

# KONTRAST MADDEYE BAĞLI NEFROTOKSİSİTE VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

## CONTRAST MEDIA-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Ülver Derici, Murat Yılmaz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

*Kontrast maddeye bağlı nefropati, radiokontrast maddenin verilmesini takiben renal fonksiyonlardaki akut bozulmayı tarif eder. Bu sendrom genellikle kontrast maddenin verilmesinden bir ya da birkaç gün sonra oluşur ve oligüriyle ya da oligürisiz seyreden artmış serum kreatinin düzeyleriyle birlikte. Radiokontrast ajanın indüklediği akut renal yetmezliğin patofizyolojisi içinde direk toksisite, hemodinamik değişiklikler ve tübüler tıkanma gibi değişikliklerin mekanizmalarının rol oynadığı öne sürülmektedir. Günümüzde, bu tablonun küratif tedavisi yoktur. Kontrast madde volümünün azaltılması, şalin ile volüm genişletilmesi, mannitol, atrial natriüretik faktör, loop diüretikleri, kalsiyum antagonistleri, teofilin veya dopamin uygulaması ve düşük osmolariteli kontrast maddelerin kullanımı gibi önlemler alınabilir.*

**Anahtar kelimeler: Radiokontrast ajanlar, nefrotoksisite, aracı faktörler.**

Kontrast maddeye bağlı olarak böbrekte gelişen hemodinamik değişikliklerin ve tübüler epitel hücre hasarının nefrotoksisiteye neden olan birincil etkenler olduğuna inanılmaktadır. Kontrast madde veriliminden sonra böbrek kan akımında önce geçici bir artma ve daha sonrada uzayan bir azalma olmaktadır (1). Kontrast maddeye bağlı vasokonstriksiyonun temelinde yatan böbrek iskemisi, böbrek hasarının oluşumunda en önemli etkenidir. (2). Kontrast maddeye bağlı böbrek hasarını açıklamaya çalışan deneysel örneklerde, böbrek iskemisine oldukça duyarlı olan dış medüller alanlarda kontrast maddeye bağlı hücre hasarı gösterilmiştir. Bu olay, bütün araştırmacılar tarafından kabul edilmesine de;

### SUMMARY

*Contrast associated nephropathy is an acute disturbance of renal function that follows the intravascular administration of radiocontrast agents. This syndrome is usually recognized one or more days following the radiocontrast agent administration and is based on an increase in serum creatinine concentration with or without associated oliguria. A variety of mechanisms have been suggested to play a role in the pathophysiology of radiocontrast agent-induced acute renal failure and include direct toxicity, hemodynamic alterations, and tubular obstruction. There is currently no specific curative treatment for prevention of contrast media associated nephropathy. Measures include minimization of the contrast media volume, volume expansion with saline, administration of mannitol, atrial natriuretic factor, loop diuretics, calcium antagonists, theophylline or dopamine, and the use of low osmolar contrast media.*

**Key words: Radiocontrast agents, nephrotoxicity, mediated factors**

kontrast maddeye bağlı gelişen iskemik hasarın nefrotoksistide önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir (3).

Kontrast maddeye bağlı vasokonstriksiyona neden olan bir dizi vazoaaktif madde vardır. Daha önceki bilgiler, hemodinamik değişikliklerde adrenerjik sistemin etkisinin olmadığı, ancak çelişkili bir biçimde renin-angiotensin sisteminin rol oynadığı biçimindedir (4). Kalsiyum hemodinamik değişikliklerde rol alabilir. Çünkü kalsiyum antagonistleri ve kalsiyum bağlayıcıları kontrast maddeye bağlı olarak oluşan vazokonstriksiyon yanıtını azaltmaktadırlar (5). Bakris ve ark. köpekler üzerinde kalsiyumun, radiokontrast maddeye bağlı

böbrek hemodinamisindeki değişiklikler üzerine nasıl bir etki yaptığını araştırmışlardır. İntrasellüler kalsiyum artışı intrarenal vazokonstriksiyon için önemli bir uyarıcıdır. İntrarenal verilen kontrast maddenin vazokonstriktör etkisinin kalsiyum iyonu üzerinden oluştuğu düşünülmektedir. Kalsiyum düzeyi düştüğünde radiokontrast maddenin yapmış olduğu vazokonstriksiyon ve dolayısıyla GFR'deki düşme durmaktadır(6). Nitekim verapamil, diltiazem ve kalsiyum bağlayıcı EDTA kullanılarak radiokontrast maddeye bağlı vazokonstriksiyonun ve dolayısıyla GFR'deki düşmenin azaltılabileceği gösterilmiştir (3).

