

ACE İnhibitörleri Kontrast Madde Nefropatisini Önlemede Kullanılabilir mi?

CAN WE USE THE ACE INHIBITORS ON PREVENTION OF RADIOCONTRAST NEPHROPATHY?

Dr.Ömer TOPRAK,^a Dr.Serdar BAYATA,^b Dr.Mehmet TANRISEV^a

^aNefroloji Kliniği, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

^b1.Kardiyoloji Kliniği, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

Özet

Kontrast madde nefropatisi (KMN) hastanede edinilmiş akut böbrek yetersizliği sebepleri içinde üçüncü sırada yer almaktadır. Tipik olarak serum kreatinin değeri kontrast madde verildikten 24 ile 72 saat sonra yükselmeye başlar ve 3-5. günlerde en yüksek seviyeye ulaşır ve 3-5 gün sonra normal değerlerine iner. KMN sepsis, kanama, solunum yetersizliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları artırır ve hastanede kalış süresini uzatarak hastane masraflarının artışına yol açar. Bu kadar önemli olan bir komplikasyonun önlenmesi ve tedavisi hem hekim, hem hasta hem de ülke ekonomisi açısından çok önemlidir. Önceden varolan böbrek yetersizliği ve diyabet KMN gelişimi için en önemli risk faktörleridir. Tüm risk faktörleri hastanın hikayesi ve basit bazal kan testleri ile saptanabilir. KMN'yi önlemede en önemli yollardan biri, hastanın idrar çıkışını 150ml/saat hızında tutacak hidrasyonun sağlanmasıdır. Önceleri KMN tedavisinde salin hidrasyonu, diüretik, mannitol, kalsiyum kanal blokeri, teofilin, endotelin reseptör antagonistleri, hemodiyaliz ve dopamin kullanılmıştır. Dopamin-1 reseptör agonisti olan fenoldopam ve antioksidan olan N-asetil sistein KMN'yi önlemede kullanılan güncel ajanlardır. ACE inhibitörleri ise KMN profilaksisinde üzerinde durulan yeni bir ajandır.

Gerek KMN patogenezinde rolü olduğu düşünülen endotelinin, gerekse de renin anjiyotensin aldosteron sistemi aracılıklı sistemin aktivasyonu sonucu oluşan renal medüller iskeminin ACE inhibitörlerince engellenmesi, KMN'yi önleme açısından ACE inhibitörlerinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu derlemede yeni gelişmeler ışığında, KMN'nin önlenmesinde ACE inhibitörlerinin rolü üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde nefropatisi, ACE inhibitörleri, kaptopril

Türkiye Klinikleri J Cardiology 2004, 17:375-381

Abstract

Radiocontrast-induced nephropathy (RCIN) has become third leading cause of iatrogenic hospital-acquired acute renal impairment. Typically, the serum creatinine level begins to increase at 24 to 72 hours after the administration of contrast, peaks at 3 to 5 days, and requires another 3 to 5 days to return to baseline. RCIN increases the incidence of life-threatening complications such as sepsis, bleeding, and respiratory failure and increases the cost of medical care by extending the hospitalisation period. The prevention and therapy of radiocontrast nephropathy, which is a serious complication, is very important for patients and for their doctors and health care coast. The most important major risk factors for the development of radio-contrast-induced nephropathy are the presence of pre-existing renal impairment and diabetes mellitus. All of the risk factors can be elicited from medical history and simple baseline blood tests. An important way to prevent contrast nephropathy is to keep the patient well hydrated to maintain a urine output of at least 150ml/hr. A variety of therapeutic interventions have been used to prevent or attenuate RCIN, including saline hydration, diuretics, mannitol, calcium channel antagonists, theophylline, endothelin receptor antagonists, hemodialysis, and low dose dopamine. A dopamine-1 receptor agonist, fenoldopam and the antioxidant N-acetylcysteine are new agents to prevention for RCIN. ACE inhibitors are a new group for the prophylaxis of RCIN.

