

Yoğun Bakımda Akut Böbrek Hasarının Önlenmesi

Melda TÜRKÖĞLU*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ANKARA

Prevention of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit

Key Words: Acute kidney injury, Acute renal failure, Prevention, Intensive care.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, Akut böbrek yetmezliği, Önleme, Yoğun bakım.

Glomerüler filtrasyon hızında ani ve devam eden düşme, nitrojenöz artıkların birikimi, böbreklerin sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesini sağlayamaması ile karakterize akut böbrek yetmezliği yoğun bakımlarda sık görülen, artmış morbidite ve mortalite ile sonuçlanan bir durumdur. İlk kez 1802 yılında William Heberden tarafından tanımlanan ve “iskiüri renalis” olarak adlandırılan akut böbrek yetmezliği 2004 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu [Acute Dialysis Quality Initiative Group] tarafından ortak bir uzlaşa ile tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır^[1]. RIFLE sınıflaması olarak adlandırılan bu sınıflama içerisinde akut böbrek yetmezliği yerine “akut böbrek hasarı” terimi kullanılmıştır. RIFLE sınıflamasına göre akut böbrek hasarı risk (**R**isc), hasar (**I**njury),

yetmezlik (**F**ailure), kayıp (**L**oss) ve son dönem böbrek yetmezliği (**E**nd stage renal disease) olarak derecelendirilmiş ve her birinin baş harfi bu sınıflandırmayı oluşturan RIFLE kelimesini oluşturmuştur^[1].

Yoğun bakımlarda gelişen akut böbrek hasarı genellikle birden çok nedene bağlı olup sıklıkla sepsis ve diğer sistemik inflamatuvar durumlara bağlı olarak gelişir. Son dönemde yapılan çok merkezli geniş bir çalışmada yoğun bakımda en sık akut böbrek yetmezliğine yol açan nedenin %48 ile septik şok olduğu ve bu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin %60 olduğu bildirilmiştir. Akut böbrek yetmezliği gelişmiş kritik hastalarda artmış mortalitenin hastalığın kendisine mi yoksa akut böbrek yetmezliğine mi bağlı olduğunun ortaya

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Melda TÜRKÖĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ANKARA
e-mail: meldaturkoglu@yahoo.com.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 28.10.2008

Makalenin Kabul Tarihi: 04.11.2008

konması için yapılan çalışmalarda akut böbrek yetmezliğinin tek başına mortaliteyi artıran bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakımlarda hastalık ağırlık derecesinin kontrol altına alınarak yapıldığı bir olgu kontrol çalışmasında mortalite, akut böbrek yetmezliği gelişen grupta %63 iken kontrol grubunda %39 olarak daha düşük tespit edilmiştir^[2]. Hatta yapılan bazı çalışmalarda kritik hastalarda diyalizle sonuçlanan akut böbrek yetmezliği gelişiminden önce henüz akut böbrek hasarı döneminde dahi artmış mortalitenin tespit edildiği bildirilmiştir^[3,4]. Sonuç olarak; akut böbrek yetmezliği tüm yoğun bakımlar için artmış mortaliteyle ilişkili önemli klinik durumlardan biridir. Bu nedenle renal fonksiyonların korunması tüm yoğun bakımlar için vazgeçilmez önceliklerden biri olmalıdır.

Yoğun bakımlarda akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan akut böbrek hasarı sendromunun önlenmesinde ana hedefler renal fonksiyonların korunması, akut böbrek yetmezliğine bağlı komplikasyonların, kronik diyaliz ihtiyacının ve ölümün önlenmesidir. Genel olarak renal hasarın önlenmesinde alınacak önlemler; farmakolojik olmayan önlemler, farmakolojik tedavi ve diyaliz tedavisi olarak üç gruba ayrılabilir (Tablo 1). Bu derlemede öncelikle renal korumada yapılması önerilen bu önlemler anlatılacak ve daha sonra yoğun bakımlarda sık karşılaşılabilecek bazı özel durumlarda renal koruma önlemleri özetlenecektir.

FARMAKOLOJİK OLMAYAN ÖNLEMLER

Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda böbreklerin korunması için en basit ve etkin yöntemler nefrotoksik ajanlardan kaçınılması, sıvı tedavisi, hemodinamik dengenin sağlanarak kardiyak debi ve kan basıncının optimizasyonu ve uygun yoğun bakım ünitesi desteğidir.

Nefrotoksik Ajanlardan Kaçınılması

Akut böbrek yetmezliği bazı hastalarda basit önlemlerin alınmasıyla önlenmektedir. Bu önlemlerden en önemlisi, nefrotoksik ajanların dikkatli kullanımınıdır. Özellikle akut böbrek yetmezliği açısından riskli olan yaşlı, kalp yetmezliği, diyabeti, karaciğer hastalığı, önceden bilinen renal yetmezliği, renal arter stenozu olan hasta grubunda nefrotoksik ajanların kullanımında dikkatli olunmalıdır^[5]. Steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, anjiyotensin

Tablo 1. Renal fonksiyonların korunmasında uygulanacak önlemler.

A. Farmakolojik olmayan önlemler
1. Nefrotoksik ajanlardan kaçınılması
2. Sıvı tedavisi
3. Hemodinamik dengenin sağlanması
4. Uygun yoğun bakım desteği
B. Farmakolojik tedavi
1. Diüretikler
2. Dopamin ve dopamin reseptör agonistleri
3. Adenozin antagonistleri
4. Kalsiyum kanal blokerleri
5. N-asetil sistein
6. Natriüretik peptidler
C. Diyaliz

dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri gibi renal oteregülasyonu bozan ilaçlar dikkatli kullanılmalı, nefrotoksik antibiyotik ve ilaçlardan kaçınılmalıdır. Aminoglikozidler, amfoterisin B ve radyokontrast ajanlar yoğun bakımlarda en sık görülen nefrotoksik ajanlardır.

