

Kontrast Madde Nefropatisi

Contrast Induced Nephropathy: Review

Akif TÜRK,^a
Ahmet SELİMOĞLU,^b
Kadir DEMİR,^c
Hasan ASLAN,^d
Osman ÇELİK,^e
Mustafa Yücel BOZ^f

^aÜroloji Kliniği,
Akşehir Devlet Hastanesi, Konya
^bÜroloji Kliniği,
Biga Devlet Hastanesi, Çanakkale
^cÜroloji Kliniği,
Sinop Devlet Hastanesi, Sinop
^dÜroloji Kliniği,
Kilis Devlet Hastanesi, Kilis
^eÜroloji Kliniği,
Fatsa Devlet Hastanesi, Ordu
^fÜroloji Kliniği,
Kars Devlet Hastanesi, Kars

Geliş Tarihi/Received: 28.01.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 04.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Akif TÜRK
Akşehir Devlet Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
akifasena@mynet.com

ÖZET Kontrast madde nefropatisi, “radyokontrast madde uygulanmasını takiben ortaya çıkan ve böbrek yetmezliğinin diğer nedenlerinin ekarte edildiği böbrek fonksiyonlarındaki ani bozulma” olarak tanımlanmaktadır. Kontrast madde nefropatisi patofizyolojisindeki etkenler; kontrast madde uygulanması sonrası oluşan böbrek perfüzyonunun azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres, kontrast maddenin tübül hücrelerde doğrudan hasar oluşturması ve hücresel inflamasyon olarak düşünülmektedir. En önemli değiştirilemez risk faktörleri, önceden var olan kronik böbrek yetmezliği (Glomerüler filtrasyon hızı ≤ 60 mL/dk/1,73 m²), kronik böbrek yetmezliği komplikasyonlu diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliğidir. Kontrast madde nefropatisini önlemede, hastalara iyi bir risk analizi yapılması, nefrotoksik ajanların kesilmesi, yüksek riskli hastalarda izozmolar kontrast madde kullanılması ve intravenöz volüm ekspansiyonu gibi stratejiler önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde; böbrek yetmezliği

ABSTRACT Contrast induced nephropathy is defined as an acute impairment of renal function that occurs after the administration of the contrast media in the absence of alternative etiology. The pathophysiology of contrast induced nephropathy assumes reduced renal perfusion caused by the contrast media, direct cellular injury of tubular cells, oxidative stress and inflammation. Most important unmodifiable risk factors for contrast induced nephropathy include chronic kidney disease (defined as Glomerular filtration rate ≤ 60 mL/min/1.73 m²), diabetes complicated with chronic kidney disease and congestive heart failure. For prevention of contrast induced nephropathy, risk analysis, withholding nephrotoxic drugs, use of isoosmolal contrast media in high risk patients and intravenous volume expansion strategies recommended.

Key Words: Contrast media; renal insufficiency

Türkiye Klinikleri J Urology 2014;5(1):1-5

TANIM VE İNSİDANS

Kontrast madde nefropatisi (KMN), intravasküler kontrast madde (KM) uygulanmasını takiben gelişen ve böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği akut böbrek yetmezliği olarak tanımlanır ve görülme sıklığı genel populasyonda %0,6 ile %2,3 arasında değişmektedir.¹ Yine de önceden var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus (DM), ileri yaş, konjestif kalp yetmezliği, metabolik sendrom, hiperürisemi ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi durumların varlığında bu

oran %50'lere kadar çıkmaktadır.²⁻⁴ Rihal ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, koroner anjiyografi sonrası KMN gelişme prevalansını %3,3 olarak saptamış ve kronik böbrek yetmezliği varlığının bu riski arttırdığını bildirmişlerdir.⁵ Yine 2860 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, prevalans %3,7 olarak bulunmuş ve diyabetik hastalarda KMN gelişiminde riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁶ KM nefropatisinin teşhisinde en önemli biyokimyasal parametre; KM kullanımı sonrası ilk 48 saat içinde serum kreatinin değerinde 0,5 mg/dL ve üzerindeki yükselmedir. Buna ek olarak, KM kullanımı sonrası serum kreatinin değerinde bazale göre %25'ten fazla yükselme olması da KMN teşhisinde kullanılmaktadır.⁷⁻¹⁰