Because of the role of endothelin in pathogenesis of RCIN and renal medullary ischemia caused by renin angiotensin aldosterone system activation, which can be blocked by ACE inhibitors, it remains that ACE inhibitors have a role in prevention of RCIN. We discussed in this review with the aid of new developments in medicine, ACE inhibitors on prevention of RCIN.

Key Words: Radiocontrast nephropathy, ACE inhibitors, captopril

Geliş Tarihi/Received: 20.02.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 04.08.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr.Ömer TOPRAK

163. Sok. No: 4
35170 Kemalpaşa-İZMİR
info@omertoprak.com
www.omertoprak.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Kontrast Madde Nefropatisi (KMN) Tanımı: Radyografik kontrast maddelerin tanı ve tedavi edici işlemlerde artan sayıda kullanımı, kontrast madde nefropatisini edinsel akut böbrek yetersizliğinin (ABY) önemli bir sebebi haline getirmiştir.¹⁻³ Kontrast madde kullanımı sonrası,

herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksiniminin olup olmamasına bakılmaksızın serum kreatinin değerindeki artışa bağlı olarak gelişen nefropatiye kontrast madde nefropatisi denir.⁴⁻⁶ KMN teşhisi için en sık kullanılan tanımlama, kontrast madde kullanımı sonrası 48 saat içinde serum kreatinin değerinin 0.5 mg/dl ve daha fazla yükselmesidir. Serum kreatinin değerinde bazale göre %25 veya %50 artış olması da sıklıkla KMN tanısında kullanılmaktadır.¹⁻⁷ Klinik tablo asemptomatikten, oligürik böbrek yetersizliği ve ölüme kadar değişebilmektedir. Hastalar kalıcı diyalize ihtiyaç duyabilir.⁶⁻⁹ KMN'yi etkin bir şekilde tedavi edebilmemiz için KMN patogenezi ve KMN risk faktörlerini iyi bilmemiz gerekmektedir.

KMN Patogenezi: Kontrast madde nefropatisi patogenezi en önemli mekanizma böbrekte meydana gelen iskemidir.^{1,7,8} Radyokontrast ajanların 2 önemli etkisi vardır. Ozmotik diüzeze yol açarlar ve renal medüller tubüllerin metabolik taleplerinde artış yapıp, oksijen tüketiminde artışa yol açarlar. Kontrast maddenin hiperozmolaritesine bağlı oluşan sitotoksiste, hemodinamik faktörler, renin-anjiyotensin sistemi, prostaglandinler, serbest oksijen radikalleri oluşumu, endotelin-1, adozin, distal tubülde osmotik yük oluşması, tubül hücrelerinde intraluminal tıkanıklık oluşması, tubüler iskemi, kan vizkozitesinin artması, vazopressin, lipid peroksidasyonunun artışı, kontrast maddenin direkt toksik etkisi, ürik asit presipitasyonu da patofizyolojide rol alan faktörlerdir. Bu olaylar sonucu serbest oksijen radikalleri artmakta ve buna bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres nedeni ile iskemik ve nefrotoksik hasar meydana gelmektedir.¹⁻¹⁰

KMN Risk Faktörleri ve Tedavi: Bu kadar önemli olan bir komplikasyonun önlenmesi ve tedavisi hem hekim, hem hasta hem de ülke ekonomisi açısından çok önemlidir. Bu komplikasyonun ortaya çıkmaması veya en aza indirilmesi noktasında çok efor sarfedilmiş ve bu konuda çalışmalar hala devam etmektedir. Bu derlemede, kontrast madde nefropatisi tedavisinin literatürlerdeki yenilikler de göz önüne alınarak, gözden geçirilmesi ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)

