

Kontrast madde nefropatisi

Gürkan Acar*, Selahaddin Akçay*, Süleyman Murat Aslan*,
Mert Köroğlu**, Orhan Oyar**

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şevket Demirel Kalp Merkezi, Kardiyoloji AD, Isparta

**Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Isparta

Özet

Kontrast madde nefropatisi (KMN), iyotlu kontrast maddelerin tanısal ve tedavi amaçlı kullanımının artmasıyla birlikte, hastane içinde meydana gelen akut böbrek yetersizliğinin önemli nedenlerinden birisi haline gelmiştir. KMN, hastanın mortalite ve morbiditesini, hastanede kalış süresini ve maliyetini artırır. Klinik olarak KMN, kontrast madde verdikten sonra böbrek fonksiyonlarındaki akut azalma olarak tanımlanır. Renal medullar hipoksi ve iyotlu kontrast maddelerin renal tübülüsler üzerine olan doğrudan toksik etkisi KMN patofizyolojisinde suçlanan mekanizmalardır. KMN gelişmesi beraberindeki risk faktörlerinin sayısı ile doğrudan ilişkilidir. KMN için tanımlanan pek çok risk faktörü arasında en önemlileri, önceden var olan böbrek yetersizliği, diyabet ve kullanılan kontrast madde miktarıdır. KMN insidansını azaltacak en etkili yöntem, kontrast madde vermeden önce risk faktörlerini tanımlayarak önlem almaktır. Bu derlemede, KMN'nin risk faktörleri ve patofizyolojisi tartışılmış ve iyotlu kontrast maddelerin bazı özellikleri özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kontrast madde nefropatisi, Kontrast maddeler, Risk faktörleri, Patofizyoloji

Abstract

Radiocontrast-induced nephropathy

Radiocontrast-induced nephropathy (CIN) is currently a major cause of hospital-acquired acute renal failure, because of increasing usage of these agents in both diagnostic and interventional procedures. CIN leads to undesirable clinical circumstances which may result in death as well as increasing length of hospitalisation and high costs. CIN is clinically defined as a sudden decline in renal functions after contrast media administration. The proposed pathophysiologic mechanisms of CIN are renal medullar hypoxia and direct tubular toxicity of radiocontrast medium. The occurrence of CIN is directly related to the number of coexisting clinical risk factors. Some of described risk factors for the developing of CIN are preexisting renal insufficiency, presence of diabetes mellitus and amount of used contrast agent. It is considered that the most effective management at reducing of the incidence of CIN is detection of risk factors mentioned above before administration of contrast medium. In this review we discussed the risk factors and the pathophysiologic mechanisms of CIN, and summarized some of the properties of contrast media.

Key words: Radiocontrast-induced nephropathy, Contrast media, Risk factors, Pathophysiology

Giriş

İyotlu kontrast madde kullanımının her geçen gün daha da yaygınlaşmasıyla birlikte, kontrast madde nefropatisi (KMN) girişimsel kardiyologları, radyologları ve nefrologları yakından ilgilendiren bir komplikasyon haline gelmiştir. KMN akut böbrek yetersizliğinin (ABY) en sık karşılaşılan nedenlerinden birisidir. Tüm ABY vakalarının %13'ünün kontrast madde kullanımına sekonder olduğu (1), hastane içinde meydana gelen ABY'nin en yaygın üçüncü nedeninin KMN olduğu bildirilmiştir (2). Bugüne

kadar farklı şekillerde tanımlanmış olup, en basitiyle KMN, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetersizliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin dışlandığı ABY'dir. Kontrast madde maruziyetinden 48 saat sonra serum kreatinin seviyelerinde 0.5 mg/dl'den daha fazla bir artış, yada bazal serum kreatinin seviyesine göre %25 ve daha çok artış meydana gelmesi KMN olarak tanımlanmıştır (3). KMN, hastanede kalış süresinde uzamaya, morbidite, mortalite ve maliyet artışına, hatta geri dönüşümü olmayan son dönem böbrek yetersizliğine neden olabilir (4). Bu yazıda iyotlu kontrast maddelerin bazı özellikleri, KMN'nin patofizyolojisi ve risk faktörleri incelenmiştir.

