

Kontrast Nefropatisi

Ş. Rahmi YILMAZ*, Bülent ALTUN*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi, ANKARA

Contrast Nephropathy

Key Words: Contrast material, Kidney, Nephrotoxicity.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde, Böbrek, Nefrotoksisite.

Modern tıbbın gelişimiyle birlikte görüntüleme yöntemlerinin kullanımı hızla artmaktadır. Kontrast maddeler görüntülemenin etkin olmasını sağlayan ajanlardır. 2003 verileri ile dünyada kontrast madde kullanımı 8 milyon L'ye ulaşmıştır. Kontrasta bağlı böbrek hasarı, 1920'li yılların başından günümüze kadar birçok çalışmada gösterilmiştir. Kontrast maddelerin kullanımıyla allerjik hipersensitivite reaksiyonları, kardiyak (hipertansiyon, taşikardi, aritmi), dolaşım sistemi (trombosit agregasyonu, damar duvarında kasılma, tromboz) ve böbrek üzerine olan yan etkileri bildirilmektedir^[1]. Çalışmalardaki farklı deneysel modeller, hasta gruplarının farklı klinik özellikleri, tanıda farklı tanı yöntemlerinin kullanımı ve kontrast madde tipi ve miktarının farklı oluşu nefrotoksik etkinin değerlendirilmesinde güçlüğü neden olmaktadır.

Kontrast madde, tübüllerden salınımı veya emilimi olmadan glomerülden serbest olarak filtre olmaktadır. Normal popülasyonda kontrast maddenin böbrek klerensi, kreatinin klerensi ile benzerdir. Yarılanma ömrü 30-60 dakikadır.

Böbrekler vücutta birçok maddenin metabolizması ve atılımından sorumludur. Aynı zamanda birçok toksik maddenin hedef aldığı bir organdır. Son 30 yılda kontrast madde kullanımı, ileri yaş ve komorbiditesi olan hasta sayısındaki artış sebebiyle kontrast maddeler, böbrek hasarına neden olan toksik maddeler arasında hızla üst sıralara tırmanmaktadır. Hastanede yatan akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişen hastaların %5-30'undan kontrast maddeler sorumlu tutulmaktadır. Bu sonuçlar göz önüne

Yazışma Adresi: Dr. Ş. Rahmi YILMAZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi, ANKARA
e-mail: drrahmiy@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 15.08.2007

Makalenin Kabul Tarihi: 23.08.2007

alındığında aminoglikozidlerden sonra en sık karşılaşılan nefrotoksik ajan kontrast maddelerdir^[2].

Kontrast nefropatisi (KN) birden fazla şekilde tanımlanmıştır. Serum kreatinin değerinin 0.5-1.0 mg/dL artması veya bazal kreatinin değerinde %25-50 oranlarında yükselme sıklıkla tanımlamada kullanılmaktadır. Serum kreatinin değeri kontrast madde alımını takiben 48-72 saat içinde yükselmekte, normal değerlere 7-10 gün sonra dönmektedir. İskemiye bağlı ise ABY başlangıcından itibaren dört hafta sürebilir. Kontrast maddeye bağlı böbrek yetmezliği genellikle nonoligürik seyredir. İdrar sedimenti incelemesinde tübüler epitel hücreler, granüller silendirler ve minimal proteinüri görülür. Üriner sodyum konsantrasyonu düşüktür. Özellikle oligürik hastalarda fraksiyonel sodyum ekskresyonu < %1 olarak saptanır^[3,4].

KN'de böbrekteki morfolojik değişiklikler yeterince karakterize edilmemiştir. Biyopsi sonuçlarında %20 hastada proksimal tübüllerde sitoplazmada vakuoller görülmüştür. Bununla birlikte böbrek dokusu ciddi morfolojik değişim göstermemektedir^[4].

