

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL SERVİSTEN YOĞUN BAKIMA YATIRILAN
HASTALARDA KONTRAST NEFROPATİSİ GELİŞME RİSKİ
VE PREDİKTİF FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SİNAN ÖZEL

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Enes DEMİREL

BOLU, ŞUBAT - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sinan ÖZEL tarafından hazırlanan “**ACİL SERVİSTEN YOĞUN BAKIMA YATIRILAN HASTALARDA KONTRAST NEFROPATİSİ GELİŞME RİSKİ VE PREDİKTİF FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.
21/02/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Enes DEMİREL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Kaan Çelik
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Beliz Öztok TEKTEN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2024/268 sayısı ile etik izin alınmıştır.

SİNAN ÖZEL

ÖZET

**ACİL SERVİSTEN YOĞUN BAKIMA YATIRILAN HASTALARDA
KONTRAST NEFROPATİSİ GELİŞME RİSKİ VE PREDİKTİF
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. SİNAN ÖZEL
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ MUSTAFA ENES DEMİREL)**

**BOLU, ŞUBAT - 2024
IX + 70**

Amaç: Bu çalışmada acil servisten yoğun bakıma yatırılan hastalarda kontrast nefropatisi gelişme sıklığını ve risk faktörleri belirlemeyi amaçladık. Acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan ve hastane başvurusunda veya yatışı sırasında kontrastlı veya kontrastsız görüntüleme tetkiki yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi ve Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2021 – Haziran 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilen retrospektif, gözlemsel ve tek merkezli bir kohort çalışmasıdır. Acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan ve hastane başvurusunda veya yatışı sırasında kontrastlı veya kontrastsız görüntüleme tetkiki yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar kontrast madde alımı, akut böbrek hasarı ve çeşitli parametreler açısından tarandı. Akut böbrek hasarı hasta yatışından sonra 48-72 saat içinde serum kreatinin düzeyin 0,3 mg/dL veya üstü artış olması olarak tanımlandı. İstatistiksel analiz Jamovi kullanılarak yapıldı ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Bu çalışmaya, acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan toplam 626 erişkin hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların 419'u (%66,9) kontrast maddeye maruz kalmamış, 207'si (%33,1) ise kontrast madde uygulanmış hastalardan oluşmaktadır. ABH gelişimi, kontrast verilen grupta %23,2, verilmeyen grupta ise %21,2 olarak gözlenmiştir. Kontrast madde ile ABH arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. İnotrop kullanımı, ventilator kullanımı, sepsis, mortalite ve ABH arasında anlamlı ilişki gözlemlendi.

Sonuç: Kontrast madde kullanımının ABH gelişimi ile doğrudan ilişkili olmadığı, ancak yoğun bakım koşullarında eşlik eden klinik durumların (inotrop ihtiyacı, ventilatör desteği, sepsis vb.) ABH riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Kontrast Madde, Yoğun Bakım, Kontrast ilişkili Akut Böbrek Hasarı

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RISK OF DEVELOPMENT OF CONTRAST NEPHROPATHY AND PREDISPOSING FACTORS IN PATIENTS ADMITTED FROM EMERGENCY DEPARTMENT TO INTENSIVE CARE UNIT

MEDICAL SPECIALTY THESIS

SİNAN ÖZEL, MD

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSISTANT PROF. DR. MUSTAFA ENES DEMİREL)

BOLU, FEBRUARY 2024

IX + 70

Objective: In this study, we aimed to determine the incidence and risk factors of contrast nephropathy in patients hospitalised from the emergency department to the intensive care unit. All patients who were hospitalised from the emergency department to the intensive care unit and who underwent imaging studies with or without contrast at admission or during hospitalisation were included in the study.

Materials and Methods: This is a retrospective, observational, single-centre cohort study conducted in the Emergency Department and Intensive Care Unit of Bolu Abant İzzet Baysal University Education and Research Hospital between January 2021 and June 2024. All patients who were admitted from the emergency department to the intensive care unit and underwent imaging examinations with or without contrast on admission or during hospitalisation were included in the study. These patients were screened for contrast media uptake, acute kidney injury and various parameters. Acute kidney injury was defined as an increase in serum creatinine level of 0,3 mg/dL or more within 48-72 hours after admission. Statistical analysis was performed using Jamovi and significance level was accepted as $p < 0,05$.

Results: A total of 626 adult patients hospitalised from the emergency department to the intensive care unit were included in this study. Of the participants, 419 (66.9%) were non-contrast-exposed and 207 (33.1%) were contrast-administered patients. The rate of AKI development was 23.2% in the contrast-exposed group and 21,2% in the non-contrast-exposed group. No significant correlation was observed between contrast media and AKI. A significant relationship was observed between vasopressor use, ventilator use, sepsis, mortality and AKI.

Conclusion: It has been shown that contrast media use is not directly associated with the development of AKI, but accompanying clinical conditions (need for vasopressors, ventilator support, sepsis, etc.) in intensive care conditions significantly increase the risk of AKI.

KEYWORDS: Contrast Media, Critical Care, Contrast Associated Acute Kidney Injury

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	10
FOTOĞRAF LİSTESİ	11
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	12
TEŞEKKÜR	14
1. GİRİŞ.....	15
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1 Böbrek Anatomi ve Fizyolojisi.....	17
2.2 Böbrek Fonksiyonu Değerlendirme.....	18
2.3 Akut Böbrek Hasarı	20
2.3.1 KDIGO ABH Tanım	20
2.3.2 KDIGO ABH Sınıflama	20
2.3.3 Etiyoloji	21
2.3.4 Epidemiyoloji	22
2.3.5 Patofizyoloji	23
2.4 Kontrast İlişkili Akut Böbrek Hasarı	25
2.4.1 Kontrast Madde	25
2.4.2 Kİ-ABH Tanım.....	25
2.4.3 Epidemiyoloji	26
2.4.4 Patofizyoloji	26
2.4.5 Risk Faktörleri	28
2.4.6 Kİ-ABH Önlenmesi.....	30
2.4.7 Kİ-ABH Klinik Yönetim	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Çalışma Tasarımı ve Popülasyon.....	33
3.1.1 Dahil Edilme Kriterleri.....	33
3.1.2 Dışlanma Kriterleri	33
3.1.3 Verilerin Toplanması.....	33
3.2 Kontrast Nefropatisi Tanımı	34

3.3 Etik Onay	34
3.4 İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1 Kategorik Verilerin Kontrast ve ABH ile İlişkisi	36
4.1.1 İnotrop Kullanımının ABH ve Kontrast ile İlişkisi	37
4.1.2 Ventilatör Kullanımının ABH ve Kontrast ile İlişkisi.....	38
4.1.3 Sepsis ile ABH ve Kontrast İlişkisi	39
4.1.4 Hipertansiyon ile ABH ve Kontrast İlişkisi.....	40
4.1.5 Diyabetes Mellitus ile ABH ve Kontrast İlişkisi	41
4.1.6 Mortalite ile ABH ve Kontrast İlişkisi	42
4.2 Sayısal Verilerin ABH ve Kontrast ile İlişkisi	43
4.2.1 Kontrast Alan Hastalarda ABH ve Biyokimyasal Parametreler.....	43
4.2.2 Tüm Hastalarda ABH ve Biyokimyasal Parametreler.....	44
4.2.3 Kontrast Sonrası ABH Tahmini için Skorlama ve ROC Analizi	45
5. TARTIŞMA	47
5.1 Kontrast Sonrası ABH Risk Faktörleri ve Prediktif Değişkenler	52
5.2 Sonuç ve Literatürle Karşılaştırmalı Değerlendirme	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR.....	65

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. ABH Skorlama ROC Eğrisi.....	46
---------------------------------------	----



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Kontrast Uygulamasına Göre Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	36
Tablo 2. ABH Gelişim Durumu	37
Tablo 3. ABH Gelişimi ve Kontrast Kullanımı Arasındaki İlişiki.....	37
Tablo 4. İnotrop ve ABH İlişkisi.....	37
Tablo 5. İnotrop ABH Kontrast İlişkisi.....	38
Tablo 6. ABH Kontrast İnotrop Lojistik Regresyon	38
Tablo 7. Ventilatör ABH İlişkisi	38
Tablo 8. Ventilatör ABH Kontrast İlişkisi	39
Tablo 9. ABH Kontrast Ventilatör Lojistik Regresyon.....	39
Tablo 10. Sepsis ABH İlişkisi	39
Tablo 11. Sepsis ABH Kontrast İlişkisi	40
Tablo 12. Sepsis ABH Kontrast Lojistik Regresyon.....	40
Tablo 13. Hipertansiyon ABH İlişkisi.....	40
Tablo 14. HT ABH Kontrast İlişkisi	41
Tablo 15. HT ABH Kontrast Lojistik Regresyon.....	41
Tablo 16. DM ABH İlişkisi	42
Tablo 17. DM ABH Kontrast ilişkisi	42
Tablo 18. DM ABH Kontrast Lojistik Regresyon	42
Tablo 19. Mortalite ABH İlişkisi	43
Tablo 20. Mortalite ABH Kontrast İlişkisi.....	43
Tablo 21. Kontrast Alan Grupta ABH ve Biyokimyasal Parametreler	44
Tablo 22. Tüm Hastalarda ABH ve Biyokimyasal Parametreler	45
Tablo 23. ABH Risk Skorlama Tablosu.....	46
Tablo 24. ABH Skorlama Yorumu.....	46

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 1. Böbrek Anatomisi	17
---	----



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ACE: Angiotensin Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)

AKIN: Acute Kidney Injury Network

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (Anjiyotensin Reseptör Blokörü)

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATN: Akut Tübüler Nekroz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CIN: Contrast Induced Nephropathy

ET-A: Endotelin Tip A reseptörü

ET-B: Endotelin Tip B reseptörü

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KKH: Kırmızı Kan Hücresi

KN: Kontrast Nefropatisi

Kİ-ABH: Kontrast İlişkili Akut Böbrek Hasarı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAC: N-asetilsistein

NSAİ: Non-Steroidal Anti-Inflammatory (Steroid Olmayan Antiinflatuvar)

RAS: Renin-Angiotensin System (Renin-Anjiyotensin Sistemi)

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage (Akut Böbrek Hasarı Kılavuzu)

ROS: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)

RRT: Renal Replacement Therapy (Renal Replasman Tedavisi)

SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2 (Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2)

WBC: White Blood Count (Beyaz Hücre Sayımı)

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)

TEŞEKKÜR

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'ndaki acil tıp uzmanlık eğitimim sürecinde; bilgi, fikir ve tecrübelerinden yararlandığım, tez konusunun belirlenmesi aşamasından tamamlanmasına kadar bilgi ve deneyimlerini paylaşan, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Enes DEMİREL'e,

Gerek eğitim ve gerekse idari konularda acil servisimizin zevkle çalışabileceğimiz bir ortam haline gelmesi için elinden gelen her türlü fedakârlığı gösteren değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Kaan ÇELİK'e, Sayın Doç. Dr. Beliz ÖZTOK TEKTEN'e , Sayın Dr. Öğr. Üyesi Faruk DANIŞ'a

Acil tıp kliniğinde beraber çalıştığım başta Dr. Selin Yılmaz, Dr. Mahmut Akgün, Dr. Ömer Savaş, Dr. Mehmet Çorumlu, Dr. Esra Fırat olmak üzere çok değerli asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire, sağlık memuru ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma, bugüne gelmemde emeklerini hiç esirgemeyen parçası olamaktan mutluluk duyduğum aileme, anneme ve kardeşlerime, hayat arkadaşım eşim Bahar ÖZEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Kontrast nefropatisi (KN), intravenöz kontrast madde uygulamasını takiben ortaya çıkan, başka nedenlerle açıklanamayan akut böbrek fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (1,2). Klinik olarak genellikle kontrast maruziyetinden sonraki 48-72 saat içinde serum kreatinin düzeyinde %25'ten fazla artış veya 0,5 mg/dL üzerinde bir yükselme ile kendini gösterir (2,3). Her ne kadar kontrast nefropatisinin patofizyolojisi tam olarak netleştirilememiş olsa da, renal vazokonstriksiyon, oksidatif stres artışı, tübüler toksisite ve inflamatuvar yanıtların birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (4,5).

Gelişen teknolojilerle birlikte bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve anjiyografi gibi tanısal görüntüleme yöntemleri tıbbi pratikte vazgeçilmez hale gelmiştir. Bu durum, kontrast madde kullanımını artırmış ve dolayısıyla KN gelişim riski de önemli bir klinik problem haline gelmiştir (6). Özellikle acil servislerde, tanının hızlı konulması ve hastaya yönelik tedavi planının gecikmeden başlatılabilmesi için kontrastlı görüntüleme yöntemlerine sıkça başvurulmaktadır (2). Ancak acil servisten yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan hastalar, hemodinamik instabilite, çoklu organ disfonksiyonu ve yüksek komorbidite yükü gibi faktörler nedeniyle KN açısından daha da yüksek risk altındadırlar (7).

