

Radyokontrast nefropatisi risk profilinin gözden geçirilmesi ve risk değerlendirilmesi

Review of the radiocontrast nephropathy risk profiles and risk stratification

Dr. Ömer Toprak, Dr. Mustafa Cirit, Dr. Serdar Bayata*, Dr. Murat Yeşil

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji ve *Kardiyoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Radyokontrast ajanların artan miktarda kullanımı, radyokontrast nefropatisini iyatrojenik akut böbrek yetersizliğinin önemli bir sebebi haline getirmiştir. Bu durum doktorları, kontrast ajan kullanımı sonucu gelişen radyokontrast nefropatisi hakkında bilgi sahibi olmaya zorunlu kılmıştır. Radyokontrast nefropatisi, hastanın hastanede kalış zamanını, maliyetini ve hastanın mortalite ve morbiditesini belirgin bir şekilde artırır. Bu durum hastanın işlem öncesi risk faktörlerinin tanımlanması ile azaltılabilir. Risk faktörleri sinerjiktir ve bunlardan en önemli iki tanesi, önceden varolan böbrek yetersizliği ve diyabetes mellitustur. Bu derlemede kontrast madde nefropatisinin risk faktörleri tartışılmıştır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 331-5*)

Anahtar kelimeler: Radyokontrast nefropatisi, risk faktörleri

ABSTRACT

Because of the increasing use of radiocontrast agents, radiocontrast-induced nephropathy has become an important cause of iatrogenic acute renal impairment. This necessitates physician awareness of radiocontrast nephropathy, a disorder, which develops as a result of exposure to contrast agents. Radiocontrast-induced nephropathy causes significant morbidity and mortality and increase in hospital length of stay and costs. It can be minimized by the identification of patients with risk factors before the procedure. The risk factors are synergistic, and the most important major risk factors for the development of radiocontrast-induced nephropathy are the presence of pre-existing renal impairment and diabetes mellitus. We discussed the risk factors of contrast media induced nephropathy in this review. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 331-5*)

Key words: Radiocontrast nephropathy, risk factors

Giriş

Bin dokuz yüz ellili yıllarda kullanılmaya başlanılan organik radyoaktif iyotlu kontrast maddeler, günümüz modern tıbbında en çok reçetelenen ilaçların arasına girmiştir. Bunun en önemli nedeni, özellikle son 10 yıl içinde kontrast madde kullanılarak yapılan tanı ve tedavi edici yöntemlerdeki teknolojik gelişmelere bağlı olarak kontrast madde kullanımının da giderek artmış olmasıdır. Kontrast maddelerin intravasküler kullanımı sonrasında gelişecek idiyosenkrazik olmayan reaksiyonlardan en önemlisi kontrast madde nefropatisidir (1). Kontrast madde kullanımını sonrası, herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksiniminin olup olmasına bakılmaksızın serum kreatinin değerindeki artışa bağlı olarak gelişen nefropatiye kontrast madde nefropatisi (KMN) denir. Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) kılavuzuna göre KMN tanımı ise; başka bir etyolojik sebep olmaksızın, kontrast madde verilmesinden sonraki 3 gün içinde serum kreatinin düzeyinde %25 veya 44 µmol/L (0.5mg/dl) artış olmasıdır (2).

Hastanede edinilmiş akut böbrek yetersizliği (ABY) insidansı son yıllarda %5'ten %6.4'e yükselmiştir (3). Bu yükselişte

KMN'nin de rolü vardır ve KMN hastanede edinilmiş ABY sonrası oluşan ölüm sıralamasında 3. sırada yer almaktadır (1-3). Levy ve ark.nın (4) kontrast madde uygulanan 16248 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir analizde kontrast madde sonrası renal yetersizlik gelişenlerde hastane içi mortalite oranının beş kat daha fazla olduğu (%34'e karşın %7) saptanmıştır.