Son yapılan çalışmalarda adenozin, endotelium-derived relaxing factor (EDRF) ve endotelin gibi mediator ajanların kontrast maddeye bağlı böbrek hasarında önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Deneysel ve klinik çalışmalar adenozin reseptör antagonisti teofilinin kontrast maddeye bağlı olarak gelişen GFR'deki ve böbrek kan akımındaki azalmayı düzelttiği; buna karşılık adenosin uptake inhibitörü olan dipirimidolün kontrast maddeye bağlı vazokonstriksiyonu arttırdığı gösterilmiştir. Özgün adenosin reseptör antagonistlerinin kontrast maddenin neden olduğu GFR'deki ve böbrek kan akımındaki azalmayı engellediği de gösterilmiştir (7). Adenozinin neden olduğu renal vazokonstriksiyonun, EDRF'nin engellenmesiyle arttığı ve EDRF üretiminin engellenmesinin enzimüriyi, doku nekrozunu ve kontrast maddeye bağlı GFR deki azalmayı arttırdığı bildirilmektedir. Bir EDRF öncülü olan L-arginin bu etkileri kısmen geri döndürmektedir (8). Etkili bir renal vazokonstriktör olan endotelinin, radyokontrast maddeye bağlı nefrotoksitate (KMBN) oluşumunda önemli bir yeri vardır. Yüksek osmolariteli kontrast maddeler (HOcm) düşük osmolariteli kontrast maddelere (LOcm) göre, kontrast madde ile kültüre edilmiş endotelial hücrelerden, endotelin (ET) salgısını ve plazma-ıdrar endotelin düzeyini daha belirgin olarak arttırmaktadır. Bu durum damar endotelial hücreleri ile kontrast madde arasında doğrudan bir etkileşimin varlığını düşündürmektedir (7). Endotelin, başlıca damar endotelinden salgılanan ve 21 aa den oluşan bir polipeptid olup, ET1, ET2, ET3 olmak üzere 3 şekildedir. Nortern blot analizi, immunoreaktif boya ve hücre kültürlerinde yapılan incelemelerde böbrek mezanjial ve tubuler hücrelerinden de salgılandıkları bildirilmiştir. ET1, renal vasküler yatağı da içerecek şekilde damarlarda uzamış vasokonstriksiyona neden olmaktadır. ETa ve ETb olmak üzere iki adet ET reseptörü bulunmaktadır. ETa özellikle ET1 ve ET2 ye duyarlı olup, ETb ise her üçüne de aynı ölçüde duyarlıdır. Böbrek korteksinde ETa ve ETb eşit oranda bulunurken, ETb medüller derin kısımlarda daha baskın

olarak bulunmaktadır. ET1 infüzyonu yapıldığında ratların damarlarında vazokonstriksiyon oluşmakta ve GFR azalmaktadır. ET1 etkisini, efferent ve afferent arteriollerde, interlobuler ve arcuat arterlerde göstermektedir. ET1 infüzyonu kontraregülatuar sistemde rol alan EDRF, PgE2 ve atrial natriüretik faktör (ANF) salgılanmasına neden olmaktadır. CP170687, BQ-123 gibi endotelin reseptör antagonistleri, ratlarda ET1'in hipertansif etkilerini inhibe ederler. Düşük dozda ET1 infüzyonu yapıldığında etkisini ETa üzerinden yapmakta ve etkisi CP170687 ve BQ123 tarafından engellenmekte iken; yüksek dozda ise intrarenal ETb reseptörleri uyarılmakta ve böbrek kan akımını azaltıcı etkisi BQ123 ve düşük doz CP170687 tarafından engellenememekte. ancak yüksek doz CP170687 tarafından kısmen engellenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda endotelinin, kontrast maddenin yapmış olduğu vazokonstriksiyonu artırdığı bildirilmektedir. Özgün endotelin reseptör antagonistlerinin kontrast maddeye bağlı GFR azalmasını engellemesi; endotelinin KMBN'de doğrudan bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (9). Bakris ve ark. KMBN'de serbest oksijen radikali (OFRs) oluşumunun da katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir(3). Hayvanlarda kontrast maddenin lipid peroksidasyonunu arttırması OFRs'e bağlı böbrek hasarının göstergesidir. Ek olarak OFRs temizleyicisi olan süperoksit dismutaz ve OFRs oluşumunu engelleyen allopurinol kontrast maddeye yanıt olarak böbrek kan akımını etkilemeksizin GFR düşmesini düzeltmektedirler Radiokontrast madde, OFR öncülü olan hipoksantin oluşumunu arttırmaktadır. Ksantin oksidaz artışı OFRs oluşumunu arttırmaktadır. Allopurinol ksantin oksidazı inhibe ederek OFRs oluşumunu azaltmaktadır (7).