Aminoglikozidler, ilaca bağlı akut böbrek hasarına yol açan ajanların başında gelir. Yapılan çalışmalarda ilaca bağlı artmış toksisitenin "günlük çoklu doz kullanımı" ile oluşan ilaç düzeylerindeki uzun süreli yükseklik ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aminoglikozidlerin günde tek doz ile günlük çoklu doz kullanımı karşılaştırıldığında günde tek doz uygulaması ile toksisitede azalmaya eğilim görülürken etkinlik açısından farklılık tespit edilememiştir^[6]. Bu nedenle aminoglikozidlerin kullanılacaksa günde tek doz uygulanması ve düzey görülerek verilmesi uygun olacaktır.

Amfoterisin B'ye bağlı akut böbrek hasarı konvansiyonel amfoterisin B verilen hastaların %25-30'unda görülmektedir ve bu risk kümülatif doz artışıyla belirgin olarak artmaktadır^[7]. Günlük 0.5 mg/kg'ın altındaki dozlarda ve 600 mg kümülatif doz ile riskin göreceli olarak düşük olduğu bildirilmiştir^[7]. Amfoterisin B'nin lipid formlarının standart formlarına nazaran daha az nefrotoksisteye yol açtığına dair çok net bir kanıt bulunmamasına rağmen eldeki verilere göre lipid formları da-

ha az nefrotoksisiteye yol açıyor gibi görünmektedir.^[8,9] Bu nedenle renal yetmezliği olan veya riskli hasta grubunda amfoterisin B verilecek ise lipozomal formları tercih edilmelidir.^[5,8]

Yoğun bakımlarda tetkik ve tedavi amacıyla radyokontrast ajan kullanımını gerektiren radyolojik incelemeler sıklıkla uygulanmakta ve bu ajanlar yoğun bakımlarda renal hasara yol açan nedenlerin başında gelmektedir. Bu nedenle yaşlı, önceden renal hasarı olan, diyabetik hastalar gibi riskli hastalarda radyokontrast madde kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak yoğun bakımda hasta grupları riskli olsa bile bazı durumlarda radyokontrast ajanın kullanımını gerektiren tetkikin yapılması hayati önem taşımaktadır. Bu durumda nefrotoksisitenin azaltılmasında radyokontrast ajanın tipi, miktarı ve uygulama yolu önemli olmaktadır.^[8] Standart kontrast ajanlarla düşük osmolaliteli kontrast ajanlar arasında akut böbrek yetmezliği gelişimi veya diyaliz ihtiyacını belirleme açısından herhangi bir farklılık gösterilememiştir.^[10] Ancak iyonik olmayan izozomolar kontrast ajanların (örn. iyodiksanol) düşük osmolaliteli kontrast ajanlara nazaran daha az kontrast nefropatisine yol açtığı gösterilmiştir.^[11,12] Nefrotoksisitenin azaltılmasında etkili faktörlerden biri de radyokontrast ajanın miktarıdır. Genellikle 100 mL'nin üstünde kontrast ajanın daha yüksek oranda kontrast nefropatisine yol açtığı düşünülmektedir. Ancak riskli gruplarda 30 mL'lik ajan kullanımının bile nefropatiye yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle herhangi bir eşik değerinin verilememesiyle birlikte mümkün olan en az miktarda kontrast ajanın kullanılması önerilmektedir.^[8,13] Ayrıca, intraarteryel uygulama ile nefropati gelişim riskinin intravenöz uygulamaya oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir.^[13] Sonuç olarak; riskli hastalarda nefrotoksisiteyi önlemek amacıyla gerekli en düşük miktarda iyonik olmayan izozomolar kontrast ajanlar tercih edilmelidir.^[8,14]

Sıvı Tedavisi

Renal fonksiyonların korunması için sıvı tedavisiyle plaseboyu karşılaştıran herhangi bir randomize kontrollü çalışma yoktur. Ancak hipovoleminin akut böbrek hasarı gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Ayrıca, sıvı ile diğer aktif tedavilerin kombine kullanımının sağkalım üzerine etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmalarda sıvı tedavisinin yararlı olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.^[15]

