

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**İNTRAVENÖZ KONTRAST MADDE
UYGULANAN RATLARDA, BOLUS İZOTONİK
SODYUM KLORÜR SIVI UYGULAMASININ,
KONTRAST NEFROPATİSİNİ ÖNLEMEDEKİ
ETKİNLİĞİ**

DR. BİRDAL GÜLLÜPİNAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**İNTRAVENÖZ KONTRAST MADDE
UYGULANAN RATLARDA, BOLUS İZOTONİK
SODYUM KLORÜR SIVI UYGULAMASININ,
KONTRAST NEFROPATİSİNİ ÖNLEMEDEKİ
ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BİRDAL GÜLLÜPİNAR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SEDAT YANTURALI

TEŞEKKÜR

Tüm hayatım boyunca benden sevgi ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme,

Tez sürecinin her aşamasında yanımda olan biricik eşim Ayfer ve biricik kıvrıcık kuzum Derin'e,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca benden bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, ilk tez danışmanım Doç. Dr. Hakan Topaçoğlu ve daha sonraki tez danışmanım Doç. Dr. Sedat Yanturalı ve Yrd. Doç. Dr. Neşe Çolak Oray (kendimi çok şanslı hissediyorum çünkü sadece benim iki danışmanım var); DEÜTF Acil Tıp AD'nın diğer öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Rıdvan Atilla, Doç. Dr. Gürkan Ersoy ve daha sonra bizim anabilim dalımıza öğretim üyesi olarak katılan ve bize güç katan Uz. Dr. Başak Bayram'a,

Tez çalışmam süresince emeği geçen ve büyük bir özveriyle çalışan Doç. Dr. Ali Rıza Şişman, Yrd. Doç. Dr. Tuncay Küme, Dr. Hadi Bahadır, Dr. Aydın Sarıhan ve Dr. Aslı Çelik'e,

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan tüm kıdemlilerime,

Tabii ki DEÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı'nın tüm asistanları, hemşire, paramedikleri, sekreter ve personeline teşekkürü borç bilirim...

Dr. Birdal Güllüpnar

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I- Tablo ve şekil listesi	II
II- Kısaltmalar	III
III- Özet	1
IV- Summary	2
V- Giriş ve amaç	3
VI- Genel bilgiler	5
1. Risk Faktörleri	
2. Fizyopatoloji	
3. Hayvan Modellerinde Kontrast Nefropatisi	
4. Tedavi	
VII- Gereç ve yöntem.....	11
1. Çalışmada Kullanılan Hayvanların Özellikleri	
2. Çalışma Grupları	
3. Değerlendirme Yöntemleri	
4. Hayvanların Yaşamlarını Sonlandırma Zamanı ve Yöntemi	
5. Hayvanların Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	
6. İstatistik	
VIII- Bulgular.....	13
IX- Tartışma	15
X- Sonuç ve Öneriler.....	17
XI- Kaynaklar.....	18

I.A. Tablo Listesi

Tablo 1. Deney gruplarında bazal ve üçüncü gün ağırlık ve kreatinin ortalamaları

Tablo 2. Deney gruplarında grup içi bazal ve üçüncü gün ağırlık ve kreatinin ortalamalarının karşılaştırması

I.B. Şekil Listesi

Şekil 1. Kontrast Madde Nefropatisi

II. KISALTMALAR

KM	Kontrast madde
KMN	Kontrast madde nefropatisi
ABY	Akut böbrek yetersizliği
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
DM	Diabetes mellitus
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
İABP	İntraaortik balon pompası
Kr	Kreatinin
MI	Miyokard enfarktüsü
İV	İntravenöz
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
PKG	Perkutan koroner girişim
PGE ₁	Prostaglandin E ₁
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

III. ÖZET

İNTRAVENÖZ KONTRAST MADDE UYGULANAN RATLARDA, BOLUS İZOTONİK SODYUM KLORÜR SIVI UYGULAMASININ, KONTRAST NEFROPATİSİNİ ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİĞİ

GİRİŞ

Kontrast madde nefropatisi (KMN), kontrast madde (KM) verdikten sonra böbrek fonksiyonlarındaki akut azalma olarak tanımlanır. Biz bu deneysel rat çalışmasında “izotonik sodyum klorürün bolus IV (intravenöz) infüzyonunun” KMN gelişmesini önlemedeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD

Çalışmamızda 28 adet Wistar albino cinsi dişi rat yedişerli dört gruba ayrıldı. Gruplar şöyle tanımlandı: KM veya IV sıvı verilmeyen (Grup I), sadece KM (Grup II), önce KM hemen ardından bolus IV sıvı, (Grup III) ve önce bolus IV sıvı ve sonrasında KM (Grup IV) uygulandı. Daha sonra serum kreatinin (Kr) değerleri için kan örnekleri alındı ve basal değerler ve 72.saat değerleri olmak üzere iki kere çalışıldı. Ratlardan 72. saat serum Kr değerlerinde, bazal değere göre %25’den fazla yükselme gözlenenlerde KMN gelişmiş olduğu kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma boyunca rat kaybı olmadı. İkinci grupta dört ratta, dördüncü grupta ise bir ratta KMN gelişti. Üçüncü gün serum Kr ortalamaları değerleri karşılaştırıldığında, birinci grup ve dördüncü grupta anlamlı fark gözlenmezken, ikinci ve üçüncü grupta anlamlı fark gözlemlendi. Tüm gruplarda üçüncü gün serum Kr değerleri kıyaslandığında aralarında anlamlı fark gözlemlendi ve bu farklılığın ikinci gruptan kaynaklandığı bulundu.

