

Radyokontrast Nefropati ve Önlenmesi

Koroner anjiyografi (KAG) işleminin iyi bilinen komplikasyonlarından biri kullanılan kontrast ajan ile ilişkili olarak ortaya çıkan akut böbrek yetersizliğidir (kontrast nefropati). Bir çok tanımlamaları olmasına karşın, çoğunlukla radyolojik inceleme sonrası 1 ile 7 gün içinde serum kreatinin düzeylerinde %50 veya 88mmol/L artış olması ve bir başka neden tespit edilememesi kontrast nefropatisi olarak kabul edilmektedir (1). Kontrast nefropati normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda nadiren gelişmesine karşın, hafif kronik böbrek yetersizlikli hastalarda %5'e, ciddi kronik böbrek yetersizlikli hastalarda %50'ye varan oranlarda görülebilmektedir (2-4).

Kontrast nefropati gelişimi için altta yatan kronik böbrek yetersizliği ve diyabetes mellitusun varlığı (özellikle insülin bağımlı diyabet) en önemli, bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (1). Bu risk faktörlerinin yanı sıra konjestif kalp yetersizliği, dehidrasyon, hipotansiyon ve hipoksi gibi böbrek kan akımının azaldığı durumlar kontrast nefropati gelişimine zemin hazırlayan diğer etkenler olarak bildirilmiştir (2).

Kontrast nefropatisinin etyolojisine yönelik çalışmalarda kontrast maddenin türü ve miktarının kontrast nefropati gelişimi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (5). Kontrast maddenin osmolaritesi, içerdiği iyot konsantrasyonuna bağlıdır. Bu anlamda, düşük osmolariteli (isoozmolar), non-iyonik kontrast maddelerin, özellikle dimerik şekillerinin daha az nefrotoksik olduğu düşünülmektedir. Literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmesine karşın, randomize 31 çalışmanın incelendiği büyük bir metaanalizde düşük osmolariteli kontrastın yüksek osmolariteli kontrast madde kullanımına göre istatistiki olarak anlamlı derecede koruyucu olduğu bildirilmiştir. Bu risk azalması özellikle böbrek yetersizlikli olan hastalarda daha belirgin bulunmuştur (6).

Kontrast madde uygulamasının hangi mekanizma ile böbrek hasarına neden olduğu henüz tam bilinmemektedir. Kontrast maddenin direkt nefrotoksitesi yanı sıra medulla iskemisine yol açan renal vazokonstriksiyon da patogeneizde suçlanmaktadır. Her iki durumda da serbest oksijen radikalleri artmakta ve buna bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif "stress" nedeni ile iskemik ve nefrotoksik hasar meydana gelmektedir (7). Yakın zamanda uygulanan bazı anti-oksidan tedavilerin başarılı sonuçları bu hipotezi desteklemektedir (aşağıya bakınız).

Kontrast nefropatinin mortaliteye ve morbiditeye olan negatif etkilerinden dolayı önleyici tedbirlerin alınması büyük önem göstermektedir (8). Öncelikle, yüksek riskli hastalarda serum kreatinin düzeylerinin anjiyografi işlemi öncesi ve sonrası izlenmesi muhakkak tatbik edilmesi gereken bir klinik uygulamadır. Bu yüksek riskli hastalarda yapılan çalışmalarda işlem öncesi furosemid gibi diüretiklerin veya renal vazokonstriksiyonu önleyecek kalsiyum kanal blokerleri, adenosin reseptör antagonistleri, dopamin, endotelin antagonistleri veya atriyal natriüretik peptid gibi çeşitli tedavilerin uygulanması denenmiş, ancak kesin olarak yararlı bir etki saptanamamıştır (9). Günümüze kadar etkinliği en iyi gösterilen, güvenli yöntem intravenöz % 0.45 veya % 0.9 NaCl ile plazma hacminin genişletilmesidir (10). Yakın zamanda yapılan büyük bir randomize çalışmada izotonik uygulaması yarım izotonik uygulamasına göre daha üstün bulunmuştur (11). Sıvı tedavisinin yanı sıra, asetil sistein bilinen antioksidan özelliği nedeniyle bazı randomize kontrollü çalışmalarda kontrast nefropatinin önlenmesi amacı ile kullanılmıştır. Bu tedavinin kullanılması ile kronik böbrek yetersizlikli hastalarda anjiyografi sonrası kontrast nefropati gelişme riskinde %40'dan fazla azalma gösterilmiştir (12-14). Ancak diğer çalışmalarda bu yararlı etki saptanamamıştır (15,16). Çalışma sonuçlarındaki bu uyumsuzluk ilacın uygulanma zamanı, dozu, uygulanan kontrast miktarı ve türü, hasta seçimi kriterleri gibi çalışma düzenindeki farklılıklardan ve kontrast nefropati tanımlamasının ayrıntılardan kaynaklanmaktadır.