Travmatik rabdomiyoliz, cerrahi sonrası akut tübüler nekroz, kontrast nefropatisi, amfoterisin B, yüksek doz metotreksat, sülfonamid ve asiklovir gibi nefrotoksik ajanlara bağlı akut böbrek hasarı gibi bazı özel durumlar erken ve yoğun sıvı tedavisinin yararlı olduğunun açıkça gösterildiği belli başlı durumlardır.^[16-19] Sıkışma (crush) sendromunda, miyoglobüri, sıvı eksikliği ve asidik idrar akut böbrek yetmezliği gelişimi için yatkınlığa yol açan faktörlerdir. Zorunlu alkalın mannitol diürezisiyle birlikte izotonik salinle yoğun hidrasyon, travmatik rabdomiyolizde görülen miyoglobin veya hemoglobinin yarattığı renal hasarı belirgin olarak azaltmaktadır. Ancak bu tedavinin "hem" pigmentlerinin dolaşıma katılmalarını önlemek için, sıkışma durumu rahatlatılmadan önce başlanması önerilmektedir.^[16] Cerrahi sonrası akut böbrek yetmezliğinde hidrasyonun koruyucu etkinliği özellikle aort cerrahilerinde, obstrüktif sarılık için yapılan ameliyatlarda ve böbrek transplantasyonunda gösterilmiştir.^[5] Kontrast nefropatisi sıvı tedavisinin etkinliğinin gösterildiği bir diğer durumdur. Ancak böbrek hasarının önlenmesinde kullanılacak sıvının tipi, verilme yolu, miktarı ve süresi tam olarak net değildir. Akut böbrek hasarının önlenmesinde izotonik sıvılar hipotonik sıvılara göre daha etkili gibi görülmektedir. Bin altı yüz yirmi hastalık bir randomize kontrollü çalışmada %0.9 salin hidrasyonu yapılan hastalarda kontrast nefropatisi gelişimi %0.7 iken %0.45 salin hidrasyonu yapılan hastalarda %2 olarak bildirilmiştir (p= 0.04).^[19] Kolloidlerin salin infüzyonuna herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir.^[20] Tek merkezli ufak bir randomize kontrollü çalışmada ise kontrast nefropatisinin önlenmesinde izotonik sodyum bikarbonat infüzyonunun izotonik sodyum klorüre göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir.^[21] Bu çalışmada kontrast nefropatisi gelişimi izotonik bikarbonat ile %1.7 iken izotonik salin ile %13.6 olarak bildirilmiştir (p= 0.02).^[21] Bu nedenlerle kontrast nefropatisinin önlenmesinde izotonik sıvılar ve hatta sodyum bikarbonat ile hidrasyon önerilmekte-

dir^[8]. Kontrast nefropatisinin önlenmesinde sıvının verilme yolu da önemli gibi görünmektedir. Sıvının intravenöz olarak uygulanması en azından bazı özel durumlarda oral yola göre daha etkili olarak görülmektedir. Ufak bir randomize kontrollü çalışmada kateterizasyondan 12 saat önce başlanan intravenöz %0.9 salin infüzyonu ile kısıtlanmayan oral sıvı alımı karşılaştırıldığında kontrast nefropatisi gelişimi intravenöz sıvı uygulananlarda %3.7 iken oral sıvı hidrasyonu alan hastalarda %34.6 olarak tespit edilmiştir. Kontrast nefropatisinin önlenmesi için verilmesi gerekli sıvının miktarı ve zamanlaması konusu da tam olarak net değildir. Kontrast nefropatili hastalarda yapılan çalışmaların çoğunluğunda sıvı tedavisi kontrast ajanın kullanımından 12 saat önce 1 mL/kg/saat olarak başlanıp 24 saat sonrasına kadar devam edilmiş olmakla birlikte hidrasyon tedavisinde verilmesi gereken sıvı miktarını karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.^[22] Ayrıca, yoğun bakım hastalarında sıvı tedavisinin miktarının belirlenmesi de oldukça güçtür. Renal perfüzyon için yeterli sıvı durumunun sağlanması oldukça önemli olmakla birlikte fazla miktarda verilen sıvı oligürik renal yetmezliği olan hastada kardiyojenik pulmoner ödeme, sepsis hastalarında ise kapiller kaçak yoluyla kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme yol açabilir. Bu nedenle hidrasyon tedavisinde verilecek sıvının miktarı ve hızı net olmamasına rağmen kritik hastalarda her hastanın kendi ihtiyacına uygun olarak verilmesi önerilmektedir^[8].

Hemodinamik Dengenin Sağlanması

Yoğun bakımlarda şok, hipovolemi, kardiyak disfonksiyon, anestezi ve antihipertansif kullanımına bağlı olarak kan basıncında hafif veya orta dereceli bir düşüklük görülebilir. Akut tübüler nekrozu olan hastalarda bu durum renal perfüzyonu azaltarak tekrarlayan iskemik zedelenmeye yol açacaktır. Bu nedenle kan basıncının belli bir değer üstünde tutulması oldukça önemlidir. Hedef perfüzyon basıncını belirlemeye yönelik literatürde iyi klinik çalışma bulunmamaktadır, hedef değer hastanın bazal fizyolojisine göre bireyselleştirilmelidir.^[8] Sepsis hastaları için 2008 yılı sepsis kılavuzunda ortalama kan basıncının 65 mmHg'ın üstüne çıkarılması önerilmektedir.^[23] Hemodinamik dengenin sağlanmasında dikkat edilecek bir diğer nokta vazopresör ajan-

ların doğru kullanımudur. Pratikte her ne kadar vazopresör ajanlar genellikle sıvı yüklemesi devam ediyorken başlanıyorsa da, bu ajanlar yeterli sıvı replasmanı sonrası uygulanmalıdır^[8]. Vazopresör ajanların hangisinin renal koruyucu etkinliğinin olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Ancak septik şok tedavisinde kullanılan norepinefrinin hayvan çalışmalarında ve bazı olgu serilerinde renal kan akımını ve idrar çıkışını artırdığı gösterilmiştir^[24,25]. Ayrıca, noradrenalinin hipotansiyon durumunda, akut böbrek hasarını artırdığına dair bir klinik çalışma veya iyi düzenlenmiş hayvan deneyleri bulunmamaktadır. Bu nedenle eldeki verilere göre şok durumunda noradrenalin çekinmeden kullanılmalıdır.

