

Editöryal Yorum / Editorial

Kontrast nefropatisi

Contrast-induced nephropathy

Dr. Sinan Aydoğdu

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Kontrast nefropatisi tanı veya tedavi amaçlı yapılan girişimlerde uygulanan intravenöz kontrast ajanlara bağlı olarak gelişen akut böbrek hasarı olarak tanımlanmıştır ve akut böbrek yetersizliğine bağlı olarak hastaneye yatışların yaklaşık %10-15'inden sorumludur.^[1] Akut böbrek yetersizliğinin diğer nedenleri dışlandığında serum kreatinin değerinin bazal değere oranla göreceli ($\geq\%25$) veya mutlak olarak (≥ 0.5 mg/dl) yükselmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Serum kreatinin düzeyi kontrast madde verilmesinin ardından yaklaşık 24-48 saat içinde yükselmeye başlayarak 3-5. günde tepe yapar. Böbrek yetersizliği daha çok oligürik olmayan tiptedir. Çoğunlukla 1-3 haftada serum kreatinin düzeyi normale döner. Ancak bazen bu normale dönüş olmaz ve tablo geri dönüşsüz böbrek işlev bozukluğuna ilerleyebilir. Her ne kadar çoğu olguda kalıcı hasar olmasa da çalışmalar kontrast nefropatisinin hastanede yatış süresinde uzamaya, morbidite, mortalite ve maliyet artışına neden olduğunu göstermiştir.^[2-4] Kontrasta bağlı nefropatinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber böbrek damarlarında vazokonstrüksiyon, oksidatif stres, serbest radikal hasarı ve endotel fonksiyon bozukluğu gibi faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kontrast nefropatisi açısından risk faktörleri iki grupta incelenebilir; 1- Hastaya bağlı risk faktörleri, 2- Kontrast ajanla ilgili risk faktörleri.

Glomerül filtrasyon hızının ≤ 60 ml/dakika olması, diyabetik nefropati, konjestif kalp yetersizliği, dehidratasyon, ileri yaş ve eş zamanlı nefrotoksik ilaçların (özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyo-

tensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, loop diüretikleri, metformin gibi) kullanılması hastayla ilişkili risk faktörleridir. Kontrast maddeyle ilgili olan risk faktörleri ise; yüksek ozmolariteli ajanların kullanılması ve kullanılan kontrast madde miktarının fazla olmasıdır.^[5,6]

Tanısal veya tedavi amaçlı işlemlerde kullanılan intravenöz kontrast maddeler üç ana başlıkta incelenebilir;

1- Yüksek ozmolariteli kontrast maddeler: Birinci kuşak radyokontrast ajanlardır. Yüksek ozmolariteli meglumin ve diatrizoik asit sodyum tuzu içerirler ve hipertonic olup ozmolariteleri plazma ozmolaritesinin yaklaşık 5 katıdır (yaklaşık 1400-1800 mosmol/kg). Yan etkileri nedeniyle artık kullanılmamaktadırlar.

2- Düşük ozmolariteli kontrast maddeler: Ozmolariteleri 600-1000 mosmol/kg arasında değişmektedir. Noniyonik monomerler ve iyonik dimerler olarak iki grupta toplanırlar.

3- İzoozmolar kontrast maddeler: Üçüncü jenerasyon kontrast maddelerdir. Ozmolariteleri 280-290 mosmol/kg olarak belirlenmiştir. Daha iyi görüntü ve daha az yan etki profilleri vardır. Ancak yüksek viskozitede olmaları olumsuz yönleridir.

Kontrast maddenin ozmolaritesi kadar kullanılan miktarı da önem taşımaktadır. Kontrast nefropatisini önlemenin en önemli noktalarından biri uygulanan kontrast madde miktarının en fazla 100 mg ile sınırlanmasıdır.

Kontrast nefropatisinin önlenmesinde hidrasyon, antioksidan ve vazodilatör ajanlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Kesin etkinliğin gösterildiği tek uygulama hidrasyondur. Ancak hidrasyon böbrek fonksiyonu normal hastalarda nefropati gelişimini önlemekte sadece glomerül filtrasyon hızı <60 mg/dl olan hastalarda kontrast nefropatisi riskini azaltmaktadır.^[7]

Yapılan çalışmalar yüksek ozmolariteli kontrast ajanların nefropatiye neden olma oranının düşük ozmolariteli veya izoozmolar ajanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir.^[8,9] Ancak izoozmolar ajanlarla düşük ozmolariteli ajanların kontrast nefropatisi oluşturma riski açısından farkları olup olmadığı halen tartışmalıdır. Bunun en önemli nedeni çalışmalarda kullanılan kontrast nefropatisi tanı kriterlerinin farklı olmasıdır. İlk dönemlerde yapılan çalışmalarda izoozmolar dimerik kontrast ajan olan iyodiksanolün düşük ozmolariteli monomerik ajanlara kıyasla daha az nefrotoksik olduğu bildirilmiştir.^[10] Ancak sonraki çalışmalar bu tezi desteklememiştir. Düşük ozmolariteli ajanlarla izoozmolar ajanların kontrast nefropatisine benzer oranlarda neden olduğu bildirilmiştir.^[11-13] Benzer şekilde 2012 yılında American Journal of Cardiology dergisinde yayınlanan Bolognese ve ark.'nın^[14] çalışmasında temel özellikleri benzer hasta gruplarında düşük ozmolariteli ve izoozmolar kontrast ajanların benzer oranda kontrast nefropatisine neden oldukları bildirilmiştir.

