

Kontrast madde nefropatisi: klinik önemi ve önlenmesine yönelik güncel yaklaşımlar

Contrast media-induced nephropathy: clinical burden and current attempts for prevention

Muhammed Habeb, Mustafa Tarık Ağaç, Farid Aliyev, Seçkin Pehlivanoğlu, Zeki Öngen

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilimdalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Kontrast madde nefropatisi hastanede edinilmiş akut böbrek yetersizliklerinin en sık görülen üçüncü nedenidir. Diyagnostik ve girişimsel kalp kateterizasyonu işlemlerinde kontrast madde kullanımının artmış olması, kontrast madde nefropatisini, klinik kardiyoloji pratiğinde sıkça rastlanan sorun haline getirmiştir. Yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkili olabilen bu önemli klinik sorun, halen hekimler tarafından yeterince tespit edilememektedir. Kontrast madde sebepli nefropati gelişimi, hastanın var olan karakteristik özellikleriyle birlikte, kullanılan ajanın fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Kontrast madde sebepli nefropatinin engellenmesinde öncelikli yaklaşım, hastanın mevcut özelliklerinin sistematik bir şekilde gözden geçirilmesi ve risk derecelendirmesinin yapılmasıdır. Kontrast madde nefropatisi açısından yüksek risk altındaki hastalar, böbrek fonksiyonları bozuk olan veya diyabeti ya da konjestif kalp yetersizliği olan hastalardır. Diğer risk faktörleri; ileri yaş (>70), kadın cinsiyet, hastanın dehidrate olması ve fazla miktarda kontrast madde kullanımıdır. İso-osmolar ve non-iyonik kontrast maddelerin daha sık rutin kullanıma girmesi kontrast madde nefropatisinin sıklığını azaltmaktadır. İşlem öncesi ve sonrası yeterli hidrasyonun sağlanması halen kontrast madde nefropatisini azaltabilecek yegane yöntemdir. Bununla birlikte serbest oksijen radikali temizleyicisi olan N-asetilsisteinin kontrast nefropati sıklığını azalttığı bazı orta-büyükölçekte klinik çalışmalarda ve bir meta-analizde gösterilmiştir. Kontrast nefropati gelişim riskini düşürmeye yönelik çabalara karşın, bu önemli klinik sorun yüksek riskli hastaların %25'inden fazlasını etkilemekte ve mortalite yüksek olmaya devam etmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 124-9*)

Anahtar kelimeler: Kontrast madde nefropatisi, risk derecelendirmesi, korunma

ABSTRACT

Contrast media-induced nephropathy is the third most common cause of hospital acquired acute renal failure. With the increasing use of contrast media in diagnostic and interventional procedures it has become one of the major challenges encountered during routine cardiology practice. Despite clinical importance it is an under-recognized event with major morbidity and mortality. Risk of developing contrast media-induced nephropathy depends mainly on patients preexisting characteristics and physicochemical properties of the contrast agent. Primary attempts for the prevention of contrast media-induced nephropathy should include systematic review of patients characteristics and risk stratification. Patients at the greatest risk for contrast media-induced nephropathy can be defined as those having preexisting impaired renal function, diabetes mellitus, and congestive heart failure. Other risk factors include; age above seventy years, female gender, dehydration and use of high volume contrast media. The more expeditious use of iso-osmolar non-ionic contrast media reduced the incidence of contrast media related renal dysfunction. Currently, the only widely proven method of reducing the risk of contrast induced nephropathy is adequate pre and postprocedural hydration. In addition, prophylactic use of free radical scavenger N-acetylcysteine has been shown to prevent contrast media-induced nephropathy in some moderate-scale clinical trials and a meta-analysis. Despite the attempts to reduce the risk of contrast nephropathy, this clinical event affects over 25% of high risk patients and mortality remains to be high. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 124-9*)