Renal korunmanın sağlanmasında renal perfüzyonu bozarak etki gösteren bir diğer durum intraabdominal basınç artışıdır^[26]. İntraabdominal hipertansiyon azalmış renal perfüzyon ve akut böbrek hasarı ile sonuçlanabilir, erken tanı, monitörizasyon ve erken cerrahi ile tedavisi şarttır^[26].

Uygun Yoğun Bakım Desteği

Kritik hastanın akut renal hasar açısından sahip olduğu risk faktörlerinin azaltılmasını hedefleyen iyi bir yoğun bakım desteği akut böbrek yetmezliği gelişimini önleyecektir^[5]. Örneğin; şoku olan hastalarda iyi bir şok yönetimi, postoperatif hastalarda intraabdominal basınç takibinin yapılması ve yükselmiş intraabdominal basıncın düşürülmesi, ürat nefropatisi gelişme riski olan hastalarda zorunlu alkaalin diürez, allopurinol veya son dönemde kullanıma giren rekombinan ürat oksidaz preparatı olan "rasburicase" kullanımı akut böbrek yetmezliği gelişimini azaltacaktır^[5].

Yoğun bakım ünitelerinde son dönemde oldukça popüler olan ve sepsis hastalarında mortalite üzerine olumlu etkisi bildirilen sıkı glisemik kontrolün renal yetmezliği de azalttığı gözlenmiştir^[27]. Van den Berghe ve arkadaşlarının sepsis hastalarında sıkı glisemik kontrol ile mortalitede azalma tespit ettiği büyük randomize kontrollü çalışmasında, aynı zamanda sıkı glisemik kontrol ile akut böbrek yetmezliği gelişiminde de azalma tespit edilmiştir^[27].

Yoğun bakım hastalarında kardiyak indeksin normalin üstü, mikst oksijen saturasyonunun normal düzeyde tutulmasının renal koruyucu özelliğinin olmadığı gösterilmişse de sep-

sis hastalarında erken dönemde (ilk altı saat) santral venöz oksijen saturasyonunun %70'in üstünde tutulmasının çoklu organ yetmezliğini azalttığı gösterilmiştir^[28]. Bu nedenle sepsis hastalarında ilk altı saat içerisinde santral venöz oksijen saturasyonunun %70'in üstünde tutulması da yine renal fonksiyonlar açısından yararlı olabilir^[5,29,30].

Son yıllarda hastanelerde yoğun bakım kaynaklı oluşturulmuş hızlı yanıt veren acil tıbbi takımların (medical emergency team) kullanımı giderek tüm dünyada yaygınlaşmaktadır. Yoğun bakım doktoru ve hemşiresinden oluşan bu takım, stabil olmayan hastaları yerinde değerlendiriyor ve bu takımın önerileri doğrultusunda tedavi ve resüsitasyon yapıyor. Bu şekilde yapılan çalışmalarda acil tıbbi takımın kurularak hizmete girmesi ile akut böbrek yetmezliği gelişiminde %85 göreceli risk azalması tespit edilmiştir^[31]. Bu nedenle renal fonksiyonların korunmasında kritik hastaların yönetimi için acil tıbbi takımların oluşturulması ile yoğun bakım tedavisinin erkenden başlaması gündeme gelebilir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Böbreğin birincil korumasında günümüze kadar çok değişik ilaç grupları etkinlik açısından araştırılmıştır. Ancak şu ana kadar akut böbrek hasarının önlenmesi için faydalı herhangi bir ajan bulunamamıştır. Yoğun bakımlarda genellikle akut böbrek hasarı çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olarak görülür ve rol alan birincil mekanizmalar inflamatuvar, oksidatif stres ve epitel fonksiyon bozukluklarıdır^[32]. Bu nedenle renal kan akımını artıran veya renal oksijen tüketimini azaltan ilaçların herhangi bir yararının olmaması şaşırtıcı değildir. Renal korumada günümüze kadar çalışılan ajanların renal kan akımını, renal plazma akımını, glomerüler filtrasyon hızını veya idrara çıkışını artırmış olduğu gösterilmiş olsa da klinik yararlılık henüz bildirilmemiştir^[8]. Renal korumada özellikle araştırılmış olan ajanlar diüretikler, dopamin ve dopamin reseptör agonistleri, teofilin, kalsiyum kanal blokerleri, N-asetil sistein ve natriüretik peptidlerdir.

Diüretikler

Akut böbrek yetmezliğinin önlenmesinde mannitol ve furosemid olmak üzere iki grup diüretğin rolü araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda

rın çoğunluğu ufak, randomize olmayan çalışmalardır ve sonuçları net değildir.

Mannitolün, böbrekler üzerindeki koruyucu etkisini hücrelerin şişmesini engelleyerek ve tübüler akımı artırıp tübül içi tıkanmayı azaltarak yaptığı düşünülmektedir. Ancak mannitol, idrar çıkışını artırırken akut tübüler nekroz gelişim insidansını azaltmaz. Yapılan hayvan modellerinde mannitolün iskemik zedelenmeye karşı koruyucu rolü gösterilmiş olmasına rağmen insanlarda yapılan çalışmalarda iskemik veya toksik akut böbrek yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisinde herhangi bir etkinliği gösterilememiş hatta diyabetik hastalarda kontrast nefropatisi gelişimini hızlandırdığı tespit edilmiştir^[5]. Bununla birlikte rabdomyoliz ile seyreden sıkışma tipi zedelenmelerde (crush sendromu), kompartıman sendromunda oldukça erken dönemde uygulanan ve renal transplantasyon süresince organ hazırlama solüsyonlarına eklenen ve uygun zamanda verilen mannitolün renal koruyucu etkinliği olduğu kabul edilmektedir^[5,24].

