



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN
ÖNLENMESİNDE İZOTONİK SODYUM KLORÜR,
SODYUM BİKARBONAT VE İZOTONİK SODYUM KLORÜRLE
BİRLİKTE DİLTİAZEMİN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE BEYAZAL

KAYSERİ 2006



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN
ÖNLENMESİNDE İZOTONİK SODYUM KLORÜR,
SODYUM BİKARBONAT VE İZOTONİK SODYUM KLORÜRLE
BİRLİKTE DİLTİAZEMİN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE BEYAZAL

Danışman

Prof. Dr. CENGİZ UTAŞ

KAYSERİ 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİN TANIMI	2
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİN İNSİDANSI.....	2
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	3
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN PATOGENEZİ.....	12
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİNDE ÖNERİLER.....	19
KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE PROGNOZ.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	34
SONUÇLAR.....	38
KAYNAKLAR.....	39
EKLER.....	49
TEZ ONAY SAYFASI.....	51

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresi içinde bana desteklerini esirgemeyen E.Ü.T.F. DAHİLİYE ANABİLİM DALI'ndaki başta Prof. Dr. Cengiz Utaş ve Doç.Dr. Bülent Tokgöz olmak üzere tüm hocalarıma ve aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

KMN	: Kontrast madde nefropatisi
PKAG	: Perkütan Koroner anjiyografi
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ATN	: Akut tübüler nekroz
NYHA	: New York Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)
DM	: Diyabetes Mellitus
AIDS	: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
ADE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
NO	: Nitrik oksid
PG	: Prostoglandin
L-NAME	: L- Nitro-L-Arjinin Metil Ester
EDRF	: Endotel kökenli gevşetici faktör
EGTA	: N-tetrasetik asit
RAAS	: Renin- anjiotensin- aldosteron sistemi
GGT	: Gamma glutamil transpeptidaz
β NAG	: N-asetil β -D-glukozaminidaz
AAP	: Alanin aminopeptidaz
ANP	: Atrial natriüretik peptid

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Kontrast madde nefropatisi için risk faktörleri.....	4
Tablo 2: PKAG sonrası KMN için risk skorlaması.....	6
Tablo 3: Kontrast maddelerin iyonik, osmolar ve moleküler karakteristikleri.....	8
Tablo 4: Klinik çalışmalarda KMN'nden sonra hemodiyaliz ve ölüm oranları....	25
Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların kreatinin klirensi ve bazal plazma kreatinin düzeyleri.....	30
Tablo 6: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.....	31
Tablo 7: Çalışmaya alınan hastaların kontrast madde sonrası plazma kreatinin düzeyleri.....	32

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1: Kontrast madde nefropatisi gelişiminde rolü olan basamaklar.....13
- Şekil 2: Çalışmaya alınan hastalarda kontrast madde sonrası plazma kreatinin düzeylerinde değişme.....33

ÖZET

AMAÇ: Kontrast maddelerin artan miktarda kullanımı, kontrast madde nefropatisini, akut böbrek yetmezliğinin giderek daha sık rastlanan bir sebebi haline getirmiştir. Kontrast madde nefropatisi, hastanın hastanede kalış zamanını, tedavi maliyetini ve hastanın mortalite ve morbiditesini belirgin bir şekilde artırır. Bu yüzden kontrast madde nefropatisini önlemek için işlem öncesi hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi ve günümüzde kabul görmüş önleyici tedavi rejimlerini uygulanması önerilmektedir. Bu çalışmada kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde izotonik sodyum klörür infüzyonu, sodyum bikarbonat infüzyonu ve izotonik sodyum klörür ile birlikte bir kalsiyum kanal brokerleri olan diltiazemin olası koruyucu etkilerinin araştırılması ve birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla yüksek riskli hastalar özellikle seçilmiştir.

HASTALAR VE METOD: Perkütan koroner anjiyografi yapılan ve kreatinin değerleri 1.1 ile 4 mg/dl arasında olan hastalar çalışmaya alındı. Her grup için 20 kişi olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Birinci grup hastaya perkütan koroner anjiyografi öncesi bir saat boyunca 3 mL/kg dozunda izotonik sodyum klörür verildi. Tüm hastalar infüzyona başladıktan sonraki birinci ve ikinci saatler arasında perkütan koroner anjiyografi işlemine alındı. İşlem sonrası 6 saat boyunca 1 mL/kg/ saat dozunda izotonik sodyum klörür verildi.

İkinci grup hastaya 850 ml % 5 Dekstroz solüsyonuna 150 mEq sodyum bikarbonat ilave edilerek hazırlanan mayi perkütan koroner anjiyografi öncesi bir saat boyunca 3 mL/kg/ dozunda verildi. Tüm hastalar infüzyona başladıktan sonraki birinci ve ikinci saatler arasında perkütan koroner anjiyografi işlemine alındı. İkinci grup için de perkütan koroner anjiyografi sonrası bahsi geçen sodyum bikarbonat solüsyonundan 6 saat boyunca 1 mL/kg /saat dozunda verildi.

Üçüncü grup hastaya perkütan koroner anjiyografi öncesi tıpkı birinci grupta olduğu gibi bir saat boyunca 3 mL/kg dozunda izotonik sodyum klörür verildi. Tüm hastalar infüzyona başladıktan sonraki birinci ve ikinci saatler arasında perkütan koroner anjiyografi işlemine alındı. İşlem sonrası 6 saat boyunca 1 mL/kg/ saat dozunda

izotonik sodyum klörür verildi. Ayrıca bu grup hastaya ilave olarak işlemden önce bir gün ve işlemden sonra iki gün boyunca diltiazem 2x60mg oral (Saat 10:00 ve 22:00'da) verildi. Hastalara intravenöz perkütan koroner anjiyografi sırasında 30-60ml düşük osmolar noniyonik monomer olan iohexol verildi. Tüm hastaların intravenöz kontrast madde uygulaması sonrası 2. ve 7. günde plazma BUN ve kreatinini ölçülerek kaydedildi.

SONUÇLAR: Bazal kreatinin düzeyleri birinci grupta 1.37 ± 0.21 mg/dl (1.2-2), ikinci grupta 1.39 ± 0.16 mg/dl (1.2-1.9) ve üçüncü grupta 1.56 ± 0.49 mg/dl (1.2-3.1) idi ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan toplam 60 hastada kontrast madde sonrası ikinci günde 16 akut böbrek yetmezliği gelişti (% 26,6). İkinci günde akut böbrek yetmezliği gelişen hasta sayısı birinci grupta 5 (%25), ikinci grupta 6 (% 30) ve üçüncü grubunda 5 hasta (% 25) idi ($p > 0.05$). Yedinci günde ayrıca bir hastada daha akut böbrek yetmezliği gelişti ve yedinci günde akut böbrek yetmezliği gelişen hasta sayısı 17 (%28,3) idi. Yedinci günde akut böbrek yetmezliği gelişen hasta sayısı birinci grupta 5 (% 25), ikinci grupta 6 (% 30) ve üçüncü grupta 6 (% 30) idi ($p > 0.05$).

SONUÇ: Kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde izotonik sodyum klörür, sodyum bikarbonat ve izotonik sodyum klörürle birlikte diltiazem uygulamasının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük.

ANAHTAR KELİMELER: Kontrast madde nefropatisi, akut böbrek yetmezliği, diltiazem

SUMMARY

OBJECTIVE: Because of the increasing use of radiocontrast agents, radiocontrast-induced nephropathy has become an important cause of iatrogenic acute renal impairment. Contrast-induced nephropathy is associated with increased morbidity and mortality, and increased costs of medical care. Because of this it is suggested to detect the risk factors and the administration of the new medical approach to prevent the contrast-induced nephropathy. In this study it's aimed to search the probable preventing effect of contrast-induced nephropathy with sodium chloride, sodium bicarbonate and sodium chloride plus diltiazem infusion therapy. And also aimed to compare these therapy modalities . Due to this high risk patients were included in the study.

PATIENTS AND METHODS: Patients who underwent percutaneous coronary intervention and whose base line creatinine levels between 1.1 and 4 mg/dl included in the study. 20 patients per each group totally 60 were included in the study. In the first group before the percutaneous coronary intervention 3 ml/kg sodium chloride infusion was administered for one hour. Between the first and second hours of infusion all the patients underwent to percutaneous coronary intervention. After percutaneous coronary intervention sodium chloride infusion was administered 1 ml/kg for the six hours. In the second group 5 % dextroz 850 ml plus 150 mEq sodium bicarbonate infusion was administered at the rate of 3 ml/kg for one hour before percutaneous coronary intervention was performed. Between the first and second hours of infusion all the patients underwent to percutaneous coronary intervention. Also for the second group 5 % dextroz 850 ml plus 150 mEq sodium bicarbonate infusion was administered 1ml/kg for the six hours. In the third group before percutaneous coronary intervention as the same in the first group 3 ml/kg sodium chloride infusion was administered for one hour. Between the first and second hours of infusion all the patients underwent to percutaneous coronary intervention. After percutaneous coronary intervention sodium chloride infusion was administered 1 ml/kg for the six

hours. As differently from the first group diltiazem was given a day before percutaneous coronary intervention and for two days after. At the dose of 2x60 mg (at 10.00 a.m., at 22.00 p.m.). During percutaneous coronary intervention 30-60 ml iohexol (nonionic, low-osmolal monomer) contrast media was administered. On the second and seventh days of contrast media administration all the patients BUN and creatinine levels were measured.

RESULTS: Base line creatinine levels were 1.37 ± 0.21 mg/dl (1.2-2) in the first group, 1.39 ± 0.16 mg/dl (1.2-1.9) in the second group and 1.56 ± 0.49 mg/dl (1.2-3.1) in the third group ($p > 0.05$). On the second day of the contrast media administration acute renal failure was detected in 16 (26.6 %) of 60 patients. 5 (25 %) were in the first group, 6 (30 %) were in the second group and 5 (25 %) were in the third group ($p > 0.05$). On the seventh day of the contrast media administration acute renal failure was detected in 17 (28.3 %) of 60 patients. On the seventh day acute renal failure was detected in 5 (25 %) patients in the first group, 6 (30 %) patients in the second group and 6 (30 %) patients in the third group ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: As a result there was no statistical significance in reducing contrast-induced nephropathy between sodium chloride, sodium bicarbonate and sodium chloride plus diltiazem infusion groups.

KEY WORDS: Contrast-induced nephropathy, acute renal failure, diltiazem

GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN), hastanede edinilmiş akut böbrek yetmezliği (ABY)'nin hipotansiyon ve cerrahi girişim sonrası gelişen akut böbrek yetmezliklerinden sonraki en sık üçüncü nedenidir (1). Önceden var olan böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, yüksek miktarda kontrast madde kullanımı ve dehidratasyon KMN gelişimi için en önemli risk faktörleridir (1). KMN'nin kesin mekanizması ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Böbrek hemodinamiklerinin değişmesi ve kontrast maddenin direkt tübüler toksik etkisinin KMN'nin esas sebebi olduğu kabul edilmektedir (1,2). KMN'ni önlemek için çeşitli çalışmalar yapılmış olup bunlardan kabul gören uygulamalar içinde işlem öncesi kalsiyum kanal blokeri ile profilaksi, N-asetilsistein kullanımı, vazodilatatör ajan kullanımı, teofilin kullanımı, dopamin ve fenoldopam infüzyonu, ekstrasellüler volümün artırılması, kontrast maddenin tipi ve miktarının ayarlanması bulunmaktadır (3).

