

# Akut koroner sendromlu hastalarda iyodiksanol ile iyopamidolün nefrotoksik etkilerinin karşılaştırması

## Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with acute coronary syndrome

Dr. Mehmet Gül, Dr. Burak Turan,<sup>#</sup> Dr. Murat Uğur,<sup>#</sup> Dr. Ayça Türer,<sup>\*</sup>  
Dr. Uğur Fındıkçioğlu,<sup>†</sup> Dr. Mehmet Ergelen,<sup>‡</sup> Dr. Hüseyin Uyarel<sup>‡</sup>

Mehmet Akif Ersoy Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; <sup>#</sup>Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli; <sup>\*</sup>İzmit Seka Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli; <sup>†</sup>Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; <sup>‡</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** İzo-ozmolar bir kontrast ajan olan iyodiksanol ozmolaritesi düşük kontrast ajanlara göre daha az oranda kontrasta bağlı akut böbrek hasarı ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada iyodiksanol ile ozmolaritesi düşük bir kontrast ajan olan iyopamidolün akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda nefrotoksik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Çalışma planı:** Üçüncü basamak bir kardiyovasküler merkeze ST yükselmez miyokart enfarktüsü ile başvuran hastalardan, erken koroner anjiyografi yapılan ardışık 275 hasta (ortalama yaş 58±11 yıl, %79 erkek) çalışmaya alındı. Koroner anjiyografi için kontrast ajan olarak 230 hastada iyopamidol ve 45 hastada iyodiksanol kullanıldı. İşlem sonrası 72 saat içinde en yüksek kreatinin değeri, kreatinin değerinde mutlak değişim, kreatinin değerinde değişim yüzdesi ve kontrast maddenin indüklediği nefropati gelişimi açısından iki ajan karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Anjiyografi öncesi temel demografik ve klinik özellikler her iki gruptaki hastalarda benzerdi. Gruplar arasında işlem öncesi kreatinin değerleri (iyopamidol 1.10±0.54 mg/dl, iyodiksanol 1.09±0.24 mg/dl, p=0.680), glomerüler filtrasyon hızları (GFH) (iyopamidol 89±35 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, iyodiksanol 89±26 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, p=0.934) ve kullanılan kontrast madde miktarı (iyopamidol 180±80 ml ve iyodiksanol 166±73 ml, p=0.226) açısından fark yoktu. İşlem sonrası kreatinin değerlerinde mutlak (iyopamidol 0.136±0.346 mg/dl, iyodiksanol 0.072±0.070 mg/dl, p=0.118) ve yüzde (iyopamidol %12.1±29.6, iyodiksanol %6.8±6.9, p=0.075) değişimler iyopamidol ve iyodiksanol için istatistiksel farklılık göstermedi. Kontrast maddenin indüklediği nefropati iyopamidol grubunda %10 (95 güven aralığı [GA] %6-14), iyodiksanol grubunda %2.2 (95 GA %2-7) bulundu (p=0.144).

**Sonuç:** Akut koroner sendrom ile yatırılan hasta grubunda iyodiksanolün koroner anjiyografi sonrası böbrek fonksiyonları üzerine etki açısından iyopamidole üstünlüğü görülmemiştir.

### ABSTRACT

**Objectives:** The iso-osmolar contrast agent iodixanol may be associated with fewer contrast-induced acute kidney injuries when compared with low-osmolar contrast agents. The aim of this study is to compare iodixanol and iopamidol in patients with acute coronary syndrome (ACS) who are currently undergoing coronary angiography.

**Study design:** Two hundred and seventy five consecutive patients who presented to a tertiary cardiovascular center with acute non-ST elevation myocardial infarction and underwent coronary angiography as a part of an early invasive strategy were included in the study (mean age 58±11 years, 79% male). Study participants were administered either iodixanol (n=45) or iopamidol (n=230) and the groups were compared for the highest creatinine levels, the absolute and percent change in creatinine levels, and for the development of contrast induced nephropathy within 72 hours of the procedure.