Yoğun bakım hastalarında KN gelişim riski birçok faktörle ilişkilidir. Bu faktörler arasında yaşlılık, bazal böbrek fonksiyon bozukluğu, diyabet mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği, sepsis ve hipovolemi gibi durumlar ön plana çıkmaktadır (4,5). Bunun yanında uygulanan kontrast madde miktarı, kontrastın osmolalite özellikleri ve eşlik eden nefrotoksik ajan kullanımı da KN gelişiminde etkili olmaktadır (1). Yapılan çalışmalarda, KN'nin yoğun bakım hastalarında mortaliteyi ve morbiditeyi artırdığı; hastane yatış süresini uzattığı; akut diyaliz ihtiyacını doğurduğu ve sağlık maliyetlerini belirgin şekilde yükselttiği gösterilmiştir (8,9).

KN gelişimini önlemek amacıyla düşük osmolaliteli kontrast maddelerin tercih edilmesi, hidrasyon protokollerinin uygulanması ve yüksek riskli hastaların önceden belirlenerek tedbir alınması önerilmektedir (10,11). Ancak özellikle acil

servislerde hızlı karar verme zorunluluğu, hasta stabilitesinin bozulmuş olması ve yoğun bakım transferi gerekliliği gibi nedenlerle koruyucu önlemlerin tam anlamıyla uygulanması her zaman mümkün olamamaktadır (6).

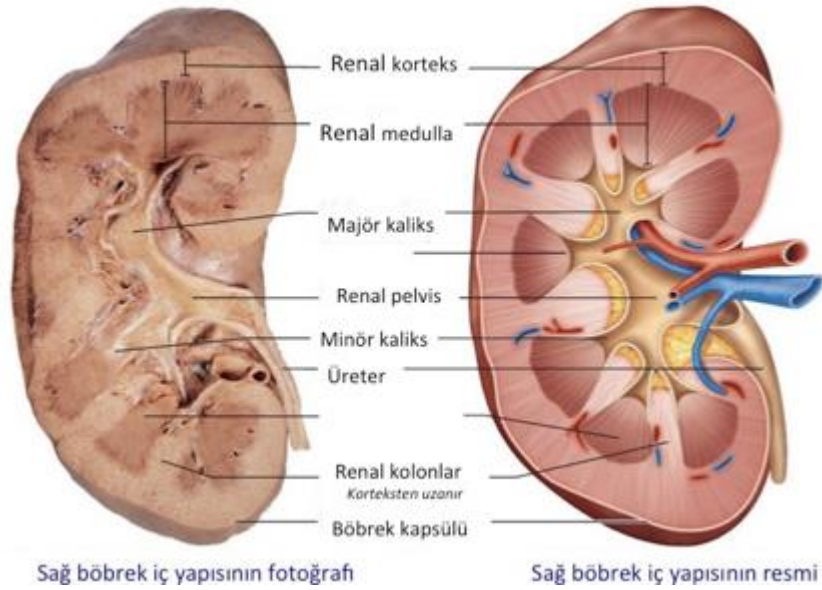
Bu nedenle, acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda kontrast madde kullanımına bağlı KN gelişim riskinin daha iyi anlaşılması, erken tanımlanabilecek prediktif faktörlerin belirlenmesi ve yüksek riskli hastalar için özel önlemlerin geliştirilmesi büyük klinik önem taşımaktadır (5).

Bu bağlamda, retrospektif, gözlemsel ve tek merkezli kohort tasarıma sahip olan bu çalışmada, acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda kontrast madde kullanımını takiben kontrast nefropatisi gelişme sıklığının değerlendirilmesi ve KN gelişimini öngören klinik ve laboratuvar parametrelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Böbrek Anatomi ve Fizyolojisi

Böbrekler posterior abdomen duvarında vertebral kolonun her iki yanında T12 ve L3 hizasında retroperitoneal olarak bulunurlar . Her bir yetişkin böbreği 12 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 3 cm derinliğindedir. Sol böbrek sağ böbreğe göre daha uzun ve daha dardır. Her bir böbrek uzun eksen boyunca inferolaterale doğru oblik olarak yerleşir. Lateral sınırı boyunca düzgün sınırlıdır. Medial sınırın yaklaşık ortasına denk gelen bölümünde bir girinti mevcuttur. Bu girintide dikey olarak bulunan açıklığa renal hilum denir, renal hilum geniş boşluğa açılarak renal sinüs adını alır. Hilum renal damarları ve renal pelvisi taşır. Renal pelvis huni şeklinde aşağı doğru üreter olarak devam eder. Renal pelvis 2-3 majör kaliksin birleşimi ile oluşur. Her bir majör kaliksde değişken sayıda minör kalikslerin birleşimi ile oluşur. Her bir minör kaliks idrarı boşaltan 3-4 renal papillayı çevreler . Böbrek fibröz kapsülle sarıdır ve canlı hali kırmızı-kahve tonlarındadır (12,13).



Fotoğraf 1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler normal vücut fonksiyonunu korumak için hayati organlardır. Böbreğin birincil işlevi sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesini sağlamaktır. Bu işlev üç aşamada yapılır; kanın glomerüllerden Bowman boşluğuna ultrafiltrasyonu,

tübüllerden kana selektif re-absorpsiyon ve peritübüler kapillerden tübüllere selektif sekresyon (13).

İdrar oluşumu glomerüler filtrasyon ile başlar. Glomeruler kapillerden Bowman kapsülüne sıvı akışıyla üretilir . Glomerüler filtrat kan plazmasına benzer ancak çok az miktarda protein içerir. Albumin ve globulinler gibi büyük plazma proteinleri filtrasyon bariyerinden geçemez (13). Filtrat büyük oranda inorganik iyonları ve düşük molekül ağırlıklı organik maddeleri içerir. Filtrelenen inorganik iyonlar arasında sodyum, potasyum, klor ve bikarbonat; organik madde olarak da glukoz, üre, amino asitler, insülin ve antidiüretik hormon gibi peptitler yer alır (13).

Birim zamanda oluşan filtrat hacmi GFR olarak adlandırılır. Yetişkin bir erkekte yaklaşık GFR 180 L/gün (125 mL/dk) dır . Bu böbreğin tüm plazmayı günde yaklaşık olarak 60 kez filtre etmesini sağlar. Bu sayede vücudun sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesi sağlanır. Çoğu renal patolojinin ve yaşlanmanın sonucunda GFR düşüşü görülür (10).

Filtrat Bowman kapsülünden tübüllerin çeşitli yerlerine ilerledikçe içeriği değişir. Çoğunlukla selektif tübüler reabsorpsiyona uğrar, az miktarda da selektif tübüler sekresyon gerçekleşir . Bowman kapsülünden proksimal tübüle ilerler tübülün düz ve kıvrımlı kısmında filtrelenen su, sodyum ve klorun yaklaşık 2/3 reabsorbe edilir, kıvrımlı kısımda ise vücudun tutmak istediği organik maddelerin büyük kısmı reabsorbe edilir. Buradan Henle kulpu ve sonrasında distal tübüle ilerleyen filtrat ihtiyaca göre bir miktar daha reabsorbsiyona ve sekresyona uğrar ve taşıyıcı kanalda ilerleyerek idrar oluşur. Her bir plazma maddesi için filtrasyon, reabsorbsiyon ve sekresyonun bir kombinasyonu uygulanır. Bu sayede madde miktarı istenen aralıkta tutulur (13).

2.2 Böbrek Fonksiyonu Değerlendirme

Glomerüler filtrasyon hızı böbrek fonksiyonlarını ölçmede genel olarak en iyi belirteç olarak değerlendirilmektedir (10). GFR kanın her iki böbrekteki nefronlardan filtrasyon hızı olarak tanımlanabilir. GFR'nin normal seviyesi yaş, cinsiyet, vücut hacmi, hamilelik ve protein alımı gibi durumlardan etkilenir . Genç erişkin erkeklerde normal GFR yaklaşık 120-130 mL/dk/1,73 m²'dir ve yaşla birlikte azalır . 70 yaş ve üzeri kişilerin yaklaşık %25'inde GFR düzeyi 60

mL/dk/1,73 m² altındadır (13). Bu yaşlanmaya bağlı veya böbrek hastalığı nedeniyle olabilir.

GFR direkt olarak ölçülemez, bunun yerine bir filtrasyon belirtecinin üriner klirensi kullanılarak ölçülür (13). Kapiller duvarından serbest olarak filtrelenen, sekresyon veya reabsorbsiyona uğramayan maddelere ideal filtrasyon belirteci denir. Filtrasyon belirtecinin ortalama plazma seviyesi ve 24 saatlik idrardaki miktarı kullanılarak üriner klirensi belirlenerek GFR ölçülür. İnülin GFR ölçümü için kullanılan ve ideal filtrasyon belirteci kriterlerine uygun ekzojen bir maddedir, bu nedenle inülin klirensi kullanılarak yapılan GFR ölçümü altın standart olarak değerlendirilmiştir (13). Ancak klinik pratikte zor ve pahalı olduğu için kullanımı sınırlıdır. Endojen belirteçlerden yaygın olarak üre ve kreatinin kullanılır. Ancak 24 saat idrar toplama zahmetli ve hataya açık olduğu için rutin olarak önerilmez, bunun yerine endojen belirtecin plazma düzeyi kullanılarak tahmini GFR hesaplanır.

Kreatinin böbrek fonksiyonunu ölçmede yaygın olarak kullanılan endojen bir belirteçtir . Kreatinin başlıca kreatin'in kaslarda metabolizması ile oluşur, buna ek olarak diyetle pişmiş et ile de alınabilir. Daha önce belirtildiği üzere 24 saat idrar kullanılarak yapılan kreatinin klirensi ölçümü zahmetli olduğu için plazma kreatinin seviyesi kullanılarak tahmini kreatinin klirensi hesaplanır. Plazma kreatinin seviyesi yaş, cinsiyet ve kas kütlesi gibi değişkenlere bağlı olduğu için çeşitli düzeltme formülleri kullanılır. Bu formüllerden en bilineni Cockcroft-Gault formülüdür. Bu şekilde büyük oranda doğru bir GFR hesaplanır (14).

Üre protein katabolizmasının son ürünüdür (13). Birincil olarak karaciğer tarafından sentezlenir, diyetteki protein miktarı üre oluşumunun temel belirleyicisidir. Ürenin idrar ile atılımı ve vücuttaki oluşumunu etkileyen faktörlerin çok çeşitli ve kompleks olması nedeniyle üre klirensi veya plazma üre seviyesi günümüzde böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaz.

GFR'nin doğru tahmini hasta bakımında kritik öneme sahiptir. Akut veya kronik böbrek hastalığında çoğu skrolama GFR baz alınarak oluşturulmuştur. Güncel kılavuzlar plazma kreatinin ölçümüne göre hesaplanmış GFR kullanımını önermektedir (10).

2.3 Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı böbreğin boşaltım fonksiyonunda ani bir kayıp olarak tanımlanabilir (10). Böbrek fonksiyonlarında ani kayıp üre, kreatinin gibi atık maddelerin birikimi, elektrolit bozuklukları, asit-baz ve sıvı dengesinde bozulma ile sonuçlanır (15). Yaşlanan popülasyon, komorbid durumların artan prevalansı nedeniyle ABH nedenli hastane yatışları giderek artmaktadır (16). ABH artmış mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir (17).

ABH sınıflaması geçmişten günümüze sürekli olarak evrimleşmiştir. İlk olarak 2004 yılında yayınlanan RIFLE kılavuzu ile tanım ve sınıflaması yapılmış olup daha sonrasında 2007 yılında AKIN kılavuzu yayınlanmıştır. (18) ABH tanım ve sınıflaması en son olarak bu iki kılavuz birleştirilerek yayınlanan KDIGO (2012) kılavuzu ile yapılmaktadır (10).

2.3.1 KDIGO ABH Tanım

- 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde 0,3 mg/dL veya üzeri artış
- 7 gün içinde serum kreatininin bazal değerine göre 1,5 kat ve üzeri artış
- 6 saat boyunca idrar hacminin 0,5 mL/kg/sa altında olması
- Yukarıdakilerden herhangi biri mevcutsa ABH olarak tanımlanır.