Bu çalışma daha önce yapılmayan izotonik sodyum klörür, sodyum bikarbonat ve izotonik sodyum klörür ile birlikte diltiazem uygulamalarının, kontrast madde verilen sınırda serum kreatinin değeri olan hastalarda KMN gelişiminde olası koruyucu etkileri araştırılmış ve birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bahsi geçen uygulamayı bu şekilde karşılaştıran bir klinik çalışma bilindiği kadarıyla bugüne kadar yapılmamıştır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Kontrast madde nefropatisi (KMN), böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği ve intravasküler kontrast madde kullanımını takiben kısa süre içinde gelişen akut böbrek yetmezliği (ABY) olarak tanımlanmaktadır (1). Literatürde KMN'ni ifade etmek için en sık kullanılan tanım; kontrast maddeye maruz kalımdan 48-72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde % 25 veya 0.5 mg/dl (44 mikromol/l)'den fazla artış olmasıdır (2).

İNSİDANS

KMN görülme sıklığı, risk faktörlerinin olup olmasına, kullanılan kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine, hacmine, işlem öncesi hidrasyon gibi koruyucu tedbirlere bağlı olarak değişmektedir.

KMN için risk faktörü olmayan genel popülasyonda, kontrast madde kullanılan hastaların çoğu bu işlemde etkilenmez (4). Belirgin bir risk faktörü olmayan hastalarda KMN insidansı yaklaşık % 3-5 civarında iken dört risk faktörü birden olanlarda bu oran % 100'e çıkabilmektedir (4,5,6). KMN gelişen hastaların yaklaşık yarısını perkütan koroner anjiyografi (PKAG) gibi kardiyak girişim yapılan hastalar oluşturmaktadır (1). Yakın dönemde yayınlanan ve günümüzde PKAG sonrası ABY gelişim sıklığı ve klinik önemini araştıran retrospektif bir çalışmada, ABY gelişim sıklığı % 3.3 bulunmuştur (4). Bu çalışmada bazal kreatinin değerlerinin yüksek

olması (>2.0 mg/dl) ve kullanılan kontrast madde miktarı yanında PKAG akut miyokard infarktüsü veya şok tanısı olan hastalarda yapılmasının da ABY gelişiminin bağımsız belirleyicileri olduğu bildirilmiştir (8).

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER

Kontrast maddeye bağlı gelişen böbrek yetmezliği, artan kontrast madde kullanımı nedeniyle hastanede edinilmiş akut böbrek yetmezliğinin üçüncü sık nedenini oluşturmaktadır (1).

KMN'nin spesifik bir tanısal belirleyicisi olmamasına rağmen halen en çok kabul gören, spesifik ve ekonomik tanı yöntemi kontrast madde verildikten 24-48 saat sonra serum kreatinin değerlerinin ölçümüdür.

Hastaların % 60'ında serum kreatininini ilk 24 saatte, % 90'ından fazlasında 72. saatte yükselir, 4 veya 5. günde doruk düzeye ulaşır ve genellikle yedinci veya 10. günde bazal düzeye dönebilir (4).

Böbrek yetmezliği oligürik veya nonoligürik olabilir, nonoligürik form daha sıktır (7). KMN'ne bağlı ABY sıklıkla klinik olarak belirti vermeyebilir. Nadiren diyaliz ihtiyacı gerekebilir. Hastaların yaklaşık % 30'unda çeşitli derecelerde kalıcı böbrek bozukluğu oluşabilmektedir (6,7).

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

KMN için risk faktörlerin içinde en önemlileri; önceden var olan böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus ve yüksek miktarda kontrast madde kullanımıdır (8). Risk faktörleri toplu bir halde Tablo 1’de verilmiştir.

Table 1: Kontrast madde nefropatisi için risk faktörleri

Risk Faktörleri	Risk oranı	p Değeri
Önceden var olan böbrek yetmezliği		
İşlem öncesi kreatinin 2.0-2.9 mg/dl (4)	7.37 (4.78-11.39)	<0.0001
İşlem öncesi kreatinin \geq 3mg/dl (4)	12.82 (8.01-20.54)	<0.0001
Diyabetes mellitus		
İşlem öncesi kreatinin \leq 1.1mg/dl (4)	1.86 (1.20-2.89)	0.005
İşlem öncesi kreatinin 1.2-1.9 mg/dl (4)	2.42 (1.54-3.79)	<0.001
Yaş >75 (9)	5.28 (1.98-14.05)	0.0009
Class III-IV konjestif kalp yetmezliği (10)	2.20 (1.60-2.90)	<0.0001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40 (10)	1.57 (1.14-2.16)	0.005
İşlem öncesi şok (4)	1.19 (0.72-1.96)	0.05
İşlem öncesi hipotansiyon (10)	2.50 (1.70-3.69)	<0.00001
Hipertansiyon (7)	2.00 (1.40-2.80)	0.0001
Bazal hematokrit (4)	0.95 (0.92-0.97)	<0.00001
Akut miyokard infarktüsü \leq 24 saat (7)	1.85 (1.31-2.63)	0.0006
Periferik damar hastalığı (7)	1.90 (1.40-2.70)	<0.0001
Yüksek miktarda kontrast madde kullanımı (>300 ml) (7)	2.8 (1.17-6.68)	0.02
İntra aortik balon pompası (9)	15.51 (4.65-51.64)	<0.0001
Acil/olağan üstü girişimler (7)	4.4 (2.9-6.5)	<0.0001

Tablo 1'in devamı:

Risk Faktörleri	Risk Oranı	P Değeri
Reperfüzyon zamanı ≥ 6 saat (9)	2.51 (1.01-6.16)	0.04
İşlemin başarısı (4)	0.27 (0.19-0.38)	<0.0001
Akciğer ödemi (10)	2.56 (1.42-4.52)	0.001
Kadın cinsiyet (1)	1.4 (1.25-1.60)	0.0001
Düşük efektif dolaşım hacmi (4)	1.19 (0.72-1.95)	0.05
Bypass greft müdahalesi (4)	4.94 (1.16-20.9)	0.03
Osmolarite (Düşük-yüksek-osmolality) (10)	0.50 (0.36-0.68)	
Nefrotoksik ilaç kullanımı (7,9)		
Olası Diğer Risk Faktörleri		
Hiperürisemi (7)		
Hipoalbuminemi (7)		
Çok damar hastalığı (7)		
Hiperkolesterolemi (4)		
Renal transplant (8)		
Multipl myelom (1)		
Diüretikler (4)		
ADE inhibitörleri (6)		
Intra-arteryal kontrast madde verilmesi (5)		
Sepsis, siroz (2)		

PKAG sonrası KMN gelişim sıklığını öngörebilmek için yeni risk skorlama sistemleri önerilmiştir. Mehran ve arkadaşlarının PKAG yapılan 9726 hastanın prospektif verilerine dayanarak oluşturdukları risk skorlama sistemine göre bağımsız risk faktörleri Tablo 2’de verilmiştir (11).

Tablo 2: PKAG sonrası KMN için risk skorlaması

Risk	Skor
Hipertansiyon	5
İntra aortik balon pompası kullanımı	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
Serum kreatinin>133 micromol/l	4
Yaş>75	4
Anemi	3
DM	3
Kontrast madde hacmi	kullanılan her 100ml için 1
Risk kategorileri	Total skor
Düşük	5 ve altı
Orta	6-10
Yüksek	11-15
Çok yüksek	16 ve üstü

1. Diyabetes Mellitus (DM)

Diyabetik hastalar KMN gelişim riski için yüksek grubu oluşturmaktadır (12,13). Diyabetik hastalarda vasküler hastalıkların sıklığında artış bu artmış risk faktörünü açıklayabilir. Diyabetik hastalarda birlikte nefropati bulunup bulunmamasına bağlı olarak KMN insidansı değişmektedir.

Yapılan çalışmalarda dikkati çeken en önemli nokta, hastaların çoğunda diyabetle birlikte ilerlemiş böbrek yetmezliği tablosunun bulunmasıdır (12). Diyabetik

hastalarda böbrek fonksiyonlarına bağı olarak değişmekle birlikte KMN insidansı % 5- 30 arasında rapor edilmiştir (14).

Diyabetik olmayan normal böbrek fonksiyonlu hastalarda KMN insidansı % 2, tip 1 DM ve böbrek yetmezliği olanlarda % 50 ve üzerinde, tip 1 DM olup böbrek yetmezliği olmayanlarda ise % 7 oranında KMN gelişmektedir (15,16).

Böbrek fonksiyonları korunmuş, proteinüri veya mikroalbuminürisi olmayan diyabetik hastalarda KMN riski daha düşük olmakla beraber, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda KMN için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar. Birçok çalışmada DM ve böbrek yetmezliğinin birlikte olduğu gruplarda KMN insidansı sadece böbrek hastalığı olduğu gruplara oranla daha yüksek bulunmuştur (11,15).

2. Önceden Var Olan Böbrek Yetmezliği

Önceden var olan böbrek yetmezliği öyküsü KMN için muhtemel en önemli risk faktörlerinden biridir. GFH 60 ml/dak'nın altında olması KMN gelişimi için major risk faktörüdür (15). Bu gruptaki hastalarda bazı serilerde KMN gelişme insidansı % 55 gibi yüksek rapor edilmiştir (8). Bir çalışmada serum kreatinin değeri 1.2 mg /dl'in altında olan hastalara göre serum kreatinin değerleri 1.4 ila 1.9 mg/dl arasındaki hastaların KMN gelişme riskinin beş kat arttığı gösterilmiştir (8). Serum kreatinin değeri 2 mg/dl'in üzerinde olan hastalarda KMN gelişme riski % 62'e kadar yükselmektedir.

Moore ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; bazal kreatinin düzeyleri 2.5-2.9 mg/dl olan grupta insidans, bazal kreatinin düzeyi 1.5-1.9 mg/dl olan gruptan 5 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir (17). Bu vakaların büyük çoğunluğunda işlem sonrası takipte kreatinin düzeyleri bazal değerlere geri dönmektedir (17).

Davidson ve arkadaşlarının PKAG yapılan 1144 hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada önceden varolan böbrek yetmezliği KMN gelişimi için en önemli tetikleyici risk faktörü olarak saptanmıştır (18). Bir başka çalışmada PKAG yapılan 378 hastanın % 2'sinde, bazal kreatinin değeri 1.5 mg/dl'in üzerinde olanların ise % 30'unda KMN gelişmiştir (19). Yapılmış olan 2034 hastalık bir seride, işlem öncesi serum kreatinin değerinin 2 mg/dl (177µmol/L) ve üzerinde olması KMN için en büyük risk faktörünün olduğu saptanmıştır (20). Önceden var olan böbrek yetmezliği öyküsü KMN insidansını artırdığı gibi KMN geliştikten sonra mortaliteyi de arttırmaktadır (8).

3. Kontrast Madde Tipi, Veriliş Sıklığı ve Miktarı

Kontrast maddelerin güncel sınıflaması, iyonik ve non iyonik şeklinde-dir. Plazma osmolaritesine göre de isoosmolar, hiperosmolar ve hipoosmolar olarak sınıflandırılmaktadır. Kontrast maddelerin özellikleri Tablo 3’de verilmektedir (1).

Tablo 3: Kontrast maddelerin iyonik, osmolar ve moleküler karakteristikleri

İyonik, hiperosmolar monomerler (1500-1800mOsm/kg)	Diatrizoate
İyonik, düşük osmolar dimerler (600-850 mOsm/kg)	Ioxaglate
Noniyonik, düşük osmolar monomerler (600-850 mosm/kg)	Iopamidol, Iomeprol, Iopromide Iohexol Iopentol
Noniyonik, isoosmolar dimerler (yaklaşık 290 mOsm/kg)	Iodixanol

Kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte KMN gelişme riskini belirleyen önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağı KMN gelişim riski daha yüksektir (21).

Kontrast maddelerin böbrek kan akımında ve GFH’nda hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesiyle orantılı olduğu gösterilmiştir.

Kontrast maddenin yapısı, iyon yükü ve konsantrasyonu hücre hasarındaki önemli etkenlerdir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda noniyonik, düşük osmolar kontrast madde kullanımı kontrast madde sonrası böbrek hasarını azaltmaktadır (21).

