoregülasyon ile sabit kalır (19,21,23). Normal yetişkin bir erkekte GFR 125 ml/dk'dır. Ortalama arteriel basınç, 90 mmHg altına inerse, renal vasküler yatağın refleks vazokonstrüksiyonu ile GFR düşer. Eğer vazokonstrüksiyon efferent arteriollerde, afferent arteriole göre daha fazla olursa GFR artar, daha az olursa GFR düşer. Her iki durumda da tübüler kan akımı azalır (21,23).

Bir dakikada, bir maddeden böbrekler yolu ile temizlenen plazma miktarına *renal klirens* denir (19-23). Elde edilen değer ml/dk olarak ifade edilir. GFR, aşağıdaki kriterlere uyan bir bileşiğin renal klirensinin hesaplanmasıyla tesbit edilebilir (19,21,24-27):

- 1-Bileşik glomerüler kapiller membranlardan kolayca geçebilmelidir.
- 2-Fizyolojik olarak inert olmalı ve böbreklerde metabolize olmamalıdır.
- 3-Plazma proteinlerine bağlanmamalıdır ve ultrafiltrasyon sırasında geri emilmemelidir.
- 4-Toksik olmamalıdır.
- 5-İdrarda ve plazmada, miktarları yüksek doğruluk oranı ile ve kolayca ölçülebilmelidir.

Bu kriterlere, 5. kriter hariç, uyan tek bileşik bir polisakkarit olan inüldür ve inülin klirensi standart olarak kabul edilir. Pratikte, endojen

kreatinin klirensi kullanılır. Kreatinin kısmen tübüler sekresyonla da atıldığı için, elde edilen GFR değeri gerçek değil yaklaşık değerdir (19-27).

Tübüler reabsorpsiyon:

Bir günde oluşan 180 lt ultrafiltratın %99'u geri emilir ve günde 1-1.5 lt sıvı idrar olarak atılır. Bazı maddelerin tübülüslerdeki kısmen veya tamamen reabsorpsiyonu nedeniyle, idrardaki konsantrasyonları ultrafiltratta bulunan konsantrasyonlarına göre çok düşüktür veya idrarda hiç bulunmazlar. Tübülüsler reabsorpsiyon işlemini çeşitli aktif transport sistemleri, pasif difüzyon ve ozmosiz ile sağlar. Aktif transport, elektrokimyasal gradientlere karşı yapıldığı için enerji gerektirir. Glukoz, sodyum ve potasyum aktif transport ile, klorür ve üre pasif difüzyon ile reabsorbe edilir (19-23).

Çeşitli diüretikler, selektif olarak bazı transport sistemlerini bloke eder. Fenilbutazon, ve probenesid gibi maddeler kompetitif inhibisyon ile reabsorpsiyonu engeller (19-23).

Tübüler sekresyon:

Tübüler sekresyon işlemi, tübüler reabsorpsiyon mekanizmaları ile yapılır, fakat ters yönde oluşur. Hippürik asit, fenol kırmızısı, paraaminohippürik asit, klorotiazid ve penicillinler bu yolla atılır. Kreatinin de kısmen bu yolla atılır (20-23).

BÖBREK DOLAŞIMI

Böbrekler kardiak outputun yaklaşık %20'sini alırlar. Normal bir yetişkinde böbrek kan akımı 1.100 ml/dk'dır. Böbrek içerisinde bölgesel kan akım miktarı önemli değişiklikler gösterir. Korteksde 470 ml/dk, dış medullada 130 ml/dk, iç medullada ise 15 ml/dk'dır. Böbrek içerisinde arteriovenöz şantların olduğu da iddia edilmektedir (19-27).

Nefronun vasküler yapısı, birbirinden efferent arteriol ile ayrılmış glomerüller ve peritübüler kapiller ağdan oluşmuştur (19,21,23). Renal vasküler yatakta kan akımına karşı en önemli rezistans, afferent ve efferent arteriolde

oluşur. Efferent arterioldeki yüksek rezistans nedeniyle glomerüler kapillerde yüksek hidrostatik basınç oluşur (19-22).

Sistemik arter basıncındaki önemli artışlar bile (90-120 mmHg), böbreğin otoregülasyon mekanizmaları sayesinde, böbrek kan akımında önemli değişiklikler oluşturamaz. Arter basıncındaki artışa karşılık, böbrek vasküler rezistansında artış oluşur ve renal kan akım hızı sabit tutulur. Bu mekanizmada afferent arterioller esas rolü oynarlar. Otoregülasyon mekanizması denerve böbreklerde de oluşur (19-24).

Renal plazma akım miktarı (RPF), böbreklerden tama yakın oranda atılan bir bileşiğin klirensinin bulunması ile ölçülebilir (19-27). RPF, Fick prensibine göre hesaplanır. Fick prensibi, kan akım miktarının, bir bileşiğin böbrek ekskresyon oranı ile doğru, arteriovenöz konsantrasyon farkı ile ters orantılı olmasına dayanır (24). Tek bir geçişte böbreklerden tamamen itrah edilen, yani renal ekstraksiyonu %100 olan bileşikler olmadığı için, bulunan değerler RPF'den düşüktür, bu nedenle "*efektif renal plazma akımı* " (ERPF) adı verilir. Para-aminohippürük asit (PAH), ERPF tayininde kullanılan standart bileşiktir. PAH, %20 oranında glomerüllerden, % 80 oranında tübülüslerden itrah edilerek atılır. Ekstraksiyon fraksiyonu % 90'dır. Geri kalanı dolaşıma geri döner. PAH ile bulunan ERPF normal bir yetişkinde 600 ml/dk'dır. Bu, gerçek böbrek plazma akımının yaklaşık % 90'ıdır (19-27).

ERPF:

ERPF ölçümünde kullanılacak ideal bileşik aşağıdaki kriterlere uymalıdır (19-27):

- 1-Böbrekte metabolize olmamalıdır.
- 2-Plazma proteinlerine bağlanmamalıdır.
- 3-Tam veya tama yakın renal ekstraksiyonu olmalıdır.
- 4-Analizi kolay olmalıdır.
- 5-Var ise ekstrarenal atılımı iyi bilinmelidir.

ERPF ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ:

Standart klirens yöntemi:

Bu yöntem sürekli intravenöz infüzyon gerektirir. Başlangıçta verilen yükleme dozundan sonra, sabit kan düzeyi elde etmek için uzun süre infüzyon yapılır. Belirli aralıklarla idrar örnekleri toplanır. İdrar örneklemede en iyi yöntem kateterizasyondur. Klirens, standart olarak $[U] \times V / [P]$ formülü ile ölçülür. $[U]$ ve $[P]$ idrar ve plazma konsantrasyonlarıdır. V ise, dakikada idrar miktarıdır. Ölçüm hatalarını ortadan kaldırmak için çeşitli matematiksel yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin esası, $[P]$ değerini bulmak için zaman aktivite eğrisinde, her bir idrar toplama döneminin integralinin hesaplanmasına dayanır (1,22-24-27).