RİSK FAKTÖRLERİ

KN gelişimi bireyler arası farklılık göstermektedir. Bu fark bazı risk faktörlerinin varlığı ile açıklanabilir. Bazal böbrek hasarının olması, kalp yetmezliği, verilen kontrast madde miktarı ve diyabet başlıca gösterilen risk faktörleridir^[5]. Bu faktörlerin arasında bazal böbrek hasarı öne çıkmaktadır. Böbrek hasarı yüksek olan hasta grubunda KN yüksek oranda görülür. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ne kadar düşüğe o kadar daha fazla nefropati gelişmektedir. Kreatinin değerinin 1.2 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumlarda kontrasta bağlı nefropati gelişiminde artış olduğu gösterilmiştir. Serum kreatinin değerinin > 2 mg/dL olduğu durumda KN sıklığı %20 düzeyinde saptanmıştır^[4].

KN gelişimi için bir diğer risk faktörü kalp yetmezliğidir. Bu hasta grubunda diüretik tedavisine bağlı damar yatağında sıvı hacmi azalması ve renal arterde görülen vazokonstriksiyon nefropati gelişimine katkıda bulunabilir^[6,7].

Diyabeti olan hastalarda KN gelişim riski yüksektir. Diyabete bağlı gelişen riskin daha

çok altta yatan diyabetin böbrek hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Böbrek yetmezliği olmayan diyabetik hastalarla diyabet olmayan hasta grubu arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Diyabeti ve böbrek yetmezliği olan hastalarla, sadece böbrek yetmezliği olan hastalar karşılaştırıldığında ise diyabetik grupta kontrast nefropatisi sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Üstelik diyabeti olan kontrasta bağlı nefropati gelişen hastalarda oligüri ve diyaliz ihtiyacı daha fazla görülmektedir. On yılı geçen diyabet öyküsü, > 50 yaş, vaskülopati ve böbrek yetmezliği olan diyabetik hastanın tamamına yakınında KN gelişmektedir. Bu hasta grubunda dehidratasyon KN riskini artırır^[8].

Hiperkolesterolemi KN gelişimine katkıda bulunan diğer bir faktör olarak bildirilmiştir. Multipl miyelom hastalarında artmış risk olduğunu gösteren çalışmalar literatürde olmakla birlikte son dönem yayınlarda risk artışı tespit edilememiştir^[9,10].

Kontrast madde hacmi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda 125 mL'nin üzerindeki dozlarda özellikle kuru ve diyabet olan hasta grubunda artmış risk vardır^[11].

KN yüksek oranda düzelmekle birlikte hastanede kalış süresini artırmakta ve %10-25 hastada diyaliz ihtiyacı olmaktadır. KN olan hastalarda solunum yetmezliği, sepsis ve kanama riskinin arttığı görülmüştür. Aynı zamanda KN ölüm riskini artırabilir. Altta yatan hastalıkları göz önüne alınarak yapılan analizlerde KN gelişen hastalarda beş kat daha fazla ölüm riski artışı tespit edilmiştir^[12] (Tablo 1).

PATOFİZYOLOJİ

KN'ye yol açan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda nefrotoksisite gelişiminde, renal medüller hipoksi ve direkt hücrel toksisite iki önemli mekanizma olarak öne sürülmektedir.

Renal medüller hipoksiye, glomerüler hemodinamik değişikliklerin neden olduğu gösterilmiştir. Glomerüler filtrasyon yüzeyinin azalmasına neden olan renal arter vazokonstriksiyonu, kontrast maddenin renal arter üzerinde direkt vazokonstriktör etkisiyle ilişkili olabileceği gibi hormonal değişikliklere bağlıda gelişmektedir. Kontrast madde, böbrekte başlangıçta vazodilatasyona neden olur. Takiben böbrek kan akımının ve GFR'nin düşmesine neden

Tablo 1. Kontrast nefropati risk faktörleri.

• İleri yaş	• Kontrast madde miktarı
• Diabetes mellitus	• Hipotansiyon
• Böbrek fonksiyon bozukluğu	• Anemi ve kan kaybı
• İleri evre konjestif kalp yetmezliği	• Dehidrasyon
• Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	• Serum albuminde düşüklük
• Akut miyokard infarktüsü	• Diüretikler
• Kardiyojenik şok	• Nefrotoksik ajanlar
• Renal transplant	• Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/ Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