2.3.2 KDIGO ABH Sınıflama

Evre 1: Serum kreatininde 0,3 mg/dL üstü artış veya bazale göre 1,5-1,9 kat artış veya 6-12 saat boyunca 0,5 mL/kg/sa az idrar çıkışı

Evre 2: Serum kreatininde bazale göre 2-2,9 kat artış veya 12-24 saat boyunca 0,5 mL/kg/sa az idrar çıkışı

Evre 3: Serum kreatininde bazale göre 3 kat veya üstü artış veya serum kreatinin değerinde 4 mg/dL ve üstü artış veya 24 saatten fazla 0,3 mL/kg/sa az idrar çıkışı veya 12 saat boyunca anüri veya böbrek replasman tedavisinin başlanması

2.3.3 Etiyoloji

Akut böbrek hasarı yaygın olarak prerenal, intrinsik renal ve post renal olarak üç başlıkta sınıflanan etyolojilere sahip kompleks bir klinik sendromdur (15). ABH etyolojiden bağımsız olarak artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (16). Artmış mortaliteye ek olarak ABH'nin kronik böbrek hastalığına yol açabildiği gösterilmiştir (16).

2.3.3.1 Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Prerenal ABH normal fonksiyon gösteren böbreğin yetersiz perfüzyonuna sekonder gelişen bir durumdur (15). Yetersiz perfüzyon; hipovolemi, periferik vazodilasyon, hipotansiyon ve bozulmuş kardiyak fonksiyona bağlı azalmış kardiyak output nedeniyle gelişebilir (16). Prerenal ABH'nin temel göstergesi çabuk geri döndürülebilir olmasıdır. Sıvı resüsitasyonu ile düzelme görülmesi prerenal ABH tanısını destekler, sıvı resüsitasyonuna dirençli ABH ise intrinsik renal durumu düşündürür (15). Böbrekler düşmüş renal perfüzyona karşı GFR'yi korumak amacıyla çeşitli mekanizmaları devreye alır ancak kronik böbrek hastalığı gibi bu mekanizmalarda bozukluğa sebep olan durumları olan hastalar ABH açısından artmış riske sahiptir (10).

2.3.3.2 Intrinsik Renal Akut Böbrek Hasarı

Intrinsik renal ABH böbrekteki hasarın bölgesine göre sınıflanabilir; tübüler, interstisyel, glomerüler ve vasküler.

Tübüler hasar ya da diğer adıyla akut tübüler nekroz böbreğin uzamış iskemisi nedeniyle veya direkt nefrotoksik ajan maruziyeti nedeniyle gelişir (19). Klasik seyri akut hasar döneminde serum kreatininde artma, plato dönemi serum kreatininde yatay seyir ve iyileşme döneminde düşüş olarak yaklaşık 7-21 gün sürer (17). Mikroskopik idrar incelemesi ATN tespiti için en iyi yoldur. Nefrotoksik ajanların uzaklaştırılması ve hemodinaminin düzeltilmesi ATN önlenmesi ve tedavisinde temel rol oynar.

Akut interstisyel nefrit genellikle azalmış böbrek fonksiyonu, ateş, döküntü, lökositoz ile karakterizedir. Genellikle ilaç kaynaklıdır ancak çeşitli enfeksiyonlar ve bazı neoplastik durumlarda akut interstisyel nefrite yol açabilir (15). Birincil

tedavi stratejisi mümkünse yol açan sebebi ortadan kaldırmadır. Yüksek doz kortikostreoidlere değişen oranlarda yanıt mevcuttur.

Glomerüler hasar kırmızı kan hücre formasyonları ve proteinüri ile kendini gösterir. Hematüri, hipertansiyon, KKH formasyonları ve hafif proteinüri nefritik sendroma işaret eder. Ayırıcı tanısında primer, enfektik, romatolojik veya vaskülitik sebepler olabilir. Hiperkolesterolemi, 3g/gün üstü proteinüri, ödem, hipoalbuminemi nefrotik sendroma işaret eder, genellikle primer sebepler kaynaklıdır. Açıklanamayan etyolojiye sahip glomerüler hasar şüphesinde renal biyopsi yapılabilir (16).

Vasküler duruma bağlı ABH'de ise intrarenal damarlarda meydana gelen hasar, renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasına yol açar. (20) Bu hasarın ortaya çıkmasında etkili olan başlıca faktörler arasında ateroembolik hastalık, malign hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura bulunmaktadır.

2.3.3.3 Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Üriner traktın herhangi bir yerinde gelişen tıkanıklığa bağlı gelişir. Böbrek taşı, çeşitli tümörler ve prostat hipertrofisi gibi nedenlerle tıkanıklık oluşabilir. ABH'nin yaklaşık %10'luk kısmını oluşturur. Tıkanıklığa bağlı intra-tübüler basınç artar ve GFR düşer. Ek olarak tıkanıklık kan akımında azalma ve inflamatuvar süreçlerle de ABH'ye yol açabilir. Tıkanıklık mesane üstünde ise her iki böbrekte de olursa ABH yol açar ancak tek böbrekli ve/veya hali hazırda renal yetmezliği olan hastalarda tek taraflı tıkanıklık da ABH'ye yol açabilir. Ultrason tanıda %95 sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Tedavisi tıkanıklığın girişimsel olarak giderilmesidir (16).

2.3.4 Epidemiyoloji

ABH insidansı özellikle yoğun bakım hastalarında, hastanede yatan yaşlı hastalarda giderek olarak artmaktadır (21). ABH bilgisi ve tedavisindeki gelişmelere rağmen prognozu kötüdür. Hem ABH insidansı hem ABH mortalitesi ülkeler arası ciddi farklar göstermektedir (21). Bu farkların sebebi ABH'nin değişken tanımı ve hasta popülasyonundaki farklılıklara bağlanmıştır.

312 çalışmayı ele alan bir sistematik incelemede ABH'nin yatan hastalardaki toplam insidansı KDIGO tanımına göre bakıldığında yetişkinlerde %21,6, pediatrik grupta ise %33,6 bulunmuştur. Hastaların genel mortalite oranı %23 olarak bulunmuştur (17). Liangos ve ark. yaptığı yaklaşık 29 milyon hastayı içeren çalışmada ise ABH insidansı %1,9 ve mortalite oranı %21 olarak bulunmuştur (22). Daha düşük insidansın sebebi olarak ABH tanım farkı gösterilebilir. Genel olarak literatüre bakıldığında gelişmiş ülkelerde hastaneye yatan her beş hastadan birinde, yoğun bakıma yatanların ise yarısında ABH gelişmektedir.

Her bir ABH epizodu ciddi olarak artmış mortalite, kardiyovasküler komplikasyonlar, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı gibi uzun dönem etkilerle ilişkilendirilmiştir (16).

ABH'ye ilişkin epidemiyolojik verilen çoğu gelişmiş ülkelerden gelmektedir. Az gelişmiş ülkelerde yeterli veri ve çalışma olmadığı için ABH insidansını saptamak zordur. Az gelişmiş ülkelerde ABH'nin daha çok kontamine su ve endemik enfeksiyonlar nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Yine az gelişmiş bölgelerde ABH tanınması ve tedavi başlanması gecikmiş veya yetersiz olması nedeniyle artmış mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (23).

2.3.5 Patofizyoloji

ABH patofizyolojisi multifaktöryel ve kompleksdir. ABH en yaygın sebebi çeşitli sebeplerle oluşabilen iskemidir. Kan akımının azalmasına karşı fizyolojik adaptasyonlar bir noktaya kadar kompanse edebilir ancak oksijen ve metabolik substratların yetersizliğine bağlı oluşan hücresel hasar en nihayetinde organ disfonksiyonuna sebep olur. Böbrekler iskemiğe çok duyarlı organlardır, iskemi sonucu vazokonstriksiyon, endotel hasarı ve inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu gerçekleşir (24). Bu duyarlılık renal tübüllerin ve kan damarlarının böbrek medullasındaki yerleşimiyle açıklanabilir. Epitel hücreleri hücre metabolizması için yeterli ATP sağlayamazlar, bunun sonucunda hücre hasarı ve ileri boyutta hücre nekrozu veya apoptoz gelişir (24). İskemik hasar sonucunda böbrek nefronunun tüm bölümleri etkilenebilir ancak iskemik hasardan en çok proksimal tübüller etkilenir (25). Bununla birlikte nefronun asıl görevi olan filtrasyon,

konsantrasyon ve reabsorbsiyon sonucu biriken maddeler çevre epitel hücreleri için toksik düzeye ulaşabilir.

ABH sepsis zemininde de oldukça yaygındır. Sepsis durumunda dolaşım hiperdinamiktir ve kan akımı iskemik düzeyde olmasa bile etkilenmiştir. Sepsis sürecinde oluşan inflamasyon, oksidatif stres, mikrovasküler disfonksiyon ve tübüler hücrelerden salınan sitokinler sonucu hasar gelişir (26).

İlaçlar ve çeşitli ajanlar sıklıkla böbrek üstünde toksik etki gösterir. Renal tübüller ultrafiltratın konsantrasyon ve reabsorbsiyonundaki rolleri nedeniyle bu ajanlara ve metabolitlerine yüksek konsantrasyonda maruz kalırlar. Bu durum hasara karşı daha hassas olmalarına yol açar (27). Renal toksisite ilaçlara ek olarak direk doku ve hücre hasarı, inflamatuvar hasar ve idrar akımında obstrüksiyon sonucunda gelişebilir.

İnsanlarda histolojik çalışma nadiren yapıldığı için prerenal ve tübüler hasar farkı doğrulanamamakta, tahmin edilmektedir. Bu nedenle son dönemde ABH'nin klasik olarak prerenal, renal ve postrenal şeklinde yapılan sınıflaması sorgulanmaktadır (25). Bu konudaki bilginiz daha çok hayvanlarda yapılan iskemi-reperfüzyon modeline bağlı çalışmalardan gelmektedir. Toksik hasar ve septik hasar modelleri hakkındaki çalışmalar kısıtlıdır. Hasarın derecesi ve etkilenen hücre tipi konusunda da tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda kullanılan hayvanlar genç ve sağlıklıdır ancak ABH insanlarda daha çok yaşlı ve çeşitli komorbiditeleri olan hastalarda görülür. Buna ek olarak hayvan modellerinde ABH tek sebepten insanlarda genellikle çok sayıda birbirine eşlik eden etyolojik faktörler mevcuttur.

Son çalışmalar ABH'nin tek bir organ sendromu değil çoklu organ yetmezliğine giden yolda aktif rol oynayan bir süreç olduğunu göstermiştir (28–30). Hayvan modelleri uzak organ disfonksiyonunun mekanizmalarını açıklamak için sıklıkla kullanılmıştır. ABH'nin izole bir olay olarak seyretmediği; akciğer, kalp, karaciğer, beyin ve barsaklar gibi uzak organlarda pro-inflamatuvar mekanizmalar olan nötrofil migrasyonu, sitokin ekspresyonu ve artmış oksidatif stres aracılığıyla hasara yol açtığı gösterilmiştir (26).

2.4 Kontrast İlişkili Akut Böbrek Hasarı

2.4.1 Kontrast Madde

Kontrast madde X-ray ışınlarının dokulardaki atenüasyon miktarını değiştirerek görüntülemelerde dokuların birbirlerinden ayrıştırılmasını kolaylaştırır (31). X-ray ve BT görüntülemeleri için kullanılan ilk kontrast madde 1901 bulunan ancak 1920'lere kadar yaygın olarak kullanılmayan ethiodol'dur. X-ray için ilk olarak 1906 yılında kullanılan ajanlar ise gümüş kolloidlerdir. Mesane görüntülemeleri için kullanılmıştır ancak toksisitesi nedeniyle popülerliğini kaybetmiştir (32). Toryum bileşiklerinden olan toryum nitrat 1915 civarı piyasaya sürülmüş ancak radyoaktif olarak karsinojen olduğu için kullanımı bırakılmıştır. İyot bazlı ilk kontrast bileşiği 1920'de kullanıma sunulan sodyum iyodürdür ancak ciddi toksisitesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır. Nihayetinde günümüzde kullanılan kontrast maddeler 3 iyotlu benzen halkası ve buna eklenen hidrofilik bir fonksiyonel gruptan oluşmaktadır. Piyasadaki en gelişmiş BT kontrast maddesi 1996'da onaylanan iyodiksanol gösterilebilir. İyodiksanol kan osmolaritesine benzer osmolaritede olan tek BT kontrast ajandır. Günümüzde piyasada yaklaşık 48 kontrast ajan formülasyonu mevcuttur. Yeni bir ajan onayının üstünden neredeyse 25 yıldan fazla zaman geçmiştir.