Key words: Contrast media-induced nephropathy, risk stratification, prevention

Giriş

Klinik kardiyoloji ve radyolojide büyük çoğunluğu kateterizasyon işlemi olmak üzere tanı ve tedavi amaçlı uygulamalarda "iyotlu kontrast madde" kullanılmaktadır. Klinik kardiyolojide gerek tanısal, gerekse tedavi amaçlı girişimsel kalp kateterizasyonunun yaygın olarak uygulanması, "kontrast madde" kullanımına bağlı birtakım komplikasyonların (allerjik reaksiyon, kontrast nefropati,

serebrovasküler olay, vs.) insidansında artışa neden olmuştur. Rutin uygulamada bu komplikasyonların düşük sıklıkta görülmesi ve genellikle kateter laboratuvarlarında bu konuda sistematik risk analizi yapılmaması sonucunda bunların önlenmesi veya erken tanısı ve tedavisinde önemli eksiklikler ortaya çıkabilmektedir.

Kontrast madde nefropatisi (KMN), kontrast madde kullanımı sonrası gelişen akut böbrek yetersizliği durumudur. Kontrast madde nefropatisi, radyokontrast maddeye maruz kalındıktan 48

saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde %25 veya 0.5 mg/dl'lik artış olarak tanımlanmaktadır (1). Serum kreatinin düzeyi kontrast maddeye maruziyet sonrası 2. ve 3. günlerde pik yapmakta ve ortalama olarak 2 hafta sonra normal bazal düzeyine inmektedir.

Kontrast madde nefropatisi hastanede kazanılmış akut böbrek yetersizliklerinin %10 sıklıkla en sık üçüncü nedenini oluşturmaktadır (2). Kontrast madde kullanımına bağlı nefropati gelişiminin patofizyolojisi komplekstir; adenozin metabolizması, glomerüler akım, endotelin ve prostaglandin metabolizmasındaki değişiklikler, ve oksidatif stres ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (3-6). Akut renal yetersizlik gelişiminde, radyopak kontrast madde kullanımı yanında, özellikle perkütan koroner girişim (PKG) sonrasında hemodinamik bozukluk, ateroemboli ve ilaç toksisitesi de diğer faktörler olarak bildirilmiştir (7,8). Kontrast madde kullanımına bağlı nefropati gelişiminin patofizyolojisi karmaşık olmakla beraber patogeneizde en önemli mekanizma kontrast maddeye bağlı gelişen renal tubuler iskemidir (9).

Birçok klinikte hastalar kalp kateterizasyonu işlemlerinden (büyük çoğunluğunda diyagnostik koroner anjiyografi) birkaç saat sonra veya hemen ertesi gün taburcu edildiği için, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olabilen (renal hasarın miktarına göre bazı serilerde %64) bu önemli klinik sorunun gerçek insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte, normal renal fonksiyonları olanlarda sıklık %1'lerin altında iken, yüksek riskli hastalarda bu oranın %50'lerin üzerinde olduğu bildirilmiştir (10-12). Bu durum, öncesinde kronik renal yetersizliği olanlarda ve/veya diyabeti olan hastalarda daha sıkça gözlenmektedir. Perkütan koroner girişim sonrası KMN insidansı Tablo 1'de belirtilmiştir (12).

Kontrast Madde Nefropatisinde Klinik Yaklaşım

Tanısal ve tedavi amaçlı kardiyak kateterizasyon uygulamaları öncesinde tüm hastalarda KMN gelişim riskini belirlemek için iki temel değerlendirme yapılmalıdır;

1- Risk sınıflandırılması: Kontrast madde nefropatisi açısından yüksek riskli hastaların tanımlanması, kalp kateterizasyonu öncesi korunmaya yönelik yaklaşımların uygun hasta gruplarına uygulanmasına olanak tanımaktadır (Tablo 2) (13).

Yakın dönemde yayınlanan, ve günümüzde PKG sonrası akut renal yetersizliği gelişim sıklığı ve klinik önemini araştıran retrospektif bir çalışmada, akut renal yetersizlik gelişim sıklığı %3.3 bulunmuştur (16). Bu çalışmada bazal kreatinin değerlerinin yüksek olması (>2.0 mg/dl) ve kullanılan kontrast madde miktarı yanında PKG'nin akut miyokard infarktüsü veya şok tanısı olan hastalarda yapılmasında akut renal yetersizlik gelişiminin bağımsız belirleyicileri olduğu bildirilmiştir.