Rudnick ve arkadaşlarının normal böbrek fonksiyonu olan, non-diyabetik 1196 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, yüksek osmolariteli kontrast madde (diatrizoate) kullananlarda KMN gelişme oranı % 8.5, düşük osmolariteli kontrast madde (iohexol) kullananlarda ise % 8.2 bulunmuştur (21). Fakat kronik böbrek hastalığı olan hastalar ele alındığında, KMN gelişimi düşük osmolariteli kontrast madde kullananlarda % 12.2, yüksek osmolariteli kontrast madde kullananlarda ise % 27 oranında olmuştur (21).

Özetle azotemik olmayan bireylerde diyabetik olsun ya da olmasın düşük osmolariteli kontrast madde veya yüksek osmolariteli kontrast madde kullanımında nefrotoksisite insidansı benzerdir, fakat azotemik bireylerde düşük osmolariteli kontrast madde tercih edilmelidir (1).

Kontrast madde hacmi, KMN gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (8). Yapılmış bir çalışmada kontrast madde miktarının her 5 ml artışının KMN riskini kronik böbrek hastalığı olan hastalarda % 65 artırdığı gösterilmiştir (23). Mc Cullough ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kontrast madde hacmi 100 ml'nin altında olanlarda KMN riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (24). Buna karşılık bir başka çalışmada ise kontrast madde hacmi ile KMN ilişkisi gösterilememiştir (25).

Kontrast madde verilme sıklığı ve KMN arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.Yapılan çalışmalar sonrası iki kontrast madde uygulaması arasında 5 günlük bir sürenin olması gerektiği kabul görmüş bir yaklaşımdır (22,26,27).

4. Kalp Yetmezliği

Ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül fonksiyonunu gösteren güvenilir bir ölçüttür. Bu ölçüte göre ileri derecede kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek perfüzyonunun azalması KMN için risk oluşturmaktadır (19,28,29).

5. Dehidratasyon – Hipovolemi

Etkin kan hacminin herhangi bir nedenle azalması KMN için risk faktörüdür. Nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, siroz, dehidratasyon, herhangi bir nedenle gelişen hipotansiyon bu grup içerisine girmektedir (30,31).

6. Eşzamanlı Nefrotoksik Ajan Kullanımı

Birçok farmakolojik ajanın KMN'ni kötüleştirebileceği yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir.

KMN gelişimi için risk oluşturabilecek nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar (13,32,33,34,35):

- | | |
|---|----------------|
| - Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar | -Sisplatin |
| -Aminoglikozitler | -Takrolimus |
| - Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri | -Furosemid |
| - Metotreksat | -Amfoterisin B |
| - Siklosporin | -Vankomisin |

ADE inhibitörü kullanımının KMN'ni artıracak konusu tartışmalıdır (36). Öte yandan ADE inhibitörleri; KMN patogenezinde rolü olduğu düşünülen endotelinin salınmasını azaltır, aldosteron salınmasını önleyip böbrek kan akımını artırır. Ayrıca ADE inhibitörlerinin efferent arteriyolde dilatasyon yapıp intraglomerüler basınç düşmesine yol açacağı için KMN'ni bir anlamda önleyebileceğini düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır (3,37). Bazı yayınlarda ADE inhibitörlerinin özellikle diyabetiklerde faydalı olabileceği öne sürülmektedir (36). Bu konuyla ilgili olarak Toprak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kaptoprilin diyabetik hastalarda KMN'nin önlenmesinde etkili bir ajan olduğu ama diyabetik olmayanlarda KMN gelişimi için bir risk olduğu sonucuna ulaşmışlardır (38).

Moore ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada furosemid kullanımının KMN için tetikleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir (17).

7. Hipertansiyon

Hipertansiyonun KMN için risk faktörü olduğuna dair yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak hayvan deneyleri hipertansiyonun KMN riskini arttırdığı yolunda ipuçları vermektedir (39).

8.Multipl Myelom

Yapılan çalışmalarda multipl myelom hastalarında iyi hidrasyon sonrası kontrast madde verildiği takdirde komplikasyon gelişmediği görülmüştür (1,15). McCarthy ve Becker kontrast madde uygulanmış 476 multipl myelom hastasını inceledikleri çalışmalarında KMN insidansını % 0.6-% 1.25 arasında bulmuşlardır (40).

KMN için risk faktörü olabilecek diğer durumlar aşağıda sıralanmıştır:

Hiperürisemi

Karaciğer yetmezliği

Nefrotik sendrom

Akciğer ödemi

Hiperlipidemi

İleri yaş (75 yaş)

Tek böbrek

Akut miyokard infarktüsü veya geçirilmiş miyokard infarktüsü

Böbrek transplantasyonu

Obesite

Kadın cinsiyet

AIDS

Düşük serum albümin düzeyi

Sigara içimi

Anemi

Metformin kullanımı

İntra aortik balon pompası kullanımı

Böbrek ve periferik arter hastalığı

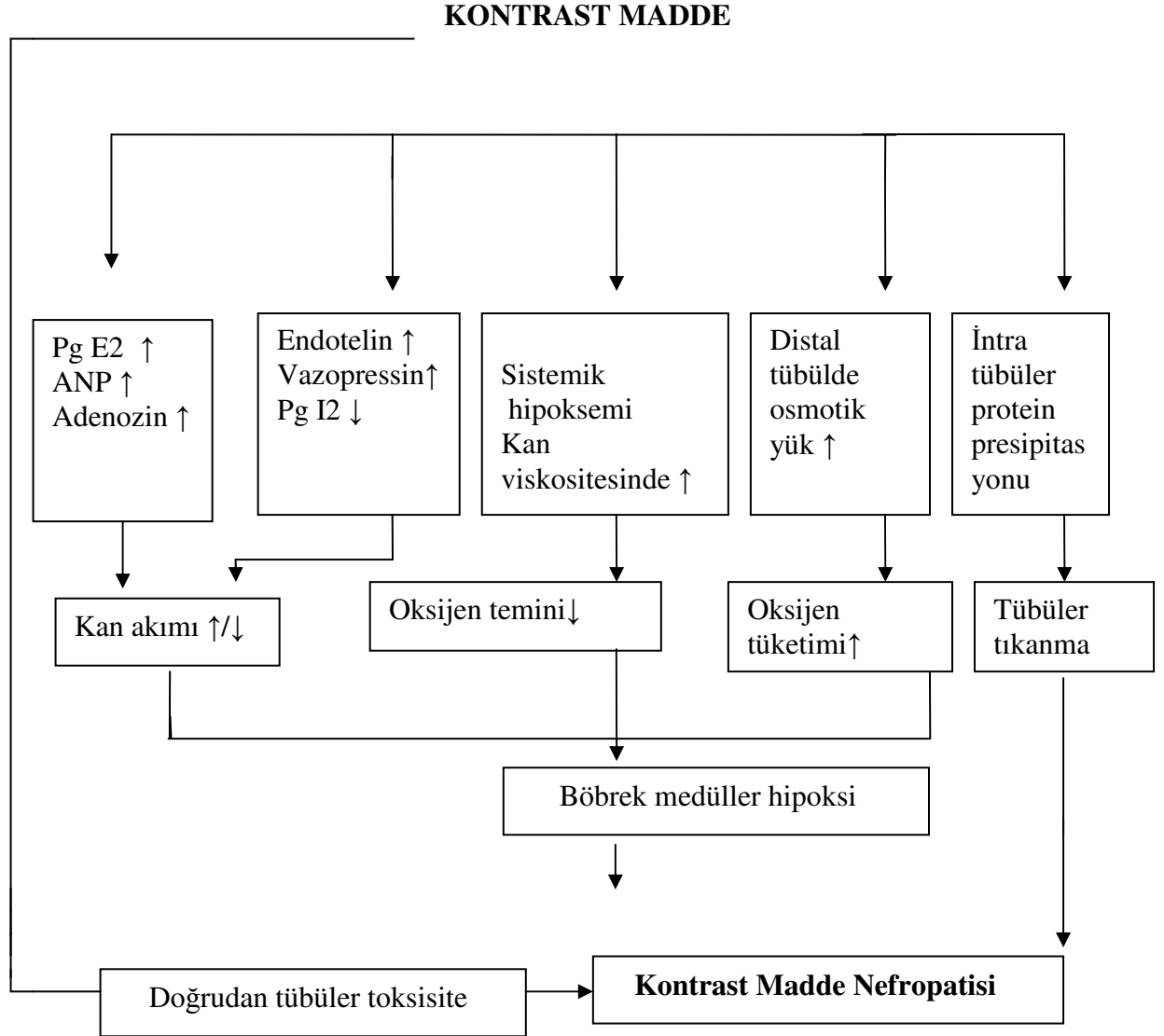
Hipoksi (1,15,41).

PATOGENEZ

KMN'nin oluşum mekanizması karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır. KMN'nin gelişiminde başlıca iki teori; geniş hayvan çalışmalarında gösterilen nitrik oksid ve/veya endotelin salınımında değişiklik sonucu oluşan renal vazokonstrüksiyon ve kontrast maddenin direkt tübüler toksik etkisinin olduğu kabul edilmektedir (42).

Yapılan çalışmalar sonucunda kontrast madde etkisi ile oluştuğu düşünülen değişiklikler Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1: Kontrast madde nefropatisi gelişiminde rolü olan basamaklar



1. Doğrudan Tübüler Toksikite

KMN gelişiminde rolü olduğu öne sürülen mekanizmalardan biri kontrast maddenin böbrek tübüllerinde yaptığı toksik etkidir (1,7). Kontrast maddelerin tübülüsle doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünlerinin olduğuna inanılmaktadır (42). Kontrast madde vücuda girdikten sonra reaktif oksijen ürünleri üreilmeye başlar (43). Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalarla renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (42). Oksijen miktarında azalma meydana geldiği zaman süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi toksik ürünler ortaya çıkar (44). Kalsiyum ve adenozin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık eder. Kontrast madde bazal membran ve mezengial hücrelerde hasar meydana getirmektedir (44).

Böbrek tübüler epitel üzerinde kontrast maddenin doğrudan toksik etkileri için ileri sürülen patolojik değişiklikler; epitelyal hücre vakuolizasyonu, intestisyel inflamasyon, hücresel nekrozu ve enzimüriyi içermektedir (42).

Yapılan çalışmalarda invitro modellerde proksimal ve distal tek tabakalı hücre kültürlerinde düşük osmolar kontrast maddeye göre yüksek osmolar kontrast maddenin hücre mortalitesini daha çok artırdığı gösterilmiştir (35). Gelişen toksik etkilerin hipoksi ile arttığı gösterilmiştir (43).

Tübüler sistemin değişik yerlerinde lokalize olan enzimlerin, nefrotoksisitenin belirlenmesinde ve tübüler disfonksiyonun erken tanısında yeri olduğu gösterilmiştir. Humes ve arkadaşlarının çalışmasında, iyonik hiperosmolar monomerler olan diatrizoate uygulaması tavşan proksimal tübüllerinde potasyum, ATP, total adenin nukleotitlerinde azalma ve kalsiyum içeriğinde artışa neden olmuştur. Ayrıca bu etki hipoksi varlığında daha da belirginleşmektedir (44,45,46,47,48).

2. Hemodinamik Değişiklikler

Kontrast madde uygulaması sonrası böbrekte iki fazlı bir yanıt meydana gelmektedir. İlk olarak geçici vazodilatasyon, sonrasında ortaya çıkan uzun süreli vazokonstriksiyon fazı meydana gelir. Bu değişiklikler, KMN patogenezinde en önemli mekanizmanın böbrekte meydana gelen iskemi olduğunu düşündürmektedir (34).

