

استخدام MESNA في الوقاية من اعتلال الكلية بالمادة الظليلة

قصي حسن*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يعد اعتلال الكلية بالمادة الظليلة ثالث أشيع سبب للقصور الكلوي المكتسب بالمشفى بعد الأذية الكلوية الحادة بنقص التروية الكلوية، والسُممية الكلوية الدوائية، وهناك عوامل خطر عديدة تساهم في حدوث اعتلال الكلية بالمادة الظليلة؛ لذا وُضعت العديد من البروتوكولات للوقاية من اعتلال الكلية بالمادة الظليلة، وأحد أحدث هذه البروتوكولات إعطاء دواء MESNA قبل حقن المادة الظليلة.

هدف البحث للوقاية من حدوث الأذية الكلوية المُحدثة بالمادة الظليلة عند المرضى متوسطي وعالي الخطورة. مواد البحث وطرائقه: أجريت دراسة حشدية راجعة لملفات 740 مريض من الذين تعرضوا لإجراء يقتضي حقن مادة ظليلة على مدى خمس سنوات سابقة، وجمع المعلومات الآتية: عوامل الخطورة لحدوث اعتلال كلية بالمادة الظليلة (داء السكري، والقصور الكلوي المزمن $GFR \geq 60$ مل/د/1.73م²، العمر ≤ 75 سنة، وقصور القلب $EF \leq 35$ ، وكمية المادة الظليلة، ونوع الاستقصاء المُجرى) رقم كرياتينين المصل القاعدي قبل الحقن، ورقم كرياتينين المصل بعد الحقن ب 24 - 48 - 72 ساعة.

النتائج: حدث لدى 5 مرضى ارتفاع في أرقام الكرياتينين بعد حقن المادة الظليلة بنسبة 0.7% من عينة الدراسة. الاستنتاج: تؤكد هذه الدراسة دور MESNA في الوقاية من اعتلال الكلية بالمادة الظليلة. الكلمات المفتاحية: اعتلال الكلية بالمادة الظليلة، MESNA، عوامل الخطورة، القصور الكلوي.

*مدرس في قسم الأمراض الباطنة_ كلية الطب البشري - جامعة دمشق

The Role Of MESNA: sodium 2-mercaptoethanesulfonat In Prevention Of Contrast – Medium Induced Nephropathy

Qussai Hassan*

Abstract

Background & Aim: Contrast-induced nephropathy is the third most common cause of hospital acquired renal failure, after decreased renal perfusion and nephrotoxic medications. There are many risk factors considered to be associated with the development of Contrast-induced nephropathy (CIN), so there have been a lot of preventive strategies. One of the new strategies is use of MESNA (sodium 2-mercaptoethanesulfonat) before investigations that require radiographic contrast agents.

This study aim to Prevention of contrast-induced nephropathy in at-risk patients given radiographic contrast agents.

Materials and Methods; This is a retrospective cohort study in which we followed 740 patients who undergone investigations that required radio-graphic contrast agents for five years and collected these data: risk factors of CIN (diabetes mellitus, chronic kidney disease $GFR \leq 60$ ml/min/1.73m², age ≥ 75 years, congestive heart failure $EF \leq 35$, volume of radiographic contrast agent, type of investigation required), baseline serum creatinine level before contrast medium use, serum creatinine level after 24-48-72 hours following the use of radio-graphic contrast agents.

Results: The incidence of Contrast-induced nephropathy (CIN) was 0.7% (5 patients).

Conclusion; MESNA plus volume expansion before and during contrast exposure was effective for preventing CIN compared to volume expansion alone.

Keywords; Contrast-induced nephropathy (CIN), MESNA, risk factors, chronic kidney disease.

* MD, PhD. Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Damascus University.