Perkütan koroner girişim sonrası KMN gelişim sıklığını öngörebilmek için yeni risk skorlama sistemleri önerilmiştir. Mehran ve ark.nın PKG'ye giden 9726 hastanın prospektif verilerine dayanarak oluşturdukları risk skorlama sistemine göre sekiz bağımsız risk öngördürücü tanımlanmıştır (17). Bunlar: 1. Kronik renal yetersizlik, 2. Yaşın >70 olması, 3. Diyabet, 4. Kadın cinsiyet, 5. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun <%40 olması, 6. Akut koroner sendrom sonrası girişim yapılması, 7. Kontrast volümünün >150 cc olması ve 8. İntraaortik balon pompası (IABP) kullanılmış olmasıdır. Bu risk faktörlerinin toplam sayısı ile KMN sıklığı arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (Şekil 1) (17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada elektif koroner anjiyografi yapılan olgularda

Tablo 1. Perkütan koroner girişim sonrası kontrast madde nefropati insidansı, kreatinin klirensi değeri ve diyabetik olma durumuna göre sıklık

Bazal kreatinin klirensi (ml/dakika)*	50	40	30	20	10
Diyabeti olan (%)	0.2	2	10	43	84
Diyabeti olmayan (%)	0.04	0.3	2	12	48

* Kreatinin klirensi (Cockcroft – Gault formülü): (140- yaş) x ağırlık (kg) / serum kreatinin x 72 (kadın için: x 0.85)
**: 12. kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo 2. Kalp kateterizasyonu uygulanacak hastalarda işlem öncesi kontrast madde nefropati riskinin belirlenmesi

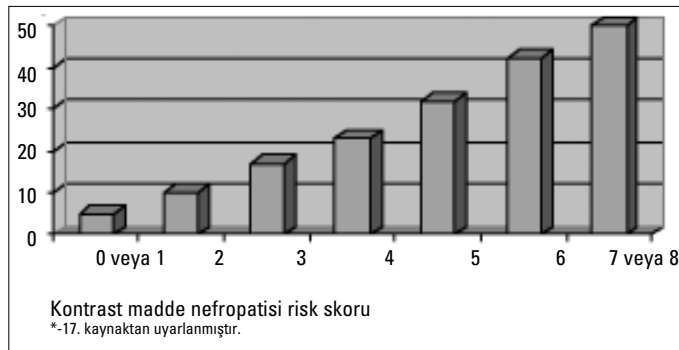
Yüksek riskli hastalar: - Serum kreatinin düzeyinin >1.7 mg/dl veya kreatinin klirensinin <25 ml/dak olması - Serum kreatinin düzeyi = 1.3-1.7 mg/dl veya kreatinin klirensi = 25-50 ml/dak olması ve birlikte şu risk faktörlerinden en az birinin bulunması: 1. Diyabetes mellitus, 2. Yaş >70, 3. Kronik kalp yetersizliği (KKY), 4. Multipl miyom, 5. Dehidratasyon, 6. Yakın zamanda kontrast madde uygulanmış olması, 7. Fazla miktarda kontrast volümü kullanımı*
Orta riskli hastalar: - Serum kreatinin düzeyi = 1.3-1.7 mg/dl veya kreatinin klirensi = 25-50 ml/dak olması - Kreatinin klirensi = 50-75 ml/dak olması ve birlikte şu risk faktörlerinden en az birinin bulunması: 1. Diyabetes mellitus, 2. Yaş >70, 3. Kronik kalp yetersizliği (KKY), 4. Multipl miyom, 5. Dehidratasyon, 6. Yakın zamanda kontrast madde uygulanmış olması, 7. Fazla miktarda kontrast volümü kullanımı*
Düşük riskli hastalar: - Kreatinin klirensi = > 75 ml/dak olması - Kreatinin klirensi = 50-75 ml/dak ve birlikte risk faktörlerinin bulunmaması