SONUÇ

Yaptığımız hayvan deneyi çalışması; IV KM kullanmadan önce veya kullandıktan hemen sonra bolus izotonik sıvı kullanılmasının KMN gelişmesini azaltmada başarılı olduğu gösterildi.

Anahtar kelimeler:

Kontrast madde nefropatisi, kontrast madde, risk faktörleri, korunma

IV. SUMMARY

THE EFFICACY OF BOLUS NORMAL SALINE ADMINISTRATION TO PREVENT CONTRAST INDUCED-NEPHROPATHY IN RATS GIVEN INTRAVENOUS CONTRAST AGENTS

INTRODUCTION

Contrast-induced nephropathy (CIN) is defined as acute impairment in renal functions following the use of contrast agents. We aimed to search the effect of “IV bolus infusion of isotonic sodium chloride” on the development of CIN in an experimental rats model.

MATERIALS AND METHODS

In our study, 28 Wistar albino female rats were separated into four groups with seven rats in each. Groups were defined as: Neither contrast agent nor fluid was given (group 1), only contrast agent (Group II), initial contrast agent and then IV fluid (Group III) and initial IV fluid and then contrast agent (Group IV). Blood samples for serum creatinin (Cr) values were obtained twice as at the baseline and then 72 hours later. In serum creatinin levels, more than 25% increases after 72-hour's levels according to basal values were accepted as CIN.

RESULTS

In our study, no rat had died during the study period. CIN was developed in four rats in the Group II and in one rat in the Group IV. When comparing the mean values of serum Cr; there was no significant difference between the Group I and the Group IV while there was a significant difference between the Group II and the Group III. When comparing the serum creatinine levels between all groups after 72 hours, serum creatinine levels were significantly lower than the other. .

CONCLUSION

Our animal study results showed that bolus isotonic fluid infusion either before contrast agent or after contrast agent is effective to decrease CIN development .

Key words:

Radiocontrast-induced nephropathy, contrast media, risk factors, prevention

V. GİRİŞ ve AMAC

Kontrast madde nefropatisi (KMN), kontrast madde (KM) verdikten sonra böbrek fonksiyonlarındaki akut azalma olarak tanımlanır. KMN, intravasküler KM kullanımını takiben gelişen ve böbrek yetersizliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin dışlandığı akut böbrek yetersizliği (ABY)'dir. KM maruziyetinden 48 saat sonra serum kreatinin (Kr) seviyelerinde 0.5 mg/dl.'den daha fazla bir artış ya da bazal serum Kr seviyesine göre %25 ve daha çok artış meydana gelmesi KMN'si olarak tanımlanmıştır (1).

Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı girişimsel ve radyolojik tekniklerin yaygınlaşmasıyla iyotlu KM kullanımı artmıştır. KMN, iyotlu KM'lerin tanı ve tedavi amaçlı kullanımının artmasıyla birlikte, hastane içinde meydana gelen ABY sıklığı da artmıştır. Tüm ABY vakalarının %13'ünün KM kullanımına bağlı olduğu (2), hastane içinde meydana gelen ABY'nin en yaygın üçüncü nedeninin KMN'si olduğu bildirilmiştir (3). Farklı çalışmalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi sonrası KMN prevalansı %5-14 arasında rapor edilmiştir (4-7). KMN, hastanede kalış süresinde uzamaya, hastane maliyetlerinde artışa, sakatlık ve ölüm oranlarında artmaya, hatta geri dönüşümü olmayan son dönem böbrek yetersizliğine neden olabilir (8).

KMN'de KM'ye maruz kalıdıktan sonraki 24. saatte serum Kr değeri yükselmeye başlar, 3-5. günde tepe değere ulaşır ve genellikle 1-3 hafta içinde normal değerlere döner (9). KMN, genellikle non-oligürik seyretmektedir. Bu nedenle önemli sayıda hasta teşhis edilememektedir. Aynı zamanda KM kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmakta ve KMN önemli bir sorun haline gelmektedir. KMN'ni önlemeye yönelik yapılan çalışmalarda hidrasyonun etkin olduğu bulunmuştur (10). Ancak önerilen hidrasyon tedavileri hastaların hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Acil servis koşullarında ise hastaların KMN önleme amaçlı yapılan hidrasyon tedavisi nedeniyle uzun süreli izlemi çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Yapılacak hidrasyonun süresinin kısaltılmasının acil servisin etkin kullanımını açısından faydalı olabilecektir. İnsan çalışmalarında IV (intravenöz) izotonik sodyum klorür sıvı uygulamasının KMN'yi önlemedeki etkinliği kanıtlanmasına rağmen KM öncesi ve sonrası bolus IV izotonik sodyum klorür sıvı uygulamasıyla ilgili ne insan nede deneysel hayvan çalışmasına rastlanılmıştır. KM vermeden önce ve sonra bolus IV izotonik sodyum klorür sıvı uygulamasına hayvan deneyi modellerinde rastlanılmamıştır. Buradan yola çıkarak çalışmamızda IV kontrast iyotlu madde uygulanan ratlarda KM öncesi ve sonrası bolus