Yapılan çalışmalar sonucunda kontrast madde sonrası böbrek kan akımında azalmanın uniform olmadığı ve özellikle medullada olduğu gösterilmiştir (42). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; kontrast madde oluşturduğu hemodinamik değişiklikler ve solüt diürez sonucu tübülüslerin çıkan kolunda oksijen tüketiminin artışı sonucu epitel nekrozunu indüklemektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda isoosmolar kontrast maddelerin kan viskozitesini arttırmaları medüller hipoksiyi daha da kötüleştirebileceği ileri sürülmüştür (49).

Böbrek damar yatağında gözlenen geçici vazodilatasyon, uzun süreli vazokonstriksiyon ile karakterize bifazik yanıtın kontrast madde osmolaritesiyle ilişkili olduğu ve dehidratasyon durumlarında belirginleştiği saptanmıştır (49). Tübülüslerde kontrast maddenin geçiş zamanının azalması yüksek viskoziteye bağlı olarak tübüler basıncı arttırabilir, bu da GFH'nin azalmasına ve peritübüler damarların kompresyonuyla böbrek kan akımının azalmasına neden olabilir. Viskoziteyle ilgili bir başka negatif potansiyel mekanizma, tübüler geçiş zamanının artması sonucu muhtemelen solüt transport zamanının artması ve bunun sonucu olarak oksijen utilizasyonunun artmasıdır (50). Kontrast maddeye bağlı olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyonun çeşitli vasoaktif maddelere bağlı olarak geliştiği ileri sürülmüştür. Kontrast madde sonrası intrarenal ve sistemik mekanizmaların regülasyonunda değişimler ve kontrast madde etkisiyle indüklenen bazı mediatörlerin böbrek perfüzyonda azalmada etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kalsiyum, prostoglandin, adenozin, nitrik oksid ve endotelin gibi bu mediatörlerin bloke edilmesi ile KMN'nin önlenebileceği deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (50,51).

KMN'nde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin de rolünün olabileceği öne sürülmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar bu konuyla ilgili çelişkili bulgular sunmaktadır (32,36).

3. Eritrosit Morfolojisinde Değişiklikler

Yapılan rat çalışmalarında kontrast maddenin böbrek papillasındaki kapiller akımda azalma, eritrosit agregasyonunda artış ve oksijen parsiyel basıncında azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda yüksek osmolar kontrast maddelerin hipertonic etkisi ile eritrosit membran deformitesini ve hacmini azalttığı gösterilmiştir. Bu değişmelerin

kan viskozitesinde artışa, böbrek kan akımında azalma ve GFH'nda düşmeye neden olabileceği düşünülmektedir (52).

4. İmmünolojik Değişiklikler

Birçok çalışmada KMN'nin nedeninin immün mekanizmalarla oluşabileceğini göstermiştir (7). Kontrast madde verilmesinden sonra plazma C3a konsantrasyonunda artışla kompleman sistemin aktive olabileceği gösterilmiştir (53). Kompleman sistemin alternatif yolla aktive olması mezengiyumda nötrofil ve makrofajların stimülasyonuna neden olmaktadır (53). Böbrek parankiminde bu hücrelerin infiltrasyonu serbest oksijen radikallerini arttırmakta ve KMN gelişiminde bu değişmelerin katkısı olabileceği ifade edilmektedir (1). Bu vakalarda kontrast maddeye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda ABY gelişebilmektedir. Bu vakalarda deri döküntüsü, eozinofili, bronkospazm da ortaya çıkabilir (53).

5. İntratübüler Obstrüksiyon

Kontrast maddenin proteinler ile birleşip tübüllerde çökerek intratübüler obstrüksiyona yol açarak KMN'ne yol açabileceği ileri sürülmüştür. Bu iddia özellikle multipl miyelom hastalarında önem kazanmaktadır (1,33,34).

Yapılan bir çalışmada iyonik yüksek osmolar monomer bir kontrast madde olan diatrizoate uygulamasının böbrek tübül ve membran bileşenleriyle etkileşime girip tübüllerde çöktüğü öne sürülmüştür (1).

6. Prostaglandinler ve Nitrik Oksid

Vazodilatatör nitrik oksid (NO)'in ve prostoglandinler (PG)'in KMN'nde koruyucu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kontrast maddenin NO ve PG gibi mediatörlerin sentez ve salınımında olumsuz etkisi olduğu iddia edilmektedir.

Endotelde NO sentezinde azalma ya da NO salınımına cevabın azalması renal iskemiye kısmen izah edebilir. Hayvan deneylerinde arter örneklerinde endotelde noniyonik kontrast maddenin doğrudan etkisi sonucu NO'in üretiminin inhibe edildiği gösterilmiştir (54). Sıçanlarda kontrast madde öncesi indometazin veya bir NO sentez inhibitörü olan L-Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) verilmesi medüller kan

akımında azalmaya ve vazokonstriksiyonda anlamlı uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (54). Sıçanlarda intravenöz kontrast madde verilmesinden sonra PG ve NO inhibisyonu ile medüller oksijenizasyonda da azalma olduğu rapor edilmiştir (55,56).

7. Endotelinin Rolü

Endotelin KMN patogeneğinde önemli rol oynayan potent bir vazokonstriktördür. Endotelinin iki reseptörü vardır: Endotelin A ve Endotelin B. Endotelin A, düz kaslarda bulunur ve vazokonstriksiyona neden olur. Endotelin B ise endotel hücrelerinde bulunur, NO ve prostasiklin aracılığı ile vasodilatasyonu sağlar.

Çok sayıda insan ve hayvan deneylerinde yüksek hacimde kontrast madde verilmesi sonrası özellikle diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı varlığında idrar ve plazma endotel düzeyinde artış tespit edilmiştir (57,58). Hayvan deneylerinde KMN’nde endotelin reseptör antagonistlerinin kontrast maddeye bağlı renal vazokonstriksiyonu azalttığı gösterilmiştir (59).

8. Adenozinin Rolü

Renal adenozin artışı ve renal adenozin reseptör stimülasyonu KMN’nin gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir. Bilindiği gibi adenozin potent bir vazokonstriktördür. Böbrek kan akımını azaltıp serbest oksijen radikallerini artırdığı öne sürülmektedir (50). Kontrast maddenin intrarenal adenozin sentezini uyardığı öne sürülmüştür (51). Adenozinle indüklenen renal vazokonstriksiyonun hiponatremi ve dehidratasyon varlığında daha belirgin olduğu gözlenmiştir (50,51).

Deneysel çalışmalarda diyabetik hayvanlarda adenozinin indüklediği renal vazokonstriksiyon gösterilmiştir (60). Bu da diyabetik hastalarda KMN’nin insidansının yüksek olduğunu izah edebilir. Deneysel ve klinik çalışmalarda adenozin reseptör antagonisti olan teofilinin kontrast maddeye bağlı gelişen GFH ve böbrek kan akımındaki azalmanın derecesini hafiflettiğini öne sürülmüştür (61).

Endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF)’ün inhibe edilmesi adenozin aracılı böbrek vazokonstriksiyonunu potansiyelize etmekte, enzimüriyi, doku hasarını artırdığı gibi GFH’ndaki azaltmayı da arttırmaktadır. L- arginin ve EDRF prekürsörleri kısmen de olsa bu istenmeyen etkileri azaltmaktadır (62).

9. Serbest Oksijen Radikallerinin ve Apoptozisin Rolü

KMN'nde kontrast madde verilmesi sonrası ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin de rolü olabilir. Birçok hayvan modellerinde serbest oksijen radikallerinin KMN'nde etkisi olduğu gösterilmiştir ama insan deneylerinde sadece dolaylı bulgularla bunu söylemek mümkündür.

Hücre hasarı sonucu oluşan KMN gelişiminde apoptozis artışına ait kanıtlar olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada kontrast madde toksisitesine bağlı apoptozis bulguları ortaya konmuştur (47). Bu çalışmada yüksek osmolar iyonik kontrast madde diazoksitin böbrek epitelyal DNA fragmantasyonuna sebep olduğu gösterilmiş, gerçi bu etkiyi manitol ve sodyum klorid gibi diğer yüksek osmolar maddelerin de yaptığı gösterilmiştir (47,48). Yüksek osmolar noniyonik ajan iopamidolun DNA bozukluğuna neden olduğu gösterilememiştir. N-asetil sistein ve taurine gibi antioksidan ajanların hipertonsiteye bağlı böbrek epitelyal hücre apoptozisi azaltabileceği öne sürülmektedir (48,63,64).

10. Kalsiyumun Rolü

Hayvan çalışmalarında hücre içinde kalsiyum birikiminin iskemik ve toksik hücre hasarının gelişmesinde en önemli patofizyolojik basamağı oluşturduğuna dair bulgular elde edilmiştir (65). İntrarenal kontrast madde injeksiyonu sonrası GFH azalmakta ve uzun süren vazokonstriksiyon olmaktadır (65). Bu vazokonstriksiyon sadece böbrek vasküler yatağına özgüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kontrast madde uygulaması esnasında GFH ve böbrek kan akımının düzelmesinde kalsiyum iyonunun modülatör olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin vazokonstriktif stimulus ile eş zamanlı infüze edilmelerinin intrarenal vazodilatasyona yol açtığı ve böbrek fonksiyonlarını korumasını sağladığı bildirilmiştir.

Yapılan hayvan ve insan deneylerinde verapamil, diltiazem ve ve ekstrasellüler kalsiyum şelatörü olan N-tetrasetik asit (EGTA)'in kontrast maddeye bağlı böbrek hemodinamiklerinde meydana gelen olumsuz etkileri azalttığı gözlemlenmiştir (66).

KMN’NİN ÖNLENMESİNDE ÖNERİLER

KMN çoğunlukla bir iki hafta içinde düzelebilir, ancak buna rağmen komplikasyon riskini arttırdığı ve hastanede yatış süresini uzattığı için önem arz etmektedir. Bunun için KMN risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve geliştiği takdirde etkin tedavisinin planlanması önemlidir. KMN açısından risk altında olan bireylerde işlemde 24 ile 96 saat arası dönemde serum kreatinin düzeylerinin ölçümü nonoligürik böbrek yetmezliğinin tanınması açısından önemlidir.

KMN’nin halen spesifik bir tedavisi yoktur. Öncelikle yapılması gereken yüksek riskli hasta popülasyonunun tespit edilmesi ve koruyucu tedavinin planlanmasıdır. Birçok çalışmada KMN’nin önlenmesinde koruyucu tedavi stratejilerini araştırılmıştır . Etkinliği kanıtlanmış veya muhtemel etkin olan yaklaşımlar aşağıda belirtilmiştir. Bunlardan en güvenli olanı volüm genişleticileridir. Ayrıca profilaktik hemodiyaliz-hemofiltrasyon ve KMN’nde etkili olabilecek farmakolojik ajanlar araştırılmaktadır.

1. İzotonik Sodyum Klörür, Furosemid ve Mannitol uygulaması

Sıvı uygulaması KMN’nin önlenmesinde uzun süredir benimsenen bir yaklaşımdır. Sıvı uygulamasıyla RAAS aktivitesinde azalma, tübüloglomerüler feedbackin down regülasyonu, sodyum alımı ve diürezin artması, kontrast maddenin dilüsyonu, böbrek korteks ve medulla damarlarının vasokonstriksiyonunun önlenmesi, tübüler obstrüksiyonun önlenmesi ve endotelin gibi diğer vasokonstrüktörlerin azalmasının sağlanması amaçlanmaktadır. Sıvı uygulaması özellikle böbrek hasarı olan hastalarda KMN gelişim sıklığını azaltmaktadır (64). KMN’nin önlenmesinde sıvı verilmesinin belli bir standardizasyonu yoktur (67).

Yapılan çalışmalarda diüretiklerin KMN’nin önlenmesinde sıvı verilmesine göre bir üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Solomon ve Weinstein’in yaptıkları iki çalışmada da tek başına sıvı ve diüretikle birlikte sıvı kullanımı karşılaştırılmış, diüretik grubunda nefrotoksisite insidansı daha fazla bulunmuştur. Özet olarak tek başına sıvı tedavisi ile karşılaştırıldığında diüretikler KMN’ni önlemede etkili bulunmamıştır (68,69).

