

Kontrast Madde Nefrotoksisitesinin Önlenmesi

Prevention of Contrast Media Nephrotoxicity

Dr. Mehmet BATMAZOĞLU,^a
Dr. Belda DURSUN^b

^aNefroloji BD,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
DENİZLİ

Geliş Tarihi/Received: 06.02.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 01.05.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Belda DURSUN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji BD, DENİZLİ
belda1@yahoo.com

ÖZET Kontrast madde nefrotoksisitesi (KMN), böbrek hastalığı bulunanlarda sık karşılaşılan bir problemdir. Tüm popülasyondaki KMN insidansı %1-%6'dır. Bununla birlikte, bazı hastalık gruplarında risk %50 ve üzerine çıkmaktadır. Diyabetik hastalar ile öncesinde renal hastalığı bulunanlarda risk yüksektir, bu durum yüksek morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Kontrast nedenli nefropati genellikle bazal serum kreatinin düzeyinin %25 ve üzerinde yükselmesi olarak tanımlanmıştır. Bu hastalığın temel patofizyolojik mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir, renal hemodinamik bozukluklara ve kontrast maddenin renal tübüllere olan direkt etkisine bağlı hasar geliştiği düşünülmektedir. Kontrast madde (KM) injeksiyonunun risk oluşturacağı hastalarda ya non-iyonik izo-ozmolar dimerik veya non-iyonik düşük ozmolar monomerik KM düşük dozlarda kullanılmalı ve beraberinde hidrasyon sağlanmalıdır. KMN'ni etkin şekilde önleyebilmek için %0.9 salin, KM injeksiyonundan 4 saat önce (1 ml/kg/saat) başlanmalı ve en az 12 saat boyunca sürekli şekilde intravenöz infüzyon uygulanmalıdır. Profilaktik hemodiyaliz bu komplikasyonu azaltmamaktadır. Renal vazodilatörler ile farmakolojik tedavi (kalsiyum kanal blokerleri, dopamin, atriyal natriüretik peptid, fenoldopam (selektif dopamin-1 reseptör agonist), prostaglandin E1, non-selektif adenosin reseptör antagonist teofilin, non-selektif adenosin reseptör antagonistlerinin koruyuculuğu yetersizdir. Antioksidan N-asetilsistein genellikle, kolay temin edilebilmesi, pahalı olmaması, kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin oldukça sınırlı olması nedeniyle avantajlı kabul edilebilir. Bunun yanısıra kontrast madde injeksiyonundan birkaç saat önce ve sonra hemofiltrasyon uygulanması renal hastalığın KMN'e ilerlemesine karşı iyi koruma sağlayabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde; akut böbrek yetmezliği

ABSTRACT Contrast media nephrotoxicity (CMN) remains a significant problem in patients with pre-existing renal impairment. In general population, the incidence of CMN is 1% to 6%. However, the risk may be as high as 50% in some patient subgroups. Patients with diabetes and pre-existing renal impairment are at high risk, because this adverse event is associated with increased morbidity and mortality. Contrast-induced nephropathy is usually defined as an increase of 25% in the serum creatinine level relative to baseline. Pathophysiologic mechanisms underlying this disorder are not fully understood, but it is currently believed that disturbances in renal hemodynamics and a direct effect of CM on renal tubules are involved. Patients at risk requiring injection of contrast medium (CM) should receive a small dose of either non-ionic iso-osmolar dimeric or non-ionic low osmolar monomeric CM and hydration. Intravenous infusion (1 ml/kg/hr) of 0.9% saline starting 4 hr before CM injection and continuing for at least 12 hr afterwards is effective in reducing the incidence of CMN. Prophylactic haemodialysis does not lower the risk. The value of pharmacological manipulation with renal vasodilators (calcium channel blockers, dopamine, atrial natriuretic peptide, fenoldopam (selective dopamine-1 receptor agonist), prostaglandin E1, non-selective adenosine receptors antagonist theophylline, non-selective endothelin receptor antagonist has not been fully proven. Antioxidant N-acetylcysteine has the advantages of being generally available, inexpensive, easy to administer and limited side effects. On the other hand, haemofiltration for several hours before and after contrast medium injection offers good protection against CMN in patients with advanced renal disease.

Key Words: Contrast media; renal insufficiency, acute

Kontrast madde nefrotoksitesi (KMN), kontrast maddelerin intravasküler uygulamasını takiben genellikle 3 gün içinde serum kreatinin düzeyinde %25 veya daha fazla genellikle geri dönüşlü yükselme olması ve buna eşlik eden alternatif etioloji bulunamaması durumudur.^{1,2} Normal renal fonksiyonlara sahip hastalarda KMN görülme oranı oldukça düşüktür (%0-5). Fakat önceden renal yetmezliği olanlarda insidans %25 ve hatta daha da üzerine çıkmaktadır.^{1,2} KMN gelişimi açısından belli başlı risk faktörleri; renal yetmezlik (özellikle diyabetik nefropati), dehidratasyon, hipotansiyon, kalp yetmezliği, ileri yaş, eş zamanlı nefrotoksik ajan verilmesi (non-steroid antiinflamatuar ilaç gibi), yüksek ozmolaliteli kontrast madde ya da sık aralıklarla yüksek doz kontrast madde kullanılmasıdır.^{1,2} Bir çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda koroner anjiyografi sonrası %50'nin üzerinde kontrast madde nefrotoksitesi geliştiği (hidrasyon ve düşük osmolar kontrast maddeye rağmen), bunların da %15'inde hemodiyaliz ihtiyacı olduğu belirtilmiştir.³ Hastanede edinilmiş akut böbrek yetersizliği (ABY) insidansı son yıllarda %5'ten %6.4'e yükselmiştir. Bu yükselişte KMN'nin de rolü vardır ve KMN hastanede edinilmiş ABY sonrası oluşan ölüm sıralamasında üçüncü sırada yer almaktadır.⁴