## PATOLOJİK GÖRÜNÜM

Kontrast maddelerin böbrekler üzerindeki etkileri patolojik olarak proksimal epitelial hücrelerde vakuolizasyon, interstisyel inflamasyon, hücresel nekroz ve artmış enzimüri şeklindedir. Bu etkiler hipoksi ve HOcm ile, LOcm'e göre daha belirgin olmak üzere artmaktadır (7). Proksimal ve distal tübül tek tabakalı hücre kültürlerinde LOcm ile karşılaştırıldığında HOcm ile daha belirgin olmak üzere hücre ölümünde artış saptanmıştır (7). Halen KMBN oluşumunda renal iskeminin göreceli etkisini ve doğrudan hücre hasarını ayırmak oldukça zordur. Heyman ve ark (10) Sprague-Dawley ratlarında radiokontrast maddelerin ve indometazinin erken renal meduller hipoksiye neden olduğunu belirten bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada tuz kaybedici tek böbrekti ratlarda indometazin ve radiokontrast madde kullanılmıştır. Her

iki ilacın dış medullada hipoksiye neden olduğu saptanmıştır. Dış medulladaki bu hipoksik etki özellikle kalın çıkan kolda saptanmıştır. İşlem öncesi furosemid verilen olgularda bu olay görülmemiştir. Furosemidin bu olayı medullada kalın çıkan kolda O<sub>2</sub> kullanımını azaltmak yoluyla yaptığı ileri sürülmüştür. Ancak klinik çalışmalarda, furosemidin KMBN'yi önlemede ancak yeterli sıvı tedavisi yapıldığında etkili olduğu belirtilmektedir. Eğer yeterli sıvı tedavisi yapılmazsa, dehidratasyona neden olarak kontrast maddelerin yapacak olduğu nefrotoksisite için uygun bir ortam hazırladığı belirtilmektedir. İndometazin prostoglandin salgısını engelleyerek medüller hipoksiyi artırmaktadır (10). Kontrast madde verilmesi renal medulladaki genel ve bölgesel hipoksiyi artırır; bölgesel hipoksi de endotelin salınımını artırarak vazokonstriksiyona neden olur ve bu etkilere karşı prostaglandinler, adenosin, ANF ve olası olarak EDRF gibi vasodilatör maddeler salgılanmaktadır. Kompansatuar vasodilatasyonu engelleyen ilaçlar (NSAID) veya endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu Diabetes Mellitus gibi hastalıklar medüller hipoksinin artmasına neden olmakta ve KMBN gelişimini kolaylaştırmaktadır (7).

## KLİNİK GÖRÜNÜM

KMBN'le ilgili çok geniş bir klinik spektrum tanımlanmıştır. Bu klinik spektrumda geçici, orta derecede bir serum kreatinin artışından oligürik yada nonoligürik, noninflamatuar akut renal yetmezliğe kadar giden durumlar vardır. KMBN' de serum kreatinin düzeyi ilk 24 saatte yükselmeye başlar ve en yüksek düzeyine 1-7 gün içinde ulaşır. Onuncu günde işlem öncesi değerine döner. İdrar incelemesinde, tübüler epitel silendirleri, kaba granüler silendir hücreleri yada her ikisinin olduğu akut tübüler nekrozdaki özellikleri içerir. İlginç olarak, idrar sodyum atılımında azalma görülebilir (%0.5) ve bu durum birkaç gün sürebilir. İdrar osmolaritesi genellikle 400 mOsm/kg H<sub>2</sub>O'dan düşüktür. Radyokontrast madde veriliminden 24 saat sonra kalıcı nefrogram görülebilir. Bu bulguların ve belirtilerin hiçbirisi KMBN için özgün olmayıp, ancak öykü ile birleştirildiğinde tanıyı doğru koyma olasılığı artmaktadır. Retrospektif yapılan bir çalışmada kontrast maddeye bağlı nefrotoksisite olan olgularda %37 oranında ölüm saptanmıştır. KMBN artmış hastane ölüm oranı Apache II skoru kullanılarak hesaplanmıştır. Bu bulgular KMBN'nin hastane ölümlerinde, ölümlere neden olan bağımsız bir yardımcı etken olduğunu göstermektedir.