* Güvenli kontrast volümünün hesaplanması:
1- Cigarroa formülü: 5cc kontrast madde x vücut ağırlığı (kg) / kreatinin düzeyi (mg/dl) (maksimum doz : 300 cc) (14)
2- Altmann formülü: Kontrast volüm/ kreatinin klirensi < 6 olması (15)
**: 13. kaynaktan uyarlanmıştır.

sol ventrikül EF'si ile KMN gelişim riski arasındaki ilişki irdelenmiş ve sonuçta EF>%30 olan olgularda KMN gelişim riskinde artış gözlenmediği belirtilmiştir (18). Rutin klinik pratikte diyagnostik koroner anjiyografi yapılacak olgularda KKY veya düşük EF'si olduğu bilinen olgulardan özellikle KMN yönünden yüksek riskli olanlarda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi için sol ventrikülografi yerine non-invazif yöntem olarak ekokardiyografi tercih edilmelidir.

Kontrast madde volümü ile KMN sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran randomize bir çalışmada hastalar, verilen kontrast madde volümü açısından iki gruba ayrılarak incelenmiştir (14). Ortak özellik olarak başlangıç kreatinin düzeyi >1.8 mg/dl olan bu hastaların, 1. gruptakilerine Cigarroa formüle göre hesaplanan miktarda kontrast madde verilirken, 2. gruptaki hastalara volüm sınırlaması getirilmemiştir. Sonuç olarak kontrast nefropati 1. grupta %2 gelişirken, 2. grupta %26 oranında gelişmiştir (p<0.05).

2- Kontrast madde seçimi: Kullanılacak kontrast maddenin seçiminde; hastada uygulanacak işlemin tipi, görüntü kalitesi, maliyet ve hastada KMN gelişme riski gözönüne alınmalıdır (Tablo 3) (19).



Şekil 1. Perkütan koroner girişim sonrası kontrast madde nefropatisi gelişimini öngörebilmek için risk skorlaması

Kontrast maddenin Tablo 3'te belirtilen fiziksel ve kimyasal

özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte KMN gelişme riskini belirleyen önemli unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı KMN gelişim riski daha yüksektir (20). Schwab ve ark.nın kalp kateterizasyonuna giden 433 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada KMN sıklığı düşük osmolar kontrast madde (DOKM, iopamidol) kullananlarda %8, yüksek osmolar kontrast madde (YOKM, diatrizoate) kullananlarda ise %10.2 oranında gelişmiştir (p>0.05) (8). Benzer şekilde Rudnick ve ark.nın (17) normal böbrek fonksiyonu olan, non-diyabetik 1196 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, YOKM (diatrizoate) kullananlarda KMN gelişme oranı %8.5, DOKM (iohexol) kullananlarda ise %8.2 bulunmuştur. Fakat kronik renal yetersizliği olan hastalar ele alındığında, KMN gelişimi DOKM kullananlarda %12.2, YOKM kullananlarda ise %27 oranında olmuştur (7). Sonuç olarak; KMN gelişim riski, normal renal fonksiyonları olan hastalarda YOKM veya DOKM kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Bununla birlikte kronik renal yetersizliği olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise DOKM kullanımı, YOKM'ye göre kontrast nefropati sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır.

Birincil sonlanım noktası olarak nefrotoksitenin incelendiği; diyabetik ve kronik renal yetersizliği (kreatinin düzeyi 1.5-3.5 mg/dl) olan 129 hastanın non-iyonik izo-osmolar kontrast madde (iodixanol) ve non-iyonik düşük osmolar (iohexol) kontrast madde almak üzere karşılaştırıldığı NEFRIC çalışmasında, 0-3. günlerde kreatinin yükselişi iodoxanol grubunda 0.13 mg/dl, iohexol grubunda ise 0.55 mg/dl olmuştur (p=0.001). Aynı çalışmada, >0.5 mg/dl kreatinin yükselişi iodoxanol grubunda %3, iohexol grubunda ise %26 bulunmuştur (p=0.002). Benzer şekilde 1 mg/dl'den fazla kreatinin yükselişi iodoxanol grubunda hiç gözlenmezken, iohexol grubunda %15 olmuştur (1). Nefrotoksitenin ikincil sonlanım noktası olarak alındığı ve yüksek riskli PKG'ye giden hastalarda kontrast madde olarak ioxaglate (iyonik, düşük osmolar) ve iodoxanol (non-iyonik izo-osmolar) kullanıldığı COURT çalışmasında ise, hastane içi kardiyovasküler olay sıklığı ioxaglate ve iodoxanol gruplarında sırasıyla % 9.5 ve % 5.4 oranında