2.4.2 Kİ-ABH Tanım

Kİ-ABH daha önceden bilinen adıyla kontrast nefropatisi intravasküler kontrast ajan uygulaması sonrası ABH tanısı alan hastalarda görülen sendromdur. Kontrast ajanlar terapötik ve tanısal amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır. Kontrastın nefrotoksik olabileceği en azından 50 yıl önce öne sürülmüştür ve bugün hastane yatışı olan hastalarda gelişen ABH'nin en yaygın sebebi olarak görülmektedir (4). Uzun hastane yatışı, son dönem böbrek hastalığı başlangıcında hızlanma, diyaliz ihtiyacı, artmış mortalite ve artmış maliyetle ilişkilendirilmiştir (6).

Kİ-ABH yaygın olarak kontrast madde maruziyetini takiben 24-72 içinde üre, kreatinin artışı veya GFR düşüşü olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda serum kreatininde 0,3-0,5 mg/dL veya bazale göre %25-50 arası artış gibi kriterler kullanılmıştır (3). Kİ-ABH için bu ve benzeri çeşitli kriterler kullanılmış olsa da artık KDIGO ABH kriterleri Kİ-ABH için de geçerlidir.

2.4.3 Epidemiyoloji

Kİ-ABH insidansı hala net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmaların tamamı non-randomize olduğu, çalışmalarda kullanılan ABH tanımlarının farklılığı ve randomize çalışmaların yapılması etik olarak uygun olmadığı için hali hazırda yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar kesin bir yargıya varmamıza imkan vermemektedir (33).

Geçmiş araştırmalar, kontrast maddesi kullanımına bağlı akut böbrek hasarının insidansının, hasta popülasyonunun risk profiline, uygulanan kontrastlı prosedürün türüne, böbrek hasarının tanımlanmasında kullanılan kriterlere ve hasarın değerlendirilmesinin zamanlamasına göre farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar ışığında, kontrastla ilişkili akut böbrek hasarının insidansının, risk faktörü taşımayan hastalarda %1-2, risk faktörü taşıyan hastalarda ise %25-35 arasında değişiklik gösterdiği söylenebilir (34).

2.4.4 Patofizyoloji

Kİ-ABH patogenezi ile ilgili bilgiler temel olarak hayvan çalışmaları ve laboratuvar çalışmalarına dayanmaktadır. Kİ-ABH gelişmesine önayak olan üç temel faktör vardır. Bunlar; hemodinamik değişiklikler, oksidatif stres ve direkt tübüler hasar. Kontrast madde uygulaması bu üç faktörü değişken oranlarda tetikleyerek hasara neden olur. Bu faktörler hastanın sahip olduğu risk faktörlerine göre farklı oranlarda tetiklenir (35).

2.4.4.1 Hemodinamik Değişiklikler

Kontrast madde maruziyeti sonrası ABH gelişiminde birincil faktörlerden biri hemodinamik değişiklikleri bağlı renal iskemidir. Intravenöz yolla kontrast uygulaması sonrası renal damarlar önce dilate olur daha sonra ise uzamış bir konstriksiyon dönemi girer, ekstra-renal damarlar ise önce konstriksiyona uğrar sonrasında uzamış dilatasyon dönemine girer. Bu zıt etkiler artmış renal vasküler dirence, azalmış renal kan akımına ve GFR düşüşüne neden olur (25).

Kontrast ayrıca kan ve tübüler sıvının viskozitesini artırarak artmış interstisyel basınca, azalmış medüller kan akımına ve azalmış filtrasyona neden olur.

Böbreklerdeki kan akımı, kontrast alımı sonrası 4 saate kadar bazalin %30-45 altında kalabilir. Bu değişiklikten en çok medulla etkilenir. Kontrast renal tübüllerde ve peritübüler alanda konsantre olur. Buda medullanın saatler ve günler süren vazokonstriksiyonuna sebep olur (24).

Medulla daha fazla vazokonstriksiyona uğrar. Normal koşullarda bile medüller basınç kortekse göre 30-40 mmHg daha düşüktür. Bu nedenle medulla, oksijen azalması ve medullada gerçekleşen aktif sodyum transportunun fazla oksijen ihtiyacı nedeniyle nekroza karşı hassaslaşır.

Bu vasküler değişikliklere birden çok mediatör aracılık eder. Bunlardan adenozin, endotelin ve nitrik oksit en önemlileridir ve Kİ-ABH gelişiminde rolleri net olarak bilinmektedir.

2.4.4.1.1 Adenozin

İdrardaki adenozin miktarı verilen kontrast miktarıyla orantılı olarak artar. Adenozinin etkisi reseptöre göre değişiklik göstermektedir. A1 reseptörü afferent arteriolü vazokonstrikte eder. A2 reseptörü ise efferent arteriolü ve medulla damarlarını nitrik oksit aracılığıyla vazodilate eder. Kontrast maruziyetinden sonra A1 etkisi A2 etkisinden fazla olur (36). Bunun sonucunda renal vasküler direnç artar ve kan akımı azalır.

Adenozin etkisi kontrast miktarı ve hastanın risk faktörlerine göre değişir. Adenozin aracılı vazokonstriksiyon diyabetik hastalarda ve sodyum-su azlığı durumunda artar (37).

2.4.4.1.2 Endotelin

Kontrast verilmesinden sonra idrar ve plazmadaki endotelin miktarı artar. Etkisi reseptöre göre değişir. ET-A vazokonstriksiyon, ET-B vazodilatasyon yapar. Farelerde yapılan bir çalışmada ET-A bloke edilmesi renal medullanın hipoksik yanıtını ortadan kaldırmıştır ancak insanlarda ET-A ve ET-B birlikte bloke edilmesi serum kreatinin seviyelerini artırmıştır. Halihazırda bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda endotelin seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. Bu durum Kİ-ABH'ye olan yatkınlığı açıklayabilir (32,38).

2.4.4.1.3 Nitrik Oksit

Nitrik oksit hem adenozinin hem de endotelinin vazodilatör etkinliğinde rol oynar. Kontrast direkt olarak nitrik oksit sentezini de etkileyebilir (37).

2.4.4.2 Oksidatif Stres

Aktif iyon transportu yaptığı için henle kulpunun çıkan kolu oksidatif strese en duyarlı kısımdır. Kontrast ajanlar diürez yaptığı için çıkan kolda artmış enerji tüketimine yol açar. Tübüler hücrelerdeki oksidatif stres artmış reaktif oksijen partikül üretimine yol açar. En yaygın reaktif oksijen partikülleri süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksittir. Bunlar hücre ve yapılarına doğrudan hasar verirler (24,37).

2.4.4.3 Direkt Tübüler Hasar

Kontrast madde tübüler hücreler tarafından absorbe edilir. Bunun sonucunda hücresel şişme ve apoptoz meydana gelir ve kontrast maddenin o bölgede birikmesine neden olur. Biriken kontrast madde çevre tübül hücrelerine toksik etkisini devam ettirir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda tübüler hasara karşı yetersiz kompensasyon olması nedeniyle kreatinin seviyelerinde ciddi artışlar görülebilir (24).

2.4.5 Risk Faktörleri

Kİ-ABH gelişmesi çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak artmaktadır. Bu faktörler hasta kaynaklı, kontrast madde kaynaklı ve ilaç kullanımı kaynaklı olarak sınıflanabilir. Risk faktörlerinin etkileri additiftir ve risk faktörü sayısı arttıkça Kİ-ABH riski dramatik olarak artmaktadır (3).

2.4.5.1 Hasta Kaynaklı Risk Faktörleri

Kİ-ABH ve hasta yaşı arasındaki korelasyon hala net değildir. Yaşı 60 ve üzeri hastaların kontrastlı çekim öncesi renal fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. İleri yaş ve Kİ-ABH arasındaki ilişki hastaların yaşı ilerledikçe renal disfonksiyon gelişmesi ve ek hastalıklarının olmasına bağlanabilir. Bu nedenle ileri yaş bağımsız bir risk faktörü olarak söylenemez.

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla kıyaslandığında kronik böbrek hastalığı olan hastalarda Kİ-ABH açısından ciddi oranda artmış riske sahiptir. 2018 ESUR kılavuzu intraarteryel kontrast uygulamalarında eGFR < 45 ml/dk olmasının, intravenöz kontrast uygulamalarında eGFR < 30 ml/dk olmasının bağımsız risk faktörleri olduğunu öne sürmüştür (39).

Diyabetik hastalar Kİ-ABH için artmış riske sahiptir. Diyabetik hastalarda böbrekte hali hazırda kontrast maddeye benzer patofizyolojik değişiklikler görülmektedir. Bu nedenle herhangi bir eGFR değerinde eğer hastanın diyabeti varsa Kİ-ABH riski 2 katına çıkmaktadır (4).

Pek çok çalışma ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda Kİ-ABH riskini artmış olarak bulmuştur. Konjestif kalp yetmezliği sıklıkla artmış Kİ-ABH riskiyle ilişkilendirilmiştir (32).

Hipertansiyon Kİ-ABH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığının yaygın bir semptomudur ve diyabetik nefropati gelişen hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir.

Anemi yakın zamanda Kİ-ABH gelişimini arttıran bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Kİ-ABH gelişiminin erkeklerde hematokrit < %41,2, kadınlarda ise < %34,4 altında iken arttığı gösterilmiştir. Anemi derinleştikçe Kİ-ABH riski artar.

2.4.5.2 Kontrast Madde Kaynaklı Risk Faktörleri

Kontrast maddenin ozmolaritesi ve viskozitesi önemli faktörlerdir. Bir çok çalışma izo-ozmolar kontrast maddenin non-iyonik ve düşük ozmolariteye sahip maddeyle karşılaştırıldığında Kİ-ABH gelişme riskinde fark bulamamıştır. Ancak iyonik ve yüksek ozmolariteye sahip kontrast madde kullanıldığında Kİ-ABH riski artmıştır (3).

Kontrast maddenin nefrotoksik etkileri kullanılan doz ile doğrusal bir ilişkiye sahiptir. Yüksek doz kontrast madde artmış Kİ-ABH insidansı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

48-72 saat içinde tekrarlayan kontrast maruziyeti artmış Kİ-ABH riski ile ilişkilendirilmiştir.

2018 ESUR kılavuzu intraarteryel uygulamanın intravenöze göre artmış riski olduğunu öne sürsede bunu doğrulayan randomize kontrollü bir çalışma yoktur (39).

2.4.5.3 İlaç Kullanımı Kaynaklı Risk Faktörleri

Yaygın olarak reçete edilen NSAİ ilaçlar, selektif Cox-2 inhibitörleri, çeşitli antibiyotik sınıfları ve kemoterapötik ilaçların nefrotoksik potansiyelleri mevcuttur ve ABH gelişimine yol açabilirler. Bu ilaçları kullanan hastalarda Kİ-ABH riski ciddi oranda artmıştır. Nefrotoksik ilaç kullanımı olanların işlem öncesi ve sonrası serum kreatinin değerlerinin kontrol edilmesi önerilir. Zaten ABH geçiren hastalar ve eGFR < 30 ml/dk olan hastaların kontrastlı işlem öncesi ve sonrasındaki 48 saat içinde nefrotoksik ilaçları kesmeleri önerilir (27).

2.4.6 Kİ-ABH Önlenmesi

Kİ-ABH hastane şartlarında sıklıkla karşılaşılsa da koruyucu tedaviler günümüzde kısıtlıdır. Patogenezi göz önüne alınarak çeşitli koruyucu tedaviler öne sürülmüştür.

2.4.6.1 Hidrasyon

Hidrasyon etkili bir Kİ-ABH önleme stratejisi olarak kullanılmaktadır. Kİ-ABH riskini renal kan akımını artırarak, kontrast maddeyi dilüe ederek, RAS aktivasyonunu azaltarak, ADH salgısını azaltarak düşürür (40). Oral veya iv yolla hidrasyon riski azaltabilir ancak hidrasyon hızı ayarlanamadığı için daha çok iv yol önerilmektedir. IV hidrasyon etkinliği açısından Sodyum klorür ve bikarbonat çözeltileri sıklıkla araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (41). Şuanlık optimum bir hidrasyon rejimi (hız, miktar, süre) bulunmamaktadır. Tedavinin hasta bazlı olarak düzenlenmesi önerilir (10).

2.4.6.2 NAC

N-asetilsisten anti oksidan özelliği nedeniyle Kİ-ABH önlenmesi amacıyla araştırılmıştır. NAC'ın ROS üretimini azaltarak, inflamatuvar yanıtı baskılayarak ve nitrik oksit aracılı yollar üzerinden vazodilasyon ile kan akımını artırarak Kİ-ABH gelişmesini önlediği düşünülmektedir.

Yakın zamanda yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve meta analizler NAC önleyici etkinliğini göstermemiştir. Buna ek olarak mortalite ve morbidite de anlamlı bir fark gösterilememiştir. NAC'ın Kİ-ABH önleme etkinliği hala belirsizdir (41).

