

# Kontrast Madde Nefropatisi

## Contrast Induced Nephropathy: Review

Dr. Melike Betül ÖĞÜTMEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nefroloji Kliniği,  
Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve  
Damar Cerrahisi Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 25.08.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 16.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Melike Betül ÖĞÜTMEN  
Dr. Siyami Ersek  
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Nefroloji Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
betulogutmen@yahoo.com

**ÖZET** Kontrast madde nefropatisi (KMN), hastane kaynaklı böbrek yetmezliği sebepleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. KMN sıklığı genel popülasyonda yaklaşık %2 tahmin edilmekle birlikte yüksek risk taşıyanlarda bu oran %50'leri bulabilmektedir. Kontrast madde uygulamasını takiben ciddi renal yetmezlik gelişen olguların yaklaşık üçte birinde hastane içi mortalite görülmüştür. En önemli değiştirilemez risk faktörleri önceden var olan kronik böbrek yetmezliği (KBY) (GFR  $\leq 60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>), KBY komplikasyonlu diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliğidir. Yüksek risk taşıyanlarda kullanılan kontrast maddenin düşük ozmolar veya izozmolar tercih edilmesi ve düşük dozda verilmesi KMN riskini azaltabilir. Risk azaltımında profilaktik amaçlı denenmiş farmakolojik ajanlar arasında N-asetilsistein, askorbik asit gibi antioksidanlar, adenosin antagonisti teofilin, renal vazodilatör etkili ajanlar, diüretikler, statin ve L-arginin sayılabilir. Ayrıca yüksek riskli hastalarda kontrast maddenin vücuttan atılımını kolaylaştırıcı hemodiyaliz ve hemofiltrasyon gibi teknikler de araştırılmıştır. Ancak, KMN önleyici etkisi kanıtlanmış tek profilaktik tedavi hastanın yeterince hidrate edilmesidir. Yüksek risk taşıyanlarda oral yerine intravenöz salin hidrasyonu tercih edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kontrast madde, akut böbrek yetmezliği, hidrasyon sıvıları

**ABSTRACT** Contrast induced nephropathy (CIN) is the third leading cause of hospital acquired renal failure. The incidence of CIN among the general population is estimated at 2%, although it may be over 50% in patients with multiple risk factors. Serious renal failure following contrast media application may lead to in-hospital mortality in approximately one third of the patients. Most important unmodifiable risk factors for CIN include chronic kidney disease (CKD) (defined as GFR  $\leq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), diabetes complicated with CKD and congestive heart failure. CIN risk may be decreased by lower dose applications of low-osmolar or isoosmolar contrast media in patients with high risk. Pharmacological agents investigated for prof ilactic use in risk reduction of CIN include antioxidants such as N-acetylcystein and ascorbic acid, adenosine antagonist theophyllin, renal vasodilators, diuretics, statin and L-arginine. Moreover, techniques such as hemodialysis and hemofiltration have been investigated to facilitate the removal of contrast media in high risk patients. To this date, the only profilactic treatment with proven efficacy is adequate hydration of the patient. Intravenous saline hydration is recommended instead of oral hydration in patients with high risk.

**Key Words:** Contrast media; renal insufficiency, acute; rehydration solutions

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2009;21(2):248-59

## TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

G ünümüzde tanı ve tedavi amaçlı girişimsel tekniklerinin yaygınlaşmasıyla iyotlu kontrast madde (KM) kullanımı artmıştır. Ancak nadir de olsa KM kullanımı çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir.

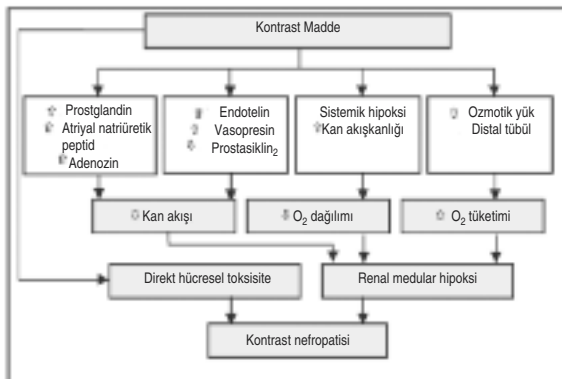
Bunlar arasında allerjik hipersensitivite reaksiyonları, kardiyovasküler toksisite, hipertiroidizm ve nefrotoksisite sayılabilir. KMN bu komplikasyonlar arasında en başta gelir.

Günümüzde yaygın kaniye göre intravasküler KM uygulanmasını takiben üç gün içinde serum kreatininde %25 veya 0.5 mg/dL (44.2 µmol/L) artış ile ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği (ABY), farklı etiyolojilerin dışlandığı durumlarda KMN olarak kabul edilir.<sup>1</sup> KMN patofizyolojisi karmaşıktır ve henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Renal medüller hipoksi ve KM'nin tübül epitel hücreler üzerindeki toksik etkisi KMN'de etken başlıca faktörler olarak düşünülmektedir (Şekil 1).<sup>2</sup>

KMN'nin görülme sıklığı kesin bilinmemekle beraber genel popülasyonda %1-2 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. ABY tanımında kullanılan farklılıklar ve hastalardaki komorbid durumlar neticesinde KMN insidansı çeşitli çalışmalarda %3.3 ve %31 arası değerlerde bulunmuştur.<sup>3</sup> Çeşitli risk faktörlerini barındıran hastalarda KMN insidansı %50'lere kadar çıkabilmektedir.<sup>4</sup> Hastane kaynaklı ABY olgularının incelendiği yaklaşık 20 sene aralıklı iki kapsamlı prospektif çalışmada KMN, yaklaşık %12 oranıyla ABY oluşumu nedenleri arasında üçüncü sırada yer almıştır.<sup>5,6</sup>

## KLİNİK SONUÇ

KMN'nin kısa ve uzun dönem mortaliteyle ilişkisini araştıran pek çok çalışma yayımlanmıştır. Per-



ŞEKİL 1: Kontrast nefrotoksitesinin patofizyolojisi (Heyman SN, Rosen S. Breis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults kidney. Exp. Nephrol 2004; 2: 153-7).

