

Akut Böbrek Yetmezliğinin Non-Diyalitik Tedavisi

Nondialytic Treatment of Acute Renal Failure

Ali İhsan Günal, Sedat Üstündağ, Saniye Şen

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Edirne

2006;15 (Ek / Supplement 1) 87-92

Giriş

Akut böbrek yetmezliği (ABY) hastaneye yatan tüm hastaların %5'inde, yoğun bakım ünitelerindeki hastaların ise %15-30'unda görülmektedir. Tek başına ABY'nin mortalitesi yaklaşık %10-15 iken, multi-organ disfonksiyonlarının olaya eklenmesi mortaliteyi %50-90'lara çıkarmaktadır. Hastaneye yatan hastaların büyük bir kısmında (%40-80) ABY, renal hipoperfüzyondan kaynaklanan pre-renal tiptedir. Hastaların %10-50'sinde akut böbrek yetmezliği intrarenal patolojilerden kaynaklanırken, %10'dan az bir grupta ise neden post-renaldir. İntrarenal ABY'nin büyük çoğunluğu, iskemik veya nefrotoksik hasar sonucu ortaya çıkan akut tübüler nekroza (ATN) bağlıdır. Günümüzde ABY'nin önlem veya tedavisi ile ilgili verilerin büyük bir kısmı ATN ile ilgilidir (1).

Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği

Prerenal ABY'de, renal perfüzyonun sağlanmasıyla böbrek fonksiyonları hızla geri dönmektedir. Tedavi esas olarak hipoperfüzyonun nedenine yönelik olmalıdır. Hipovolemi tedavisinde kullanılacak replasman sıvısının bileşimi, kayıp türüne göre değişmektedir. Hastanın hemodinamisini bozan ve hematokritte aşırı düşmeye neden olan şiddetli bir kanama varsa, hipovoleminin kan vererek düzeltilmesi ideal olan yaklaşımdır. Aktif kanama yoksa ve hasta hemodinamik olarak stabilse, serum fizyolojik kullanılabilir. Kanama dışında renal, ekstrarenal ve üçüncü boşluklara olan sıvı kayıplarının yerine konmasında kullanılacak sıvının seçimi tartışmalıdır. Yo-

ğun bakım hastalarındaki sıvı kayıplarının yerine konmasında, koloidal sıvıların kristaloitlerin karşılaştırıldığı rasgele yöntemli, kontrollü çalışmaların metaanaliz sonuçları, koloidal sıvıların birtakım yan etkilerinin olabileceğini ve rutin olarak kullanılmaları gerektiğini göstermektedir (2).

Prerenal böbrek yetmezliğinin nedeni kalp yetmezliği ise öncelikle inotropik ajanlar, antiaritmik ilaçlar, önyük ve artyükü azaltan ajanlar ve intraaortik balon pompası ile kardiyak fonksiyonlar düzeltilmeye çalışılmalıdır.

İleri evre karaciğer yetmezliği olan hastalarda, intrarenal vazokonstriksiyon, periferik vasküler direncin düşmesi ve kanın splanknik dolaşımında göllenmesine bağlı efektif volüm azalması böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerini oluşturmaktadır. Bu hastaların total plazma volümleri sıklıkla artmış olduğundan, sıvı tedavisinin çok dikkatli yapılması gerekmektedir. Ayrıca parasentez, porto-sistemik şant ve splanknik vazokonstriktörler hastaların yarar sağlayabileceği diğer tedavilerdir (3).

Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği

Kalıcı böbrek hasarını önlemek için obstrüksiyonun görülür görülmez hemen açılması gerekmektedir. Üretra veya mesane boynu seviyesindeki obstrüksiyonlar, transüretal veya suprapubik kateterler yardımıyla tedavi edilebilmektedir. Üreter veya renal pelvik obstrüksiyonların tedavisinde transüretal, başarı sağlanamazsa perkütan kateterizasyon gerekmektedir. Eğer tıkanıklık uzun süreli değilse, bu girişimlerle idrar akımı başlar, intratübüler basınç düşer ve glomerüler filtrasyon başlar. Ayrıca tıkanıklık açıldıktan sonra nedeni araştırmak daha da kolaylaşmaktadır. Tıkanıklık açıldıktan sonra, hastaların çoğunluğunda birkaç gün süren bir diürez olurken,

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Ali İhsan Günal
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Kliniği, 22030 Edirne
Tel: 0 (284) 235 76 41
Faks: 0 (284) 235 27 30
E-posta: igunal@yahoo.com

yaklaşık %5'lik bir grupta geçici nitelikte renal tuz kaybettiren sendrom gelişebilir. Bu sendromun en önemli nedeni tübüler fonksiyonların, glomerüler fonksiyonlardan daha sonra düzelmesidir. Bu hastalarda volüm açığı ortaya çıkarsa intravenöz sıvı replasmanı yapılması gerekmektedir (3).

İntrensek Renal Akut Böbrek Yetmezliği Gelişiminin Önlenmesi

Hipovolemi: Prerenal ABY ve iskemik ATN, renal perfüzyon basıncındaki düşme sonucu ortaya çıkan patolojilerdir. Hipovolemi cerrahi, sepsis, nefrotoksik ilaç veya kontrast madde kullanımı sırasında ortaya çıkan ATN gelişimi için majör risk faktörüdür. İnvasküler volümün çok sıkı izlenmesi ve hipovoleminin düzeltilmesi, ATN gelişimini dramatik olarak azaltabilir. Kardiyovasküler fonksiyonların ve intravasküler volümün normal hale getirilmesi iskemik ATN'nin önlenmesinde tek ve en önemli girişimdir.

Nefrotoksinler: Hipovolemi, çoğu nefrotoksik ajanın toksik ATN yapmasını kolaylaştıran önemli bir risk faktörüdür. Bu durum kontrast nefropatisinde net bir şekilde ortaya konmuştur. İşlem öncesi 12 saat ve işlemden sonraki 12 saat boyunca, 1 mL/kg/saat hızında %0.045'lik salin infüzyonunun, ABY gelişimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (4). Böbrek yetmezliği olan hastalarda antioksidan özelliği olan N-asetil sistein kullanımının kontrast nefropatisi gelişimini önlediği ileri sürülmektedir (5). Diüretikler, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri ve diğer vazodilatatör ilaçlar prerenal ABY'yi iskemik ATN'ye dönüştürebilir ve böbreği nefrotoksik hasara duyarlı hale getirebilirler. Bu yüzden bu ilaçlar, renovasküler hastalık ve gerçek veya efektif hipovolemi şüphesi olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Aminoglikozid antibiyotikler ve siklosporin gibi nefrotoksik ajanların, kan düzeyleri yakından incelenerek kullanılmaları ATN gelişimini azaltabilir. Aminoglikozid antibiyotiklerin günde tek doz halinde verilmesinin, diğer konvansiyonel rejimlerle aynı antimikrobiyal etkinliği sağlarken, nefrotoksisite gelişimini azalttığı gösterilmiştir (6).

Oluşmuş Akut Böbrek Yetmezliğinin Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

ATN tedavisinin esasını, hâlâ, böbrek fonksiyonları spontan olarak düzelineceye kadar, üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi oluşturmaktadır. Fakat iskemik veya toksik ATN'de hasarı azaltmak veya iyileştirmeyi hızlandırmak için birçok

ajan denenmektedir. Fakat ne yazık ki, kontrollü klinik çalışmalarda, bu ajanlardan hiçbirinin ATN insidansını, diyaliz gereksinimini ve mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir.