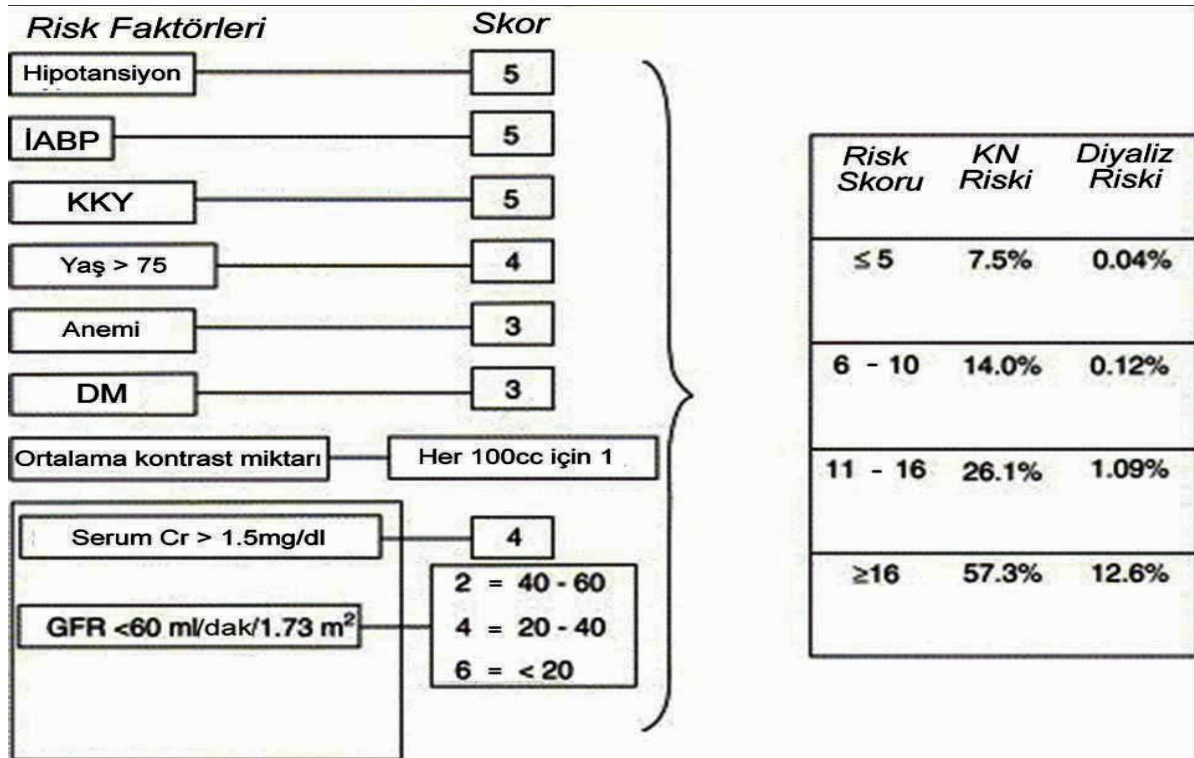
(maksimum 5 dakika içerisinde gidecek şekilde) izotonik sodyum klorür sıvı uygulamasının KMN gelişmesini önlemedeki etkisini araştırdık.

VI. GENEL BİLGİLER

1. Risk Faktörleri:

KMN insidansı risk faktörlerinin sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Risk faktörü taşımayanlarda KMN insidansı %3-5 iken, dört risk faktörü olanlarda KMN insidansının %100'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (11). İlk defa Cochran ve arkadaşlarının, çalışmasında beş risk faktörü taşıyan hastaların %50'sinin KMN geliştirmesiyle gösterilmiştir (12). Akut miyokard enfarktüsü (MI) için perkutan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada ise dört ya da beş risk faktörü taşıyanların tümünde KMN gelişmiştir (13). KM uygulamasını takiben gelişen ciddi böbrek yetmezliği olasılığını belirlemeye yönelik bir çalışmada ise 11.141 PKG hastasının sonuçları incelenmiş ve temel risk belirleyicilerinin sırasıyla bazal serum Kr. konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve diabetes mellitus (DM) olduğu, diğer risk faktörlerinin acil prosedürler, intra-aortik balon pompa (İABP) kullanımı, 80 yaş üstü ve kadın cinsiyet olduğu bulunmuştur (14).

KMN gelişiminde kesin risk faktörleri; önceden var olan böbrek yetersizliği, DM ve kullanılan KM miktarıdır (1,11). Diğer risk faktörleri ise; hipotansiyon, İABP, KKY, yaş>75 ve anemidir. (şekil 1)