RİSK FAKTÖRLERİ

KM'ler günümüzde özellikle kardiyoloji ve radyoloji başta olmak üzere birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat yapılan çalışmalarda hasta grupları arasındaki farklılıklar, KM kullanılarak uygulanan prosedürlerin doğrudan karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Mesela akut miyokard infarktüsü nedeniyle girişim uygulanacak hastanın durumunun hemodinamik olarak değişken seyretmesi ve kullanılacak kontrast madde miktarının fazla olması dolayısıyla oluşacak risk ile elektif bir koroner anjiyografi veya bilgisayarlı tomografide oluşacak riskler farklılık göstermektedir.¹¹

Risk faktörlerini öngörmeye bir takım risk skalaları ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Mehran ve ark.nın yaptığı risk skorlama sisteminde renal fonksiyon ve DM'ye ek olarak altı risk faktörü daha belirlenmiştir. Bunlar: Yaşın >75 olması, hipotansiyon, intrakardiyak balon pompası kullanımını, konjesif kalp yetmezliği, anemi ve kullan-

ılan kontrast madde hacmidir.¹² Yine de bu ve diğer birkaç risk skorlama sistemleri henüz prospektif olarak valide edilmemişlerdir. "Contrast-induced Nephropathy Consensus Working Panel"de göre riski öngörmeye en pratik parametrelerin renal fonksiyon durumu ve DM varlığı olduğu bildirilmiştir.¹³

KMN gelişimi için en önemli risk faktörü, daha önceden var olan böbrek yetersizliğidir. KMN riski, böbrek yetmezliğinin derecesiyle ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 mL/dk/1,73 m² altında olması, KMN için en önemli risk faktörüdür. Konjestif kalp yetersizliği, dehidratasyon, nefrotoksik ajanlar, ileri yaş, hipotansiyon ve hipoksi gibi böbrek kan akımının azaldığı durumlar, DM, hiperkalsemi ve hiperürisemi gibi metabolik hastalıklar KMN gelişimine zemin hazırlayan diğer önemli etkenlerdir. Bunun yanında kullanılan KM'nin tipi, iyonik özelliği ve yakın zamanda KM kullanımını da yine değiştirilebilir risk faktörleri içerisinde yer almaktadır (Tablo 1). Rudnick ve ark.nın yaptığı kontrollü randomize bir çalışmada, düşük ozmolariteli iohexsolün, yüksek ozmolariteli datrizoata göre renal yetmezliği olan hastalarda KMN'ye neden olma riskinin daha az olduğu saptanmıştır (Tablo 2).¹⁴

KMN gelişen hastaların büyük bir çoğunluğunu yaşlı ve hastanede yatan hastalar oluşturmaktadır. KMN, hastanede gelişen akut böbrek yetmezliği nedenleri arasında azalmış renal perfüzyon ve postoperatif renal yetmezlikten sonra üçüncü sırada yer almaktadır.¹⁵⁻²¹

PATOGENEZ

KM enjeksiyonu sonrası böbrek kan akımında geçici bir artışı takiben uzun süreli bir azalma mey-

TABLO 1: Kontrast madde nefropatisi için risk faktörleri.

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Yaş>75	Kontrast maddenin hacmi
Daha önceden var olan renal yetmezlik	Eşlik eden nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı
Diabetes mellitus	Kontrast maddenin tipi
Ejeksiyon fraksiyonununun %40'tan az olması	Yakın zamanda kontrast madde kullanılması
Hipotansiyon/Şok	Uygulanan prosedür esnasında kan hacminde azalma

TABLO 2: Kontrast maddelerin ozmolarite ve iyonik özelliklerine göre sınıflaması.