المقدمة:

- الحقن الشرياني للمادة الظليلة يحمل خطورة أكبر بالمقارنة مع الحقن الوريدي^{7,8}.
- زيادة حجم المادة الظليلة عامل خطر؛ لذلك يستخدم مشعر V/cr-cl (حجم المادة الظليلة/ تصفية الكرياتينين) للتنبؤ بارتفاع الكرياتينين بعد الحقن؛ إذ تعد القيمة >2.62 مشعراً للأمان النسبي للحقن^{9,10}.
- لتقييم عوامل الخطورة لكل مريض قبل إجراء حقن المادة الظليلة اعتمد جدول Merhan¹¹ الذي أعطى لكل عامل خطورة علامة مجموع العلامات يُزودنا بتوقع نسبي لاحتمالية الأذية الكلوية بالمادة الظليلة لدى كل مريض طبقاً للجدول الآتي:
- يوضح جدول (1) تقييم العلامات لكل عامل خطورة لاعتلال الكلية بالمادة الظليلة:

الجدول(1): تقييم العلامات لكل عامل خطورة لاعتلال الكلي

ة بالمادة الظليلة

العلامة	عامل الخطورة
5	هبوط الضغط > 80 ملم. ز
5	البالون الأبهري
5	قصور القلب الاحتقاني
4	العمر ≤ 75 سنة
3	فقر الدم (الهيماتوكريت >39% للذكور، >36% للإناث)
3	داء السكري
1 لكل 100مل	كمية المادة الظليلة
4	كرياتينين المصل < 1.5 ملغ /دل
2	معدل GFR >60 مل/د/1.73م ²
4	60-40
4	40-20
6	> 20

إن زيادة استخدام المواد الظليلة خلال الإجراءات الشعاعية المختلفة زاد من معدل حدوث اعتلال الكلية بالمادة الظليلة، ففي عام 2003 في الولايات المتحدة الأمريكية استخدم حوالي 8 مليون لتر من المواد الظليلة⁽¹⁾، وهذا ما يجعلها أكبر حجم لمادة دوائية تستخدم في المشافي، وهذا يطرح حاجة ملحة لإيجاد سبل للوقاية من التأثيرات الكلوية لهذه المواد.

التعريف:

أشيع تعريف لاعتلال الكلية بالمادة الظليلة هو ارتفاع كرياتينين المصل <25%، أو زيادة مطلقة في الكرياتينين بمقدار < 0.5 ملغ/دل (44.2 ملمول/ل) من القيمة القاعدية⁽¹⁻²⁾ الذي يحدث خلال 24-48 ساعة من التعرض للمادة الظليلة^{1,3}.

عوامل الخطورة:

تقسم إلى عوامل متعلقة بالمريض، وعوامل غير متعلقة بالمريض:

1-العوامل المتعلقة بالمريض: وجود أذية كلوية، الداء السكري، والورم النقوي المتعدد، والعمر المتقدم، وقصور القلب الاحتقاني، وعدم الاستقرار الهيموديناميكي، وهبوط التوتر الشرياني، وفقر الدم، وقصور قلب أيسر مع EF<40% - المتلازمة النفروزية، واحتشاء العضلة القلبية^{4,5}.

2-العوامل غير المتعلقة بالمريض: حجم وأوزمولية وأيونية المادة الظليلة، والحقن الشرياني أو الوريدي، والاستخدام المرافق لأدوية ذات سمية كلوية⁽⁵⁻⁶⁾.

- يعد القصور الكلوي المزمن أهم عامل لحدوث اعتلال الكلية بالمادة الظليلة؛ إذ يعد انخفاض GFR>60 مل/د/1.73م² هو القيمة الحدية لحدوث اعتلال الكلية بالمادة الظليلة⁽⁶⁾.

والبروتوكول المفضل للإمهاة الوريدية هو الإمهاة بمعدل 1مل/كغ/س قبل الحقن ب 12 ساعة، وبعد الحقن ل 12 ساعة¹⁴.

2-بيكربونات الصوديوم: تستخدم بتركيز 154 ملمول/ل إذ تقوم بقلونة البول في لمعة الأنابيب، وهذا يمنع تشكل الجذور الحرة والشدة التأكسدية، ودراسات عديدة قارنت بين البيكربونات والمحلول الملحي؛ إذ لم يتبين بالدراسات الكبيرة وجود أفضلية لأحدهما على الآخر¹⁴.

3-الموسعات الوعائية: مثل حاصرات قنوات الكالسيوم والدوبامين والدراسات اللاحقة لم تظهر لها أي دور في الوقاية من اعتلال الكلية بالمادة الظليلة.

4-مضادات الأكسدة: (N-Acetyl cysteine) أظهرت بعض الدراسات الأولية فائدتها في الوقاية¹⁶.

5-أسكوربيك أسيد: قد يكون له دور وقائي.

