

Kontrast Nefropatisi ve Önlenmesi

Contrast Nephropathy and Its Prevention: Review

Dr. Okan GÜLEL^a

^aKardiyoloji AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 09.11.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 26.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Okan GÜLEL
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
okangulel@hotmail.com

ÖZET Bu çalışmada, kontrast nefropatisinin tanımı, patofizyolojisi, klinik seyir üzerine etkisi, risk faktörleri, korunma yöntemleri ve tedavisi yeni yayınlar eşliğinde gözden geçirilmiştir. Popülasyonun giderek yaşlanması, diabetes mellitusun ve kronik böbrek yetersizliğinin yaygınlaşması ve sayısı gittikçe artan kontrast madde gerektiren prosedürler nedeni ile devamlı olarak yeni olgular ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, sağlık maliyetlerini artırmakta ve klinik seyri olumsuz etkilemektedir. Bu nedenlerle klinisyenlerin bilmesi gereken önemli problemlerden biridir. Yeni çalışmaların sonucunda, korunma için farmakolojik profilaksi önerilmemektedir. Hidrasyon, nefrotoksik ilaçların kesilmesi, izozmolar kontrast maddelerin kullanılması, kullanılan kontrast madde miktarının düşük tutulması ve kontrast madde gerektiren işlemlerin ardışık olarak yapılmaması en etkili korunma yöntemleridir.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde, akut böbrek yetersizliği

ABSTRACT The definition, pathophysiology, effect on clinical outcome, risk factors, prevention and treatment of contrast nephropathy were evaluated by recent publications in this article. New cases are appearing consistently due to aging of population, widespread incidence of diabetes mellitus and chronic renal failure, and increasing number of procedures requiring contrast medium. In addition, it increases health costs and affects clinical outcome negatively. For these reasons, it is one of the important problems which should be known by clinicians. By the result of recent publications, pharmacological prophylaxis is not recommended for prevention. The most effective prevention methods are hydration, discontinuation of nephrotoxic drugs, use of iso-osmolar contrast media, use of low-dose contrast medium, and avoidance of consecutive procedures requiring contrast medium.

Key Words: Contrast medium, acute renal insufficiency

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2009;21(3):450-9

Kontrast nefropatisi (KN), iyotlu kontrast maddelerin kullanımına bağlı gelişen ciddi bir komplikasyondur. Azalmış böbrek kanlanması ve nefrotoksik ilaçlardan sonra hastanede edinilmiş akut böbrek yetersizliği olgularının %11'ini oluşturan en sık üçüncü nedendir.¹ Probleme yönelik artan duyarlılık ve önleme tedbirleri ile son 10 yılda sıklığı %15'lerden %7'lere kadar azalmıştır.² Ancak, sayısı gittikçe artan kontrast madde gerektiren prosedürler nedeni ile yeni olgular ortaya çıkmaya devam etmektedir. Sağlık hizmetinin maliyetini artırması ve klinik seyir üzerine olumsuz etkisi gibi nedenlerle klinisyenlerin bilmesi gereken önemli problemlerden biridir.

TANIM

Kabul edilmiş kesin bir tanımı olmamakla beraber klinik çalışmalarda, işlemden 48 saat sonra değerlendirilen serum kreatininde bazal değerlere kıyasla 0.5 mg/dL veya %25 artış olarak tanımlanmaktadır.³ Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti ise alternatif bir etiyolojinin yokluğunda kontrast maddenin damar içi uygulamasından sonraki 3 gün içerisinde serum kreatininde > 0.5 mg/dL veya > %25 artış ile kendini gösteren böbrek fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamaktadır.⁴ Serum kreatinin değerleri genellikle 3-5 gün içerisinde zirve yapmakta ve 2 hafta içerisinde bazal değerlere dönmektedir.⁵

PATOFİZYOLOJİ

Kontrast madde verilmesinden sonra kısa süreli ve geçici vazodilatasyonu uzun süreli vazokonstriksiyon takip eder.⁶ Böbrek kan akımındaki bu değişikliklere vazokonstriktörler (adenozin, endotelin gibi) katkıda bulunmaktadır.^{7,8} Kontrast maddenin nitrik oksit (NO) sentezini etkilemesi vazodilatasyonda da bozulmaya yol açar.⁹ Tüm bu mekanizmaların sonucunda oluşan böbrek iskemisi reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasına neden olmaktadır.¹⁰ Kontrast maddenin neden olduğu yüksek ozmotik yük direkt tübüler toksisite ile proksimal tübüllerin vakuolleşmesine, tübüler nekroza ve enzimüriye neden olabilir.¹¹ Ozmotik yükün tetiklediği tübülöglomerüler “feedback” mekanizması afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olarak glomerüler filtrasyon hızını azaltıp böbrek damar direncini artırabilir.¹²