2.4.6.3 Statinler

Statinler, hidroksimetilglutaril coenzim A inhibitörleridir. Yakın zamanda Kİ-ABH önlenmesi açısından popülerliği artmıştır. Statinlerin anti-oksidan, anti-inflamatuvar ve anti-trombotik etkinlikleri vardır (42). Aynı zamanda renal nitrik oksit oluşumu artırırlar. Yapılan çeşitli çalışmalara orta ve yüksek doz statin kullanımının Kİ-ABH riskini azalttığını göstermiştir. Bu nedenle özellikle koroner anjiyografi yapılacak hastalar için koruyucu olarak orta yüksek doz statinler önerilmektedir (43).

2.4.6.4 SGLT2 İnhibitörleri

SGLT2 inhibitörleri yeni nesil tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar glukozun renal tübülden reabsorbsiyonunu önleyerek etki gösterir ancak Kİ-ABH önlenmesini glukoz üzerinden değil anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkinlikle sağladığı düşünülmektedir. Etkinliğini gösteren çalışmalar olsa da yetersizdir. Bu nedenle SGLT2 için ek bir endikasyon yoksa Kİ-ABH önlenmesi açısından önerilmemektedir (44).

2.4.6.5 Vitamin C

Vitamin C'nin antioksidan etkinliği nedeniyle Kİ-ABH önlenmesi amacıyla araştırılmıştır. Etkinliğini gösteren çeşitli çalışmalar olsa da son yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ve meta analizlerde anlamlı bir etki gösterilememiştir.

Vitamin C'nin Kİ-ABH önlenmesinde potansiyel bir faydası olsa da yetersiz kanıt nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir (45).

2.4.6.6 Teofilin

Teofilin adenosin reseptör antagonisti olarak etkinlik göstermektedir. Bu etkisi nedeniyle kontrast madde tarafından aktive edilen adenosin reseptörlerini engelleyerek Kİ-ABH riskini azaltabileceği düşünülmüştür. Teofilinin etkinliği hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır ve rutin olarak önerilmez (46).

2.4.7 Kİ-ABH Klinik Yönetim

ABH için direkt bir tedavi bulunmamaktadır. Yapılan müdahaleler tamamı destek tedavisidir. Kİ-ABH yönetimi aşağıdaki gibi özetlenebilir;

- Kİ-ABH gelişimi açısından risk faktörleri olan hastalar belirlenmeli.
- NSAİ ve aminoglikozidler gibi nefrotoksik ilaçların kesilmesi düşünülmeli.
- Acil çekim yapılan hastalarda metformin kesilmeli ve 48 saat sonra renal fonksiyonlarda bozulma yoksa tekrar başlanmalı.
- ACE inhibitörleri ve ARB'nin nefrotoksik rolü tartışmalıdır. kesilmesi önerilmez.
- Kristalloid sıvılarla intravenöz volüm desteği verilmeli.
- Yüksek riskli hastalarda 48-72 saat sonra serum kreatinin bakılmalı.
- Kİ-ABH tanısı düşünülüyorsa nefroloji ile konsülte edilmeli.

Tüm terapötik müdahalelere rağmen sıvı elektrolit dengesi sağlanamıyorsa renal replasman tedavisi başlanmalıdır. RRT endikasyonları şunlardır; Ciddi hiperkalemi, dirençli asidoz, pulmoner ödem, üremik komplikasyonlar (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı ve Popülasyon

Bu çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi ve Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2021 – Haziran 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilen retrospektif, gözlemsel ve tek merkezli bir kohort çalışmasıdır. Acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan ve hastane başvurusunda veya yatışı sırasında kontrastlı veya kontrastsız görüntüleme tetkiki yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1 Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzerindeki hastalar
- Acil servisten yoğun bakıma transfer edilen hastalar
- Hastaneye kabul öncesinde veya kabul sırasında kontrastlı veya kontrastsız görüntüleme tetkiki yapılmış hastalar
- Yatış öncesi ve sonrası serum kreatinin düzeyleri ölçülmüş olan hastalar

3.1.2 Dışlanma Kriterleri

- Yatış öncesinde diyaliz tedavisi alan hastalar
- Eksik laboratuvar verisine sahip hastalar

3.1.3 Verilerin Toplanması

Hasta verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak toplanmıştır. Toplanan veriler şunları kapsamaktadır:

- Demografik veriler: yaş, cinsiyet
- Komorbid hastalıklar: hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, malignite, KOAH, sepsis
- Klinik veriler: mekanik ventilatör kullanımı, inotrop kullanımı, GKS
- Laboratuvar verileri: yatış öncesi ve sonrası serum kreatinin düzeyleri, eGFR değerleri, CRP, albumin, ALT, AST, WBC, HGB, PLT değerleri

- Görüntüleme yöntemi: kontrastlı mı kontrastsız mı olduğu bilgisi

3.2 Kontrast Nefropatisi Tanımı

Bu çalışmada kontrast nefropatisi, kontrast madde uygulamasını takiben serum kreatinin düzeyinde en az 0,3 mg/dL veya daha fazla artış olması olarak tanımlanmıştır. Kontrastsız tetkik yapılan hastalar KN gelişimi açısından karşılaştırmalı analizlere dahil edilmiştir.

3.3 Etik Onay

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 2024/268, Tarih: 08.10.2024).

3.4 İstatistiksel Analiz

Analiz Türü	Kullanılan Test	Açıklama
Sürekli değişkenlerde dağılım analizi	Kolmogorov-Smirnov testi	Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi.
Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılması	Student's t-testi	İki grup arasında ortalama karşılaştırması yapıldı.
Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılması	Mann-Whitney U testi	İki grup arasında medyan karşılaştırması yapıldı.
Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	Ki-kare testi veya Fisher's Exact testi	Gruplar arasındaki oran farkları karşılaştırıldı.
Risk faktörlerinin belirlenmesi	Lojistik regresyon analizi	KN gelişimiyle ilişkili bağımsız prediktörler analiz edildi.
İstatistiksel anlamlılık kriteri	$p < 0,05$	$p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Tüm analizler [SPSS 25,0 / Jamovi vb.] yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan toplam 626 erişkin hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların 419'u (%66,9) kontrast maddeye maruz kalmamış, 207'si (%33,1) ise kontrast madde uygulanmış hastalardan oluşmaktadır. Her iki grup, demografik ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılmıştır.

Kontrast madde uygulanan hastaların yaş ortalaması $67,13 \pm 21,26$ yıl iken, kontrast almayan grubun yaş ortalaması $72,97 \pm 15,75$ yıl olarak saptanmıştır. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında belirgin bir fark gözlenmiş, kontrast uygulanan hastaların ortalama olarak daha genç olduğu dikkati çekmiştir. Ortalama yatış süresi kontrast uygulanan grupta $8,79 \pm 14,74$ gün, kontrast almayan grupta ise $9,64 \pm 15,24$ gün olarak hesaplanmıştır.

Glasgow Koma Skalası (GKS) ortalamaları da benzer düzeyde olup, kontrast verilen hastalarda $10,67 \pm 4,37$, kontrast verilmeyenlerde $11,13 \pm 4,19$ bulunmuştur.

Komorbid hastalıklar açısından incelendiğinde, hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kalp yetmezliği (KY) oranları kontrast uygulanmayan grupta daha yüksek bulunmuştur. Örneğin, hipertansiyon sıklığı kontrast uygulanmayanlarda %87,6 iken, uygulanan grupta %84,5 olarak kaydedilmiştir. Benzer şekilde KOAH ve KY sıklığı sırasıyla %23,6 ve %23,9 iken, kontrast grubunda bu oranlar %17,9 ve %14,0'tır.

Sepsis sıklığı kontrast almayan hastalarda %18,4 iken, kontrast alanlarda %12,6'dır.

Ventilatör desteği ve inotrop kullanımı her iki grupta da oldukça yüksek olup, sırasıyla %83–84 ve %51 düzeyindedir.

Diyaliz ihtiyacı, kontrast uygulanmayan grupta %28,4 iken, kontrast uygulanan grupta %17,9 düzeyindedir.

Son olarak, akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi, kontrast verilen grupta %23,2, verilmeyen grupta ise %21,2 olarak gözlenmiştir.

Tablo 1. Kontrast Uygulamasına Göre Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişken	Kontrast Almadı (n=419)	Kontrast Aldı (n=207)
Yaş (yıl, Ort ± SS)	72,97 ± 15,75	67,13 ± 21,26
Yatış süresi (gün, Ort ± SS)	9,64 ± 15,24	8,79 ± 14,74
GKS (Ort ± SS)	11,13 ± 4,19	10,67 ± 4,37
Sepsis varlığı (n, %)	77 (%18,4)	26 (%12,6)
Ventilatör desteği (n, %)	351 (%83,8)	168 (%81,2)
Hipertansiyon (n, %)	367 (%87,6)	175 (%84,5)
Diyabet (n, %)	212 (%50,6)	92 (%44,4)
KOAH (n, %)	99 (%23,6)	37 (%17,9)
Kalp yetmezliği (n, %)	100 (%23,9)	29 (%14,0)
KAH (n, %)	255 (%60,9)	100 (%48,3)
Onkolojik hastalık (n, %)	15 (%3,6)	4 (%1,9)
İnotrop kullanımı (n, %)	218 (%52,0)	106 (%51,2)
Diyaliz ihtiyacı (n, %)	119 (%28,4)	37 (%17,9)
ABH gelişimi (n, %)	89 (%21,2)	48 (%23,2)

4.1 Kategorik Verilerin Kontrast ve ABH ile İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen toplam 626 hastanın tamamı için akut böbrek hasarı (ABH) gelişim durumu değerlendirilmiştir. Hastaların %21,9’unda ABH geliştiği, %78,0’inde ise gelişmediği saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. ABH Gelişim Durumu

ABH Gelişimi	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Yok	489	78,0
Var	137	21,9
Toplam	626	100,0

Çalışmaya dahil edilen 626 hastada kontrast madde kullanımı ile akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde; kontrast madde uygulanan 207 hastanın 48’inde (%23,2), kontrast uygulanmayan 419 hastanın ise 89’unda (%21,2) ABH gelişmiştir. Bu farklılık ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. ABH Gelişimi ve Kontrast Kullanımı Arasındaki İlişiki

ABH Gelişimi	Kontrast Yok	Kontrast Var
Yok	330	159
Var	89	48
Toplam	419	207

$$\chi^2 = 0,204, p = 0,652$$

4.1.1 İnotrop Kullanımının ABH ve Kontrast ile İlişkisi

İnotrop kullanımı ile ABH gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde inotrop tedavisi almayan 302 hastanın yalnızca 37’sinde (%12,3) ABH gelişirken, inotrop tedavisi verilen 324 hastanın 100’ünde (%30,9) ABH gelişmiştir. Yapılan ki-kare testi sonucunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. İnotrop ve ABH İlişkisi

ABH Gelişimi	İnotrop Yok	İnotrop Var	Toplam (n)
Yok	265	224	489
Var	37	100	137
Toplam	302	324	626

$$\chi^2 = 30,60, p < 0,001$$

İnotrop, ABH ve Kontrast beraber incelendiğinde yapılan ki kare testlerine ve regresyon analizine göre inotrop kullanımı, ABH gelişimi açısından bağımsız ve anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Kontrast kullanımı ve inotrop ×

kontrast etkileşimi klinik olarak önemli görünmekle birlikte bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5, 6).

Tablo 5. İnotrop ABH Kontrast İlişkisi

İnotrop	Kontrast	ABH Yok (n)	ABH Var (n)	Toplam (n)	ABH Oranı (%)	p değeri
Yok	Yok	174	27	201	13,4%	
Yok	Var	91	10	101	9,9%	
Toplam		265	37	302	12,3%	0,377
Var	Yok	156	62	218	28,4%	
Var	Var	68	38	106	35,8%	
Toplam		224	100	324	30,9%	0,176

Tablo 6. ABH Kontrast İnotrop Lojistik Regresyon

Değişken	p-Değeri	OR (%95 GA)
İnotrop	< 0,001	2,56 (1,44 – 4,41)
Kontrast	0,379	0,71 (0,42 – 1,53)
İnotrop x Kontrast	0,141	1,99 (0,80 – 4,95)

4.1.2 Ventilatör Kullanımının ABH ve Kontrast ile İlişkisi

Ventilatör desteği almayan 107 hastanın yalnızca 9’unda (%8,4), ventilatör kullanan 519 hastanın ise 128’inde (%24,7) ABH gelişmiştir. Yapılan ki-kare testi sonucunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Ventilatör ABH İlişkisi

ABH Gelişimi	Ventilatör Yok	Ventilatör Var	Toplam (n)
Yok	98	391	489
Var	9	128	137
Toplam	107	519	626

$$\chi^2 = 12,77, p = 0,00035$$

Ventilatör kullanımı olmayan 107 hastada ABH oranı %8,4 iken, ventilatör kullanan 519 hastada bu oran %24,7’ye yükselmiştir. Ancak kontrast alan ve almayan alt gruplarda yapılan analizlerde bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Genel örnekleme de ventilatör ve kontrast kullanımı

birlikte ele alındığında, ABH gelişimiyle ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Tablo 8).