En güvenilir yöntem olmasına rağmen, uzun girişimler gerektirdiği için pratik değildir (24-27). Bu nedenle, çeşitli basitleştirilmiş yöntemler geliştirilmiştir. Ancak, işlem ne kadar basitleştirilirse doğruluk o ölçüde azalır. Bu nedenle, basitleştirilmiş yöntemler kullanılmadan önce, özenle test edilmelidir. İyi ellerde bu yöntemlerle, düşük hatalı ve tekrarlanabilir değerler elde edildiği bildirilmiştir (21,24-27).

BASİTLEŞTİRİLMİŞ YÖNTEMLER:

Tek enjeksiyon ve idrar örnekleme:

Enjeksiyondan sonra, radyofarmasötüğün organizmada dağılımını takiben, çeşitli aralıklarla idrar örnekleri toplanır. Her idrar toplama döneminde ve iki dönem ortasında plazma konsantrasyonları tesbit edilir. Semilogaritmik zaman aktivite eğrileri çıkarılarak, her klirens döneminin (idrar örnekleme süresi) ortasındaki plazma konsantrasyon değerlerinin geometrik ortalaması hesaplanır. Bu değer, her bir dönem için $[U] \times V / [P]$ formülüne uygulanır (1,21,24-27).

Plazma eğrisinin multiexponansiyel analizi:

Enjekte edilen radyofarmasötüğün plazmadan atılımı, hem vücut sıvılarına dağılımına, hemde böbrek ekskresyonuna bağlıdır. Bir kompartmandan diğerine geçiş, eksponansiyel fonksiyon ile ifade edilebildiği için, zaman aktivite eğrisinin eksponansiyel analizi ile her kompartmanın eksponansiyel fonksiyonu belirlenebilir (24). Eksponansiyel analiz, zaman aktivite eğrisinin son bölümünün, semilogaritmik grafik üzerinde ekstrapolasyonu ile sağlanır. Her bir ekstrapolasyon ile elde edilen eksponansiyel fonksiyon bir kompartmanı ifade eder. Tüm kompartmanların toplamı total plazma klirensi verir. Plazma klirensinin tam doğru hesaplanabilmesi için, sonsuz sayıda plazma örneği almak gerekmektedir. Ayrıca, çok sayıda eksponansiyel fonksiyon analizi yapmak gerekmektedir (21,24-27). Bu nedenle pratikte daha basitleştirilmiş iki veya tek kompartman analizi uygulanır.

Plazma eğrisinin biexponansiyel analiz yöntemi:

1955 yılında, Sapirstein (28) tarafından matamatiksel temelleri belirlenmiştir. Plazma zaman aktivite eğrisinden eksponansiyel analiz, ikinci kompartmanda durdurularak, ikinci eksponansiyel fonksiyonun regresyon analizi yapılmaktadır. Bu yöntem, iki esas dağılım volümü olmasını öngörmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, bu yöntemin standart hatasının küçük olduğunu ve tekrarlanabilir değerler verdiğini göstermiştir (1,24-27). Bugün en çok kullanılan yöntemdir. Plazma zaman aktivite eğrisinin çıkarılabilmesi için çok sayıda plazma örneği gerekmektedir. Tauxe ve ark. (29) ve Bryan ve ark.(30) iki ve tek plazma örneği alarak iki kompartman analizinin yapılabileceğini göstermişlerdir.

Plazma temizlenme eğrisinin tek eksponansiyel analizi:

En az güvenilir yöntemdir. Kompartmanlar arası klirens ve dağılım hacimleri kullanılan radyofarmasötiğe bağlı olarak uyumsuzluklar gösterir (1,25-27).

Sabit infüzyon yöntemi ile tüm vücut klirensi:

En güvenilir yöntemlerden bir tanesidir. Standart yöntemle, idrar toplama dışında, aynı işlemler yapılır. İntravenöz verilen bir madde, tüm vücut kompartmanlarına dağılımından sonra dengeye ulaşır. Eğer o maddenin tek atılım yolu böbrekler ise, sabit hızda verilen madde ile ekskrete edilen madde miktarı aynı olacaktır. Bu durumda, idrar volüm ve madde konsantrasyonu, intravenöz verilen maddenin volüm ve konsantrasyonu ile aynı olacağından idrar toplamaya gerek kalmaz ve standart formül uygulanabilir (1,25-27).

TARİHSEL GELİŞİM:

ERPF ölçümü için, ilk olarak 1936 yılında, Goldring ve ark. tarafından fenol kırmızısı kullanılmıştır (31). Fakat, fenol kırmızısının düşük renal ekstraksiyonu klinik kullanımı engellemiştir. Hemen ardından, iodohippuratın ve iodopyracetin plazmadan tama yakın oranda böbrekler yoluyla temizlendiği bulunmuştur (32). İodohippurat ve iodopyracetin kimyasal analizi, molekülde bulunan iod miktarının ölçülmesi ile yapılmıştır. Ancak, para-aminohippüratın kimyasal analizinin daha kolay olması ve renal klirensinin diğer moleküllerden farklı olmaması, ERPF ölçümünde, diğer moleküllerin yerini almasına neden olmuştur (33). Kimyasal analizinin daha kolay olması, daha düşük konsantrasyonlarda kullanılmasını sağlamış ve tübüler sekresyon inhibisyon şansını azaltmıştır.

Radyoaktif işaretli bir bileşik ile ilk ERPF ölçümü, I-131 işaretli iodopyracet ile, 1955 yılında Billion ve Schulunghaum tarafından yapılmıştır (34). Bu çalışmada I-131 iodopyracetin klirensi, 6 hastada p-aminohippürat klirensi ile karşılaştırılmış ve klirens oranı 1.38 bulunmuştur. Daha sonra iodopyracetin belirgin oranda karaciğerden atıldığı farkedilerek kullanımdan kaldırılmıştır. I-131 ile işaretli iodohippurat (OIH), en yaygın kullanılan radyofarmasötiktir. 1960 yılında Tubis ve ark. basit bir iod değişim işlemi yaparak iodohippuratı I-131 ile bağlamıştır (34). 1961'de Schwartz ve Madelof (35) ile Burbank ve ark. (36) ayrı ayrı ERPF ölçümünde I-131-OIH kullanmışlar ve her iki çalışmada da I-131-OIH klirensi, PAH klirensine oranla

daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmalarda I-131-OIH'in PAH klirensine oranı, sırasıyla 0.83 ve 0.87 olarak bulunmuştur. Bu bulgu, daha sonra yapılan çalışmalarla teyid edilmiştir. I-131-OIH ile PAH arasındaki bu klirens farkı: (a) serbest I-131'in varlığına, (b) OIH'in plasma proteinlerine bağlanmasına ve (c) tübüler transportlarının farklılığına bağlanmıştır (24,37).

İnorganik radyoaktif iodonun klirensinin yavaş olması nedeniyle, kullanılan preparattaki serbest I-131'in %3'den fazla olmaması gerekmektedir (25,36,37). Bu nedenle daha stabil olan I-125-OIH kullanılmıştır. Ancak, gamma kamera teknolojisindeki gelişmelerle, böbreklerin aynı zamanda görüntülenebilmesi ve radiorenogram ile böbreklerin ayrı ayrı fonksiyonlarının incelenebilmesi nedeniyle, pratikte I-131 OIH klasik ajan olarak kabul edilmiştir (1,25,26,37,38).