Dimerik izoozmolar ajanların nefropati riskinin beklenilenin aksine düşük ozmolariteli ajanlara kıyasla daha az olmamasının en önemli nedeni dimerik izoozmolar ajanların viskozitesinin yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiş, hiperviskozitenin nefrotoksositeye yol açtığı düşünülmüştür. Ancak bu tezi destekleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma ve metaanaliz sonuçlarının izoozmolar ajanların daha az nefrotoksik olduğu görüşünü desteklememesiyle beraber 2011 yılında yayımlanan ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline) kılavuzunda, 2007 yılında yapılmış olan kronik böbrek yetersizliğinde izoozmolar ajanların tercih edilmesini öneren görüş de kılavuzdan çıkarılmıştır.

Derginizin bu sayısında yayımlanan Gül ve

ark.'nın^[15] yaptığı çalışmada izoozmolar bir kontrast ajan olan iyodiksanol ile düşük ozmolariteli bir ajan olan iyopamidol akut koroner sendrom nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalarda nefropati açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar son dönem yayınlarla ve metaanalizlerle örtüşmektedir. Gül ve ark. her iki grup arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Ancak kendilerinin de belirttiği gibi izoozmolar kontrast madde uygulanan hasta sayısının az olması sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca çalışmada kontrast nefropatisi tanısı serum kreatinin değerlerinin 72 saat süresince ölçülen en yüksek değeri baz alınarak konulmuştur. Literatürdeki izoozmolar ajanların daha az nefropati yaptığını bildiren çalışmalarda 24-48. saat serum kreatinin düzeyleri değerlendirilmiştir, bu nedenle Gül ve ark.'nın çalışması daha uzun bir süreci kapsadığından sonuçları olumlu anlamda etkilemiş olabilir. Belki 3-5. gün kreatinin değerlerinin ölçülmesi kontrast nefropatisi tanısını daha iyi doğrulayabilir, dolayısıyla her iki kontrast maddenin karşılaştırılması daha iyi standardize edilebilirdi. Çalışmanın diğer bir dikkat çeken yönü tüm hastalara hidrasyon uygulanmış olmasıdır. Oysa hidrasyonun faydası yazarların da kaynaklarda işaret ettiği gibi sadece böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bildirilmiştir. Dolayısıyla şu an için tüm hastalara hidrasyon uygulanmasının herhangi bir endikasyonu yoktur. Hastaların bazal özellikleri kıyaslanırken glomerüler filtrasyon hızına göre bir grupta yapılarak (GFR <60 ml/dk ve GFR=60-90 ml/dk ve normal böbrek fonksiyonu şeklinde) değerlendirme yapılması kontrast nefropatisinin hangi grupta hangi kontrast ajandan daha fazla fayda göreceği konusunda ışık tutabilirdi. Ayrıca hastaların uzun dönem takiplerinin (örn 1. ay serum kreatinin düzeyleri gibi) olması hangi hastalarda kontrasta bağlı nefropatinin kalıcı böbrek işlev bozukluğuna neden olduğu konusunda bilgi verebilirdi.

Sonuç olarak kontrast nefropatisinin önlenmesi için en önemli unsur uygulanacak kontrast madde miktarının minimumda tutulmasıdır. Kontrast maddenin seçiminde hem ozmolarite hem de viskozite göz önünde bulundurulmalıdır. Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda yeterli hidrasyonun sağlanması kontrast nefropatisinin önlenmesine yardımcı olacaktır.

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

KAYNAKLAR

1. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.
2. Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005;20:63-75.
3. 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(1):13-9.
4. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006:11-5.
5. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-9.
6. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006;100:S11-5.
7. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765-79.
8. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992;182:649-55.
9. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:59-65.
10. 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.
11. Kanei Y, Ayabe K, Ratcliffe J, Vales L, Nakra N, Friedman P, et al. The impact of iso-osmolar contrast use in emergent percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2011;23:448-50.
12. 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.
13. Serafin Z, Karolkiewicz M, Gruszka M, Stróżecki P, Lasek W, Odrowaz-Sypniewska G, et al. High incidence of nephropathy in neurosurgical patients after intra-arterial administration of low-osmolar and iso-osmolar contrast media. *Acta Radiol* 2011;52:422-9.
14. Bolognese L, Falsini G, Schwenke C, Grotti S, Limbruno U, Liistro F, et al. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] Trial). *Am J Cardiol* 2012;109:67-74.
15. Gül M, Turan B, Uğur M, Türer A, Fındıkçioğlu U, Ergelen M, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with acute coronary syndrome. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:21-7.

Anahtar sözcükler: Böbrek hastalıkları; diyabetik nefropati/komplikasyon; koroner anjiyografi; kontrast maddesi; kreatinin/kan; ozmolar konsantrasyon.

Key words: Kidney diseases; diabetic nephropathies/complications; coronary angiography; contrast media; creatinine/blood; osmolar concentration.