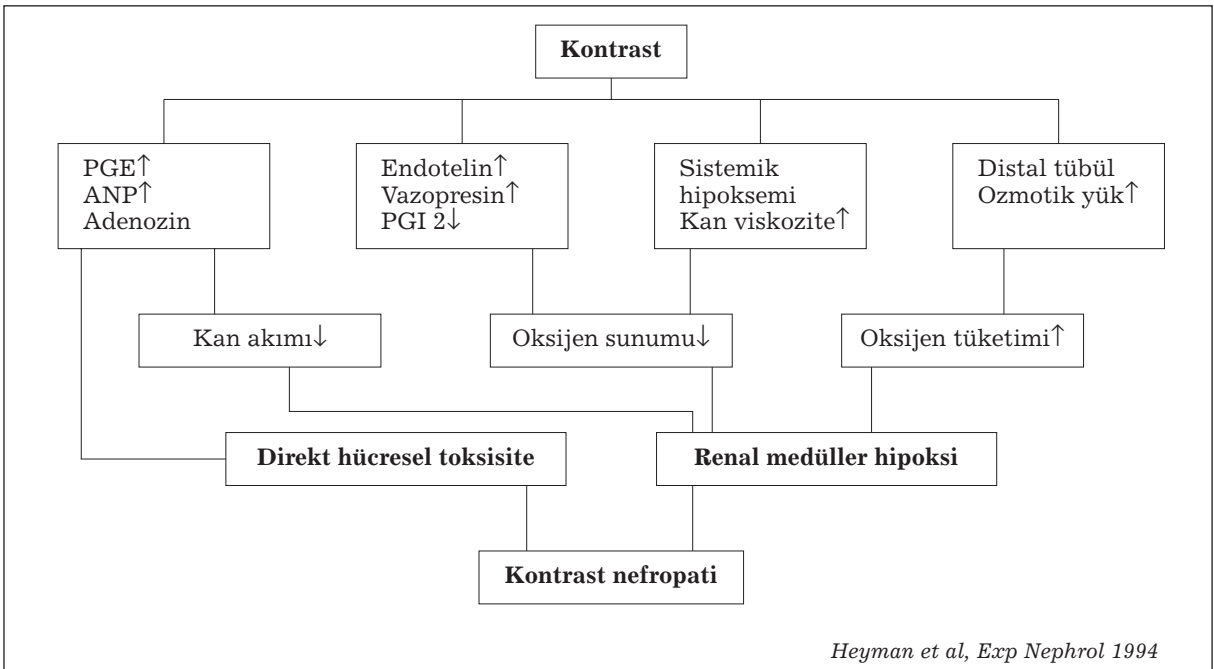
olan vazokonstrüksiyona sebep olur. Kontrast alımını takiben hormonal faktörlerden vazokonstrüktör etkili endotelin, anjiyotensin, vazopresin düzeyleri yüksek saptanırken, vazodilatasyon yapan prostaglandin ve nitrik oksit sentezinde inhibisyon tespit edilmiştir. Kontrast madde alımı sonucunda artan kan viskozitesi, distal tübüllerde artan ozmotik yük ve tübülöglomerüler “feedback” mekanizmasında bozukluk hipoksi gelişimine katkıda bulunmaktadır^[13,14].

Kontrast madde aynı zamanda böbrek tübül hücreleri üzerinde direkt olarak sitotoksik etki göstermektedir. Reaktif oksijen radikallerinin,

tübüllerde Tamm-Harsfall proteinlerinin oluşturduğu obstrüksiyon ve sıkı bağlantı bölgelerindeki protein hasarının direkt sitotoksik etki gelişiminde rol oynadığı ve böbreğin distal segmentlerinde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir^[15,16] (Şekil 1).

KONTRAST MADDE SEÇİMİ

Kontrast maddelerin yapı taşı benzen halkasına bağlı üç iyot atomu oluşturmaktadır. İlk olarak kullanılan kontrast madde acetrizotadır. Monomer yapısındaki bu madde suda çözünebilmekte iyonik bir yapıdadır. İyonizasyonu sağlayan benzen halkasına bağlı karboksil grubudur. Zaman içerisinde iyonik olan bu



Heyman et al, Exp Nephrol 1994

Şekil 1. Kontrast nefropati patogenezi.