Kontrast madde nefropatisinin patofizyolojisi ve risk faktörleri daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır ama hala aydınlatılmamış bir çok konu vardır. Bu sorunun çözümüne yönelik olarak halen bir çok klinik ve laboratuvar çalışması yapılmaktadır. Kontrast madde nefropatisi için risk faktörü olmayan genel popülasyonda, kontrast madde kullanılan hastaların çoğu bu işlemden etkilenmez. Belirgin bir risk faktörü olmayan hastalarda KMN insidansı yaklaşık %3-5 civarında iken dört risk faktörü birden olanlarda bu oran %100'e çıkabilmektedir (5-6). Kontrast madde nefropatisi, renal yetersizliği olup kontrast ajan içeren radyografik işlemler yapılan hastalarda, halen kaygı verici bir durum olmaya devam etmektedir. Klinik tablo asemptomatikten, böbrek yetersizliğine ve ölüme kadar değişebilmektedir. Klinikte oligürik böbrek yetersizliği de görülebilmekle birlikte kontrast nefropatisi ge-

nellikle oligürik olmayan bir böbrek yetersizliğidir. Hastalar kalıcı diyalize ihtiyaç duyabilirler, hastaların yaklaşık %30'unda çeşitli derecelerde kalıcı renal bozukluk oluşmaktadır (1-6). Hipotansiyon, sepsis ve ateroembolik hastalıklar gibi diğer eşlik eden hastalıkların varlığı da bu olaya katkıda bulunmaktadır. Akut böbrek yetersizliği gelişimi hastanede kalış süresini uzatabilmektedir. İlimli ve geçici bir glomerül filtrasyon hızının (GFR) azalması kontrast madde uygulaması sonrasında hemen tüm hastalarda oluşabilmektedir. Eğer bir hastada kontrast madde sonrası klinik olarak belirgin bir ABY geliyorsa, bu genelde hastadaki çeşitli risk faktörlerinin varlığına bağlıdır.

Birçok kurumda KMN açısından hastalara risk analizi yapılmamakta ve tutarlı bir pratik sergilenmemektedir. Kontrast madde verilen hastaların serum kreatinin değerinin işlem öncesi ve işlemden 48 saat sonra rutin olarak bakılmadığı bilinmektedir. Özenli delillerle KMN için riskli olan hastalar tanımlanır, önleyici işlemler standardize edilip, etkin bir hale getirilebilirse, hasta morbiditesinin azalması noktasında önemli bir fırsat elde edilmiş olur. Yapılmış bir araştırmada radyoloji bölümlerinde kontrast madde girişimleri öncesi hastaların sadece %20'sinde, KMN için yüksek risk teşkil eden diyabet gibi durumlarda ise yaklaşık %60'ında işlem öncesi serum kreatinin değerine bakıldığı tespit edilmiştir (7-10). Bu nedenle birçok yüksek riskli hasta işlem öncesi tanımlanamamaktadır. En azından risk altındaki hastaların işlem öncesi basit birkaç soru ve laboratuvar tetkiki ile tespiti ve bu hastaların işlem sonrası yakın takibe alınması sağlanabilir. Yüksek riskli hastaların tespiti, protokolünün oluşturulması, hidrasyonun standartize edilmesi pahalı bir işlem değildir. Serum kreatinin düzeyindeki küçük bir yükselme bile hastanın mortalite ve morbiditesini artırabilmektedir. Yüksek riskli hastaların işlem öncesi tespiti ve basit profilaktik tedavilerin yerine getirilmesi (prehidrasyon gibi) gelişebilecek problemlerin sıklığını azaltacaktır. Bu aynı zamanda hasta ile kontrast maddeyi uygulayan radyolog, kardiyolog ve personel arasında bir işbirliği ortamının doğmasına da yol açacaktır.

Kontrast madde nefropatisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış fakat bu çalışmalarda birçok faktör birbirine karışmıştır. Örneğin; nefrotoksik reaksiyonların mekanizması net olarak açıklanamamış, KMN teşhisinde değişik parametreler kullanılmış ve çalışma yapılan hastalardaki KMN risk faktörlerinin sayısında bir homojenlik sağlanamamıştır. Bunlar ister istemez çalışma sonuçlarını da etkilemektedir. Ayrıca KMN risk faktörlerinde de yazarlar ve otörler arasında tam bir uzlaşma sağlanamamıştır. Bu derlemede, kontrast madde nefropatisi gelişimi açısından risk altındaki hastaların, literatürlerdeki yenilikler de göz önüne alınarak, gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