**Results:** Baseline demographic and clinical characteristics of the patients were similar between the two groups. There were no differences in the preprocedural serum creatinine (iopamidol 1.10±0.54 mg/dl, iodixanol 1.09±0.24 mg/dl, p=0.680), glomerular filtration rate (iopamidol 89±35 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, iodixanol 89±26 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, p=0.934), or contrast volume used during the procedure (iopamidol 180±80 ml vs. iodixanol 166±73 ml, p=0.226) between the groups. The absolute change in serum creatinine after the procedure (iopamidol 0.136±0.346 mg/dl, iodixanol 0.072±0.070 mg/dl, p=0.118) and the percent change in serum creatinine after the procedure (iopamidol 12.1±29.6%, iodixanol 6.8±6.9%, p=0.075) were not statistically significant between the two groups. Contrast induced nephropathy developed 10% (95% confidence interval [CI] 6–14%) in iopamidol group whereas it was 2.2% (95% CI 2–7%) in iodixanol group (p=0.144).

**Conclusion:** Iodixanol was not superior to iopamidol regarding contrast induced acute kidney injury after coronary angiography in an unselected general patient population with ACS.

Geliş tarihi: 04.06.2012 Kabul tarihi: 03.09.2012

Yazışma adresi: Dr. Burak Turan, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İbni Sina Bulvarı, Derince 41070 Kocaeli.

Tel: +90 262 - 233 55 00 e-mail: drburakturan@gmail.com

© 2013 Türk Kardiyoloji Derneği

**K**ontrasta bağlı akut böbrek hasarı %11 oranında bildirilmekte olup hastane içi akut böbrek yetersizliği nedenlerinden en sık görülen üçüncüsüdür.<sup>[1]</sup> Hastanede yatış süresini uzattığı, kalıcı böbrek hasarı ve ölüm riski ile ilişkili olduğundan önemli bir klinik durumdur.<sup>[2-4]</sup> Patogenezi tam olarak netleşmemekle beraber; renal tübüler epitelle direkt toksik etki, oksidatif stres, iskemik hasar ve renal tübüler obstrüksiyon gibi mekanizmaların sorumlu olduğuna dair kanıtlar çoğalmaktadır.<sup>[5]</sup> Kontrasta bağlı akut böbrek hasarının önlenmesi için en etkin yöntemler risk faktörlerinin saptanması, işlem öncesi ve sonrasında yeterli hidrasyonun sağlanması ve kullanılan kontrast madde miktarını olabildiğince azaltmaktır.<sup>[6]</sup> En sık bildirilen risk faktörleri konjestif kalp yetersizliği, hipotansiyon, ileri yaş ( $\geq 75$  yaş), anemi, diabetes mellitus, kullanılan kontrast hacmi ve kronik böbrek yetersizliğidir [serum kreatinin  $>1.5$  mg/dl veya glomerüler filtrasyon hızı (GFH)  $<60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>].<sup>[7]</sup>

Kontrast madde seçimi nefropati gelişimini önemli oranda etkilemektedir. Yüksek ozmolariteli ajanlar düşük ozmolariteli veya izo-ozmolar ajanlara göre daha fazla akut böbrek hasarına neden olmaktadır.<sup>[8]</sup> İzo-ozmolar bir kontrast ajan olan iyodiksanol ile düşük ozmolariteli ajanları karşılaştıran ilk çalışmaların meta-analizinde, iyodiksanol kontrasta bağlı akut böbrek hasarı açısından daha avantajlı bulunmuştur.<sup>[9]</sup> Ancak daha sonra yayımlanan randomize çalışmalarda iyodiksanol ile düşük ozmolariteli ajanlar arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>[10-13]</sup> Kontrast maddenin uygulama yolu (intravenöz veya intraarteriyel), kullanılan kontrast maddenin hacmi, hasta seçim ölçütleri, seçilen düşük ozmolariteli kontrast ajan ve kontrast maddenin indüklediği nefropati (KİN) tanımındaki farklılıklar çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmesinin başlıca nedenleri olarak sayılabilir.