KMBN **ayırıcı** tanısında multiple kolesterol emboli sendromu, rapidly progresif azotemi, akut pankreatit, ince barsak iskemisi, peritonit, myosit yada rabdomyoliz, belirgin gangrenle beraber olan livedoOOOO retikularis düşünülmelidir.(7,8,11).

## KORUNMA

KMBN gelişme riskini azaltmak için bir takım yöntemler vardır. Bu yöntemler arasında HOCM volümünün gerekli en alt düzeyde verilmesi, LOCM kullanılması, radyokontrast veriliminden önce ve sonra parenteral sıvı verilmesi, işlem tamamlandıktan sonra furosemid ve mannitol kullanılması, kalsiyum kanal blokörü, adenosin reseptör antagonistisi olan teofilin ya da ANF kullanılması sayılabilir (8,11). Yüksek riskli olgularda kontrast madde olanaklı en düşük dozda ve dikkatli olarak verilmeli, aynı zamanda amfoterisin, cyclosporin A, aminoglikozidler, NSAID'lar gibi potansiyel nefrotoksik ilaçlar ile beraber verilmemelidir. Böbrek fonksiyonlarını korumak için en basit yöntem hastanın yeterli düzeyde hidrasyonunun sağlanmasıdır. Yüksek riskli olgularda hipervolemi oluşturmayacak ve gerekli diürezisi sağlayacak şekilde 1ml/kg/saat % 0.9 NaCl işlemden 6-12 saat önce başlanır ve işlem sonrası 12-24 saatlik dönemde devam edilir. Bu tedaviye serum kreatinin düzeyinin %50 oranında ya da lmg/dl arttığı durumda da devam edilir (11). KMBN den korunmak için hipertonic mannitol ile yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar alınmıştır. Soloman ve ark.(12) geriye dönüştü yaptıkları çalışma da koroner anjiyografi yapılan azotemik olgularda şalin hidrasyonu, salin+mannitol ve salin+furosemid kullanımını karşılaştırmışlardır. Bütün olgularda %0.45 şalin, kontrast madde verilmeden 12 saat önce başlanmış ve 12 saat sonrasına kadar devam etmiştir. Bu olgularda KMBN görülme sıklığı, diabetik olsun olmasın şalin grubunda %11, şalin + mannitol grubunda %28 ve salin+furasemid grubunda ise % 40 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonunda şalin ile profilaksiye mannitol ile furosemid eklenmesinin ek bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir. Ghaundour ve ark (13) da tek başına şalin kullanımının salin+ mannitol kullanımına göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar da şalinle beraber furosemid kullanımının daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir, ancak bu çalışmalar da yeteri kadar kontrol olgusu kullanılmamıştır (7). Retrospektif kontrollü çalışmalarda, KMBN'den korunmada kalsiyum kanal blokerlerinin yararlı olduğu ileri sürülmüştür. Kontrast madde veriliminden 1 gün önce 20 mg nitrendipinin oral verilmesinin GFR'deki düşmeyi engellediğine dair raporlar vardır. Aynı şekilde nifedipinle yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (8). Diğer deneysel çalışmalarda da adenosinin KMBN oluşumunda etkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle Erley ve arkadaşları bir adenosin reseptör antagonistisi olan teofilini (5 mg/kg), plasebo-salin ile karşılaştırmışlardır. CT ve anjiyografi için kontrast madde veriliminden 45 dakika önce teofilin uygulanmıştır. Kontrast madde veriliminden 4 saat sonra inülin klirensi ve 48 saat sonra kreatin klirensi

hesaplanmıştır. Bu parametreler plasebo grubunda teofilin grubuna göre daha fazla düşmüş; teofilin grubunda ise ya değişmemiş ya da çok az bir düşme saptanmıştır (7). Bu değişiklikler KBY olan ya da olmayan olgularda benzer şekildedir. Katholi ve ark (14). tarafından teofilinle yapılan çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir. Bu bulguların klinik önemi henüz açık olarak anlaşılamamıştır. Çünkü serum kreatinin düzeyi hem kontrol grubunda hemde teofilinle tedavi edilen grupta değişmemiştir (14).