KMN Gelişimi İçin Kesin Risk Faktörleri

• **Diyabetes Mellitus (DM):** Bu grup KMN gelişim riski en yüksek grubu oluşturmaktadır ve geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği gelişimi açısından en yüksek insidansa sahiptir (11-19). Böbrek fonksiyonları korunmuş, proteinüri veya mikroalbuminüri olmayan diyabetik hastalarda KMN riski daha düşük olmakla beraber, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda sinerjistik etki nedeni ile KMN için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar. Serum kreatinin değeri > 2.5 mg/dl olan diyabetiklerde KMN riski %50'den fazladır (12-14). Diyabetik olmayan normal renal fonksiyonlu hastalarda KMN insidansı %2, tip I DM ve renal yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, tip I DM olup renal yetersizliği ol-

mayanlarda ise %7 oranında KMN gelişmektedir (12,18). Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha düşüktür (13,14,19). Bazı yayınlarda diyabetiklerde serum kreatinin değeri > 2 mg/dl (176 µmol/L) veya serum kreatinin değeri > 3 mg/dl (264 µmol/L) olarak saptanması yüksek risk olarak belirlenmiştir (12,13,15). Ayrıca metformin kullanan diyabetik hastalar kontrast madde kullanılması sonrasında laktik asidoz açısından da yakından takip edilmelidir. Metformin, kontrast madde kullanımından önce ve en azından 48 saat sonrası renal disfonksiyon olmadığı tespit edilinceye kadar verilmemelidir (2,3,8).

• **Önceden Varolan Böbrek Yetersizliği:** Serum kreatinin ≥ 1.4 mg/dl veya 123.2 µmol/L olması, diğer bir tanımlama da serum kreatinin değerinin 1.5-2 mg/dl olmasıdır. Ayrıca, böbrek hasarıyla beraber 3 ay ve üzerindeki bir süreyle GFR'ın <60 mL/dk/1.73 m² olması da kronik böbrek yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (20). Bu grubun KMN gelişimi riski 5-10 kat daha fazladır (21). Davidson ve ark.nın (22) koroner anjiyografi (KAG) yapılan 1144 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada önceden varolan renal yetersizlik KMN gelişimi için en önemli tetikleyici risk faktörü olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada KAG yapılan 378 hastanın %2'sinde, bazal kreatinin değeri >1.5 mg/dl olanların ise %30'unda KMN gelişmiştir (23). Yapılmış olan 2034 hastalık bir seride KMN için en büyük risk faktörünün, işlem öncesi serum kreatinin değerinin ≥ 2 mg/dl (177µmol/L) olduğu saptanmıştır (24). Yine Berns ve ark. (25) yaptığı bir çalışmada bazal serum kreatinin değeri 2-4mg/dl olanlarda KMN gelişimi %27 iken, serum kreatinin değeri > 4mg/dl olanlarda KMN gelişimi %81 bulunmuştur. Başka bir çalışmada serum kreatinin değeri ≤ 1.2 mg/dl olanlarda KMN insidansı %2, serum kreatinin 1.4-1.9 mg/dl olanlarda KMN insidansı %10.4, serum kreatinin değeri ≥ 2.0 mg/dl olanlarda ise KMN insidansı %62 olarak saptanmıştır (26).

• **Kontrast Maddenin Tipi, Miktarı ve Veriliş Sıklığı:** Kontrast maddeler fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre ikiye ayrılırlar. Kimyasal özellikleri; osmolalite, iyot miktarı ve sıvıdaki iyonizasyonudur. Klinik pratikte osmolalite en sık kullanılan kategorize edici etkidir (27). Kontrast maddelerin renal kan akımında ve GFR'de hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesi ile orantılı olduğu gösterilmiştir (27-29). Kontrast maddeler osmolaritesine göre, yüksek, düşük ve izoosmolar olarak üçe ayrılırlar. Düşük osmolar kontrast maddeler de noniyonik monomer (iohexol, iopamidol, ioversol, iopromide), iyonik dimer (ioxaglate), noniyonik dimer (iotrol, iodixanol) olarak üç gruba ayrılır. Renal tutulumu olan hastalarda noniyonik, düşük osmolar kontrast madde kullanımı X-ray arteriyografi işlemi sonrası gelişecek renal hasarı azaltmaktadır (27-30). Hizoh ve ark.(31) Madin Darby Canine Kidney modelinde hiperosmolar iyonik kontrast ajan olan diatrizoatin renal epitel hücrelerinde DNA fragmentasyonu yaptığını göstermiştir. Buna karşın, düşük osmolar noniyonik iopamidolün ise belirgin bir DNA hasarı yapmadığını göstermişlerdir. Katholi ve ark. (29) yüksek osmolar kontrast maddelerin, düşük osmolar kontrast maddelere göre daha riskli olduğunu göstermişlerdir. Harris ve ark. (30) yüksek osmolar kontrast madde kullanımı sonrası KMN riskinin %14, düşük osmolar kontrast madde kullanımı sonrası ise %2 olduğunu göstermişlerdir. Fakat Schwab ve ark. (32) ile PRINCE çalışmasını yürüten Stevens ve ark. (7) düşük ve yüksek osmolar ajanlar arasında, Rudnick ve ark. (33) ise iyonik ve iyonik olmayan ajanlar arasında, genel toplamda fark saptamamışlar, ancak bazal böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir. Yüksek osmolar ve iyonik olmayan kont-