maddelerin yüksek ozmolariteye ve iyonik etkilerine bağlı yan toksik etkileri azaltmak amacıyla ikinci jenerasyon noniyonik monomer yapısındaki kontrast maddeler geliştirilmiştir. Metrizamid bu grubun ilk örneğidir. İyot atomları suda çözünmeyen partiküllerle bir arada bulunmaktadır. İyot atom sayısının partikül sayısına oranı kontrast maddelerin sınıflandırılmasında önem taşır. Yüksek oran iyi görüntü ve daha düşük ozmotik toksisite anlamına gelir. 1990'lı yıllara gelindiğinde iyot/partikül oranının daha yüksek olduğu dimer yapısındaki izo-ozmolal üçüncü jenerasyon kontrast maddeler kullanıma sunulmuştur. Aynı zamanda kontrast maddeler ozmolaritelerine göre sınıflandırılır (Tablo 2).

İlk kullanılan ajanlar yüksek ozmolariteli kontrast maddeler (YOKM)'dir. Ozmolarite değerleri 1500-2000 mozm/kg arasında değişir. İyot/partikül oranı: 1.5 (3 iyot/2 partikül) olarak belirlenmiştir. Günümüzde yerini tamamen düşük ozmolariteli kontrast maddeler (DOKM)'e terk etmiştir. Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda güvenli olarak kullanılabilceği görülmüş olmakla birlikte glomerüler filtrasyon hızı < 60 mL/dakika olan hastalarda kontrasta bağlı nefrotoksosite gelişme riski DOKM'ye göre iki kat daha yüksek bulunmuştur.

DOKM'lerin ozmolarite düzeyi 600-1000 mozm/kg arasında değişmektedir. Noniyonik monomerler ve iyonik dimerler olarak iki grupta toplanırlar. Noniyonik monomerlerin iyot/partikül oranı 3 (iyot/partikül: 3/1) olarak

belirlenmiştir. İyonik dimerlerde ise bu oran aynı olmakla birlikte iki partiküle karşılık iyot sayısı altıya çıkmıştır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda KN gelişme riski düşüktür (%5-6). Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda KN risk artar (%10-21). Birebir DOKM'leri karşılaştıran çalışmalar yeterli sayıda ve kalitede görünmemektedir. Bununla beraber yapılan çalışmalarda DOKM arasında belirgin fark tespit edilememiştir.

Üçüncü jenerasyon iso-ozmolal kontrast maddelerdir. Ozmolarite 280-290 mozm/kg olarak belirlenmiştir. Yapısında altı iyot atomuna karşılık bir suda çözünmeyen partikül içermektedir. Daha iyi görüntü ve daha düşük ozmotoksik etkileri vardır. Bu olumlu yönlerine rağmen yüksek vizkozitede olmaları uygulamada güçlük yaratmaktadır. KN açısından bakıldığında böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda DOKM'ye göre daha iyi olduğu gösterilememiştir. GFR < 60 mL/dakika olan hastalarda %3-21 arasında değişen oranlarda kontrast nefropatisi bildirilmektedir^[17,18].

KONTRAST MADDE HACMİ

Hastaya verilen kontrast madde miktarıyla KN gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar farklı sonuçlar bildirmekle beraber, binlerce hastayı kapsayan retrospektif analizlerde verilen madde miktarındaki artışla KN gelişim riski arttığı gösterilmiştir. Kontrast madde nefropatisinden korunmada ulaşılan ortak görüş mümkün olduğunca az miktarda madde kullanmak ve tekrarlayan kontrastlı tetkiklerin daha geniş zaman aralığında yapılması şeklindedir. Düşük doz kontrast madde tanımı < 70 mL, < 125 mL veya 5 mL/kg/kreatinin mg/dL olarak hesaplanmaktadır. McCullough ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada < 100 mL altındaki kontrast verilen hastalarda diyaliz ihtiyacı olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte kreatinin değerleri 5 mg/dL'nin üzerinde olan diyabetik hastalarda yapılan başka bir çalışmada riskli kontrast madde hacmi 20-30 mL olarak bildirilmektedir. Cigarroa ve arkadaşları ise nefropati oluşturan maksimum kontrast madde hacmi için özel bir formül önermektedir [(5 x vücut ağırlığı (kg))/serum kreatinin (mg/dL)]. Burada hesaplanan doz ne olursa olsun 300 mL'yi geçmemelidir. Bu formül yüksek ozmolariteli kontrast maddeler için önerilmektedir^[19].