KLİNİK SEYİR ÜZERİNE ETKİSİ

KN gelişen hastalarda ölüm oranı artmaktadır. Kontrast madde gerektiren prosedürler uygulanmış 16.248 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hospitalizasyon sırasında ölüm, KN gelişen hastaların %34'ünde oluşurken, KN gelişmeyen hastaların sadece %7'sinde görülmüştür (p< 0.001).¹³ Uzun dönemde de bu ölüm riski devam etmektedir. KN gelişen hastaların az bir kısmında diyaliz ihtiyacı olabilmektedir (%3-4).³ Ancak bu hasta grubunda hastane içi ve uzun dönem ölüm riski daha yüksektir.

KN'nin sadece artmış ölüm oranı ile değil, artmış miyokard infarktüsü ve hedef damar revaskülarizasyonu ile de ilişkisi saptanmıştır.¹⁴ KN, damarsal kanama komplikasyonlarını artırmakta, hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Akut pulmoner ödem, solunum yetersizliği ve kardiyojenik şok KN olan hastalarda daha sık görülmektedir.¹⁵

RİSK FAKTÖRLERİ

KN için literatürde yayınlanan risk faktörleri şunlardır;¹⁶

1. Kronik böbrek hastalığı (tahmini glomerüler filtrasyon hızı < 60 mL/min/1.73 m²),
2. Diabetes mellitus: Hastalığın süresi ve diyabetik komplikasyonların varlığı KN riskini artırmaktadır. Böbrek yetersizliği olmayan diabetes mellitus bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir,¹⁷
3. Nefrotoksik ilaç kullanımı,
4. Volüm eksikliği,
5. Hemodinamik kararsızlık (hipotansiyon, intraaortik balon pompası kullanımı),
6. Kontrast madde tipi ve miktarı,
7. Diğer (anemi, kalp yetersizliği, hipoalbuminemi, yaş): Anemi ve kontrast maddenin neden olduğu vazokonstriksiyon, oksijen dağıtımını etkileyip medüller hipoksiye yol açabilir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %30 olduğunda kalp debisiyle beraber böbrek kanlanması da azaldığından KN riski artmaktadır.¹⁸ İleri yaş, damar sertliğini artırarak ve endotel fonksiyonlarını bozarak vazodilatör cevabı azaltmaktadır.

Hastada birden çok risk faktörünün varlığı KN ve KN nedeni ile diyaliz riskini çok yükseltmektedir (sırasıyla ~%50 ve ~%15).¹⁶

KONTRAST NEFROPATİNİN ÖNLENMESİ

BAZAL BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Risk değerlendirmesi yapabilmek için kontrast madde uygulamasından önce böbrek fonksiyonları ölçülmelidir. “National Kidney Foundation”, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için serum

kreatinin değerinden ziyade, tahmini glomerüler filtrasyon hızının kullanılmasını önermektedir.¹⁹ Sistatin C'nin, serum kreatinine kıyasla glomerüler filtrasyon hızının daha iyi bir belirteci olduğu ve yakın gelecekte serum kreatininin yerini alacağı iddia edilmektedir.³ "Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel", erken görüntülemenin daha faydalı olacağı acil durumlarda kan sonuçları beklenmeden kontrast madde uygulamasının yapılabileceğini bildirmiştir.²⁰ Bu tür durumlarda böbrek fonksiyonları hakkında yorum yapabilmek için anketler geliştirilmiştir. Bu anketlerde genel olarak böbrek hastalığı hikayesi, geçirilen böbrek operasyonu, diabetes mellitus, hipertansiyon, gut, proteinüri ve nefrotoksik ilaçların kullanımı sorgulanmaktadır.³ Kronik böbrek yetersizliği olan hastaların çoğunun bir veya daha fazla soruya cevabı pozitif olmaktadır.