■ KMN PATOGENEZİNDE SUÇLANAN BELLİ BAŞLI MEKANİZMALAR

- 1-Renal perfüzyon değişiklikleri
- 2-Glomerüler permeabilite-selektivite değişiklikleri
- 3-Direkt tübüler hasar
- 4-İntralüminal obstrüksiyon
- 5-İmmünolojik mekanizmalar

Nitrik Oksit (NO); glomerüler ve medüller hemodinamiklerin düzenlenmesi, renin salınımı ve hücre dışı sıvı regülasyonun sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Kontrast maddelerin medüller iskemi ve tübüler epitel hücrelerine direkt toksik etkileri oksidatif stres ile de ilişkilidir. KM verilmesini takiben presipitat gelişimi ile renal vasküler rezistans artmakta, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşmekte, natriürez ve tübüler hücrelerde sitotok-

sik etki geliştiği gözlenmektedir.¹ KM; *tübüloglomerüler feedback* (TGF) mekanizmasının aktivasyonuna ve prostaglandin (PG), NO, endotelin, adenozin gibi vazoaktif mediatörlerin intrarenal üretiminde değişikliğe yol açmaktadır. Endojen vazodilatörler olan NO ve PG'nin üretimi KM uygulaması sonrasında azalmaktadır. Endotelin ve adenozin düzeyinin artması KM'nin akut fonksiyonel etkisinde çok önemli rol oynamaktadır; proksimal tübülüs hücrelerinde vakuolizasyon ve henlenin çıkan kolunda nekrozise yol açarak önemli yapısal değişikliklere neden olurlar.¹

■ RİSK FAKTÖRÜ OLARAK KONTRAST MADDENİN TİPİ

İlk olarak 1920'li yıllarda iyotlu kontrastlar kullanılmaya başlandı (ilk jenerasyon). Bunlar iyonik, monomerik yapıda ve yüksek ozmolaliteye sahiptilerdi (2000 mOsm/kg). İyot/ozmotik parçacık oranı 3/2, iyot miktarı 370 mg/ml idi ve birçok yan etkileri görüldü. 1970'li yıllarda non-iyonik ajanlar geliştirildi ve 1980'li yılların sonuna doğru kullanımları hızla yaygınlaştı (ikinci jenerasyon). İyot/ozmotik parçacık oranı 3/1'di. Bu kontrast ajanlar (ioheksol, iopamidol, ioversal vb.) 600-900 mOsm/kg gibi düşük osmolar non-iyonik yapıya sahiptilerdi. Daha sonra non-iyonik monomerik yapıda (oran 6/2) kontrast ajanlar (Ioksoglat gibi) üretildi. Bunların ozmolalitesi 600-900 mOsm/kg idi. Yeni kontrastlar (Iodiksonol); non-iyonik dimerik yapıda (oran 6/1) ve 290 mOsm/kg ozmolaliteye sahiptiler. Non-iyonik düşük ya da izoozmolar ajanların kullanılmaya başlanmasıyla yüksek riskli hastalarda akut renal hasar oranı kısmen azalmıştır (ozmolalite ve hidrofilik özellik nedeniyle). Non-iyonik ajanların kardiyovasküler sisteme etkileri daha az olup, allerjik ve endotelial reaksiyon oluşturma potansiyelleri daha azdır. 45 çalışmanın meta-analizinde, düşük ozmolaliteli kontrast ajanların daha az nefrotoksik etki oluşturduğu sonucuna varılmıştır; özellikle renal yetmezlik mevcudiyetinde non-iyonik radyokontrast ajanlar tercih edilmelidir. Non-iyonik dimerik kontrastlar daha düşük toksisite, iyi biyouyumluluk ve minimal hemodinamik etkileri nedeniyle daha iyi tolere edilirler.¹⁻⁸

KONTRAST MADDENİN DOZU

Kullanılacak kontrast maddenin dozu 5 ml x kg (maksimum 300 ml)/serum kreatininini formülüyle hesaplanabilir. Apselin ve ark.,⁵ renal yetmezliği bulunan diyabetiklere koroner anjiyografi (KAG) yapmışlar, izo-ozmolar non iyonik dimerik ajan iodioksanol ile KMN oranını %3, düşük ozmolar non iyonik monomerik ajan iohexsol ile KMN oranı %26 olarak saptamışlardır. Chalmers ve Jackson⁶ da benzer sonuçlar elde etmişlerdir. McCullough ve ark.nın⁷ 1826 koroner anjiyografi yapılan hasta ile yaptıkları çalışmada (hastaların %55'ine HOCM diatrizoat, %33'üne düşük ozmolar iyonik dimerik kontrast ioksaglat, %12'sine ise her iki ajan kombine uygulanmış) eşik doz olarak kabul edilen 100 ml'nin altındaki hiçbir hastada KMN nedeniyle diyaliz ihtiyacı oluşmamış, ayrıca kreatinin klirensi 47 ml/dk'nın üzerindeki hastaların hiçbirinde diyaliz ihtiyacı gelişmemiştir.⁷ Benzer şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalar da, kontrast ajanların doz bağımlı olarak akut renal iskemiyeye, dolayısıyla da renal fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu göstermiştir.⁸

KONTRAST MADDE NEFROTOKSİSİTESİNDE TANI VE AYIRICI TANI

Tanı, KM'nin verilmesinin hemen sonrasında serum kreatinin düzeyinin artışı ile konur. Bazı hastalarda yaygın arterioskleroz mevcut olup, anjiyografi yapılan hastalarda akut böbrek yetmezliğinin (ABY), renal ateroemboliye mi yoksa kontrast nefropatisine mi bağlı olduğunun ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Renal ateroemboli düşündürülen durumlar;

1-Başka bir bölgede örneğin; ayak baş parmağında embolik lezyonun bulunması veya livedo retikülaris,

2-Geçici eozinofili ve hipokomplementemi,

3-Renal yetmezliğin başlangıç zamanı (günler veya haftalar sonra oluşabilir),

4-Renal fonksiyonun az veya hiç geri dönüşümünün olamamasıdır.