Yazışma Adresi: Dr. Gürkan ACAR
Hızırbey Mah. 1519 Sok. No:9 Daire:3 / Isparta
Tel: 0246 2235365, 0505 7584978
E-mail: gurkandracar@hotmail.com

1. İyotlu kontrast maddeler

Kontrast maddeler iyot atomları, iyonize karboksil grubu, sodyum, meglumin, ve hidroksil grupları içerir (5,6). İyot atomları opasifikasyonu sağlar. Kontrast madde içindeki çözünmeyen partiküllerin potansiyel olarak nefrotoksik olduklarına inanılır. Kontrast maddelerin görüntü kalitesi ve osmotoksik etkileri iyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranına göre belirlenir. Kontrast maddeler osmolalitelere göre üçe ayrılır. İyot atomlarının çözünmeyen partiküllere oranı 1.5 olan kontrast maddeler yüksek osmolar, bu oran 3 ise iso osmolar, 6 ise düşük osmolar kontrast maddeler olarak tanımlanmıştır (5). Kontrast maddeler, osmolalitelere yanı sıra iyonik ve non iyonik olarak da sınıflanır. Non iyonik ajanlar solusyon içinde çözünmezler, bu yüzden solusyon içinde çözünmeyen partiküllerin sayısını arttırmazlar. Teorik olarak, iyot atomu / çözünmeyen partikül oranı daha yüksek olan noniyonik kontrast maddeler ile en iyi görüntü kalitesi (opasifikasyonu) sağlanır ve bu grup kontrast maddelerin nefrotoksik etkileri daha azdır. İyotlu kontrast maddelerin hemodinamik, elektrofizyolojik ve böbrek fonksiyonları üzerine bazı olumsuz etkileri vardır (6). İyotlu kontrast maddelerin, iyonik olup olmadıklarına göre, osmolalite, yan etkileri ve maliyetlerine göre birbirlerinden farklı özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kontrast maddelerin özellikleri

	Piyasa ismi	Osmolalite mOsm/kg H ₂ O	İyot mg/ml	Fiyat (TL) *
İyonik kontrast maddeler				
Sodyum diatrizoate	Urografin	1690	370	22.740.000
Sodyum meglumine ioxaglate	Hexabrix	600	320	62.650.000
Non-iyonik kontrast maddeler				
İohexol	Omnipaque	844	300	123.590.000
İopamidol	İopamiro	790	300	82.540.000
İomeprol	İomeron	702	300	78.160.000
İodixanol	Visipaque	290	320	111.880.000

TL: Türk Lirası, *: Ağustos 2004 perakende satış fiyat listesi.

İyonik kontrast maddeler: Yüksek osmolar meglumin ve diatrizoik asit sodyum tuzu içerirler (6). Bu maddeler iyot içeren anyonları ve katyonları ayrı ayrı tutar, iyonik kontrast maddeler hipertonic olup osmolalitelere 1500 mOsm/kg H₂O dan daha yüksektir (insan plazma osmolalitesi 300 mOsm/kg H₂O). İyonik yüksek osmolar kontrast maddelerin; sinüs bradikardisi, kalp bloğu, QT ve QRS uzaması, ST segment depresyonu, dev T dalga inversiyonu, kontraktilete azalması ve malign ventriküler aritmiler gibi bazı kardiyak yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (6).

Non iyonik ve düşük osmolar kontrast maddeler:

Non iyonik ajanlar solusyon içerisinde iyonize olmazlar. Non iyonik iyotlu kontrast maddelerin osmolalitelere yeterince düşüktür (<850 mOsm/kg H₂O). Bu yüzden daha az yan etki potansiyelleri vardır (5,6). Günümüzde yapılan tanısal ve girişimsel amaçlı koroner anjiyografi işlemlerinin yaklaşık %60-70'inde noniyonik ajanların kullanıldığı tahmin edilmektedir (5).