inhibitörlerinin KMN'yi önleme noktasındaki rollerinin tartışılması amaçlanmıştır. Önceden varolan böbrek yetersizliği, diyabet ve yüksek miktarda kontrast madde kullanımı KMN gelişimi için en önemli risk faktörleridir. Risk faktörlerinin sayısı ile KMN gelişimi arasında pozitif bir ilişki vardır.⁷⁻³⁵ Yapılmış olan büyük çalışma sonuçlarına göre genel popülasyonda KMN gelişme riski ortalama %2'dir. Serum kreatinin ≥ 1.4 mg/dl olması durumunda KMN gelişimi riski 5-10 kat daha fazladır. Serum kreatinin değeri ≤ 1.2 mg/dl olanlarda KMN insidansı %2, serum kreatinin 1.4-1.9 mg/dl olanlarda KMN insidansı %10.4, serum kreatinin değeri ≥ 2.0 mg/dl olanlarda ise KMN insidansı %62 olarak saptanmıştır.¹¹⁻¹⁶ Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha düşüktür. Eğer diyabetik bir hastada proteinüri, mikroalbuminüri ve renal yetersizlik gelişmediyse, bu durum KMN için kesin bir risk oluşturmamakla beraber, bazı yayınlarda bu durumda da ılımlı bir risk artışı oluşturduğu (%3-7) üzerinde durulmuştur. Diyabetle beraber renal yetersizlikte varsa, KMN gelişme riski %50 ve üzerine çıkmaktadır.¹⁰⁻¹² Yüksek osmolar kontrast madde kullanımı sonrası KMN riski %14 iken, düşük osmolar kontrast madde kullanımı sonrası bu %2'dir. Kontrast maddenin miktarı >125 cc ise KMN sıklığı yaklaşık %20'dir. Eğer doz < 125 cc ise KMN riski %2'dir.¹⁷⁻²² Yapılmış bir çalışmada radyokontrast ajan miktarının her 5 ml artışının KMN riskini kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda %65 artırdığı gösterilmiştir. Risk faktörlerinin özeti Tablo 1'de gösterilmiştir.⁷⁻³⁵

KMN'yi önlemek için volüm eksikliğinden kaçınılması, agresif salin hidrasyonu ve az miktarda, düşük osmolar özellikte kontrast madde kullanımı ana unsurlardır. Dopamin-1 reseptör agonisti olan fenoldopam ve antioksidan olan N-asetil sistein KMN'yi önlemede kullanılan güncel ajanlardır.³⁶⁻³⁸ Tepel ve ark. kontrast madde kullanılarak komputere tomografi çekilen 83 kronik böbrek yetersizlikli hastada yaptıkları bir yaptığı çalışmada, işlem öncesi günde 2 kez 600mg oral N-asetilsistein verilen grupta sadece 1 hastada (%2) KMN gelişirken, kontrol grubunda ise 9 hastada (%21) KMN gelişmiştir ($p=0.01$).³⁹ Bir başka ça-

Tablo 1. Kontrast madde nefropatisi (KMN) gelişimi için risk faktörleri

KMN Gelişimi İçin Kesin Risk Faktörleri	KMN Gelişimi İçin Olası Risk Faktörleri	KMN Gelişimi İçin Kesinleşmemiş Diğer Risk Faktörleri
Diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği birlikteliği Önceden varolan böbrek yetersizliği	Renal ve periferik arter hastalığı Renal fonksiyonların bozulmadığı diabetes mellitus	Obezite Erkek cinsiyet
Kontrast maddenin tipi, miktarı ve veriliş sıklığı (iyonik, yüksek osmolar, 125cc üzerinde ve 72 saat içinde 2.kez kontrast madde kullanımı)	Nefrotoksik ajan kullanımı (NSAİİ, aminoglikozid, furosemid, immunsupresif ajanlar)	AİDS
NYHA evre III-IV konjestif kalp yetersizliği ve düşük sol ventrikül EF (<%50)	Hipertansiyon	Düşük serum albumin düzeyi
Azalmış intravasküler volüm ve dehidratasyon Kardiyojenik şok ve hipotansiyon	Hiperürisemi KC Yetersizliği Multipl myelom Nefrotik sendrom Hiperlipidemi İleri yaş (70 yaş) Tek böbrek Akut miyokard enfarktüsü veya geçirilmiş MI Renal transplant hastaları	Sigara içimi Hipoksi