NEFROTOKSİK İLAÇLARIN KESİLMESİ

KN için riskli hastalarda, kontrast madde uygulamasından en az 24 saat önce nonsteroid antiinflamatuar ilaçların, aminoglikozidlerin, siklosporinin, amfoterisin B'nin ve diğer nefrotoksik ajanların kesilmesi önerilmektedir.²⁰ KN geliştiği takdirde laktik asidoz oluşturma riskinden dolayı kendisi nefrotoksik olmayan metforminin de kontrast madde uygulamasından önce kesilmesi uygundur.³

KONTRAST MADDE TİPİ VE MİKTARI

Kontrast maddeler, solüsyondaki total partikül konsantrasyonunu gösteren ozmolaliteye göre sınıflandırılırlar. Buna göre; yüksek ozmolaliteli (~2000 mOsm/kg), düşük ozmolaliteli (600-800 mOsm/kg) ve izoozmolaliteli (290 mOsm/kg) kontrast maddeler bulunmaktadır.²¹

İzoozmolar kontrast maddelerin geliştirilmesinden önce yapılan çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde (31 çalışma, 5146 hasta), böbrek yetersizliği olan hastalarda yüksek ozmolaliteli kontrast maddelere kıyasla düşük ozmolaliteliler ile daha az KN geliştiği saptanmıştır.²² İntraarteriyel kontrast madde alan 2727 hastanın dahil edildiği 16 çift-kör, randomize, kontrollü çalışmanın meta-analizi ise düşük ozmolaliteli kontrast maddelere kıyasla izoozmolar kontrast madde olan iodiksanol

ile özellikle kronik böbrek hastalığı veya kronik böbrek hastalığı + diabetes mellitusu olan hastalarda KN'nin daha az geliştiğini göstermiştir.²³ "American Collage of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)" 2007 Kararsız Anjina Pektoris/ST Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü Kılavuzu'nda anjiyografi yapılacak kronik böbrek yetersizliği hastalarında izoozmolar kontrast maddelerin kullanımı önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi A).²⁴ "CIN Consensus Working Panel" tarafından da intraarteriyel uygulama yapılacak yüksek riskli hastalarda (diabetes mellituslu kronik böbrek yetersizliği hastalarında) izoozmolar kontrast maddeler tavsiye edilmektedir.²¹

Kullanılan kontrast maddenin miktarı arttıkça (> 100 mL) KN olasılığı da artmaktadır. Ancak yüksek riskli hastalarda çok az miktardaki kontrast madde bile (< 30 mL) KN'ye neden olabilir.²¹ Yapılan bir çalışmada, perkütan koroner girişim yapılan hastalarda kontrast madde miktarının kreatinin klerensine oranının > 3.7 olmasının KN ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁵ Yine perkütan koroner girişim sonrası diyaliz gerektiren nefropatinin, vücut ağırlığı ve serum kreatinine göre düzeltilmiş kontrast madde dozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır.²⁶ Bu çalışmaya göre kontrast madde dozunun > 5 mL x vücut ağırlığı (kg)/serum kreatininini (mg/dL) olması diyaliz gerektiren nefropati açısından bağımsız bir risk faktörüdür.

Birçok çalışmada, KN riskinin intravenöz (IV) uygulamalara kıyasla intraarteriyel uygulamalarda daha fazla olduğu saptanmıştır.²¹ Bunun açıklaması, kontrast maddenin akut böbrek içi konsantrasyonunun intraarteriyel uygulamadan sonra çok daha yüksek olması olarak yapılmaktadır. Diğer olası bir neden, arteriyel kateterizasyondan sonra meydana gelebilen böbrek ateroembolileri olabilir.

Kontrast madde uygulamasının ardışık olarak yapılacağı iki ayrı tetkik durumunda, tetkikler arasında KN için riskli olmayan bireylerde en az 48 saat, riskli bireylerde ise en az 72 saatlik bir sürenin olması önerilmektedir.⁵ Tetkikler arası süre "CIN Consensus Working Panel" tarafından ise akut hasar sonrası böbreğin tahmini iyileşme süresi olan iki hafta olarak tavsiye edilmektedir.²¹

Esas olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de kullanılan bir kontrast madde olan gadolinyumun, KN için riskli bireylerde damarsal görüntüleme için iyotlu kontrast maddelerin yerine kullanılabilmesi ileri sürülmüştür.²⁷ Ancak yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, aynı dozdaki izozomlar kontrast maddeler ile kıyaslandığında gadolinyum içeren kontrast maddelerin KN için riskli hastalarda daha güvenilir olmadığı bildirilmiştir.²⁸ "CIN Consensus Working Panel" ve Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti, KN'yi önlemek için gadolinyum içeren kontrast maddelerin kullanımını önermemektedir.^{21,29}

İyotlu kontrast maddelerin kullanımına alternatif başka bir ajan da nefrotoksik ve allerjik olmayan karbondioksittir. Özellikle abdominal aort anevrizmasının endovasküler stent greftlemesinde ve hepatic venografide kullanılmaktadır.^{30,31} Ancak görüntü kalitesi düşüktür, her hasta tarafından tolere edilememektedir ve her lokalizasyonda kullanılmamaktadır. Damar içi karbondioksit verilmesiyle ciddi nörotoksikite geliştiği bildirildiğinden, diyafram üstü bölgelerde özellikle serebral ve üst ekstremitelerde görüntülemesinde önerilmemektedir.³²