rast maddeler özellikle bazal böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar için risk teşkil etmektedir. Ayrıca, noniyonik kontrast maddeler her ne kadar yüksek riskli hastalarda KMN gelişim oranını azaltıyorsa da, bunların trombotik olay geliştirme riski, iyonik olanlardan daha yüksektir (27-31).

Radyokontrast madde miktarı ile renal disfonksiyon arasında bir ilişki vardır. Yapılmış bir çalışmada radyokontrast ajan miktarının her 5 ml artışının KMN riskini kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda %65 artırdığı gösterilmiştir (34). Mc Cullough ve ark. (1) yaptığı bir çalışmada kontrast madde volümü < 100ml olanlarda KMN riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise kontrast volümü ile KMN ilişkisi gösterilememiştir (32). Kontrast maddenin miktarı >125 cc ise KMN sıklığı yaklaşık %20'dir. Eğer doz < 125 cc ise KMN riski %2'dir (6,19). Aslında güvenli kontrast madde miktarını tanımlamak mümkün değildir. Çünkü hastanın risk seviyesi, hastaya ait vücut kitle indeksi gibi spesifik özellikler bunda etkilidir.

Yetmiş iki saat içinde ikinci kez kontrast madde kullanırsa yine KMN riski artar. Bazı yayınlarda ise bir hafta içinde tekrar kontrast madde kullanımı, risk olarak belirtilmiştir. Genel prosedür ise iki kontrast madde uygulaması arasında mümkünse 5 günlük bir sürenin olmasıdır (29-31,33-35).

NYHA Evre III-IV Konjestif Kalp Yetersizliği ve Düşük Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

• **Ejeksiyon Fraksiyonu:** Ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül fonksiyonunu belirtmekte kullanılan bir ölçüttür. Normal kişilerde %67 ± 9 dur. Evre IV kalp yetersizliği olan hastalarda EF değeri özellikle %50'nin altında ise hastaların kardiyak performansları bozulduğu gibi, renal perfüzyonları da bozulmaktadır ve bu hastalar radyokontrast maddeye maruz kaldıklarında KMN gelişim oranları normal bireylere göre daha yüksek olmaktadır (15,36,37). Bizim yaptığımız bir çalışmada ise koroner anjiyografi yapılan hastaların EF değeri %30'un altında değilse, bu hastaların EF değerlerinin kontrast madde nefropatisi gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını saptadık (38).

• **Azalmış İntravasküler Volüm ve Dehidratasyon:** Etketif kan volümünün herhangi bir şekilde azalması KMN riskini artıran önemli bir faktördür. Kardiyak siroz ve nefrotik sendrom da azalmış intravasküler volüme neden olduğu için bu grup içine girmektedir (2,8,11,21,39). Bu nedenle hastaların işlem öncesi dehidrate olmadıklarının tespiti gereklidir. Volüm değerlendirmesi açısından hastalarda pulmoner kapiller "wedge" basınç ölçümü invazif bir yöntemdir. Volüm durumunun tespiti açısından klinik dehidratasyon bulgularının yanı sıra, vena kava inferiyor kollaps indeksi ve sol atriyum çapı ile hepatic ven çaplarının ölçümü, kontrast madde verilmesi işleminden önce yapılabilecek non invazif yöntemlerdir (40).