Tablo 3. Kontrast madde özellikleri

- Osmolarite: Solüsyonun bir kilogramında bulunan ozmotik olarak aktif partiküllerin miktarını tanımlamaktadır. Kontrast maddenin molekül büyüklüğüyle solüsyondaki partikül sayısına bağlıdır. A) Yüksek osmolar (iyonik) (YOKM): (Osmolarite: 1500-2076 mosmol/kg) Diatrizoate (Angiovisit, Renografin, Hypaque), Iothaldate (Conray), Metrizoate (Isopaque), Ioxithaldate (Telebrix) B) Düşük osmolar (DOKM): (Osmolarite: 600-796 mosmol/kg) Düşük osmolar kontrast maddeler iyonik ya da non-iyonik olabilmektedir. - İyonik: Ioxaglate (Hexabrix) - Non-iyonik: Iopamidol (Isovue), Iohexol (Omnipaque), Ioversol (Optiray) ve Ioxilan (Oxilan), Iobitridol (Xenetix), Iopromide (Ultravist) C) İzo-osmolar non-iyonik (IOKM): (Osmolarite: 290 mosmol/kg) Iodixanol (Visipaque) -İodine konsantrasyonu: (320-370 mg/ml) İodine konsantrasyonunun artması kontrast maddenin radyokontrast gücünü ve solüsyonun viskozitesini artırmaktadır. -Viskozite: (8.4-11.8) Suyun viskozitesinin oransal katı olarak ifade edilir. Kullanılan kontrast molekülün büyüklüğüne, iodine konsantrasyonuna ve solüsyonun sıcaklığına bağlıdır. Kanın viskozitesi suyun 5 katıdır ve kontrast madde kullanımıyla artmaktadır. Viskozitenin artması vasküler dolumu ve kan akımını azaltmaktadır. Bu nedenle işlem öncesi viskozitenin düşürülmesi için kontrast maddenin vücut sıcaklığına kadar ısıtılması tavsiye edilir.
--

*: 19. kaynaktan uyarlanmıştır.

gelişmiştir. Girişim başarısı ise sırasıyla %85.9 ve %92.2 olmuştur (21). Buna karşın özellikle PKG uygulanan akut koroner sendrom olgularında iyonik kontrast madde kullanımının klinik sonuçlarda avantaj sağlayacağına dair yayınlar da vardır (22). Ancak tartışmalı olan bu konu nedeniyle, özellikle KMN gelişim yönünden yüksek riskli hastalarda non-iyonik izo-osmolar kontrast maddelerin tercihi önerilmektedir.

Kontrast Madde Nefropatisinde Tedavi Yaklaşımı

1. Profilaktif amaçlı tedavi: Özellikle işlem öncesi orta veya yüksek risk grubunda olarak tanımlanan hastalarda uygulanabilecek başlıca tedavi seçenekleri şunlardır;

1- Hidrasyon: Yapılan çalışmalarda, perkütan koroner girişimden 12 saat önce (hospitalize edilmemiş hastalar için kateterizasyondan önceki 10 saat içinde yaklaşık 1000 cc kadar oral sıvı alımı) ve 12 saat sonra, 100-150 cc/saat hızında İV sıvı verildiği takdirde kontrast nefropati gelişiminin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (23). Kullanılan hidrasyon sıvısı ile ilgili yapılan bir çalışmada ise, PKG'ye giden 1620 hastaya, izotonik sıvı ya da yarı-izotonik (%0,45) sıvı verilmiştir. İzotonik sıvı verilenlerde %0,6, yarı-izotonik sıvı verilenlerde ise %2,7 oranında kontrast nefropati geliştiği gösterilmiştir (p=0,002) (24).