6-الستاتينات: لها دور مضاد للآلية الالتهابية، وقد تضاربت الآراء حول الفائدة من استخدامها ولا تزال بحاجة لمزيد من الدراسات لتأكيد دورها الوقائي.

6-MESNA: Sodium 2-mercaptoethanesulfonate

- مركب دوائي حاصل على موافقة منظمة الغذاء والدواء FDA عام 1988؛ لاستخدامه في الوقاية من التهاب المثانة النزفي الناتج عن استخدام السيكلوفوسفاميد والإيفوسفاميد إضافة إلى خواصه الحالة للمخاط إذ يستخدم كمقشع خارج أمريكا الشمالية باسم ميستابرون، ويتوافر بشكل معد للحقن الوريدي، وأقراص للإعطاء الفموي، وهو عبارة عن مركب عضوي صغير الجزء

ذوب في الماء يحوي على زمرة SH: Sulfhydryl

- آلية التأثير في الوقاية من التهاب المثانة النزفي: يعطى MESNA بشكل متوافق مع السيكلوفوسفاميد أو الإيفوسفاميد حيث يطرح عبر الكلية ويتركز في البول كونه يذوب في الماء حيث يقوم بنزع أكسدة نواتج الاستقلاب السامة لهذه الأدوية عبر تداخل زمرة مركب

- يوضح الجدول (2) تقييم الخطورة حسب عوامل الخطورة السابقة:

الجدول (2): تقييم الخطورة حسب عوامل الخطورة السابقة

مستوى الخطورة	العلامة	احتمالية حدوث اعتلال كلية بالمادة الظليلة	احتمالية الحاجة إلى التحال
منخفض الخطورة	< 5	7.5%	0.04%
متوسط الخطورة	6-10	14%	0.12%
عالي الخطورة	11-16	26.1%	1.09%
خطورة عالية جداً	>16	57.3%	12.5%

الآلية الإمراضية لاعتلال الكلية بعد حقن المواد الظليلة:

-غير مفهومة بشكل كامل، وتتشارك فيها عدة عوامل:
1-زيادة القوى المقبضة الوعائية.

2-نقص مستوى البروستاغلاندين وحمض النتريك NO موضعياً.

3-السمية المباشرة للخلايا الأنبوبية بسبب الجذور الأكسجينية الحرة، وزيادة استهلاك الأكسجين، وزيادة الضغط ضمن الأنابيب بسبب الإدرار المحدث بالمادة الظليلة، وهذا كله يقود إلى حدوث احتشاء في اللب الكلوي^{11,12}

طرق الوقاية من اعتلال الكلية بالمادة الظليلة:

1-الإمهاة: تعد الإمهاة الوريدية مفضلة على الإمهاة الفموية¹³، وبعد المحلول الملحي النظامي 0.9% مفضلاً على المحلول نصف النظامي 0.45%.

وتؤدي الإمهاة دوراً وقائياً بعدة آليات منها تمديد المادة الظليلة في لمعة الأنابيب، وزيادة الصبيب البولي، وانقاص تفعيل محور الرينين - انجيوتنسين - الدوسترون.

وتعد هذه الدراسة هي دراسة Randomized-Control الوحيدة المُجرّاة على MESNA، وهذا ما يطرح الحاجة إلى مزيد من الدراسات لإيضاح أكبر لدور هذا العقار في الوقاية من اعتلال الكلية بالمادة الظليلة.

المواد والطرائق:

- أُجريت دراسة حشدية راجعة على المرضى المُجرى لهم استقصاءات تتطلب حقن مادة ظليلة في مشفى الأسد الجامعي في الفترة الممتدة بين 2015 - 2020 الذين تنطبق عليهم معايير الاشتمال الآتية (العمر < 18 سنة - رقم كرياتينين المصل القاعدي بين 1.5-4 ملغ /دل)، وتم استبعاد المرضى الآتين (أعمارهم > 18 سنة - رقم كرياتينين المصل القاعدي > 1.5 ملغ/دل أو < 4ملغ/دل - القصور الكلوي الحاد).
- تم تطبيق البروتوكول الآتي على المرضى الذين تنطبق عليهم معايير الاشتمال:
- ✓ إعطاء MESNA بجرعة 1600 ملغ (400 ملغ / 4 أمبولات) بطريقة التسريب الوريدي خلال 10 دقائق قبل حقن المادة الظليلة.
- ✓ إماهة وريدية بالسيروم النظامي 0.9% NaCl بمعدل (3مل/كغ/س أو 1 مل/كغ/س لمرضى قصور القلب) قبل الحقن بساعة، والاستمرار بالتسريب بعد الحقن بمعدل 1مل/كغ /س لمدة 6 ساعات.
- ✓ حقن أقل كمية من المادة الظليلة التي تُحدد حسب الاستقصاء المُجرى:
- طبقي محوري (صدر أو بطن أو حوض أو ماسح) 20-50مل
- قثطرة قلبية تشخيصية 30-50 مل
- قثطرة قلبية علاجية > 120 مل
- التصوير الشرياني للأبهر وفتحاته 150-200 مل

مع المركبات الحاوية على زمرة الكربونيل ألفا وبيتا غير المشبعة، وأهمها مركب الأكرولين، وهذا ما يدعى بتفاعل مايكل Michael addition إذ يساعد هذا الاقتران على إزالة الفعالية السامة لنواتج الاستقلاب لتطرح بعدها في البول⁽¹⁷⁾ كما أن له دوراً في إزالة مركبات الأوكسجين التفاعلية ROS (Reactive Oxygen Species) ، ومن ثم منع نضوب الغلوتاتيون عبر تشكيل زمرة الثيول (thiol)¹⁸.

- الجرعة: عند إعطاء الإيفوسفاميد بجرعة 1.2 غ/م² يتم إعطاء الميزنا بجرعة 240ملغ/م²، وذلك بالحقن الوريدي المباشر خلال 15 دقيقة قبل الإيفوسفاميد ثم بعد 4 ساعات و 8 ساعات من التسريب، ويمكن استخدام المركب الفموي كبديل، أما بالنسبة للسيكلوفوسفاميد فيعطى 20% من مقدار الجرعة ثم بعد 4 و 8 ساعات من كل جرعة.
- بالنسبة لاستخدامه في اعتلال الكلية بالمادة الظليلة: يعطى بجرعة 1600 ملغ حقن وريدي خلال 15 دقيقة قبل التصوير الشعاعي أو القثطرة القلبية مباشرة.
- بدأ استخدام MESNA في الوقاية من اعتلال الكلية بالمادة الظليلة بعد فهم آلية عمل الدواء المضادة للأكسدة، وفهم الآلية المرضية لاعتلال الكلية بالمادة الظليلة ، فقد جرى تقييمه في عام 2001 في أذية الكلية بعود التروية Re-perfusion injury عند الجرذان ؛ إذ تبين أن له دوراً في تعديل كل من الأذية النسيجية ووظيفة الكلية، ويحافظ على الرشح الكبي والإطراح الجزيئي للصدويوم.

- في عام 2011 جرى تقييم استخدامه في الوقاية من اعتلال الكلية بالمادة الظليلة ؛ إذ شملت الدراسة 100 مريض ، فقد حدث ارتفاع في أرقام الكرياتينين عند 14% من مجموعة الشاهد بينما كانت هذه النسبة 0% عند مجموعة الحالات التي تلقت MESNA¹⁹،

- ✓ إيقاف المدرات ومثبطات الخميرة القالبية للأنجيوتنسين / ACEIs / حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs
- يبين جدول (4) توزع المرضى في عينة الدراسة حسب الفئات العمرية.

الجدول (4): توزع المرضى في عينة الدراسة حسب الفئات العمرية

الفئة العمرية	العدد
21-30 سنة	28 (4%)
31-40 سنة	66 (9%)
41-50 سنة	92 (12%)
51-60 سنة	284 (38%)
61-70 سنة	134 (18%)
71-80 سنة	106 (14%)
81 ≤ سنة	30 (4%)

- يبيّن جدول (5) توزع مرضى عينة الدراسة حسب عوامل الخطورة (داء السكري، وقصور القلب، والعمر المتقدم \leq 75 سنة، وكمية المادة الظليلة، ونوع الاستقصاء المُجرى، و رقم كرياتينين والمصل القاعدي).

الجدول (5): توزع مرضى عينة الدراسة حسب عوامل الخطورة.