Şekil.1: KMN risk faktörleri skorlaması

1. Böbrek yetmezliği: Bazal serum Kr seviyesi ile KMN gelişmesi arasında da doğrudan bir ilişki vardır (15,16). Serum Kr klirensi de KMN meydana gelmesinde önemli bir belirteçtir. Mc Cullough ve arkadaşları (11), serum Kr klirensi 50 ml/dk dan 10 ml/dk ya düştükçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda diyaliz gerektiren KMN gelişme olasılığının arttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, risk faktörlerinin sayısı ile bazal serum Kr seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Hiçbir risk faktörü taşımayan hastaların yaklaşık %70'inin serum Kr seviyeleri normal iken, üç risk faktörü taşıyan hastaların hemen hepsinin de serum Kr düzeylerinin normal olmadığı belirtilmiştir (17).
2. DM: Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha düşüktür. Böbrek yetersizliği olmayan diyabetiklerde KMN riski, böbrek yetmezliği olanlara göre daha düşüktür (18,19).
3. Kullanılan KM özellikleri: KM'lerin toksik etkilerinin başlıca osmolalitelere bağlı olduğuna inanılır. İyonik KM'lerin osmolalitesi yüksektir (>1500 mOsm/kg H₂O). İyonik, ancak osmolalitesi görece daha düşük olan Ioxaglate yüksek ozmolar ajanlara alternatif olarak kullanılabilir. Bununla birlikte düşük ozmolar non-iyonik KM'lerin de nefrotoksik olduğu, medullar oksijen seviyelerinde azalmaya neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bazal böbrek fonksiyonları normal olan, KMN için risk taşımayan hastalarda yüksek ozmolar KM'ler ile düşük ozmolar KM'ler karşılaştırıldığında KMN riskinin birbirine yakın olduğu belirtilmiştir (15,16,20). Yüksek riskli hastalarda düşük ozmolar KM'lerin yüksek ozmolar KM'lere göre daha az nefrotoksik olduğu 1196 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada gösterildi (20). Barrett BJ ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde de sadece yüksek riskli hastalarda düşük ozmolar KM'lerin daha az nefrotoksik olduğu belirtildi (21). Bu yüzden KMN için tanımlanan risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda düşük ozmolar non-iyonik KM'lerin kullanılması için haklı bir sebep yok gibi gözükmektedir. KMN için yüksek riskli hastalarda izo-ozmolar (Iodixanol) KM'lerin, düşük ozmolar (Iopromide/Iohexol) KM'lere göre daha az nefrotoksik ve daha güvenli olduğunu iddia eden yeni çalışmalar vardır (22,23). Önceden böbrek yetersizliği olan, KMN için yüksek riskli hastalarda nefrotoksisite riskini en aza indirmek için düşük

ozmolar veya izo-ozmolar KM'leri kullanılması tavsiye edilmektedir (20,22,23). Kullanılan iyotlu KM miktarının böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulmanın derecesine etki edip etmediği tartışma konusudur (24). Bununla birlikte, mümkün olan en düşük miktarda KM kullanılması KMN'ni önlemede kabul edilmiş en temel önlemlerden birisidir (21,25). Mc Cullough ve arkadaşları, 100 ml'den daha az radyopak madde kullanılan hastaların hiçbirinde diyaliz gerektiren nefropati gelişmediğini bildirmişlerdir (11). Kullanılan KM dozu <2 ml/kg ise görece güvenlidir, ancak yine de 20-30 ml gibi düşük dozlarda bile KMN gelişebilir (26).

4. Hipotansiyon:
5. İntra aortik balon pompası:
6. KKY: KKY çeşitli çalışmalarda bağımsız bir KMN risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır (8,13,27-30).
7. Yaş >75 : Cochran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaş ilerledikçe KMN için bir risk oluşturduğu görülmüştür (31).

2. Fizyopatoloji

KMN patofizyolojisi karmaşıktır ve mekanizması henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Kontrast nefropatisi patogenezi ile ilgili bilgiler daha çok hayvan modellerinden edinilmiştir (32). Renal medullar hipoksi ve iyotlu KM'lerin renal tubülüsler üzerine olan doğrudan toksik etkisi patofizyolojide suçlanan mekanizmalardır. İyotlu KM'ler böbrek kan akımında iki fazlı yanıtı neden olur. KM verildikten sonra ilk olarak kısa süreli vazodilatasyon gelişir. Bu periyodu takiben ikinci fazda uzun süre devam eden vazokonstrüksiyon meydana gelir ve bu vazokonstrüksiyonun hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak belli değildir (33-35).

3. Hayvan modellerinde kontrast nefropatisi

Endotelden salınan en önemli vazoaaktif medyatörlerin nitrik oksit ve prostanoidler olması nedeniyle deneysel hayvan modelinde KMN'si oluşturmak için KM verilmesinden önce bu maddelerin farmakolojik inhibisyonu yapılması önerilmektedir. Daha önceleri deneysel modellerde tek taraflı nefrektomi sonrası KM vermek, 4 hafta düşük sodyumlu diyet verilerek deneklerin sıvı alımını azaltmak gibi yöntemler kullanılmıştır. İlk kez 1994 yılında Agmon ve arkadaşlarının nitrik oksit ve vazodilatatör prostanoide olan prostaglandin E₂'nin farmakolojik inhibisyonu sonrası KM vermesi sonucu KMN klinik ve biyokimyasal parametreleri oluşturuldu. Sonraki dönemlerde KMN deneysel çalışmaları bu model üzerinde yapıldı ve proflakside önerilen tedaviler bu model üzerinde denenmiştir.

Parvez ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada 24 saatlik dehidratasyon sonrası yalnızca KM (10 ml/kg.) verilmesi ile renal hasarlanma ve serum K_r değerinde yükselme bulamadıklarını rapor ettiler (36). Parvez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 24 saatlik sıvı tedavisi olarak 10ml/kg normal saline uygulandı. Cantley ve arkadaşları ise deneysel model olarak tek taraflı nefrektomi, az tuzlu diyet ve intraperitoneal furosemid enjeksiyonu kullandılar (37).

Yeniçeri ve arkadaşları yaptığı çalışmada 24 saatlik dehidratasyon sonrasında KM uygulanan ratların %40'ında patolojik olarak nekroz bulgusu saptadı ve deneysel model olarak kabul edildi (38).