2- Nefroprotektif ilaçlar:

N-acetylcysteine (NAC): N-acetylcysteine antioksidan özelliği nedeniyle KMN gelişimini anlamlı olarak azaltmaktadır. Kronik renal yetersizliğinde kontrast madde kullanımına ilişkin toplamda 805 hastayı içeren, 8 çalışmanın (7 çalışma kardiyovasküler girişimi – koroner angiyoografi, PKG, stent ve aortografi içeriyordu, 1 çalışma ise kontrastlı bilgisayarlı tomografiyle ilgili idi) değerlendirildiği bir meta-analizde, elektif şartlarda hidrasyona ek olarak girişimden bir gün önce ve girişim gününde 400-600 mg 2x1 NAC verilmesinin KMN gelişmesini tek başına hidrasyona göre %56 oranında azalttığı gösterilmiştir (p=0,02) (25). Kronik renal yetersizlikli hastalara yapılan perkütan girişim öncesi kullanılan NAC dozunun karşılaştırıldığı yeni bir çalışmada ise 2-1200 mg doz uygulamasının, 2-600 mg doz uygulamasına göre KMN gelişimini daha fazla azalttığı gösterilmiştir (26).

NAC'ın İV olarak (500 cc izotonik içine 150 mg/kg girişimden önce 30 dakika boyunca ve 50 mg/kg girişimden sonra 4 saat boyunca) kullanıldığı RAPPID çalışmasında da KMN sıklığında anlamlı azalma gösterilmiştir (27).

Fenoldopam: Dopamin 1 reseptör agonisti olup, renal korteks ve medulla kanlanmasını artırmaktadır. Yapılan tek merkez-

li, nonrandomize çalışmalarda fenoldopamin (0,01 – 0,1mcg/kg/dakika dozunda; girişimden 1 saat önce başlanıp ve girişimden 4 saat sonraya kadar devam edilmiş) KMN'ni azalttığı gösterilmiştir (28-30). Yakın zamanda yayımlanan plasebo kontrollü, çok merkezli randomize bir çalışmada ise fenoldopaminin placeboya oranla KMN gelişimini azaltmadığı gösterilmiştir (31).

Teofilin: Renal vasokonstriktör etkileri olduğu bilinen adeno-zine karşın, antiadenosine ilaçların kullanımının nefroprotektif etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Daha önceki çalışmaların çelişkili raporlarına karşın, yeni yapılan randomize çalışmalarda yüksek riskli hastalara profilaktik theophylline (200 mg, 4 doz şeklinde, ilk doz girişimden 1 saat önce verilir, diğer dozlar 12 saat arayla verilir) kullanımının ve KMN gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (p=0,046) (32). Ancak teofilinin KMN gelişimini önlemede rutin olarak profilaktik olarak kullanımının önerilmesi için yeterli veri henüz yoktur.

3- Hemofiltrasyon: Yeni yapılan bir çalışmada perkütan koroner girişim planlanan kronik renal yetersizlikli hastalara, girişimden 4-8 saat önce ve girişimden 18-24 saat sonra hemofiltrasyon yapılmasının (1000cc/saat şeklinde), hidrasyon tedavisine göre KMN sıklığını 10 kat azalttığı gösterilmiştir (33).

Sonuç olarak yüksek riskli hastalarda, işlem öncesi ve sonrası yeterli hidrasyon yapılması, non-iyonik izo-osmolar kontrast madde tercihi, nefroprotektif ajanların (N-acetylcysteine veya yeterli klinik kanıt olmasa da fenoldopam veya teofilin) profilaktik kullanımı ve kronik renal yetersizlikli hastalarda hemofiltrasyon KMN gelişimini anlamlı olarak azaltmaktadır. Mannitol, furosemide, dopamin ve kalsiyum kanal blokerlerle yapılan randomize çalışmalarda, KMN önlemede bu ajanların etkisiz olduğu gösterilmiştir (34-36).