kütan koroner girişim (PKG) yapılan 7586 hastanın verilerinin incelendiği retrospektif bir kayıt çalışmasında hastanede ölüm oranı KMN olgularında %22 iken, KMN gelişmeyen olgularda %1.4 olarak bulunmuştur (p< 0.001).<sup>7</sup> Bu çalışmada, KMN gelişen olguların 6-ay, 1-sene ve 5-senelik ölüm oranları da KMN gelişmeyen olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (p< 0.001). Yine PKG uygulanan ardışık 1826 hastanın takip edildiği bir çalışmada tüm KMN olaylarının sıklığı %14.5, diyaliz gerektiren KMN sıklığı ise %0.7'dir. Hastanede ölüm oranı diyaliz gerektiren KMN olgularında %35.7, diyaliz gerektirmeyen KMN olgularında %7.1 ve KMN olmayan olgularda %1.1 olarak bulunmuştur (p< 0.001).<sup>8</sup> Aynı çalışmada diyaliz gerektiren KMN olgularında iki yıllık sağkalım oranı ise %18.8 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde Freeman ve ark.nın, 16592 hastada yaptıkları analizde ise PKG sonrası diyaliz gerektiren renal yetmezlik sıklığı %0.44'tür ve hastane içi ölüm bunların %39'unda bildirilmiştir.<sup>9</sup> Diğer bir deyişle, KM uygulamasını takiben ciddi renal yetmezlik gelişen olguların yaklaşık üçte birinde hastane içi ölüm görülmüştür.

Ancak KMN gelişen olgularda sıklıkla böbrek dışı komorbid komplikasyonlar da görülmektedir, dolayısıyla, yüksek mortalitenin KMN'ye bağlı olup olmadığı tartışmalıdır. KMN gelişen hastalarda hastane içi ölüm sebeplerini araştırmak üzere tasarlanan retrospektif eşli kohort bir çalışmada KM uygulanan 16.248 olguyu içeren bir veri tabanı kullanılmıştır.<sup>10</sup> Bunlar içinde KMN gelişen 174 hasta ile yaş, serum kreatinin düzeyi ve KM uygulaması eşlenmiş KMN gelişmeyen 174 kontrol hastası karşılaştırılmıştır. KMN hastalarının hastane içi ölüm oranı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur [%34'e %7, Olasılıklar oranı (OO) 6.5, p< 0.001]. Ayrıca önceden var olan komorbid durumlara göre düzeltme ile yapılan analizde de KMN hastalarının mortalitesi diğerlerine göre daha yüksektir (OO 5.5). KMN sonrası ölümle sonuçlanan olguların klinik tablosu sepsis, kanama, deliryum ve solunum yetersizliği gibi çoğu KMN sonrası gelişen komplikasyonları içermiştir. Sonuç olarak, KMN gelişimi ile komorbidite ve mortalite arasındaki ilişki net değildir. Tedavi edi-

lemeyen ABY'den ölüm nadir olmakla beraber, KMN gelişimi önceden var olan komorbid durumlardan ölüm olasılığının artması ile ilişkili gözükmektedir.<sup>3</sup>

## RİSK FAKTÖRLERİ

KMN oluşumunda etken başlıca değiştirilemez risk faktörleri önceden var olan KBY, KBY komplikasyonlu diabetes mellitus (DM) ve konjestif kalp yetmezliğidir. Değiştirilebilir risk faktörlerinde ise KM dozu öne çıkmaktadır. Bu konu KM seçimi ile birlikte bir sonraki bölümde ele alınacaktır.

### KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Günümüze dek yapılmış tüm kayıt çalışmaları ve yapılan çok değişkenli analizler başlıca risk faktörü olarak önceden varolan böbrek yetmezliğini işaret etmektedir.<sup>4,8,9,11,12</sup> KBY tanımlamada farklı kriterler (serum kreatinin, kreatinin klerensi, hesaplanan glomerüler filtrasyon oranı (GFO), önceden varolan böbrek hastalığı) kullanılmış olsa da günümüzde genel olarak kabul edilen ve uluslararası multidisipliner bir KMN çalışma grubu [consensus working panel (CIN)] tarafından da benimsenmiş kriter, GFO'nun 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> altında olmasıdır.<sup>13</sup> Ayrıca, KMN riskinin ciddileşen renal yetmezlikle doğrudan ilişkili olduğu da ispatlanmıştır. Rihal ve ark.nın kayıt çalışması sonuçlarına göre hafif böbrek yetmezliği olanlarda KMN riski %2.5 iken, ciddi böbrek yetmezliğinde bu oran %30.6'lara çıkabilmektedir.<sup>7</sup>

### DİABETES MELLİTUS

DM çok değişkenli analizlerde KMN'nin bağımsız risk faktörlerinden gözükmektedir.<sup>4,8,9,11,12</sup> Ancak renal yetmezliği olmayan (GFO >60 mL/dk) hastalarda DM'nin KMN sıklığını artırıp artırmadığı tartışma konusudur. Nikolsky ve ark., KBY olan ve olmayan diyabet hastalarında KMN oranlarını araştırdıkları çalışmalarında GFO'su normal sınırlarda olan diyabetlilerde %15 oranında KMN görüldüğünü ve insülin kullanımının KMN'nin bağımsız belirleyicilerinden olduğunu bildirmişlerdir.<sup>14</sup> Bir başka çalışmada ise kardiyak kateterizasyonu sırasında hiperglisemisi olan diyabet hastalarının artmış KMN riskine sahip olduğu öne sürülmüştür.<sup>15</sup>

Yine de genel kanı DM'nin bağımsız bir risk belirleyicisinden çok varolan KBY riskini çoğaltıcı bir faktör olarak görülmesi şeklindedir.<sup>13</sup>

### KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ

Konjestif kalp yetmezliği çeşitli çalışmalarda bağımsız bir KMN risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır.<sup>4,7,9,11,12,16</sup> KM uygulamasını takiben gelişen ciddi renal yetmezlik (diyaliz veya serum kreatininde  $\geq 2$  mg/dL ya da %50 artış) olasılığını belirlemeye yönelik bir çalışmada 11.141 PKG hastasının sonuçları incelenmiş ve temel risk belirleyiciler bazal serum kreatinin (%37), konjestif kalp yetmezliği (%24) ve DM (%15) olarak bulunmuştur.<sup>11</sup> Aynı çalışmada belirlenen diğer risk faktörleri acil prosedürler (%10), intraaortik balon pompa kullanımı (%8),  $\geq 80$  yaş (%5) ve kadın cinsiyettir (%1). Bu çalışmada ciddi renal yetmezlik sıklığı %0.74 ve ciddi renal yetmezlik geliştirenlerde hastane içi ölüm %19.3 olarak bulunmuştur.