Bu çalışmada, izo-ozmolar kontrast ajan iyodiksanol (non-iyonik dimer, 320 mg I/ml, 290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) ile düşük ozmolariteli iyopamidolü (non-iyonik monomer, 300 mg I/ml, 616 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) akut koroner sendrom (AKS) ile hastaneye yatırılmış hastalarda koroner anjiyografi sırasında böbrek fonksiyonlarına olan etkileri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

### Hastalar

Çalışma için üçüncü basamak bir kardiyovasküler merkeze ST yükselmesiz AKS tanısı ile yatırılan

ardışık hastalar değerlendirildi. Bu hastalardan erken invaziv tedavi kararı alınıp yatışı sırasında erken

#### Kısaltmalar:

AKS Akut koroner sendrom

GFH Glomerüler filtrasyon hızı

KABG Koroner arter baypas greft

KİN Kontrast maddenin indüklediği nefropati

PKG Perkütan koroner girişim

koroner anjiyografi yapılanlar ve çalışmaya katılmaya yazılı onam verenler çalışmaya alındı. Akut böbrek yetersizliği olan, son dönem böbrek yetersizliği nedeniyle kronik diyaliz tedavisi uygulanan, son 7 gün içerisinde kontrast maddeye maruz kalmış, kontrast maddelere karşı bilinen alerjisi olan, metformin kullanmakta olan, kararsız hemodinamisi olan veya acil girişim gerektiren hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar ilk yatırıldıklarında vital bulguları, standart elektrokardiyografileri, kaydedildi, rutin biyokimyasal parametreler için kan örnekleri alındı. Klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra her hasta transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensiplerine uygun olarak yürütülmüş ve lokal etik kurul tarafından onaylanmıştır.

### Koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim

Koroner anjiyografi işlemi, hastanın yazılı onamı alındıktan sonra, femoral yoldan uygulandı. Her hastaya selektif sol ve sağ koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Koroner arter baypas greft (KABG) operasyonu yapılmış hastalara sol internal torasik arter ve varsa safen greft görüntülemesi yapıldı. Tüm hastalara koroner anjiyografiden 12 saat önce başlayıp işlem sonrası 24. saate kadar 1 ml/kg/saat dozdan izotonik sıvı infüzyonu uygulandı.<sup>[14]</sup> Klinik olarak endikasyon görülen hastalarda koroner anjiyografi ve ardından sorumlu lezyona aynı seansta perkütan koroner girişim (PKG) uygulandı. Koroner anjiyografi iki farklı kontrast maddeden (iyopamidol veya iyodiksanol) biri ile yapıldı. İşlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarları kaydedildi. Tüm hastalara kontraendikasyonu olmadıkça asetilsalisilik asit, klopidogrel, enoksaparin (GFH'ye göre dozu ayarlanmış) ve statin tedavisi başlandı. Beta bloker tedavi kontraendikasyonu bulunmayan (kalp hızı  $>50$  vuru/dk, sistolik kan basıncı  $>100$  mmHg) tüm hastalara işlem öncesi başlandı. Tedaviye klinik olarak endikasyon bulunan durumlarda (sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, hipertansiyon, diyabetik nefropati gibi) kontraendikasyon yoksa (serum kreatinin  $>3.5$  mg/dl, TA  $<100$  mmHg) anjiyotensin dönüştürücü