I-131'in yüksek radyasyon dozu ve yüksek enerjisi nedeniyle OIH, I-123 ile işaretlenmiştir (2). I-123, fiziksel özellikleri nedeniyle daha iyi sonuç vermesine rağmen, siklotron ürünü olması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır (36,37).

Geçtiğimiz 10 yıl, Tc-99m ile işaretli OIH analoglarının aranması ile geçmiştir. 1979 yılında Davison ve ark. tarafından N,N-bis-(mercaptoacetyl)-etilendiamid (DADS) Tc-99m ile işaretlenmiştir (4). Ancak, klirensi OIH'dan belirgin düşük bulunmuştur (39,40). Ayrıca renal yetmezliği olan hastalarda karaciğer atılımı tesbit edilmiştir (40). Daha sonra Fritsberg ve ark. DADS'nin karboksil gruplarını kullanmıştır (41). Bu bileşikler içerisinde en başarılısı merkaptasetiltriglisin (MAG3) bulunmuştur (42). Bugün, Tc-99m-MAG3 I-131-OIH'dan daha düşük renal klirensi olmasına rağmen, Tc-99m'in üstün fiziksel özellikleri nedeniyle, OIH'ın yerini almıştır (38). Halen MAG3, OIH'ın ideal analogu olarak kabul edilmemektedir ve çalışmalar devam etmektedir (43). Bu çalışmalarda, en son olarak 1992 yılında, OIH analogu olarak L-L-etilen-N-disistein (EC) Verbruggen tarafından geliştirilmiştir (14).

RENAL RADYOFARMASÖTİKLER:

Böbrek çalışmalarında kullanılan radyofarmasötikleri esas olarak üç grupta toplamak mümkündür. Birinci grupta glomerüler bileşikler yer alır. İotalamat, Cr-51-EDTA, DTPA glomerüler bileşiklerdir ve GFR tayininde

kullanılır (1,24-27). Bunların arasında, Tc-99m ile işaretli DTPA, bugün en sık kullanılan radyofarmasötiktir (1,25). İkinci grupta kortikal bileşikler yer alır. DMSA ve Glukoheptonat bu gruptadır. Bu bileşikler yüksek oranda proteinlere bağlanır ve kortikal anatominin görüntülenmesinde kullanılır. Glukoheptonat aynı zamanda, kısmen glomerüllerle atılır ve GFR değerlendirilmesinde de kullanılabilir (1). Renal tübüler bileşikler üçüncü grubu oluşturur. Bu radyofarmasötikler hızla böbreklerden atılır ve ERPF tayininde kullanılır (1,25,37,38).

RENAL TÜBÜLER FARMASÖTİKLER:

Ortoiodohippurat (Hippüran, OIH):

Böbrek ekskresyonu çok hızlıdır. Hem glomerüler filtrasyon ile hem proksimal tübülüslerden aktif sekresyon ile atılır. Klirensi, PAH klirensinden düşüktür. 1 dakika içerisinde % 19'u böbreklere lokalize olur. 2-3 dakika içerisinde toplayıcı kanallara geçer. 15 dakika içerisinde % 40-50'si itrah edilir. % 70-75 kadarı ilk 30 dakika içerisinde atılır. İlk 1 saatte ise % 80'i atılır. I-131 ile işaretli olmasına rağmen, radyasyon dozu, hızlı atılım nedeniyle göreceli olarak düşüktür. Kritik organ mesanedir. Mesanenin maruz kaldığı radyasyon dozu idrar miktarına ve kalma süresine bağlıdır. Kullanılan doz, her böbrek için 150µci 'dir. Küçük dozda kullanılması nedeniyle anjiogram fazı ve böbrek korteksi görüntülenemez. Ancak, toplayıcı sistem görüntülenebilir. I-123-OIH ile, daha yüksek dozda verilebildiği ve yüksek foton akımı nedeniyle, böbrek anatomisi daha iyi görüntülenebilir ve ERPF değerleri I-131-OIH'dan farklı değildir. Ticari preparatlarda, I-131-OIH içinde %2'den daha az serbest iod vardır (1,25-27,37,38).

Merkaptoasetiltriglisin (MAG3):

Tc-99m ile işaretli olması en büyük avantajıdır. Proteinlere % 75-80 oranında bağlanması nedeniyle ekskresyonu büyük oranda tübüler sekresyon ile olur. İlk 30 dakikada % 73'ü itrah edilir. Yaklaşık % 95'i 180 dakikada atılır. Dağılım hacmi OIH'a göre daha yüksektir. Plazma klirensi, OIH'a göre düşük

olmakla beraber, klirens oranları 0.45 ile 0.80 arasında değişen değerlerde bulunmuştur. Böbrek yetersizliğinde daha belirgin olmak üzere, karaciğer retansiyonu ve atılımı vardır. Bu nedenlerle ERPF ölçümlerinde hata oranı yüksektir. Tc-99m ile işaretlenebilmesi için 10 dk kaynar su banyosunda tutmak gerekmektedir. Su banyosu süresi, bağlanma verimliliğini ve moleköl yapısını etkiler. 5-10 mci dozunda verilir. Görüntü kalitesi OIH'a göre çok iyidir. Renogram eğrileri ve renal fonksiyon parametreleri arasında belirgin bir fark yoktur (1,38).

L,L-etilen-L-disistein (EC):

Bölgesel beyin kan akımı görüntülemesinde kullanılan etilendisistein dimer'in metabolitidir. Beyin çalışmaları sırasında böbrekten hızla atıldığı farkedilerek geliştirilmiştir. Proteinlere %30 oranında bağlanır. Tübölüslerden aktif transport ile atılır. İlk 30 dakikada %65'i, ilk 60 dakikada %80'i atılır. Karaciğer atılımı MAG3'e göre belirgin olarak düşüktür, ancak, bu bulgular sağlıklı insan sonuçlarıdır ve böbrek yetmezliğindeki davranışı henüz belli değildir. Tc-99m ile oda sıcaklığında bağlanır. 5-10 mci dozunda verilir. MAG3 gibi, yüksek dozda verilmesi görüntü kalitesini artırır. Renal klirensi MAG3'den %50 daha hızlı bulunmuştur. Bu nedenle daha doğru ERPF ölçülebileceği öngörülmektedir. Renogram eğrileri ve renal fonksiyon parametreleri bakımından MAG3 ve OIH ile eşdeğer bulunmuştur (14-17).

MATERYAL ve METOD

Hasta grubu:

Çalışma 11 hastada yapılmıştır. 5 hastada hipertansiyon, 3 hastada kronik pyelonefrit ve 3 hastada da kronik böbrek yetmezliği vardı. Yaş ortalaması 27.3 ± 8.9 idi. Hastaların 8'i kadın 3'ü erkekti.