4. Tedavi

KMN'sini önlemek ve tedavi etmek için daha önce çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla N-asetil sistein ve askorbik asit gibi antioksidanlar, adenozin antagonisti teofilin, renal vazodilatör etkili ajanlar prostaglandin E₁ (PGE₁), fenoldopam, kalsiyum kanal blokerleri,

atriyal natriüretik peptid, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler (furosemid ve mannitol), statin, ve L-arginin gibi çok çeşitli yöntemler düşünülmüş ve denemiştir. Ayrıca yüksek riskli hastalarda KM'nin vücuttan atılımını kolaylaştırıcı hemodiyaliz ve hemofiltrasyon gibi tekniklerde araştırılmıştır.

Yüksek riskli hastalarda, işlem öncesi ve sonrası yeterli hidrasyon yapılması, non-iyonik izo-ozmolar KM tercihi, nefroprotektif ajanların (N-acetylcysteine) profilaktik kullanımı ve kronik renal yetersizlikli hastalarda hemofiltrasyon KMN gelişimini anlamlı derecede azaltmaktadır (39,40). Hidrasyonun amacı KM'lerin sebep olduğu renal vazokonstrüksiyonu ve neticesindeki hipoksiyi önlemektir. KM uygulamasından önce verilen IV salin sıvısı plazma hacmini düzenlerken, uygulama sonrasında verilen salin ise ozmotik diürezisi azaltır (41). Acil olmayan koroner anjiyografi uygulanan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada IV salin hidrasyonunun oral hidrasyona kıyasla KMN oluşumunu anlamlı derece de azalttığı gösterilmiştir (10). IV hidrasyon kontrastın dilüsyonuna (osmolaritenin azalmasına) ve böylece tubülüslerde çökmesini engellemekte, özellikle %0.9 izotonik sodyum klorür distal nefronlara sodyum sunumunu arttırarak Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivitesini azaltmakta ve IV volüm artışı osmolariteyi azaltarak nitrik oksit yapımının azalmasını engelleyerek kontrast nefropati oluşumunu etkilediği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, PKG'den 12 saat önce (hospitalize edilmemiş hastalar için kateterizasyondan önceki 10 saat içinde yaklaşık 1000 cc kadar oral sıvı alımı) ve 12 saat sonra, 100-150 cc/saat hızında IV sıvı verildiği taktirde KMN gelişiminin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (42). Kullanılan hidrasyon sıvısı ile ilgili yapılan bir çalışmada ise, PKG' e giden 1620 hastaya, izotonik sıvı ya da yarı-izotonik (%0,45) sıvı verildi. İzotonik sıvı verilenlerde %0.6, yarı-izotonik sıvı verilenlerde ise %2.7 oranında kontrast nefropati geliştiği gösterildi (43). Bu çalışmaya göre hastane dışından gelen bir kişi için işlemden önce en az 3 saat 1-1.5ml/kg/st ve işlemden sonra en az 6 saat tercihen 12 saat 1-1.5ml/kg/st sıvıya devam edilmesi önerilmektedir. Hedeflenen idrar çıkışı işlemden sonra sonraki ilk 6 saat de 150 ml/st olmalıdır.

Yapılan çalışmalarda KM uygulamasından 1 saat önce başlatılıp toplam 6 saat devam edilen 10, 20, 40 ng/kg IV PGE₁ veya salin grupları iki ayrı randomize çalışmada karşılaştırıldı (44,45). Her iki çalışmada da PGE₁'in saline kıyasla serum K_r artışını anlamlı ölçüde engellediği bildirilmiş ve en iyi sonuç 20 ng/kg dozla elde edilmiştir.

KMN için yüksek risk taşıyan, ileri seviye KBY olan hastalarda KM'nin vücuttan kolay atılımını sağlamak için hemodiyaliz ve hemofiltrasyon denenilen yöntemlerdendi.

Hemodiyaliz KM'yi kandan etkin bir biçimde arındırabilmesine karşın KMN oranlarında düşüş sağlamadı (46). Hatta işlem sonrası daha fazla komplikasyon geliştiği görüldü (47). Yakın zamanlı bir çalışmada da sadece hidrasyon ve N-asetil sistein hidrasyonla karşılaştırıldığında hemodiyaliz hidrasyon grubunda KMN oranı daha yüksek bulunmuştur. Marenzi ve arkadaşları KBY olan 114 yüksek riskli hastada profilaktik hemofiltrasyon ve hidrasyon tedavilerini karşılaştırdılar ve serum K_r oranlarında %25 üzerinde bir artışın hemofiltrasyon grubunda anlamlı derecede daha az görüldüğünü bildirdiler. Ayrıca hemofiltrasyon grubu daha az geçici renal replasman tedavisi, hastane içi olay/ölüm ve bir senelik ölüm oranına sahip bulundu. Bir diğer grubun çalışmasında hemofiltrasyon ile hidrasyon arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak, bu hemofiltrasyonun KM uygulaması ile eş zamanlı başlatılmasıyla açıklanabilir. Marenzi ve arkadaşları başka bir çalışmalarında KM uygulamasını takiben başlatılan hemofiltrasyonun uygulamadan 6 saat önce hidrasyonla birlikte başlatılan hemofiltrasyonla aynı etkiyi göstermediğini ve bu tedavinin tüm potansiyel faydalarının ancak önceden başlanılan protokol de ortaya çıktığını belirttiler (46-49).