### DİĞER KOMORBİDİTELER

Çeşitli çalışmalarda öne sürülen diğer komorbiditeler arasında tek böbrekli olma, renal hipoperfüzyon ve hiperürisemi gibi böbrekle ilgili diğer bazı durumlar, ilerlemiş yaş, kadın cinsiyet; insülin tedavisi ve akut hiperglisemi gibi DM ile ilgili durumlar, hipertansiyon, periferik damar hastalığı, hiperkolesterolemi ve miyokard infarktüsü (Mİ) gibi kardiyovasküler durumlar, intraaortik balon pompa kullanımı ve işlem öncesi hipotansiyon gibi işlem öncesi hemodinamik instabilite unsurları; nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, aminoglikozidler, amfoterisin B ve sisplatinum gibi nefrotoksik ajanlar, anemi; immünoğlobulinopati, karaciğer hastalığı ve vaskülit sayılabilir.<sup>13,17</sup>

### RİSK MODELLERİ

Risk faktörlerinin etkisi birbiri üzerine eklenmektedir. Artan sayıda risk faktörü KMN olasılığını büyük ölçüde artırır. Bu durum ilk defa Cochran ve ark.nın, çalışmasında beş risk faktörü taşıyan hastaların %50'sinin KMN geliştirmesiyle gösterilmiştir.<sup>18</sup> Akut Mİ için PKG uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada ise dört ya da beş risk faktörü taşıyanların tümü KMN geliştirmiştir.<sup>16</sup>

Çeşitli çalışmalar çok değişkenli analizlerde elde ettikleri risk faktörleri ve bunların KMN oluşumu üzerindeki görece etkilerini hesaplayarak risk modelleme yoluna gitmişlerdir.<sup>4,8,9,11,12</sup> Yakın zamanlı bir çalışmada Skelding ve ark., William Beaumont Hastanesi skorlama sistemini kendi hastanelerinde prospektif olarak onaylamışlardır.<sup>19</sup> Bu modelde GFO <60 mL/dk, acil PKG, intraaortik balon pompası kullanımı 2'şer puan, DM, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, periferik damar hastalığı ve KM hacmi >260 mL 1'er puan olarak değerlendirilmiş, toplam skoru ≥9 olan hastalar yüksek riskli kabul edilmiştir.<sup>12</sup> Ancak şimdiye dek modeller arası üstünlük karşılaştırmalı herhangi bir çalışmada değerlendirilmemiştir. Asıl önemli nokta, var olan modelleri ve hastanın girişim öncesi klinik özelliklerini kullanarak hastayı düşük ya da yüksek riskli olarak sınıflandırabilmek ve bu sayede gerekli profilaktik tedavi uygulaması, KM seçimi ve doz ayarı kararlarını verebilmektir.

## KONTRAST MADDE SEÇİMİ VE DOZU

İntravasküler kontrast çalışmalarında kullanılan iyotlu KM'ler genel olarak ozmolalite ve iyonik/non-iyonik oluşlarına göre sınıflandırılmaktadırlar. Ozmolalite solüsyon içindeki molekül sayısına bağlıdır ve yüksek ozmolalitenin nefrotoksisite oluşumunda etken olduğu düşünülmektedir. KM'ler ozmolalitelere göre yüksek-ozmolar KM (YOKM; diatrizoat, metrizoat, iyoksitalamat, ve iyotalamat), düşük ozmolar KM (DOKM; iyoheksol, iyopamidol, iyopentol, iyopromid, iyomeprol, iyobitridol, iyoversol, iyoksaglat) ve izo-

ozmolar KM (İOKM; iyodiksanol) olarak üçe ayrılabilir. YOKM'lerin ozmolalitesi kanın 5-8 katıdır ve iyoniktirler, DOKM'lerin ozmolalitesi kanın 2-3 katıdır ve iyoksaglat haricinde non-iyoniktirler. İyodiksanol non-iyonik olup kanla aynı ozmolaliteye sahip tek KM'dir (Tablo 1).<sup>20</sup> YOKM ve DOKM'ler KMN oranları bakımından irili ufaklı pek çok çalışmada karşılaştırılmıştır. Bir meta-analizde 1991 yılına kadar olan 31 çalışmada yer alan 5146 hastanın bulguları incelenmiş ve DOKM'lerin daha düşük KMN insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (p= 0.02).<sup>21</sup> Aynı çalışmanın alt-grup analizinde YOKM ile DOKM arasındaki KMN insidans farkının özellikle KBY durumunda vurgulandığı gösterilmiştir. Dolayısıyla bu tip hastalarda YOKM yerine DOKM kullanılması önerilmektedir. DOKM'ler arasında KMN oranı açısından fark olup olmadığı tartışma konusudur. İyoksaglat, iyoheksol ve iyopamidolun intravenöz ve intraatriyal enjeksiyonlarda karşılaştırıldığı bir çalışmada serum kreatinin seviyelerindeki artışlarda anlamlı bir fark görülmemiştir.<sup>22</sup> Ancak farklı DOKM'lerle izozmolar iyodiksanolün karşılaştırıldığı KBY olan hastalarda uygulanan randomize kontrollü çalışma sonuçlarına dayanarak yapılan bazı meta-analiz, sistemik derleme ve FDA advers olay rapor analizlerinde iyoheksol kullanımı daha yüksek KMN oranları ile ilişkili bulunmuştur.<sup>23-25</sup> Aynı zamanda bu çalışmalarda LOKM iyopamidol (23-25) ve İOKM iyodiksanol daha düşük KMN oranları ile ilişkili bulunmuştur.<sup>23,24</sup> Daha sonra KBY olan hastalarda intraarteriyel iyodiksanol ve iyopamidol uygulamasını karşılaştıran randomize kontrollü iki ayrı çalışma bu KM'ler arasında KMN açısından an-