ışmada ise %0.45 salin tedavisinin yanı sıra, asetilsistein verilmesinin kronik böbrek yetersizlikli hastalarda anjiyografi sonrası KMN gelişme riskinde %40'dan fazla azalma yaptığı gösterilmiştir. Tadros ve ark. 110 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, bazal serum kreatininleri >1.2mg/dl olan KAG yapılan hastalara işlem öncesi hidrasyonla beraber 3 doz asetilsistein verilmiş. Profilaktik asetilsisteinin KMN'ye karşı koruyucu olduğu ve en yararlı etkinin serum kreatinin > 2mg/dl olan grupta olduğu gösterilmiştir (p<0.001).^{40,41}

Stone ve ark. yaptığı bir çalışmada 0.03 µg/kg/dk dozundaki fenoldopamin normotansif kişilerde kalp hızını ve kan basıncını etkilemeden, belirgin bir şekilde renal kan akımını ve idrar volümünü artırdığını göstermişlerdir.⁴² Tumlin ve ark. koroner anjiyografi yapılan 51 kronik renal yetersizlikli hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, hastalara işlem öncesi salin veya salinle beraber 0.1 µg/kg/dk dozunda fenoldopamı, işlemden 1 saat önce vermeye başlamışlar ve sonuçta salin verilen grupta işlem sonrası renal plazma akımı %33.2 azalırken, salin ve fenoldopam verilen grupta %15.8 azalma olmuş ve bu fark anlamlı çıkmış

(p<0.05). Yine KMN gelişimi fenoldopam grubunda %21 iken, salin grubunda %41 saptanmış.⁴³

Her ne kadar bazı çalışmalarda asetilsisteinin ve fenoldopamin KMN'yi önlemede etkisiz olduğu gösterilmiş olsa da, son yıllarda yapılan çalışmaların genel sonucu fenoldopamin KMN proflaksisinde rutin kullanılması yönündedir. Fakat gerek fenoldopamin gerekse asetilsisteinin hidrasyona karşı, tek başlarına, belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir. Günümüzde uygulanmakta olan KMN önleyici tedavi rejimleri ise Tablo 2'de gösterilmiştir.³⁶⁻⁴³ Mannitol, diüretik, kalsiyum kanal antagonistleri, renal doz dopamin ve atriyal natriüretik peptid artık günümüzde önerilmeyen eski tedavi stratejileridir ve kesin olarak yararlı etkileri olduğu gösterilememiştir.¹⁻⁶ Fakat bir kalsiyum kanal blokleri olan nitrendipin ve diüretikler seçilmiş vakalarda verilebilir. Taurin, L-arginin, allopurinol, endotelin antagonistleri, prostaglandinler, proflaktik hemodiyaliz ve adenosin reseptör antagonistleri üzerinde ise çalışmalar halen devam etmektedir.^{1-4,8}

ACE İnhibitörleri ve KMN: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri özellikle orta-ileri derece kronik böbrek yetersizlikli veya bilateral

Tablo 2. Yüksek riskli hastalarda kontrast madde nefropatisi gelişimini önleyici stratejiler

İşlem öncesi yüksek riskli hastalar tesbit edilmeli
İşlem öncesi volüm eksikliğinden kaçınılmalı (Dehidratasyonun fizik muayene bulguları vena kava inferior kollaps indeksi, sol atrium çapı ve hepatic ven çaplarının ölçümü ile birlikte değerlendirilmeli)
Nefrotoksik ilaçlar işlemden en az 24 saat önce kesilmeli (Özellikle NSAİİ ve aminoglikozid antibiyotikler)
Agresif hidrasyon yapılmalı (İşlemden 12-24 saat önce IV %0.4.5 salin ile idrar çıkışı 150ml/saat olacak şekilde ayarlanmalı veya 1ml/kg/saat hızında verilmeli ve buna işlem esnasında da devam edilip, işlem sonrası 12-24. saate kadar sürdürmeli veya işlem öncesi oral 500 ml ve işlemden sonraki 24 saatte içinde 2500ml su içmeli)
İşlemden noniyonik ve düşük osmolar kontrast madde kullanılmalı ve kontrast madde volümü 125cc altında tutulmalı
Kontrast madde kullanılan işlemler arasındaki süre en az 3 gün olmalı
Kontrast madde kullanılmadan yapılabilecek diğer alternatif görüntüleme tekniklerini düşünülmeli
N-asetilsistein 600mg 2x1 (İşlemden 1 gün önce ve işlemden 2 gün sonrasına kadar 2x1 dozunda kullanılmalı)
Fenoldopam yüksek riskli hastalarda 0.1µgr/kg/dk dozunda IV olarak işlemden 30 dakika önce verilebilir
Nitrendipin işlemden 1 gün önce 20mg 1x1 P.O, işlem sonrası 2 gün 20mg 1x1 P.O verilebilir
Eğer sol ventrikül fonksiyon yetersizliği varsa veya pulmoner kapiller wedge basıncı >15mmHg ise diüretik verilebilir