VII. GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmada Kullanılan Hayvanların Özellikleri:

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Acil Tıp Anabilim Dalı ve DEÜTF deney hayvanları laboratuvarında yürütüldü. Deneysel, randomize kontrollü olan çalışmamıza DEÜTF hayvan deneyleri etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Tüm hayvanlar için uygulanan prosedürler ‘Laboratuvar Hayvanları Kullanımı ve Bakım Kılavuzu’na uygun olarak yapıldı. Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 220–280 gram arasında değişen 28 adet Wistar albino cinsi dişi rat kullanıldı. Çalışma süresince ratlar sıcaklık ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), nem (%65-70) ve ışık (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık) bakımından eşit koşullarda barındırıldı. Hayvanlar standart rat diyeti ile beslendi. Sirkadiyen değişiklikleri en aza indirmek için; IV sıvı verilmesi, kan örneklerinin alınması ve tartı işlemleri 09.00-13.00 arasında gerçekleştirildi. Girişime bağlı stresten kaynaklanacak farklılıkları engellemek için tüm işlemlerden önce ratlara eter anestezisi uygulandı.

2. Çalışma Grupları:

Çalışmanın başlangıcında ratların tümünden kuyruk veninden bazal serum Kr değeri için 1 cc kan örneği alındı. Daha sonra ratlar yedişerli dört gruba ayrıldı.

- **Birinci gruba** (Kontrol grubu) KM veya sıvı verilmedi. (n=7)
- **İkinci gruba** (Kontrast grubu) sadece KM olarak Ioxaglate (Hexabrix®, 320mg/mL iyonik dimer Mallinckodt, Guerbet, Fransa) 10 mL/kg dozunda IV yolla kuyruk veninden uygulandı. (n=7)
- **Üçüncü gruba** (Sonra sıvı grubu) ise aynı şekilde Ioxaglate (Hexabrix®, 320mg/mL iyonik dimer Mallinckodt, Guerbet, Fransa) 10 mL/kg dozunda IV KM ve ardından 1.0 ml %0,9 izotonik sıvı IV bolus en fazla 5 dakika içerisinde gidecek şekilde verildi. (n=7)
- **Dördüncü gruba** (Önce sıvı grubu) en fazla 5 dakika içerisinde gidecek şekilde 1.0 ml %0,9 izotonik sıvı IV bolus verildi ve sonrasında 10mL/kg dozunda IV Ioxaglate (Hexabrix®, 320mg/mL iyonik dimer Mallinckodt, Guerbet, Fransa) uygulandı. (n=7)

Tüm gruplardaki ratlar işlem sonrası normal rutin beslenme ortamlarına bırakıldı.

Üçüncü gün: KM verilme saatlerine göre en erken 72.saatlerinde yeniden eter anestezisi altında ratlardan kan örnekleri alındı ve serum Kr değerleri çalışıldı.

3. Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmanın başlangıcında ve 72. saatte alınan kan serum K_r değerleri Abbott Architect C16000 otoanalizöründe orijinal Abbott diagnostik ticari kitleriyle çalışıldı. Ratlardan 72.saat serum K_r değerlerinde, bazal değere göre %25'den fazla yükselme gözlenenlerde KMN gelişmiş olduğu kabul edildi.

4. Hayvanların Yaşamlarını Sonlandırma Zamanı ve Yöntemi:

Çalışma sonunda tüm ratlara yüksek doz eter anestezi uygulanarak sakrifiye edildi.

5. Hayvanların Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Çalışmamızda herhangi bir rat kaybı yaşanmamıştır ve herhangi bir rat çalışmadan çıkarılmamıştır.

6. İstatistik

Ratlara ait veriler ortalama \pm standart hata olarak kabul edildi. Grup içi karşılaştırmalarda bağımlı gruplarda t testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin <0.05 olması kabul edildi.

VIII. BULGULAR

Çalışmaya alınan 28 adet Wistar albino cinsi dişi rat dört gruba ayrıldı ve çalışma boyunca rat kaybı olmadı. Tüm gruplar için bazal ağırlık ortalaması $253,6 \pm 13,8$ gram ölçüldü. Çalışmaya başlarken tüm gruplardaki ratların ağırlık ortalaması ve bazal serum Kr değerleri ortalaması arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,278$, Tablo 1).

Üçüncü günde ratların ağırlık ortalaması $245,4 \pm 17,4$ olarak bulundu. Tüm gruplardaki ratların üçüncü gün ağırlık ortalamaları arasında anlamlı fark gözlenmezken, serum Kr değerleri arasında anlamlı fark gözlendi ($p=0,04$, Tablo 1).

Tablo 1. Deney gruplarında bazal ve üçüncü gün ağırlık ve serum Kr ortalamaları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	X ² K-W	P değeri
Bazal ağırlık ortalaması	$257,2 \pm 15,7$	$250,7 \pm 9,3$	$259,4 \pm 16,5$	$247,1 \pm 12,0$	3,852	0,278
Üçüncü gün ağırlık ortalaması	$234,4 \pm 18,7$	$248,0 \pm 13,4$	$251,5 \pm 22,5$	$247,9 \pm 11,4$	3,240	0,356
Bazal serum Kr ortalaması	$0,49 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,03$	$0,50 \pm 0,05$	1,445	0,695
Üçüncü gün serum Kr ortalaması	$0,52 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,04$	8,329	0,040

Çalışma sırasında KMN gelişip gelişmediğini değerlendirmek için baktığımız parametrelerden; hiçbir ratta bazal serum Kr değerlerinde $0,5$ mg/dL ve üzerinde artış gözlenmezken, grup 2 (Kontrast grubu)'de dört ratta, Grup 4 (Önce sıvı grubu)'de ise bir ratta üçüncü gün serum Kr değerinin bazal değerinin %25' inden fazla arttığı görüldü. Bu ratlarda KMN geliştiği kabul edildi. Tüm gruplarda üçüncü gün serum Kr değerleri kıyaslandığında aralarında anlamlı fark gözlendi ve bu farklılığın Grup 2 (Kontrast grubu)'den kaynaklandığı bulundu ($p=0,04$).