**TABLO 1:** Kontrast maddenin Fizikokimyasal özellikleri.

Ozmolalite (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Yüksek Ozmolar (2100)	Düşük Ozmolar (577)	Düşük Ozmolar (610-915)	İzo-ozmolar (290)
İyoniklik	İyonik	İyonik	İyonik değil	İyonik değil
Benzen halka sayısı	Monomer	Dimer	Monomer	Dimer
37 °C akışkanlığı (cP)	8.4	9.5	7.8-11.2	11.1
Örnek	Diatrizoate	İyoksaglat	İyoheksol İyopamidol İyoversol İyoprmid	İyodiksanol

Stacul F. Current iodinated contrast media. Eur Radiol 2001;11:690.

lamli bir fark bulamamıştır.<sup>26,27</sup> KBY olan ve olmayan hastalarda intraarteriyel KM uygulamalarının bildirildiği 16 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yapan McCullough ve ark., ise izozomolar iyodiksanol kullanımında diğer DOKM'lere göre anlamlı ölçüde düşük KMN oranı (%1.4'e 3.5,  $p < 0.001$ ) bildirmişlerdir.<sup>28</sup> Diğer yandan, KBY olan ve olmayan intraarteriyel ve intravenöz tüm kontrast uygulamalarının katıldığı geniş çaplı bir kayıt çalışmasında iyodiksanol (%1.7), DOKM iyoksaglat (%0.8) ve historik kohortta ioheksol (%0.9) kıyasla daha fazla klinik açıdan anlamlı KMN ile ilişkili bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).<sup>29</sup> Yakın zamanlı, tüm hastalar ve tüm uygulamaların katıldığı bir retrospektif eşli vaka-kontrol çalışmasında iyodiksanol ile iyoheksol arasında KMN ve mortalite oranları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.<sup>30</sup> Sonuç olarak, KBY olan ve yüksek riskli hastalarda YOKM kullanılırsa DOKM veya İOKM kullanılması önerilebilir. İyodiksanol ve iyopamidol yüksek riskli hastalarda yapılan intraarteriyel uygulamalarda daha düşük KMN oranı ile ilişkili gibi gözükse de tüm çalışmalar bunu onaylar nitelikte değildir.

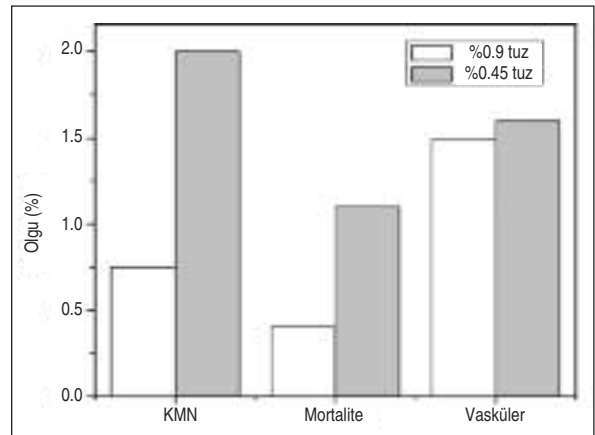
### KONTRAST MADDE DOZU

Kullanılan KM dozu çeşitli çok değişkenli analizlerde KMN'nin bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır.<sup>4,7,8,12,16</sup> Ancak, çalışmalar hangi seviyenin üstünde risk faktörü olduğu hakkında fikir birliğinde değildir. Bartholomew ve ark., 260 mL üzeri KM dozunu yüksek risk faktörü olarak benimserken, Mehran ve ark., 150 mL üzerini bağımsız risk faktörü olarak belirlemiş, McCullough ve ark., ise çalışmalarında 100 mL'nin altında KM kullanımında diyaliz gerektiren akut renal yetmezlik görülmediğini bildirmişlerdir.<sup>4,8,12</sup> Diğer yandan Freeman ve ark., maksimum radyokontrast dozu (MRKD)'nu (5 mL x vücut ağırlığı, kg)/Serum kreatinin (mg/dL) formülüne göre hesaplamış ve MRKD'nin 6.2'lik bir OO ile en kuvvetli risk belirleyicisi olduğunu savunmuşlardır.<sup>9</sup> Buna karşın çok yüksek risk taşıyan hastalarda 30 mL kadar düşük KM dozlarıyla bile KMN görülebildiği bilinmektedir.<sup>31</sup> KMN çalışma grubu 100 mL üzerinde KM kullanımını artıran KMN riski ile ilişkili kabul etmektedir.<sup>32</sup>

## PROFİLAKTİK TEDAVİLER

KMN oluşumunu önlemede yeterli hidrasyon başta gelir. Hidrasyonun amacı KM'lerin sebep olduğu renal vazokonstriksiyonu ve neticesindeki hipoksiyi önlemektir. KM uygulamasından önce verilen intravenöz salin sıvısı plazma hacmini düzenlerken, uygulama sonrasında verilen salin ise ozmotik diürezisi azaltır.<sup>33</sup> Acil olmayan koroner anjiyografi uygulanan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada intravenöz salin hidrasyonunun oral hidrasyona kıyasla KMN oluşumunu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.<sup>34</sup> Genelde hidrasyon izotonik (1 N) salin ile yapılırsa da bazı çalışmalarda yarı-izotonik (0.5 N) salin kullanıldığı görülmektedir. Mueller ve ark., 1620 koroner anjiyoplasti hastasında izotonik ve yarı-izotonik hidrasyon metotlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında KMN oranının izotonik hidrasyon grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (%0.7'ye %2.0,  $p = 0.04$ ) (Şekil 2).

KMN'nde reaktif oksijen türevlerinin rol oynadığı tahmin edildiğinden idrarı alkaline edecek sodyum bikarbonat içerikli bir hidrasyon uygulamasının daha çok fayda sağlayabileceği öngörülmüştür. Bu konuda yapılan araştırmalar küçük çaplı olmakla beraber sodyum bikarbonat solüsyonunun görece daha etkin olduğunu öne



**ŞEKİL 2:** KM olguları, mortalite ve vasküler komplikasyon gelişme oranlarının kontrast öncesi %0.9 NaCl ve %0.45 NaCl ile hidrasyon yapılanlarla karşılaştırılması.