HİDRASYON

Volüm genişletilmesi ve dehidratasyonun tedavisi KN'nin önlenmesinde ispatlanmış bir role sahiptir. Volüm genişletilmesinin şu mekanizmalarla etkili olduğu düşünülmektedir; kontrast maddenin dilüsyonu, kontrast maddenin tübül çökmesinin azaltılması, nekrotik epitelin intralüminal obstrüksiyonunun engellenmesi, kontrast maddenin neden olduğu NO sentezindeki azalmanın önlenmesi ve renin-angiotensin sisteminin aktivasyonunun azaltılması.²⁰

Koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda KN'nin izotonik hidrasyonla (%0.9 NaCl), yarı izotonik hidrasyona (%0.45 NaCl) göre daha az olduğu gösterilmiştir.³³ Bu sonuç, izotonik sıvıların damar içi hacmi daha fazla artırmasıyla açıklanabilir. Sodyum bikarbonat infüzyonuyla idrarın alkaleştirilmesinin, redoks potansiyelindeki değişiklikler yoluyla veya kontrast maddenin viskozitesini azaltarak nefrotoksisiteyi daha fazla azaltabile-

ceği ileri sürülmüştür.²⁰ Yüz on dokuz hasta ile yapılan bir çalışmada, iopamidol uygulamasından önce ve sonra yapılan sodyum bikarbonat infüzyonuyla %0.9 NaCl infüzyonuna göre daha az KN geliştiği saptanmıştır.³⁴ Ancak koroner anjiyografi yapılan 353 stabil böbrek hastasının dahil edildiği çalışmada, KN'nin önlenmesinde sodyum bikarbonat infüzyonunun %0.9 NaCl infüzyonuna üstünlüğü gösterilememiştir.³⁵ Birkaç çalışmada sodyum bikarbonat infüzyonu ile beraber oral n-asetilsistein verilmesinin izotonik hidrasyon + n-asetilsistein kombinasyonuna göre daha efektif olduğu gösterilmesine rağmen diğer çalışmalarda bu üstünlük gösterilememiştir.³⁶⁻³⁹ Bazı küçük çalışmalarda (n=36) oral hidrasyon protokollerinin, IV hidrasyon kadar etkili olduğu gösterilmesine karşın, bu konuda daha büyük ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴⁰

"CIN Consensus Working Panel" tarafından, riskli hastalarda KN olasılığını azaltmak için işlemden 3-12 saat önce başlayarak ve işlem sonrası 6-24 saat devam edilen 1.0-1.5 mL/kg/saat hızındaki izotonik salin infüzyonu önerilmektedir.²⁰ Kalp yetersizliği hastalarında infüzyon hızı daha yavaş olmalıdır.

FARMAKOLOJİK AJANLAR

N-asetilsistein

KN'nin önlenmesi ile ilgili olarak en fazla araştırılan ajandır. Reaktif oksijen radikallerinin KN'nin patogenezi içindeki muhtemel rolünden dolayı antioksidan olan n-asetilsisteinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların bir kısmında koruyucu etki saptanırken diğerlerinde bu etki gösterilememiştir.⁴¹⁻⁴⁴ Bazı çalışmalar, yüksek doz n-asetilsisteinin (kontrast madde öncesi ve sonrası günde 2 kez 1200 mg oral), standart doza kıyasla (kontrast madde öncesi ve sonrası günde 2 kez 600 mg oral) özellikle yüksek kontrast miktarlarında daha etkili olduğunu iddia etmektedir.⁴⁵ Oral profilaksi imkanının olmadığı acil durumlarda IV n-asetilsisteinin kullanılabilmesi ileri sürülmüştür, ancak daha sonraki çalışmalarda IV n-asetilsisteinin yararı gösterilememiştir.^{46,47} Acil durumda (i.e., primer anjiyoplasti) alternatif bir yaklaşım olarak yüksek