KONTRAST MADDE NEFROTOKSİSİTESİNDE KLİNİK

Renal yetmezlik ortalama %3 olguda görülür, tipik olarak hemen başlar, 3-5 günde zirveye ulaşır, 7-10 günde normale döner. Renal yetmezlik, genellikle hafif-orta dereceli olup, büyük kısmında non-oligürik seyredir. Çoğunlukla kreatinininde 1-3 mg/dl'lik yükselme oluşturur. Zeminde diabetes mellitus ve böbrek yetmezliği olanlar hariç çoğunlukla diyaliz tedavisi gerektirmez. İdrar Na ekskresyonu 10 mEq/L'den azdır. İdrar incelemesinde renal tübüler epitel hücreleri ve silendirleri, granüler silendirler görülür. Bazı hastalarda plazma kreatinin düzeyi 5 mg/dl'yi geçebilir ve diyaliz gerekebilir, bu durum genelde bazal plazma kreatinin düzeyi 3 mg/dl'den yüksek hastalarda gelişir. Bazen, komorbid hastalıkları olanlarda (özellikle diyabetikler) geri dönüşsüz renal yetmezlik ortaya çıkabilir. 1800 hastada yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi sonrası ABY %14.4 oranında gelişmiş, ABY nedeniyle diyaliz gereksinimi de %0.8 oranında gerçekleşmiştir.

KONTRAST MADDE NEFROTOKSİSİTESİNDEN KORUNMA

En iyi tedavi kontrast nedenli renal yetmezliği önlemektir. Amaç serum kreatinin düzeyindeki artışı en düşük seviyede (0.5 mg/dl'den az, veya bazalin %25'inden az) tutmaktır. KM'nin tetiklediği ABY'nin önlenmesine yönelik en iyi tedavi yaklaşımı henüz belirsizdir. Normal renal fonksiyonlu kişiler de az da olsa risk altındadır.⁹ Diyabetiklerde KMN'si, böbrek yetmezliği yoksa %2.4; ileri böbrek yetmezliği varsa %50-90 oranında görülür. Nefrotoksisiteden korunmak için başvurulan başlıca yöntemler;

1-Volüm ekspansiyonu

2-Profilaktik hemodiyaliz

3-Hemofiltrasyon

4-Farmakolojik tedavilerdir.

İlk olarak KMN açısından yüksek risk taşıyan, özellikle de öncesinde renal yetmezliği bulunan hastaların tespiti gereklidir. KM verilecek tüm hastaların serum kreatinin düzeyleri kontrol edilmelidir.¹⁰ Öncesinde renal hastalık öyküsü olmayanlar ve son

3 aylık süre zarfında normal renal fonksiyona sahip olduğu belirlenmiş hastalar haricindeki tüm hastalar serum kreatinin düzeyleri kontrol edildikten sonra işleme alınmalıdır. Renal hastalık hikayesi, protei-nüri, renal cerrahi operasyon, hipertansiyon, gut, DM, KM enjeksiyonu hikayesi dikkate alınmalı, protokol hastanın risk kategorisi seçildikten sonra belirlenmelidir.^{3,11} Riskli hastalarda alternatif görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

VOLÜM EKSPANSİYONU

Solomon ve ark.¹² hafif renal yetmezlikli (ortalama serum kreatininini 2.2 mg/dl) hastalara KAG'den (ortalama 130 ml kontrast verilmiş) 4-6 saat önce başlayarak, 24 saat devamlı infüzyon şeklinde %0.45 salin (1 ml/kg/saat) uygulamışlardır. KMN sadece iv hidrate edilenlerde %11, hidrasyon + mannitol verilenlerde %28, hidrasyon + furosemid verilenlerde %40 oranında görülmüştür. Çalışmanın bitiminde %0.45 salin ile hidrasyonun KMN'e karşı koruyucu olduğu, mannitol ve furosemid ile KMN riskinin arttığı sonucuna varılmıştır.¹²

Hidrasyon salin ile yapıldığı takdirde yararlıdır. Optimal sıvı uygulaması (veriliş yolu, tipi ve miktarı) halen tam olarak belirlenememiştir.¹³ Şayet kon-trendikasyon yoksa işlemin 12 saat öncesi ve sonrasında profilaktik olarak 1 ml/kg/saat intravenöz %0.45'lik ya da %0.9'luk salin solüsyonu verilmelidir.^{12,14} Oral hidrasyonun yararı kesin değildir, minimal risk taşıyanlarda uygulanabilir.¹³ Hidrasyon; diürez artışına, KM ve dolaşımdaki vazokonstrüktif mediatörlerin dilüsyonuna, TGF cevabında baskılanmaya, renin-anjiotensin sistem aktivasyonunda baskılanmaya neden olmaktadır.¹³ TGF cevabının furosemid ve ACE inhibisyonu ile farmakolojik olarak inhibisyonu, renal koruma sağlamamakla birlikte, KM'ye bağlı GFH'da azalmaya yol açarak nefrotoksititeyi daha da artırmaktadır.^{1,12} Volüm ekspansiyonunun dezavantajı; kalp yetmezlikli hastalarda kullanım sınırlılığı ve acil vakalarda 4 saat önceden başlanamamasıdır.¹³ Riskli hastalara acil olarak KM verilme durumu söz konusu ise, bu hastalara müdahaleden 30 dk önce asetilsistein 150 mg/kg, 500 ml %0.45 içinde intravenöz olarak uygulanmalı ve devamında asetilsistein 50 mg/kg 500 ml %0.9 salin solüsyonunda 4 saatte intravenöz verilmelidir.