Bir loop diüretığı olan furosemid vazodilatör etkiye sahiptir ve böbrek tübüllerinde çıkan kolonun kalın kısmı da aktif transportu inhibe ederek metabolik yükü azaltabilir. Ancak yapılan çalışmalarda akut böbrek yetmezliği gelişimi açısından riskli olan hastalarda sıvı tedavisi ile birlikte verilen diüretiklerin yalnızca sıvı tedavisine göre akut böbrek yetmezliği gelişimi, diyaliz gereksinimi ve mortalite açısından herhangi bir üstünlüğü gösterilememiş, aksine yüksek doz furosemid ile geçici sağırılık ve tinnitus riskinde artış bildirilmiştir^[33,34]. Sonuç olarak; loop diüretiklerinin herhangi bir nedene bağlı akut böbrek hasarını önlediğine ve diyaliz ihtiyacını azalttığına dair herhangi bir kanıt yoktur. Loop diüretiklerinin diyaliz öncesi oligürik akut böbrek hasarında kullanımına dair yapılan çalışmalarda, loop diüretiklerinin mortaliteyi ve renal hasarı artırdığı gösterilmiştir^[35,36]. Yapılan çalışmalarda diüretiklerin kontrast ajan kullanımı ve kardiyak cerrahi sonrası görülen akut tübüler nekrozla ilişkilendirildiği gösterilmiştir^[15,37].

Sonuç olarak; diüretikler sıvı yüklenmesi durumunda yararlı ve hatta gerekli olmalarına karşın akut böbrek hasarının önlenmesi ve oligürinin tedavisinde etkisizdir, hatta kontrast

nefropatisi ve kardiyak cerrahiye giren hastalarda zararlı sonuçlara yol açabilir.

Dopamin ve Dopamin Reseptör Agonistleri

Dopamin, dopamin-1 reseptörleri üzerinden 0.5-2 µg/kg/dakika dozunda renal vazodilatasyon ile renal kan akımında artışa yol açmaktadır. Bu nedenle yakın döneme kadar renal vazodilatör etkisi nedeniyle düşük doz dopamin (1-3 µg/kg/dakika) özellikle yoğun bakım ünitelerinde oldukça sık olarak kullanılmaktaydı. Ancak yapılan çalışmalarda akut böbrek yetmezliğinin önlenmesinde diüretiklere benzer olarak renal yetmezliğin erken döneminde uygulanan düşük doz dopaminin idrar çıkışını artırmasına rağmen ilerleme, renal replasman tedavisine ihtiyaç, yoğun bakım/hastane yatış süresi ve mortaliteyi değiştirmedeği gösterilmiştir^[38,39].

Sadece dopamin-1 reseptörü üzerinden etki eden seçici bir dopamin agonisti olan fenoldopaminin ufak prospektif çalışmalarda renal kan akımı ve kreatinin klerensini artırıcı etkileri gösterilmiştir^[40]. Ancak yoğun bakım hastalarında akut tübüler nekrozun erken döneminde ve kontrast maruziyeti olan hastalarda yapılan çalışmalarda renal koruyucu etkinlik gösterilememiştir^[41,42]. Hatta fenoldopamin hipotansiyona yol açarak renal perfüzyon basıncını azaltmak suretiyle akut böbrek yetmezliğine yol açabileceği bildirilmiştir^[8]. Sonuç olarak; fenoldopamin renal fonksiyonların korunmasındaki etkinliğinin tespiti için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Adenozin Antagonistleri

Akut tübüler nekroz gelişiminde güçlü bir vazokonstriktör olan adenozinin rol aldığı düşünülmektedir. Bu amaçla bir adenozin inhibitörü olan teofilinin kullanımı gündeme gelmiştir. Teofilinin kontrast nefropatisinde kullanımını inceleyen ufak randomize kontrollü çalışmaların tartışmalı sonuçları mevcuttur^[43,44]. Son dönemde yapılan bir meta-analizde teofilin alan hastalarda plasebo hastalarına göre kreatininde daha az bir yükselme gösterilmiştir^[45]. Ancak bu çalışmada akut böbrek yetmezliği insidansı ve hastaların hidrasyon durumları incelenmemiştir. Bu nedenle teofilinin rutin kullanımı için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri, afferent arteriyollerdeki vazokonstriksiyonu düzeltmeleri ve natriüretik etkilerinden dolayı özellikle transplantasyona bağlı akut böbrek hasarının önlenmesindeki etkinlikleri açısından araştırılmıştır. Bu konuda yapılan en geniş randomize kontrollü çalışmada isradipinin herhangi bir etkinliği gösterilememiştir^[46]. Bunun sonrasında yapılan bir sistematik derlemede kalsiyum kanal blokerlerinin peritransplant dönemde uygulamasının transplant sonrası akut tübüler nekroz sıklığını azalttığı gösterilmiş olsa da graft kaybı, mortalite ve diyaliz ihtiyacı açısından herhangi bir farklılık gösterilememiştir^[47]. Ayrıca, incelemeye alınan çalışmaların heterojen olması, değişik sınıf, doz ve yoldan ilaç kullanılmış olmaları nedeniyle eleştirilmiştirlerdir. Bu nedenle eldeki kanıtların ışığı altında kalsiyum kanal blokerlerinin de rutin kullanımları önerilmemektedir^[8].