Mannitole yapılan çalışmalarda KMN’nin önlenmesinde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yüksek riskli 98 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada hidrasyon, dopamin, furosemid ve mannitol kombinasyonunun birbirlerine bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (10). Solomon ve arkadaşların yaptıkları çalışmada diyabetik ve non diyabetik hastalarda mannitol etkili bulunmamıştır (68).

2. Vazodilatatör Ajanlar:

a) Fenoldopam

Fenoldopam mesilat; dopamin-1 reseptör antagonisti olup sistemik, periferik ve renal arterial vazodilatasyon yapar. KMN'nin önlenmesinde fenoldopamla yapılmış çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir.

Yapılan tek merkezli, nonrandomize çalışmalarda fenoldopamın girişimden bir saat önce ve girişimden dört saat sonra 0.01 – 0.1mcg/kg/dakika dozlarında verilmesinin KMN'ni azalttığı gösterilmiştir (69,70). Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre de fenoldopamın plaseboya göre KMN'ni azaltmadığı gösterilmiştir (72).

b) Dopamin

Klasik düşünce düşük doz dopaminin (2-5 mcg/kg /dak) renal vazodilatör olduğudur. Klinik çalışmalar düşük doz dopaminin KMN'nin önlenmesinde ya da tedavisinde kullanımını desteklememektedir. Gare ve arkadaşları PKAG yapılan hafif böbrek bozukluğu olan ve/veya diyabetik 66 hastayı değerlendirmişler (73). Bu hastaların bir kısmına kontrast madde öncesi yalnız izotonik sodyum klörür infüzyonu yapılmış. Bir kısmına da düşük doz dopamin (2 mcg/kg/dak) ve izotonik sodyum klörür birlikte verilmiş, dopamin grubunda serum kreatinin düzeyinde zirve değeri daha yüksek ve periferik damar hastalığı olan hastalarda bu daha anlamlı bulunmuştur (73). Yapılan başka bir çalışmada ise nondiyabetik grupta azotemik hastalarda dopamin ile profilaksinin KMN'nde sadece izotonik sodyum klörür ile profilaksiden daha üstün olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada diyabetik hastalarda dopaminin iskemiye arttıracığı ve KMN riskini artırabileceği ileri sürülmüştür (74).

3.Kalsiyum Kanal Blokerleri

Yapılan çalışmalarda iskemik ve nefrotoksik ABY modellerinde kalsiyum kanal blokerlerinin protektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (75). Kalsiyum kanal blokerleri Anjiotensin II'nin vazokonstrüktör etkisini önler, GFH ve böbrek kan akımından bağımsız olarak su ve sodyum geri emilimini inhibe eder (75). Böbrek hemodinamisi

üzerine etkilerine ek olarak intrasellüler kalsiyum yükünü azaltarak mitokondriyal fonksiyonu düzeltirler. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında kalsiyum kanal blokerlerinin toksik ve iskemik böbrek hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (75). Neumayer ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada profilaktik nitrendipin alan grupta kontrol grubuna göre GFH korunmuş ve idrarda proteinüri ve gamma glutamil transpeptidaz (GGT), N-asetil β -D-glukozaminidaz (β NAG) ve alanin aminopeptidaz (AAP) gibi enzimlerin böbrekten atılımını belirgin olarak azaltmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerin vasküler etkilerinin ilaç dozu, tedavinin süresi, sıklığı, uygulama yolu, hidrasyon durumu, potasyum, magnezyum dengesi, cinsiyet, ırk, bazal vasküler tonusa bağımlı olarak farklı olduğu öne sürülmüştür (75,76).

Bakris ve Burnett yaptıkları çalışmada kalsiyum antagonisti verapamil ve diltiazemin kontrast maddenin vazokonstrüksiyon etkisini azalttığını gözlemişlerdir (77). Öte yandan dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokelerinden felodipin, nitrendipin ve nifedipini içeren bir seri çalışmalarda KMN'nin önlenmesinde çelişkili etkileri olduğu belirtilmiştir. Klinik çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin KMN'nin önlenmesinde onaylanmış bir etkisi olmadığı sonucuna varmak mümkündür.

Sonuç olarak bütün bu çalışmalara bakılacak olursa kalsiyum kanal blokerlerinin KMN'nin korunmasında etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Prostoglandin E1

KMN'nin önlenmesinde PGE1'in rolü hakkında az miktarda veriler vardır. Koch ve arkadaşlarının PGE1 ile yaptıkları bir çalışmada PGE1 dozları ve kreatinin klirensi arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (78).

4. Adenozin Antagonisti

Yapılan çalışmalarda teofilin gibi adenozin reseptör blokerleri kullanılarak kontrast maddeye bağlı vazokonstrüksiyonun önlenebileceği iddia edilmiştir (61). Daha önceki çalışmaların çelişkili raporlarına karşın, yeni yapılan randomize çalışmalarda yüksek riskli hastalara koruyucu teofilin (200 mg, 4 doz şeklinde, ilk doz girişimden bir saat önce verilir, diğer dozlar 12 saat arayla verilir) kullanımının ve KMN gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir ($p=0.046$) (79). Ancak teofilinin KMN gelişimini önlemede koruyucu olarak kullanımının önerilmesi için yeterli veri henüz yoktur.

5.N-asetil Sistein (NAC)

N-asetilsistein antioksidan özelliği nedeniyle KMN gelişimini anlamlı olarak azalttığını destekler gözlemler vardır (63) Kontrast uygulanması sırasında açığa çıkan serbest reaktif oksijen radikalleri doğrudan tübüler toksisite ve böbrek medüllasında iskemik etki oluşturarak KMN patogenezinde rol oynayabilir. Deneysel çalışmalarda N-asetilsisteinin KMN'ni önleyebileceği gösterilmiştir. Tepel ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada koruyucu olarak günde iki kez oral alınan 600 mg N-asetilsisteinin böbrek fonksiyonlarında azalmayı önlediği gösterilmiştir (80).

Kronik böbrek hastalığında kontrast madde kullanımına ilişkin toplamda 805 hastayı içeren bir meta-analizde, elektif şartlarda hidrasyona ek olarak girişimden bir gün önce ve girişim gününde oral 400-600 mg 2x1 NAC verilmesinin KMN gelişmesini tek başına hidrasyona göre % 56 oranında azalttığı gösterilmiştir (p=0.02) (63,81).

6. Sodyum Bikarbonat

Sodyum bikarbonat infüzyonunun üriner pH artışı ile serbest oksijen radikallerini azalttığı, sonuç olarak KMN gelişimininde koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (82).

Hayvan çalışmalarında iskemi veya doksorubisinle oluşan ABY öncesinde sodyum bikarbonatla tedavinin izotonik sodyum klorüre göre daha çok koruduğu gösterilmiştir (83,84,85). Merten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonuçları sodyum bikarbonatın sodyum klorüre göre KMN'nin önlenmesinde daha üstün olduğu yönündedir (82). Fakat henüz mevcut bilgilerle insanlarda KMN'ne karşı korumada sodyum klorür ve sodyum bikarbonatın etkinliğini karşılaştırmak mümkün değildir.

Sodyum bikarbonatın KMN gelişiminde koruyucu olarak verilmesi oldukça güvenli, uygulaması basit ve ucuz bir ajan olmakla birlikte daha geniş, karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

7. Endotelin Reseptör Antagonistleri

Rat modellerinde Endotelin A blokerlerinin KMN'nde kısmen koruyucu olduğuna dair veriler bulunmaktadır (86). Wang ve arkadaşları böbrek hastalığı olan hastalarda

hidrasyonla birlikte verilen endotelin reseptör antagonistlerinin tek başına hidrasyon tedavisine göre KMN'ni artırdığını göstermişlerdir (59).

8. Atrial Natriüretik Peptid (ANP)

ANP potent bir vazodilatatördür ve böbrek kan akımını artırır. Kurnik ve arkadaşlarının çalışmasında intravenöz ANP, diyabetik veya nondiyabetik böbrek bozukluğu olan hastalarda KMN insidansını azaltmamıştır (87).

9. Hemofiltrasyon-Hemodiyaliz

Yeni yapılan bir çalışmada PKAG planlanan kronik böbrek bozukluğu olan 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 (88).

Kontrast madde uygulanmasından sonra oluşacak böbrek hasarını önlemek için koruyucu diyaliz ile kontrast maddenin eliminasyonu düşünülebilir. Ancak koruyucu hemodiyalizin KMN'ni önlemede etkisinin açık olarak ortaya konduğunu söylemek mümkün olamamıştır (89).

10. Kontrast Madde Seçimi

KMN gelişiminde risk faktörü olarak yer alan kontrast madde miktarı ve tipinin, modifiye edilebilir özellikleri nedeni ile koruyucu yaklaşımda yeri olduğu düşünülmektedir. Kullanılacak kontrast maddenin seçiminde; hastada uygulanacak işlemin tipi, görüntü kalitesi, maliyet ve hastada KMN gelişme riski gözönüne alınmalıdır. Kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte KMN gelişime riskini belirleyen önemli unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı KMN gelişim riski daha yüksektir (21).

Sonuç olarak; KMN gelişim riski, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda yüksek osmolariteli kontrast madde veya düşük osmolariteli kontrast madde kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Bununla birlikte kronik böbrek hastalığı olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise düşük osmolariteli kontrast madde kullanımı, yüksek

osmolariteli kontrast maddeye göre KMN sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır (1,21).

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE PROGNOZ

McCullough ve arkadaşlarının PKAG yapılan 1826 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, diyaliz gerektiren KMN sıklığı % 1'in altında, hastane mortalitesi % 35.7, iki yıllık sağkalım ise % 18 olarak saptanmıştır (24).

Yeni yapılan retrospektif bir çalışmada ise, KMN gelişen hastalarda hastane içi mortalite % 22 bulunmuştur (4). Bu oran KMN gelişmeyenlerde sadece % 1.4'tür. KMN gelişen ve hastaneden sağ olarak çıkan hastaların 1. ve 5. yılda mortalite oranları sırasıyla % 12.1 ve % 44.6'dır. Bu oranlar doğrudan kontrast madde kullanımına bağlı prognozu yansıtmasa da bu hasta grubunda ABY gelişiminde önemli bir etken olan kontrast maddeye bağlı nefropati gelişiminin önlenmesinin prognozunu iyileştirilmesinde önemli bir faktör olacağı göz önüne alınmalıdır.

Aşağıda Tablo 4'da yapılan üç çalışmada kontrast madde nefropatisi ve oranları verilmiştir.

Tablo 4: Klinik çalışmalarda KMN'nden sonra hemodiyaliz ve ölüm oranları

Çalışma	Hasta sayısı	Girişim	Diyaliz oranı (%)	Diyaliz sonrası mortalite (%)
McCullough ve ark.(24)	3695	PKAG	0.5	37
Gruberg ve ark. (14)	12054	PKAG	0.4	17
Levy ve ark .(90)	16248	Radyo- kontrast girişim	1.1	12

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALAR:

Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde PKAG yapılmak üzere hazırlanan ve kreatinin değerleri 1.1- 4 mg/dl arasında olan hastalar çalışmaya alındı. 20'er hastalık üç grup oluşturuldu. Serum kreatinin değerleri belirlenen aralığın dışında hastalar, daha önceden multipl myeloma tanısı konmuş hastalar, aşikar kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar (sistolik>160 mmHg, diastolik>100 mmHg), son iki gün içinde kontrast madde uygulanan hastalar, gebeler, kontrast maddeye allerjisi olduğu bilinen, işlemden önceki bir ay boyunca herhangi bir nedenle N-asetil sistein, dopamin, mannitol alan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca diltiazem grubu için beta bloker kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

ÇALIŞMA DİZAYNI:

Bu tek merkezli gözlem çalışması prospektif düzende gerçekleştirildi. PKAG planlanan ve plazma kreatinin değerleri 1.1-4 mg/dl'in arasında olan hastalarla yüzyüze görüşmek suretiyle bilgi verilip yazılı onay alındı.