• **Kardiyojenik Şok ve Hipotansiyon:** Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olduğu durumlarda kardiyojenik şokta kontrast maddenin vücuttan atılımı yavaşlayacak ve dolayısıyla nefropati riski de artacaktır (3,16). Bu durum Bens ve ark. (25) yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir.

KMN Gelişimi İçin Olası Risk Faktörleri

• **Renal ve Periferik Arter Hastalığı:** Renal ve periferik arter hastalığı olan kişilerin kontrast nefropatisi gelişimine daha duyarlı olabileceği düşünülebilir. Çünkü bunlarda toksik maddenin

vücuttan atılımı daha uzun bir zaman alacak ve renal medüller iskemi daha kolay gelişebilecektir (3,8,17). Bu konu ile ilgili olarak yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

• **Nefrotoksik Ajan Kullanımı:** Çeşitli araştırmalarda aşağıda belirtilen ilaçların KMN gelişimi için risk oluşturabileceği üzerinde durulmuştur. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, aminoglikozidler, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, transplantasyon sonrası immunsupresif kullanımı, metotreksat, siklosporin, sisplatin, daunorubisin, doksorubisin hidroklorid, takrolimus, fluorourasil, amfoterisin B, vankomisin ve furosemid kullanımı (3,8,19,41).

Moore ve ark. (28) yaptığı çalışmada furosemid kullanımının KMN için tetikleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Ancak ACE inhibitörü kullanımının KMN'yi artıracaklığı konusu tartışmalıdır. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri özellikle orta ve ileri derece kronik böbrek yetersizlikli veya bilateral renal arter stenozu olan hastalarda akut böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir. Kini ve ark. (19) ACE inhibitörü kullanan hastalarda işlem sonrası serum kreatinin değerlerinin kullanmayanlara göre belirgin şekilde yükseldiği sonucuna varmıştır. Louis ve ark. (42) ise yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastalarda ACE inhibitörü kullanımının KMN riskini artırabileceğini göstermişlerdir. Gupta ve ark. (42) 71 diyabetik hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise kaptopril tedavisi ile KMN gelişiminde %79 risk azalması bildirilmiştir. Kontrol grubunda glomerül filtrasyon oranında yaklaşık 10 ml/dk azalma olmasına karşın, kaptopril grubunda filtrasyon oranında yaklaşık 13ml/dk artış saptanmıştır. Bu konuyla ilgili olarak bizim yaptığımız çalışmalarda ise, kaptoprilin diyabetik hastalarda kontrast madde nefropatisini önlemede etkili bir ajan olduğunu ama diyabetik olmayanlarda kontrast madde nefropatisi gelişimi için bir risk oluşturduğunu saptadık (43).

• **Hipertansiyon (HT):** Hipertansif yetişkin erkek farelerde yapılmış bir araştırmada kontrast maddenin böbrekte oluşturduğu hasarın HT ile birlikte arttığı gösterilmiştir (44). Bu konu ile ilgili yeterli insan çalışması bulunmamaktadır.

• **Hiperürisemi:** Gut nefropatisi geliştiğinde, kontrast madde verilmesi KMN'yi artırabilecektir fakat bu konu ile ilgili yeterli klinik çalışma yapılmamıştır (39).

• **Karaciğer Yetersizliği:** Bu gruptaki hastaların, kas kitleleri azalmış olacağından dolayı serum kreatinin düzeyleri, eşlik eden bir renal disfonksiyon olmasına rağmen normal çıkabilir. Bu nedenle KMN açısından daha dikkatli olmak gerekir. Ayrıca bu hastalarda karaciğer sirozu da tabloya eklenirse intravasküler volümde azalma olabilir ve dehidratasyona bağlı KMN gelişim oranı da artar (3, 8,39)

• **Multipl Myelom:** Multipl myelom, hafif zincirler nedeniyle KMN için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinirdi Ancak retrospektif geniş çalışmalarla multipl myelomun KMN için risk oluşturmadığı, iyi hidrate edilmiş multipl myelom hastalarının KMN gelişiminin %0.6-1.25 gibi düşük insidanslı olduğu bulunmuştur (11,21,45).