İyotlu kontrast maddelerin yan etkileri: Yan etkilerinin, özellikle hiperosmolaliteye bağlı olduğuna inanılır. Bu yan etkiler ve kontrast maddelere karşı meydana gelen alerjik reaksiyonlar tablo 2'de özetlenmiştir (6). Hafif-orta derecedeki alerjik reaksiyonlar ile yaklaşık %9 oranında karşılaşılır iken, ciddi reaksiyonların meydana gelme olasılığı %1'den düşüktür (7,8). Kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyon gelişen hastalarda bunun tekrarlama olasılığı yaklaşık %50 olup bu hastalar için profilaktik H₁ ve H₂ histamin reseptör blokörlerinin kullanılması önerilmektedir (7). Nadiren kontrast madde kullanımına bağlı olarak tromboembolik komplikasyonlar meydana gelebilir, bu komplikasyon oranı iyonik kontrast maddeler kullanıldığında daha düşüktür (6,9). Hemodinamik ve elektrofizyolojik yan etkileri az olduğu için KMN gelişme riski yüksek olan hasta gruplarında (Tablo 3) non iyonik düşük osmolar kontrast maddelerin kullanılması önerilmektedir (9).

2. İnsidans ve risk faktörleri

Yapılan çalışmalarda böbrek yetersizliğinin tanımlanmasındaki ve hasta popülasyonundaki komorbid durumlardaki farklılıklar nedeniyle ve KMN insidansı %0 ile %23 arasında oldukça değişkenlik göstermektedir (4,5,10). Diyaliz gerektiren KMN gelişme olasılığı %1'den düşüktür (10).

KMN için önemli risk faktörleri tablo 4'te özetlenmiştir (3,10). KMN insidansı risk faktörlerinin sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Risk faktörü taşımayanlarda KMN insidansı %3-5 iken,

Tablo 2. İyotlu kontrast maddelerin yan etkileri

Hipersensitivite (Anafaktik) Reaksiyonları
Evre I (hafif): Basit, tek başına bulantı, kusma, aksırma, baş dönmesi atağı
Evre II (orta): Ürtiker, çok sayıda bulantı atağı, ateş, titreme
Evre III (ciddi): Şok, bronkospazm, larinks spazmı veya larinks ödemi, bilinç kaybı, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmiler, anjiödem, pulmoner ödem
Kardiovasküler toksisite
Elektrofizyolojik
Bradikardi (asistoli, kalp bloğu)
Taşikardi (sinüs, ventriküler)
Ventriküler fibrilasyon
Hemodinamik
Hipotansiyon (kardiyak depresyon, vazodilatasyon)
Kalp yetersizliği (kardiyak depresyon, intravasküler volüm artışı)
Nefrotoksisite
Hipertiroidizm

dört risk faktörü olanlarda KMN insidansının %100'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (10). Benzer şekilde, risk faktörlerinin sayısı ile bazal serum kreatinin seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir (11). Örneğin, hiçbir risk faktörü taşımayan hastaların yaklaşık %70'inin serum kreatinin seviyeleri normal iken, üç risk faktörü taşıyan hastaların hemen hepsinin de serum kreatinin düzeylerinin normal olmadığı belirtilmiştir (11).

Tablo 3. Düşük osmolar kontrast madde kullanılması önerilen hasta grupları

Kararsız iskemik sendromlar
Konjestif kalp yetersizliği
Diyabetes mellitus
Böbrek yetersizliği
Hipotansiyon
Ciddi bradikardi
Ciddi kalp kapak hastalığı
İnternal meme arteri enjeksiyonu

Serum kreatinin konsantrasyonunun ≥ 1.4 mg/dl olması, veya serum kreatinin değerinin 1.5-2 mg/dl olması önceden var olan böbrek yetersizliği, böbrek hasarıyla birlikte 3 aydan daha uzun süredir glomerular filtrasyon hızı (GFR)'nın 60 ml/dk/1.73m² olması kronik böbrek yetersizliği olarak tanımlanmıştır (12). Bazal serum kreatinin seviyesi ile KMN gelişmesi arasında doğrudan bir ilişki vardır (Tablo 5) (13,14). Kreatinin klirensi de KMN meydana gelmesinde önemli bir belirteçdir. Mc Cullough ve ark. (10), kreatinin klirensi 50 ml/dk dan 10 ml/dk ya düştükçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda diyaliz gerektiren KMN gelişme olasılığının arttığını bildirmişlerdir.

Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha düşüktür. Önceden var olan böbrek yetersizliği olmayan diyabetiklerde KMN riski görece daha düşük iken, böbrek fonksiyonları bozulmuş diyabetiklerde KMN riski oldukça yüksektir

(15-17). Diyabet ile önceden var olan böbrek yetersizliğinin aynı hastada birlikte olması KMN için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Birbirlerinin etkisini potansiyalize ettikleri, bunlardan sadece birisinin varlığında klinik olarak önemli KMN meydana gelmediği bildirilmiştir (15).

Tablo 4. Kontrast madde nefropatisi için tanımlanmış risk faktörleri

*Mevcut böbrek yetersizliği
*Diyabetes mellitus
*Kullanılan kontrast madde miktarı
Dehidratasyon
Konjestif kalp yetersizliği
İleri yaş
Nefrotoksik ilaç kullanımı
* Kesin risk faktörleri

Kontrast maddelerin toksik etkilerinin başlıca osmolalitelere bağlı olduğuna inanılır. İyonik kontrast maddelerin osmolaliteli yüksektir (>1500 mOsm/kg H₂O). İyonik, ancak osmolalitesi görece daha düşük olan ioxaglate (hexabrix) yüksek osmolar ajanlara alternatif olarak kullanılabilir. Bununla birlikte düşük osmolar non iyonik kontrast maddelerin de nefrotoksik olduğu, medullar oksijen seviyelerinde azalmaya neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13,14,18). Bazal böbrek fonksiyonları normal olan, KMN için risk taşımayan hastalarda yüksek osmolar kontrast maddeler ile düşük osmolar kontrast maddeler karşılaştırıldığında KMN riskinin birbirine yakın olduğu belirtilmiştir (13,14,18). Bin yüz doksan altı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek riskli hastalarda düşük osmolar kontrast maddelerin yüksek osmolar kontrast maddelere göre daha az nefrotoksik olduğu gösterilmiştir (18). Barrett BJ ve ark. (19) tarafından yapılan meta-analizde de sadece yüksek riskli hastalarda düşük osmolar kontrast maddelerin daha az nefrotoksik olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden KMN için tanımlanan risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda düşük osmolar noniyonik kontrast maddelerin kullanılması için haklı bir sebep yok gibi gözükmektedir. KMN için yüksek riskli hastalarda iso osmolar (iodixanol) kontrast maddelerin, düşük osmolar (iopromide/iohexol) kontrast maddelere göre daha az nefrotoksik ve daha güvenli olduğunu iddia eden yeni çalışmalar bildirilmiştir (20,21). Önceden var olan böbrek yetersizliği olan, KMN için yüksek riskli hastalarda nefrotoksisite riskini en aza indirmek için düşük osmolar veya iso osmolar kontrast maddeleri kullanılması tavsiye edilmektedir (18,20,21).

Tablo 5. Bazal serum kreatinin seviyesi ile kontrast madde nefropatisi insidansı arasındaki bağlantı

	Diyabeti olmayan hastalar, Bazal serum kreatininin (mg/dl)	KMN insidansı (%)
Moore ve ark. (13)	1.5 - 1.9	2.0 - 2.4
	2.5 - 2.9	4.7
	14.3	>20
Barrett ve ark.(14)	1.4 - 2.25	>2.25
	6	16.7

KMN: Kontrast madde nefropatisi

Kullanılan iyotlu kontrast madde miktarının böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulmanın derecesine etki edip etmediği tartışma konusudur (22,23). Bununla birlikte, mümkün olan en düşük miktarda kontrast madde kullanılması KMN'ni önlemede kabul edilmiş en temel önlemlerden birisidir (19,24). McCullough ve ark. (10), 100 ml'den daha az radyopak madde kullanılan hastaların hiçbirinde diyaliz gerektiren nefropati gelişmediğini bildirmişlerdir. Kullanılan kontrast madde dozu <2 ml/kg ise görece güvenlidir, ancak yine de 20-30 ml gibi düşük dozlarda bile KMN gelişebilir (25). İleri yaş, dehidratasyon, konjestif kalp yetersizliği ve nefrotoksik ilaç kullanımı, KMN gelişmesinde suçlanan diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır (3,10,26).