عامل الخطورة	عدد المرضى	النسبة
داء السكري	392	53%
قصور القلب ($EF \leq 35\%$)	81	11%
العمر المتقدم \leq 75 سنة	250	34%
كمية المادة الظليلة ونوع الاستقصاء المُجرى: طبقي محوري مع حقن (20-50 مل)	500	68%
تصوير شرايين الأبهري وفروعه (150-)	54	7%
قنطرة قلبية تشخيصية (30-50 مل)	96	13%
قنطرة قلبية علاجية (\geq 120 مل)	90	12%
رقم كرياتينين المصل القاعدي: 1.5-2 ملغ/دل	250	34%
2.1-2.5 ملغ/دل	205	28%
2.6-3 ملغ/دل	247	33%
3.1-3.5 ملغ/دل	23	3%
3.5-4 ملغ/دل	15	2%

- قبل الحقن بنحو 24 ساعة.
- ✓ إيقاف خوافض السكر الفموية كمركب metformin قبل الحقن ب 24 ساعة.
- ✓ مراقبة كرياتينين المصل قبل الحقن وبعد 24-48-72 من الحقن.
- المادة الظليلة المُستخدمة هي Iohexol (Omnipaque) وهي مادة منخفضة الأوسمولية.
 - مراقبة حدوث اعتلال كلية بالمادة الظليلة لدى المرضى بعد الحقن حسب التعريف الآتي:
(ارتفاع كرياتينين المصل $< 25\%$ ، أو زيادة مطلقة في الكرياتينين بمقدار < 0.5 ملغ/دل (44.2 ملمول/ل) من القيمة القاعدية الذي يتطور خلال 24-48-72 ساعة من التعرض للمادة الظليلة).
 - مقارنة نتائج البروتكول السابق مع نتائج الدراسات العالمية السابقة التي طبقت فقط بروتكول الإماهة الوريدية.

النتائج:

- بلغ حجم عينة الدراسة 740 مريض من المرضى المراجعين لإجراء استقصاءات تتطلب حقن مادة ظليلة في مستشفى الأسد الجامعي ممن تنطبق عليهم معايير الاشتمال المذكورة آنفاً.
- يبين جدول (3) توزع المرضى في عينة الدراسة حسب الجنس.

الجدول (3): توزع المرضى في عينة الدراسة حسب الجنس

الذكور	الإناث	العدد الكلي للمرضى
481 (65%)	259 (35%)	740

• المقارنة مع الدراسات العالمية السابقة:

مقارنة مع دراسة ألمانية نشرت عام 2011 بعنوان:
(دور MESNA في الوقاية من اعتلال الكلية المُحدث
بالمادة الظليلة²⁰)

(MESNA; sodium 2-mercaptoethanesulfonate for
prevention of contrast medium-induced
nephrotoxicity)

- هذه الدراسة مستقبلية عشوائية Placebo-Controlled
شملت 100 مريض تم تقسيمهم عشوائياً إلى مجموعتين:
الأولى مجموعة MESNA ، وتلك ضمت 51 مريضاً ،
وطبق عليهم بروتكول MESNA 1600ملغ (حقن وريدي)
مع الإماهة بـ 9% NaClO (1000مل قبل حقن المادة
الظليلة & 500 مل بعد الحقن)، أما المجموعة الثانية فهي
مجموعة الدواء الوهمي Placebo: وضمت 49 مريضاً
وطُبق عليهم بروتكول الإماهة الوريدية فقط بالسيروم
9% NaClO قبل حقن المادة الظليلة، ولم يُسمح بالإماهة
الفموية مع إيقاف المدرات قبل 24 ساعة من الحقن،
والمادة الظليلة المستخدمة كانت منخفضة الأوسمولية.

- يوضح الجدول (7) نقاط المقارنة بين الدراسة الحالية
والدراسة الألمانية 2011.

- بعد تطبيق بروتكول الدراسة تبين بالنتائج أن عدد
المرضى الذين حدث لديهم اعتلال كلية بالمادة الظليلة
حسب التعريف المذكور سابقاً هم 5 مرضى بنسبة 0.7%.
- يبين جدول (6) توزيع عوامل الخطورة بين المرضى الذين
تطور لديهم اعتلال كلية بالمادة الظليلة.