Tablo 2. Ozmolariteye göre kontrast ajanların sınıflandırılması*.

	Ozmolarite	İyonik/ noniyonik
• Yüksek ozmolal		
Sodyum-meglumin	2160	İyonik
	1940	diatriozate İyonik
• Düşük ozmolal		
İyoheksol	844	Noniyonik
İyopamidol	796	Noniyonik
İyopromid	774	Noniyonik
İyoversol	702	Noniyonik
İyoksaglat	699	İyonik
• İso-ozmolal		
İyodixsanol	290	Noniyonik

* Brinker J. Rev Cardiovasc Med 2003.

Gadolinium

Gadolinium, yüksek ozmolaritesine (2000 mozm/kg) rağmen diğer kontrast maddelere alternatif olabilecek bir kontrast maddedir. Solüsyon içerisindeki şelatları 0.5 mmol/mL konsantrasyonundadır. Manyetik rezonans anjiyografi esnasında 0.2-0.4 mmol/kg (30-60 mL) kadar kullanılmaktadır. Bu miktar diğer kontrast maddelerle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Gadolinium içeren kontrast maddelerle yapılan çalışmalar doz arttıkça KN gelişme riskinin de arttığını göstermektedir. Özellikle 0.5 mmol/kg'ın üzerinde gadolinium verilen böbrek fonksiyonları bozuk (GFR< 60 mL/dakika) olan hastalarda %40-50 hastada nefropati geliştiği bildirilmektedir^[19].

Son yıllarda bildirilen gadoliniuma bağlı geliştiği düşünülen nefrojenik sistemik fibrozis hastalarında artış görülmektedir. Altta yatan neden bilinmemekle birlikte bu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu ciltte ve tüm iç organlarda görülen fibrozisle karşılaşılmaktadır. Bu hastaların son üç ay içerisinde gadoliniumla yapılmış tetkik öyküsü bulunmaktadır. Ciltte ve organlarda lezyon içerisinde gadolinium gösterilmiştir. Tedavisi henüz bilinmemektedir. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gadoliniumlu tetkik isterken bu hastalık akılda tutulmalıdır^[20].

KONTRAST NEFROPATİSİNDEN KORUNMA

Sıvı Verilmesi

Otuz yıl önce hipovolemisi olan hastalarda KN'nin gelişme riskinin yüksek olduğu anlaşılmıştır. Yaz aylarında KN gelişme sıklığı daha fazla tespit edilmiştir. İlk kontrollü çalışma ise 1994 yılında gerçekleştirilmiştir. Hastalara koroner anjiyografi işleminden 12 saat önce venöz yoldan %0.45'lik serum fizyolojik (SF) infüzyonu başlanılmış ve 24 saat devam edilmiştir. Bu çalışmada SF verilen hasta grubunun dışında mannitol ve furosemid verilen iki grup daha bulunmaktadır. Sonuçlar karşılaştırıldığında SF verilen grupta KN'nin daha az geliştiği görülmüştür^[21]. Yapılan benzer çalışmalarda SF verilen gruplarda kontrol grubuna göre belirgin koruyucu etki saptanmaktadır. İşlemden önce yapılacak olan bolus şeklindeki yükleme (300 cc) ile 12 saatlik venöz sıvı yüklemesi karşılaştırıldığında 12 saat sıvı alan grupta KN'ye daha az rastlanmaktadır^[22]. Oral