Mueller C et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med 2002; 162: 329-36.



sürmektedir; ancak, kesin bir yargı oluşabilmesi için geniş, randomize, çift-kör çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>35-39</sup>

KMN risk azaltımında etken olarak denenmiş pek çok farmakolojik ajan bulunmaktadır. Bunlar arasında N-asetilsistein (NAS) ve askorbik asit gibi antioksidanlar, adenosin antagonisti teofilin, renal vazodilatör etkili ajanlar [prostaglandin E1 (PGE1), fenoldopam, kalsiyum kanal blokerleri, atriyal natriüretik peptid (ANP), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri], diüretikler (furosemid ve mannitol), statin, ve L-arginin sayılabilir. Ayrıca yüksek riskli hastalarda KM'nin vücuttan atılımını kolaylaştırıcı hemodiyaliz ve hemofiltrasyon gibi teknikler de araştırılmıştır. Aşağıda farmakolojik ve mekanik tedavilerin incelendiği klinik denemeler ve sonuçları yer almaktadır.

## N-ASETİLSİSTEİN

Hidrasyondan sonra en yaygın kullanılan önleyici tedavi ajanı antioksidan ve renal vazodilatör fonksiyonları olan NAS'dir. Öncül çalışmalarda olumlu faydaları görülse de NAS'nin etkinliği tutarlı bir biçimde gösterilememiştir.<sup>40</sup> Yapılan çoğu çalışmada NAS, KM uygulamasından bir gün önce ve uygulama gününde, 600 mg b.i.d. oral dozla verilmiştir.<sup>41</sup> Yapılan randomize kontrollü

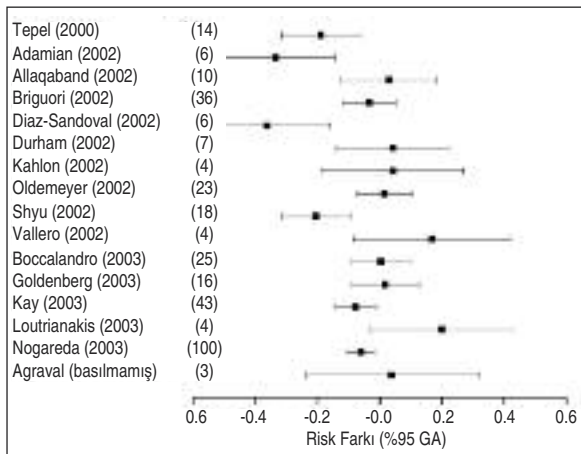
prospektif çalışmaların meta-analizleri NAS'nin faydalı olup olmadığı konusunda farklı görüşler öne sürmüşlerdir (Şekil 3).<sup>41-47</sup> Bu meta-analizlerin en günceli ortaya çıkan tutarsızlığın klinik çalışmalardaki heterojeniteden kaynaklandığını ve iki homojen küme halinde incelenebileceğini göstermiştir.<sup>42</sup> Birinci kümedeki çalışmalar NAS'nin faydası olmadığını gösterirken, ikinci kümedeki çalışmaların daha küçük çaplı ve daha eski olmaları dolayısıyla bu meta-analiz NAS'nin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt olmadığını savunmaktadır. NAS, yapılan çalışmaların fazlalığı, olumlu yan etki profili ve düşük maliyeti sebebiyle yeterli kanıt olmasa da klinik protokollerde sıkça yer almaktadır.

## ASKORBİK ASİT

Koroner anjiyografi yapılan yüksek riskli hastalarda uygulanan bir çalışma prosedür öncesi 3 g ve prosedürden sonra 2 kez 2 g oral askorbik asit uygulamasının KMN riskini plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir.<sup>48</sup> Ancak, askorbik asitle yapılan daha sonraki iki çalışma bu bulguyu destekler nitelikte değildir.<sup>49,50</sup>

## TEOFİLİN/AMİNOFİLİN

Bu ajanlarla yapılmış sekiz adet randomize kontrollü çalışma tespit edilmiştir. Uygulanan protokollerde bazı çalışmalarda oral, diğerlerinde ise prosedür öncesi 30-45 dk intravenöz teofilin ya da aminofilin kullanılmıştır. Bu çalışmalar, uygulanan dozlar ve sonuçları ile birlikte Stacul ve ark., derlemesinde tablo şeklinde özetlenmiştir.<sup>51</sup> Bunlardan 2003 yılına kadar yayımlanmış 7 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi teofilinin plaseboya kıyasla KMN riskini azalttığını belirtmiştir.<sup>52</sup> Ancak çalışmaların tümü deney ve kontrol gruplarındaki KMN oranlarını vermediğinden çalışma sonucu serum kreatinin seviyelerinin karşılaştırılması üzerine dayandırılmıştır. 2006 yılında yayımlanan ve yukarıda bahsi geçen meta-analizde yer almayan bir randomize kontrollü çalışmada ise şimdiye dek yapılan diğer çalışmalardan daha fazla sayıda hastada (her çalışma kolunda yaklaşık 80 hasta) teofilin + salin hidrasyon ve sadece salin hid-



**ŞEKİL 3:** NAC kullanılarak KM vakalarının önlenmesi ile ilgili çalışmaların meta-analizi.

Kshirsagar AV, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761-9.

rasyon protokolleri karşılaştırılmış, teofilinin renoprotektif bir etkisi görülmemiştir.<sup>53</sup>

### PROSTAGLANDİN E1

KM uygulamasından 1 saat önce başlatılıp toplam 6 saat devam edilen 10, 20, 40 ng/kg intravenöz PGE1 veya salin grupları iki ayrı randomize çalışmada karşılaştırılmıştır.<sup>54,55</sup> Her iki çalışmada da PGE1'nin saline kıyasla serum kreatinin artışını anlamlı ölçüde engellediği bildirilmiş ve en iyi sonuç 20 ng/kg dozla elde edilmiştir. Ancak, bu çalışmalar 2000 ve 2001 yıllarında yayımlandığı halde bulgularını onaylayıcı yeni çalışmaların yokluğu dikkat çekicidir.