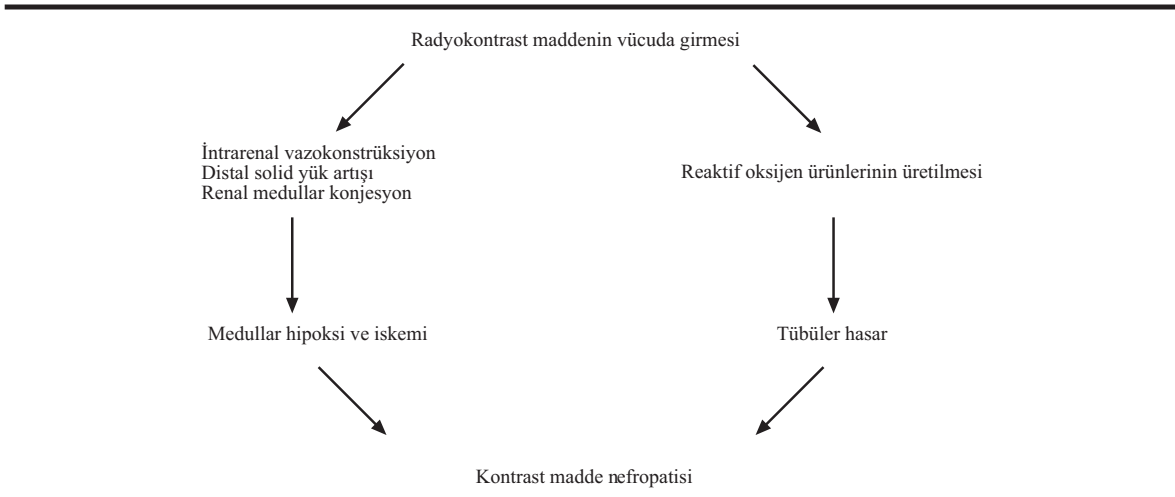
3. Patofizyoloji

Kontrast maddelerin renal tübül hücreler üzerine olan doğrudan toksik etkisi ve renal medullar hipoksi KMN oluşmasında suçlanan en önemli patofizyolojik mekanizmalardır (Şekil 1) (27).

İyotlu kontrast maddeler böbrek kan akımında iki fazlı yanıtı neden olur. İlk olarak kısa süreli vazodilatasyon periyodunu takiben daha uzun süreli devam eden vazokonstriksiyon fazı meydana gelir (27). Kontrast madde verildikten sonra ikinci fazda meydana gelen ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyonun hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak belli değildir.

Renal medullar hipoksi: İntrarenal vazokonstriksiyon ve kontrast madde solidleri renal medullar hipoksi oluşmasında önemlidir. Miyokardiyal depresyon nedeniyle renal perfüzyon azalması ve immün mekanizmalar ile lümen içi obstrüksiyona neden olan hipersensitivite reaksiyonları da KMN oluşmasında suçlanan diğer mekanizmalardır (3,27). Kontrast madde verildikten sonra adenosin, kalsiyum ve endotelin gibi intrarenal vazokonstriksiyona neden olan faktörlerin, KMN patogeneğinde önemli rolleri vardır (28-33). Bununla birlikte, nitrik oksit ve prostoglandin gibi vazodilatasyona neden olan faktörlerde azalmaya neden olan komorbid durumların varlığı da KMN meydana gelmesine katkıda bulunur (34-37).