Hastaların hazırlanması:

Hastaların boy, kilo, kreatinin, üre ve hematokrit değerleri kaydedildi. Hastalara, çalışmaya başlamadan 30 dk. önce ve 180 dk. süreyle oral sıvı verildi. Çalışmaya başlamadan hemen önce, serbest işeme ile mesaneleri boşaltıldı. İnfüzyon pompası yanında oturur durumda iken, her iki koluna venöz kateter ve üç yollu musluk takıldı. Kateterlerden bir tanesine bolus enjeksiyon için, içinde 10 cc serum fizyolojik bulunan enjektör ve steril hortum bağlandı. Diğerine kan örneklerini alabilmek için, içinde 5cc heparinize serum fizyolojik bulunan enjektör takıldı.

Radyofarmasötiklerin hazırlanması:

I-131-OIH (CIS Bioind., Fransa) hazır preparat olarak kullanıldı. Üretici firmaya göre serbest iod %2'den azdı.

MAG3 (Mallincrodt Diagnostica, Hollanda), üretici firmanın önerdiği şekilde hazırlandı. 25 mci Tc-99m, 4 ml serum fizyolojik içerisinde, vialle konulduktan sonra 10 dk. kaynar su banyosunda bekletildi. Soğuduktan sonra, 4 saat içerisinde kullanıldı. Bağlanma verimliliği kağıt kromatografisi ile %93'ün üzerinde bulundu.

EC (Institute of Isotopes, Macaristan), üretici firmanın tarifine göre hazırlandı. Buna göre, 25 mci Tc-99m 2 ml serum fizyolojik içerisinde, içinde

liyofize EC olan A vialine kondu. B viali, 2 ml serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra, 0.5 ml alınarak A vialine konuldu ve 15 dk enkübasyonda bırakıldı. C vialine, 1 ml serum fizyolojik ilave edildikten sonra geri alınarak, A vialine konuldu. İnce tabaka kromotografisi ile bağlanma verimliliği % 96'nın üzerinde bulundu.

Çalışma, 5 hastada EC ve OIH birlikte, 6 hastada MAG3 ve OIH beraber yapıldı. 1 hafta sonra, çalışma, diğer radyofarmasötik ile aynı biçimde tekrarlandı.

Çalışmadan önce, 100 MBq EC veya MAG3 ve 7.4 MBq OIH , daha önce tartılan enjektörlere, her hasta için ikişer tane olmak üzere hazırlandı. Herbir radyofarmasötik için, fiziksel yarılanmayı tesbit etmek için aynı dozda standartlar, tartılmış enjektörlere hazırlandı. Bütün enjektörler tekrar tartılarak kaydedildi.

100 cc serum fizyolojik içerisine, hazırlanan EC veya MAG3 ile OIH konuldu ve infüzyon pompasına (Abbott/Shaw Life care pump, model 3, ABD) takıldı.

Çalışmanın yapılışı:

Bu çalışmada standart infüzyon yöntemi uygulandı. Bunun için, daha önce hazırlanan venöz kateterler yoluyla, bir koldan EC veya MAG3 ile OIH bolus tarzında verildikten sonra, aynı koldan infüzyon pompası ile 30 ml/saat gidecek şekilde aynı radyofarmasötikler verildi. Enjektörler boş olarak tekrar tartılarak kaydedildi. Karşı koldan, ilk 30 dk.'da 5 dk. arayla, sonraki 30 dk.'da 10 dk. arayla, sonraki 60 dk.'da 15 dk. arayla ve son 60 dk. 20 dk arayla, toplam 16 kan örneği alınarak heparinize tüplerde biriktirildi. Kan örnekleri alınırken, aktivite kontaminasyonunu önlemek amacıyla, kateter önce 2ml serum fizyolojik ile yıkandı ve 3 yollu musluk aracılığıyla başka bir enjektöre 5 ml kan çekildi. Daha sonra, 2 ml kan örneği alınarak çekilen 5ml kan hastaya geri verildi.

Hastalardan ayrıca, 30.,60.,90.,130. ve 180. dk.'larda serbest işeme ile idrar alınarak biriktirildi ve hacimleri kaydedildi. Alınan ve biriktirilen idrarlardan 1 ml örnekler tüplere konuldu.

Alınan kan örnekleri 10.000 devir/dk.'da 10 dk. süreyle santrifüj edilerek 0.2 ml plazma örnekleri tüplere konuldu. Standartlar, 500 ml içerisinde sulandırılarak 0.2 ml örnekler alındı. Tüm örnekler, gamma sayıcıda (Packard, ABD) Tc-99m ve I-131 pencerelerinde sayıldı. Verilen doz miktarı, enjektör ağırlık farklılığına ve standart doz aktivite sayımlarına göre hesaplandı.

Verilerin değerlendirilmesi:

60. dk da ölçülen idrar aktivite değerleri, enjeksiyon dozuna orantılanarak 60. dk. ekskresyon fraksiyonları hesaplandı. 20. dk. kan örneğinden, Ultrafiltrasyon (Ultrafree-PFL UFP2 LGC, Milipore) yöntemi ile, plazma protein bağlanma oranları EC ve OIH için ölçüldü. 20. dk. kan örneklerinden, EC ve OIH eritrosit bağlanma oranları, Htc. değerlerine orantılanarak hesaplandı.

Farmakokinetik analiz:

Elde edilen plazma sayım değerlerine göre, her hasta için her radyofarmasötüğün zaman aktivite eğrileri oluşturuldu. Zaman aktivite eğrilerinden, her hasta için her radyofarmasötüğün tüm vücut klirensi, renal klirens ve total dağılım volümleri hesaplandı ve hasta vücut yüzeyine normalize edildi (1.73m²).

Tüm vücut klirens değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı (1,11,25-27):

$$\text{Klirens} = IV]_{\text{infüzyon } t_1 \rightarrow t_2} / [P]$$

Herhangi bir madde intravenöz verildikten sonra tüm vücut sıvılarında dengeye ulaşmaktadır. Eğer o maddenin atılımı sadece böbrekler yolu ile oluyor ise, hastaya sabit oranda verilen madde miktarı ile, atılan miktarı arasındaki ilişki böbrek klirensini verecektir. O zaman yukarıdaki formül doğru olacaktır. t₁ dengenin oluştuğu zamandır. t₂ ise, oluşan sabit denge durumu boyunca infüzyonun devam ettiği süredir. [P], denge durumundaki plazma konsantrasyonudur.