### FENOLDOPAM/DOPAMİN

Fenoldopam selektif bir dopamin A1 reseptör agonisti olup renal medullaya kan akımını artırabileceği düşünülmektedir. Retrospektif çalışmalar fenoldopamin KMN riskini azalttığı yönünde umut vademiş olsa da yüksek risk taşıyan KBY olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar KMN riskinde plasebo veya NAS uygulamasına kıyasla anlamlı bir azalma gösterememiş, hatta bir çalışmada NAS daha faydalı bulunmuştur.<sup>56-60</sup> Bu çalışmalarda yaklaşık 8 saat 0.1 µg/kg/dk fenoldopam infüzyonu kullanılmıştır. Kan basıncını düşürücü etkisi sebebiyle fenoldopamin etkin dozda verilemediği savını öne süren bir çalışma intravenöz ve intrarenal infüzyon şekillerini karşılaştırmış ve GFO'nun intrarenal infüzyon grubunda anlamlı ölçüde arttığını göstermiştir.<sup>61</sup> Ayrıca bir olgu serisinde de intrarenal fenoldopam uygulaması ile yüksek riskli sekiz hastada KMN'nin önlendiği ileri sürülmüştür.<sup>62</sup> Bu konuyu netleştirmek için intrarenal fenoldopam infüzyonu ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

Dopamin uygulaması küçük çaplı denemelerde umut vademiş; ancak, prospektif randomize çift-kör bir çalışmada intravenöz yarı-izotonik saline ilave düşük doz dopaminin (2 µg/kg/dk), yalnız saline kıyasla KMN riskini azaltmada anlamlı bir fayda sağlamadığı bulunmuştur.<sup>63</sup>

### KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Vazodilatör etkileri sebebiyle kalsiyum kanal blokerlerinin KMN riskini azaltıcı etkisi olabileceği

düşünülmüştür. Ancak felodipin, nitrendipin, nifedipin ve amlodipin ile yapılan az sayıdaki küçük çaplı klinik denemeler belirgin bir etki göstermekten uzaktır.<sup>64-68</sup>

### ATRIYAL NATRİÜRETİK PEPTİD

ANP'nin böbrek fonksiyonları üzerinde pek çok etkisi vardır ve GFO'yu artırır. Ancak farklı dozlarda ANP ile plasebonun karşılaştırıldığı bir klinik denemede KMN riskini azaltıcı bir etkisi görülmemiştir.<sup>69</sup>

### ACE İNHİBİTÖRLERİ

Diyabetli 71 hastanın kaptopril ve kontrol gruplarına randomize edildiği bir çalışmada ACE inhibitörü kaptopril 25 mg t.i.d. anjiyografiden bir saat önce başlanılarak 3 gün boyunca uygulanmış, kontrol grubuna ise rutin anjiyografi uygulanmıştır.<sup>70</sup> Bu çalışmada kaptopril grubunda KMN oranında anlamlı bir düşüş görülmüştür. Ancak 1999 yılında yapılan bu çalışmanın ardından yayımlanmış başka bir deneme yoktur.

### DIÜRETİKLER

Hidrasyona ilave olarak furosemid, mannitol veya plasebo verilen iki ayrı randomize kontrollü çalışmada diüretik kolunda plasebo kolundan daha fazla oranda KMN görülmüştür.<sup>26,71</sup> Dolayısıyla diüretikler şimdiye dek yapılan çalışmalarda umut vademediği gibi zararlı da olabilir.

### STATİN

Statin, endotel üzerindeki faydalı etkileri, nitrik oksit üretimini sağlaması ve oksidatif stresi azaltmasından dolayı potansiyel olarak KMN riskini azaltabilecek bir ajan olarak düşünülmüştür. Yaklaşık 30.000 hastanın verilerinin toplandığı bir perkütan koroner girişim kayıt çalışmasında KMN oranı bakımından statin kullananlarla (%4.37) kullanmayanlar arasında (%5.93) anlamlı fark görülmüştür (p< 0.001).<sup>72</sup> Benzer şekilde statin tedavisi almakta olan hastalarla almayanların karşılaştırıldığı prospektif iki çalışmada statin kullanımının düşük KMN riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>73,74</sup> Çalışmaya alındıktan sonra statin başlanılan 250 hastayla statin başlanılmayan 750 hastanın kardiyak kateterizasyonu sonrası KMN riskinin karşı-

laştırıldığı bir çalışmada da statin grubu hem KMN oranı hem de serum kreatinin seviyeleri bakımından daha iyi bulunmuştur.<sup>75</sup> Buna karşın, yakın zamanlı başka bir randomize kontrollü çalışmada statin grubunda renoprotektif bir etki görülmemiştir.<sup>76</sup> Kısa dönem yüksek doz simvastatin uygulanan hastaların plasebo koluyla karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada KMN oranı, hastanede yatış süresi ve altı aylık klinik izlemde anlamlı bir fark bildirilmemiştir.<sup>77</sup> Henüz statin kullanımı için endikasyonu olmayan radyoloji hastalarında bu ilacın kullanımını haklı gösterecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