N-Asetilsistein

Kontrast nefropatisinin önlenmesinde N-asetilsisteinin etkinliğini araştıran ilk çalışmalarda oldukça başarılı sonuçların bildirilmesinin ardından yapılan çok sayıda meta-analizlerle net bir sonuç oluşturulmaya çalışılmıştır^[48-54]. Bu meta-analizlerin sonuçları değişken olmakla birlikte, meta-analizlerin çoğunluğunda incelemeye alınan çalışmalar arasında büyük bir heterojenitenin olduğu belirtilmiş ve çalışmalar istatistiklerinin uygun olmamaları açısından eleştirilmiştir. Bu nedenle N-asetilsisteinin kontrast nefropatisinin önlenmesinde kullanımı açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir^[53-55]. Ayrıca, N-asetilsisteinin glomerül filtrasyon hızı üzerine koruyucu etkinliği olmaksızın, kreatininin tübüler sekresyon ile atılımını artırıcı ve kas dokusunda metabolizma artışı üzerinden etki ederek kreatinin değerini düşürdüğü bildirilmiştir^[56]. Bu da N-asetilsisteinin renal koruma sağlamaksızın sadece kreatinin düzeyinde yalancı bir düşüşe yol açabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak; N-asetilsisteinin kontrast nefropatisini önlemede kullanımına dair elde yeterli kanıt yoktur. Ancak muhtemel etkisinin olabileceği, güvenli ve ucuz olması nedeniyle yüksek riskli hastalarda kullanılması önerile-

bilir. Ancak kontrast nefropatisinin önlenmesinde N-asetilsistein kesinlikle intravenöz izotonik sıvının yerini almamalıdır^[8].

Natriüretik Peptidler

Kalpten atriyumun gerilimi sonucu salgılanan bir polipeptid olan atriyal natriüretik peptid böbrek üzerinde sodyum ve su geri emilimini azaltıcı, afferent arteriyolde vazodilatasyon ve efferent arteriyolde vazokonstriksiyon ile renal kan akımını değiştirmeden glomerüler filtrasyon hızını artırıcı özelliğe sahiptir. Atriyal natriüretik peptidin renal korumada kullanımını inceleyen randomize kontrollü çalışmalarda, natriüretik peptid uygulamasının renal koruyucu veya mortaliteyi azaltıcı bir etkinliği gösterilememiş olup oligürük olmayan hastalarda zararlı etkileri bildirilmiştir^[57-59]. Bu çalışmaların aksine son dönemde kardiyak cerrahi geçirmiş hastalarda yapılan daha ufak ancak diğer çalışmalara göre daha homojen hasta grubu olan bir randomize kontrollü çalışmada olumlu sonuçlar elde edilmiştir^[60]. Bu çalışmada diğer çalışmalara göre daha düşük doz ve daha uzun süre atriyal natriüretik peptid kullanılmış, hipotansiyon açısından hastalar yakından takip edilmiş ve bu şekilde kardiyak cerrahi hastalarında natriüretik peptid alan grupta diyaliz ihtiyacının daha az olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak; böbreğin korunmasında atriyal natriüretik peptidin yeri bulunmamaktadır, kardiyak cerrahi hastalarında daha düşük doz uygulamanın yeri olup olmadığının araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır^[60].

DİYALİZ

Yapılan araştırmalarda kontrast ajanın hemodiyalizle uzaklaştırılabildiğinin gösterilmesi diyaliz tekniklerinin kontrast nefropatisinin önlenmesinde kullanımını gündeme getirmiştir. Kontrast nefropatisinin önlenmesinde sıvıyla hemofiltrasyonu karşılaştıran ufak bir randomize kontrollü çalışmada hemofiltrasyonun kontrast nefropatisini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^[61]. Ancak bu çalışmanın ufak olması ve metodolojik olarak kısıtlılıklarının bulunması nedeniyle tüm popülasyona genelleştirilmesi mümkün değildir. Bu nedenle renal korumada eldeki verilere göre herhangi bir hemodiyaliz uygulaması rutin olarak önerilmemektedir^[8].

KONTRAST NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİ

Kontrast nefropatisinin patogenezi, kontrast ajanların direkt renal tübüller üzerine etkileri ve/veya renal kan akımı üzerindeki etkileri oluşturmaktadır. Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (The European Society of Urogenital Radiology), kontrast nefropatisini, radyokontrast ajanın enjeksiyonundan sonraki üç gün içerisinde serum kreatinin değerinin ≥ 0.5 mg/dL veya $\geq \%25$ oranında artışı olarak tanımlamaktadır^[62]. Özellikle glomerül filtrasyon hızı < 60 mL/dakika olan, diyabetik, kalp yetmezliği bulunan, nefrotoksik ilaç kullanan, sıvı açığı olan ve hemodinamik bozukluğu bulunan hastalar kontrast nefropatisi için artmış riske sahiptir.

Kontrast nefropatisinin önlenmesi için alınması gereken önlemlerin belirlenmesi ve bir görüş birliği oluşturulması amacıyla 2000'li yılların ortasında radyolog, kardiyolog ve nefrologlardan oluşan multidisipliner bir takım oluşturulmuştur. Kontrast Nefropatisi Konsensus Çalışma Grubu olarak adlandırılan bu grup 2004 yılında ilk toplantısını yapmış ve 2005 yılında yapılan ikinci toplantı sonrası 865 adet ilgili makaleyi değerlendirerek bir "uzlaşma raporu" hazırlamıştır. Bu rapor şu şekilde özetlenebilir^[63]:

Uzlaşma 1: Akut renal hasar için riskli olan hastalarda kontrast madde sonrası kontrast nefropatisi sık olarak görülür ve ciddi bir komplikasyondur.

Uzlaşma 2: Kontrast nefropatisi riski kronik böbrek hastalığı olan ve özellikle diyabeti de bulunan hastalarda oldukça artmıştır ve klinik önem arz eder.

Uzlaşma 3: Serum kreatinine veya hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızına ulaşamıyorsa kontrast nefropatisi açısından riskin belirlenmesi için genel toplumdaki duruma bakılmalıdır.

Uzlaşma 4: Acil işlemlerde erken görüntüleme ile elde edilecek yarar bekleme ile gelecek riskten daha fazla ise serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı görülmeksizin işlem yapılabilir.

Uzlaşma 5: Kontrast nefropatisi için çoklu riske sahip hastalarda ya da yüksek riskli klinik

durumlarda kontrast ajan maruziyeti sonrası kontrast nefropatisi riski (yaklaşık %50) ve diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği riski (yaklaşık %15) oldukça yüksektir.

Uzlaş 6: Kontrast nefropatisi için yüksek riskli hastalarda intraarteryel kontrast ajan uygulanacaksa; iyonik yüksek ozmolaliteli ajanlar düşük ozmolaliteli ajanlara göre daha yüksek kontrast nefropatisi riskine sahiptir. Eldeki verilere göre kronik böbrek yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda -özellikle diyabeti olanlarda- iyonik olmayan izozmolar kontrast ajanlar en az kontrast nefropatisi riskine sahiptir.

Uzlaş 7: Riskli hastalarda fazla kontrast miktarı (> 100 mL) yüksek kontrast nefropatisi riskine sahiptir. Ancak çok yüksek riskli hastalarda düşük miktarlarda kontrast ajan bile (yaklaşık 30 mL) kontrast nefropatisi ve diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu durum bize herhangi bir eşik değerinin bulunmadığını gösterir.

Uzlaş 8: Kontrast ajanın intraarteryel olarak uygulanması intravenöz uygulamaya göre daha yüksek kontrast nefropatisi riskine sahiptir.

Uzlaş 9: Yüksek riskli hastalarda işlemden önce 3-12 saat öncesinde başlanarak işlem sonrası 6-24 saat sonrasına kadar devam eden izotonik kristaloid (%0.9 salin 1-1.5 mL/kg/saat) ile yeterli miktarda intravasküler hacmin genişletilmesi kontrast nefropatisi riskini azaltabilir. İntravenöz hacim genişletilmesine karşı oral hidrasyonun etkinliği konusundaki veriler yetersizdir.

Uzlaş 10: Kontrast ajan maruziyeti sonrası akut böbrek hasarı riskini azaltan etkinliği kanıtlanmış herhangi bir medikal veya mekanik tedavi bulunmamaktadır. Profilaktik hemodiyaliz veya hemofiltrasyonun etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır.

Sonuç olarak; kontrast nefropatisinin önlenmesinde kontrast öncesi ve sonrası intravenöz izotonik hidrasyon tedavisi verilmelidir, riskli hastalarda sodyum bikarbonat ile hidrasyon uygulanabilir^[8]. Kontrast ajan olarak iyonik olmayan izozmolar kontrast ajanlar tercih edilmeli ve mümkün olan en az miktarda uygulanmalıdır. N-asetilsisteinin etkinliğinin tartış-

malı olması ve yukarıda bahsedilen uzlaş raporunda önerilmemesine rağmen, yan etkisinin olmaması ve ucuz olması nedeniyle yüksek riskli hastalarda kullanılması bazı uzmanlar tarafından önerilmektedir. Hemodiyaliz uygulamalarının etkinliği net değildir^[8,24].

CERRAHİ SONRASI NEFROPATİ

Akut renal hasar özellikle büyük vasküler, kardiyak ve yüksek riskli abdominal cerrahi sonrası görülebilir. Cerrahi sonrası nefropatinin önlenmesinde alınacak önlemler, genel önlemler ve yeterli intravasküler hacmin sağlanması olarak özetlenebilir. Renal korumada etkinliği gösterilmiş ve rutin önerilen bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır^[8].

Cerrahi sonrası gelişen nefropatinin önlenmesinde ilk basamak riskli hastaların tespiti, mümkünse risk faktörlerinin kontrolü ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılmasıdır. Cerrahi sonrası renal hasar açısından en önemli risk faktörlerinden biri intraabdominal basınç artışıdır. Dünya Abdominal Kompartıman Sendromu Derneğinin uzlaş tanımına göre sağlıklı bireylerde intraabdominal basınç normalde < 5-7 mmHg'dır, obezite veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi değişik klinik durumlarda bu rakam 12 mmHg'a kadar yükselebilir. İntraabdominal basıncın sürekli olarak > 12 mmHg olması yüksek olarak kabul edilir^[64]. İntraabdominal basınç, intraabdominal kanama, intestinal distansiyon, peritonit, paralitik ileus ve asit durumlarında artar. İntraabdominal basınç artışı kalbe venöz dönüşü azaltarak kardiyak debi ve renal kan akımını azaltır, refleks renal arter vazokonstriksiyonu ile renal vende kompresyon yaratır, renal tübüllerde basıncı artırarak proksimal tübül basıncının intraabdominal basınca yaklaşması ile glomerüler filtrasyon hızını azaltır ve renin-anjiyotensin-aldosteron ve antidiüretik hormon üretimini artırır. Bu şekilde intraabdominal basınç artışı renal yetmezlik ile sonuçlanabilir. Çok merkezli prospektif bir çalışmada yoğun bakıma başvuran hastaların %32'sinde intraabdominal basınç artışının olduğu ve bunların %4'ünde ise abdominal kompartıman sendromunun bulunduğu bildirilmiştir. Yatış sırasında intraabdominal basınç artışının bulunmasının çoklu organ yetmezliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^[65].