Renal klirens ise Blaufaux'ya göre hesaplandı (25):

$$\text{Klirens} = [U]V_{t_1 \rightarrow t_2} / \int [P] dt_{t_1 \rightarrow t_2}$$

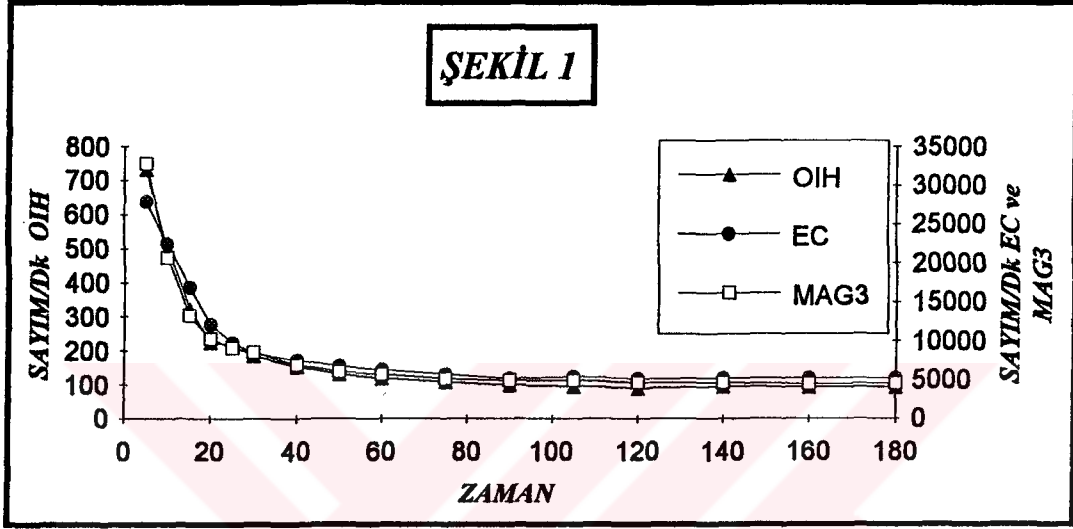
[U], idrar konsantrasyonu, [P], plazma konsantrasyonudur. V dk.'da idrar miktarıdır. t_1 denge oluştuktan sonraki alınan idrar örneği zamanı, t_2 ise bir sonraki alınan idrar örneğine kadar geçen zamandır. $\int [P] dt_{t_1 \rightarrow t_2}$ zaman aktivite eğrisinden t_1 ve t_2 arasındaki alanın ölçülmesi ile hesaplanır.

Eğer bir madde için tüm vücut klirensi ile renal klirens eşit ise, o zaman o maddenin *tüm vücut dağılım volümünü* (21):

$$\text{Dağılım Volümü} = (\text{Doz verilen} - \text{Doz atılan}) / \text{ort}[P]$$

formülü ile hesaplamak mümkündür. Burada denge zamanına kadar verilen doz, "doz verilen", aynı sürede idrarla atılan miktar ise "doz atılan"dır. "Ort.[P]", denge süresi içerisinde ölçülen tüm plazma konsantrasyon değerlerinin aritmetik ortalamasıdır.

İstatistiksel analizler, eşleşmiş, çift kuyruklu, uyumlu değişkenli t-testi (Microsoft Excel, 2.0) ile yapıldı.



BULGULAR

Şekil 1, bir hastada EC, OIH ve MAG3'ün zaman aktivite eğrilerini göstermektedir. Bu hastada, denge durumu her 3 radyofarmasötik için yaklaşık 75. dakikada oluşmakta ve 180 dakika süreyle devam etmektedir.

TABLO 1**OIH, EC ve MAG3'ün renal klirensleri (ml/dk/1.73m²)**

HASTA	OIH	EC	MAG3	EC/OIH	MAG3/OIH
1	150	105	50	0.70	0.33
2	462	317	282	0.69	0.61
3	**	78	45	**	**
4	**	301	271	**	**
5	366	280	242	0.77	0.66
6	380	252	171	0.66	0.45
7	448	350	**	0.78	**
8	89	75	**	0.84	**
9	440	346	**	0.79	**
10	367	283	231	0.77	0.63
11	410	303	242	0.74	0.59
ortalama	345.78	244.55	191.75	0.75	0.55
SD	133.82	105.84	94.93	0.06	0.13

Tablo 1'de, bütün hastalarda EC, OIH ve MAG3'ün, bulunan renal klirens değerleri ve OIH'na göre oranları gösterilmiştir. OIH klirensi 9 hastada tesbit edilebildi. 2 hastada, veri hatası ve kooperasyon eksikliği nedeniyle hesaplanamadı. Bu hastalardaki ortalama OIH klirensi, 345.8±133.8 ml/dk/1.73m² olarak hesaplandı. Ortalama EC klirensi, OIH'dan daha düşüktü (244.5±105.8 ml/dk/1.73m²) ve EC/OIH değeri 0.75±0.06 olarak bulundu. MAG3 klirensi, aynı nedenle 8 hastada hesaplanabildi. Ortalama değeri 191.8±94.9 ml/dk/1.73m² olarak hesaplandı. MAG3 klirensi, hem OIH hem de EC'den daha düşüktü. MAG3/OIH değeri 0.55±0.13 (p<0.05) bulundu.

TABLO 2**OIH, EC ve MAG3'ün tüm vücut klirensleri (ml/dk/1.73m²)**

HASTA	OIH	EC	MAG3	EC/OIH	MAG3/OIH
1	149	106	43	0.71	0.29
2	460	329	269	0.72	0.58
3	**	79	42	**	**
4	**	310	264	**	**
5	368	267	244	0.73	0.66
6	379	248	174	0.65	0.46
7	455	362	**	0.80	**
8	88	76	**	0.86	**
9	441	351	**	0.80	**
10	364	295	215	0.81	0.59
11	423	316	255	0.75	0.60
ortalama	334.29	236.44	172.67	0.76	0.53
SD	152.69	118.05	106.4	0.06	0.13

Tüm vücut klirensi, idrar konsantrasyonu kullanılmadan elde edilen renal klirens değerleri, Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu yöntemle elde edilen klirens değerleri, standart yöntemle hesaplanana göre belirgin fark göstermedi ($p>0.1$). Bulunan ortalama değerler OIH, EC ve MAG3 için sırasıyla 334.3 ± 152.7 , 236 ± 118.1 ve 172.7 ± 106.4 ml/dk/1.73m² idi.

TABLO 3**OIH, EC ve MAG3'ün dağılım volümleri (ml/1.73m²)**

HASTA	OIH	EC	MAG3	EC/OIH	MAG3/OIH
1	40304	37396	17493	0.93	0.43
2	16741	13067	9890	0.78	0.59
3	**	15811	8737	**	**
4	**	10488	8155	**	**
5	9627	12851	6858	1.33	0.71
6	12600	13565	5921	1.08	0.47
7	17449	18564	**	1.06	**
8	11444	10127	**	0.88	**
9	11563	13316	**	1.15	**
10	**	16663	**	**	**
11	**	11095	**	**	**
<i>ortalama</i>	17104	15722	9509	1.03	0.53
<i>SD</i>	10626	7645.7	4153	0.18	0.13

Tüm vücut dağılım hacimleri ve OIH ile oranları Tablo 3'de gösterilmiştir. Ortalama OIH dağılım hacmi 17104±10626 ml/1.73m² bulundu. EC'nin dağılım hacmi ortalama değeri 15722±7646 ml/1.73m² olarak hesaplandı. Bu değer, ortalama OIH dağılım hacmine oldukça yakındı. EC/OIH değeri ise 1.03±0.18 olarak bulundu. MAG3 dağılım hacmi, hem OIH hem de EC'den belirgin olarak düşük bulundu (9509±4153 ml/1.73m² p<0.05). MAG3/OIH değeri 0.55±0.13 olarak hesaplandı.