Hastaların yaşı, eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. İşlem öncesi serum biyokimyası, tam kan sayımı, tam idrar incelemesi ve idrarda eşzamanlı idrar mikroprotein ve kreatinin miktarı belirlendi. Hastaların kreatinin klirensi MDRD formülü ile hesaplandı $[GFR=186 \times (Scr)^{-1.154} \times (yaş)^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın ise})]$ (91). Ekokardiyografide sol ventrikül EF, kapak patolojisi olup olmadığı, duvar hareket bozukluğu olup olmadığı kaydedildi.

Birinci grup hastaya PKAG öncesi bir saat boyunca 3 mL/kg dozunda izotonik sodyum klörür verildi. Tüm hastalar infüzyona başladıktan sonraki birinci ve ikinci saatler arasında PKAG işlemine alındı. İşlem sonrası 6 saat boyunca 1 mL/kg/ saat dozunda izotonik sodyum klörür verildi.

İkinci grup hastaya 850 ml % 5 Dekstroz solüsyonuna 150 mEq sodyum bikarbonat (Sodyum bikarbonat 10 ml, % 8.4 molar, Biosel İlaç Sanayi, İstanbul) ilave edilerek hazırlanan mayi PKAG öncesi bir saat boyunca 3 mL/kg/ dozunda verildi. Tüm hastalar infüzyona başladıktan sonraki birinci ve ikinci saatler arasında PKAG işlemine alındı. İkinci grup için PKAG sonrası bahsi geçen sodyum bikarbonat solüsyonundan 6 saat boyunca 1 mL/kg /saat dozunda verildi.

Üçüncü grup hastaya PKAG öncesi tıpkı birinci grupta olduğu gibi bir saat boyunca 3 mL/kg dozunda izotonik sodyum klörür verildi. Tüm hastalar infüzyona başladıktan sonraki birinci ve ikinci saatler arasında PKAG işlemine alındı. İşlem sonrası 6 saat boyunca 1 mL/kg/ saat dozunda izotonik sodyum klörür verildi. Ayrıca bu grup hastaya ilave olarak işlemde önce bir gün ve işlemde sonra iki gün boyunca diltiazem (Diltizem, 25 mg diltiazem HCl içeren liyofilize ampul, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, İstanbul) 2x60mg oral (Saat 10:00 ve 22:00'da) verildi. Hastalara intravenöz PKAG sırasında 30-60ml düşük osmolar noniyonik monomer olan iohexol (Omnipaque flakon, 300mg-50 ml'lik flakon, Opakim Tıbbi ürünler Ltd. Şti, İstanbul) verildi. Tüm hastaların intravenöz kontrast madde sonrası 2. ve 7. günde plazma BUN ve kreatinini ölçülerek kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS 9.05 bilgisayar programı kullanıldı. Nicel veriler X+SD (ortalama±standart sapma) olarak tanımlandı. Normallik analizleri yapılan verilerde gruplar arasında "One Way Anova" önemlilik testi yapıldı. Hangi grubun farklı olduğu ise "Scheffe" prosedürü kullanılarak belirlendi. Bazal değerler ile diğer zamanlar arasındaki karşılaştırma ise "Tekrarlı Varyans Analizi" önemlilik testi kullanılarak yapıldı. Hangi zamanın farklı olduğu ise "Bonferroni" testi ile belirlendi. Nitel verilerde dağılım yüzde olarak ifade edildi. Uygun verilere "kikare" (χ^2) testi kullanılarak istatistiki önemlilik belirlendi. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 33 erkek (%55) ve 27 kadın (%45) hasta alındı. Ortalama yaş 62.65 ± 11.4 (29-80) idi. Bazal kreatinin düzeyleri 1.44 ± 0.33 mg/dl (1.2-3.1 mg/dl) olarak ölçüldü. Bazal kreatinin klirensi ortalama 48.44 ± 14.45 ml/dak (23.70-94.00 ml/dak) olarak hesaplandı. 21 (%35) hasta diabetes mellitus, 36 (%60) hasta hipertansiyon hastası idi. Bir hasta (%1.7) renal transplant hastası idi. Birinci grupta 20, ikinci grupta 20 ve üçüncü grupta 20 hasta çalışmaya katıldı. Birinci grupta 13 erkek (%21.7), 7 kadın (%11.7), ikinci grupta 9 erkek (%15), 11 kadın (%18.3), üçüncü grupta 11 erkek (%18.3), 9 kadın (%15) ($p > 0,05$) çalışmaya alındı. Birinci grupta yaş 60.8 ± 12 (29-75), ikinci grupta 62.7 ± 10.5 (42-80) ve üçüncü grupta 62.6 ± 11.8 (29-80) idi ($p > 0,05$). Bazal kreatinin düzeyleri birinci grupta 1.37 ± 0.21 mg/dl (1.2-2), ikinci grupta 1.39 ± 0.16 mg/dl (1.2-1.9) ve üçüncü grupta 1.56 ± 0.49 mg/dl (1.2-3.1) idi ($p > 0,05$). Üç grup arasında serum albümin düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu. Bazal elektrolit değerleri benzerdi. Üç grupta idrar mikroprotein/kreatinin oranları benzerdi. Üç grupta hemoglobin değerleri benzerdi. Üç grupta sigara içen hasta sayısı benzerdi. Gruplar arasında hastaların ekokardiografik olarak ölçülen EF değerleri benzerdi.

Birinci grupta diyabetik hasta sayısı 8 (%13.3), ikinci grupta 4 (%6.7), üçüncü grupta 9 (%15) idi. Birinci grupta hipertansif hasta sayısı 12 (%20), ikinci grupta 11 (%18.3), üçüncü grupta 13 (%21.7) idi. Gruplar arası ilaç kullanımları beta bloker dışında benzerdi. Birinci grupta 10 hasta statin, beta bloker ve ADE inhibitörü, 3 hasta statin ve betabloker, 7 hasta ADE inhibitörü ve betabloker alıyordu. İkinci grupta 11 hasta statin, beta bloker ve ADE inhibitörü, 1 hasta statin ve betabloker, 3 hasta ADE inhibitörü ve beta bloker, 5 hasta statin ve ADE inhibitörü alıyordu. Üçüncü grupta ise 12 hasta statin ve ADE inhibitörünü, 4 hasta yalnız statin, 4 hasta da yalnız ADE inhibitörü alıyordu. Bu grupta hiçbir hasta beta bloker almıyordu.

Aşağıda Tablo 5’de hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

	1. Grup (SF)		2. Grup (Bikarbonat)		3. Grup (SF+Diltiaz.)		Toplam		x ²	P
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Erkek	13	39.4	9	27.3	11	33.3	33	100	1.61	0.44
Kadın	7	25.9	11	40.7	9	33.3	27	100		
DM	8	38.1	4	19.0	9	42.9	21	100	3.10	0.21
HT	12	33.3	11	30.6	13	36.1	36	100	0.41	0.81
Sigara	12	40.0	9	30.0	9	30.0	30	100	1.20	0.54
Toplam	20	33.3	20	33.3	20	33.3	60	100		

Aşağıda her grup için kreatinin klirensi ve bazal plazma kreatinin değerleri gösterilmiştir.

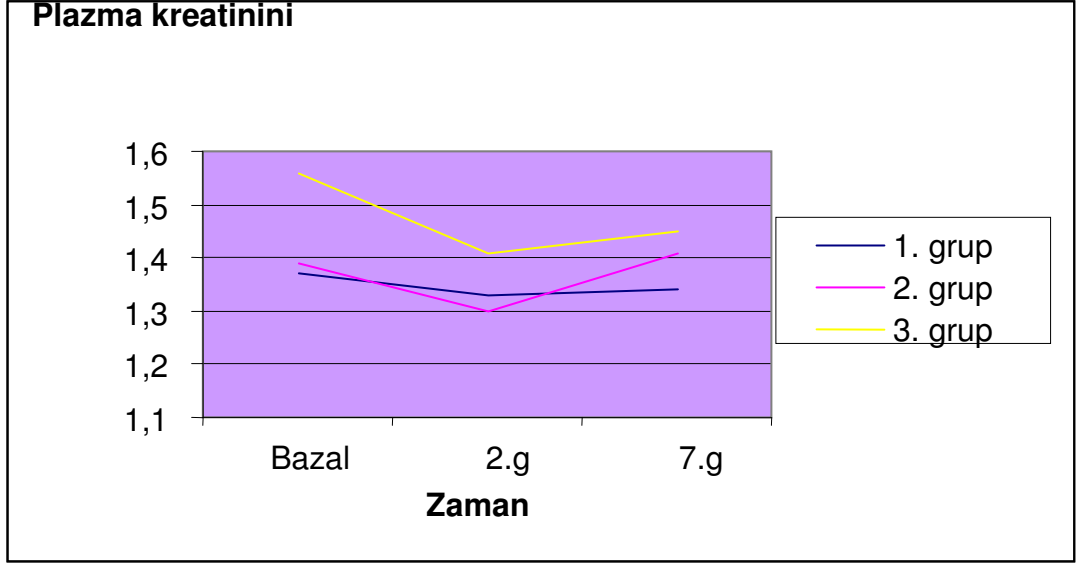
Tablo 6: Kreatinin klirensi ve bazal plazma kreatinin düzeyleri

	1.Grup (SF) (n=20) x±SD	2.Grup (Bikarbonat) (n=20) x±SD	3.Grup (SF+Diltiaz.) (n=20) x±SD	F	P
Bazal kre.	1.37±0.21	1.39±0.16	1.56±0.49	2.10	0.13
Krea. Kl.	53±17.21	47±13.51	47±13.51	2.28	0.11

Tablo 7: Kontrast madde öncesi ve sonrası plazma kreatinin düzeyleri

	Bazal X±SD	2.gün X±SD	7.gün X±SD	F	P
1.Grup (SF) (n=20)	1.37± 0.21	1.33±0.49	1.34±0.30	0.1	0.90
2.Grup (Bikarb.) (n=20)	1.39±0.16	1.30±0.20	1.41±0.35	1.7	0.20
3.Grup (SF+Dilt) (n=20)	1.56±0.49	1.41±0.40	1.45±0.50	2.36	0.12

Şekil 2. Kontrast madde sonrası plazma kreatinin düzeylerinde değişme



TARTIŞMA

KMN, klinik pratikte karşımıza sıkça çıkan bir problemdir. Son otuz yılda tanı ve müdahalelerde kontrast madde kullanımının artmasıyla, KMN hastanede edinilen ABY'nin üçüncü sık nedeni haline gelmiştir (91). KMN gelişimi, hastanın var olan karakteristik özellikleriyle birlikte, kullanılan ajanın fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır.

KMN gelişen hastaların tedavileri, kronik hemodiyaliz ihtiyacı, uzamış hastane kalış süresi, cerrahi veya önleyici prosedürlerin uygulanmasının gecikmesi, yoğun bakım takipleri gibi birçok yükü de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle KMN risk faktörlerini kontrast madde kullanılarak yapılan tüm girişimlerde göz önünde bulundurmalı ve risk altındaki hastalarda gerekli önlemlerimizi almalıyız.