Yapılan bir çalışmada, kardiyak kateterizasyon yapılacak olan 36 hasta (plazma kreatinin konsan-trasyonu 1.4 mg/dl'nin üzerinde) 2 gruba ayrılmış, 1. gruba; kontrast madde verilmeden hemen önce başlayarak 6 saat boyunca 300 ml/saat salin, 2. gruba; işlemden 12 saat önce başlayarak ve işlem son-rasında 12 saat devam edilerek 75 ml/saat salin uygulanmıştır. Çalışma sonunda yapılan değerlendirilmede her iki grup arasında maksimum plazma kreatinin düzeyi değişim oranı yönünden fark olmadığı görülmüştür. 53 hastayı kapsayan, rando-mize başka bir çalışmada; 1. grup KM'den 12 saat önce ve sonra sınırlama yapılmaksızın oral sıvı almış, 2. gruba KM'den 12 saat önce ve sonra 1 ml/kg/saat intravenöz salin uygulanmıştır. Sonuçta oral yolla hidrate edilenlerde, intravenöz hidrasyona göre ABY daha fazla oranda görülmüştür. Bu ve buna benzer diğer çalışmalarda da KMN'den korunmak için oral hidrasyonun yararı ispatlanamamıştır, bu nedenle tavsiye edilmemektedir.

PROFİLAKTİK HEMODİYALİZ

Tüm KM'ler hemodiyaliz (HD) ile vücuttan efektif şekilde temizlenebilir. HD makina ve teknikleri arasında KM'nin uzaklaştırılmasında çok belirgin fark yoktur.¹⁵ HD ile KM vücuttan etkin şekilde temizlenebilmesine rağmen KMN'ni önlemede başarısız kalınmış ve hayal kırıklığı uyandırmıştır.^{3,15-18} Bu durum KM'nin verilmesinden hemen sonra HD uygulanabilmesine rağmen, KM'nin çok hızlı renal hasar geliştirme etkisine bağlanmaktadır.^{1,15} Ek olarak HD hipovolemiye yol açarak renal iskemik hasarı daha da kötüleştirilebilmektedir.^{15,16}

PROFİLAKTİK HEMOFİLTRASYON

Renal replasman tedavisinin sürekli formu olup, geniş volümlü izotonik replasman sıvısı (1000 ml/saat) kullanımı gerektirir. Dolaşımdaki kan volümü korunarak hemostabilite daha rahat sağlanır. İtalyanların bir çalışmasında;¹⁹ yaş ortalaması 69 yıl ve ortalama kreatinin klirensi 26 ml/dk olan hastalara KAG ve anjioplasti yapılmış (LOCM, ortalama doz 247 ml) ve çalışmada tedavi grubundaki olgulara işlemden 4-8 saat önce başlanarak sürekli 18-24 saat hemofiltrasyon uygulanmıştır. Kontrol grubu ise işlemden birkaç saat önce başlanarak (1

ml/kg/saat) salin ile hidrate edilmiştir. Çalışmanın sonunda KMN, tedavi grubunda %5, kontrol grubunda ise %50 oranında görülmüştür. Hastane mortalitesi tedavi grubunda %2, kontrol grubunda %14 bulunmuştur. Hemofiltrasyon; geniş volüm desteği, hemodinamik stabilite, yüksek volümlü sıvı ile KM'nin dilüsyonu, renal hipoperfüzyondan korunma, KM'nin uzaklaştırılması, vazokonstriktif mediatörlerin uzaklaştırılması gibi önemli avantajlar sağlamaktadır.²⁰ Tedavi maliyeti yüksekliği, ileri tedavi/takip gereksinimi dezavantajları gibi görünmekle birlikte, öncesinde renal hastalığı bilinenlerde komplikasyonlar sonrası oluşacak masraf göz önünde bulundurulduğunda maliyet açısından avantajlı kabul edilebilir.^{3,18,19}

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Düz kas hücre fonksiyonları, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir, kalsiyum düz kasta kontraksiyona neden olur. Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB) kalsiyumla çalışan kanallarda kalsiyum iyonu akışını önler, bu da tüm vasküler yatakta vazodilatasyona neden olur (renal arterler dahil). Ayrıca serbest radikallerin toksik hasarı ve iskemi sonrasında intraselüler kalsiyum birikmesini önleyerek hücre-koruyucu etki gösterir.⁸ Ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, KM'ye bağlı akut renal iskemide KKB'nin profilaktik etkinliği gösterilmiştir.⁸ Koruyucu etki doz bağımlı olup yüksek doz KKB ile en iyi şekilde koruma sağlanır. Örneğin diltiazem 10 mg/kg dozunda kullanılmaktadır.^{8,20,21} Bir çalışmada nitrendipin oral yolla 20 mg/gün dozunda (işlemden bir gün önce başlanarak üç gün boyunca), orta derecede renal yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmıştır. Non-iyonik LOCM (ortalama doz 138 ml) ile KMN oranı kontrol grubunda %27, tedavi grubunda ise %0 olarak tespit edilmiştir.²¹ Başka bir çalışmada; tek doz nitrendipin (10 ya da 20 mg), KM'den 1 saat önce verilmiş, çalışma sonunda KMN oranı 20 mg ile %6.5; 10 mg ile %3.7; kontrol grubunda ise %8.3 olarak belirtilmiştir. Oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.²⁰ Sonuç olarak KKB'nin KMN'e karşı koruyuculuğu kesin değildir ve renal yetmezliği olanlarda koruyucu etkisi kanıtlanamamıştır, ayrıca bu grup ilaçların kalp yetmezliğinde kullanılmaları risk oluşturabilir.