الجدول (6): توزيع عوامل الخطورة بين المرضى الذين تطور لديهم

اعتلال كلية بالمادة الظليلة

عوامل الخطورة	عدد المرضى الذين حدث لديهم اعتلال كلية بالمادة الظليلة
داء السكري	3 (7.6%)
قصور قلب EF≤35%	0 (0%)
العمر ≤75 سنة	0 (0%)
حقن شرياني	5 (2%)
رقم كرياتينين المصل القاعدي	1 (0.4%)
1.5-2ملغ/دل	2 (1%)
2.1-2.5 ملغ/دل	1 (0.4%)
2.6-3 ملغ/دل	0 (0%)
3.1-3.5 ملغ/دل	0 (0%)
3.6-4 ملغ/دل	1 (7%)

الجدول (7): نقاط المقارنة بين الدراسة الحالية والدراسة الألمانية 2011

الدراسة الألمانية 2011	الدراسة الحالية	
مستقبلية عشوائية Placebo-Controlled	حشدية راجعة	نمط الدراسة
100 مريض	740 مريض	حجم العينة
سنتين (2004-2002)	5 سنوات (2015-2020)	مدة الدراسة
34-80 سنة	21-84 سنة	أعمار المرضى
≤ 1.7 ملغ/دل ≤ 150 مليمول/ل	1.5-4 ملغ/دل 133-354 مليمول/ل	رقم كرياتينين المصل القاعدي
-مرضى التحال. -مرضى القصور الكلوي الحاد. -المرضى الذين أُجري لهم حقن مادة ظليلة قبل 7 أيام من بدء الدراسة. -المرضى الذين لديهم تحسس على MESNA -الحوامل. -المرضى المعالجين ب (dopamine-mannitol-NAC)	-العمر > 18 سنة. - رقم كرياتينين المصل القاعدي > 1.5 ملغ/دل أو < 4 ملغ/دل. -مرضى القصور الكلوي الحاد.	معايير الاستبعاد
(iopromide) أو (iomeprol) وهي مادة منخفضة الأوسمولية	Iohexol (Omnipaque) وهي مادة منخفضة الأوسمولية	المادة الظليلة المستخدمة
-كرياتينين المصل قبل الحقن وبعد 24-48 ساعة من الحقن. - حساب GFR بمعادلة MDRD-2 عند القبول وبعد 24-48 ساعة من الحقن. - معايرة Cystatin C عند القبول وبعد 24-48 ساعة من الحقن.	كرياتينين المصل قبل الحقن وبعد 24-48-72 ساعة من الحقن.	متابعة المرضى
-عدد المرضى الذين حدث لديهم اعتلال كلية بالمادة الظليلة في مجموعة MESNA = صفر. عدد المرضى الذين تطور لديهم اعتلال كلية بالمادة الظليلة في مجموعة Placebo 7 بنسبة 14%.	عدد المرضى الذين حدث لديهم اعتلال كلية بالمادة الظليلة حسب التعريف المذكور سابقاً هم 5 مرضى بنسبة 0.7%	النتائج

- نلاحظ - بالمقارنة مع الدراسة الألمانية- أن حدوث اعتلال الكلية بالمادة الظليلة كان أقل بكثير في المجموعة التي تم تحضيرها بمركب MESNA مع الإماهة الوريدية مقارنةً ببروتكول الإماهة الوريدية فقط، فقد بلغت نسبة حدوث الأذية الكلوية المحدثة بالمادة الظليلة في دراستنا 0.7% ، وفي الدراسة الألمانية 0% (مجموعة بروتكول MESNA مع الإماهة الوريدية) ، 14% (مجموعة الإماهة الوريدية فقط).

الاستنتاج:

- تظهر هذه الدراسة أن تطبيق بروتكول MESNA مع الإماهة الوريدية لدى المرضى المُجرى لهم استقصاءات تتطلب حقن مادة ظليلة تساهم في تخفيف الأذية الكلوية
1. تحديد المرضى متوسطي وعالي الخطورة الذين سيخضعون لاستقصاءات تتطلب حقن مادة ظليلة.
2. تطبيق بروتكول MESNA مع الإماهة الوريدية عند هؤلاء المرضى.
3. مراقبة كرياتينين المصل بعد الحقن ب 24-48-72 ساعة.
4. يفضل إجراء دراسة أخرى مستقبلية تقارن الأثر الوقائي لدواء MESNA مع الإماهة بالمقارنة مع الإماهة الوريدية فقط، وذلك في دراسة واحدة.