Bu çalışmada plazma kreatinin değerleri 1.1-4 mg/dl arasında olan, yüksek riskli hastalar takibe alınmıştır. Bu hastalarda düşük osmolariteli noniyonik monomer kontrast madde olan iohexol ile standart PKAG işlemi öncesi izotonik sodyum klörür, sodyum bikarbonat ve izotonik sodyum klörürle birlikte işlem öncesi-sonrası diltiazemin böbrek fonksiyonları üzerinde olası koruyucu etkilerini araştırılması amaçlanmıştır. Kontrast maddeye bağlı böbrek fonksiyonundaki bozukluğun azaltılmasında izotonik sodyum klörür, sodyum bikarbonat ve izotonik sodyum klörür ile birlikte bir kalsiyum antagonisti olan diltiazemin etkileri randomize gruplandırılmış hastalar üzerinde karşılaştırılmıştır. Daha önce yapılan klinik çalışmalarda izotonik sodyum klörür, sodyum bikarbonat ve kalsiyum kanal blokeri birarada karşılaştırılmamıştır. Bununla beraber yapılan çalışmalar hidrasyonun önemini vurgulamakla kalmamış, yeterli hidrasyonun kontrast maddenin indüklediği böbrek yetmezliğini insidansını azalttığını göstermiştir (15).

Taylor ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, PKAG'den 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 intravenöz sıvı

verildiği takdirde KMN gelişiminin anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir (92). Mueller ve arkadaşları ise, PKAG'e giden 1620 hastaya, izotonik sodyum klörür ya da yarı-izotonik (% 0,45) sodyum klörür vermişler, izotonik sodyum klörür verilenlerde % 0.6, yarı-izotonik sodyum klörür verilenlerde ise % 2.7 oranında KMN geliştiğini gözlemişlerdir (p=0.002) (93).

Solomon ve arkadaşları 78 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaları üç gruba ayırmış, birinci grupta sadece profilaktik izotonik sodyum klörür verilmiş, bir gruba izotonik sodyum klörür ve 25 g mannitol işlemden 1 saat önce verilmiş, üçüncü gruba da izotonik sodyum klörür ve işlemden 30 dakika önce 80 mg furosemid uygulanmıştır. Ayrıca tüm hastalara kontrast madde verilmesinden 12 saat önce başlanıp işlem sonrası 12 saat boyunca % 0.45'lik serum fizyolojik infüzyonu uygulanmıştır. Bu çalışmada KMN insidansı sadece izotonik sodyum klörür verilenlerde % 11, izotonik sodyum klörür ve mannitol grubunda % 28, izotonik sodyum klörür ve furosemid grubunda ise % 40 olarak bulunmuştur (94).

98 hasta üzerinde yapılan PRINCE çalışmasında bir grup hastaya sadece % 0.45'lik salin, bir grup hastaya dopamin, furosemid ve mannitol verilmiş. Bir grup hastaya da furosemid ve dopamin verilmiş, KMN gelişme insidansı birinci grupta % 31, ikinci grupta % 32 ve üçüncü grupta da % 34 bulunmuştur (10).

Merten ve arkadaşları 119 böbrek yetmezlikli hastayla yaptıkları bir çalışmada kontrast madde öncesi bir grup hastaya işlem öncesi 154 mE/L 3 ml /kg/saat, işlem sonrası 1 ml/kg/saat 6 saat boyunca sodyum bikarbonat ve işlem öncesi 3 ml /kg/saat, işlem sonrası 1 ml/kg/saat 6 saat boyunca izotonik sodyum klörür verilmiş, bir grup hastaya da yalnızca izotonik sodyum klörür verilmiş, sodyum bikarbonat ve izotonik sodyum klörür birlikte verilen grupta KMN gelişme insidansı % 1.7 iken yalnız izotonik sodyum klörür verilen grupta bu oran % 13.6 olarak bulunmuştur (82).

Kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan çalışmalar çelişkilidir. Neumayer ve arkadaşlarının 35 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 16 hastaya kontrast madde öncesi bir gün, sonrası 2 gün oral 20 mg/gün nitrendipine verilmiştir ve 19 kontrol hastası ile karşılaştırılmıştır. Kontrast maddeden sonra ikinci gün bakılan GFH değerleri nitrendipin verilen grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede etkilenmemiştir (% 27) (76). Khoury ve arkadaşları 85 hasta ile yaptıkları randomize çalışmada kontrast madde öncesi yalnızca izotonik sodyum klörür ve izotonik sodyum klörür ile birlikte nifedipin uygulanması karşılaştırılmıştır. 42 hastaya kontrast madde

öncesi oral 10 mg nifedipin verilmiş, 43 hastaya ise verilmemiştir. Sonuçta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (93).

Rodicio ve arkadaşları 20 hastaya kontrast maddeden 30 dakika önce sublingual nifedipin vermişler, nifedipin verilen grup plasebo ile karşılaştırıldığında GFH değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada hastalara izotonik sodyum klörür verilmemiştir (95).

Russo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 30 hastaya kontrast madde öncesi sublingual nifedipin verilmiş ve kontrast madde sonrası plasebo grubunda böbrek plazma akımı ve GFH azalırken nifedipin verilen grupta böbrek plazma akımı ve GFH'nın arttığı görülmüştür. Bu çalışmada da izotonik sodyum klörür ile karşılaştırma yapılmamıştır (96). Yine 27 hasta ile yapılmış bir başka çalışmada oral felodipin ve plasebo karşılaştırılmış, bu hastaların hepsine en az 2000 ml/24 saat işlemden bir gün önce ve işlemden bir gün sonra mayi verilmiştir. İşlemden 3-4 saat önce bir gruba 10 mg felodipin verilmiş, felodipin grubunda plazma kreatinin değerlerinde bazal değerlere göre artış görülmüş, plasebo grubunda artış olmamıştır (97).

Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi KMN'nin önlenmesinde kalsiyum kanal blokerlerinin etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır.

Biz çalışmamızda KMN'nin önlenmesinde izotonik sodyum klörür, sodyum bikarbonat ve bir kalsiyum kanal blokeri olan diltiazemi izotonik sodyum klörür infüzyonuyla kombine ederek karşılaştırmayı amaçladık. KMN tanısı için önceki çalışmalardaki gibi serum kreatinin değerini esas aldık. Daha önce KMN'ni önleyebileceği düşünülen ajanlarla yapılmış olan çalışmalarda da tanı kriteri olarak kontrast madde uygulanmasından ortalama 48 saat sonra serum kreatinin değerindeki 0.5 mg/dl artış veya % 25 artış olması esas alınmıştır. Biz kontrast madde sonrası ikinci günle birlikte yedinci gün plazma kreatinin değerlerindeki 0.5 mg/dl veya % 25 artışı da değerlendirdik.

Bazal kreatinin düzeyleri birinci grupta 1.37 ± 0.21 mg/dl (1.2-2), ikinci grupta 1.39 ± 0.16 mg/dl (1.2-1.9) ve üçüncü grupta 1.56 ± 0.49 mg/dl (1.2-3.1) idi ($p > 0,05$).

Çalışmamızda birinci grupta bazal plazma kreatinin düzeyleri 1.37 ± 0.21 mg/dl iken ikinci gün bu değer 1.33 ± 0.49 mg/ ve yedinci gün 1.34 ± 0.30 mg/dl olarak ölçüldü. İkinci grupta bazal plazma kreatinin değerleri 1.39 ± 0.16 mg/dl, ikinci gün değerleri 1.30 ± 0.20 mg/dl ve yedinci gün değerleri 1.41 ± 0.35 idi. Üçüncü grupta bazal plazma

kreatinin düzeyleri 1.56 ± 0.49 mg/dl, ikinci gün değerleri 1.41 ± 0.40 mg/dl ve yedinci gün değerleri 1.45 ± 0.50 mg/dl idi.

Çalışmaya alınan toplam 60 hastada kontrast madde sonrası ikinci günde 16 hastada ABY gelişti (% 26,6). İkinci günde ABY gelişen hasta sayısı birinci grupta 5 (%25), ikinci grupta 6 (% 30) ve üçüncü grubunda 5 hasta (% 25) idi ($p>0.05$). İkinci gün sonunda ikinci grupta ABY gelişim sıklığı daha fazla gibi görünmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamı yoktu. Yedinci günde ayrıca bir hastada daha ABY gelişti (% 1.66). Yedinci günde ABY gelişen hasta sayısı birinci grupta 5 (% 25), ikinci grupta 6 (% 30) ve üçüncü grupta 6 (% 30) idi ($p>0.05$). Yedinci gün sonunda birinci grupta ABY gelişim sıklığı birinci grupta daha az görünmekle birlikte bunun istatistiksel olarak bir anlamı yoktu.

Çalışmamızın sonucunda KMN'nin önlenmesinde hidrasyon, sodyum bikarbonat ve izotonik sodyum klörürle birlikte diltiazemin karşılaştırılmasında etkinlik açısından izotonik sodyum klörürün daha koruyucu olduğunu gördük ama bunun istatistiksel olarak anlamı yoktu.

SONUÇLAR

1. Tüm hasta gruplarında kontrast madde verildikten iki gün sonra ABY gelişen hasta sayısı 16 (% 26.6) idi. Yedi gün sonra ise bu sayı 17'e yükseldi. Böylece yedinci gün itibariyle ABY gelişme sıklığı % 28,3 olarak gözlemlendi.
2. Kontrast madde verildikten iki gün sonra akut böbrek yetmezliği gelişen hasta sayısı izotonik sodyum klörür grubunda 5 (%25), sodyum bikarbonat grubunda 6 (% 30) ve diltiazem ve izotonik sodyum klörür birlikte verilen grupta 5 hasta (%25) idi ($p>0.05$).
3. Kontrast madde verildikten yedi gün sonra akut böbrek yetmezliği gelişen hasta sayısı izotonik sodyum klörür grubunda 5 (% 25), sodyum bikarbonat grubunda 6 (% 30) ve izotonik sodyum klörür ve diltiazem birlikte verilen grupta 6 (% 30) idi ($p>0.05$).
4. ABY gelişen hasta sayısının gruplara göre dağılımı izotonik sodyum klörür grubunda 5 (% 25), sodyum bikarbonat grubunda 6 (% 30) ve izotonik sodyum klorürle birlikte diltiazem verilen grupta 6 (% 30) olarak gerçekleşti. İzotonik sodyum klörür grubunda daha az hastada ABY gelişimi istatistiksel anlamlılık düzeyine erişemedi.

KAYNAKLAR:

1. [Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G](#). Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Aug;20(8):1542-50.
2. [Thomsen HS, Morcos SK](#). Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol*. 2003 Aug;76(908):513-8.
3. 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.
4. [Rihal CS, Textor SC, Grill DE](#), et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002 May 14;105(19):2259-64.
5. [Lufft V, Hoogestraat-Lufft L, Fels LM, et al](#). Angiography for renal artery stenosis: no additional impairment of renal function by angioplasty. *Eur Radiol*. 2002 Apr;12(4):804-9. Epub 2001 Sep 26.
6. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, et al. Prevention of radiocontrast- media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hidration in combination with the adenosine antagonit theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1146-9.
7. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast- induced nephropathy. *Medical Clinics of North America* 1984;68(2):351-71.
8. Cavusoglu E, Chhabra S, Marmur JD, et al. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003 May-Jun;45(6):493-503.
9. [Marenzi, G.](#); [Lauri, G.](#); [Assanelli, E.](#); at al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004, 44, 1780-1785.

10. [Dangas, G.](#); [Iakovou, I.](#); [Nikolsky, E.](#); et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005, 95, 13-19.
11. 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..
12. Shammam NC, Kapalis MJ, Harris M, et al. Aminophylline does protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invas Cardiol* 2001; 13:738-40.0.
13. 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.
14. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring hemodialysis after percutaneous coronary intervention: in-hospital and one- year outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:409-16.
15. Toprak O, Cirit M. Risk Factors and Therapy Strategies for Contrast-Induced Nephropathy . *Renal failure*, 2006 (in press).
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-8.
22. 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.
23. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72:701-3.
24. McCullough PA, Wolyn 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615-20.
29. 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.
30. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66:1229-34.
31. 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.