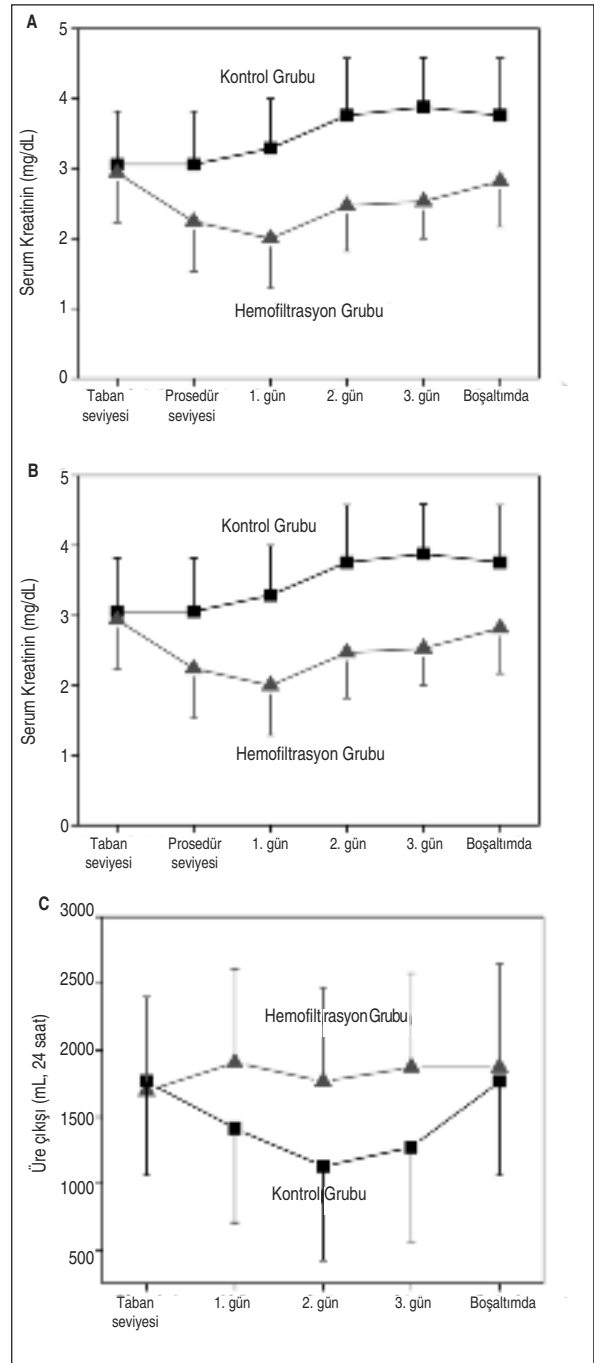
### L-ARGİNİN

Nitrik oksit sentezinde bir substrat olan L-arginin'in renoprotektif etkileri olabileceği öngörülmüştür. Ancak, L-argininle şimdiye dek yapılan tek randomize kontrollü çalışma hafif/orta şiddette kronik renal yetmezliği olan hastalarda KMN açısından plaseboya kıyasla anlamlı bir fark göstermemiştir.<sup>78</sup>

### HEMODİYALİZ VE HEMOFİLTRASYON

KMN için yüksek risk taşıyan ileri seviyede KBY olan hastalarda KM'nin vücuttan kolay atılımını sağlamak için hemodiyaliz ve hemofiltrasyon denenmiştir. Hemodiyaliz KM'yi etkin bir biçimde arındırabilmesine karşın KMN oranlarında düşüş sağlamamıştır.<sup>79</sup> Hatta prosedür sonrası daha fazla komplikasyonla ilişkili bulunmuştur.<sup>80</sup> Yakın zamanlı bir çalışmada da sadece hidrasyon ve NAS + hidrasyonla karşılaştırıldığında hemodiyaliz + hidrasyon grubunda KMN oranı daha yüksek bulunmuştur.<sup>81</sup>

Marenzi ve ark., KBY olan 114 yüksek riskli hastada profilaktik hemofiltrasyon ve hidrasyon tedavilerini karşılaştırmışlar ve serum kreatinin oranlarında %25 üzerinde bir artışın hemofiltrasyon grubunda anlamlı derecede daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (Şekil 4 A, B, C).<sup>82</sup> Ayrıca hemofiltrasyon grubu daha az geçici renal replasman tedavisi, hastane içi olay/ölüm ve bir senelik ölüm oranına sahip bulunmuştur. Bir diğer grubun çalışmasında hemofiltrasyon ile hidrasyon arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>83</sup> Ancak, bu hemo-

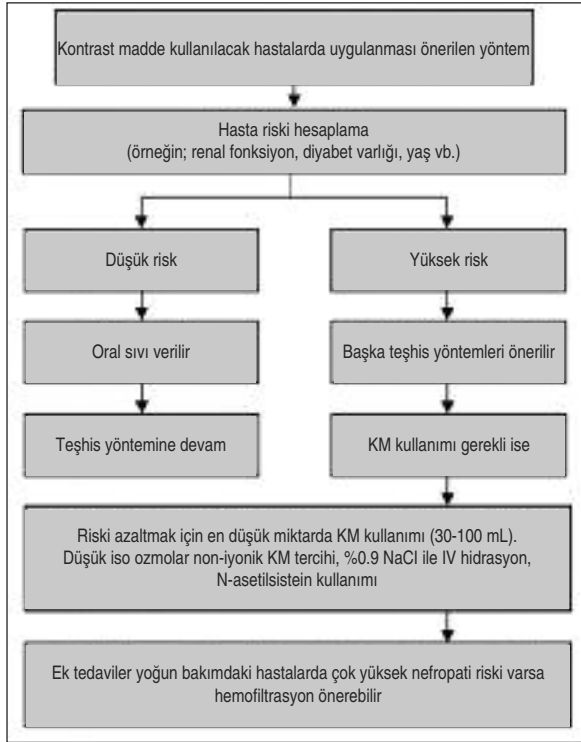


**ŞEKİL 4A, B, C:** 114 Kalp yetmezliği olan kronik böbrek hastasının araştırmasındaki hemofiltrasyon ve kontrol grubu hastalarının (isotonic saline hidrasyonu) SCr, BUN ve üre çıkışındaki değişim.

Marenzi G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.

filtrasyonun KM uygulaması ile eş zamanlı başlatılmasıyla açıklanabilir. Marenzi ve ark., başka bir çalışmalarında KM uygulamasını takiben başlatılan





**ŞEKİL 5:** Kontrast madde uygulanan hastalar için yönetim algoritması.

Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. CMAJ 2005; 172: 1461-71.

hemofiltrasyonun uygulamadan 6 saat önce hidrasyonla birlikte başlatılan hemofiltrasyonla aynı etki-

yi göstermediğini ve bu tedavinin tüm potansiyel faydalarının ancak önceden başlanılan protokole ortaya çıktığını belirtmişlerdir.<sup>84</sup> Hemofiltrasyon kritik bakım gerektiren yüksek riskli hastalarda umut vadeden bir tedavi olsa da yüksek maliyeti ve kompleks yapısı dolayısıyla rutinde kullanılması pek olasılıklı değildir.

Sonuçta, KMN önlemede yeterli miktarda hidrasyon geçerliliği kanıtlanmış tedavi biçimidir. Uluslararası KMN Konsensus Çalışma Grubu 2005 yılına kadar yayınlanan konuyla ilgili tüm literatürü değerlendirdikleri çalışmalarında elde edilen veriler ışığında işlemden 3-12 saat öncesinden başlayarak işlemden sonra 6-24 saat devam edilen intravenöz izotonik kristalloid solüsyon (1.0-1.5 ml/kg/saat) uygulamasının riskli hastalarda KMN olasılığını azalttığını belirlemişlerdir.<sup>51</sup> Bu panel oral sıvı alımı ile risk azaltımı hakkında yeterli veri olmadığını savunmaktadır. Ayrıca panel, derlenen veriler ışığında diğer hiçbir medikal veya mekanik tedavinin KMN riskini azaltmada kanıtlanmış bir etkisinin bulunmadığını öne sürmüştür. Profilaktik hemodiyaliz veya hemofiltrasyonun etkinliği onaylanmış değildir.