sıvı alımı ve venöz SF verilmesini direkt karşılaştıran çalışma literatürde yoktur. Bununla birlikte işlem öncesi 1000 cc oral sıvı alımı ve 300 cc %0.45 SF'nin altı saatte infüzyonu 12 saatlik infüzyon ile karşılaştırıldığında KN gelişimi benzer bulunmuştur. Verilecek olan solüsyonun niteliğini belirlemek üzere yapılan çalışmalarda %0.9 ve %0.45'lik SF arasında belirgin bir fark olmadığı saptanmıştır. Mueller ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada %0.9'luk SF'nin kadınlarda, diyabetiklerde ve 250 cc'yi aşan hacimlerde kontrast alımında KN korunmasında daha etkin olduğu bildirilmektedir^[23]. Birtakım araştırmacılar, böbrek tübüllerinde sıvının alkalizasyonu ile KN gelişiminde rolü olduğu söylenen serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Bu amaçla Merten ve arkadaşları, hastalara işlem öncesi sodyum bikarbonat infüzyonu verilmiştir. SF ile karşılaştırıldığında nefropati riski, sodyum bikarbonat ile daha fazla azalmaktadır. Bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır^[24].

Literatür bilgileri işlem öncesi sıvı verilmesi konusunda hemfikir olmakla birlikte toplam sıvı hacmi, süresi ve infüzyon miktarı hala net değildir. Genellikle önerilen miktar hastayı hipovolemeye sokmayacak düzeyde 1 mL/kg/saat SF'dir. (%0.45/0.9). Sıvı verilmesi işlemden 12 saat önce başlamalıdır.

Korunmada Kullanılan İlaçlar

Son yıllarda özellikle antioksidan ajanlar KN'nin önlenmesinde ön plana çıkmıştır.

N-asetilsistein (NAS): Mukolitik bir ajan olan NAS, antioksidan etkisiyle böbrek hemodinamisini ve direkt oksidatif hasar oluşumunu engelleyerek KN'yi önleyebilir. Yapılan hayvan çalışmalarında renal iskemiye bağlı oksijen radikallerinin oluşumu NAS tarafından önlenmektedir. Bu etkinin doza bağlı olduğu tespit edilmiştir. Efrati ve arkadaşları kontrast nefropatisi gelişiminde NAS'nin faydalı etkileri olduğunu öne sürmektedirler^[25]. Bu etkiyi nitrik oksit yapımını artırarak, renal vazokonstriksiyonu engelleyerek yapabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların bir kısmında NAS'nin, işlem öncesi sıvı verilmesinin koruyucu etkisini arttırdığı iddia edilmektedir. Bu görüşlerin aksine SF ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur^[26]. Hoffman ve arkadaşları

NAS'nin kreatinin üzerine olumlu etkisinin aldatıcı olduğunu öne sürmektedir. Sistatin C ile kreatinin düzeylerini eş zamanlı karşılaştıran bir çalışmada NAS'nin olumlu etkisini sistatin C düzeyleri için tespit edememişlerdir. Meta-analizlere bakıldığında farklı yorumlar olmakla beraber Kshirsagar ve arkadaşlarının yaptığı 1538 hastanın kapsandığı bir meta-analizde NAS ile tedavi edilen dokuz hastanın bir tanesinde kontrast nefropatisi gelişiminin engelleneyeceği ifade edilmektedir^[27,28].

Askorbik asit: Antioksidan bir ajan olan askorbik asitin hayvan çalışmalarında böbrek koruyucu etkisi bildirilmektedir. Sargias ve arkadaşları, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin > 1.2 mg/dL) askorbik asitin kontrast nefropatisi koruyucu etkisini araştırmıştır. Toplam 9 g oral askorbik asitin verildiği (işlemden iki saat önce 3 g, işlem sonrası gece 3 g ve sabah 3 g) hastalarda plasebo grubuna göre %11 nefropati azalması saptanmıştır. Bu konuda hala yeterli çalışma bulunmamaktadır^[28,29].

Vazodilatör ajanlar: Adenozin antagonistleri olan teofilin ve aminofilin ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Etkin olmadığını gösteren çalışmalarda olmakla birlikte yapılan meta-analizlerde teofilinin kontrast nefropatisi gelişimini azaltabileceği ifade edilmektedir^[30,31].

Endotelin reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda kontrast nefropatisinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu tablonun, kullanılan ajanların nonselektif olmasına, "endotelin B reseptörlerini de bloke ettiği için böbrekte artan vazokonstriksiyona" bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Selektif ajanlarla yapılmış çalışma bulunmamaktadır^[32].

Atriyal natriüretik peptidlerle yapılan klinik çalışmalarda olumlu etki bulunmamıştır^[33].

Kalsiyum kanal blokerlerinden dihidropiridin grubu ajanlarla yapılan çalışmalarda belirgin bir yararlı etki yoktur. Verapamil ve diltiazem ile yeterli veri bulunmamaktadır^[34].

Vazodilatör ajan olan prostaglandin E1 ile yapılan bir çalışmada Gurkawski ve arkadaşları mizoprostol ile olumlu sonuçlara ulaşmıştır. Bu grup ilaçlarla yapılan çalışmalar yeter-
siz görülmektedir^[35].

Düşük doz dopamin ile özellikle selektif dopaminerjik ajan olan fenoldopam ile yapılan çalışmalar, kontrast nefropati gelişim riski üzerine olumlu etki bildirmemektedir^[36].

Diüretik ve mannitol kullanılması, nefropati gelişimi üzerine olumsuz etki yapmaktadır^[37].

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımının kontrast nefropatisi için risk olabileceğini öne süren çalışmalar olduğu gibi olumlu etkisi olduğunu söyleyen çalışmalarda literatürde bulunmaktadır. Örneğin; Gupta ve arkadaşları, kaptopril tedavisinin kontrast nefropati riskini %23 oranında azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalar kapsadıkları hasta sayısı hem de randomize prospektif olmamaları nedeniyle bu konuda yorum yapmak için yetersiz görünmektedir^[38].

Statinler: Khanal ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada (10831 hasta) statin alan hasta grubunda almayanlara göre kontrast nefropati gelişme riskinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. (sırası ile %4.3 x %5.9). Bu konuda yapılmış yeterli prospektif çalışma yoktur^[39].

DIYALİZ ve KONTRAST NEFROPATİSİ

Kontrast maddeler, sadece ekstraselüler sıvıda dağılır ve proteinlere çok az bağlanırlar. Metabolize edilmeden glomerüler filtrasyon ile vücuttan atılırlar. Ortalama kontrast madde yarı ömrü iyonik olan için 40-110 mL/dakika'dır. Normal böbrek fonksiyonları olan hastada, iki saat sonunda %50'si, 120 saat sonunda %93'ü vücuttan uzaklaştırılır. GFR düşük olan hastalarda kontrast madde yarı ömrü uzamıştır. GFR < 60 mL/dakika olan hastalarda %50 atılım için 16-84 saat geçmesi gerekir. Son dönem böbrek hastalarında ise atılım biliyer yoldan olduğu için günlerce sürebilir^[40,41].

Yüksek geçirgenliği olan bir hemodiyaliz kontrast maddenin uzaklaştırılması için oldukça etkin bir yöntemdir. Hemodiyaliz birinci saatinde %46, ikinci saatinde %65, üçüncü saatinde %75, dördüncü saatinde %80 kontrast maddenin serum konsantrasyonunda düşme sağlanır. Bununla birlikte Matzkies ve arkadaşları, diyalizi takiben üçüncü-altıncı saat sonunda kontrast madde serum konsantrasyonunda artış olduğunu tespit etmiştir. Diyaliz kan akımı, membran yüzeyi, molekül büyüklü-

ğü, transmembran basınç gradienti kontrast madde temizlenmesi için etkin faktörlerdir.^[42,43]

Periton diyalizinde de kontrast maddenin temizlendiği gösterilmiştir. Bu temizlenme süreci hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında daha uzun dönemde olmaktadır (yedi gün sonunda %54)^[44].