Her grubun kendi içinde bazal ve üçüncü gün ağırlık ve serum Kr değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de belirtildiği gibidir. Buna göre;

Grup 1 (Kontrol grubu)' de bazal ve üçüncü gün ağırlık ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmişken; Grup 2 (Kontrast grubu), Grup 3 (Sonra sıvı grubu) ve Grup 4 (Önce sıvı grubu)'de bazal ve üçüncü gün ağırlık ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bazal ve üçüncü gün serum Kr ortalamaları değerleri karşılaştırıldığında, grup 1 (Kontrol grubu) ve grup 4 (Önce sıvı grubu)'de anlamlı fark gözlenmezken, grup 2 (Kontrast grubu) ve grup 3 (Sonra sıvı grubu)'de anlamlı fark gözlemlendi.

Tablo 2. Deney gruplarında grup içi bazal ve üçüncü gün ağırlık ve serum Kr ortalamalarının karşılaştırması

	Bazal ağırlık ortalaması	Üçüncü gün ağırlık ortalaması	T değeri	P değeri	Bazal serum Kr ortalaması	Üçüncü gün serum Kr ortalaması	T değeri	P değeri
Grup 1	257,2 ± 15,7	234,4 ± 18,7	-0,275	0,003	0,49 ± 0,04	0,52 ± 0,03	-1,658	0,148
Grup 2	250,7 ± 9,3	248,0 ± 13,4	2,031	0,441	0,47 ± 0,05	0,56 ± 0,03	- 3,834	0,009
Grup 3	259,4 ± 16,5	251,5 ± 22,5	0,825	0,089	0,48 ± 0,03	0,53 ± 0,03	- 4, 111	0,006
Grup 4	247,1 ± 12,0	247,9 ± 11,4	4,661	0,793	0,50 ± 0,05	0,52 ± 0,04	-0,918	0,394

IX. TARTIŞMA

Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı girişimsel-radyolojik tekniklerin yaygınlaşmasıyla KM kullanımı giderek artmaktadır. KM'lerin kullanımının artmasıyla birlikte, KMN'ye bağlı hastane içinde meydana gelen ABY sıklığı da artmıştır (2,3). KMN, hastanede kalış süresinde uzamaya, hastane maliyetlerinde artışa, sakatlık ve ölüm oranlarında artmaya, hatta geri dönüşümü olmayan son dönem böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir (8).

KM'nin istenmeyen etkilerini mümkünse oluşmadan, şayet oluşmuşsa en kısa sürede, kalıcı ve geri döndürülemez etkileri gözlenmeden önlemek gereklidir. KMN'sini önlemek ve tedavi etmek için hidrasyon, N-asetil sistein ve askorbik asit gibi antioksidanlar, adenozin antagonisti teofilin, renal vazodilatör etkili ajanlar PGE1, fenoldopam, kalsiyum kanal blokerleri, atriyal natriüretik peptid, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler (furosemid ve mannitol), statin, L-arginin ve KM'nin vücuttan atılımını kolaylaştırıcı hemodiyaliz ve hemofiltrasyon gibi çok çeşitli yöntemler düşünülmüş ve denemiştir (44-49).

KMN insidansının azaltılabilmesi için arayışlar sürerken, etkinliği kanıtlanmış ve evrensel olarak kabul edilen tek tedavi yöntemi hidrasyondur (10). Birçok çalışmada değişik hidrasyon protokolleri denenmiş, uygun koruyucu prosedürler ortaya konulmaya çalışılmış ancak bu konuda bir fikir birliği oluşmamıştır (34). Birçok çalışma farklı hidrasyon sıvısı, süresi, dozu ve uygulama yolu önermektedir. Kullanılan hidrasyon sıvısı ile ilgili yapılan bir çalışmada, PKG'e giden 1620 hastaya, izotonik sıvı ya da yarı-izotonik (% 0,45) sıvı verilmiştir. İzotonik sıvı verilenlerde % 0.6, yarı-izotonik sıvı verilenlerde ise %2.7 oranında kontrast nefropati geliştiği gösterilmiştir (43). Başka bir çalışmada ise, PKG'den 12 saat önce (hospitalize edilmemiş hastalar için kateterizasyondan önceki 10 saat içinde yaklaşık 1000 cc kadar oral sıvı alımı) ve 12 saat sonra, 100-150 cc/saat hızında IV sıvı verildiği zaman KMN gelişiminin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre hastane dışından gelen bir kişi için işlemden önce en az 3 saat 1-1.5ml/kg/st ve işlemden sonra en az 6 saat tercihen 12 saat 1-1.5ml/kg/st sıvıya devam edilmesi önerilmektedir (42). Yine acil olmayan koroner anjiyografi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada IV salin hidrasyonunun oral hidrasyona kıyasla KMN oluşumunu anlamlı derece de azalttığı gösterilmiştir (10).

Parvez ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada 24 saatlik dehidratasyon sonrası yalnızca KM (10 ml/kg.) verilmesi ile renal hasarlanma ve serum Kr değerinde yükselme bulamadıklarını rapor ettiler (36). Parvez ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada, 24

saatlik sıvı tedavisi olarak 10ml/kg normal saline uygulandı. Cantley ve arkadaşları ise deneysel model olarak tek taraflı nefrektomi, az tuzlu diyet ve intraperitoneal furosemid enjeksiyonu kullandılar (37).