**Tablo 1. Çalışma grubunun ve kontrast maddeye göre ayrılan iki grubun demografik ve klinik özellikleri**

	Tüm hastalar (n=275)		İyopamidol (n=230)		İyodiksanol (n=45)		p
	n (%)	Ort.±SS	n (%)	Ort.±SS	n (%)	Ort.±SS	
Yaş (yıl)		58±11		58±11		56±10	0.194
Cinsiyet (Erkek)	216 (79)		181 (79)		35 (78)		0.891
Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )		28.5±4.6		28.5±4.7		28.7±3.9	0.802
<b>Hikaye</b>							
Hipertansiyon	164 (60)		138 (60)		26 (58)		0.781
Diyabet	76 (28)		65 (28)		11 (24)		0.589
Hiperlipidemi	147 (53)		121 (53)		26 (58)		0.544
Sigara	125 (46)		106 (46)		19 (42)		0.634
Geçirilmiş KABG operasyonu	27 (10)		24 (10)		3 (7)		0.588
Geçirilmiş PKG	38 (14)		29 (13)		9 (20)		0.189
<b>Klinik</b>							
Troponin I (ng/ml)		3.0±8.2		3.1±8.7		2.3±3.9	0.566
ST segment depresyonu	62 (23)		55 (24)		7 (16)		0.215
Sistolik kan basıncı (mmHg)		130±19		129±18		131±21	0.467
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		76±11		77±12		74±14	0.642
Killip sınıf >1	7 (3)		7 (3)		0 (0)		0.606
Ejeksiyon fraksiyonu (%)		53±10		53±9		54±11	0.517
ADEi veya ARB tedavisi	246 (89)		204 (89)		42 (93)		0.795
Statin tedavisi	271 (99)		227 (99)		43 (96)		0.886
<b>Laboratuvar</b>							
Beyaz küre sayısı (10 <sup>3</sup> /ml)		8.9±2.9		8.9±2.9		9.1±2.1	0.655
Hemoglobin (gr/dl)		13.3±1.8		13.2±1.8		13.5±1.8	0.294
Trombosit sayısı (10 <sup>3</sup> /ml)		246±69		244±69		254±71	0.395
Glikoz (mg/dl)		135±66		135±65		135±76	0.992
Toplam kolesterol (mg/dl)		189±48		187±45		198±60	0.193
LDL kolesterol (mg/dl)		115±38		113±37		122±40	0.121
HDL kolesterol (mg/dl)		40±10		40±10		42±10	0.241
Trigliserid (mg/dl)		187±132		186±129		192±146	0.779
İşlem öncesi kreatinin (mg/dl)		1.10±0.51		1.10±0.54		1.09±0.24	0.680
Hesaplanan GFH (ml/dk/ 1.73 m <sup>2</sup> )		89±33		89±35		89±26	0.934
GFH <90 ml/dk/ 1.73 m <sup>2</sup>	145 (53)		120 (52)		25 (56)		0.715
GFH <60 ml/dk/ 1.73 m <sup>2</sup>	50 (18)		45 (20)		5 (11)		0.150
<b>Koroner anjiyografi</b>							
Kullanılan kontrast hacmi (ml)		178±79		180±80		166±73	0.226
1-Damar hastalığı	68 (25)		54 (24)		14 (31)		0.278
2-Damar hastalığı	79 (29)		69 (30)		10 (22)		0.292
3-Damar hastalığı	96 (35)		85 (37)		11 (24)		0.107
PKG	93 (34)		79 (34)		14 (31)		0.745

ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri; KABG: Koroner arter baypas grefti; GFH: Glomerüler filtrasyon hızı; PKG: Perkütan koroner girişim.

enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri eklendi.

### Klinik izlem

Hidrasyon öncesi tespit edilen değerlerden Cockcroft-Gault formülüne göre GFH hesaplandı.<sup>[15]</sup> Yatış süresince kardiyak troponin değerleri takip edildi ve en yüksek değeri kaydedildi. Hastalar koroner anjiyografi işleminden sonra böbrek fonksiyonlarının takibi için en az 72 saat izlendi. Serum kreatinin değerleri koroner anjiyografi sonrasında her 24 saatte bir ölçüldü. İlk 72 saatte belirlenen en yüksek değer kaydedildi. İşlem sonrasında kreatininde bazal değere göre %25'lik artış veya bazal değerde 0.5 mg/dl'lik mutlak artış KİN olarak tanımlandı.<sup>[16]</sup> Ancak KİN tanımlamasına bağlı dikotomizasyon yapmanın istatistiksel gücü azaltması nedeniyle iki kontrast madde serum kreatininde mutlak artış ve artış yüzdesi gibi devamlı değişkenler açısından da karşılaştırıldı.