Özellik	Yüksek osmolar (1800-2100 mOsmol/kg H ₂ O)	Düşük osmolar (600 mOsmol/kg H ₂ O)	Düşük osmolar (700-840 mOsmol/kg H ₂ O)	İzoosmolar (280 mOsmol/kg H ₂ O)
İyonik özellik	İyonik	İyonik	Noniyonik	Noniyonik
Benzen halkası	Monomer	Dimer	Monomer	Dimer
İyot partikül oranı	1.5	3	3	6
Jenerik isim	Datrizoat	İoksaglat	İohexsol	İodixsanol
Nefrotoksisite	+++	++	++	++
İyot mg/mL	370	320	350	320

dana gelir. KM'nin oluşturduğu bu vazokonstriksiyona bağlı olarak azalan kan akımı neticesinde böbrek hücrelerinde iskemi gelişir.¹⁰ Böbrek hücrelerinde meydana gelen iskemi sonrası ise serbest oksijen radikallerinde artış olur. Serbest oksijen radikallerindeki artış hücrelerde iskemik ve nefrotoksik hasar oluşturur. Bu mekanizma KMN gelişiminde etkin rol oynayan en önemli mekanizma olarak düşünülmektedir. Kontrast madde nefropatisinin patogenezinde etkili olan bir diğer önemli mekanizma ise KM'nin tübüllere doğrudan toksik etki oluşturmasıdır.²¹⁻²⁴

KLİNİK SEYİR

Tipik olarak serum kreatinin değeri KM verilmesini takiben 24-72 saat içerisinde yükselmeye başlar. Üçüncü-beşinci günlerde en yüksek serum seviyesine ulaşır. Yedi-14 gün sonra ise normal değerlerine iner.²⁵ Böbrek yetmezliği oligürük veya non oligürük olabilir. KMN genellikle non-oligürük seyretmektedir. Bu nedenle önemli sayıda hasta teşhis almamaktadır. Oligürük hastaların fraksiyone sodyum ekskresyonu %1'in altındadır. Oligüri genellikle potent loop diüretiklere rezistandır. Bu hastalarda nadiren renal yetmezlik geri dönüşümsüz olabilir ve uzun dönem diyaliz tedavisi gerekebilir. Geri dönüşümsüz renal yetmezlik sıklıkla; ilerlemiş diyabetik nefropatili veya renal yetmezliği olan hastalarda görülür. KMN gelişen hastalarda diyaliz gereksinimi %4'ten azdır. Genellikle ciddi renal yetmezlikli hastalar veya riskli hastalarda multipl KM enjeksiyon uygulamalarını takiben diyalize ihtiyaç duyulur. KMN özellikle hastanede yatan hastalarda; sepsis, kanama, solunum yetersizliği gibi hayatı tehdit eden kompli-

kasyonların artışına neden olur. Tedavi maliyet artışının yanı sıra, mortalite ve morbidite oranlarını arttırır.²⁶

KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİ

KMN'nin standart bir tedavisi yoktur. Bu nedenle en iyi tedavi, hastayı KMN'den korumaktır. KMN açısından önerilen en önemli koruma stratejisi, işlem öncesi ekstraselüler volümün artırılmasıdır. Hidrasyon GFH'yi artırıp plazma hacmini genişleterek renin-anjiyotensin sistemini baskılar.²⁷ Standart bir hidrasyon protokolü yoktur. Yüksek riskli hastalarda işlemden 12 saat önce başlayıp işlemden altı saat sonrasına kadar 1 mL/kg/saat %0,9 NaCl infüzyonu önerilmektedir.²⁸ Yapılan çalışmalarda, %0,9 NaCl'nin %0,45 NaCl'ye oranla KMN'yi önlemede daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni sodyum konsantrasyonunun fazla olmasının plazma hacmini daha fazla genişletmesi ile açıklanmıştır.²⁹

Önerilen diğer tedaviler ise; hemofiltrasyon, kalsiyum kanal blokerleri, N-asetilsistein (NAC), teofilin, dopamin, statin, askorbik asit gibi vazodilatör ve antioksidan ajanların kullanılmasıdır.