Elimizdeki çalışma verilerine göre kontrast madde uygulanacak hastalarda Şekil 5'teki algoritma kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. Br J Radiol 2003;76(908):513-8.
2. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 1):i6-11.
3. Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2006;21(6):i2-10.
4. 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.
5. 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.
6. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2002; 39(5):930-6.
7. 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.
8. 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(5):368-75.
9. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. Am J Cardiol 2002; 90(10):1068-73.
10. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA 1996;275(19):1489-94.
11. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, Hearne MJ, Ver Lee PM, et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. Am Heart J 2008; 155(2):260-6.
12. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Bora 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.
13. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006;98(6A):27K-36K.

14. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94(3):300-5.
15. Turcot DB, Kiernan FJ, McKay RG, Grey NJ, Boden W, Perdrizet GA. Acute hyperglycemia: implications for contrast-induced nephropathy during cardiac catheterization. *Diabetes Care* 2004;27(2):620-1.
16. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metro 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.
17. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci* 2007;334(4):283-90.
18. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141(5):1027-33.
19. Skelding KA, Best PJ, Bartholomew BA, Lennon RJ, O'Neill WW, Rihal CS. Validation of a predictive risk score for radiocontrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2007;19(5):229-33.
20. Stacul F. Current iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001;11(4):690-7.
21. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188(1):171-8.
22. Campbell DR, Flemming BK, Mason WF, Jackson SA, Hirsch DJ, MacDonald KJ. A comparative study of the nephrotoxicity of iohexol, iopamidol and ioxaglate in peripheral angiography. *Can Assoc Radiol J* 1990;41(3):133-7.
23. Sharma SK, Kini A. Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency: pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65(3):386-93.
24. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005;68(5):2256-63.
25. Solomon R, Dumouchel W. Contrast media and nephropathy: findings from systematic analysis and Food and Drug Administration reports of adverse effects. *Invest Radiol* 2006; 41(8):651-60.
26. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;115(25):3189-96.
27. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, Reimer D, van Beek EJ, Heiken JP, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(1):151-7.
28. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isoosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4):692-9.
29. Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; 70(10):1811-7.
30. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, McDonald FS. Iodixanol compared to iohexol for contrast procedures: a case-matched retrospective cohort study. *Acta Radiol* 2008;49(4):409-14.
31. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89(5):615-20.
32. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumin J, Adam A, Lameire N, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):42K-58K.
33. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331(21):1449-50.
34. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93(1):C29-C34.
35. Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Tamaki S, Tsukamoto Y, et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007; 100(5):781-6.
36. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007;154(3):539-44.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343(3):180-4.
41. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(3):761-9.
42. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007;5:32.
43. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006;151(1):140-5.
44. Liu R, Nair D, Ix J, Moore DH, Bent S. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20(2):193-200.
45. Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64(4):471-9.
46. Misra D, Leibowitz K, Gowda RM, Shapiro M, Khan IA. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2004;27(11):607-10.
47. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43(1):1-9.

48. 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.
49. 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.
50. Briguori C, Airolidi 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.
51. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):59K-77K.
52. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiographic nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(11):2747-53.
53. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2120-6.
54. Sketch MH, Jr, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, et al. 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.
55. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiographic media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(1):43-9.
56. Ng TM, Shurmur SW, Silver M, Nissen LR, O'Leary EL, Rigmaiden RS, et al. Comparison of N-acetylcysteine and fenoldopam for preventing contrast-induced nephropathy (CAF-CIN). *Int J Cardiol* 2006;109(3):322-8.
57. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Castelli A, Balestrieri P, et al. N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):762-5.
58. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(17):2284-91.
59. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiographic contrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57(3):279-83.
60. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiographic dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002;143(5):894-903.
61. Teirstein PS, Price MJ, Mathur VS, Madyoon H, Sawhney N, Baim DS. Differential effects between intravenous and targeted renal delivery of fenoldopam on renal function and blood pressure in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2006;97(7):1076-81.
62. 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.
63. Gare M, Haviv YS, Ben Yehuda A, Rubinger D, Bdoлах-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.
64. Arici M, Usalan C, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C, et al. Radiographic-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int Urol Nephrol* 2003;35(2):255-61.
65. Carraro M, Mancini W, Artero M, Stacul F, Grotto M, Cova M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiographic administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(3):444-8.
66. 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.
67. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiographic-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(12):1030-6.
68. Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, Nyberg P, Skau T, Larsson R. Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol* 1996;30(1):63-8.
69. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiographic-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4):674-80.
70. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomized study. *Indian Heart J* 1999;51(5):521-6.
71. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of preventive measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiographic Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(2):403-11.
72. 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.
73. Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetrovec 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.
74. Zhao JL, Yang YJ, Zhang YH, You SJ, Wu YJ, Gao RL. Effect of statins on contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2008;126(3):435-6.
75. Attallah N, Yassine L, Musial J, Yee J, Fisher K. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62(4):273-8.
76. Bouzas-Mosquera A, Vazquez-Rodriguez JM, Calvino-Santos R, Vazquez-Gonzalez N, Castro-Beiras A. Statin therapy and contrast-induced nephropathy after primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2009;134(3):430-1.
77. Jo SH, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Kim YJ, et al. Prevention of radiographic 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.
78. 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.
79. Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel WG, Kundendorf U, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiographic-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60(3):176-82.

80. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111(9):692-8.
81. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, Becke B, Fleiter J, Heitmeyer C, et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol* 2007;96(3):130-9.
82. 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.
83. Gabutti L, Marone C, Monti M, Malfanti M, Zwahlen U, Pasotti E, et al. Does continuous venovenous hemodiafiltration concomitant with radiological procedures provide a significant and safe removal of the iodinated contrast ioversol? *Blood Purif* 2003;21(2):152-7.
84. 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.