Yazışma Adresi: Alp Ikişler, MD
Vanderbilt University Medical Center,
Department of Medicine,
Division of Nephrology,
Nashville, TN, USA
E-mail: alp.ikişler@Vanderbilt.Edu

Derginin bu sayısında yayınlanan Toprak ve ark.nın (17) çalışmasında, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin, özellikle kaptopril'in kontrast nefropatisini engelleyici etkisi kontrollü bir çalışma ile araştırılmıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri özellikle orta-ileri derece kronik böbrek yetersizlikli veya bilateral 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. Bu durum ilacın hemodinamik etkisine bağlı olup çoğunlukla geri dönüşümlüdür ve bu etki özellikle hipovolemi varlığında belirgindir (18). 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 (19). 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 (20,21). Yukarıda bahsedildiği gibi serbest oksijen radikalleri kontrast nefropati patogenezinde suçlanmaktadır. Özellikle kaptopril'in içeriğindeki sulfhidril grubu nedeni ile serbest radikalleri temizleyici özelliği daha belirgindir ve diğer ACE inhibitörlerine göre bu konuda üstünlük gösterir (22, 23).

Kontrast nefropatinin önlenmesinde ACE inhibitörlerinin potansiyel rolü iyi incelenmemiştir. Gupta ve ark (24) 71 diyabetik hastada gerçekleştirdikleri randomize çalışmada, kaptopril tedavisi ile kontrast nefropati gelişiminde kontrol gruba göre % 79 risk azalması bildirmiştir. Kontrol grubunda glomeruler filtrasyon oranında yaklaşık 10ml/dakika azalma olmasına karşın, kaptopril grubunda filtrasyon oranında ortalama 13ml/dakika artış saptanmıştır. Bu bulgularla kaptoprilin kontrast nefropatinin gelişimine karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. Derginin şimdiki sayısında yayınlanan Toprak ve ark.nın (17) çalışmasında ise genel olarak kaptopril'in, kontrol grubuna göre kontrast nefropatisini engelleyici bir üstünlüğü gösterilmemiştir. Ayrıca, kaptopril verilen hastaların ortalama kreatinin klirensi iyi korunmakla beraber, 5 hastada (% 10) akut böbrek yetersizliği ile uyumlu kreatinin düzeyinde artış gözlenmiştir. Bu bulgu ACE inhibitörlerinin erken geri dönüşümlü hemodinamik etkileri ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu hastaların bireysel özellikleri de serum kreatinin düzeylerin-

deki artış açısından etkili olabilir. Özellikle plazma hacim durumu ACE inhibitörü verilmesi sonrası böbrek yetersizliği gelişimi açısından çok önemlidir. Bu hastaların hipovolemi, diüretik kullanım öyküsü, renal arter darlığı ve kolesterol embolisi açısından değerlendirilmesi gerekir. Koroner anjiyografi sırasında tesadüfen saptanan anlamlı renal arter darlığı olguları bildirilmiştir. Çalışmaların sonuçları arasındaki uyumsuzluklar, farklı hasta popülasyonları, kullanılan kontrast maddenin türü ve miktarındaki farklılıklardan da kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, kontrast nefropati önlenmesinde plazma hacminin artırılmasına yönelik sıvı tedavisi (izotonik veya yarım izotonik NaCl) etkinliği ve güvenirliliği gösterilmiş bir uygulamadır. Bu tedavi dışındaki uygulamalardan (kaptopril kullanımı da dahil olmak üzere) prospektif-randomize uyum hasta sayılı çalışmaların sonuçları (pozitif veya negatif) yayınlanıncaya dek kaçınılmalıdır. Bu arada KAG uygulanması öncesi ve sonrasında serum kreatinin değerleri, özellikle kronik böbrek yetersizlikli ve/veya diyabetes mellitus'lu hastalar da yakinen takip edilmelidir.

Dr. Alaattin Yıldız
İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Alp İkizler, MD
Vanderbilt University Medical Center,
Department of Medicine,
Division of Nephrology,
Nashville, TN, USA

Kaynaklar

1. Lindholt JS. Radiocontrast nephropathy. Eur J Endovasc Surg 2003; 25: 296-304.
2. Davidson CJ, Hlathy M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. Ann Intern Med 1989; 110: 119 - 24.
3. Parfrey PS, Griffiths SM, Barret BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. N Eng J Med 1989; 320: 143-9.
4. Manske C, Sprafka J, Strong J, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med 1990; 89: 615-20.

5. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 49-58.
6. Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-8.
7. Katholi RE, Woods WT, Taylor GJ et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 64-71.
8. Murphy SW, Barret BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177-82.
9. Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy *JAMA* 2003; 289: 606-8.
10. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effect of saline mannitol and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Eng J Med* 1994; 331: 1416-20.
11. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. 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.
12. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1383-8.
13. Kay J, Chow WH, Chan TM et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial *JAMA* 2003; 289: 553-8.
14. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial) *Am J Cardiol* 2002; 89: 356-8.
15. Durham JD, Caputo J, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202-7.
16. Bocalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003; 58: 336-41.
17. 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.
18. Cooke HM, De Besse A. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction: recommendations for prevention. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 65-70.
19. 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.
20. Onozato ML, Tojo A, Goto A, Fujita T, Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB. *Kidney Int* 2002; 61: 186-94.
21. Munzel T, Keaney JF. Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? *Circulation* 2001; 104: 1571-4.
22. 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.
23. 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.
24. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian heart J* 1999; 51: 521-6.