Lojistik regresyon analizine göre ventilatör kullanımı, ABH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü bir risk faktörüdür ($p = 0,009$, OR = 3.20). Kontrast kullanımı ve ventilatör $\times$ kontrast etkileşimi ise bu veri setinde anlamlı bulunmamıştır (Tablo 9).

Tablo 8. Ventilatör ABH Kontrast İlişkisi

Ventilatör	Kontrast	ABH Yok (n)	ABH Var (n)	Toplam (n)	ABH Oranı (%)	p değeri
Yok	Yok	62	6	68	8,8%	
Yok	Var	36	3	39	7,7%	
Toplam		98	9	107	8,4%	0,839
Var	Yok	268	83	351	23,6%	
Var	Var	123	45	168	26,8%	
Toplam		391	128	519	24,7%	0,438

Tablo 9. ABH Kontrast Ventilatör Lojistik Regresyon

Değişken	p-Değeri	OR (%95 GA)
Ventilatör	0,009	3,20 (1,34 – 7,66)
Kontrast	0,839	0,86 (0,20 – 3,66)
Ventilatör $\times$ Kontrast	0,681	1,37 (0,30 – 6,18)

4.1.3 Sepsis ile ABH ve Kontrast İlişkisi

Sepsis ABH ilişkisi için yapılan analizde sepsis tanısı olmayan 523 hastanın 106'sında (%20,3), sepsis tanısı olan 103 hastanın ise 31'inde (%30,1) ABH gelişmiştir. Yapılan ki-kare testi sonucunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. Sepsis ABH İlişkisi

ABH Gelişimi	Sepsis Yok	Sepsis Var	Toplam (n)
Yok	417	72	489
Var	106	31	137
Toplam	523	103	626

$$\chi^2 = 4,31, p = 0,038$$

Sepsis ABH Kontrast ilişkisi için yapılan analizde kontrast kullanımı, hem sepsis olan hem de olmayan hastalarda ABH gelişimini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilememiştir. Tüm örnekleme de benzer şekilde kontrast alan ve almayan gruplar arasında ABH oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,579$). Yapılan lojistik regresyon analizinde sepsis varlığı ABH riskini yaklaşık 1,6 kat artırmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,083$). Kontrast kullanımı ve sepsis $\times$ kontrast etkileşimi de ABH gelişimi üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir (Tablo 11, 12).

Tablo 11. Sepsis ABH Kontrast İlişkisi

Sepsis	Kontrast	ABH Yok (n)	ABH Var (n)	Toplam (n)	ABH Oranı (%)	p değeri
Yok	Yok	275	67	342	19,6%	
Yok	Var	142	39	181	21,5%	
Toplam		417	106	523	20,3%	0,596
Var	Yok	55	22	77	28,6%	
Var	Var	17	9	26	34,6%	
Toplam		72	31	103	30,1%	0,561

Tablo 12. Sepsis ABH Kontrast Lojistik Regresyon

Değişken	p-Değeri	OR (%95 GA)
Sepsis	0,083	1,64 (0,94 – 2,88)
Kontrast	0,597	1,13 (0,72 – 1,76)
Sepsis $\times$ Kontrast	0,764	1,17 (0,41 – 3,34)

4.1.4 Hipertansiyon ile ABH ve Kontrast İlişkisi

HT olmayan hastaların %13,1’inde ABH gelişmişken, HT olan hastalarda bu oran %23,2’ye yükselmiştir. Ki-kare testi sonucunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Hipertansiyon ABH İlişkisi

HT Durumu	ABH Yok	ABH Var	Toplam (n)
Yok	73	11	84
Var	416	126	542
Genel	489	137	626

$$\chi^2 = 4,38, p = 0,036$$

HT ABH Kontrast ilişkisi için yapılan analizde HT varlığı, hem kontrast verilen hem de verilmeyen hastalarda ABH oranlarını artırmaktadır. Ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kontrast almayan grupta HT olan hastaların ABH oranı %22,6 iken, HT olmayanlarda bu oran %11,5'tir. Kontrast verilen grupta ise HT varlığında ABH oranı %24,6, HT olmayanlarda ise %15,6'dır (Tablo 14). Yapılan lojistik regresyon analizinde ise HT varlığı, ABH riskini yaklaşık 2.2 kat artırmakta olup, bu fark sınırda anlamlılık göstermektedir. Kontrast kullanımı ve HT $\times$ Kontrast etkileşimi ise anlamlı bulunmamıştır (Tablo 15).

Tablo 14. HT ABH Kontrast İlişkisi

HT	Kontrast	ABH Yok (n)	ABH Var (n)	Toplam (n)	ABH Oranı (%)	p değeri
Yok	Yok	46	6	52	11,5%	
Yok	Var	27	5	32	15,6%	
Toplam		73	11	84	13,1%	0,068
Var	Yok	284	83	367	22,6%	
Var	Var	132	43	175	24,6%	
Toplam		416	126	542	23,2%	0,270

Tablo 15. HT ABH Kontrast Lojistik Regresyon

Değişken	p-Değeri	OR (%95 GA)
HT	0,074	2,24 (0,92 – 5,43)
Kontrast	0,591	1,42 (0,40 – 5,10)
HT $\times$ Kontrast	0,725	0,79 (0,20 – 3,02)

4.1.5 Diyabetes Mellitus ile ABH ve Kontrast İlişkisi

DM olmayan hastalarda ABH gelişme oranı %18,9 iken, DM olan hastalarda bu oran %25,0 olarak bulunmuştur. Ki-kare testi sonucunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sınırda anlamlı bulunmuştur (Tablo 16, $p = 0,067$).

Tablo 16. DM ABH İlişkisi

DM Durumu	ABH Yok (n)	ABH Var (n)	Toplam (n)
Yok	261	61	322
Var	228	76	304
Toplam	489	137	626

$\chi^2 = 3,35, p = 0,067$

DM varlığı, hem kontrast verilen hem de verilmeyen hastalarda ABH oranlarını artırmaktadır. Ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kontrast almayan grupta DM olan hastaların ABH oranı %24,5 iken, DM olmayanlarda bu oran %17,9'dur. Kontrast verilen grupta ise DM varlığında ABH oranı %26,1, DM olmayanlarda ise %20,9'dur (Tablo 17). Yapılan lojistik regresyon analizine göre DM varlığı, ABH gelişimi açısından yaklaşık 1,5 kat artmış risk ile ilişkilidir, bu da sınırda anlamlılık göstermektedir. Kontrast kullanımı ve DM $\times$ Kontrast etkileşim terimi ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 18).

Tablo 17. DM ABH Kontrast ilişkisi

DM	Kontrast	ABH Yok (n)	ABH Var (n)	Toplam (n)	ABH Oranı (%)	p değeri
Yok	Yok	170	37	207	17,9%	
Yok	Var	91	24	115	20,9%	
Toplam		261	61	322	18,9%	0,096
Var	Yok	160	52	212	24,5%	
Var	Var	68	24	92	26,1%	
Toplam		228	76	304	25,0%	0,377

Tablo 18. DM ABH Kontrast Lojistik Regresyon

Değişken	p-Değeri	OR (%95 GA)
DM	0,097	1,49 (0,93 – 2,40)
Kontrast	0,511	1,21 (0,68 – 2,15)
DM $\times$ Kontrast	0,789	0,90 (0,40 – 1,99)

4.1.6 Mortalite ile ABH ve Kontrast İlişkisi

ABH gelişmeyen hastalarda taburcu oranı %85,9 iken, ABH gelişen hastalarda bu oran %45,3'tür. Exitus oranı ise ABH gelişmeyenlerde %22,5 iken,

ABH gelişenlerde %54,7'ye yükselmektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 19, $\chi^2 = 53.5$, $p < 0,001$).

Tablo 19. Mortalite ABH İlişkisi

Sonuç	ABH Yok (n)	ABH Var (n)	Toplam (n)
Taburcu	379	62	441
Exitus	110	75	185
Toplam	489	137	626

Taburcu olan hastalar arasında kontrast verilenlerde ABH oranı daha düşük olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Exitus olan hastalarda ise kontrast verilenlerde ABH oranı belirgin olarak daha yüksek bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 20).

Tablo 20. Mortalite ABH Kontrast İlişkisi

Mortalite	Kontrast	ABH Yok (n)	ABH Var (n)	Toplam (n)	ABH Oranı (%)	p değeri
Taburcu	Yok	252	47	299	15,7%	
Taburcu	Var	127	15	142	10,6%	
Toplam		379	62	441	14,1%	0,146
Exitus	Yok	78	42	120	35,0%	
Exitus	Var	32	33	65	50,8%	
Toplam		110	75	185	40,5%	0,037

4.2 Sayısal Verilerin ABH ve Kontrast ile İlişkisi

4.2.1 Kontrast Alan Hastalarda ABH ve Biyokimyasal Parametreler

Çalışmada kontrast madde verilen hasta grubunda akut böbrek hasarı (ABH) gelişen ve gelişmeyen hastaların acil servis başvurusu sırasında bakılan biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Analizlerde parametrik olmayan dağılım nedeniyle Mann–Whitney U testi uygulanmıştır.

ABH gelişen hastalarda, ABH gelişmeyenlere göre AST, ALT, WBC, Üre, Kreatinin, CRP ve CRP/Alb oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 21).

Buna karşın HGB düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur (Tablo 21).

Albümin düzeyleri ABH gelişen grupta daha düşük saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ise ABH gelişen hastalarda belirgin şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 21).

Tablo 21. Kontrast Alan Grupta ABH ve Biyokimyasal Parametreler

Parametre	Ortalama (ABH Gelişmedi)	Ortalama (ABH Gelişti)	p- değeri	Ortalama Farkı
AST	87,3	341,0	0,006	-12,0 (-22,0, -3,0)
ALT	58,66	196,23	0,047	-7,0 (-21,0, -3,3)
WBC	13,22	17,72	0,003	-3,57 (-6,06, -1,24)
HGB	11,25	11,67	0,314	-0,42 (-1,2, 0,4)
Üre	59,71	90,42	<0,001	-27,0 (-40,0, -15,0)
Kreatinin	1,27	2,11	<0,001	-0,7 (-0,96, -0,43)
GFR	69,07	40,93	<0,001	30,94 (18,93, 42,69)
CRP/Alb	3,14	4,15	0,004	-1,278 (-2,421, -0,258)
Albumin	34,35	31,77	0,043	2,0 (1,7, 5,0)
CRP	68,61	118,42	0,002	-40,0 (-71,4, -10,5)

4.2.2 Tüm Hastalarda ABH ve Biyokimyasal Parametreler

Çalışmada akut böbrek hasarı (ABH) gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır. Normal dağılım sağlanmadığı için Mann–Whitney U testi kullanılmıştır.

ABH gelişen hastalarda AST, ALT, WBC, Üre, Kreatinin, CRP ve CRP/Alb oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 22).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ise ABH gelişen hastalarda belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur (Tablo 22).

Albümin düzeyleri ABH gelişen hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 22).

HGB düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Tüm Hastalarda ABH ve Biyokimyasal Parametreler

Parametre	Ortalama (ABH Gelişmedi)	Ortalama (ABH Gelişti)	p- değeri	Ortalama Farkı
AST	83,37	239.24	<0,001	-15,0 (-22,0, -9,0)
ALT	53,04	155.9	<0,001	-10,0 (-15,0, -5,0)
WBC	12,79	18.93	<0,001	-3.514 (-4.860, - 2.240)
HGB	11,02	11,03	0,998	-0,01 (-0,495, 0,494)
Üre	82,23	106.46	<0,001	-25,0 (-35,0, -16,0)
Kreatinin	1,59	2,36	<0,001	-0,780 (-0,950, - 0,600)
GFR	60,11	35,65	<0,001	24.7 (18.120, 31,630)
CRP/Alb	3,23	4,17	<0,001	-0,952 (-1,670, - 0,397)
Albumin	32,14	30,52	0,018	2,0 (0,000017, 3,0)
CRP	78,12	116,37	<0,001	-29.1 (-48.900, - 13.800)

4.2.3 Kontrast Sonrası ABH Tahmini için Skorlama ve ROC Analizi

Bu çalışmada kontrast uygulanan hastalarda ABH gelişme riskini tahmin etmek amacıyla, inotrop kullanımı (2 puan), $WBC \geq 14,000/mm^3$ (1 puan), $GFR < 45 mL/dk/1,73 m^2$ (3 puan) değişkenlerinden oluşan toplam 0-6 puan aralığında bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Skor arttıkça ABH gelişme riski artmaktadır (Tablo 23).