DOPAMİN VE ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİD (ANP)

Bir çalışmada diyabetik nefropatili (ortalama serum kreatinin 2.6 mg/dl) hastalara KAG (HOCM-diatrizoat, ortalama doz 124 ml) yapılmış, hem tedavi hem de kontrol grubu %0.45 salin ile hidrate edilmiştir.¹⁴ KMN sadece hidrasyon uygulananlarda %43, hidrasyonla birlikte dopamin ve ANP uygulanan hastalarda %83 oranında saptanmıştır.²² Bu çalışmanın sonucunda diyabetik nefropatili hastalarda dopamin ve ANP'in koruyucu olmadığı, aksine KMN'ni artırdığı görülmüştür. Sorumlu mekanizma olarak da vazodilatatör etkili bu ilaçla renal korteksde vazodilatasyon oluşurken, medüller bölgeye giden kan akımından çaldığı ve medüller bölgede iskemi ve hipoksiye yol açtığı öne sürülmektedir.²² Başka bir çalışmada da, orta derecede renal yetmezliği bulunan (ortalama plazma kreatinin konsantrasyonu 2.5 mg/dl) 50 hasta (24'ü diyabetik) ve KAG yapılan hastalar salin, dopamin (2 µg/kg/dk), mannitol (15 g/dl + izotonik 100 ml/saat), ANP (salin solüsyonu içerisinde) gruplarına randomize edilmiştir. Plazma kreatinin konsantrasyonundaki %25 ve üzerinde artış dikkate alınmıştır. Bu çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan renal yetmezliklilerden salin ile hidrate edilenlerde KMN oranı %40 düzeyinde kalırken dopamin, mannitol ve ANP verilen gruplarda (diyabetik) renal yetmezlik oranı %75-83'e yükselmiştir.

SELEKTİF DOPAMİN-1 RESEPTÖR AGONİSTİ: FENOLDOPAM

Bu ilaç böbreğin kortikal ve medüller bölgelerinin kan akımını artırır. Fenoldopamin diğer vazodilatatörlerden üstünlüğü alfa, beta adrenerjik veya dopamin-2 reseptörlerini stimüle ederek vazokonstriksiyona yol açmamasıdır.²³ Dopaminden 6 kat daha fazla vazodilatatör etkiye sahiptir. Glomerüler filtrasyon hızını (GFH) ve diürezis artırmaktadır.²³ Bir çalışmada renal yetmezlikli (Serum kreatinin >1.5 mg/dl) hastalara KAG yapılmış (LOCM 130-150 ml ile) ve tüm hastalara işlemden 6-12 saat önce başlanarak ve işlemden sonra 12 saat boyunca devam etmek üzere 0.5-1 ml/kg %0.45 salin verilmiştir.²³ Fenoldopam 0.1 mg/kg/dl, işlemden 15-20 dk önce başlanarak 6 saat boyunca intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Kan basıncı sürekli monitorize edilerek, hipotansiyon gelişmesi önlenmiş, gerektiğinde ilaç dozu azaltılmıştır. KMN hidrasyonla birlikte fenoldopam verilenlerde %4.8;

kontrol grubunda ise %18.8 oranında görülmüştür.²³ Çelişkili olarak başka bir çalışmada; fenoldopam uygulananlarda KMN oranı %15.7 iken sadece salinle hidrate edilenlerde %15.3 olarak bildirilmiş, ve fenodopamın koruyucu olmadığı ileri sürülmüştür.²⁴ İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanması, bu uygulama sırasında çok yakın kan basıncı takibi gerektirmesi ve kan basıncı düzeyine göre gerekli doz ayarlamalarının çok hızlı yapılması gerekliliği, koruyuculuğu konusundaki çelişkili sonuçlar önemli dezavantajlar olarak gözükmemektedir.²⁴

PROSTAGLANDİN E-1

Renal vazodilatatördür. 130 KBY hastası (SrKr > 1.5 mg/dl) ile yapılan bir çalışmada prostoglandin E-1 10, 20, 40 ng/kg/dk dozlarında (KM'den 60 dk önce başlanarak) sürekli infüzyon şeklinde toplam 6 saat uygulanmıştır. Bu ilacın kontrol grubuna göre serum kreatinin düzeyindeki yükselmeyi belirgin olarak azalttığı görülmüştür, fakat tedavi sırasında gözlenen taşikardi ve hipotansiyon önemli dezavantajlarıdır ve kullanımını oldukça sınırlamaktadır.²⁵

ADENOZİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Önemli bir intrarenal mediatördür. Afferent arterde vazokonstriksiyon, efferent arterde vazodilatasyon ve mezangial hücrelerde kontraksiyona yol açarak GFH'nı azaltır.²⁶ Adenozin sadece renal kortekste vazokonstriksiyon yapar. Renal medullada vazodilatasyon, tübül hücrelerde serbest oksijen radikal üretiminde artış yapar ve TGF cevapta önemli bir mediyatör olarak rol oynar. İki reseptör tipi vardır.²⁶ A1; vazokonstriktör, A2; vazodilatatör cevap oluşturur. Renal yetmezlikli köpekler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda adenozin A1 reseptör antagonistlerinin, non iyonik KM ile oluşan renal vasküler rezistans artışı ve GFH azalmasını önlediği belirtilmektedir.²⁶ Klinik çalışmalarda non-selektif adenozin reseptör antagonisti teofilinin KMN'ni önlediği ileri sürülmüştür.²⁷⁻²⁹ Bir çalışmada renal yetmezlikli hastalara (ortalama serum kreatininini < 1.5 mg/dl) KAG'den (HOcm-diatrizoate 1.5 ml/kg ile) 1 saat önce başlayarak teofilin 2.88 mg/kg oral yolla her 12 saatte bir verilmiş ve kontrol grubunda renal fonksiyonda görülen bozulmayı belirgin olarak azaltmıştır (%42'ye karşın %22).²⁷ Başka bir çalışmada, KM'den (LOCM > 100 ml) 30 dk önce 200 mg teofilin intravenöz olarak uygulanmış