32. Larson TS, Hudson K, Mertz JI, et al: Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin angiotensine system. *J Lab Clin Med* 1983; 101:385-39.
33. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.
34. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-82.
35. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996; 18:639-46.
36. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for prevention of contrast induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51: 521-6.
37. Peach MJ, Dostal DF. The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 30-5.
38. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, et al. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi üzerine etkisinin araştırılması. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3:98-103.
39. 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.
40. McCarthy, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519-21.
41. [Toprak O](#), [Cirit M](#), [Bayata S](#), [Yesil M](#). Review of the radiocontrast nephropathy risk profiles and risk stratification. [Anadolu Kardiyol Derg.](#) 2004 Dec;4(4):331-5.
42. [Rudnick MR](#), [Goldfarb S](#). Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 5:S28-33.
43. [Andersen KJ](#), [Vik H](#), [Eikesdal HP](#), et al. Effects of contrast media on renal epithelial cells in culture. [Acta Radiol Suppl.](#) 1995;399:213-8.
44. Humes HD, Hunt DA. Tekkanatk, Holden MC: Toxic effects of n-methylglucosamine on rabbit proksimal tubule segments. *Am Soc Clin Invest* 1985.

45. Ueda J, Nygren A, Hansell P, et al. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiologica* 1993;34:83-7.
46. Battenfeld R, Khater A el-R, Drommer W, et al. Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest Radiol* 1991;26:35-9.
47. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:64-71.
48. Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol* 2002;37:428-34.
49. [Deray G, Sporer P, Suc JM, et al.](#) Nephrotoxicity of iodine contrast media. *Rev Prat.* 1991 Feb 1;41(4):343-6.
50. [Oldroyd SD, Fang L, Haylor JL, et al.](#) Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci (Lond).* 2000 Mar;98(3):303-11.
51. [Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, et al.](#) Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int.* 1996 May;49(5):1199-206.
52. [Idée JM, Lancelot E, Berthommier C, et al.](#) Effects of non-ionic monomeric and dimeric iodinated contrast media on renal and systemic haemodynamics in renal and systemic haemodynamics in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000 Jan-Feb;14(1):11-8.
53. [Gyoten M.](#) Activation of the complement system and cytokine production by radiographic contrast media in vascular endothelial cells in vitro. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1998 Dec;58(14):811-5.
54. [Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al.](#) Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest.* 1994 Sep;94(3):1069-75.
55. [Prasad PV, Priatna A, Spokes K, et al.](#) Changes in intrarenal oxygenation as evaluated by BOLD MRI in a rat kidney model for radiocontrast nephropathy. *J Magn Reson Imaging.* 2001 May;13(5):744-7.

56. [Heyman SN, Shina A, Brezis M, et al.](#) Proximal tubular injury attenuates outer medullary hypoxic damage: studies in perfused rat kidneys. *Exp Nephrol.* 2002;10(4):259-66.
57. [Duarte CG, Zhang J, Ellis S.](#) dicontrast, mannitol, and endothelin on blood pressure and renal damage in the aging male spontaneously hypertensive rat. *Invest Radiol.* 1999.
58. [Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, et al.](#) Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1992 Jul;3(1):58-65.
59. [Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al.](#) Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):1675-80.
60. [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 Dec;75(12):1275-83.
61. [Lepor NE.](#) A review of pharmacologic interventions to prevent contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 5:S34-42.
62. [Wasaki M, Kawamura H, Sugimoto J, et al.](#) Comparative toxic effects of iobitridol and iohexol on the kidney. *Invest Radiol.* 1998 Jul;33(7):393-400.
63. [Azmus AD, Gottschall C, Manica A, et al.](#) Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol.* 2005 Feb;17(2):80-4.
64. [Lin J, Bonventre JV.](#) Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Mar;14(2):105-10.
65. [Schmidek HH, Moreira D, Harder DR.](#) Diatrizoate meglumine-induced dilation of rat basil arartery:an in vitro study. *Neurosurgery.* 1983 Feb;12(2):137-41.
66. [Benabe JE, Cruz-Soto MA, artinez-Maldonado M.](#) Critical role of extracellular calcium in vanadate-induced renal vasoconstriction *Am J Physiol.* 1984 Mar;246(3 Pt 2):F317-22.
67. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast- induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1064.

68. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *New Eng J Med.* 1994;331(21):1416-20.
69. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62:413-5.
70. Hunter Dw, Chamsuddin A, Bjarnason H, et al. Preventing contrast-induced nephropathy with fenoldopam. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4: 53-6.
71. 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.
72. 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,
73. [Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, et al.](#) The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov 15;34(6):1682-8.
74. [Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR.](#) Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1994 Jan;45(1):259-65.
75. Carraro M, Mancini W, Artero M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:444-8.
76. Nuamayer HH, Junge W, Küfner A, et al. Prevention of radiocontrast- media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4: 1030-6.
77. [Bakris GL, Burnett JC Jr.](#) A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int.* 1985 Feb;27(2):465-8.
78. [Koch JA, Plum J, Grabensee B,](#) et al. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jan;15(1):43-9.
79. [Bagshaw SM, Ghali WA.](#) Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. 2005 May 23;165(10):1087-93.

80. Tepel M, Zidev W. Acetylcysteine for radiocontrast nephropathy. *Curr opin Crit Care* 2001; 7(6):390-2.
81. Brick R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 589-603.
82. [Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al.](#) Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 May 19;291(19):2328-34.
83. [Atkins JL.](#) Effect of sodium bicarbonate preloading on ischemic renal failure. *Nephron*. 1986;44(1):70-4.
84. [Sporer H, Lang F, Oberleithner H, et al.](#) Inefficacy of bicarbonate infusions on the course of postischaemic acute renal failure in the rat. *Eur J Clin Invest*. 1981 Aug;11(4):311-5.
85. [Baroni EA, Costa RS, Volpini R, Coimbra TM.](#) Sodium bicarbonate treatment reduces renal injury, renal production of transforming growth factor-beta, and urinary transforming growth factor-beta urinary transforming growth factor-beta excretion in rats with doxorubicin-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1999 Aug;34(2):328-37.
86. [Bird JE, Giancarli MR, Megill JR,](#) et al. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Aug;7(8):1153-7.
87. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J of Kidney Dis* 1998;31(4):674-80.
88. 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.
89. [van den Berk G, Tonino S, de Fijter C, et al.](#) Bench-to-bedside review: preventive measures for contrast-induced nephropathy in critically ill patients. *Crit Care*. 2005 Aug;9(4):361-70. Epub 2005 Jan 7.
90. [Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI.](#) The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*. 1996 May 15;275(19):1489-94.
91. Akpolat T, Utaş C. Günlük Nefroloji ve Böbrek Yetmezliğinde İlaç Kullanımı. *Türk Nefroloji Derneği*. 2005.

92. 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.
93. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, et al. 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.
94. [Solomon R, Werner C, Mann D, et al.](#) Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994 Nov 24;331(21):1416-20.
95. [Khoury Z, Schlicht JR, Como J,](#) et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy.* 1995 Jan-Feb;15(1):59-65.
96. [Rodicio JL, Morales JM, Ruilope LM.](#) Calcium antagonists and the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(2):81-6.
97. [Russo D, Testa A, Della Volpe L, et al.](#) Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker. *Nephron.* 1990;55(3):254-7.
98. [Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, et al.](#) Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol.* 1996 Feb;30(1):63-.8

EKLER

Ek Tablo:

No	Çalışma Grubu	Yaş	Cinsiyet	Bazal BUN	Bazal Kre.	2. Gün BUN	2. Gün Kre.	7. Gün BUN	7. Gün Kre.
1	1	75	E	29	1.4	40	1.3	28	1.6
2	1	69	K	27	1.3	30	1.3	20	1.3
3	1	64	E	31	1.2	22	1.5	32	1.4
4	1	67	K	52	1.3	20	0.9	41	1.9
5	1	29	E	34	1.4	31	2.9	18	1.1
6	1	67	E	22	1.4	11	0.9	24	1.1
7	1	60	E	22	1.5	16	1.4	21	1.6
8	1	72	E	26	1.3	22	1.3	31	1.5
9	1	65	E	46	2.0	26	1.6	29	1.5
10	1	62	E	32	1.8	36	1.5	32	1.3
11	1	48	K	22	1.2	27	1.2	16	1.1
12	1	69	E	55	1.5	30	1.0	22	1.3
13	1	37	K	22	1.2	21	0.9	16	1.1
14	1	60	K	29	1.2	23	1.2	15	1.2
15	1	72	E	27	1.2	28	1.3	25	1.0
16	1	56	E	27	1.2	21	1.1	24	1.0
17	1	53	K	47	1.3	63	1.8	53	2.1
18	1	73	K	29	1.5	47	1.8	48	1.8
19	1	53	E	29	1.2	15	0.9	29	1.2
20	1	65	E	30	1.3	27	1.1	20	1.3
1	2	72	K	33	1.3	33	1.0	25	1.2
2	2	65	E	60	1.9	33	1.6	111	2.5
3	2	70	K	29	1.4	27	1.4	30	1.7
4	2	55	E	31	1.4	30	1.2	21	1.1
5	2	80	K	62	1.7	40	1.3	28	1.6
6	2	72	K	27	1.3	30	1.3	20	1.3
7	2	72	E	24	1.5	22	1.5	32	1.4
8	2	54	E	30	1.2	36	1.5	31	1.2
9	2	46	K	28	1.2	31	1.3	30	1.4
10	2	46	K	30	1.3	27	1.1	20	1.0
11	2	57	K	28	1.3	11	1.3	12	1.2
12	2	73	K	38	1.3	32	1.3	21	1.4
13	2	63	K	31	1.5	59	1.6	53	1.5

Ek Tablo Devamı:

No	Çalışma Grubu	Yaş	Cinsiyet	Bazal BUN	Bazal Kre.	2. Gün BUN	2. Gün Kre.	7. Gün BUN	7. Gün Kre.
14	2	55	E	30	1.3	27	1.1	22	1.1
15	2	72	K	41	1.4	36	1.2	53	2.1
16	2	66	E	29	1.3	32	1.7	28	1.5
17	2	42	E	31	1.3	20	1.0	27	1.4
18	2	72	K	45	1.4	13	1.1	23	1.3
19	2	60	E	29	1.3	17	1.2	20	1.1
20	2	63	E	32	1.5	29	1.4	27	1.3
1	3	75	E	52	1.5	60	2.0	58	1.9
2	3	60	E	30	1.3	27	1.2	25	1.0
3	3	75	E	30	1.3	47	1.7	84	1.7
4	3	43	E	32	1.4	25	1.0	25	0.9
5	3	64	K	34	1.2	36	1.3	30	1.0
6	3	56	K	46	2.1	57	1.2	27	1.8
7	3	63	E	39	1.4	58	1.3	15	1.1
8	3	80	K	36	2.2	45	1.7	122	2.3
9	3	71	K	40	1.3	23	1.1	22	1.4
10	3	68	E	35	1.2	38	1.3	35	1.3
11	3	35	E	43	3.1	36	2.1	38	2.4
12	3	70	K	29	1.4	26	1.3	28	1.2
13	3	72	E	56	1.4	40	1.1	21	1.0
14	3	56	E	38	2.2	38	2.3	36	2.5
15	3	72	E	31	1.4	32	1.3	30	1.2
16	3	75	K	29	1.4	30	1.2	27	1.3
17	3	72	K	30	1.2	34	1.3	65	1.8
18	3	73	E	42	1.2	27	1.0	24	1.1
19	3	49	E	29	1.3	23	1.3	18	1.2
20	3	59	E	28	1.3	10	0.8	11	0.9

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Hatice Beyazal'a ait 'Kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde izotonik sodyum klörür, sodyum bikarbonat ve izotonik sodyum klörürle birlikte diltiazemin etkinliğinin karşılaştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:
İmza:

Başkan.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza