

Koroner Anjiyografi Yapılan Hastalarda Tek Doz Diltiazem Uygulamasının Radyokontrast Ajanlara Bağlı Nefrotoksisiteyi Önlemedeki Etkinliği

Doç. Dr. Mehmet Emin KORKMAZ, Doç. Dr. Abdülkerim BEDİR*, Doç. Dr. Nurok ARIK**, Prof. Dr. Haldun MÜDERRİSOĞLU, Uz. Dr. Melek ULUÇAM, Dr. Murat KORKMAZ, Doç. Dr. Bülent ÖZİN, Dr. Mevlüt BAŞKOL**, Dr. Kaan KILINÇ*, Doç. Dr. Bahattin ADAM*
Başkent Üniversitesi Kardiyoloji ABD, Ankara, *Ondokuzmayıs Üniversitesi Biyokimya ABD, **Ondokuzmayıs Üniversitesi Nefroloji BD, Samsun

ÖZET

Diltiazemin, koroner anjiyografi yapılan hastalarda, kontrast maddeye bağlı nefropatiyi önlemedeki olası etkisini görmek amacıyla toplam 100 hastada böbrek hemodinamiği ve idrarla enzim atılımını ölçtük.

Hastalar rastgele düzenle diltiazem (51) veya kontrol (49) gruplarına ayrıldı. Her hasta işlemden bir gün önce 24 saatlik idrarını topladı. Koroner anjiyografi işleminden 15 dakika önce diltiazem grubundaki hastalara 0.25 mg/kg (ençok 25 mg) i.v. diltiazem yapıldı, kontrol grubundakilere ise hiçbir ilaç verilmedi. Her iki gruba da standart yöntemle tanınal amaçlı sol ventrikülografi ve selektif koroner anjiyografi yapıldı. İşlem sonrası hastalar iki gün süreyle hastanede yatırıldılar ve 48 saat süreyle idrarları toplandı. Her hastada bazal 1. ve 2. gün olmak üzere idrar hacimleri saptandı, kreatinin klirensleri ve fraksiyone sodyum atılımları hesaplandı ve idrarla atılan alanin aminopeptidaz, N-asetil-β-D-glukozaminidaz ve anjiyotensin dönüştürücü enzim aktiviteeleri ölçüldü.

Diltiazem tubuler zedelenmenin göstergesi olan idrarla enzim atılımı üzerinde herhangi bir azaltıcı etki göstermedi, ancak serum kreatinin düzeylerinde radyokontrast maddeye bağlı gözlenen artışta etkin biçimde önledi. Bu veriler diltiazemin radyokontrast maddeye bağlı böbrek zedelenmesini engellemede etkin olabileceğini düşündürmektedir. Glomerul filtrasyon hızının daha hassas bir yöntemde ölçüldüğü ve daha uzun süreli vevya yüksek doz diltiazem ile yapılacak ileri bir çalışma kalsiyum antagonistlerinin radyokontrast nefropatisindeki koruyucu rolünü göstermede etkili olacaktır.

Anahtar sözcükler: Diltiazem, koroner angiografi, radyokontrast nefropatisi

Radyokontrast ajanlara bağlı nefrotoksisite (RKN) göreceli olarak sık gözlenen bir sorundur ve bu maddeler ile karşılaşanların yaklaşık %10'unda olduğu hesaplanmaktadır (1). RKN için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar diyabetes mellitus, dehidra-

tasyon, hipertansiyon, multipl miyeloma, RKN öyküsü ve hipoksidir (2). Kardiyokanjiyografik çalışmalardan sonra, işlem öncesi serum kreatinin değeri 1.1 mg/dl ve altında olanlarda RKN riski % 4 iken, kreatinin düzeyi 2 mg/dl üzerinde ise bu değer % 20'ye çıkmaktadır (3). RKN oluşma mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir ancak, böbrek kan akımında olan değişimler, tübül hücrelerinde zedelenme, tübüllerde protein çökmesi ve immünolojik mekanizmalar öne sürülmektedir (2-7).

Kalsiyum antagonistleri böbrek hemodinamisi üzerindeki olumlu etkileri ve böbrekte gelişen vazokonstriksiyonu geri döndürme özelliğine sahip oldukları için böbrek koruyucu olarak kabul edilirler. Bu bileşikler aynı zamanda çeşitli iskemik ve toksik incitici etkene karşı da hücre içi kalsiyum yüklenmesini azaltarak koruyucu özelliğe sahiptirler (8). RKN'de kalsiyum antagonistlerine ait veriler çelişkilidir. Neumayer ve ark. radyokontrast ajan verilen hastalarda profilaktik nitrendipin kullanımının glomerul filtrasyon oranındaki azalmayı önlediğini ve idrarla enzim atılımını düşürdüğünü bildirmektedirler (8). Benzeri yararlı etki felodipin (9) ve nifedipin (10) için de gösterilmiştir. Ancak başka araştırmacılar işlem öncesi nitrendipin ile idrarla enzim atılımında ve böbrek hemodinamisinde olumlu etki gözlememiştir (11). Başka bir çalışmada da zaten kalsiyum antagonisti almakta olan hastalarda da böbrek koruyucu etki izlenmemiştir (12).

Diltiazem böbrek kan akımında olumlu etki göstermektedir (13). Öncül çalışmalar, hipertansiyonu ve diyabeti olan hastalarda diltiazemin proteinüriyi azalttığını göstermektedir (14). Diltiazem aynı zamanda sıçanlarda gentamisine bağlı (15) ve iskemik (16) böbrek toksiteite modellerinde de koruyucu etki

Alındığı tarih: 1 Mayıs 1998,
Yazışma adresi: Doç. Dr. Mehmet Emin Korkmaz Turan Güneş
Bulvarı 75/22 Çankaya - Yıldız, 06550 Ankara
Tel. : (0 312) 212 04 34 Faks: (0 312) 440 77 35
e-posta: mkorkmaz@eti.ato.org.tr

yapmaktadır. Deray ve ark. sıçanlarda böbrek içine diltiazem veya verapamil verilmesinin, radyokontrast ajanlara bağlı glomerul filtrasyon azalmasını önlediğini bildirmektedir (17).

Bu bulgular bizi kardiyografik çalışma yapılacak hastalarda diltiazemin olası böbrek koruyucu etkisini araştırmaya yöneltti. Diltiazemin seçilmesinin diğer nedenleri ise kohortun koroner arter hastalığı ön tanısı almış bireylerden oluşması, damar içi uygulama imkanı, kan basıncı düşürücü etkinin diğer kalsiyum antagonistlerinden daha az olması ve ilaçla ilgili geniş güvenilirlik verileri ve tecrübenin bulunmasıydı. Diltiazem dozu olarak supraventriküler taşikardi tedavisinde tanımlanmış standart doz uygulandı. Böylece düşük osmolar iyonik radyokontrast madde öncesi i.v. diltiazem vererek enzimüri, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klerensinde oluşabilecek değişikliklerle, diltiazemin RKN deki böbrek koruyucu etkisini araştırmak istedik.

MATERYEL ve METOD

Hastalar: Mart 1997 ila Aralık 1997 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve koroner anjiyografi yapılması planlanan ve herhangi bir kalsiyum antagonisti ve ACE inhibitörü almayan, kararlı anjinası olan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma dışı bırakma kriterleri şunlardı: 25 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olmak, 300 mg/gün'den daha fazla proteinüri, insülin kullanımını gerektiren diyabetes mellitus, gebelik, kanser, akut veya kronik böbrek yetmezliği, akut veya kronik karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, O₂ saturasyonunun %85'den az olması, klinik olarak saptanabilen prostat hipertrofisi, akut veya kronik enfeksiyon hastalığı, 8 hafta içerisinde radyokontrast madde almış olmak, böbrek taşı, hiperürisemi, allerji öyküsü, RKN öyküsü. Bu şartlara uyan ve çalışma için onay veren 109 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Daha sonra 9 hasta kendi istekleriyle çalışmadan çekildi. Son incelemeye 100 hasta kaldı. Hastalar geliş sırasına göre diltiazem veya kontrol gruplarına ayrıldı.

Protokol: Kardiyografik çalışma öncesi, ayrıntılı öyküleri alınan ve fizik incelemeleri yapılan hastalardan tam kan sayımı, idrar tetkiki, idrarda protein miktarı, serum biyokimyası, 12 kanallı EKG, tam ekokardiyografik inceleme istendi. Karın ultrasonografisi gerekli görülen hastalarda yapıldı.

Hastalara her zamanki diyetlerine devam etmeleri istendi ve çalışma sonuna kadar hiç bir diyet değişikliği yapılmadı. Çalışmanın tanımı gereği kalsiyum antagonisti ve ACE inhibitörü alan hastalar incelemeye alınmadı ve bu iki grup ilaç çalışma bitimine kadar hiç bir hastaya uygulanmadı. Mümkün olan tüm hastalarda ilk idrar toplanmasından üç gün önce tüm ilaçları kesildi. Öte yandan nitrat ve betablo-

ker kullanımına hipertansiyon ve anjina kontrolü için klinik gerekliliğe göre izin verildi. Aspirine ise devam edildi.

Hastalar, bilgilendirilmiş olur alındıktan sonra başvuru sıralarına göre diltiazem ve kontrol gruplarına ayrıldı. Anjiyografik çalışma öncesi 24 saatlik idrarlarını toplayan hastalar işlem sabahı hastaneye yatırıldı. Diltiazem grubundaki hastalara, işlemden 15 dakika önce diltiazem 0.25 mg/kg (en çok 25 mg) i.v. bolus tarzında verildi. Bu sırada hastanın ritm ve kan basıncı monitorize edildi. Kontrol grubuna ise ilaç verilmedi. On beş dakikalık süre sonunda hastalar masaya alındı ve anjiyografik çalışma yapıldı. Daha sonra odalarına gönderilen hastalar burada iki gün boyunca izlendi ve idrarları toplandı. Başlangıç, 1. gün ve 2. gün toplanan hacimlerden kreatinin klirensleri ve fraksiyone sodyum atımları hesaplandı, idrarda alanin aminopeptidaz (AAP), N-Asetil-β-D-Glukozaminidaz (NAG) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitelerine bakıldı ve bu idrar enzimleri kreatinin itrahına göre düzeltil-di.

Kardiyografik: Standart teknikle sağ femoral artere 6 veya 7 F damar kılıfı yerleştirildikten sonra, "pigtail" kateeter ile sol ventrikül ve aort basınçları ve O₂ saturasyonu için 2 adet kan örneği alındı. Daha sonra sağ ve sol ön yata pozisyonlarda otomatik enjektörle sol ventrikülografi ve Judkins tekniği ile selektif sağ ve sol koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografi için el enjeksiyonu uygulandı, sağ ve sol yata pozisyonlarda en az 4 adet olmak üzere, işlemi yapan hekimin kararına göre ek pozisyonlarda çekim yapıldı. İşlem aynı iki hekim tarafından uygulandı. Radyokontrast madde olarak tüm işlemlerde 320 mg/ml derişiminde, sodium meglumin ioxaglate (Hexabrix®) kullanıldı. Görüntüler dijitalize edilerek saklandı. Sağ ön yata pozisyonunda alınan sol ventrikülografide, diyastol ve sistol sonu sol ventrikül sınırları elle çizildi, bilgisayar tarafından Kennedy formülü ile otomatik olarak hacimler ve atım oranı hesaplandı. Koroner damar darlıkları kantitatif olarak ölçüldü.