olup KMN oranı; hidrasyon + teofilin ile %4; kontrol grubunda ise %16 olarak belirtilmiştir.^{28,29} Son zamanlarda yapılan yeni bir çalışmada kontrast alan (100 ml LOCM) renal yetmezlikli (Serum kreatinin > 1.16 mg/dl) hastalarda teofilin 810 mg/gün-oral, ikiye bölünmüş dozlarda (2 gün önce başlanıp, işlem sonrası 3 gün boyunca devam edilerek) kullanılmıştır. Kontrol grubuna ise sadece hidrasyon uygulanmıştır. KMN oranı teofilin grubunda %5.7; kontrol grubunda ise %3.4 (istatistiksel fark yok) olarak bildirilmiştir.³⁰ Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle teofilinin KMN'e karşı koruyuculuğu kesin değildir, optimal doz ve doğru veriliş şekli henüz bilinmemektedir, ek olarak teofilin kardiyak aritmi ve iskemik kalp hastalığına neden olabilmektedir.

ENDOTELİN (ET) RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Oldukça potent, endojen vazokonstriktör bir peptididir.³¹ Böbrekte endotelial, epitelyal ve mezangial hücrelerde üretilir. Afferent, efferent ve mezangial hücrelerde vazokonstriksiyon, renal vasküler rezistans artışı ve dolayısıyla GFH'da azalmaya neden olur.³¹ Proksimal tübülden Na absorpsiyonuna müdahale ederek, natriürez ve diürez artırır.³¹ 2 tip reseptörü vardır: A reseptörü düz kas hücrelerine etki ederek vazokonstriksiyon, B reseptörleri endotel hücrelerine etki ederek nitrik oksit salınımı ve vazodilatasyona yol açar. Bazı bulgular, KM ile ET arasında güçlü bir ilişki olduğu yönündedir.³¹ Ratlar, köpekler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, endotelial hücre kültürlerinde KM'nin plazma ET konsantrasyonunu artırdığı saptanmıştır.³¹ İzole perfüze rat böbrekleriyle yapılan deneysel çalışmalarda, KM'nin renal fonksiyonlarda yaptığı bozulmayı ET reseptör antagonistlerinin önlediği belirlenmiştir.³²⁻³⁴ Ratlar üzerindeki *in vivo* çalışmalarda (uninefrotomili, tuz baskılanıp, indometazin verilmiş) non selektif ET reseptör antagonisti (bosantan)'nın renal fonksiyonlardaki azalmayı önlediği sonucuna varılmıştır.³⁴ KBY'li (ortalama serum kreatinin 2 mg/dl) hastalarda KAG (LOCM > 50 ml doz) yapılan bir çalışmada,³⁵ non-selektif ET antagonisti SB209679 (100 mg/kg 10 dk'da yükleme, sonrasında 1 mg/kg/dk dozunda, işlemden 30-150 dk önce başlanıp, sürekli olarak 12 saat boyunca) uygulanmış, çalışmaya giren tüm olgular %0.45 salinle hidrate edilmiştir. KMN tedavi grubunda %56, sadece hidrate edilen grupta

%29 olarak saptanmış, ayrıca tedavi grubunda yaygın olarak hipotansiyon gözlenmiştir.³⁵ Nonselektif ET reseptör antagonistleri, hem ET-A hem de ET-B reseptörlerini bloke eder. ET-B reseptörleri vazodilatör etkide rol alırlar. ET-B'nin bloke olması durumunda, vazodilatör cevap bozulmakta, KM'ye bağlı vazokonstriktör etki uzamaktadır.³⁶ Bu nedenle SB09670'in KMN'ni arttırdığı sonucuna varılmıştır.³⁶

SİTOPROTEKTİF İLAÇLAR (ASETİLSİSTEİN):

Asetilsistein antioksidandır. Biyolojik etkisini endojen vazodilatör nitrik oksit ile kombine olarak ve nitrik oksitin vücuttaki üretimini daha da artırarak göstermektedir.³⁷ NO; özellikle böbreğin incinmeye en duyarlı bölgesi olan renal medullanın perfüzyonunun korunmasında çok kritik bir role sahiptir. KM'nin oluşturduğu ciddi renal hasarda böbrekte nitrik oksit üretimi bozulmaktadır.^{1,8,37} Tepel ve ark.,³⁸ yaptıkları çalışmada asetilsisteinin KMN'nin önlenmesinde etkin rol oynayabileceğini öne sürerek dikkat çekmişlerdir. Renal yetmezlikli (ortalama serum kreatinin 1.8 mg/dl) hastalara KAG (LOCM 75 ml) işleminden önce oral yolla günde 2 kez 600 mg asetilsistein (işlemden 1 gün önce başlayıp, 3 gün boyunca devam edilerek) verilmiş, ayrıca tüm hastalar %0.45 salin ile hidrate edilmiştir. KMN, asetilsistein ile birlikte hidrasyon uygulanan grupta %2, sadece hidrate edilen grupta ise %21 oranında gerçekleşmiştir.³⁸ 121 hastayı kapsayan, randomize başka bir çalışmada (ortalama plazma kreatinin konsantrasyonu 2.8 mg/dl) kontrast madde sonrasında plazma kreatinin konsantrasyonundaki 0.5 mg/dl artış dikkate alınmış, asetilsistein 400 mg/gün peroral verilen grupta nefrotoksite %24.6 daha az oranda görülmüştür. Kontrast alan (kontrast madde miktarı < 140 ml) 183 hastayı (ortalama plazma kreatinin konsantrasyonu 1.5 mg/dl) içeren randomize başka bir çalışmada, salin veya salin ile birlikte asetilsistein verilen iki grup nefrotoksite (plazma kreatinin konsantrasyonunda %25 artış) yönünden karşılaştırılmıştır. Asetilsistein verilen grupta %8.5 daha az nefrotoksite saptanmıştır. Sonuç olarak asetilsisteinin etkisinin düşük derecede renal yetmezliği olan hastalarda hafif düzeyde olduğu düşünülmüştür.