Yeniçeri ve arkadaşları yaptığı çalışmada 24 saatlik dehidratasyon sonrasında KM (10 ml/kg.) verilmesi ile ratların %40'ında patolojik olarak nekroz bulgusu saptadı ve büyük oranda deneysel model olarak yararlanıldı (38).

Çalışmamızda KM öncesi ve sonrasında IV bolus sıvı verilmesinin KMN önlemede etkinliğini araştırdık. Sonuçta bazal ve üçüncü gün serum Kr ortalamaları değerleri karşılaştırıldığında, grup 1 (Kontrol grubu) ve grup 4 (Önce sıvı grubu)'de anlamlı fark gözlenmezken, grup 2 (Kontrast grubu) ve grup 3 (Sonra sıvı grubu)'de anlamlı olarak serum Kr değerlerinin daha yüksek olduğunu bulduk. Ancak bu yükseklikler klinik olarak KMN oluşup oluşmaması yönünden incelendiğinde grup 2 (Kontrast grubu) de dört ratta, Grup 4 (Önce sıvı grubu)'de ise bir ratta KMN geliştiğini bulduk. Grup 3 (Sonra sıvı grubu) 'de üçüncü günde serum Kr değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmasına rağmen klinik olarak hiçbirinde KMN gelişmedi. Buna göre IV KM uygulanmadan önce ve sonra bolus izotonik sodyum klorür sıvı uygulamasının kontrast nefropatisini önleyebileceğini düşündük. Acil servis koşullarında KM kullanıldığı durumlarda KMN gelişmemesi için önlem almak gereklidir. İnsan çalışmalarında IV izotonik sodyum klorür sıvı uygulamasının KMN'yi önlemedeki etkinliği kanıtlanmasına rağmen KM öncesi ve sonrası bolus IV izotonik sodyum klorür sıvı uygulamasıyla ilgili ne insan nede deneysel hayvan çalışmasına rastlanılmıştır. KM vermeden önce ve sonra bolus IV izotonik sodyum klorür sıvı uygulamasına hayvan deneyi modellerinde rastlanılmamıştır. Bu amaçla uygulanan ve etkinliği kanıtlanmış olan hidrasyon tedavisi hastaların acil serviste gözlem süresini uzatmadan yapılmalıdır. Yapılan bu hayvan deneyi umut vericidir. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

X. SONUC

Yaptığımız hayvan deneyi çalışması; IV KM kullanmadan önce veya kullandıktan hemen sonra bolus izotonik sıvı kullanılmasının KMN gelişmesini azaltmada başarılı olduğu gösterildi.

XI. KAYNAKLAR

- 1.Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989;64:22.
- 2.Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR* 1981;136:859-61.
- 3.Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.
- 4.Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost* 2007;5:50-4.
- 5.Hipp A, Desai S, Lopez C, Sinert R. The incidence of contrast-induced nephropathy in trauma patients. *Eur J Emerg Med* 2008;15:134-9.
- 6.Traub S, Tang A, Kancharla A, Cataldo L et al. Risk factors for radiocontrast nephropathy after emergency department computerized tomography. *Acad Emerg Med* 2008;15:95-6.
- 7.Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: A doubleblind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol* 2006;41:815-21.
- 8.Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
- 9.Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989;36:730-40.
- 10.Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:29-34.
11. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
- 12.Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:1027-33.
- 13.Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780-5.
- 14.Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 2008;155:260-6.

15. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA et al. Nephrotoxicity of high-osmolarity vs low-osmolarity contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992;182:649-55.
16. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992;41:1274-9.
17. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 2000;216:481-4.
18. Parfrey PS, Griffiths SM, Barret BJ, Paul MD, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-9.
19. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45:259-65.
20. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
21. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta analysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolarity iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
22. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol* 1998;8:144-7.
23. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
24. Vliestra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996;132:1049-50.
25. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303.
26. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649-52.
27. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z 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;44:1393-9.
28. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.

29. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068-73.
30. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-9.
31. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A et al. 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;43:1-9.
32. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1542-50.
33. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34:685-91.
34. Schröder R. Contrast Material-Induced Renal Failure: An Overview. *Journal of interventional Cardiology*. 2005;18:417-23.
35. Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumelou B et al. A role of adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast media induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990;10:316-22.
36. Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media induced lipid peroxidation in rat kidney. *Invest Radiol* 1989;24:697-702.
37. Cantley LG, Spokes K, Clark B et al. Role of endothelin and prostoglandins in radiocontrast induced renal artery constriction. *Kidney Int*. 1993;44:1217-23.
38. Yenicierioglu Y, Yilmaz O, Sarioglu S, Ormen M, et al. Effects of N-acetylcysteine on radiocontrast nephropathy in rats. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2006;40:63-9.
39. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, Becke B 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;96:130-9.
40. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E et al. The prevention of radio contrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-40.
41. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1449-50.

42. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of in patient vs out patient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570-4.
43. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrastmedia associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patient undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
44. Sketch MH, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E₁: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther* 2001;8:155-62.
45. 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 radiocontrast media? PGE₁ Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:43-9.
46. Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60:176-82.
47. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-8.
48. Gabutti L, Marone C, Monti M, Malfanti M et al. Does continuous venovenous hemodiafiltration concomitant with radiological procedures provide a significant and safer removal of the iodinated contrast ioversol? *Blood Purif* 2003;21:152-7.
49. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119:155-62.