References

1. R. W. Katzberg and C. Haller, "Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape," *Kidney International*, vol. 69, pp. S3–S7, 2006.
2. K. J. Berg, "Nephrotoxicity related to contrast media," *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, vol. 34, no. 5, pp. 317– 322, 2000.
3. K. Nash, A. Hafeez, and S. Hou, "Hospital-acquired renal insufficiency," *The American Journal of Kidney Diseases*, vol. 39, no. 5, pp. 930–936, 2002.
4. R. Mehran and E. Nikolsky, "Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk," *Kidney International*, vol. 69, pp. S11–S15, 2006.
5. T. Pucelikova, G. Dangas, and R. Mehran, "Contrast-induced nephropathy," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 71, no. 1, pp. 62–72, 2008.
6. N. Pannu, N. Wiebe, and M. Tonelli, "Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy," *Journal of the American Medical Association*, vol. 295, no. 23, pp. 2765–2779, 2006.
7. R. W. Katzberg and R. Lamba, "Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction?" *Radiologic Clinics of North America*, vol. 47, no. 5, pp. 789–800, 2009.
8. S. M. Kim, R. H. Cha, J. P. Lee et al., "Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: a quality improvement report," *The American Journal of Kidney Diseases*, vol. 55, no. 6, pp. 1018– 1025, 2010.
9. W. K. Laskey, C. Jenkins, F. Selzer et al., "Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no. 7, pp. 584–590, 2007.
10. N. Tan, Y. Liu, Y. L. Zhou et al., "Contrast medium volume to creatinine clearance ratio: a predictor of contrast-induced nephropathy in the first 72 hours following percutaneous coronary intervention," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 79, no. 1, pp. 70–75, 2011.
11. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393-1399.
12. Tarek A. Ibrahim, Ramzy H. El-Mawardy, Ahmed S. El-Serafy, Ehab M. El-Fekky. 2017. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 18:5, 315-319.
13. 5. Eszter V?r?s, L?szi? Deres, R?bert Halmosi, Edit V?rady, K?lm?n T?th, Istv?n Batty?ni. 2017. Interactions between iodinated contrast media and tissue plasminogen activator: In vitro comparison study. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 66:2, 167-174.
14. H. S. Trivedi, H. Moore, S. Nasr et al., "A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity," *Nephron. Clinical practice*, vol. 93, no. 1, pp. C29–C34, 2003.
15. B. D. Bader, E. D. Berger, M. B. Heede et al., "What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity?" *Clinical Nephrology*, vol. 62, no. 1, pp. 1–7, 2004.
16. H. Sporer, F. Lang, and H. Oberleithner, "Inefficacy of bicarbonate infusions on the course of postischaemic acute renal failure in the rat," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 11, no. 4, pp. 311–315, 1981.
17. O. Berwanger, "Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized acetylcysteine for contrast-induced nephropathy trial (ACT)," *Circulation*, vol. 124, no. 11, pp. 1250–1259, 2011.
18. Shaw IC, Graham MI (1987). "Mesna—a short review". *Cancer Treat. Rev.* 14 (2): 67–86. doi:10.1016/0305-7372(87)90041-7. PMID 3119211.
19. Dubourg L, Michoudel C, Cochat P, et al. Human Kidney tubules detoxify chloroacetaldehyde, apresumed nephrotoxic metabolite of ifosfamide. *J Am Soc Nephrol*. 2011;12:1615-1623.
20. U. Ludwig, M.K. Riedel, M. Backes, A. Imhof, R. Muche and F. Keller. MESNA (sodium 2-mercaptoethanesulfonate) for prevention of contrast medium-induced nephrotoxicity. *Clinical Nephrology*, 106651Lu /04.10.2010.

21. Sonjot S. Brar, Albert Yuh-Jer Shen, Michael B. Jorgensen, Adam Kotlewski, Vicken J. Aharonian, Natasha Desai, Michael Ree, Ahmed Ijaz Shah, Raoul J. Burchette. Sodium Bicarbonate vs Sodium Chloride for the Prevention of Contrast Medium-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography. JAMA. 2008;300(9):1038-1046.