İdrarda enzim tayini: İdrarda AAP ölçmek için kullanılan reaksiyon L-alanin-4-nitroanilid hidroklorid'in AAP ile hidrolizi idi (E.Merck, Darmstadt, Almanya). Açığa çıkan p-nitroanilin Technicon RA-XT marka otoanalizörde 405 nm'de kinetik olarak ölçüldü. Flandrois ve ark.'ın (18) tanımladığı özgül koşullar olan 37 °C'de, 5.8 mmol/L substrat ve 300 mmol/L Tris HCl tampon ile, pH 7.9'da ve son analizler 1/24 örnek/son tepki hacmi oranında gerçekleştirildi (19). 3-Cresolsulfonphthaleine-N-asetil-β-D-glukozaminidin sodyum tuzu NAG ile hidrolize edildiği zaman 3-Cresolsulfonphthaleine sodyum tuzu (3-cresol moru) açığa çıkarır, bu bileşik de 580 nm'de fotometrik olarak ölçülür. İdrarda NAG ölçümü bu yöntemle ve ticari bir kit (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Almanya) ile yapıldı. İdrarda kinetik AC tayini için Holmquist ve ark. tarafından tanımlanan (20) ve Ronca-Testoni ve ark.'larınca geliştirilen (21) yöntem kullanıldı. Bu yöntem N-[3-(2-furyl)acryloyl]-L-phenylalanyl-glycylglycine'in (FAPGG) ACE tarafından N-[3-(2-furyl) acryloyl]-L-phenylalanin (FAP) ve glycylglycine'e hidrolize edilmesine dayanır ve FAPGG'nin 340 nm'de yıkım hızı saptanarak tayin edilir. Ölçüm Buttery ve ark.'larınca tanımlanan (22) 37 °C'da 1.1 mmol substrat, 80 mmol/L borat tampon, 8.2 pH'da ve 1/12 örnek/son tepki hacmi koşullarında gerçekleştirildi.

İstatistik inceleme: Veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. İki grup arasındaki farklılıkların incelenmesi sürekli değişkenler için Student T-testi kategorik değişkenler için ise Ki-Kare ile yapıldı. Aynı grup içinde tekrar eden ölçümlere varyans analizi uygulandı. İdrar enzim atılımı, vücut kitlesi ve beslenme koşullarından bağımsızlaştırmak amacıyla idrarla atılan kreatinine oranlanarak düzeltilildi. P değerinin 0.05'den daha küçük olması istatistik açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun ortalama yaşı 53.07 ± 10.7 (26-74) yıl idi. Grupta 78 erkek (%78) ve 22 kadın (%22) bulunmaktaydı. Başlangıç serum kreatinin değeri 0.84 ± 0.18 mg/dl (0.5-1.7) idi. Hastaların hiçbirinde proteinüri yoktu. Onbir (%11) hastanın diyabetes mellitusu, 44 (%44) hastanın 140/90 mm ve üzeri olarak tanımlanan, hipertansiyonu vardı. Kontrol grubuna 49, diltiazem grubuna ise 51 hasta girdi. Her iki grup yaş (53.2 ± 10.7 'ye 52.9 ± 10.8 , P=AD), cinsiyet (8 kadın [%16]'a 14 kadın [%27], P=AD), diyabet (4'e 7, P=AD) veya hipertansiyon (24'e 20, P=AD) varlığı açısından benzeşir idi. Aynı şekilde başlangıç elektrolit düzeyleri ve böbrek fonksiyonları açısından da farklılık gözlenmedi. Kullanılan ilaçlar açısından da gruplar arası fark bulunmamaktaydı. Her iki grupta da 27 vaka aspirin içmekteydi, kontrol grubunda 25 (%50), diltiazem grubunda ise 26 (%50.9) hasta nitrat ve/veya betabloker almaktaydı.

Ventrikülografide 40 hastada bölgesel duvar hareket bozukluğu saptandı (21 kontrol, 19 diltiazem grubunda, P=AD). Sistol ve diyastol hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonları iki grupta farklılık göstermekteydi. Koroner anjiyografi 61 (%61) hastada anormal olarak değerlendirildi. Lezyon sıklığı, dağılımı ve tutulan damar sayıları ve kullanılan radyokontrast

madde hacmi açısından gruplar benzeşir idi (Tablo 1).

İdrar hacmi birinci ve ikinci gün başlangıca göre arttı. Başlangıç, 1. ve 2. gün olmak üzere sırasıyla kontrol grubunda idrar hacmi $1250,0 \pm 40$ ml, $3496,9 \pm 89$ ml ve $2573,4 \pm 87$ ml (P<0.001), aynı değerler diltiazem grubunda $1326,4 \pm 48$ ml, $3361,7 \pm 90$ ml ve $2544,1 \pm 76$ ml bulundu (P<0.001). Öte yandan kreatinin klirenslerinde başlangıç değerine göre farkedilebilir bir değişim olmadı. Bu parametre diltiazem ve kontrol grupları birbiriyle karşılaştırıldığı zaman da farklılık göstermedi. Benzer biçimde fraksiyone sodyum itrahında da iki grup arasında farklılık bulunmamıştır.