renal arter stenozu olan hastalarda akut böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir. Söz konusu durumlarda başlıca efferent arteriyel dilatasyonu yolu ile glomerul içi filtrasyon basıncını düşürerek böbrek fonksiyonlarında akut bozulmaya neden olabilmektedir.⁴⁴⁻⁴⁷ Bu durum ilacın hemodinamik etkisine bağlı olup çoğunlukla geri dönüşümlüdür ve bu etki özellikle hipovolemi varlığında belirgindir. Buna karşın, ACE inhibitörleri renal arter düzeyinde kuvvetli bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'nin sentezinin azalması ve vazodilatatör nitrik oksit sentezinin artması yolu ile renal kan akımını artırabilir.⁴⁷⁻⁵⁰ Anjiyotensin II nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaz sistemini aktive ederek serbest oksijen radikal sentezinin artmasına neden olduğu için, ACE inhibitörlerinin ayrıca serbest oksijen radikalleri üzerine antioksidan etkilerinin olduğu bildirilmiştir.⁵¹ Serbest oksijen radikalleri kontrast nefropati patogeneğinde suçlanmaktadır.^{1,2,5} Kaptoprilin içeriğindeki sulfhidril grubu nedeni ile serbest radikalleri temizleyici özelliği daha belirgindir ve diğer ACE inhibitörlerine göre bu konuda üstünlük gösterebilir.^{52,53} Diyabetle ilgili yapılan çalışmalarda diyabetin KMN için ciddi bir risk faktörü olduğu, diyabetiklerin oligürik böbrek yetmezliği veya diyaliz ihtiyacı şeklindeki ağır tablolara daha çok girdikleri ortaya konmuştur. Kreatinin < 2.0 mg/dl olan diyabetiklerde KMN insidansı %3.6 iken,

kreatinin > 4.0mg/dl olan diyabetiklerde KMN insidansı %81'e çıkmaktadır.^{10,11} Diyabetik hastalar, endotel hasarına yatkındır. Damar endoteli, vasküler tonusun korunmasında, lipid transportunda, immunolojik yanıtların ve pıhtılaşma mekanizmalarının düzenlenmesinde anahtar rol alır. Endotelde ACE ekspresyonunun artması, anjiyotensin II üretimini ve bradikinin parçalanmasını artırarak, endotelden nitrik oksit sentezi / salınmasının azalmasına neden olur. Bu da KMN gelişimine zemin hazırlar. ACE inhibitörleri antioksidan koruyucu mekanizmayı güçlendirirler, bradikinin, prostasiklin ve nitrik oksit konsantrasyonlarını arttırarak endotel fonksiyonlarını onarırlar. ACE inhibitörleri ile norepinefrin, vazopressin, endotelin ve anjiyotensinin üretimi baskılanır ve bradikininin parçalanması bloke edilip, nitrik oksit sentezi artar. Bu da vazokonstriksiyona engel olur ve böbrek medullasının kan akımı artar.^{45-49,54} Böylece KMN gelişiminde önemli bir faktör olan böbrekteki medüller iskeminin gelişmesi önlenmiş olur. Endotelin de KMN patogeneğinde rol almaktadır. Gerek KMN patogeneğinde rolü olduğu düşünülen endotelinin ve endotel hasarının, gerekse de renin anjiyotensin aldosteron sistemi aracılıklı sistemin aktivasyonu sonucu oluşan renal medüller iskeminin ACE inhibitörlerince engellenmesi ve ACE inhibitörlerinin diyabetik hastalardaki nefroprotektif etkisi de gözönünde bulundurulunca,