doz kombine tedavinin (kontrast madde uygulamasından hemen önce 1200 mg IV bolus, daha sonraki 48 saatte günde 2 kez 1200 mg oral) uygulanabileceği ileri sürülmektedir.⁴² Meta-analizler, çalışmalar arasındaki önemli heterojenite ve küçük, negatif çalışmaların yayın için daha az kabul edilmesi gibi nedenlerle kesin bir bilgi sağlayamamaktadır. N-asetilsisteinin, glomerüler filtrasyon hızına etki etmeden muhtemelen tübüler sekresyonu etkileyerek kreatinin seviyelerini azaltabileceği ileri sürülmektedir. Seksen yedi kronik böbrek yetersizlikli hasta ile yapılan bir çalışmanın sonuçları bu hipotezi desteklemektedir. Acil bilgisayarlı tomografi nedeni ile kontrast madde verilen bu hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için serum kreatinin değerleri kullanıldığında IV n-asetilsisteinin KN'yi önlediği görülürken, aynı hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için sistatin-C kullanıldığında IV n-asetilsisteinin yararı gösterilememiştir.⁴⁸ Bu durum, serum kreatinin değerlerindeki değişime göre yapılan ve n-asetilsisteinin renoprotektif etkisi olduğunu iddia eden çalışmaların sonuçlarını şüpheli hale getirmektedir.

Askorbik Asid

KN'nin gelişiminde oksidatif stresin ve serbest radikal üretiminin muhtemel rolünden dolayı, antioksidan özellik gösteren askorbik asidin renoprotektif olabileceği ileri sürülmüştür. KN için yüksek riskli 231 hasta ile yapılan çalışmada, koroner anjiyografi ve/veya girişim öncesi ve sonrası verilen oral askorbik asidin (işlemden en az 2 saat önce 3 g, işlemden sonra iki kez 2 g) koruyucu etkisi gösterilmiştir.⁴⁹ Ancak yapılan diğer bir çalışmada bu etki saptanmamıştır.⁵⁰

Prostaglandin E1

Böbrek vazokonstrüksiyonunun KN'deki muhtemel rolünden dolayı vazodilatatör prostaglandinlerin etkinliği araştırılmıştır. Kontrast uygulamasından 72 saat önce başlanıp sonrasında 48 saat devam edilen günde 4 kez 200 µg dozunda prostaglandin E1 analogu misoprostol ile özellikle diyabetik hastalarda kontrasta bağlı böbrek disfonksiyonunun azaldığı bildirilmiştir.⁵¹ Benzer şe-

kilde, kontrast madde uygulamasından hemen önce başlanan ve sonrasında 6 saat devam edilen prostaglandin E1 infüzyonunun da (özellikle 20 ng/kg/dakika dozunda) koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.⁵² Ancak bu ajanla ilgili daha fazla büyük, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Teofilin

KN'nin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülen adenozin, özellikle efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon yaparak böbrek kan akımını azaltır.⁵³ Adenozin antagonisti olan teofilinle yapılmış randomize, kontrollü çalışmaların yeni yayınlanan meta-analizi, teofilinin risk azalması yaptığını göstermiş, ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çıkmamıştır.⁵⁴

Trimetazidin

Hücrel antiiskemik ajan olan trimetazidin, iske-mi-tekrar kanlanma hasarının etkilerini azaltmakta ve birçok dokuda antioksidan etki göstermektedir. Bu etkilerinden dolayı KN'deki etkinliği araştırılmıştır. Şu ana kadar yapılmış tek çalışmada, koroner prosedür nedeni ile kontrast madde uygulanacak hastalara işlemde 48 saat önce başlanarak, 72 saat süreyle günde 3 kez 20 mg trimetazidin oral olarak verilmiştir.⁵⁵ Trimetazidin + izotonik hidrasyon alan hastalarda, sadece izotonik hidrasyon alanlara kıyasla KN daha az meydana gelmiştir (%2.5'e karşı %16.6, p< 0.05). Yapılacak yeni çalışmaların sonuçları bu ajanın etkinliğini daha net olarak ortaya koyacaktır.

Dopamin ve Fenoldopam

Küçük ve kontrolsüz çalışmalarda dopaminin renoprotektif etkisi olduğu ileri sürülmüştür.⁵⁶ Dopaminin böbrek vazodilatatörü ve böbrek kan akımını artırıcı etkisi bu sonuçları açıklayabilir. Ancak yapılan prospektif, randomize bir çalışmanın sonuçları, kronik böbrek yetersizliği ve/veya diabetes mellitusu olan ve koroner anjiyografi uygulanan hastalarda 2 µg/kg/dakika infüzyon hızında 48 saat süre ile verilen dopaminin, yeterli hidrasyondan üstünlüğünü gösterememiştir.⁵⁷ Ajanın hipovolemik ve taşiaritmik etkileri bu sonuca neden olmuş olabilir. Selektif dopamin-1 reseptör

agonisti olan fenoldopamin IV infüzyonu ile yapılmış çalışmalarda da koruyucu etki saptanmamıştır.⁵⁸ Bazı olgu takdimlerinde fenoldopamin selektif böbrek infüzyonunun etkili olabileceği ileri sürülse de bu konu ile ilgili randomize, kontrollü çalışmalar mevcut değildir.⁵⁹