Bagshaw ve Ghali'nin yaptığı 14 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analizlerinde, NAC'ın KMN'yi anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir.³⁰ NAC bunu serbest oksijen radikalleri ile nitrik oksite bağlanmak için yarışarak hasar oluşturan peroksinitrit radikallerinin oluşmasını engelleyerek yapar.

Yine bir adenosin reseptör antagonisti olan teofilin, adenosinin lokal renal vazokonstriksiyon

etkisi azaltarak etkisini göstermektedir. Her ne kadar Huber ve ark.nın yaptığı iki ayrı çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda teofilinin KMN'yi önlemedeki olumlu etkisini bildirilmişse de, altı randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, teofilin kullanımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Teofilinin faydalı olduğunu bildiren çalışmalarda en fazla faydanın uygulanacak prosedür öncesi 24 saat ve sonrası 48 saatte, günde iki kez 200 mg uygulanması olarak belirtmişlerdir.³¹⁻³³ Statinlerin hayvan çalışmalarında, anjiyotensin-2 aracılı organ hasarını engelleyerek ve nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırarak KMN'yi engelleyici etkilerini gösterdiği bildirilmiştir.³⁴ Perkütan koroner girişim uygulanan 29409 hasta ile yapılan geniş çaplı bir çalışmada, statin alan hastalarda KMN insidansı %4,37 iken, almayanlarda %5,93 olarak bulunmuştur.³⁵ Yinede simvastatin ile yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada ise statinlerin KMN'yi önleme konusunda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.³⁶

Hemodiyaliz, KM'yi vücuttan uzaklaştırması nedeniyle KMN için profilaktik bir tedavi olarak önerilmiştir.^{37,38} Marenzi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hidrasyona oranla hemodiyalizin KMN riskini anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada,

hemofiltrasyona prosedürden dört-sekiz saat önce başlanıp, prosedürün 18-24 saat sonrasına kadar devam edilmiştir.³⁹ Frank ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan koroner anjiyografi sonrası hemodiyalizde KM'nin tepe plazma konsantrasyonu ve KMN insidansının kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir.⁴⁰

Son yıllarda literatürde, KMN'yi önlemede vazopressin agonisti olan terlipressin ve antioksidan olarak parakalsitolün etkili olduğunu belirten çalışmalar da yer almaktadır.^{24,41} KM'nin tipi ve miktarının ayarlanması, KMN'den korunmak adına önleyici tedbirler arasında en önemli yeri tutmaktadır. Bu anlamda düşük osmolaliteli non iyonik kontrast maddeler daha düşük osmotik yüke ve vazomotor değişikliklere neden olarak daha az nefrotoksite oluştururlar.⁴¹⁻⁴⁴

SONUÇ

Günümüzde görüntüleme yöntemleri tüm branşlarda olduğu gibi, ürolojide de yaygın olarak kullanılmaktadır. Kontrastlı görüntüleme yöntemleri tercih edilirken hastalar dikkatlice gözden geçirilmelidir. Bu görüntüleme yöntemlerinin uygulanması öncesi serum kreatinin düzeyine mutlaka bakılmalı ve riskli hastalarda önleyici tedbirler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Vercellino M, Bezante GP, Balbi M. Contrast medium induced nephropathy: new insights into prevention and risk management. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009; 7(2):166-80.
2. Chong E, Poh KK, Shen L, Chai P, Tan HC. Diabetic patients with normal baseline renal function are at increased risk of developing contrast-induced nephropathy post-percutaneous coronary intervention. *Singapore Med J* 2009;50(3):250-4.
3. Chen XM, Pan XL. Risk markers for contrast induced nephropathy. *China Med Herald (Chin)* 2009;6:217-8.
4. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007; 178(6):2277-83.
5. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105(19):2259-64.
6. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, Arraiz G, Angoli L, Castriota F, et al.; Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Study Group and the Italian Society for Invasive Cardiology Investigators. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9(4):375-81.
7. Toprak O, Cirit M. Risk factors for contrast-induced nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2006;29(2):84-93.
8. Lepor NE, Mathur VS. Radiocontrast nephropathy. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2(4):335-341.
9. Toprak O, Bayata S, Tanrısev M. [Can we use the ACE inhibitors on prevention of radiocontrast nephropathy?]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2004;17(5):375-81.
10. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent-associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45(6):493-503.
11. 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.
12. 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(7):1393-9.