İntraabdominal basınç artışı, venöz dönüşü düşüren diğer bir kavite içi basınç artışı durumu olan kardiyak tamponadın aksine sıvı tedavisinden fayda görmez. Tek tedavisi basıncın düşürülerek rahatlatılmasıdır ki bu da çoğunlukla cerrahi olarak sağlanır^[64]. İntraabdominal basınç yükselmesi açısından riskli hastalarda intraabdominal basıncın monitörize edilmesi, ciddi sınırlara ulaştığı zaman iyi bir değerlendirme yapılması ve gerekirse cerrahi dekompresyon uygulanması gereklidir^[64].

Yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrası akut böbrek yetmezliği gelişiminin önlenmesinde yeterli sıvı desteğinin yapılması ve hipovolemiden kaçınılması oldukça önemlidir^[5]. Yüksek riskli hastalarda cerrahiden bir gün önce hidrasyonun başlanması ve gerekirse santral venöz basınç, pulmoner arter kama basıncı, kardiyak indeks takip edilerek hastanın intravasküler hacminin optimizasyonunun sağlanması önerilmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak; yoğun bakımlarda renal hasarın önlenmesinde farmakolojik olmayan genel önlemlerin alınması yani riskli grubun belirlenmesi, nefrotoksik ajanlardan kaçınılması veya dikkatle kullanılması, hemodinamik denge ve intravasküler hacmin sağlanması oldukça önemlidir. Eldeki verilere göre renal hasarı önlemede etkin olan tek girişim hidrasyon tedavisidir. Ancak yoğun bakım hastalarında hipervolemiden de zararlı etkilerinin bulunmasından dolayı her hasta için bireyselleştirilerek dikkatli uygulanmalıdır. Renal hasarı önleyecek herhangi bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır, özellikle diüretikler hipervolemi dışında renal hasarı önleme açısından kullanılmamalıdır. Diyaliz tedavilerinden hiçbirinin eldeki verilere göre renal hasarın önlenmesinde bir etkinliği gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Pavelevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative Work Group. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204-12.
- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-8.
- Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-43.
- Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-30.
- Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:481-90.
- Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-25.
- Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2001;111:528-34.
- Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008(Suppl 4):166-71.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
- Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high-and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
- 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;68:2256-63.
- Asif A, Garces G, Preston RA, Roth D. Current trials of interventions to prevent radiocontrast-induced nephropathy. *Am J of Therapeutics* 2005;12:127-32.
- McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med* 2008;36:204-11.
- Marenzi G, Bartorelli AL. Recent advances in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Current Opinion in Critical Care* 2004;10:505-9.
- Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
- Better OS, Rubinstein I. Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. *Ren Fail* 1997;19:647-53.
- Lameire N, Verbeke M, Vanholder R. Prevention of clinical acute tubular necrosis with drug therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1992-2000.
- Trivedi HS, Moore H, Nasr S, 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.

19. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomised comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
20. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
21. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328-34
22. McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med* 2008;36(Suppl 4):204-11.
23. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
24. Kellum JA, Leblanc M, Gibney RT, Tumlin J, Lieberthal W, Ronco C. Primary prevention of acute renal failure in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care* 2005;11:537-41.
25. Schetz M. Vasopressors and the kidney. *Blood Purif* 2002;20:243-51.
26. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33:315-22.
27. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
28. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
29. De Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:792-805.
30. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
31. Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S, et al. Prospective controlled trial of effect of medical emergency team on postoperative morbidity and mortality rates. *Crit Care Med* 2004;32:916-21.
32. Lameire NH. The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005;21:197-210.
33. Kellum JA. The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: A systematic review of the evidence. *Crit Care* 1997;1:53-9.
34. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006; 333:420.
35. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM; PICARD Study. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-53.
36. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32:1669-77.
37. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:97-104.
38. Kellum JA, Decker M. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526-31.
39. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomized trial. *ANZICS, Lancet* 2000;356:2139-43.
40. Halpenny M, Rushe C, Breen P, Cunningham AJ, Boucher-Hayes D, Shorten GD. The effects of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:32-9.
41. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT, Samuels J, Cottonis G, Shaw AD. Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2005;46:26-34.
42. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2284-91.
43. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, et al. 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.
44. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998;11:151-6.
45. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 2747-53.
46. van Riemsdijk IC, Mulder PG, de Fijter JW, et al. Addition of isradipine (Lomir) results in a better renal function after kidney transplantation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Transplantation* 2000;70:122-6.
47. Shilliday IR, Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003421.
48. 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.
49. Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62:2202-7.

50. Tepel M, van der Giet M, 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;343:180-4.
51. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *The American Journal of Cardiology* 2003;92:1454-8.
52. 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;27:607-10.
53. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004;2:2-12.
54. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366-74.
55. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, 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.
56. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Krämer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:407-10.
57. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-80.
58. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in ATN. *N Eng J Med* 1997;336:828-33.
59. Lewis J, Salem MM, Chertow GM. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;36:767-74.
60. Sward K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: A randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2004;32:1310-5.
61. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-40.
62. Morcos SK, Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging* 2003;28:187-90.
63. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, et al. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: Executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:177-97.
64. Maerz L, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:212-5.
65. Malbrain LNG, Chiumello D, Pelosi P, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33:315-22.