Statinler

29.409 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, perkütan koroner girişim öncesi statin tedavisi alanlarda KN sıklığı ve diyaliz ihtiyacı azalmıştır.⁶⁰ Perkütan koroner girişim yapılan 434 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada, işlemden önce kronik statin tedavisi altındaki hastalarda (%59 atorvastatin, %30 simvastatin, %7 rosuvastatin, %4 pravastatin, ortalama tedavi süresi 10.6 ± 9.1 ay) KN daha az meydana gelmiştir.⁶¹ Statinlerin endotel fonksiyonunu koruması ve sistemik inflamatuvar faktörleri azaltması bu olumlu sonuçları açıklayabilir. Bu çalışmaların sonuçlarına zıt olarak, kronik böbrek yetersizliği olan ve koroner anjiyografi yapılan 247 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kısa dönem, yüksek doz simvastatin tedavisinin (işlemden önceki akşam başlanan ve işlemde sonraki sabah sonlandırılan, 12 saatte bir 40 mg, toplam 160 mg) faydası gösterilememiştir.⁶²

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

Diyabetik hastalarda koroner anjiyografiden 1 saat önce başlanan ve 3 gün devam edilen, günde 3 kez 25 mg kaptopril ile koruyucu etki gösterilmiştir.⁶³ Ancak kronik böbrek yetersizliği olan yaşlı hastalarda kronik ACE inhibitörü kullanımının KN riskini artırdığı saptanmıştır.⁶⁴ Koroner anjiyografiden 8 saat ve 1 saat önce verilen 25 mg kaptopril ile böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulduğu da bildirilmiştir.⁶⁵

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Vazodilatatör özelliklerinden dolayı KN'deki renoprotektif etkileri araştırılmıştır. Ancak amlodipin, nifedipin ve nitrendipin gibi birçok dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerinin koruyucu etkisi gösterilememiştir.⁶⁶⁻⁶⁸

Atriyal Natriüretik Peptid

Kontrast madde verilmesinden 30 dakika önce başlanan ve verildikten 30 dakika sonrasına kadar devam edilen üç farklı dozdaki (0.01, 0.05 ve 0.1 µg/kg/dakika) atriyal natriüretik peptid anaritid ile renoprotektif etki gösterilememiştir.⁶⁹

L-arjinin

L-arjininin, NO sentezindeki substratlardan biri olması nedeni ile renoprotektif olduğu ileri sürülmüştür. Ancak hafif-orta kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda (kreatinin > 1.7 mg/dL), koroner anjiyografi öncesi verilen IV L-arjininin (300 mg/kg) KN'yi önlediği gösterilememiştir.⁷⁰

Endotelin Reseptör Antagonisti

KN'nin patogeneğinde endotelinin sebep olduğu böbrek vazokonstriksiyonunun muhtemel rolünden dolayı, endotelin reseptör antagonistinin etkinliği araştırılmıştır. Ancak miks endotelin A ve B reseptör antagonisti olan SB 290670'in IV infüzyonu ile kronik böbrek yetersizliği hastalarında KN daha sık meydana gelmiştir.⁷¹

Furosemid

Furosemidin koruyucu etkisi randomize, kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir.⁷² Hatta, kontrast madde uygulamasından 30 dakika önce IV olarak verilen furosemid ile (ortalama doz 110 mg) hidrasyona kıyasla böbrek fonksiyonlarında daha fazla bozulma meydana geldiği bildirilmiştir.⁷³

Mannitol

Randomize, kontrollü çalışmalarda renoprotektif etkisi saptanmamıştır.⁷² Kalp kateterizasyonu yapılan ve kronik böbrek yetersizliği olan diyabetik hastalarda, IV infüzyonu hidrasyona kıyasla daha fazla KN'ye neden olabilmektedir.⁷⁴

DIYALİZ

Diyaliz ile kontrast maddeler vücuttan uzaklaştırılabilmektedir. Ancak kontrast madde uygulaması ile aynı anda veya hemen sonra başlanan hemodi-