Ancak farklı yönde sonuçlar da bildirilmiştir. 79 hasta ile yapılan plasebo kontrollü, randomize (ortalama plazma kreatinin 2.2-2.3 mg/dl) bir çalışmada,

KAG planlanan tüm hastalar intravenöz salin ile hidrate edilmiştir. Çalışmada bir gruba NAC 1200 mg/gün (işlemden bir gün önce başlayıp, işlemden sonra üç gün devam edilmiş), diğer gruba plasebo verilmiştir. Plazma kreatinin konsantrasyonundaki artış en az 0.5 mg/dl olan hastalar dikkate alınmıştır. Her iki grupta da nefrotoksite oranları benzer olarak bildirilmiştir (%22'ye karşın 26). 200 yaşlı Çinli hasta ile yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada (kreatinin klirensi ≤ 60 ml/dk/1.73 m²) KAG yapılan tüm hastalara noniyonik-düşük ozmolariteli kontrast ajan ve intravenöz izotonik salin verilmiş, işlemden 2 gün sonra yapılan değerlendirmede asetilsistein verilen grupla plasebo grubu arasında belirgin fark görülmemiştir. 2004'de yapılan 2195 hastayı içeren 20 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ise asetilsisteinin radyokontrasta bağlı nefrotoksiteyi anlamlı oranda azalttığı sonucuna varılamamıştır. Ciddi renal yetmezlikli ve yüksek doz (> 140 ml) KM kullanılan hastalarda asetilsisteinin etkin bir koruma sağlamadığı öne sürülmektedir.³⁹ Sonuç olarak çalışmaların bir kısmı asetilsisteinin olumlu etkisini gösterirken,^{40,41} diğer bir kısmında da olumlu etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir.^{24,39,42} En son yayınlanan 7 çalışmalık bir meta-analizde profilaktik asetilsistein ve hidrasyonun KMN'e bağlı relatif riski %56 oranında azalttığı bildirilmektedir.⁴³ Bununla birlikte, tutarsız çalışma sonuçları meta-analizin güvenilirliğini azaltmakta ve sadece tavsiye şeklinde algılamamıza neden olmaktadır.⁴⁴ Ancak asetilsisteinin kullanım kolaylığı, ucuz olması, yan etkisinin olmaması, çekinmeden güvenle kullanılabilmesi gibi avantajları olduğu gözardı edilmemelidir. Veri eksikliğine rağmen renal yetmezliği olanlarda avantajları nedeniyle asetilsisteinin kontrast nefropatisine karşı koruyucu olarak kullanılması düşünülebilir.

Böbrek fonksiyonu normal olan diyabetiklerde metformin işlemden sonra 48 saat süreyle verilmemelidir. GFR < 70 ml/dk ise 48 saat öncesinde kesilmelidir.

SODYUM BİKARBONAT:

Son zamanlarda intravenöz sodyum bikarbonatın kontrast nefropatisini önlediği yönünde bazı çalışmalar bildirilmektedir. İopamidol (370 mg iyot/ml)

verilen 119 hasta (ortalama serum kreatininin 1.1 mg/dl) eşit miktarda (154 mEq/L, 3 ml/kg/saat hızında işlemden 1 saat önce başlayıp, 1 ml/kg/saat hızında 6 saat boyunca) salin veya sodyum bikarbonat alacak şekilde randomize edilmiştir.⁴⁵ Kontrast nefropatisi (ilk 2 gün içinde serum kreatinininde %25 artış) salin grubunda %13.6 oranında görülürken, sodyum bikarbonat grubunda ise sadece %1.7 oranında tespit edilmiştir. Bu sonuç sodyum bikarbonatla hidrasyonun tek başına saline göre daha koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte N-asetilsistein ile birlikte sodyum bikarbonat verilen hastalar ile N-asetilsistein ve hidrasyon uygulanan hastalar arasında kontrast nefropatisinden koruma açısından anlamlı farklılık olmadığı yönünde sonuçlar veren çalışmalar da mevcuttur.⁴⁶ Bu nedenle kontrast öncesi sodyum bikarbonat uygulamasının etkinliği konusundaki veriler hala tutarsızdır, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴⁷

NEBİVOLOL

β_1 -selektif adrenerjik reseptör antagonistidir. Nitrik oksit aktivasyonu ile vazodilatasyon oluşturur. GFR, renal plazma akımı, idrar akımı, idrarla Na ve Cl atılımını artırır. Ayrıca anti-oksidan etkinliğe de sahiptir. Nebivolol, NO aracılı vazodilatasyon özelliği ile ve oksidatif stresi azaltarak KMN'i önlemede yararlı olabilir. Anlamlı olmamakla birlikte histopatolojik düzeyde de olumlu etkiler gözlenmiştir. Bu konuda çeşitli doz ve sürelerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak renal vazodilatatörler, endojen vazoaktif mediatörlerin reseptör antagonistleri ve sitoprotektif ajanlarla KMN'e karşı koruyuculuk tamamen veya yeterli oranlarda sağlanamamaktadır, sonuçlar tutarsızdır. KMN'nin önlenmesinde