Özet olarak; kalp kateterizasyonu uygulanacak hastalarda, kontrast nefropati gelişiminin engellenmesi için aşağıdaki öneriler yerine getirilmelidir:

1. İşlem öncesi tüm hastalarda, risk faktörlerinin araştırılması, BUN, kreatinin düzeyi (ve seçilmiş olgularda kreatinin klirensi) bakılması ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi (Tablo 4).

2. Diyabetik hastalarda metforminin girişimden 24-28 saat önce kesilmesi (37).

3. Kontrast volüm miktarının hesaplanması: Yüksek volümden kaçınılması ve klinik kötüleşme riskini azaltmak amacıyla, özellikle kronik kalp yetersizliği veya ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan olgularda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede ventrikülografi yerine non-invazif yöntemlerin (örn.eko-

Tablo 4. Yüksek risk hastalarda kontrast madde nefropatinin engellenmesine ilişkin öneriler

- 1- Hidrasyon: Girişimden 12 saat önce (ayaktan hastalar için kateterizasyondan önceki 10 saat içinde yaklaşık 1000 cc kadar oral sıvı alımı) ve 12 saat sonra, 100-150 cc/saat hızında İV sıvı uygulanması.
- 2- Uygun volümde (örn. Cigarroa formülü) non-iyonik ve iso-osmolar kontrast madde kullanılması.
- 3- N-acetylcysteine (NAC) kullanılması.
Elektif şartlarda: NAC 600 mg girişim öncesi gün 2x1 ve girişim gününde 600 mg 2x1 oral.
Acil şartlarda: 500 cc izotonik içine 150 mg/kg girişimden önce 30 dakika boyunca, girişimden sonra 500 cc izotonik içine 50 mg/kg İV 4 saat boyunca kullanılır.
- 4- Teofilin ve fenoldopamin rutin profilaktik kullanımıyla ilgili yeterli klinik kanıt yoktur. Yapılan çalışmalarda etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.
- 5- Mannitol, dopamin, furosemide, kalsiyum kanal blokerleri ve B- blokerlerin KMN engelleme yönünden faydasının olmadığı, hatta zararlı olabileceğine ilişkin veriler mevcuttur.

kardiyagrafi) tercih edilmesi.

4. Yüksek riskli hastalardan, klinik endikasyon nedeniyle hospitalize edilmiş olgularda (örn. PKG, akut miyokard infarktüsü veya kronik kalp yetersizliği) 24-72 saatlik dönemde hemodinamik takip (hipotansiyon, oligüri-anüri), ve 48. ve 72. saatlerde serum BUN, kreatinin değerlerinin takibi yapılmalıdır. Elektif anjiyografik işlem sonrası 4-6. saatte taburcu edilecek olgularda yeterli hidrasyon yönünden tavsiyede bulunulması, seçilmiş olgularda 72. saat BUN, kreatinin değerleri ile birlikte hastaların tekrar kontrole çağırılması olası bir KMN gelişiminin tanısı ve tedavisi yönünden uygun olabilir.

II. Kontrast madde nefropatisinin tedavisi: İşlem sonrası takipte KMN tanısı konan hastalarda temel tedavi yeterli volüm desteği ve hidrasyondur (6-12 saat boyunca 100-150 cc/saat izotonik solüsyon). Saatlik idrar miktarının <40-60 cc olduğu durumlarda infüzyon hızı artırılmalıdır. Uygun sıvı miktarı verildiği halde idrar çıkışı yeterli değil ise furosemide 20-80 mg İV verilebilir. İdrar miktarını artırmak için dopamin böbrek dozundan (2-5 mcg/kg/dak) verilebilir. Hidrasyon ve farmakolojik tedaviye cevap vermeyen hastalarda diyaliz gerekmektedir.