TABLO 4**OIH, EC ve MAG3'ün 60. dk. ekskresyon oranları (%)**

HASTA	OIH	EC	MAG3	EC/OIH	MAG3/OIH
1	25	23	31	0.92	1.24
2	53	60	60	1.13	1.13
3	**	09	13	**	**
4	**	73	70	**	**
5	63	58	68	0.92	1.08
6	74	65	60	0.88	0.81
7	69	68	**	0.99	**
8	36	32	**	0.89	**
9	65	64	**	0.99	**
10	**	69	**	**	**
11	71	68	**	0.96	**
ortalama	57	54	50	0.96	1.07
SD	17	21	21	0.08	0.16

60. dk ekskresyon oranları, her 3 radyofarmasötik için benzer sonuçlar verdi (Tablo 4). OIH, EC ve MAG3'ün ekskresyon oranları, sırasıyla 0.57 ± 0.17 , 0.54 ± 0.21 ve 0.50 ± 0.21 olarak hesaplandı.

EC'nin plazma protein bağlanma oranı 34 ± 0.09 olarak bulundu. OIH'in protein bağlanma oranı ise, belirgin olarak EC'den yüksek bulundu (66 ± 0.12 p<0.05).

Eritrositlere bağlanma oranı (20. dk.) EC için çok düşük bulundu. OIH ve EC'nin eritrosit bağlanma oranları sırasıyla 0.27 ± 0.08 ve 0.03 ± 0.01 idi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, OIH'na, MAG3'den daha iyi alternatif olduğu öne sürülen, Tc-99m ile işaretli yeni renal radyofarmasötik olan, EC'nin farmakokinetik özellikleri araştırıldı ve bulunan değerler OIH ve MAG3 ile karşılaştırıldı. MAG3'ün renal klirensi OIH'ın renal klirensinin 0.55'i olarak bulundu. Bu değer bugüne kadar bildirilen çalışmalarda bulunan normal değerler arasındadır (4-13). Yapılan bir dizi insan çalışmaları, OIH klirensi ve MAG3 klirensi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermesine rağmen, MAG3/OIH oranı hala tartışmalıdır. Bu oran, kullanılan klirens saptama yöntemine ve kullanılan MAG3'ün HPLC ile saflaştırılmasına bağlı olarak, 0.47'den 0.85'e kadar değişen değerlerde bulunmuştur. Taylor ve ark. HPLC ile saflaştırılmış MAG3 ve tek enjeksiyon, biekspansiyel analiz yöntemi kullanarak 0.70 bulmuştur (6). Bubeck ve ark. sabit infüzyon yöntemi ile 0.67 bulmuştur (7). HPLC ile saflaştırılmamış ticari kitler daha düşük sonuçlar vermiştir. Prenen ve ark. sabit infüzyon yöntemi ile ticari kit kullanarak 0.47, Schaap ve Kengen ve ark. aynı yöntemle 0.53 bulmuştur (11,13,44). Bunun yanında, her iki radyofarmasötiğin ilişki göstermediği vakalarda bildirilmiştir. Taylor ve ark. renogram eğrileri farklılık gösteren bir vaka bildirmiştir (8). Schaap ve ark. ise, nefrotik sendromlu ve 3+ proteinürisi olan bir hastada, MAG3/OIH oranını çok düşük bulmuşlar ve bu sonucu proteinüriye bağlamışlardır (13). Oysa, Kengen ve ark. proteinürinin MAG3/OIH oranını değiştirmedeğini göstermiştir, yani bu farklılığın nedeni hala belirsizdir (44). Bu nedenle, her iki radyofarmasötiğin benzer davranmasına rağmen, biyolojik özellikleri aynı değildir ve her klinik durumda aynı davranmayabilir. Taylor ve ark. hayvanlarda yaptıkları çalışmalarda, değişik fizyolojik koşullarda MAG3'ün, OIH'dan farklı davrandığını göstermiştir (45). Böyle olmasına rağmen, bazı yazarlar düzeltme faktörü kullanılarak MAG3 ile, OIH ile bulunan ERPF değerine yakın sonuçlar elde etmeye yönelik formüller geliştirmişlerdir (10). Ancak, bu formüllerle tam doğru ERPF hesaplamak zordur ve değişik ellerde değişik oranlarda hata vermektedir (9,38).

Bu çalışmada, EC'nin ortalama klirensi yaklaşık 245 ml/dk/1.73m² ve EC/OIH oranı 0.75 bulundu. Verbruggen ve ark. tarafından yapılan hayvan çalışmalarında ve van Nerom ve ark. tarafından yapılan gönüllü insan çalışmalarında da aynı değer (0.75) bulunmuştur (14,16). Szilvasi ve ark. Oberhausen yöntemi ile, EC klirensini, MAG3'den belirgin yüksek bulmasına rağmen, OIH ile karşılaştırmamıştır (15). Bu sonuçlar, EC klirensinin MAG3 klirensinden %50 daha yüksek olduğunu göstermektedir. EC klirensi, OIH klirensine MAG3'den daha yakındır ve ERPF hesaplamak için EC, MAG3'den daha uygun gözükmektedir.

MAG3 klirensinin düşük olmasının nedeni, genel olarak protein bağlanma oranının yüksek olmasına ve dağılım hacminin düşük olmasına bağlanmaktadır (7-13,38,42-45). Dağılım hacminin düşük olması, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmasına, buna karşılık eritrosit penetrasyonunun olmamasına bağlıdır (10,11,38,42). Bu çalışmada bulunan MAG3/OIH dağılım hacim oranı, daha önceki bulgularla uyumludur (6-11,42-44) ve EC/OIH dağılım hacim oranından belirgin olarak düşüktür. Bu bulgular, Verbruggen ve ark.'nın yaptığı hayvan ve van Nerom ve ark.'nın yaptığı sağlıklı insan çalışmalarının sonuçlarını desteklemektedir. Her iki çalışmada da EC dağılım hacim değeri, OIH dağılım hacim değerine yakın bulunmuştur (0.96) (14,16). EC'nin düşük protein bağlanma oranı, yüksek dağılım hacim değerini açıklamaktadır. OIH'in protein bağlanma oranı yüksek olmasına rağmen, eritrositlere bağlanması nedeniyle dağılım hacmi yüksek bulunmaktadır (24-27,37,38). Buna karşılık EC, eritrositlere ihmal edilebilir oranda bağlanmaktadır. Her iki radyofarmasötik bu nedenle dağılım hacimlerinin birbirine yakın değerde olduğu düşünülmüştür. Buna karşılık, her iki bileşiğin molekül büyüklükleri aynı olmasına rağmen, EC klirensinin neden OIH'dan daha düşük olduğu belirsizdir. OIH'in tübüler proteinlere bağlandığı, renal klirensinin bu nedenle hızlı olduğu düşünülmektedir (10,25-27,37-44). Ancak tübüler proteinlerin neler olduğu belirsizdir ve bu düşünce spekülasyondan yene gitmemiştir. Bunun yanında, EC'nin böbreklerden hangi mekanizma ile atıldığı henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Verbruggen ve ark., hayvanlara Probenecid ve PAH vererek kompetitif inhibisyon ile tübüler ekresyonu bloke ederek yaptıkları çalışmada, EC'nin büyük oranda tübüler ekresyon ile atıldığını göstermişlerdir (14). Ama, glomerüllerden hiç

atılmadığını veya atılıyorsa hangi oranda atıldığını gösterir bir bulgu henüz elde yoktur.