hidrasyon son derece önemlidir. Renal (RKM) KM uygulama öncesi ve sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Bu, izotonik NaCl 100 ml/saat (4 saat önce başlayıp 24 saat boyunca devam ederek) ile, ya da işlem öncesi 500 ml ve sonrası 2400 ml/gün ağızdan su ile sağlanabilir.³⁻¹⁸ Düşük ya da izo-osmolar, ama mümkün olduğunca en az miktarda kontrast madde kullanılmalıdır. Ek nefrotoksik ilaç verilmemelidir (NSAİİ, aminoglikozid, diüretikler gibi). Kalsiyum kanal blokerleri, teofilin, fenoldopam, N-asetil sistein ile koruma sağlanmaya çalışılabilir. Diüretik ve metforminin kesilmesi, RKM gerektirmeyen alternatif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması diğer önerilerimiz arasındadır. Kontrast madde kullanımından hemen sonra hastanın hemodiyalize alınmasına gerek yoktur (seçilmiş vakalar hariç). Kullanılan ilaçların nefrotoksik etkisi olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır, ilaçların kar-zarar oranı çok iyi tartılmalı, eğer mümkünse nefrotoksik ilaçlar kullanılmamalıdır. Yüksek riskli hastalarda özellikle dikkat edilmelidir (böbrek yetmezlikli, dehidratasyon, yaşlı, diyabet) veya kreatinin klirensine ve ilacın kan düzeyine göre doz ve uygulama sıklığı düzenlenmelidir. Birden fazla nefrotoksik ilaç birarada kullanılmamalıdır. Düzenli olarak kreatinin düzeyi takip edilmelidir, özel hasta gruplarında serum potasyum ve magnezyum takibi de unutulmamalıdır.

Özetle, toksik nefropati erken fark edilirse çoğunlukla geriye döndürülebilir. Bu nedenle nefrotoksik ajan kullanılan olguların bu yönde yakın takipleri ve nefrotoksiteyi arttıran genel faktörlerin giderilmesi hayat kurtarıcı yaklaşımlardır.

KAYNAKLAR

1. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity questions and answers. Br J Radiol 1998;71:357-65.
2. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Eur Radiol 1999;9:1602-13.
3. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. Br J Radiol 2003;76:513-8.
4. Toprak Ö, Cirit M, Bayata S, Yeşil M. Radyokontrast nefropatisi risk profilinin gözden geçirilmesi ve risk değerlendirilmesi. Anadolu Kardiyol Derg 2004;4:331-5.
5. Apselin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Wellinbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med 2003;348:491-9.
6. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. Br J Radiol 1999;72:701-3.
7. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. Am J Med 1997; 103:368-75.

8. Wang Y-X, Jia YF, Chen K-M, Morcos SK. Radiographic contrast media induced nephropathy: Experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol* 2001;74:1103-8.
9. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality, a cohort analysis. *J Am Med Assoc* 1996;257: 1489-94.
10. Lee JK, Warshauer DM, Bush, Jr WH, McClennan BL, Choyke PL. Determination of serum creatinine level before intravenous administration of iodinated contrast medium. A survey. *Invest Radiol* 1995;30:700-5.
11. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients?. *Tech Urol* 1998;4:65-9.
12. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents. *N Eng J Med* 1994;331:1416-20.
13. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure?. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1064-6.
14. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ. 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.
15. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW, and Members of Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR), Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002;12:3026-30.
16. Dehnarts T, Keller E, Gondolf K, Schiffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 358-62.
17. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C. Pre-emptive haemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-8.
18. Thomsen HS. Guidelines for Contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR* 2003;181:1463-71.
19. Marenzi G, Marana I, Lauri G. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Eng J Med* 2003;349: 1333-40.
20. Carraro M, Mancini W, Aretro M et al., Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:444-8.
21. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1030-6.
22. Weisberg L, Kurnik PB, Kurnik RC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45:259-65.
23. Kini AS, Mitre CA, Kim M, Karman M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: Effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:169-73.
24. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:279-83.
25. Sketch MH, Whelton A, Schollmayer E. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Therap* 2001;8:155-62.
26. Oldroyd SD, Fang L, Haylor JL, Yates MS, El Nahas AM, Morcos SK. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci* 2000;98:303-11
27. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int* 1996;49:1199-206.
28. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP. Nephrotoxicity from contrast media: Attenuation with theophylline. *Radiology* 1995;195: 17-22.
29. Huber W, Ilgmann K, Page M et al. Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blind study. *Radiology* 2002;223: 772-9.
30. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1146-9.
31. Oldroyd SD, Morcos SK. Endothelin: what does the radiologist need to know?. *Br J Radiol* 2000;73:1246-51.
32. Oldroyd S, Slee SJ, Haylor J, Morcos SK, Wilson C. Role for endothelin in the renal responses to radiocontrast media in the rat. *Clin Sci* 1994;87:427-34.
33. Oldroyd SD, Haylor JL, Morcos SK. The acute effect of ioversol on kidney function: Role of endothelin. *Eur J Radiol* 1995;19:91-5.
34. Oldroyd SD, Haylor JL and Morcos SK. Bosentan, an orally active endothelin antagonist: Effect on renal response to contrast media. *Radiology* 1995;196:661-5.
35. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM et al., Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57:1675-80.
36. Haylor JL, Morcos SK. Endothelin antagonism and contrast nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:2239.
37. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents-a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000;343:210-1.
38. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Lierbermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343: 180-4.
39. Briguori C, Manganeli F, Scarpato P. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303.
40. 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.
41. Kay J, Chow WH, Lo SK. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:553-8.
42. Durham JD, Caputo C, Dokko J. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62:2202-7.
43. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, Woude FJVD, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. *Lancet* 2003;303:598-603.
44. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003;327:557-60.
45. 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; 291:2328-34.
46. 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;41:46-50.
47. Thomsen HS. How to avoid CIN: Guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20;18-22.