Diüretikler: Özellikle yüksek doz kıvrım diüretikleri, ABY tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Kıvrım diüretiklerinin tübüler işi azaltarak oksijen tüketimini azaltmaları, tübüler akımı artırmaları, mitokondriyal kalsiyum birikimini ve düz kas şişmesini önlemeleri ve tübüloglomerüler "feedback" inhibisyonu gibi özelliklerinden dolayı ABY tedavisinde önem taşıyabilecekleri ileri sürülmektedir (7). Bu grup ilaçlar oligürik ABY'yi nonoligürik ABY'ye çevirebilmektedir. Fakat retrospektif gözlemsel bir çalışmada (8), ABY'de diüretik kullanımının ölüm riskini artırdığı ve böbrekteki düzelmeyi engellediği ileri sürülmektedir. Yazarlara göre bu sonuç, diüretikler oligürik formu nonoligürik forma dönüştürdüklerinden, ABY'nin tanısını geciktirebilir veya şiddetini maskeleyebilir ve sonuçta hastayı nefroloğun görmesi ve diyalize başlama zamanının gecikmesinden kaynaklanıyor olabilir. Fakat bu çalışma tasarım açısından ciddi sınırlamalar içermektedir.

İyi planlanmış, fazla olgulu başka bir çalışmada (9) ise, diyaliz tedavisine gereksinim duyan 388 ABY'li olgu, rasgele furasemid ve plasebo gruplarına ayrılmış, furasemid 25 mg/kg/gün intravenöz veya 35 mg/kg/gün oral yoldan uygulanmıştır. Furasemid, idrar çıkışını plaseboya göre anlamlı olarak artırmasına karşın, hasta sağkalımında, böbreklerin düzelleme hızında ve diyaliz gereksiniminde plaseboya göre bir fark yaratamamıştır.

Yüksek doz kıvrım diüretikleri bolus şeklinde verilecek olursa, bazen kalıcı olabilen işitme kayıplarına neden olabilmektedir (10).

Yukarıdaki gözlemlere göre, diüretiklerden, oluşmuş ATN'nin tedavisinde pek fazla yarar beklenmemelidir. Volüm kontrolü için kısa süreler halinde kullanılabilir fakat bu yaklaşım, eğer endikasyonu varsa, diyalize başlanmasını erteletmemelidir (11).

Mannitol: Mannitolün intratübüler silindir oluşumunu engelleyerek idrar ve renal kan akımını artırıcı, hücre şişmesini azaltıcı ve serbest oksijen radikallerini temizleyici özellikleri vardır (12). Mannitolün, bu teorik etkilerinden dolayı, ATN'nin önlenmesi ve tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüş, fakat kontrollü klinik çalışmalarda beklenen etkiler elde edilememiştir.

Kardiyak veya vasküler cerrahi, renal transplantasyon, tıkaçıcı sarılık ve rabdomiyoliz gibi ATN geli-

şimi için yüksek risk oluşturan durumlarda, mannitolün profilaktik olarak uygulanması sonucu, idrar miktarı artmış fakat ATN sıklığında bir azalma saptanamamıştır (13,14). Renal transplantasyon sonrası ATN gelişimi ile ilgili yapılan rasgele yöntemli bir çalışmada, mannitol uygulaması ile birlikte orta derecede hidrate edilen grupla, sadece orta derecede hidrate edilen hastalar karşılaştırılmış, mannitol grubunda ATN gelişiminin daha az olduğu gözlenmiştir (15).

Rabdomiyoliz durumlarında, mannitolün tek başına etkinliğini gösteren çalışmalar yoktur. Fakat forse alkali diürezle birlikte mannitol kullanımının ATN gelişimini önlediği gösterilmiştir (16,17). Mannitolün ayrıca rabdomiyolizde kas kompartman sendromunu azalttığı ileri sürülmektedir (18).

Mannitolün, diyabetik nefropatili hastalarda kontrast nefropatisi gelişimini artırdığı, fakat nondiyabetik nefropatili hastalarda ise azalttığı gösterilmiştir (19). Fakat iyi tasarlanmış bir başka çalışmada ise, kronik böbrek yetmezlikli hastalara profilaktik mannitol verilmesinin kontrast nefropati gelişimini, hidrasyondan daha iyi engellemediği ileri sürülmektedir (4).

Mannitol, ozmotik diüretik özelliğinden dolayı, hipovolemi ve hipernatremiye neden olabilir. Tersine, mannitol vücuttan yeterince uzaklaştırılmazsa hipervolemi ve hiponatremi ortaya çıkabilir. Ayrıca yüksek dozların kendisi de ABY yapabilir (12).

Dopamin ve dopamin reseptör agonistleri:

Renal doz dopamin infüzyonu (1-3 µg/kg/dakika), oligürik ABY tedavisinde sıkça uygulanan bir yöntemdir. Deneysel ve sağlıklı insan çalışmalarında, renal doz dopaminin renal kan akımı ve GFR'yi, tübül düzeyde $Na^+/K^+/ATPaz$ 'ı inhibe ederek de diürez artırdığı gösterilmiştir (20). Bu teorik olumlu etkilerine karşın, prospektif kontrollü klinik çalışmalarda, renal doz dopaminin iskemik veya nefrotoksik ABY gelişimi ve seyri üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı görülmüştür ve artık bu amaçla kullanımı önerilmemektedir (21). Dopamin, düşük dozlarda kullanılsa bile, kritik hastalarda taşikardi, aritmi, miyokardiyal iskemik, T lenfosit fonksiyonlarının baskılanması ve intestinal iskemik gibi ciddi yan etkilere neden olabilir (22).

Sağlıklı insan çalışmalarında, dopamin, düşük dozlarda D1 reseptörü aracılığı ile renal kanlanmayı artırırken, daha yüksek dozlarda D2, beta-1 ve alfa reseptörleri uyarak renal kanlanmayı azaltmaktadır. Fakat kritik hastalardaki mevcut adrenerjik aktivasyon, metabolik bozukluklar ve dopamin klirensteki azalma, dopamine normal yanıtı engelle-

mektedir (23). Bu durum, olumlu etkileri gösteren D1 reseptörlerini selektif olarak uyaran fenoldopam gibi reseptör agonistlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Fenoldopam, selektif olarak renal ve splanknik alanda vazodilatasyona neden olmaktadır. Fenoldopamın kontrast madde nefropatisini önlemede oldukça etkin olduğu ileri sürülmektedir (24). Aort cerrahisi sırasında fenoldopam kullanımının mortaliteyi ve diyaliz gereksinimini azalttığı, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini kısalttığı gözlenmiştir (25).

Kalsiyum antagonistleri: ABY gelişiminde, erken evrede hücre içi kalsiyum düzeyinin yüksek bulunması, kalsiyum antagonistlerinin tübül hasarı azaltmada yararlı olabileceği fikrinin ortaya atılmasına neden olmuştur (26). Ayrıca kalsiyum antagonistlerinin aferent arterdeki vazokonstriksiyonu engellediği gösterilmiştir (27). Bu grup ilaçlarla ilgili çalışmalar daha çok kontrast madde nefropatisi ve transplantasyon sonrası ortaya çıkan ABY ile ilgilidir. Birkaç çalışmada kalsiyum antagonistlerinin kontrast nefropati gelişimini engellediği ileri sürülmekle birlikte (28,29), bu çalışmaların olgu sayılarının azlığı ve tasarım problemleri soru işaretlerini giderebilmiş değildir.

Transplantasyon sonrası ortaya çıkan ABY'de kalsiyum antagonistlerinin kullanımı ile ilgili veriler tartışmalı olsa da, isradipinin renal fonksiyonları daha iyi koruduğu gözlenmiştir (30).

Asetilsistein: Asetilsisteinle ilgili çalışmalar daha çok kontrast nefropatisi ile ilgilidir. Kontrast maddeler kortikal kanlanmayı azaltarak ve direkt tübülotoksik etkiyle ATN'ye neden olmaktadır. Ayrıca kontrast maddelerin böbrekte serbest oksijen radikal üretimini artırdığına dair veriler de vardır (31). Asetilsisteinin serbest oksijen radikallerini temizleme özelliği gösterilmiştir (32). Asetilsisteinin kontrast nefropatisi gelişimini azalttığını gösteren çalışmalar varsa da (5,33), son zamanlarda yapılmış fazla olgulu çalışmalarda asetilsisteinin olumlu bir etkisi gözlenmemiştir (34,35).

Natriüretik peptitler: Atriyal dilatasyon sonucu atriyum kaslarından salınan atriyal natriüretik peptidin (ANP) GFR, renal kan akımı, sodyum ve sıvı atılımını artırdığı, deneysel modellerde iskemik ATN gelişimini önlediği gösterilmiştir (1).

Tek başına ANP uygulamasının, oluşmuş ATN'deki etkinliğini inceleyen birkaç klinik çalışma yayımlanmıştır. İlk çalışmada, çoğu nonoligürik, ortalama kreatinin düzeyi 5.2 mg/dL ve en az üç gün-

lük ABY'li olan 53 hasta çalışmaya alınmış ve hastalara 8-24 saat boyunca ANP veya plasebo infüzyonu uygulanmıştır (36). ANP alan hastaların, plasebo grubuna göre kreatinin klirensleri artmış, diyaliz gereksinimleri azalmış ve anlamsız olmakla beraber, mortaliteleri azalmış olarak bulunmuştur.

Daha iyi düzenlenmiş, çokmerkezli, rasgele yöntemli, kontrollü klinik bir çalışmada, ATN'li 504 kritik hastaya 24 saat boyunca plasebo veya bir sentetik ANP analogu olan anaritid uygulaması yapılmıştır (37). Yirmi birinci günde iki grup arasında diyaliz gereksinimi ve mortalite oranları açısından bir fark saptanamamıştır. Altgrup analizlerinde ise, oligürik hastaların nonoligüriklere göre daha iyi sonuçlara sahip oldukları gözlenmiştir. Yazarlar, nonoligürik hastalardaki kötü sonuçları, ANP'nin hipotansif etkilerine bağlamaktadırlar (hipotansiyon sıklığı ANP grubunda %46, plasebo grubunda %18).

Oligürik hastalarda, ANP etkisini inceleyen çokmerkezli, rasgele yöntemli, kontrollü klinik bir çalışmada, 222 hastaya 24 saat süresince ANP (200 ng/kg/dak) veya plasebo infüzyonu uygulanmış, fakat sonuçta klinik bir yarar elde edilememiştir (38). Bu çalışmada da ANP grubunda %95, plasebo grubunda ise %55 oranında şiddetli hipotansif epizotlar gözlenmiştir.

Yukarıdaki çalışmalarda ANP ile olumlu sonuçlar alınamamasının nedeninin kısa süreli ve yüksek doz uygulamasının olabileceği düşünülerek planlanan başka bir çalışmada, postoperatif ATN'si olan 61 hastaya, uzun süreli (diyaliz tedavisi başlanıncaya veya kreatinin düzeyi başlangıç değerinin altına düşünceye kadar) ve düşük doz (50 ng/kg/dk) ANP veya plasebo uygulanmıştır (39). Çalışma sonunda diyaliz gereksiniminin anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir.

ANP'nin etkinliği kontrast madde nefropatisinde de incelenmiş, fakat gerek diyabetik gerekse nondiyabetik grupta belirgin bir yarar sağlamadığı gözlenmiştir (40).

Bir başka natriüretik peptit olan beyin natriüretik peptit uygulaması ile yapılan bir çalışmada, ciddi hipotansiyon ortaya çıkmadan, renal kan akımı ve GFR'nin arttığı bildirilmektedir (41).

Adenozin antagonistleri: Adenozin, sistemik olarak hipotansif etkili olmasına karşın, böbreklerde vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Kontrast madde nefropatisi gelişiminde, kontrast maddelerin adenozin aracılı kortikal vazokonstriksiyon yaparak ATN gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (42). Kontrast madde nefropatisinde, adenozin antagonisti olan teofilinle klinik çalışmalar yapılmış, fa-

kat elde edilen yararlar, tek başına hidrasyonla elde edilenlerden ileri geçememiştir (43,44).

Büyüme faktörleri: Deneysel çalışmalar, büyüme faktörü veya ANP/dopamin kombinasyonu ile ATN'de tübüler rejenerasyonun ve fonksiyonel iyileşmenin hızlandırılabileceğini göstermiştir. İskemiye bağlı tübüler hasarın iyileşme döneminde, büyümeyi uyarıcı genler ve insülin benzeri (IGF-1), epidermal (EGF) ve hepatosit büyüme faktörleri gibi birtakım büyüme faktörlerinin aktivasyonu söz konusudur (45-47). İskemik veya nefrotoksik ATN'de bahsedilen büyüme faktörlerinin dışarıdan verilmesinin, tübüler rejenerasyonu ve renal fonksiyonların düzelme hızını artırdığı gösterilmiştir (48,49). Fakat rasgele yöntemli, plasebo kontrollü bir çalışmada, ABY'li 72 hastaya IGF-1 verilmesiyle hiçbir klinik yarar sağlanamamıştır (50).

Miyoglobinüri ve hemoglobinüriye bağlı ATN'nin tedavisi: Rabdomiyolize bağlı miyoglobinüri ve intravasküler hemolize bağlı hemoglobinüri sırasında sıklıkla ABY gelişmektedir. Bu durumlarda tedavinin erken evrede başlanması ABY gelişimini ciddi bir şekilde engellemektedir. Hem pigmentine bağlı ABY tedavisi ile ilgili veriler daha çok "crush" sendromuyla ilgilidir.

Eğer mümkünse, hastalar henüz enkaz altında iken veya enkaz altından çıkarılır çıkarılmaz 1 L/saat hızında serum fizyolojik infüzyonuna başlanmalıdır. Daha sonra 1 litre 1/2 serum fizyolojik solüsyonuna 50 mmol bikarbonat ilavesiyle elde edilen alkali solüsyonuna geçilmelidir. Hastalar yeterli idrar çıkarmaya (>20 mL/saat) başladıktan sonra alkali solüsyonuna 50 mL %20'lik mannitol eklenmelidir. Bu tedavinin amacı hastaların >300 mL/saat idrar çıkarmalarını sağlamaktır (51).

Bu tedaviyi 2003 yılında meydana gelen Bingöl Depremi'ndeki 16 "crush" sendromlu olguya uyguladık (17). Dört hastada diyaliz gereksinimi ortaya çıktı. Bu hastalar sıvı tedavisi geciken gruptaydı. Hemodiyaliz ihtiyacı olmayan grupta, sıvı tedavisi göçük altından çıktıktan sonraki 3.7±3.3 saat sonra başlanmışken, hemodiyalize giren hastalara ise 9.3±1.7 saat sonra başlanabildi. Erken başlanan bu sıvı tedavisi ile mortalite oranımız %0'dı ve deprem sonrası crush sendromlu olgularda, şu ana kadar bildirilen en düşük diyalize girme oranına sahibiz.

Sonuç

ABY gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde deneysel çalışmalarda bahsedilen ajanlarla çok iyi sonuç alınmasına karşın, insan çalışmalarında elde edi-

len veriler henüz bu kadar yüz güldürücü olmaktan uzaktır. ABY gelişiminin önlenmesinde, yeterli perfüzyon basıncının ve hidrasyonun sağlanması ile nefrotoksisiteden kaçınmak etkinliği kanıtlanmış tek yaklaşımdır. ABY gelişiminde farklı patofizyolojik mekanizmalar işlediğinden, kombine tedavilerden daha fazla yarar elde edilebileceği düşünülebilir. Tedavinin mümkün olduğu kadar erken evrede başlanması elde edilecek yararı artırabilir. Bu yüzden tanının erken evrede konması yaşamsaldır.

Kaynaklar

- Venkataraman R, Kellum JA. Novel approaches to the treatment of acute renal failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12:1353-1366.
- Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systemic review of randomised trials. *Br Med J* 1998;316:961-964.
- Kieran N, Brady HR. Clinical evaluation, management and outcome of acute renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J (Eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd ed. London: Mosby; 2003: pp 183-206.
- 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;24(331):1416-1420.
- 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;343:180-184.
- Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-339.
- Memoli B, Libetta C, Conte G, Andreucci VE. Loop diuretics and renal vasodilators in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9 Suppl 4:168-171.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM; PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-2553.
- Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL; High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004;44:402-409.
- Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose frusemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol* 1981;15:90-96.
- Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W. Loop diuretics for patients with acute renal failure: helpful or harmful? *JAMA* 2002;288:2599-2601.
- Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 1997;52:886-894.
- Kellum JA. Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int Suppl* 1998;66:S67-70.
- Gubern JM, Sancho JJ, Simo J, Sitges-Serra A. A randomized trial on the effect of mannitol on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Surgery* 1988;103:39-44.
- van Valenberg PL, Hoitsma AJ, Tiggeler RG, Berden JH, van Lier HJ, Koene RA. Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation. *Transplantation* 1987;44:784-788.
- Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-1561.
- Gunal AI, Celiker H, Dogukan A, et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1862-1867.
- Better OS, Rubinstein I, Reis DN. Muscle crush compartment syndrome: fulminant local edema with threatening systemic effects. *Kidney Int* 2003;63:1155-1557.
- Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45:259-265.
- Seri I, Kone BC, Gullans SR, Aperia A, Brenner BM, Ballermann BJ. Locally formed dopamine inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in rat renal cortical tubule cells. *Am J Physiol* 1988; 255:F666-673.
- Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-2143.
- Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:481-490.
- Kellum JA. The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Crit Care* 1997; 1:53-59.
- Lepor NE. A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on fenoldopam and N-acetylcysteine. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 1:S15-20.
- Sheinbaum R, Ignacio C, Safi HJ, Estrera A. Contemporary strategies to preserve renal function during cardiac and vascular surgery. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl1:S21-28.
- Schrier RW, Arnold PE, Van Putten VJ, Burke TJ. Cellular calcium in ischemic acute renal failure: role of calcium entry blockers. *Kidney Int* 1987;32:313-321.
- Epstein M. Calcium antagonists and the kidney: future therapeutic perspectives. *Am J Kidney Dis* 1993;21(6 Suppl 3):16-25.
- Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1030-1036.
- Russo D, Testa A, Della Volpe L, Sansone G. Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker. *Nephron* 1990;55:254-257.
- 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;70:122-126.
- Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:465-477.
- Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000;343:210-212.
- Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002;89:356-358.

34. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303.
35. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol* 2005;17:80-84.
36. Rahman N, Kim GE, Mathews AS, et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int* 1994;45:1731-1738.
37. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. *N Engl J Med* 1997;336:828-834.
38. Lewis J, Salem MM, Chertow GM, et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:767-774.
39. Sward K, Valsson F, Odencrants P, et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: A randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2004;32:1310-1315.
40. 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;31:674-680.
41. van der Zander K, Houben AJ, Hofstra L, Kroon AA, de Leeuw PW. Hemodynamic and renal effects of low-dose brain natriuretic peptide infusion in humans: a randomized, placebo-controlled crossover study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H1206-1212.
42. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr, Megerian C, Spielman WS. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987;110:406-411.
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;14:1146-1149.
44. Kramer BK, Preuner J, Ebenburger A, et al. Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:910-915.
45. Safirstein R. Gene expression in nephrotoxic and ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1387-1395.
46. Humes HD, Liu S. Cellular and molecular basis of renal repair in acute renal failure. *J Lab Clin Med* 1994;124:749-754.
47. Hammerman MR. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in kidney re-revisited. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1853-1860.
48. Coimbra TM, Cieslinski DA, Humes HD. Epidermal growth factor accelerates renal repair in mercuric chloride nephrotoxicity. *Am J Physiol* 1990;259:F438-443.
49. Ding H, Kopple JD, Cohen A, Hirschberg R. Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 1993;91:2281-2287.
50. Hirschberg R, Kopple K, Lipsett P, et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1999; 55:2423-2432.
51. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322:825-829.