

# Does Bolus Isotonic Saline Infusion Prevents Rats from Contrast Induced-Nephropathy?

# Bolus İzotonik Salin İnfüzyonu Ratlarda Kontrast Nefropatisini Önler mi?

Kontrast Nefropatisini Önlemede Bolus İzotonik Salin Uygulamasının Etkinliği
The Efficacy of Bolus Normal Saline to Prevent Contrast Induced-Nephropathy

Birdal Güllüpınar[1], Sedat Yanturalı[2], Neşe Çolak Oray[2], Aydın Sarıhan[3], Hakan Topaçoğlu[4],
[1]Toros Devlet Hastanesi, Mersin, [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir,
[3]Bahçeşehir Devlet Hastanesi, İstanbul, [4]Samayta Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

*VII. Türkiye Acil Tıp Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur (13-16 Ekim 2011, Trabzon)*

**Özet**

Amaç: 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. Gereç ve Yöntem: 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 bazal 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 gözlendi. Tüm gruplarda üçüncü gün serum Kr değerleri kıyaslandığında aralarında anlamlı fark gözlendi ve bu farklılığın ikinci gruptan kaynaklandığı bulundu. Tartışma: 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; Hidrasyon; Korunma

**Abstract**

Aim: 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 cloride" on the development of CIN in an experimental rats model. Material and Method: In our study, 28 Wistar albino female rats were seperated 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. Discussion: Our animal study results showed that bolus isotonic fluid infusion either before contrast agent or after contrast agent is effective to decrease CIN development.

**Keywords**

Contrast Induced Nephropathy; Contrast Media; Hydration; Prevention

DOI: 10.4328/JCAM.1376 Received: 06.11.2012 Accepted: 03.12.2012 Printed: 01.07.2014 J Clin Anal Med 2014;5(4): 312-315
Corresponding Author: Birdal Güllüpınar, Toros Devlet Hastanesi, Acil Servis Akdeniz, Mersin, Türkiye.
T.: +90 3242337180 F.: +90 3242380172 E-Mail: birdalg@yahoo.com

## Giriş

Kontrast madde nefropatisi (KMN), kontrast madde (KM) verdikten sonra böbrek fonksiyonlarındaki akut azalma olarak tanımlanır. 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 (Akut Böbrek Yetmezliği) sıklığı da artmıştır.

KMN'ni önlemeye yönelik yapılan çalışmalarda hidrasyonun etkin olduğu bulunmuştur [2]. 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 kısaltılması acil servisin etkin kullanımı 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. 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.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Acil Tıp Anabilim Dalı ve deney hayvanları laboratuvarında yürütüldü. Deneysel, randomize kontrollü olan çalışmamıza hayvan deneyleri etik kurulu onayı alındıktan sonra başlanıldı. 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±2°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.

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.

Çalışmanın başlangıcında ve 72. saatte alınan kan serum Kr değerleri Abbott Architect C16000 otoanalizöründe orijinal Abbott diagnostik ticari kitleriyle çalışıldı. Ratlardan 72.saat serum Kr değerlerinde, bazal değere göre %25'den fazla yükselme gözlenenlerde KMN gelişmiş olduğu kabul edildi. Çalışma sonunda tüm ratlara yüksek doz eter anestezi uygulanarak sakrifiye edildi. Çalışmamızda herhangi bir rat kaybı yaşanmamıştır ve herhangi bir rat çalışmadan çıkarılmamıştır. Ratlara ait veriler ortalama ± standart hata olarak kabul edildi. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Veri sayısının az olması ve verilerin normal dağılıma uygun olmaması nedeniyle non-parametrik test kullanılmıştır.. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin <0.05 olması kabul edildi.

## 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± 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±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).

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 değerin %25' in-

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

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| Bazal ağırlık ortalaması | 257,2 ± 15,7 | 250,7 ± 9,3 | 259,4 ± 16,5 | 247,1 ± 12,0 | 0,278 |
| Üçüncü gün ağırlık ortalaması | 234,4 ± 18,7 | 248,0 ± 13,4 | 251,5 ± 22,5 | 247,9 ± 11,4 | 0,356 |
| Bazal serum Kr ortalaması | 0,49 ± 0,04 | 0,47 ±0,05 | 0,48 ± 0,03 | 0,50 ± 0,05 | 0,695 |
| Üçüncü gün serum Kr ortalaması | 0,52 ± 0,03 | 0,56 ± 0,03 | 0,53 ± 0,03 | 0,52 ± 0,04 | 0,040 |