Adenosin: Periferik dolaşımda adenosinin vazodilatör etkisi var iken intrarenal etkileri daha karışıktır. Böbrek kan akımını ve GFR'ni azaltır (28,30). Makula densaya ulaşan hipertonic tübül sıvı proksimal tübül hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden adenosin salınmasına neden olur (30,31). Teoflin, adenosinin böbrekteki etkilerini azaltan bir adenosin antagonistidir (31). Kalsiyum: ACE inhibitörleri, alfa adrenerjik blokörler, vazodilatörler, vazodilatör prostoglandinler gibi



Şekil 1. Kontrast madde nefropatisi patofizyolojisindeki olası mekanizmalar

ajanların hepsi de kontrast madde verildikten sonra böbrekte meydana gelen vazokonstriksiyonu engellemede yetersizdir. Bakris ve Burnett (32) kontrast maddenin tetiklediği intrarenal vazokonstriksiyonu engellemede kalsiyum antagonistleri ve kalsiyum şelatörlerinin daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Köpekler üzerinde yaptıkları hayvan çalışmasında verapamil, diltiazem veya kalsiyum şelatörü etilen glikol tetra asetik asitin intrarenal verilmesi ile kontrast madde tarafından tetiklenen vazokonstriksiyonun şiddet ve süresinin kontrol grubuna göre belirgin bir biçimde azaldığını göstermişlerdir ($P<0.05$) (32).

Endotelin: İyotlu kontrast maddenin vücuda girmesi ile renal endotel hücreleri ve mezenşim hücreleri tarafından üretilen endotelinin salınımının arttığı gösterilmiştir (29). Endotelin, güçlü ve uzun süre devam eden vazokonstriksiyona neden olur. Bu da renal medullar iskemik hasara katkıda bulunur. Nitrik oksit ve vazodilatör prostoglandinler: Normal koşullarda vazodilatör ve vazokonstriktör güçler denge halindedir. Nitrik oksit ve vazodilatör prostoglandin üretimi azaldığında bu denge vazokonstriksiyon lehine bozulabilir (34-37). Vazokonstriktif güçlerin hakimiyeti böbrekleri hipoksik hasara duyarlı hale getirir. Örneğin, nitrik oksit sentez inhibitörü olan N w-nitro-L-arginine metil ester, vazodilatasyon yanıtının oluşmasını engelleyerek renal vazokonstriksiyona ve hipoksik hasara neden olabilir (30). Yapılan çalışmalarda, vazodilatasyon etkileri olan prostoglandinlerin sentezini inhibe eden non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kontrast madde verildikten sonra böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (37).

Artmış distal solid yükü ve medullar hipoksi: Proksimal tübülüs hücrelerindeki hasarın bir sonucu olarak iyotlu kontrast maddeler henle kulpunun çıkan kalın kolunda solid yükünü artırır (38). Bu olay henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tübülüs hücrelerinin reabsorbif işyükünü ve bu hücrelerin oksijen gereksinimini artırır. Artmış oksijen gereksinimi tübülüs hücrelerini iskemik hasara duyarlı hale getirir. **Kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu:** Kontrast maddelerin kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır. Bu etkileri sayesinde medullar konjesyon meydana gelir. Sonuçta medullar kan akımı azalır, medullar hipoksi daha da artar (39). **Renal tübüler hasarlanma:** KMN'e neden olan tübüler hasarın oluşmasında doğrudan tübüler hasar (40-42) ve tübüler obstrüksiyon (43) olmak üzere iki temel

mekanizma vardır.

Reaktif oksijen ürünleri ve doğrudan nefrotoksisite: Kontrast maddelerin tübülüslerle doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediyatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünleri olduğuna inanılmaktadır (40). Kontrast madde vücuda girdikten sonra vücutta reaktif oksijen ürünleri üretilmeye başlar. Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalar ile renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (40). O_2 miktarında kısmen azalma meydana geldiğinde süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça toksik ürünler ortaya çıkar. Kalsiyum ve adenozin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık eder (41). Kontrast madde vücuda girdikten sonra bazal membran ve mezenşim hücrelerinde hasar meydana gelir. Bu hasar reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli rolleri olan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. İyotlu kontrast madde maruziyeti sonrası reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artışa neden olan intrarenal ksantin oksidaz aktivitesi de artar. Kontrast madde verdikten sonra enzimüri tespit edilmesi, ve hücre zedelenmesini gösteren histolojik değişikliklerin meydana gelmesi, kontrast maddelerin renal tübülüs hücreleri üzerine toksik etkilerinin olduğunun bir başka göstergesidir (42).