### İstatistiksel analiz

Hastalara ait özelliklerden nominal değişkenler sayılar ve yüzdeler olarak sunuldu. Nominal değişkenlerin karşılaştırılması için şartlara göre ki-kare veya Fisher kesin testlerinden uygun olan kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu. Hastalar anjiyografide kullanılan kontrast maddeye göre iki gruba (iyopamidol grubu ve iyodiksanol grubu) ayrıldı. Gruplardaki sayısal değişkenler (simetrik dağılım göstermeyen sayısal değişkenler uygun aritmetik dönüşümler yapıldıktan sonra) t-testi ile karşılaştırıldı. İki taraflı *p* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm verilerin girişi ve istatistiksel analizi "SPSS for Windows 15.0" (SPSS inc, Chicago, Illinois USA) programı kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma süresince çalışma ölçütlerine uygun ST yükselmesiz AKS tanısı ile 310 hasta yatırıldı. Otuz beş hasta erken invaziv tedavi düşünülmediğinden medikal tedavi ile taburcu edildi ve çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 275 hasta çalışmaya alındı ve tümüne ilk medikal tedavi sonrası erken invaziv stratejiye göre koroner anjiyografi yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 58 olup, %79'u erkek, %60'ı hipertansiyonlu ve %27.4'ü diyabetikti. Olguların %10'u daha önce KABG operasyonu, %14'ü PKG geçirmişti.

Kullanılan kontrast maddeye göre hastalar iyo-

pamidol ve iyodiksanol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında ortalama yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörleri ve AKS'nin klinik özellikleri açısından fark yoktu (Tablo 1). Rutin biyokimyasal parametreler, yatış sırasındaki kreatinin değeri ve hesaplanan GFH her iki grupta benzerdi. Böbrek fonksiyonları hafif bozulmuş (GFH <90 ml/dl/1.73 m<sup>2</sup>) ve orta-ileri derecede bozulmuş (GFH <60 ml/dl/1.73 m<sup>2</sup>) hastalar benzer dağılım göstermekteydi. Koroner anjiyografi sırasında kullanılan kontrast madde miktarı, koroner arter hastalığının ciddiyeti ve PKG oranları benzerdi.

İşlem sonrası böbrek fonksiyonlarının ölçümü için birden fazla ölçüt değerlendirildi (Şekil 1). Bunlardan işlem sonrası maksimum kreatinin değerleri (iyopamidol 1.24 $\pm$ 0.78 mg/dl, iyodiksanol 1.16 $\pm$ 0.26 mg/dl, *p*=0.745) ve kreatinin değerinde mutlak artış (iyopamidol 0.136 $\pm$ 0.346 mg/dl, iyodiksanol 0.072 $\pm$ 0.070 mg/dl, *p*=0.118) açısından fark görülmedi. İşlem sonrası kreatinin değişim yüzdesinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte iyodiksanol lehine bir eğilim vardı (iyopamidol %12.1 $\pm$ 29.6, iyodiksanol %6.8 $\pm$ 6.9, *p*=0.075). Son olarak, KİN iyopamidol grubunda %10 [%95 güven aralığı (GA) %6-14], iyodiksanol grubunda %2.2 (%95 GA %-2-7) oranında idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (*p*=0.144).