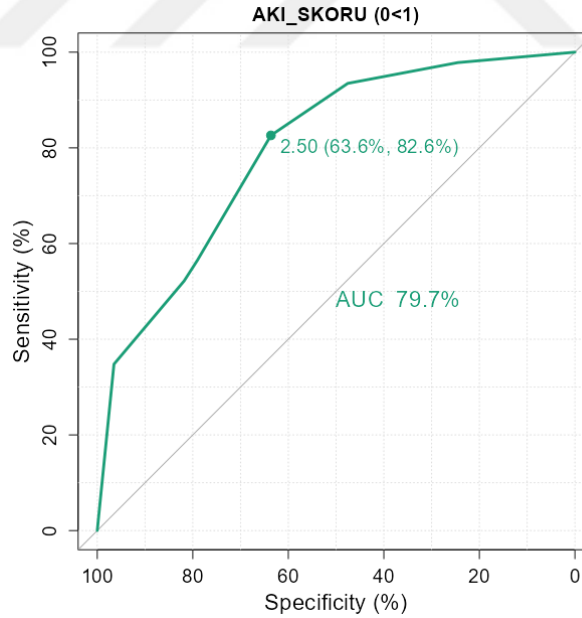
Tablo 23. ABH Risk Skorlama Tablosu

Değişken	Kriter	Puan
GFR	<45 mL/dk/1,73 m ²	3
Inotrop ihtiyacı	Var	2
WBC	≥14,000/mm ³	1

ROC analizi sonucunda geliştirdiğimiz skorlama sisteminin AUC değeri 0,797 (95% CI: 0,727–0,866) olarak bulunmuş, modelin ABH gelişimini tahmin etmede iyi düzeyde ayırıcı güce sahip olduğu gösterilmiştir. Youden's J analizi sonucunda optimal cut-off değeri 2.5 olarak saptanmış ve ≥3 puan alan hastalarda ABH gelişme riskinin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür (Tablo 24, Şekil 1).

Tablo 24. ABH Skorlama Yorumu

Skor	Risk Grubu	Yorumu
0–2	Düşük-Orta Risk	ABH gelişme riski düşük
≥3	Yüksek Risk	ABH gelişme riski yüksek

**Şekil 1.** ABH Skorlama ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, modern düşük osmolaliteli kontrast maddelerin nefrotoksisite riskinin geçmişte düşünülenden çok daha düşük olabileceğine dair güçlü kanıtlar ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda da son yıllardaki literatürle uyumlu olarak kontrast madde uygulamasının ABH insidansı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kontrast alan ve almayan hasta grupları arasında ABH gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Acil serviste kontrastlı veya kontrastsız BT uygulanan ~18 bin hastayı içeren retrospektif bir analizde kontrast uygulanmasının ABH riskini bağımsız olarak artırmadığı gösterilmiştir (47). Aynı çalışmada kontrast alanlarda ABH oranı %6.8 iken kontrast almayanlarda %8.9 bulunmuş; olası karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldığında kontrastın ABH ile ilişkisi önemsiz kalmıştır (47). Benzer şekilde, yoğun bakım ünitesinde kontrastlı tarama yapılan hastalarda yapılan bir eğilim skoru eşleştirme analizinde kontrast medyumun ABH insidansını artırmadığı gösterilmiştir (48). Literatürdeki sistematik derlemeler ve meta-analizler de, özellikle karşılaştırma gruplarının olduğu çalışmalarda, kontrast ajan maruziyetiyle ABH arasında nedensel bir ilişki saptamakta güçlük çekildiğini vurgulamaktadır (49). Kısacası, güncel kanıtlar kontrast ile ilişkili ABH kavramının geçmişte varsayılandan daha düşük bir klinik öneme sahip olabileceğine işaret etmektedir (41,50).

Çalışmamızda, acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan 626 hastada kontrast nefropatisi gelişme riski ve buna etki eden faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda kontrast madde uygulaması sonrasında akut böbrek hasarı (ABH) insidansının beklenenden düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca ABH gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birinin düşük bazal böbrek fonksiyonu ($eGFR < 45 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, literatürde son yıllarda bildirilen verilerle uyumludur ve kontrast ajanların ABH üzerindeki etkisinin geleneksel olarak düşünüldüğü kadar yüksek olmayabileceğine işaret etmektedir. Nitekim önceki bazı çalışmalar da, kontrast sonrası gözlenen kreatinin artışlarının sıklıkla hastaların klinik durumuna bağlı olabileceğini vurgulamıştır (47,51). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızın sonuçları kontrast kullanımı ile böbrek hasarı arasındaki ilişkinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Kontrast madde uygulamasının ABH'ye yol açtığı kavramı, geçmişte “kontrast indüklü nefropati (CIN)” terimiyle anılmış ve klinik pratiğe yerleşmiştir. Ancak kontrast ile ABH arasında nedensel bir ilişki kurmak her zaman kolay değildir. Erken dönem çalışmalarda genellikle kontrol gruplarının bulunmaması ve hastaların eşlik eden durumlarının dikkate alınmaması, kontrastın etkisinin olduğundan fazla görünmesine yol açmıştır. Newhouse ve arkadaşlarının ünlü çalışması, kontrast verilmeyen 32.161 hastanın yarısından fazlasında serum kreatinin değerlerinde %25'ten fazla spontane yükselme olabildiğini, hatta kreatinin artış oranlarının kontrast alan hastaların literatürde bildirilen oranlarına benzer bulunduğunu göstermiştir (51). Yazarlar şu önemli sonuca varmıştır: *“Kontrast materyali almayan hastalarda kreatinin düzeyi, kontrast materyali alan hastalardakine benzer sıklıkta yükselmektedir. Nefropati gelişiminde kontrast materyalin rolü abartılmış olabilir.”* (51). Bu bulgu, kontrast sonrası görülen kreatinin dalgalanmalarının sıklıkla sepsis, hipotansiyon, dehidrasyon gibi klinik faktörlere bağlı olduğunu ve kontrastın bu tabloda haksız yere suçlanabildiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, kontrast uygulaması ile gözlenen ABH ilişkisinde bir korelasyon olsa da, bunun doğrudan bir nedensellik içerip içermediği tartışmalıdır. Seçim yanlılığı da önemli bir faktördür; örneğin klinisyenler böbrek fonksiyonu kötü olan hastalara kontrast vermekten kaçındıkları için, kontrast alan gruplar daha iyi durumda hastalardan oluşabilir ve bu da karşılaştırmaları etkileyebilir (52). Yoğun bakım hastalarını içeren bir derlemede, bazı çalışmalarda kontrast alan kritik hastalarda ABH oranının kontrast almayanlara göre daha düşük bile raporlandığı belirtilmiş; bu durum, çok hasta popülasyonda kontrastın böbreğe toksik etkisinin klinik olarak belirgin olmayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (52). Özetle, literatürde artan sayıda çalışma kontrast ile ABH arasındaki ilişkinin nedensel olmadığını, en azından tek başına kontrasta atfedilemeyeceğini öne sürmektedir.

Kontrast ajanların böbrek üzerindeki etkisine dair son yıllarda yapılan meta-analizler ve karşılaştırmalı çalışmalar, geleneksel görüşü sorgulayan bulgular sunmaktadır. McDonald ve arkadaşlarının 13 çalışmayı içeren meta-analizi, kontrast verilen hastalar ile kontrast verilmeyen kontrol grupları arasında ABH gelişme oranı, diyaliz ihtiyacı ve mortalite açısından anlamlı bir fark saptamamıştır. Bu kapsamlı analizde diyabet veya mevcut böbrek yetmezliği olan alt gruplarda

dahi kontrastın ek bir risk yaratmadığı gösterilmiştir (33). Benzer şekilde, akut bakım hastalarını içeren başka bir meta-analizde 100 binden fazla hastanın verisi incelenmiş ve kontrastlı BT incelemesi yapılanlarla yapılmayanlar arasında ABH insidansı, renal replasman tedavisi gereksinimi veya mortalite açısından istatistiksel fark bulunamamıştır (49). Yazarlar, önceki çalışmaların metodolojik kısıtlılıklarını (kontrol grubu eksikliği ve ağır hastalarda kontrasttan kaçınma eğilimi) vurgulayarak, kontrast-ABH ilişkisinin büyük ölçüde yanıltıcı olabileceğini belirtmişlerdir (49).

Acil servis popülasyonunda yapılan güncel çalışmalar da bu tabloyu desteklemektedir. Özellikle Hinson ve arkadaşları acil serviste kontrastlı BT yapılan hastalar ile kontrastsız tetkik yapılanları karşılaştırmış ve ABH gelişme oranlarının gruplar arasında benzer olduğunu rapor etmiştir. Bu çalışma, intravenöz kontrast kullanımının ABH riskini artırmadığını güçlü biçimde ortaya koymuştur (47). Hatta elde edilen veriler ışığında yazarlar, “acil serviste BT için kontrast kullanımı sonrası ABH gelişeceğine dair korkunun objektif veriler karşısında orantısız derecede yüksek kaldığını” vurgulayarak kontrasttan kaçınma yaklaşımının sorgulanması gerektiğini belirtmişlerdir (47). Yoğun bakım ve kritik hasta gruplarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Septik hastalarda kontrast kullanımını özel olarak inceleyen bir çalışmada, kontrast alan ve almayan sepsis hastalarında böbrek hasarı oranları eşdeğer bulunmuş ve yazarlar “potansiyel septik hastalarda sadece ABH korkusuyla kontrastlı görüntülemenin ertelenmemesi gerektiğini” ifade etmişlerdir (53). Bizim çalışmamızda da sepsis hastalarında kontrast alan ve almayan gruplar arasında ABH gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular, kontrast ajanların tek başına ciddi böbrek hasarı tetikleyicisi olmadığını göstermekte; aksine altta yatan hastalık şiddeti, hemodinamik durum ve diğer risk faktörlerinin kreatinin seyri üzerindeki belirleyici rolünü desteklemektedir.

Ortaya konulan bu güncel kanıtlar, klinik uygulamada önemli değişikliklere yol açmaktadır. Örneğin, Amerikan Radyoloji Koleji gibi kurumlar, modern düşük-osmolar kontrast maddelerin makul endikasyonlar dahilinde güvenle kullanılabilirliğini ve ABH riskinin geçmişte düşünülen çok daha düşük olduğunu belirten kılavuzlar yayımlamıştır (6). Benzer şekilde, yakın zamanda

yayımlanan çok merkezli çalışmalar da kontrastın mortalite veya uzun dönem böbrek fonksiyonu üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır (34,41). McDonald ve arkadaşları tarafından yapılan büyük ölçekli bir eğilim skoru eşleştirme çalışmasında, bazal eGFR düzeyine göre sınıflandırılan hastalarda kontrast verilen ve verilmeyen gruplar karşılaştırılmış; tüm eGFR alt gruplarında (hatta eGFR < 30 mL/dk olanlarda bile) ABH gelişim oranları arasında fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın çarpıcı sonucu şöyledir: *“Azalmış eGFR, kontrastlı BT sonrası serum kreatinin temelli ABH riskini arttırmakla birlikte, AKI riski kontrast maruziyetinden bağımsızdır; eGFR < 30 mL/dk olan hastalarda bile.”* (34). Dolayısıyla, yeni kanıtlar geleneksel “kontrast nefropatisi” kavramını sorgulayarak, kontrast ajanların tek başlarına güçlü bir nefrotoksik etki yapmadığını öne sürmektedir. Bununla birlikte, vurgulanması gereken bir nokta, bu çalışmaların çoğunlukla gözlemsel olduğudur. Her ne kadar ileri istatistiksel yöntemlerle (eğilim skoru eşleştirme, çok değişkenli analizler vb.) karşılaştırma yapıp bilinen faktörler dengelense de, tamamen randomize kontrollü bir çalışma ile nedenselliği ispatlamak pratik ve etik nedenlerle zordur. Yine de, mevcut en iyi kanıtlar kontrast-ABH ilişkisinin zannedilenden zayıf olduğunu göstermekte ve klinik uygulamada gereksiz kısıtlamaların azaltılmasını desteklemektedir.