Tübüler obstrüksiyon: Kontrast maddeler iki farklı mekanizma ile tübüler obstrüksiyona neden olur. İlk olarak ürik asit atılımını arttırmaları. Ürik asit presipitatları tübüler obstrüksiyona, dolayısıyla tübüler hasara neden olabilir (43). İkincisi, renal tübülüslerde obstrüksiyona neden olan Tamm-Horsfall proteinlerinin agregasyonunu arttırmaları (43). **Klinik özellikler, klinik gidiş ve ayırıcı tanı:** KMN, intravasküler kontrast madde kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetersizliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin dışlandığı akut böbrek yetersizliğidir. KMN nedeniyle meydana gelen ABY vakalarının çoğu nonoligürik olup, büyük olasılıkla iyileşirler ve diyaliz gereksinimleri de olmaz. Ancak, vakaların yaklaşık %30'unda farklı düzeylerde böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir (3). Yüksek riskli hastalarda kontrast madde verildikten sonraki ilk 24 saat içinde oligüri gelişebilir ve kreatinin seviyeleri 5 mg/dl'yi aşabilir, hatta diyaliz gereksinimi bile olabilir (3). Hastaların büyük çoğunluğunda serum kreatinin düzeyi, kontrast madde uygulandıktan sonraki ilk 24-48 saat içinde yükselmeye başlamakta, 3-5 gün içinde tepe değerine ulaşmakta, 1-3 hafta içinde normale gelmektedir (44).

İdrar analizinde renal tübüler epitelyal hücreler, düşük dereceli proteinüri görülebilir.

KMN meydana geldiğinde klinik gidiş de genellikle hastalardaki risk faktörlerine bağlıdır. McCullough ve ark. (10) koroner anjiyoplasti sonrası diyaliz gerektiren ABY gelişmesinde kreatinin klirensi, diyabet ve kullanılan kontrast madde miktarının bağımsız belirteçler olduğunu göstermişlerdir. Ancak yine de, özellikle de önemli risk faktörü olmayan hastalarda, anjiyografi sonrası meydana gelen ABY'nin ayırıcı tanısında ateroemboli, aort diseksiyonu, postrenal obstrüksiyona neden olan durumlar (prostatizm, antikolinerjik ilaç kullanımı) göz önünde bulundurulmalıdır (3). Aterosklerotik plaktan ayrılan ateroembolik parçacığın küçük bir arteri tıkaması ateroembolik hastalığa neden olur (45). KMN ile kıyasla ateroembolik hastalıkta böbrek fonksiyonlarındaki bozulma geç başlar, böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk daha uzun süre devam eder ve böbrek fonksiyonlarının tamamen düzelme olasılığı daha düşüktür (46). Mevcut hipertansiyonun daha da şiddetlenmesi küçük bir böbrek damarının tıkanmasına işaret edebilir. KMN'ne zıt olarak, ateroembolik sendrom meydana geldiğinde mortalite oranı oldukça yüksektir (%60-%80). Tedavi olarak sadece kan basıncı kontrolü ve böbrek yetersizliğine yönelik destek tedavisi yapılabilir (45). Sonuç olarak; iyotlu kontrast madde kullanımı ve girişimsel işlemler gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Koroner arter hastalığı olanların göreceli yaşlı olması, bu hastalarda beraberinde diyabet ve hipertansiyona sık rastlanması, anjiyoplasti/stent işlemlerinde yüksek dozda kontrast madde kullanılması gibi nedenlerden dolayı KMN, önemli bir sorun haline gelmiştir. KMN potansiyel olarak önlenemeyen bir klinik durumdur. KMN'nin önlemek için atılacak ilk adım risk faktörlerinin belirlenmesidir. Risk faktörlerinin hemen hepsi de ayrıntılı anamnez ve temel kan testleri ile belirlenebilir. Özellikle yüksek riskli hastalarda KMN gelişebileceği her zaman göz önünde bulundurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar

- Eisenberg RL, Bank WO, Hedcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR* 1981; 136(5): 859-61.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74(2): 243-8.
- Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989; 64(9): 22E-2E.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous intervention. *Circulation* 2002; 105(19): 2259-64.
- Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204(2): 297-312.
- Hill JA, Lambert CR, Pepine CJ. Radiographic contrast agents. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. (2nd Ed) Baltimore, Williams & Wilkins, 1994; 192-235.
- Salem DN, Findlay SR, Isner JM, Konstam MA, Cohen PF. Comparison of histamine release effects of ionic and nonionic radiographic contrast media. *Am J Med* 1986; 80(3): 382-4.
- Schwab S, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: A randomized study of the nephrotoxicity of ionic versus nonionic contrast following cardiac catheterization. *N Engl J Med* 1989; 320(3): 149-53.
- Davidson CJ, Mark DB, Pieper KS, Kisslo KB, Hlatky MA, Gabriel DA, et al. Thrombotic and cardiovascular complications related to nonionic contrast media during cardiac catheterization: analysis of 8517 patients. *Am J Cardiol* 1990; 65(22): 1481-4.
- 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(5): 368-75.
- Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 2000; 216(2): 481-4.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): S17-31.
- Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, et al. Nephrotoxicity of high-osmolarity vs low-osmolarity contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992; 182(3): 649-55.
- Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41(5): 1274-9.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barret BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, 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(3):143-9.
- Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45(1):259-65.
- Vaamonde CA, Bier RT, Rapendick R, Alpert H, Gouvea W, Owens B, et al. Acute and chronic renal

- effects of radiocontrast in diabetic rats. *Invest Radiol* 1989; 24(3): 206-18.
18. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47(1): 254-61.
 19. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188(1): 171-8.
 20. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol* 1998; 8(1): 144-7.
 21. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 491-9.
 22. Vliestra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996; 132(5): 1049-50.
 23. Mason RA, Arbeit LA, Giron F. Renal dysfunction after arteriography. *JAMA* 1985; 253(7): 1001-4.
 24. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2): 298-303.
 25. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86(6): 649-52.
 26. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinical risk model. *Am J Roentgenol* 1983; 141(5): 1027-33.
 27. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34(11): 685-91.
 28. Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumelou B, Baumelou A, Jacobs C. A role of adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast media induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990; 10(4): 316-22.
 29. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, Spokes K, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast induced endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3(1): 58-65.
 30. Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A-1 and A-2 receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 1993; 265(6): F802-6.
 31. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110(4): 406-11.
 32. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role of calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27(2): 465-8.
 33. Smith MW, Ambudkar IS, Phelps PC, Rogec AL, Trump BF. MgCl₂-induced changes in cytosolic Ca²⁺ of cultured rabbit renal tubular cells. *Biochim Biophys Acta* 1987; 931(2):130-42.
 34. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidney. *J Clin Invest* 1991; 88(2): 390-5.
 35. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94(3): 1069-75.
 36. Jabs K, Zeidel ML, Silva P. Prostaglandin E2 inhibits Na-K ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1989; 257(3): F424-30.
 37. Lear S, Silvia P, Kelly VE, Epstein FH. Prostaglandin inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1990; 258(5): F1372-8.
 38. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994; 267: F1059-62.
 39. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1268-75.
 40. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(3): 465-77.
 41. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 210-2.
 42. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast-media associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; 17(1): 15–26.
 43. Postlethwaite AE, Kelley WN. Uricosuric effects of radiocontrast agents: study in man of four used preparations. *Ann Intern Med* 1971; 74(6): 845-52.
 44. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36(4): 730–40.
 45. Venkatesan J, Henrich WL. Atheroembolic renal disease. In: *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*. (4th Ed) St. Louis, Mosby, 1998; 274-9.
 46. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(4): 713–27.