## TARTIŞMA

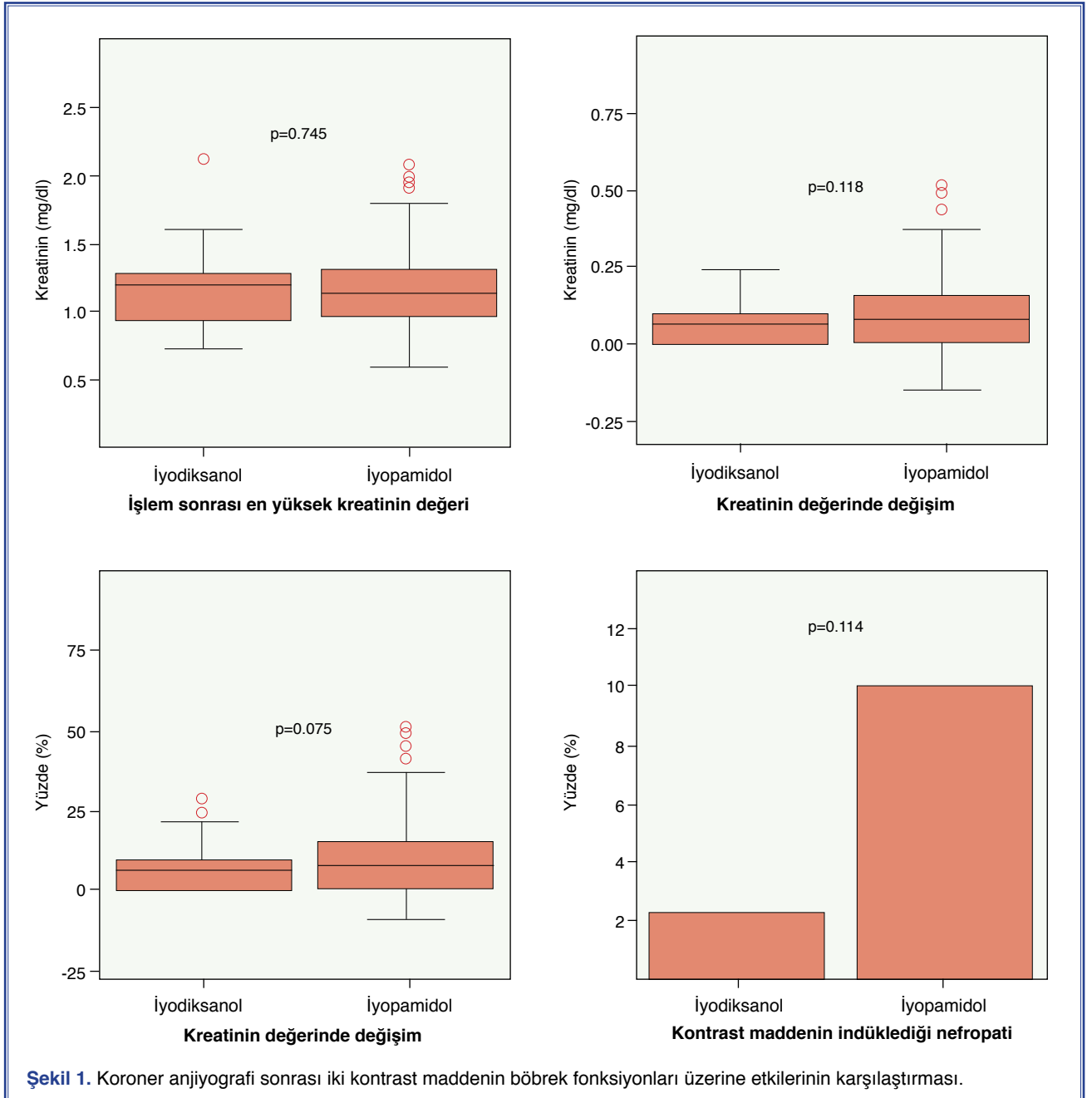
Bu çalışmada izo-ozmolar bir kontrast ajan olan iyodiksanol ile düşük ozmolariteli bir ajan olan iyopamidol koroner girişimler sonrası akut böbrek hasarı açısından karşılaştırıldı. Çalışma grubu rutin klinik uygulamalarda sık karşılaşılan seçilmemiş AKS hastalarından oluşmaktaydı. Birbirine benzer özelliklere sahip iki grup arasında koroner girişimler sonrasında böbrek fonksiyonlarında değişim birden fazla ölçütle araştırıldı. Çalışma sonunda işlem sonrası en yüksek kreatinin değeri, kreatinin değerinde mutlak artış ve değişim yüzdesi ve KİN gelişimi açısından iyodiksanolün iyopamidole üstünlüğü görülmedi.

İzo-ozmolar kontrast ajan iyodiksanol ile yapılan ilk çalışmaların meta-analizinde, düşük ozmolariteli kontrast ajanlara göre kontrasta bağlı akut böbrek hasarının daha az geliştiği bildirilmiştir.<sup>[9]</sup> Ancak bu meta-analiz çoğunluğunu iyoksaglat'ın oluşturduğu düşük ozmolariteli kontrast ajanlar ile iyodiksanolün karşılaştırılması nedeniyle eleştirilmiştir. Daha sonra