ANF'nin de tedavideki yeri incelenmiştir. KMBN gelişmiş 65 olgu rastgele olarak ANF ve plasebo grubuna ayrılmış ve ANF kullanılan olgularda %37 oranında, plasebo grubunda ise %20 oranında dializ gereksinimi saptanmışken; oligürik olgular göz önünde bulundurulduğunda dializ gereksinimi plasebo grubunda %80 ve ANF grubunda ise %33 oranında bulunmuştur (7). Yüksek risk grubunda olan olgularda profilaktik hemodializ uygulamasının KMBN'yi önlemede kontrast maddeyi dolaşımdan temizleyerek etkili olduğu bildirilmiştir (7). KBY olgularında hemodializ uygulanması sonucunda dolaşımda bulunan iohexolun %77'si dolaşımdan temizlenmektedir. KMBN oluşan KBY'li olgularda kreatinin düzeyi inceleme öncesi değerine hemodializden 5 gün sonra ulaşmaktadır. Yapılan bir çalışmada da LOCM kullanılan KBY'li olgular rastgele olarak dialize alınan ve alınmayan olarak 2 gruba ayrılmış; kontrast madde uygulamasından 96 saat sonra, HD tedavisi almayanlarda % 87 oranında; HD tedavisi alanlarda ise % 67 oranında KMBN saptanmıştır (15).

Kontrast maddeye bağlı nefrotoksisite gelişiminde, endotel disfonksiyonu ve kontrast sonrası vazokonstriksiyon oluşumunda NO düzeyinin azalmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle NO donorü olan L-Argininin kullanılmasıyla renal hasarın önlenmesi ve bozuk renal fonksiyonların düzelmesinin de mümkün olduğuna dair çalışmalar vardır (8).

Sonuç olarak kontrast maddeye bağlı böbrek hasarı özellikle risk altındaki hastalarda (DM, ateroskleroz, multiple myelom, siroz, kronik böbrek hastalığı, prerenal azotemi, nefrotoksik ilaç alan olgular) önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır. Normal kişilerde KMBN gelişme olasılığı oldukça düşüktür. Bu nedenle riskli olgular işlem öncesi ve sonrası sıkı bir şekilde izlenmelidirler. Bu olgular işlem öncesinde ayrı ayrı değerlendirilmeli, gerekli koruyucu önlemler alınmalı ve bundan sonra kontrast maddeli girişimler yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm D, Ficscher HW. Renal renin and hemodynamic responses to

selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol.* 1977;12:381-388

2. Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, Greenfield Z, Lechene C, Epstein FH, Rosen S. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest.* 1988;82:401-412
3. Erley CM, Duda SH, Schlepakow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL, Bohle A, Risler T, Osswald H. Adenosine antagonist theophyllin prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int.* 1994; 45:1425-1431
4. Caldicott WJH, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence of vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol.* 1970;5(6):539-547
5. Deray G, Martinez F, Cacoub P, Barmelou B, Jacobs C. A role for adenosin calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol.* 1990;10:316-322
6. Bakris GL, Burnett JC, Jr. A role for calcium in radiocontrast induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985;27:465-468
7. Rudnick RM, Berns JS, Cohen MR, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:127-133
8. Kolonko A, Kokot F, Wiecek A. Contrast-associated nephropathy—old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:803-806
9. Heyman SN, Clark BA, Cantley L, Spokes K, Rosen S, Brezis M, Epstein FH. Radiocontrast agents induced endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(1):58-65
10. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int.* 1991;40:632-642
11. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989;36:730-740
12. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline mannitol and furosemid on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331:1416-1420
13. Ghandour F, Larranaga J, Manon A, Papp MA, Pawar R, Rahman M, Weigel K, Smith MC. The effect of mannitol on the development of contrast associated nephropathy (CAN) in patients with chronic renal insufficiency (CRI) (abstract) *J Am Soc Nephrol* 1995;6:664,
14. Katholi RE, Taylor GJ, Me Cann WP, Woods T Jr, Womack KA, McCoy CD, Katholi CR, Moses HW, Mishkel GJ, Lucore CL. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195:17-22,
15. Moon SS, Baak SE, Kurkus J, Nilson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angioplasty in patients with CRF. *Nephron* 1990;56:81-85