60 dk. ekskresyon fraksiyon değerleri, her 3 radyofarmasötik için benzer oranlarda bulundu. MAG3'ün klirensinin düşük olmasına rağmen ekskresyonunun yüksek olması, proteinlere bağlanan MAG3'ün intravasküler kompartmanda kalmasına ve dakikada böbreklere ulaşan MAG3 miktarının bu nedenle yüksek olmasına bağlı olduğu kabul edilmektedir (10,11,38,42). OIH'ın ekskresyonunun relatif olarak düşük olmasının nedeni ise, eritrositlere penetre olan OIH'ın tübülüslerle ulaşamamasına bağlı olduğu kabul edilir (10,25-27,38). Önsel ve ark. yaptıkları gama kamera çalışmasında, her 3 radyofarmasötüğün ekstraksiyon, ekskresyon ve renogram eğrilerinin çok benzer olduğunu göstermişlerdir (17). EC ve MAG3'ün Tc-99m ile işaretli olması, alınan görüntülerde böbrek konturlarının daha belirgin olmasını ve renogram eğrilerinin, OIH'na göre daha güvenilir olmasını sağlar. Fakat EC, MAG3'e göre daha düşük karaciğer atılımı ve retansiyonu göstermektedir (14,17). Bu nedenle EC'nin sintigrafik görüntülerinde, böbrek konturları, MAG3'e göre daha belirgin olarak saptanabilir (17).

SONUÇ

Bu çalışmada kullanılan sürekli infüzyon yöntemi, klirens tayinlerinde standart yöntem olarak kabul edilir (10,11,25-27). Az sayıda vaka üzerinde yapılan bu çalışmanın sonuçları, EC klirensinin düşük protein bağlanma oranına ve yüksek dağılım hacmine bağlı olarak MAG3'den daha yüksek olduğunu, ekskresyonunun ise MAG3 ve OIH ile benzer değerde olduğunu göstermiştir. Bu özellikleri nedeniyle, EC, rutin sintigrafik böbrek incelemelerinde, OIH'ın yerine kullanılabilir, MAG3'den daha iyi bir radyofarmasötik olarak görülmektedir.

ÖZET

EC, Tc-99m ile oda sıcaklığında kolayca bağlanabilen, renal klirensinin MAG3'den daha iyi olduğu öne sürülen, yeni bir renal farmasötiktir. Bu çalışma, EC'nin farmakokinetik özelliklerini, çeşitli böbrek hastalıklarında incelemek ve OIH ve MAG3 ile karşılaştırmak amacıyla yapıldı. Bu amaçla, 11 hastada, EC, OIH ve MAG3, sürekli infüzyon yöntemi kullanılarak incelendi. Hastalara, 100 MBq EC veya MAG3 ile birlikte 7.4 MBq OIH, intravenöz bolus verildikten sonra, 30 ml/saat gidecek şekilde 180 dk. süreyle infüzyon yapıldı. Bu süre içerisinde, karşı koldan 16 kan örneği alındı. Aynı zamanda, serbest işeme ile 5 idrar örneği alınarak biriktirildi. 20. dk. kan örneklerinden plazma protein bağlanma ve eritrosit bağlanma oranlarına bakıldı. EC, OIH ve MAG3'ün renal klirensleri, sırasıyla, 245 ± 106 , 346 ± 134 ve 192 ± 95 ml/dk/1.73m² olarak bulundu. EC/OIH ve MAG3/OIH oranları ise, sırasıyla 0.75 ± 0.06 ve 0.55 ± 0.12 olarak hesaplandı. Tüm vücut klirensleri EC, MAG3 ve OIH için sırasıyla, 236 ± 118 , 334 ± 153 ve 173 ± 106 ml/dk/1.73m² bulundu. EC ve MAG3'ün tüm vücut klirenslerinin OIH'na oranı, sırasıyla 0.76 ± 0.13 ve 0.53 ± 0.06 hesaplandı. EC'nin dağılım volümü (15722 ± 7646), MAG3'ün dağılım volümünden (9509 ± 4153) belirgin olarak yüksek, OIH'nın dağılım volümüne ise (17104 ± 10626) yakın değerde bulundu. EC/OIH ve MAG3/OIH dağılım volüm oranları sırasıyla 1.03 ± 0.18 ve 0.55 ± 0.13 idi. Her 3 radyofarmasötüğün 60. dk ekskresyon oranları ise birbirine yakın bulundu (EC, MAG3 ve OIH için sırasıyla, 0.54 ± 0.21 , 0.50 ± 0.21 ve 0.57 ± 0.17). EC'nin plazma protein bağlanma oranı, OIH'dan belirgin yüksek bulundu (0.34 ± 0.09 ve 0.66 ± 0.12). 20. dk. eritrosit bağlanma oranı ise, EC için çok düşük bulundu. Bu değer EC ve OIH için sırasıyla %3 ve %27 olarak bulundu. Az sayıda hasta üzerinde yapılan bu çalışmada EC'nin farmakokinetik özelliklerinin, MAG3'den daha iyi olduğu sonucuna varıldı. Bu nedenle, renal fonksiyon çalışmalarında, ve ERPF hesaplamasında, OIH'na MAG3'den daha iyi bir alternatif olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Pjura GA, Lowry PA, Kim EE. Radionuclide imaging of the upper urinary tract. Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ. Williams and Wilkins Press, İkinci basım, Baltimore, ABD;1988: 940-966.
- 2- Elliot AT, Britton KE. A review of I-123 and I-131 labeled hippuran. Int J Appl Rad Isot 1978;29:571-573.
- 3- Marcus CS, Kuperus JH. Pediatric renal I-123 OIH dosimetry. J Nucl Med 1985;26:1211-1214.
- 4- Davison A, Jones A, Orvig C, et al. A new class of oxo-technetium (+5) chelate complexes containing a TcON₂S₂ core. Inorg Chem 1981;20:1629-1632
- 5- Taylor A JR, Eshima D, Fritzberg AR, et al. Comparison of I-131 OIH and Tc-99m MAG₃ renal imaging in volunteers. J Nucl Med 1986;27:795-803.
- 6- Taylor A JR, Eshima D, Christian PE, Milton W. Evaluation of Tc-99m MAG₃ in patients with impaired renal function. Radiology 1987;162:365-370.
- 7- Bubeck B, Brandau W, Steinbaucher M, et al. Tc-99m labeled renal functioning and imaging agents. II. Clinical evaluation of Tc-99m MAG₃ Nucl Med Biol 1988;15:109-118.
- 8- Taylor A JR, Ziffer JA, Stevens A, Eshima D, Delaney VB, Welchel JD. Clinical comparison of I-131 OIH and the kit formulation of Tc-99m MAG₃. Radiology 1989;170:721-725.
- 9- Jafri RA, Britton KE, Nimmon CC, et al. Tc-99m MAG₃, a comparison with I-123 and I-131 OIH in patients with renal disorders. J Nucl Med 1988;29:147-158.
- 10- Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kalble T, Parekh N, Georgi P. Pharmacokinetics of Tc-99m MAG₃ in humans. J Nucl Med 1990;31:1285-1293.
- 11- Prenen JAC, de Klerk JMH, van het Chip AD, van Rijk PP. Tc-99m MAG₃ vs I-123 OIH: Renal clearance and distribution volume as measured by a constant infusion technique. J Nucl Med 1991;32:2057-2060.