yaliz ile KN önlenememektedir.⁷⁵ Bu sonuç, hemodiyaliz neden olduğu inflamatuvar reaksiyonlar ve hipotansif vazoaktif maddelerin salınımı ile açıklanabilir. Hemodiyaliz esnasında damar içi alandan interstisyel ve intraselüler alanlara ozmotik sıvı geçişinin neden olduğu hemodinamik kararsızlık da bu sonuca neden olmuş olabilir. Koroner girişim yapılan 114 kronik böbrek yetersizlikli hastada, işlem öncesi ve sonrası yapılan hemofiltrasyonla kontrol grubuna kıyasla daha az KN saptanmıştır.⁷⁶ Doksan iki kronik böbrek yetersizlikli hasta ile yapılan başka bir çalışmada da hemofiltrasyonun KN'nin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁷ Hemofiltrasyon ile hemodiyalize kıyasla daha iyi hemodinamik kararlılığın sağlanması bu olumlu sonuçları açıklayabilir. Ancak yüksek maliyet, her hastanede bulunmama ve yoğun bakım ünitesine ihtiyaç gibi faktörler hemofiltrasyonun kullanımını sınırlamaktadır.

AYIRICI TANI

Damarsal girişimler sonrası gelişebilen kolesterol embolisi böbrek fonksiyonlarını bozabilir. Ancak KN'den farklı olarak böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk genellikle 3-8 hafta sonra ortaya çıkar. Beraberinde deri bulguları, ekstremitelerde gangreni, retinal dolaşımda Hollenhorst plakları, eozinofili, hipokomplementemi, yüksek sedimentasyon hızı olabilir.⁷⁸

TEDAVİ

KN'nin özgül bir tedavisi yoktur. Gerekli olduğu takdirde hasta hemodiyalize alınabilir. Hiperkaleminin tespiti için serum elektrolitleri kontrol edilmeli, hipo veya hipervolemiyi önlemek için sıvı dengesi takip edilmeli ve günlük serum kreatinin ölçümleri yapılmalıdır. Böbrek fonksiyonları kararlı hale gelmeden yeni bir kontrast madde uygulaması yapılmamalıdır.

SONUÇ

Popülasyonun giderek yaşlanması, diabetes mellitusun ve kronik böbrek yetersizliğinin yaygınlaşması ve sayısı gittikçe artan kontrast madde gerektiren prosedürler nedeni ile devamlı olarak yeni KN olguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca sağlık maliyetlerini artırmakta ve klinik seyri olumsuz etkilemektedir. Bu nedenlerle klinisyenlerin bilmesi gereken önemli problemlerden biridir. Son yıllarda literatürde KN ile ilgili çok sayıda yayın olmasına rağmen, klinik seyir ve ölüm oranı üzerine olumsuz etkisi olan bu durumun önlenmesine yönelik temel prensipler çok fazla değişmemiştir. Farmakolojik profilaksi önerilmemektedir. Hidrasyon, nefrotoksik ilaçların kesilmesi, izozozmalar kontrast maddelerin kullanılması, kullanılan kontrast madde miktarının düşük tutulması ve kontrast madde gerektiren işlemlerin ardışık olarak yapılmaması en etkili korunma yöntemleridir.

KAYNAKLAR

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5):930-6.
2. 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(12):1515-9.
3. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1419-28.
4. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(6):1463-71.
5. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci* 2007;334(4):283-90.
6. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1542-50.
7. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Hayashi K, Matsuda H, et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int* 1996;49(5):1199-206.
8. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44(6):1217-23.
9. Ribeiro L, de Assunção e Silva F, Kurihara RS, Schor N, Miekko E, Higa S. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int* 2004;65(2):589-96.
10. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al; CIN Consensus Working Panel. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98(6A):14K-20K.
11. Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 1980;15(6 Suppl):S54-60.

12. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997;204(2):297-312.
13. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275(19):1489-94.
14. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, Gevorkian N, Gruberg L, Satler LF, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59(3):338-43.
15. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1780-5.
16. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):27K-36K.
17. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: the wheel has turned 360 degrees. *Acta Radiol* 2008;49(6): 646-57.
18. Toprak O, Bayata S, Cirit M, Aslan L, Sarıoğlu F, Çetinkaya GS. [Is there any relationship between left ventricle ejection fraction and contrast media induced nephropathy in patients who undergoing coronary angiography?]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(2): 104-7.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2Suppl 1): S1-266.
20. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, et al.; CIN Consensus Working Panel. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):59K-77K.
21. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tuminlin J, Adam A, Lameire N, et al; CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):42K-58K.
22. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188(1):171-8.
23. 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(4):692-9.
24. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):e1-e157.
25. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, et al.; NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):584-90.
26. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kiine-Rogers E, Clark VL, et al; Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90(10): 1068-73.
27. Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Schiffl H. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(5):824-8.
28. Boyden TF, Gurm HS. Does gadolinium-based angiography protect against contrast-induced nephropathy?: a systematic review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(5):687-93.
29. Thomsen HS, Almèn T, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee Of The European Society Of Urogenital Radiology (ESUR). Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol* 2002;12(10):2600-5.
30. Bush RL, Lin PH, Bianco CC, Lumsden AB, Gunnoud AB, Terramani TT, et al. Endovascular aortic aneurysm repair in patients with renal dysfunction or severe contrast allergy: utility of imaging modalities without iodinated contrast. *Ann Vasc Surg* 2002; 16(5):537-44.
31. Krajina A, Lojik M, Chovanec V, Raupach J, Hulek P. Wedged hepatic venography for targeting the portal vein during TIPS: comparison of carbon dioxide and iodinated contrast agents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25(3):171-5.
32. Ehrman KO, Taber TE, Gaylord GM, Brown PB, Hage JP. Comparison of diagnostic accuracy with carbon dioxide versus iodinated contrast material in the imaging of hemodialysis access fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 1994;5(5):771-5.
33. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, 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(3):329-36.
34. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(19):2328-34.
35. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300(9):1038-46.
36. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(12):1283-8.
37. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115(10):1211-7.
38. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):599-604.