Tablo 2'de ise radyokontrast maddenin idrar enzimleri ve serum kreatinin değerleri üzerine olan etkileri gözükmektedir. Her iki grupta da radyokontrast madde alımını takiben AAP ve ACE gibi fırçamsı kenar enzimlerinin ve lizozomal bir enzim olan NAG'ın idrarla itrahı belirgin bir şekilde artmaktadır. Öte yandan serum kreatinin kontrol grubunda anlamlı olarak yükselirken, diltiazem grubunda bu artış izlenmemiştir. Diltiazem grubunda başlangıç serum kreatinin düzeyi 0.86 ± 0.20 mg/dl'dir. Birinci gün bu değer 0.71 ± 0.19 (P=0.0001)'e inmiş ikinci gün de düzeyini korumuştur (0.72 ± 0.14 mg/dl, P<0.0001). Bu zamanlara karşılık gelen değerler kontrol grubunda sırasıyla 0.82 ± 0.14 mg/dl, 0.88 ± 0.93 mg/dl, ve 1.08 ± 1.28 mg/dl idi. Bu değerler istatistik olarak fark göstermiyordu (p>0.05).

TARTIŞMA

Bu randomize çalışma, düşük osmolariteli bir ajan olan sodyum meglumine ioxaglate ile yapılan standart koroner anjiyografi öncesi uygulanan tek doz

Tablo 1. Anjiyografi sonuçları

	Kontrol Grubu (n=49)	Diltiazem Grubu (n=51)	P Değeri
Normal koroner anatomi	19 (%38.7)	20 (%39.2)	AD
1 Damar hastalığı	12 (%24)	15 (%29)	AD
2 damar hastalığı	3 (%6)	4 (%8)	AD
3 damar hastalığı	15 (%30)	12 (%23)	AD
Sistol sonu hacim (ml)	105.6 ± 67.3	110.6 ± 77.9	AD
Diyastol sonu hacim (ml)	231.1 ± 97.8	235.4 ± 96.0	AD
Ejeksiyon oranı (%)	56.7 ± 15	57.09 ± 14.3	AD
Radyokontrast hacmi (ml)	117.7 ± 31.2	123.2 ± 29.0	AD

Tablo 2. Radyokontrast maddenin idrar enzimleri ve serum kreatinin düzeylerine etkisi

	Zaman	Kontrol (n=49)	Diltiazem (n=51)	P değeri
NAG (u/gr kreatinin)	Bazal	4.39 ± 6.71 P<0.0001	3.64 ± 3.11 P = 0.0118	AD
	1. gün	7.93 ± 6.63 P = 0.0013	6.57 ± 7.63 P = 0.0058	AD
	2. gün	7.72 ± 11.27	5.83 ± 5.20	AD
AAP (u/gr kreatinin)	Bazal	3.67 ± 4.44 P<0.0001	3.69 ± 3.92 P<0.0001	AD
	1. gün	19.17 ± 17.58 P = 0.0123	14.94 ± 19.47 P = 0.0313	AD
	2. gün	7.58 ± 7.49	8.81 ± 14.11	AD
ACE (u/gr kreatinin)	Bazal	19.29 ± 23.25 P = 0.0002	17.36 ± 25.45 P < 0.0001	AD
	1. gün	42.36 ± 32.74 P = 0.0005	37.58 ± 43.50 P = 0.0062	AD
	2. gün	47.65 ± 56.15	28.03 ± 25.65	AD
Kreatinin (serum, mg/dl)	Bazal	0.82 ± 0.14 AD	0.86 ± 0.20 P<0.0001	AD
	1. gün	0.88 ± 0.93 AD	0.71 ± 0.19 P<0.0001	AD
	2. gün	1.08 ± 1.28	0.72 ± 0.14	P = 0.01

1. ve 2. gün değerleri başlangıç ile karşılaştırılmıştır. NAG = N-acetylglukozaminidase, AAP = alanine aminopeptidaz, ACE = angiotensin dönüştürücü enzim, AD = Anlamlı değil

i.v. diltiazemin hidrate hastalarda böbrek işlevleri ve idrarla enzim atılımı üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Bir kalsiyum antagonisti olan diltiazemin, radyokontrast maddeye bağlı nefrotoksisiteyi azaltabileceği hipotezinden yola çıktık. Böbrek işlevlerini saptamada kreatinin klirens testi gibi duyarlı olmayan bir yöntemin yanı sıra tübül ve böbrek hücre toksisitesini gösteren idrar enzim düzeyleri gibi en hassas iki yöntemi birlikte kullandık. İdrarda araştırılan enzimler NAG, AAP ve ACE idi. Tüm enzim aktiviteleri, vücut kitlesi, ve beslenme durumundan bağımsız hale getirilmek için idrarla atılan kreatinin düzeylerine oranlanarak düzeltildi.

İdrar hacimlerinde birinci ikinci gün gözlenen artış, kontrast maddenin ozmotik etkisine bağlı olabilir. Benzer bulgular başka araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (23,24). Öte yandan hastanede toplanan idrar hacminin daha doğru ve hassas olması da olasıdır. Diğer bir açıklama da istirahat halinde olan hastaların hidrasyonlarının hastane ortamında daha iyi gerçekleşmiş olmasıdır.

Radyokontrast maddelerin nefrotoksik etkisi ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Carraro ve ark.'larının araştırmamıza benzer düzende gerçek-

leştirdikleri çalışmada tek doz nitrendipin ile koruyucu etki gözlenmemiştir (11). Felodipin ile yapılan başka bir araştırmada ise farklı bir sonuca ulaşılmıştır (9). Yazarlar felodipinin özellikle hafif böbrek işlevi bozuk hastalarda koruyucu olduğunu öne sürmektedirler. Öte yandan tüm grup incelenecek olursa radyokontrast ajanlara bağlı böbrek zedelenmesinde felodipin ile belirgin bir yarar izlenmemektedir (9). Bazı küçük çaplı çalışmalarda ise kalsiyum antagonistleri radyokontrast ajanların yarattığı böbrek zedelenmesini önlemektedir. Russo ve ark. yüksek osmolaliteli ajanla çektikleri intravenöz pyelografiden 10 dakika önce, iyi hidrate edilmiş normal böbrek işlevi olan hastalarına dil altı nifedipin vermişler ve bu bireylerde inülin infüzyon klirensi (glomerul filtrasyon hızı) ve PAH klirensini (böbrek kan akımı) ölçmüşlerdir. Otuz 60 ve 120. dakikalarda hem glomerul filtrasyon hızı hem de böbrek kan akımı, nifedipin verilmeyen hastalarda belirgin olarak azalmış, buna karşın nifedipin grubunda azalma olmamış tam tersine her iki parametre de artmıştır (10). Neumayer ve ark. plasebo kontrollü randomize bir çalışmada 3 günlük 20 mg/gün nitrendipin tedavisinin AAP atılımını azalttığını ve inülin klirensini düzelttiğini bulmuşlardır (8). Costanzi ve ark. ise böbrek yetmezliği

açısından yüksek riskli hastalarda, kontrast madde enjeksiyonu önce felodipin verilmesinin, idrarla AAP atılımını belirgin azalttığını rapor etmektedirler (25). Bu çalışmaların sonuçları arasındaki uyumsuzluğun sebeplerinden bir böbrek zedelenmesini gösteren çok hassas bir testin olmamasıdır. Çalışmaların büyük çoğunluğu idrarla atılan ve tübül zedelenmesini gösteren böbrek enzimlerine bakılarak yapılmıştır, bazılarında ise ek olarak böbrek hemodinamisi ölçülmüştür. Bizim verilerimiz daha önceden yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi radyokontrast maddenin NAG ve AAP gibi böbrek enzimlerinin itrahında belirgin bir artışa neden olduğunu desteklemektedir. Ancak bizim ulaşabildiğimiz literatür verilerine göre bu çalışma radyokontrast madde sonrası idrar ACE aktivitesinde artış bildiren ilk çalışmadır. Tek doz diltiazem adı geçen enzimlerin itrahında belirgin bir azalmaya yol açmamıştır. Bu sonuç birkaç etmene bağlı olabilir. Herşeyden önce diltiazem dozu yeterli olmayabilir. Diltiazemin insanlarda hangi dozda böbrek koruyucu olduğu net bilinmemektedir. İkinci etmen zamanlama olabilir. Bu nedenle daha yüksek doz ve/veya uzun süreli diltiazem verilmesi uygun olabilir.