• **Nefrotik Sendrom:** Paraproteinüriye sebep olmakta ve renal hemodinamikleri etkilemektedir. Bu da nefrotik sendromu KMN için sekonder risk faktörleri arasına sokmaktadır. Konu ile ilgili yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır (3,8,39).

• **Hiperlipidemi:** Çeşitli çalışmalar renal hemodinamiklerin hiperkolesterolemi varlığında bozulduğunu göstermiştir. Hayvan ve insanlarda yüksek kolesterol seviyelerinde endotel kaynaklı relaksasyonun azaldığı ve vazokonstriksiyonun arttığı gösterilmiştir. Yine L-arginin verilmesinin, hiperkolesteroleminin tetikle-

diği vazokonstriksiyonu önleyebileceği gösterilmiştir (3, 46). Hiperkolesterolemi ve okside düşük yoğunluklu lipoprotein, nitrik oksit sentetazın aktivitesini azaltmakta ve serbest oksijen radikallerinin üretimini artırmakta, bu da nitrik oksit yapımını azaltmaktadır ve vazokonstriksiyona yol açmaktadır (46). Tüm bunlar hiperlipideminin KMN için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Fakat konu ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

• **İleri Yaş:** Çok merkezli çalışmalarda 70 yaş üzerinin KMN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2,6,19). Yaşla beraber renal fonksiyonlar da değişmekte, GFR, tübül sekresyon ve renal konsantrasyon yeteneği azalmaktadır. Damarların dolambaçlı ve kalsifiye olması, vasküler girişi daha da zorlaştırmakta ve damarların görüntülenmesinde daha çok kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılmış bazı çalışmalarda her ne kadar hastanın yaşı ile kreatinin seviyesinde bir korelasyon bulunamamışsa da genel kanı 70 yaş üzerinin KMN için risk faktörü olduğudur (13). Cochran ve ark. (14) ise yaşın KMN için bağımsız bir risk faktörü olduğunu hatırlatmış ve 55 yaş üzeri hastaların 55 yaş altındaki hastalara göre 1.9 kat KMN riski fazla olduğunu göstermiştir.

• **Tek Böbrek:** Tek böbrekli hastalarla ilgili olarak yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır; fakat teorik olarak bu hastaların KMN gelişimine diğer sağlıklı çift böbrekli hastalara göre daha hassas olabileceği düşünülebilir (13,25) ve KMN gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

• **Akut Miyokard İnfarktüsü (MI) veya Geçirilmiş Mjyokard İnfarktüsü:** Geçirilmiş MI ile birlikte kardiyak performans bozulduğu gelişen hastalarda renal perfüzyon da bozulacağından dolayı KMN riski de artacaktır (16). Ayrıca MI gelişen hastalarda koroner damarlar tutulduğu gibi renal vasküler tutulum da tabloya eşlik edebilir ve bunlarda renal iskemi riski sağlıklı bireylere göre daha yüksek olabilir. Bu konu ile ilgili olarak yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Trivedi ve ark. (47) yaptığı 53 kişilik bir çalışmada akut MI olan hastalarda KMN insidansının daha yüksek olduğu saptanmış fakat fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

• **Renal Transplant:** Renal transplantasyon sonrası immün supresif tedavi gören hastalarda KMN riski artabilmektedir (48). Fakat konu ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

KMN Gelişimine Yol Açabilecek Kesinleşmemiş Diğer Risk Faktörleri

• **Erkek Cinsiyet:** Cochran ve ark. (14) cinsiyetin diğer KMN risk faktörleri ile kuvvetli ilişkisi olduğunu ve erkeklerin bayanlara göre 3.2 kat KMN riski altında olduğunu göstermiştir. Fakat yapılan 8628 kişilik başka bir araştırmada ise bayanların KMN gelişimi açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir (49). Genel yaklaşım ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları yönündedir (4).