12- Muller-Suur R, Bois-Svensson I, Mesko L. A comparative study of renal scintigraphy and clearance with Tc-99m MAG3 and I-123 OIH in patients with renal disorders. *J Nucl Med* 1990;31:1811-1817.

13- Schaap GH, Alferink THR, deJong RBJ, et al. Tc-99m MAG3: Dynamic studies in patients with renal diseases. *Eur J Nucl Med* 1988;14:28-31.

14- Verbruggen AM, Nosco DL, Van Nerom CG, Bormans GM, Adriaens PJ, De Roo MJ, Tc-99m EC: A renal imaging agent. I. Labeling and evaluation in animals. *J Nucl Med* 1992;33:551-557.

15- Szilvasi I, Környei J, Nagy Z. Tc-99m EC: kit for dynamic renal scintigraphy. First clinical results. *Eur J Nucl Med* 1992;8:617(321-1) (abstract)

16- Van Nerom CG, Bormans GM, De Roo MJ, Verbruggen AM. First experience in healthy volunteers with Tc-99m EC, a new renal imaging agent. *Eur J Nucl Med* 1993;20:738-746.

17- Önsel Ç, Özker K, Kabasakal L, et al. Evaluation of Tc-99m EC in chronic obstructive disease. *Eur J Nucl Med* 1992;19:717 (abstract).

18- Odar İbrahim Veli, *Organa Uropoetika; Anatomi ders kitabı*, 2. cilt. 11. baskı, 1978; 235-254.

19- Guyton AC, *Organizma sıvıları ve böbrekler; Fizyoloji*, cilt 2, *Textbook of Medical Physiology*, 5th eds. W.B. Saunders Company. Çeviri, Önen K. Güven kitabevi, 1977;77-117

20- Jensen D, *Renal physiology and regulation of body fluid balance; The principles of Physiology*, 2nd ed. Appleton-Century-Crofts/ New York, 1980; 709-745.

21- Pitts RF, *Chapters 2-9; Physiology of Kidneys and body fluids*, 3rd ed. Year book Medical Publishers Inc. Chicago 1974; 11-177.

22- Brod J. *Physiology of The Kidney; The Kidney*, Butterworth and Co. London, 1973;3-203.

23- Shires DL, Cummings YE, *Renal disease: Water and electrolyte balance; Pathologic physiology; mechanisms of disease*; Sodeman WA, Sodeman TM eds. 7th ed. WB Saunders Com. Phil. 1985;404-415.

24- Welch TJC, Potchen EJ, Welch MJ. *Fundamentals of tracer method*, WB Saunders Com. Phil. 1972.

- 25- Blafox MD, Evaluation of renal function and disease with radionuclides; Progress in nuclear medicine vol 2, S.Karger AG, Neuallschwil, 1972;2-103.
- 26- Freeman LM, Blafox MD. Radionuclide studies of the genitourinary system, Grune and Stratton, New York, 1975.
- 27- Blafox MD, Funck-Brentano JL. Part V: Clearances; Radionuclides in nephrology, Grune and Stratton inc. New York, 1972; 219-241.
- 28- Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G: Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. Am J Physiol 1955;181: 330.
- 29- Tauxe WN, Maher FT, Taylor WF: Effective renal plasma flow: Estimation from theoretical volumes of distribution of intravenously injected I-131 OIH Mayo Clin Proc 1971;46:524.
- 30- Bryan CW, Jarchow RC, Maher JF: Measurement of glomerular filtration rate in small animals without urine collection. J Lab Clin Med 1972; 80:845.
- 31- Goldring W, Clarke RW, Smith HW. The phenol red clearance in normal man. J Clin Invest 1936;15:221-228.
- 32- Smith HW, Finkelstein N, Aliminosa L, Crawford B, Graber M. Renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J Clin Invest 1945;24:388-404.
- 33- Billion H, Schlunbaum W. Distribution of radioactive perabrodil-M in human organism and its application in renal clearance tests. Klin Wschr 1955;33:1089-1093.
- 34- Tubis M, Posnick E, Nordyke RA, Preparation and use of I-131 labeled OIH in kidney function tests. Proc Soc Exp Biol Med 1960;103:497-500.
- 35- Schwartz FD, Madelof MS. Simultaneous renal clearances of radiohippuran and PAH in man Clin Res 1961;9:208.
- 36- Burbank MK, Tauxe WN, Maher FT, Hunt JC. Evaluation of radioiodinated hippuran for estimation of renal plasma flow. Proc Staff Meet. Mayo Clin 1961;36:372-386.
- 37- Dubovsky EV, Russell CD. Quantitation of renal function with glomerular and tubular agents. Semi Nucl Med 1982;12:308-329.
- 38- Eshima D, Fritzberg AR, Taylor A. Tc-99m renal tubular agents: Current status. Semi Nucl Med 1990;20;28-40.

- 39- Fritzberg AR, Whitney WP, Kuni CC, et al. Biodistribution and renal excretion of Tc-99m N,N-bismercaptoacetamidoethylenediamine. effect of renal tubular transport inhibitors. *Int J Nucl Med Biol* 1982;9:79-82.
- 40- Klingensmith WC, Fritzberg AR, Spitzer VM, et al. Clinical evaluation of Tc-n,n-bismercaptoacetyl 2,3-diaminopropanoate as a replacement for I-131-OIH:Concise communication *J Nucl Med* 1984;25:42-48.
- 41- Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, et al. Synthesis and biological evaluation of Tc-99m MAG3, as a OIH replacement. *J Nucl Med* 1986;27:111-116.
- 42- Bubeck B, Brandau W, Steinbacher M, et al. Tc-99m labeled renal function and imaging agents: II.Clinical evaluation of Tc-99m MAG3. *Int J Rad Appl Instrum* 1988;15:109-118.
- 43- Bormans GM, Cleynhen BJ, De Roo MJK, Verbruggen AM. Evaluation of the renal excretion characteristics of Tc-99m MAGAGA-DA in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 1992;19:271-277.
- 44- Kengen RA, Meijer S, Beekhuis H, Piers A. Tc-99m MAG3 clearance as a parameter of effective renal plasma flow in patients with proteinuria and lowered serum albumin levels. *J Nucl Med* 1991;32:1709-1712.
- 45- Taylor AJR, Eshima D. Effects of altered physiologic states on clearance and biodistribution of Tc-99m MAG3, I-131 OIH and I-125 iothalamate. *J Nucl Med* 1988;29:616-622.