Diltiazem grubunda serum kreatinin düzeyleri anlamlı olarak düşük kalmış ve kontrollere oranla 2. günden başlayan ve 3. gün de devam eden önemli bir fark ortaya çıkmıştır. Öte yandan kreatinin klenrenslerinde bu fark gözlenmemiştir. Bu uyumsuzluk testin kaba bir yöntem olmasından, idrar toplama sorunlarından ve kreatinin aslında tubuler sekresyonun da olmasından kaynaklanır ve tanımlanmış bir sorundur (26). Kalsiyum antagonistlerinin böbrek üzerindeki koruyucu etkileri net olarak tarif edilmemiştir. Ancak özellikle artmış böbrek direnci varlığında böbrek kan akımını artırıyor olmaları en önemli yararlı etkileri olarak kabul edilir (27-36). Bu nedenle diltiazem alanlarda izlenen serum kreatininindeki azalma, kontrast ajanın yarattığı çok güçlü vazokonstriksiyonun önlenmesi ve renal hemodinaminin korunmasına bağlanabilir.

Elde edilen bu veriler, iyi hidrate edilmiş normal böbrek işlevi olan bireylerde diltiazemin radyokontrast verilmesinden sonra böbrek enzim itrahında görülen artışı azaltmadığını ancak serum kreatinin düzeylerinde oluşan artışı önlediğini göstermektedir. Kontrast nefropatisi için yüksek riskli hastaların çalışmaya dahil edilmesi, glomerul filtrasyon hızının

daha hassas bir yöntem ile tayini ve daha uzun süreli ve/veya yüksek doz diltiazem ile yapılacak yeni bir çalışmanın kalsiyum antagonistlerinin böbrek koruyucu etkilerini aydınlatmada ve koroner anjiyografi öncesi verilmesinin klinik yararını daha iyi aydınlatacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Berns AS: Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36: 730-740
2. Porter G: Effects of contrast agents on renal function. *Invest Radiol* 1993; 28: S1-S5
3. Davidson CJ, Hlatky M, Morris K G, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM: Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119-124
4. Kleinknecht D, Deloux J, Hornberg JL: Acute renal failure after intravenous urography: Detection of antibodies against contrast media. *Clin Nephrol* 1974; 2: 116-119
5. Lasser EC: Etiology of anaphylactoid responses: The promise of nonionics. *Invest Radiol* 1985; 20 (suppl): 79-81
6. Talner LB, Rushmant N, Coel MN: The effect of renal artery injection of contrast material on urinary enzyme excretion. *Invest Radiol* 1972; 7: 311-322
7. Hartmann HG, Braedel HE, Jutzler GA: Detection of renal tubular lesions after abdominal aortography and selective renal arteriography by quantitative measurement of brush border enzymes in the urine. *Nephron* 1985; 39: 95-101
8. Neumayer HH, Kundendorf U: Renal protection with the calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 1): S11-S17
9. Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, Skau T, Larsson R: 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. *Scan J Urol Nephrol* 1996; 30: 63-68
10. Russo D, Testa A, Della Volpe L, Sansone G: Randomised prospective study on renal effects of two different contrast meations for renal protection. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 9): S21-S25
11. Carraro M, Mancini W, Artero M, et al: Dose effect of nitrendipine on urinary enzmey and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 444-448
12. Jakobsen JA, Berg KJ, Brodahl U, Laake B, Moxness A: Renal effects of nonionic contrast media after cardioangiography. *Acta Radiol* 1994; 35: 191-196
13. Ebstein M: Diltiazem and renal hemodynamics: imp-

lications for renal protection. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 9): S21-S25