Aşağıda sıralanmış olan risk faktörleri hakkında henüz yeterli sayıda kapsamlı randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır:

- **AIDS**
- **Düşük Serum Albumin Düzeyi**
- **Sigara**
- **Hipoksi**
- **Obezite**

Özetle, özellikle kardiyologlar, nefrologlar ve radyologlar kontrast madde nefropatisi risk faktörlerini iyi bilmek zorunda-

dırlar. Girişim öncesi yan etkileri en aza indirecek stratejileri kullanılmalı ve hızlıca tanı koyup kontrast maddeye karşı gelişmiş herhangi bir reaksiyonu tedavi etmelidirler. Günümüzde kontrast madde nefrotoksitesinin önlenmesi noktasında bir direnç söz konusudur. Bunun iki sebebi vardır. Birincisi iyi bir önleyici girişimin işlem öncesi yapılamaması, ikincisi ise girişimi yapan hekimlerin işlem öncesi hasta riskini kestirememesidir. Kontrast madde nefropatisi gelişen hastaların tedavileri, kronik hemodiyaliz ihtiyacı, uzamış hastane kalış süresi, cerrahi veya önleyici prosedürlerin uygulanmasının gecikmesi, yoğun bakım takipleri gibi birçok yükü de beraberlerinde getirmiştir. Böylece KMN'nin hem hastaya hem de ülke ekonomisine zararlı etkileri olmaktadır. Bu nedenle KMN risk faktörlerini kontrast madde kullanılarak yapılan tüm girişimlerde göz önünde bulundurulmalı ve risk altındaki hastalarda gerekli önlemlerimizi almalıyız.

Kaynaklar

1. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-75.
2. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-13.
3. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.
4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275:1489-94.
5. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:493-503.
6. 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. *Arch Intern Med* 1995; 150:1237-42.
7. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KL, et al. A prospective randomized trial of preventing measures in patients at high risk for contrast nephropathy: Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403-11.
8. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-82.
9. Kramer BK, Kammerl M, Schweda F, Schreiber M. A primer in radiocontrast induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2830-4.
10. Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA* 2003; 289: 606-8.
11. Shammam NC, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invas Cardiol* 2001; 13:738-40.
12. Parfrey PS, Griffiths SM, Barret BJ, et al. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320:143-9.
13. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157:49-58.
14. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinical risk model. *Am J Roentgenol* 1983; 141:1027-33.
15. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615-20.
16. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic impor-

- tance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-64.
17. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, Bockel JH, et al. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32:81-6.
 18. Ogi M, Iwase N, Kitamura T, et al. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35:161-70.
 19. Kini AS, Mitre CA, Kim M, et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:169-73.
 20. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:17-31.
 21. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66:1229-34.
 22. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000; 101:2172-7.
 23. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patient with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-8.
 24. Talercio CP, Vliestra RE, Ilstrup DM, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:384-90.
 25. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36:730-740.
 26. Martin PV, Dixon SM, Baker JD, et al. Risk of renal failure after major angiography. *Arch Surg* 1983; 118:1417-20.
 27. Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-8.
 28. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al. Frequency and determinants of adverse reactions induced by high osmolality contrast media. *Radiology* 1989; 170:727-32.
 29. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186:183-7.
 30. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991; 179:849-52.
 31. Hizoh I, Strater J, Schick CS, et al. Radiocontrast induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:911-8.
 32. Schwab SJ, Hlatley MA, Preper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and ionic radiographic contrast agent. *N Eng J Med* 1989; 320:149-53.
 33. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47:254-61.
 34. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72:701-3.
 35. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990; 120:533-6.
 36. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, et al. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high risk patients. *J Endovasc Ther* 2001; 8:609-14.
 37. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patient with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-8.
 38. Toprak Ö, Bayata S, Cirit M, Aslan L, Sarıoğlu F, Çetinkaya GS. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi gelişmesi arasında ilişki var mıdır? *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23:104-7.
 39. Esnault V. Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1362-4. .
 40. Mees EJD. Cardiovascular aspects of dialysis treatment. 1st ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2000.
 41. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996; 18:639-46.
 42. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for preventing of contrast induced nephropathy in diabetic patients: a randomized study. *Indian Heart J* 1999; 51:521-6.
 43. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M, Aslan LS. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi üzerine etkisinin araştırılması. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3:98-103.
 44. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J. Clin. Invest* 1985; 76:612-9.
 45. McCarthy, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519-21.
 46. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: prospective role of arginine. *Kidney Int* 1998; 53: 1736-42.
 47. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. Randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93:29-34.
 48. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000; 54:11-4.
 49. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15:23-5.