Kontrast Nefropatide Prognoz

McCullough ve ark.nın perkütan girişime giden 1826 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmanın sonucunda, diyaliz gerektiren KMN sıklığı <%1, hastane mortalitesi %35.7, iki yıllık sağkalım ise %18 olarak saptanmıştır (38). Yeni yapılan retrospektif bir çalışmada ise, KMN gelişen hastalarda hastane içi mortalite %22 bulunmuştur (16). Bu oran KMN gelişmeyenlerde sadece %1.4'tür. Kontrast madde nefropatisi gelişen ve hastaneden sağ olarak çıkan hastaların 1. ve 5. yılda mortalite oranları sırasıyla %12.1 ve %44.6'dır. Bu oranlar direkt olarak kontrast madde kullanımına bağlı prognozu yansıtmassa da bu hasta grubunda akut renal yetersizliğin gelişiminde önemli bir etken olan kontrast maddeye bağlı nefropati gelişiminin önlenmesinin prognozunu iyileştirmesinde önemli bir faktör olacağı göz önüne alınmalıdır.

Kaynaklar

- Aspellin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. (NEFRIC study). N Eng J Med 2003; 348: 491-9.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med 1983; 74: 243-8.
- Pflueger A, Larson TS, Nath KA, et al. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 2000; 75: 1275-83.
- Gross P, Bussemaker E. Endotelin: what role in acute contrast nephropathy? Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1716-8.
- 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: F115-20.
- Yoshioka T, Fago A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. Kidney Int 1992; 41: 1008-15.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int 1995; 47: 254-61.
- Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. N Engl J Med 1989; 320: 149-53.
- Lepor NE. A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on fenoldopam and n-acetylcysteine. Rev in Cardiovasc Med 2003; 4: 15-20.
- Cronin RE. Renal failure following radiologic procedures. Am J Med 1989; 64: 342-56.
- Porter GA. Contrast-associated nephropathy. Am J Cardiol 1989; 64: 22E-6E.
- Porter GA. Experimental contrast-associated nephropathy and its clinical implications. Am J Cardiol 1990; 66: 18F-22F.
- Lisstro F, Falsini G, Bolognese L, et al. The clinical burden of contrast media-induced nephropathy. Ital Heart J 2003; 4: 668-76.
- Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patient with renal disease. Am J Med 1989; 86: 649-52.
- Altmann DB, Zwas D, Spatz A. Use of contrast volume to estimate creatinine clearance ratio to predict renal failure after angiography. J Interv Cardiol 1997; 10: 113-9.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002; 105: 2259-64.
- Mehran R, Aymong E, Dangas G et al. A risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2003; 41(Supplement A): 37A.
- Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, ve ark. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi arasında ilişki varmıdır? T Klin Tıp Bil Derg 2003; 23: 104-7.
- Baim DS, Grossman W. Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2000.
- Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology 1993; 188: 171-8.
- 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.
- Sutton AG, Ashton VJ, Campbell PG, et al. A randomized prospective trial of ioxaglate (Hexabrix) 320 and iodixanol (Visipaque) 320 in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 57: 346-52.
- Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of in patient vs out patient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. Chest 1998; 114: 1570-4.
- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast-media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patient undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med 2002; 162: 329-36.
- Brick R, Krzossok S, Markowitz F et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. Lancet 2003; 362: 589-603.
- Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. High versus low dose acetylcysteine to prevent contrast agent associated with nephrotoxicity. J Am Coll Cardiol 2003; 41(Supplement A): 39A (Abstract).
- Baker CS, Wragg E, Kumar S, et al. A Rapid protocol for the pre-

- vention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-8.
28. Hunter DW, Chamsuddin A, Bjarnason H, et al. Preventing contrast-induced nephropathy with fenoldopam. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4: 53-6.
29. Chamsuddin AA, Kowalik KJ, Bjarnason H, et al. Using a dopamine type 1A receptor agonist in high-risk patient to ameliorate contrast-associated nephropathy. *Am J Roengenol* 2002; 179: 591-6.
30. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, et al. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovas Interv* 2001; 53: 341-5.
31. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284-91.
32. Huber W, Ilgman K, Page M, et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223: 772-9.
33. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Eng J Med* 2003; 349: 1333-40.
34. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62: 413-5.
35. 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 Eng J Med* 1994; 331: 1416-20.
36. Wang YXJ, Jia YF, Chen KM, et al. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol* 2001; 74: 1103-8.
37. Safian RD, Freed M. *The Manual of Interventional Cardiology*. 3rd ed. Royal Oak, MI: Physicians Press; 2001.
38. McCullough PA, Walyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.