yapılan birden fazla randomize çalışmada iyodiksanol ile düşük ozmolariteli kontrast ajanlar arasında anlamlı farklar bulunmamıştır. CARE (Cardiac angiography in renally impaired patients) çalışması kronik böbrek yetersizliği olan (GFH <60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) hastalarda iyodiksanol veya iyopamidol kullanılarak yapılan acil olmayan koroner anjiyografi ve PKG işlemleri sonrası KİN gelişimini karşılaştırmıştır.<sup>[13]</sup> Bu çalışmada serum kreatinin değerinde >%25'lik artış olarak tanımlanan KİN gelişimi oranları her iki grup

arasında benzer bulunmuştur. İyodiksanol ile düşük ozmolariteli bir başka ajan olan iyopromidin yüksek riskli hastalarda karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, koroner anjiyografi işlemi sonrası kreatininde ortanca artış ve KİN gelişimi iki kontrast ajan ile benzer oranlarda saptanmıştır.<sup>[17]</sup>

Güncel randomize çalışmaların da dahil edildiği bir meta-analizde düşük ozmolariteli kontrast ajanlar ile iyodiksanol arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiş, ancak intraarteriyel uygulamada ve böb-



rek fonksiyonu bozulmuş hastalarda iyodiksanolün özellikle iyoheksole üstünlüğünden bahsedilmiştir. [18] RECOVER (Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque and hexabrix in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography) çalışmasında, iyodiksanol ile düşük ozmolariteli iyoksaglat kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan koroner anjiyografi işlemi sırasında karşılaştırılmıştır. Çalışmada iyodiksanol'ün iyoksaglat'a KİN gelişimi (%7.9 ve %17) açısından üstünlüğü gösterilmiştir. [19] NEPHRIC (Neprototoxic effects in high-risk patients undergoing angiography) çalışmasında anjiyografi işlemi sırasında kullanılan iyodiksanol ile iyoheksole nefrotoksik etkileri karşılaştırılmıştır. [20] Kreatinin değeri 1.5-3.5 mg/dl olan hastaların dahil edildiği çalışmada iyodiksanol iyoheksole göre kreatinin değerinde daha az yükselme yol açmıştır.

Düşük ozmolariteli kontrast ajanlar içerisinde iyoheksole ve iyoksaglatın iyodiksanolle göre daha fazla KİN'e sebep olduğu görülmektedir. Heinrich ve ark. nın [16] yayımladığı meta-analizde, bu iki ajan dışlanarak yapılan değerlendirmede iyodiksanolün diğer düşük ozmolariteli ajanlara bir üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir. Düşük ozmolariteli kontrast ajanlar heterojen bir grup olup, kontrasta bağlı nefropati gelişiminde ozmolarite dışında moleküle özgü bazı özelliklerin de rol oynadığı düşünülebilir. İyopamidolün iyodiksanol ile karşılaştırıldığı benzer bir çalışma olan PREDICT (Patients with renal impairment and diabetes undergoing computed tomography) çalışmasında, kronik böbrek yetersizliği ve diyabeti olan hastalarda bilgisayarlı tomografi sonrası kontrasta bağlı nefropati ve kreatinin değerinde ortalama değişim her iki grupta benzer bulunmuştur. [10] Çalışma popülasyonu bizim çalışmamıza oranla daha yüksek riskli hastalardan oluşmakla birlikte kullanılan ortalama kontrast miktarı bizim çalışmamızdakine göre daha düşük seviyelerdedir (ortalama 104 ml'ye karşı 175 ml). İyopamidol ile iyodiksanolün karşılaştırıldığı çok merkezli bir randomize çalışmada, GFH <60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve diyabet mellitusu olan hastalarda koroner anjiyografi sonrası KİN gelişimi ve en yüksek kreatinin değeri karşılaştırılmıştır. [21] KİN iyodiksanol ile %11.2, iyopamidol ile %9.8 olarak bulunmuştur. İki ajan, kontrasta bağlı akut böbrek hasarı açısından birbirine benzer olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamız böbrek fonksiyonları açısından geniş yelpazeye sahip olmasıyla bu çalışmadan ayrılmaktadır.

İyopamidol ile KİN gelişimi oranı bizim çalışmamızda da benzer (%10) olarak bulundu. İyodiksanol ile KİN gelişimi önceki çalışmaya göre daha az (%2.2) olmakla birlikte istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmadı. Bütün bu çalışmalarda hem genel hasta popülasyonunda hem de yüksek riskli hastalarda elde edilen veriler iyodiksanolün iyopamidole anlamlı bir üstünlüğü olmadığını göstermektedir.