39. Schmidt P, Pang D, Nykamp D, Knowlton G, Jia H. N-acetylcysteine and sodium bicarbonate versus N-acetylcysteine and Standard hydration for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Ann Pharmacother* 2007; 41(1):46-50.
40. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114(6):1570-4.
41. Ramesh N, Pillai RK, Abraham T, Padmaja NP, Hameed S, Vijayaraghavan G. Reno-protective effect of N-acetyl cysteine in patients with impaired renal function undergoing coronary angiography and interventions. *J Assoc Physicians India* 2006;54:449-52.
42. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354(26):2773-82.
43. Seyon RA, Jensen LA, Ferguson IA, Williams RG. Efficacy of N-acetylcysteine and hydration versus placebo and hydration in decreasing contrast-induced renal dysfunction in patients undergoing coronary angiography with or without concomitant percutaneous coronary intervention. *Heart Lung* 2007;36(3): 195-204.
44. Gulel O, Keles T, Eraslan H, Aydogdu S, Diker E, Ulusoy V. Prophylactic acetylcysteine usage for prevention of contrast nephropathy after coronary angiography. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46(4):464-7.
45. Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004;25(3):206-11.
46. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2114-8.
47. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J* 2004; 148(3):422-9.
48. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(3):687-92.
49. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110(18):2837-42.
50. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, Reyner K, Kuhlisch E, Strasser RH. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol* 2007;68(5):279-86.
51. Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction. *Am J Ther* 1995;2(11):837-42.
52. Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, et al; Prostaglandin E1 Study Group. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther* 2001;8(3):155-62.
53. Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol* 2008;21(1):74-85.
54. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148(4): 284-94.
55. Onbasili AO, Yenicierglu Y, Agaoglu P, Karul A, Tekten T, Akar H, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93(6):698-702.
56. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998;64(5):432-6.
57. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(6):1682-8.
58. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al; CONTRAST Investigators. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(17):2284-91.
59. Ng MK, Tremmel J, Fitzgerald PJ, Fearon WF. Selective renal arterial infusion of fenoldopam for the prevention of contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol* 2006; 19(1):75-9.
60. Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118(8):843-9.
61. Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetovec GW, et al. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 101(3):279-85.
62. Jo SH, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Kim YJ, et al. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial-a randomized controlled study. *Am Heart J* 2008;155(3): 499.e1-8.
63. 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(5):521-6.
64. Cirit M, Toprak O, Yesil M, Bayata S, Postaci N, Pupim L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2006;104(1):c20-7.
65. Toprak O, Bayata S, Tanrısev M. [Can we use the ACE inhibitors on prevention of radiocontrast nephropathy?]. *Turkiye Klinikleri J Cardiology* 2004;17(5):375-81.
66. Arici M, Usalan C, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C, et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int Urol Nephrol* 2003;35(2):255-61.
67. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995;15(1):59-65.
68. Madsen JK, Jensen JW, Sandermann J, Johannessen N, Paaske WP, Egeblad M, et al. Effect of nitrendipine on renal function and on hormonal parameters after intravascular iopromide. *Acta Radiol* 1998;39(4):375-80.
69. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4):674-80.
70. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, Wollman Y, Chernichowsky T, Iaina A. Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. *Am J Nephrol* 2003;23(2):91-5.

71. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57(4): 1675-80.
72. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331(21):1416-20.
73. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992;62(4): 413-5.
74. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45(1):259-65.
75. Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel WG, Kunzendorf U, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60(3):176-82.
76. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1333-40.
77. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119(2):155-62.
78. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al; CIN Consensus Working Panel. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):5K-13K.