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

| | Bazal ağırlık ortalaması | Üçüncü gün ağırlık ortalaması | p değeri | Bazal serum Kr ortalaması | Üçüncü gün serum Kr ortalaması | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Grup 1 | 257,2 ± 15,7 | 234,4 ± 18,7 | 0,018 | 0,49 ± 0,04 | 0,52 ± 0,03 | 0,141 |
| Grup 2 | 250,7 ± 9,3 | 248,0 ± 13,4 | 0,398 | 0,47 ±0,05 | 0,56 ± 0,03 | 0,028 |
| Grup 3 | 259,4 ± 16,5 | 251,5 ± 22,5 | 0,127 | 0,48 ± 0,03 | 0,53 ± 0,03 | 0,027 |
| Grup 4 | 247,1 ± 12,0 | 247,9 ± 11,4 | 0,672 | 0,50 ± 0,05 | 0,52 ± 0,04 | 0,271 |

den 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 gözlendi.

**Tartışma**

Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı girişimsel-radyolojik tekniklerin yaygınlaşmasıyla KM kullanımı giderek artmaktadır. Farklı çalışmalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi sonrası KMN prevalansı %5-14 arasında rapor edilmiştir [3-6]. KMN, hastanede kalış süresinde uzamaya, hastane maliyetlerinde artışa, sakatlık ve ölüm oranlarında artmaya, hatta geri dönüşümü olmayan son dönem böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir [7].

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 Prostoglandin E1, 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 [8–13].

KMN insidansının azaltılabilmesi için arayışlar sürerken, etkinliği kanıtlanmış ve evrensel olarak kabul edilen tek tedavi yöntemi hidrasyondur [2]. Birçok çalışmada değişik hidrasyon protokolleri denenmiş, uygun koruyucu prosedürler ortaya konulmaya çalışılmış ancak bu konuda bir fikir birliği oluşmamıştır [14]. Birçok çalışma farklı hidrasyon sıvısı, süresi, dozu ve uygulama yolu önermektedir. Kullanılan hidrasyon sıvısı ile ilgili yapılan bir çalışmada, perkutan koroner girişime 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 [15]. 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 1-1.5 ml/kg/st sıvıya devam edilmesi önerilmektedir [16]. Yine acil olmayan koroner anjiyografi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada IV salin hidrasyonunun oral hidrasyona kıyasla KMN oluşumunu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir [2].

Yeniçeri ve ark. [17] yaptığı çalışmada 24 saatlik dehidratasyon sonrasında KM (10 ml/kg.) verilmesi ile ratların %40'ında patolojik olarak nekroz bulgusu saptamış ve büyük oranda deneysel model olarak yararlanılmıştır

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.

Sonuç olarak; yaptığımız hayvan deneyi çalışmasıyla IV KM kullanmadan önce veya kullandıktan hemen sonra bolus izotonik sıvı kullanılmasının KMN gelişmesini azaltmada başarılı olduğu gösterildi.

*Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı*

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Kaynaklar**

1. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. Am J Cardiol 1989;64(9):22-6.
2.Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. Nephron Clin Pract 2003;93(1):29-34.
3. 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(1):50-4.
4. Hipp A, Desai S, Lopez C, Sinert R. The incidence of contrast-induced nephropathy in trauma patients. Eur J Emerg Med 2008;15(3):134-9.
5.Durukan P, Ozkan S, Ikizceli I, Vardar A, Ipekci A, Duman A. Contrast-induced nephropathy risk due to emergency contrast-enhanced computed tomography. Eur J Emerg Med 2012;19(1):20-3.
6. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G 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(11):815-21.
7.Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ et al. Incidence and prognostic importance of acut renal failure after percutaneous intervention. Circulation 2002;105(19):2259-64.
8.Sketch MH, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Ther 2001;8(3):155-62.
9. 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(1):43-9.
10.Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel WG, Kunzendorf U et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. Clin Nephrol

2003;60(3):176-82.
11.Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentiallyharmful. Am J Med 2001;111(9):692-8.
12.Gabutti L, Marone C, Monti M, Malfanti M, Zwahlen U, Pasotti E et al. Does continuous venovenous hemodiafiltration concomitant with radiological procedures provide a significant and safere moval of the iodinated contrast ioversol? Blood Purif 2003;21(2):152-7.
13.Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Maranal, Assanelli E, De Metrio M et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. Am J Med 2006;119(2):155-62.
14. Schräder R. Contrast Material-Induced Renal Failure: An Overview. J Interv Cardiol 2005;18(6):417-23.
15.Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U et al. Prevention of contrastmedia associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patient undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med 2002;162(3):329-36.
16. 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(6):1570-4.
17.Yenicerioglu Y, Yılmaz O, Sarıoglu S, Ormen M, Akan P, Celik A et al. Effects of N-acetylcysteine on radiocontrast nephropathy in rats. Scand J Urol Nephrol 2006;40(1):63-9.