13. 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.
14. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47(1):254-61.
15. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74(2):243-8.
16. Yildiz A, İkizler A. [Prevention of radiocontrast nephropathy]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3(2):104-6.
17. Öğütmen MB. [Contrast induced nephropathy: Review]. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21(2):248-59.
18. Schilp J, de Blok C, Langelaan M, Spreeuwenberg P, Wagner C. Guideline adherence for identification and hydration of high-risk hospital patients for contrast-induced nephropathy. *BMC Nephrol* 2014;15(1):2. doi: 10.1186/1471-2369-15-2.
19. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, Khamaisi M. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? *Biomed Res Int* 2013;2013:123589. doi: 10.1155/2013/123589.
20. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1419-28.
21. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;44(1):12-24.
22. Battenfeld R, Khater A el-R, Drommer W, Guenzel P, Kaup FJ. Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest Radiol* 1991;26(1):35-9.
23. Osthoff M, Trendelenburg M. Impact of mannose-binding lectin deficiency on radiocontrast-induced renal dysfunction. *Biomed Res Int* 2013;2013:962695. doi: 10.1155/2013/962695.
24. Ari E, Kedrah AE, Alahdab Y, Bulut G, Eren Z, Baytekin O, et al. Antioxidant and renoprotective effects of paricalcitol on experimental contrast-induced nephropathy model. *Br J Radiol* 2012;85(1016):1038-43.
25. Bakris GL, Lass NA, Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int* 1999;56(1):206-10.
26. Deray G, Jacobs C. Radiocontrast nephrotoxicity. A review. *Invest Radiol* 1995;30(4):221-5.
27. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1064-6.
28. 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.
29. 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.
30. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004;2:38. doi:10.1186/1741-7015-2-38
31. Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002;223(3):772-9.
32. Huber W, Schipek C, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Wacker A, et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003;91(10):1157-62.
33. Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Sethi RS, Sinha N. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(11):1936-41.
34. Park JK, Müller DN, Mervaala EM, Dechend R, Fiebeler A, Schmidt F, et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int* 2000;58(4):1420-30.
35. 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.
36. 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.
37. Ueda J, Furukawa T, Higashino K, Takahashi S, Araki Y, Sakaguchi K. Elimination of iomeprol by hemodialysis. *Eur J Radiol* 1996;23(3):197-200.
38. Furukawa T, Ueda J, Takahashi S, Sakaguchi K. Elimination of low-osmolality contrast media by hemodialysis. *Acta Radiol* 1996;37(6):966-71.
39. 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.
40. 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.
41. Ari E, Yilmaz Y, Kedrah AE, Alahdab Y, Cakalagaoglu F, Arikan H, et al. Protective effect of the vasopressin agonist terlipressin in a rat model of contrast-induced nephropathy. *Am J Nephrol* 2011;33(3):269-76.
42. Costantino S, Valiani A. [Prevention of nephrotoxicity caused by radiographic contrast media]. *Clin Ter* 2000;151(5):313-4.
43. Haller C, Kübler W. [Contrast medium induced nephropathy: pathogenesis, clinical aspects, prevention]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124(11):332-6.
44. Savazzi G, Cusmano F, Allegri L, Garini G. [Physiopathology, clinical aspects and prevention of renal insufficiency caused by contrast media]. *Recenti Prog Med* 1997;88(3):109-14.