14. Zanchi A, Brunner H R, Waeber B, Burnier M: Renal haemodynamic and protective effects of calcium antagonists in hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1363-1375

15. Gibey R, Henry JC: Effects of the calcium-channel blocker diltiazem on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats: *Pathol Bio* 1991; 39: 530-533

16. Becker G, Witzke O, Baltés A, Hamar P, Philipp T, Heemann U: Diltiazem minimizes tubular damage due to FK506-mediated nephrotoxicity following ischemia and reperfusion in rats. *Transpl Immunol* 1996; 4: 68-71

17. Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumelou B, Baumelou A, Jacobs C: A role for adenosine calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990; 10: 316-322

18. Flandrois C, Lahet C, Feldmann D, Gabastou J M, Gonnon A, Maire I: Urinary alanine aminopeptidase assay improved as result of multivariate response-surface analysis. *Clin Chem* 1988; 34: 954-957

19. Jung K, Jähnchen G: How should we measure activity of alanine aminopeptidase in urine? *Clin Chem* 1990; 36: 177-178

20. Holmquist B, Bunning P, Riordan JF: A continuous spectrophotometric assay for angiotensin-converting enzyme. *Ann Biochem* 1979; 95: 540-548

21. Ronca-Testoni S: Direct spectrophotometric assay for angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 1983; 29: 1093-1096

22. Buttery JE, Stuart S: Assessment of kinetic methods for angiotensin-converting enzyme in plasma. *Clin Chem* 1993; 39: 312-316

23. Donadio C, Tramonti G, Giordiani R, Lucchetti A, Calderazzi A, Ferreri P, Bianchi C: Renal effects and nephrotoxicity of contrast media in renal patients. *Contrib Nephrol* 1993; 101: 224-250

24. Carraro M, Stacul F, Collari P, Toson D, Zucconi F, Torre R, Faccini L, Palmo L D: Contrast media nephrotoxicity: urinary protein and enzyme pattern in patients with or without saline infusion during digital subtracting angiography. *Contrib Nephrol* 1993; 101: 251-254

25. Costanzi S, Danza F, Neri A, Passalacqua S, Fulignati P, Splendiani G: Use of felodipine to prevent radiocontrast nephropathy (RCN). *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 390-394

26. Black RM: Creatinine and glomerular filtration rate: uses and limitations. In Rose & Black's Clinical problems in Nephrology, Black R M. (ed), Little Brown and Company, USA, 1996, pp 185-190

27. Lautzenhiser R, Ebstein M: Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am J Physiol* 1985; 249: F619-F629

28. Bell AJ, Lindner A: Effects of verapamil and nifedipine on renal function and hemodynamics in the dog. *Renal Physiol* 1984; 7: 329-343

29. Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Dobyan DC, Schrier RW: Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. *J Clin Invest* 1984; 74: 1830-1841

30. Dietz JR, Davis JO, Freeman RH, Villarreal D, Echtenkamp SF: Effects of intrarenal infusion of calcium entry blockers in anesthetized dogs. *Hypertension* 1983; 5: 482-488

31. Ishikawa I, Miele JF, Brenner BM: Reversal of renal cortical actions of angiotensin II by verapamil manganese. *Kidney Int* 1979; 16: 137-147

32. MacLaughlin M, Aires MD M, Malnic G: Verapamil effect on renal function of normotensive and hypertensive rats. *Renal Physiol* 1985; 8: 112-119

33. Van Schaik BAM, Van Nistelrooy AEJ, Gyskes GG: Antihypertensive and renal effects of nicardipine. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 57-63

34. Yokoyama S, Kaburagi T: Clinical effects of intravenous nifedipine on renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 67-71

35. Hof RP: The calcium antagonist PY 108-068 and the verapamil diminish the effects of angiotensin II: sites of interaction in the peripheral circulation of anesthetized cats. *British J Pharmacol* 1984; 82: 51-60

36. Goldberg JP, Schrier RW: Effects of calcium membrane blockers on in vivo vasoconstrictor properties of norepinephrine, angiotensin II and vasopressin. *Miner Electrolite Metabol* 1984; 10: 178-183