Yapılan çalışmalar, kontrast alan hastalarda diyaliz uygulamasının kontrast konsantrasyonunu azaltmakla birlikte KN gelişim riskini azaltmadığını göstermektedir. Üstelik bazı çalışmalarda, korunma amaçlı diyaliz yapılan hastalarda ek diyaliz seansına ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir. Bu durum hemodiyalizin kendisinin nefrotoksik olabileceği fikrini akla getirmektedir. Hemodiyaliz inflamatuvar reaksiyonların gelişimine, hipovolemiye ve hipotansiyona neden olarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Bir diğer öne sürülen fikir ise KN'nin kontrast alımını takiben çok hızlı bir süreçte ortaya çıktığı düşüncesidir. Bu düşünce ile planlanan bir çalışmada, kontrast madde verilmesiyle eş zamanlı olarak yapılan hemodiyaliz işleminin de nefropati gelişim riskini azaltmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, hemodiyalizin neden kontrastı temizlemesine rağmen nefrotoksisiteyi engellemediği hala tartışılan bir konudur. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan az sayıda çalışmada hemofiltrasyon işleminin KN gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Marenzi ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada anjiyografi yapılacak yoğun bakımdaki hastalara işlemden dört-altı saat önce hemofiltrasyona başlanmış ve 18-24 saat devam etmiştir. Anjiyografi sırasında hemofiltrasyon durdurulmuş. Sonuçta KN gelişiminde %45 azalma, renal replasman tedavisi ihtiyacında %22 azalma ve mortalitede %20 daha düşük oran bildirilmektedir. Hemofiltrasyonun olumlu etkisi konusunda daha fazla sayıda hastayı kapsayan randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.^[45]

KAYNAKLAR

1. Solomon R. Contrast medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998;53:230-42.
2. Solomon R. Radiocontrast-induced nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:551-7.
3. Thomsen HS, Bush WH. Treatment of the adverse effects of contrast media. *Acta Radiol* 1998;39:212-8.

4. Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current concepts in contrast media-induced nephropathy. *Am J Roent* 1998;171:933-9.
5. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study: Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11.
6. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143.
7. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990;150:1237-42.
8. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20.
9. Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: A randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:60-8.
10. Attallah N, Yassine L, Musial J, et al. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:273-8.
11. Schrader R. Contrast material-induced renal failure: An overview. *J Interv Cardiol* 2005;18:417-23.
12. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney Int* 2006;69:3-7.
13. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: The pathophysiology. *Kidney Int* 2006;69:8-10.
14. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003;76:513-8.
15. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:335-42.
16. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: A role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258:115-120.
17. Solomon R, Biguori C, Bettmann M. Selection of contrast media. *Kidney Int* 2006;69:39-45.
18. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, et al. Cytotoxic effects of ionic high-osmolality, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolality dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005;235:843-9.
19. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649-52.

20. Clorius S, Technau K, Watter T, et al. Nephrogenic systemic fibrosis following exposure to gadolinium-containing contrast agent. *Clin Nephrol* 2007;68:249-52.
21. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. Preparation for angiography in renal dysfunction. A randomized trial of inpatient versus outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild to moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114:1570-4.
22. Holt S. Radiocontrast media-induced renal injury - saline is effective in prevention. *Nephron Clin Pract* 2003;93:5-6.
23. Mueller C, Buerke G, Buettner HF, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
24. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34.
25. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int* 2003;64:2182-7.
26. Tariq M, Morais C, Sobki A, et al. N-acetylcysteine attenuates cyclosporin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:923-9.
27. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: A meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:761-9.
28. Briquori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney Int* 2006;69:30-8.
29. Spargias K, Alexopoulos E, Kyzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-42.
30. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994;45:1425-31.
31. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998;11:151-6.
32. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57:1675-80.
33. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-80.
34. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1030-6.
35. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: A new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 43-9.
36. Abizaid A, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83:260-3.
37. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
38. Gupta RK, Kapoor A, Tavani S, et al. Captopril for the prevention of contrast media-induced nephropathy in diabetic patients: A randomized study. *Indian Heart J* 1999;51:521-6.
39. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: An analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843-9.
40. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int* 2006;69:25-9.
41. Rodby RA. Preventing complications of radiographic contrast media: Is there a role for dialysis. *Semin Dial* 2007;20,1:19-23.
42. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002;12:3026-30.
43. Matzkies FK, Reinecke H, Tombach B, et al. Reduced iopromide elimination in hemodialysis with cuprophane membranes. *Acta Radiol* 2000;41:671-3.
44. Marenzi GC, Bartorelli AL, Lauri G, et al. Continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of contrast-induced acute renal failure after percutaneous coronary interventions. *Catheterization Cardiovasc Interventions* 2003;58:59-64.
45. Goel R, Berns J. Can continuous venovenous hemofiltration prevent contrast-induced nephropathy: Is the dye already cast. *Semin Dial* 2007;1:93-5.