İzo-ozmolar ajanların sahip olduğu düşünülen avantaj bugüne kadar yapılan büyük randomize çalışmaların meta-analizlerinde ya gösterilememiş veya anlamlılığa ulaşmayan ufak farklar bulunmuştur. İzo-ozmolar ve düşük ozmolariteli ajanlar (bazı örnekler hariç) arasında klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir. İşlem öncesi ve sonrasında profilaktik amaçlı hidrasyon uygulanması ve kontrast kullanımının asgari seviyede tutulması KİN gelişimini önlemek için halen en etkin yöntemler olarak görünmektedir. [22,23] Bununla birlikte, kontrasta bağlı nefropati açısından en yüksek riskli hasta grubunda (acil girişim gereken vakalar, GFH <30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, ileri yaş ve diyabet varlığı) izo-ozmolar ve düşük ozmolariteli ajanlar arasındaki farkları araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmada işlem sonrası kreatininde değişim yüzdesi anlamlı olmamakla beraber iyodiksanol lehine bir eğilim izlenmektedir (p=0.075). Benzer şekilde iyodiksanol grubunda KİN gelişimi iyopamidole göre belirgin az olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her iki durum da iyodiksanol grubundaki nispeten sınırlı hasta sayısına (tip 2 istatistiksel hataya) bağlı olabilir. Bu bulguların daha büyük çalışmalarla teyit edilmesi gerekmektedir.

### Sonuç

İyodiksanol genel kullanımda düşük ozmolariteli bir kontrast ajan olan iyopamidole kontrasta bağlı akut böbrek hasarı açısından bir üstünlük taşımamaktadır. Koroner anjiyografi işleminin günümüzde artan kullanımını düşünüldüğünde, rutin kullanımda maliyeti uygun aynı zamanda iyodiksanolle benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip düşük ozmolariteli ajanların kullanılması makul bir yaklaşım olacaktır. Kullanılan kontrast hacminin asgari düzeyde tutulması ve profilaktik hidrasyon uygulanması kontrasta bağlı böbrek hasarı riskini azaltmada halen en etkin yöntemlerdir.

**Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.**

### KAYNAKLAR

- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
- McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:27K-36K.
- Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13-9.
- Weisbord SD, Chen H, Stone RA, Kip KE, Fine MJ, Saul MI, et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2871-7.
- Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006;113:1799-806.
- Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354:379-86.
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
- Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
- McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692-9.
- Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, Reimer D, van Beek EJ, Heiken JP, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:151-7.
- Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, Grazioli L, Bonomo L, Ni Z, et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol* 2008;43:170-8.
- Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, Stafford JL, Sherwin PF; VALOR Trial Investigators. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am Heart J* 2008;156:776-82.
- Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;115:3189-96.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Başarıcı İ, Belgi A. Radyokontrast ilişkili nefropati. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003;31:781-8.
- Juergens CP, Winter JP, Nguyen-Do P, Lo S, French JK, Hallani H, et al. Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and intervention: a randomized trial. *Intern Med J* 2009;39:25-31.
- Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009;250:68-86.
- Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:924-30.
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ; Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
- Laskey W, Aspelin P, Davidson C, Rudnick M, Aubry P, Kumar S, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *Am Heart J* 2009;158:822-828.e3.
- Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, Basak S, Setton A, Nelson PK. High-dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996;200:119-22.
- Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990;120:533-6.

**Anahtar sözcükler:** Böbrek hastalıkları/kan; glomerüler filtrasyon hızı; injeksiyon, intra-arteryel; iyodixanol; iyopamidol; kalp kateterizasyonu; kontrast maddesi/yan etki; kreatinin/kan; perkütan koroner girişim; ozmolar konsantrasyon.

**Key words:** Kidney diseases/blood; glomerular filtration rate; injections, intra-arterial; iodixanol; iopamidol; cardiac catheterization; contrast media/adverse effects; creatinine/blood; percutaneous coronary intervention.