diyabetik hastalarda KAG öncesi verilecek olan oral kaptoprilin KMN'yi önleme açısından olumlu bir rolünün olabileceği düşünülebilir. RAS ve artmış glomerüler kapiller basınç diyabetik nefropatinin de bulunduğu birkaç böbrek hastalığında böbrek fonksiyonlarının bozulmasında rol oynamaktadır. ACE inhibitörleri özellikle efferent arteriolde vazodilatasyonla glomerul içi basıncı düşürüp, böbrek damar direncini azaltıp böbrek plazma akımını artırır. Böylece kontrast maddenin toksik etkisini bir anlamda önleyerek serum kreatinin değerini düşürüyor veya en azından yükseltmiyor olsa gerektir. Ayrıca, aldosteron salınmasını önleyip böbrek kan akımını artırarak böbreği korur. Bu olumlu etki KMN gelişiminin önlenmesinde de etkili olabilir.

Kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde ACE inhibitörlerinin potansiyel rolü iyi incelenmemiştir. Literatür taramasında, konu ile ilgili olarak üç tane hayvan çalışması ve üç tane de insan çalışması olduğu görülmektedir. Kontrast maddelere karşı renal vasküler yatakta oluşan vazokonstriksiyonun, renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu sonucu oluştuğu ve bu sistemin bloke edilmesi ile renal vazokonstriksiyonun azalacağı ilk kez 1970 yılında Caldicott WJ ve ark. yaptığı bir hayvan çalışması ile gösterilmiştir.⁵⁵ Sıçanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise sıçanlara kontrast maddeyle beraber verilen saralazin infüzyonunun kontrast maddeye bağlı gelişebilecek renal renal arter spazmını ve renal medüller iskemiye infüzyon süresince önlediği ve iskemi ile reperfüzyona bağlı gelişen renal hasarın, ACE inhibitörlerince önlendiği, dolayısıyla KMN'yi önlemede ACE inhibitörlerinin kısmen faydalı olduğu vurgulanmıştır.⁵⁴ Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise intravasküler kontrast maddelerin renin anjiyotensin sistemini uyardığı, dolayısıyla bu sistemin kontrast madde nefropatisinde rolü olduğu gösterilmiştir.⁵⁰ Louis ve ark. ise, intravasküler kontrast madde uygulanan 214 kişilik bir çalışmada, özel kokteyl solüsyonların (1000cc %0.45 salin, 12.5gr mannitol, 1 ampul NaHCO₃ ve 200mg furosemid) KMN üzerine olan etkisini incelemişler. Bu çalışmada hastaların %3'ünde KMN gelişmiş. Hastaların geriye dönük olarak KMN risk faktörleri incelendiğinde ise, hastaların diyabetik

ve çeşitli ACE inhibitörü kullanan hastalar oldukları, dolayısıyla, diyabetik hastalarda ACE inhibitörü kullanımının KMN riskini artırabileceğini ve işlemden 24-48 saat önce ACE inhibitörü kullanımının kesilmesinin iyi olacağı vurgulanmıştır.⁴ Gupta ve ark. 71 renal yetersizliği olan diyabetik hastada gerçekleştirdikleri randomize bir çalışmada, koroner anjiyografiden 3 gün önce, günde 3 kez verilen 25mg oral kaptopril tedavisi (kaptopril grubu, n=35) ile kontrast nefropati gelişiminde işlem öncesi kaptopril verilmeyen kontrol grubuna (n=36) göre %79 risk azalması bildirmiştir. Hastaların %16'sında KMN gelişmiş. Kaptopril grubunda 2 hastada (%6), kontrol grubunda ise 10 hastada (%29) KMN gelişmiş (p=0.02). Kontrol grubunda glomeruler filtrasyon oranında yaklaşık 10ml/dakika azalma olmasına karşın, kaptopril grubunda filtrasyon oranında ortalama 13ml/dakika artış saptanmıştır (p=0.02). Bu bulgularla işlem öncesi 3 gün boyunca günde 3 kez verilen (en son doz işlemden 1 saat önce verilmek şartıyla) kaptoprilin, kontrast nefropatinin gelişimine karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır.⁵⁶ Bu konuyla ilgili olarak bizim yaptığımız 80 hastalık klinik bir çalışmada ise, serum kreatinin düzeyi <2mg/dl olan ve koroner anjiyografi öncesi 8 saat ve 1 saatte verilen oral 25mg'lık kaptoprilin (kaptopril grubu, n=48) hastalarda KMN gelişimini artırdığı sonucuna vardık. Kontrol grubundaki hastaların sadece birinde (%3.1) KMN gelişirken, kaptopril grubundaki hastaların, kreatinin klirensi iyi korunmakla beraber, beşinde (%8.3) KMN gelişmiştir ve fark anlamlıdır (p=0.02). Fakat serum kreatinin değerleri ılımlı yüksek olan (1.5-2.0mg/dl) grup ayrıca değerlendirildiğinde ise, kaptoprilin bu grupta KMN gelişimini azalttığı görüldü. Dolayısıyla bizim sonuçlarımıza göre kaptopril, serum kreatinin değeri <1.5mg/dl olan diyabetik olmayan hastalarda KMN gelişimi için bir risk oluşturmaktadır.⁵⁷ Fakat bu konu üzerinde diyabetik hastalarda yaptığımız bir çalışmada ise (18. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur), vaka sayısı az olmakla beraber, kaptoprilin diyabetik hastalarda KMN'ye karşı koruyucu olduğunu gördük. Çalışmaya tip 2 diyabeti olan ve serum kreatinin değerleri <1.4gr/dl olan ve koroner anjiyografiden 8 saat ve 1 saat önce kaptopril veri-

len 13 hasta ile kaptopril verilmeyen 8 kontrol hastası alındı. Kaptopril grubunda KMN gelişmezken ve serum kreatinin değeri koroner anjiyografiden 48 saat sonra bazale göre azalırken, kontrol grubunda 1 hastada KMN gelişti ve serum kreatinin değeri işlem sonrası anlamlı olarak yüksek çıktı ($p=0.02$). Sonuç olarak, kaptoprilin diyabetik hastalarda ve renal fonksiyonları ılımlı bir şekilde bozulmuş non diyabetik hastalarda kontrast madde nefropatisini önlemede etkili bir ajan olabileceği ama diyabetik olmayanlarda ve normal renal fonksiyonlu bireylerde ise kontrast madde nefropatisi gelişimi için bir risk oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç: ACE inhibitörlerinin özellikle diyabetiklerde radyokontrast maddelerin neden olduğu nefropatiyi önlemedeki olası rollerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve koroner anjiyografi öncesi hastalara rutin olarak ACE inhibitörü verilmesinin önerilebilmesi için bu alanda daha geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Plazma hacminin artırılmasına yönelik sıvı tedavisi, asetilsistein ve fenoldopam tedavileri etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan uygulamalardır. Bu tedaviler dışındaki uygulamalardan, prospektif-randomize uyum hasta sayılı çalışmaların sonuçları yayınlanıncaya dek kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:493-503.
- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-13.
- Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: result of PRINCE Study. *Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. J Am Coll Cardiol* 1999; 33:403-11.
- Louis BM, Hoch BS, Hernandez C. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996; 18:639-46.
- Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy. *Jama* 2003; 289: 606-8.
- Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66:1229-34.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-64.
- Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:296-304.
- Taliercio CP, Vliestra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104:501-4.
- Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615-20.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barret BJ, Paul MD, Gange M. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320:143-9.
- 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.
- Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000; 101:2172-77.
- 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; 36:1542-48.
- Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36:730-40.
- Martin PV, Dixon SM, Baker JD, et al. Risk of renal failure after major angiography. *Arch Surg* 1983; 118:1417-20.
- Barret BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-8.
- 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.
- 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.
- Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991; 179:849-52.
- Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72:701-3.
- Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med* 1995; 150:1237-42.
- 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.
- 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; 36:1542-48.

25. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M, Aslan LS, Çetinkaya GS. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kontrast madde nefropatisi arasında ilişki var mıdır? T Klin Tıp Bilimleri 2003; 23:104-7.
26. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. J Am Soc Nephrol 2000; 11:177-82.
27. Möckel M, Bahr F, Leuner Ch, Kuhn H, Dietz R. Empfehlungen zur prophylaxe der durch röntgenkontrastmittel induzierten nephropathie. Z Kardiol 2002; 91:719-26.
28. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, Bockel JH, et al. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. J Cardiovasc Surg 1991; 32:81-6.
29. McCarthy, Becker JA. Multipl myeloma and contrast media. Radiology 1992; 183: 519-21
30. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity:prospective role of arginine. Kidney Int 1998; 53: 1736-42.
31. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinical risk model. Am J Roentgenol 1983; 141:1027-33.
32. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002; 105:2259-64.
33. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. Clin Nephrol 2000; 54:11-4.
34. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. J Invasive Cardiol 2003; 15:23-5.
35. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla implication for disease. N Eng J Med 1995; 332:647-55.
36. Lepor NE. A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on fenoldopam and N-acetylcysteine.Rev Cardiovasc Med 2003; 4:15-20.
37. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med 2002; 162:329-36.
38. Kini AS, Mitre CA, Kim M. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 55:169-173.
39. Tepel M, Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast agent induced reduction in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med. 2000; 343:180-4.
40. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. J Am Coll Cardiol 2002; 40:298-303.
41. Tadros GM, Mouhayar EN, Akinwande AO, et al. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy with N-acetylcysteine in patients undergoing coronary angiography. J Invasive Cardiol 2003; 15:311-4.
42. Stone GW, Tumlin JA, Madyoon H, et al. Design and rationale of contrast- a prospective, randomized, placebo-controlled trial of fenoldopam mesylate for the prevention of radiocontrast nephropathy. Rev Cardiovasc Med 2001; 1:31-6.
43. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, et al. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. Am Heart J 2002; 143:894-903.
44. Cooke HM, De Besse A. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction: recommendations for prevention. Int J Clin Pharmacol Ther 1994; 32: 65-70.
45. Kayaalp SO. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin Farmakolojisi. Tulunay FC, Ergün H. Antihipertansif İlaçların Klinik Farmakolojisi'nde. Ankara: Klinik Farmakoloji Derneği Yayını, 2000. s. 5-19.
46. Unger T, Gohlke P. Tissue renin angiotensin systems and vasculature: possible involvement in the cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. Am J Cardiol 1990; 65:31-43.
47. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubuler function in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6:1451.
48. Eberhard R, Nowack R. Detrimental and beneficial effects of converting enzyme inhibitors on the kidney. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16:275-300.
49. Dzau FJ, Burt DW, Pratt R. Molecular biology of the renin angiotensin system. Am J Physiol 1988; 255:563-73.
50. Workman RJ, Shaff MI Jackson RV, Diggs J, Frazer MG, Briscoe C. Relationship of renal hemodynamics and functional changes following intravascular contrast to renin angiotensin system and renal prostacyclin in the dog. Invest Radiol 1983; 18:160-66.
51. Munzel T, Keaney JF . Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? Circulation 2001; 104: 1571-74.
52. Fisher ND, Price DA, Litchfield WR, Williams GH, Hollenberg NK. Renal response to captopril reflects state of local renin system in healthy humans. Kidney Int 1999; 56: 635-41.
53. Magnusson MO, Rybka SJ, Stowe NT, Novick AC, Straffon RA. Enhancement of recovery in postischemic acute renal failure with captopril. Kidney Int Suppl 1983; 16: 324-6.
54. Krishnan P, Sharma A, Singh M. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats. Pharmacol Res 1998; 37: 23-9.
55. Caldicott WJ, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. Invest Radiol 1970; 5:539-47.
56. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for preventing of contrast induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. Indian heart J 1999; 51:521-6.
57. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M, Aslan LS. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi üzerine etkisinin araştırılması. Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3:98-103.