Kontrast madde kullanılan hastalarda görülen kreatinin artışlarının çoğu zaman küçük ve geçici olduğu, benzer hastalarda kontrast uygulanmasa dahi benzer oranlarda kreatinin dalgalanmaları olabileceği gösterilmiştir (54). McDonald ve arkadaşlarının aynı hastaların kontrastlı ve kontrastsız BT incelemelerini karşılaştırdığı çalışmada, kontrast sonrasında kreatinin değişimleri ile kontrastsız dönemdeki kreatinin değişimleri arasında anlamlı fark olmadığı, dolayısıyla kreatinin yükselmelerinin kontrasta bağlanamayabileceği belirtilmiştir (54). Yine Kooiman ve arkadaşları, prospektif bir çalışmada intravenöz kontrast uygulaması sonrası idrarda böbrek hasarı belirteçleri (KIM-1, NGAL) artışının izlenmediğini, dolayısıyla kontrastın renal tübüler hasar oluşturmadığını rapor etmişlerdir (55). Bu bulgular bizim çalışmamızdaki sonuçlarla paralellik göstermektedir çalışmamızda kontrast uygulamasına rağmen ABH gelişimi için anlamlı bir fark izlenmedi ve kontrasta bağlı direk toksisite düşündürecek bulgular saptanmadı.

Bulgularımızı destekleyen bir diğer kanıt, propensity score (eğilim skoru) analizleri ve randomize çalışmaların sonuçlarıdır. Özellikle, yüksek riskli hastalarda koruyucu hidrasyonun etkinliğini değerlendiren randomize AMACING çalışmasında kontrol grubunda (hidrasyon almayanlarda) ABH sıklığının beklenenden düşük çıkması, kontrastın tek başına güçlü bir ABH tetikleyicisi olmadığını düşündürmüştür (56). Ayrıca, kontrast nefropatisi kabulü ile yıllarca uygulanan N-asetilsistein, sodyum bikarbonat gibi profilaktik tedavilerin büyük randomize çalışmalarda plasebodan fark göstermemesi (41), kontrast ajanların sanılandan daha az zarar verici olduğunu ima etmektedir. Amerikan Radyoloji Koleji ve Ulusal Böbrek Vakfı'nın 2020 tarihli uzlaşısı raporunda da, eğer gerekli ise kontrastlı görüntülemenin makul önlemlerle yapılmaktan geri durulmaması vurgulanmış; eGFR <30 ml/dk gibi durumlar dışında kontrast kullanımının genel olarak güvenli olduğu belirtilmiştir (6).

Öte yandan, literatürde kontrast ile ABH arasında ilişki bulamayan çalışmaların önemli bir mesajı, önceki yıllarda kontrast nefropatisi olarak tanımlanan tabloyu aslında eşlik eden klinik durumların yaratabileceğidir. Retrospektif çalışmalarda kontrast verilen hastaların genellikle klinik olarak daha ağır durumda olmaları, veya tam tersi yüksek riskli hastalara kontrastın hiç uygulanmaması ("renalizm" olarak adlandırılan pratik) gibi önyargılar sonuçları etkilemiştir (57). Nitekim, ileri evre kronik böbrek hastalarının bir kısmına tetkik yapılmaması, kontrast alan grubun risk profilini düşürürken, kontrast almayan grupta ağır hastaların bulunması ABH insidansını artırabilmektedir (47). Bu nedenle güncel çalışmalarda eğilim skoru eşleştirme, lojistik regresyon gibi yöntemlerle bu karıştırıcı faktörler kontrol altına alınmıştır. Bizim çalışmamızda da lojistik regresyon analizi, kontrast kullanımı ile ABH arasındaki ham ilişkinin, diğer risk faktörleri kontrol edildiğinde ortadan kalktığını gösterdi. Yani çok değişkenli modelde kontrast madde, bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmadı. Bu sonuç, kontrastın tek başına ABH'ye neden olmaktan ziyade, ABH gelişen hastalarda görülen bir eşlik eden unsur olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de pek çok çok merkezli ve kontrollü çalışmada, kontrast uygulanması tek başına mortaliteyi veya diyaliz ihtiyacını artıran bir etmen olarak bulunmamıştır (48,58). Hatta yakın tarihli geniş bir çalışma, kontrastlı BT yapılan acil hastalarda, kontrastsız BT yapılanlara kıyasla mortalitenin daha düşük seyrettiğini ve bunun

erken tanı/tedavi avantajından kaynaklanabileceğini öne sürmüştür (59). Sonuç olarak, çalışmamız kontrast madde kullanımının ABH için sanılandan daha az etkili olabileceğini ortaya koyarak, özellikle güncel düşük-osmolar kontrastların güvenilirliğine dair literatürdeki eğilimi desteklemektedir (60).

Bununla birlikte, kontrast nefropatisi kavramını tamamen reddetmek de temkinli yaklaşılması gereken bir konudur. Çalışmamızda kontrast alan grupta bazal eGFR değeri 45 ve altı olması ABH'yi predikte etmesi açısından anlamlı bulunmuştur. Güncel literatürde de benzer bulgular mevcuttur. İleri evre KBY'si olan veya multipl miyelom gibi kontrasta duyarlı nadir durumları bulunan hastalarda kontrastın katkısı olabilir (61). Bazı çalışmalar kontrast uygulamasının, özellikle önceden böbrek fonksiyonu bozuk ve ek risk faktörleri olan gruplarda mütevazı düzeyde de olsa ABH riskini artırabildiğini belirtmektedir (37,61). Kontrast dozu ve türü de önemli olabilir; yüksek hacimli veya art arda kontrast uygulamalarının risk oluşturabileceği ifade edilmiştir (37). Ancak bizim çalışmamızdaki çoğu hastada tek sefer ve standart doz kontrast kullanılmış olması, bu riskleri minimize etmiş görünmektedir. Sonuç olarak, kontrast madde-ABH ilişkisinde hasta profili, ek risk faktörleri ve alınan önlemler belirleyici olmaktadır. Bulgularımız, genel popülasyonda kontrast ajan kullanımının ABH'yi tetikleyen başlıca faktör olmadığı yönündedir ve bu durum literatürdeki son dönemdeki verilerle tutarlıdır.

5.1 Kontrast Sonrası ABH Prediktif Faktörleri

Çalışmamızda kontrast madde sonrası ABH gelişimini öngören başlıca faktörler: hastanın bazal böbrek fonksiyonu (düşük glomerüler filtrasyon hızı - GFR), hemodinamik instabilite göstergesi olarak inotrop/vasopressör kullanımı, inflamasyon ve stres göstergesi olarak beyaz küre (lökosit) yüksekliği, mekanik ventilatöre bağlı olma durumu ve altta yatan sepsis varlığı şeklinde özetlenebilir. Ayrıca mevcut komorbiditeler (hipertansiyon ve diyabet) de değerlendirilmiştir.

Hastaların kontrast uygulanmadan önceki böbrek fonksiyonları, kontrast nefropatisi riskini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Nitekim literatürde kronik böbrek hastalığı varlığının CIN gelişimi için en güçlü belirleyici olduğu vurgulanmıştır (62). Öyle ki, ileri evre KBH'de (örneğin evre 4-5) kontrast

nefropatisi insidansı %27'ye kadar çıkabilmektedir (63). Bir çalışmada, kontrast sonrası ABH riskinin, bazal kreatinin yüksek olanlarda 11 kat fazla olduğu bildirilmiştir (rölatif risk ~11.5), bu oran diyabet gibi risklere kıyasla çok daha yüksektir (64). Bizim çalışmamızda da düşük GFR ($<45 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) veya yüksek bazal kreatinin düzeyi, ABH gelişiminin güçlü bir habercisiydi. Çalışmamızda eGFR 45 ve altı olan hastalarda kontrast madde alımı sonrası ABH insidansı %45,1 iken eGFR 45 üstü olan hastalarda bu oran sadece %12,5 olarak saptanmıştır. Azalmış böbrek rezervi olan hastaların kontrastın hemodinamik ve toksik etkilerine karşı toleransı düşüktür. Literatürde, kontrast nefropatisinin patogenezinde varolan böbrek yetersizliğinin “olmazsa olmaz” bir predispozan olduğu belirtilmektedir (65). Bu nedenle, çalışmamızın sonuçları da önceki yayınlarla paralel şekilde, GFR düştükçe ABH riskinin arttığını göstermektedir. Bu bulgu klinik pratikte, kontrast verilmesi düşünülen hastalarda bazal renal fonksiyonların mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, kontrast uygulanan hastalarda inotrop veya vazopressör ihtiyacı ABH gelişimiyle güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur (Tablo 4). İnotrop ihtiyacı, altta yatan şok durumunun bir göstergesi olup, böbrek perfüzyonunun bozulduğunu ve dokuların hipoperfüze olduğunu işaret eder. Hipotansiyon ve dolaşım şoku hali, böbrek perfüzyon basıncını azaltarak akut tübüler nekroza yol açabilmektedir. Bu durum literatürde de desteklenmektedir; hipotansiyon ve sirkülatuvar şok, kontrast sonrası ABH için önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır (62). Kritik bakım ünitesindeki hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da, vazopressör kullanımı ile ABH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (66,67). Örneğin, bir yoğun bakım popülasyonunda ABH gelişimi; vazopressör ihtiyacı olan, mekanik ventilasyona bağlı ve septik şok tablosundaki hastalarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır (67). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hemodinamik açıdan destek gereken (inotrop alan) hastaların böbrek hasarı geliştirme oranı anlamlı derecede daha yüksek saptandı ancak inotrop alan hastalarda kontrast alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4, 5). Sonuç olarak, çalışmamızdaki bulgular literatürle uyumlu biçimde, inotrop/vazopressör ihtiyacının ABH gelişiminin güçlü bir habercisi olduğunu ortaya koymaktadır ancak kontrast uygulaması sonrasında gözlenen

böbrek fonksiyon bozukluğunun, sadece kontrastın doğrudan toksik etkisine değil, aynı zamanda hastanın hemodinamik durumuna da bağlı olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, kontrast nefropatisi riski, hastanın dolaşım durumu bozuksa belirgin şekilde artmaktadır. Literatürde de “kardiyojenik şok” veya “septik şok” gibi durumların CIN riskini anlamlı ölçüde yükselttiği bildirilmiştir (62). Bu nedenle, yoğun bakım hastalarında kontrast gereken durumlarda, hemodinamik stabilizasyonun sağlanması ve mümkünse kontrast uygulamasının stabil döneme ertelenmesi önerilebilir.

Bulgularımız, yüksek beyaz küre sayısının kontrast sonrası ABH gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 21). Lökositoz genellikle sistemik inflamasyonun bir göstergesidir ve özellikle sepsis tablosunda sıkça görülür. Çalışmamızda, sepsis tanısı alanlarda ABH gelişme oranı belirgin şekilde yüksekti (Tablo 10). Bu durum, enfeksiyon ve enflamasyonun böbrek fonksiyonunu olumsuz etkilediğini düşündürmektedir. Nitekim sepsis, yoğun bakım ünitelerinde görülen ABH vakalarının en önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilir (68). Septik hastada ortaya çıkan ABH, patofizyolojik olarak çok faktörlüdür: enfeksiyon sırasında salınan sitokinler ve inflamatuvar mediyatörler direkt olarak renal perfüzyonu bozabilir, ayrıca sepsise bağlı hipotansiyon ve mikrosirkülasyon bozukluğu da böbrek hasarına katkıda bulunur (65). Literatürde, sepsis varlığının kontrast sonrası böbrek hasarını arttırdığı vurgulanmakla birlikte, yukarıda değinilen Hsu ve arkadaşlarının çalışmasında kontrastın kendisinin sepsis hastalarında ilave risk getirmemiş olabileceği öne sürülmüştür (69). Hsu ve arkadaşları, sepsisli hastalarda kontrastlı BT yapılmasının ABH insidansını artırmadığını, asıl belirleyicinin sepsisin şiddeti olduğunu rapor etmişlerdir (69). Çalışmamızda sepsisli hastalarda kontrast madde alan grupta ABH oransal olarak yüksek saptansa da istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 11). Bizim çalışmamız açısından bu sonuç şu şekilde yorumlanabilir: sepsisli ve kritik hastalar, kontrast verilse de verilmese de zaten yüksek oranda AKI geliştirme riski taşırlar; kontrast bu riskin üzerine ek bir katkı yapıyor olsa da etkisi görece sınırlı kalabilir.

Öte yandan beyaz küre yüksekliği, sadece sepsiste değil, her türlü sistemik inflamasyon veya stres durumunda görülebilir ve vasküler hasarı, endotel disfonksiyonunu işaret edebilir. Literatürde, kontrast uygulanacak hastalarda

yüksek WBC değerinin bağımsız bir risk faktörü olabileceğine dair veriler mevcuttur. Örneğin yakın tarihli büyük bir çalışmada, anjiyoplasti uygulanacak hastalarda işlem öncesi yüksek lökosit sayısının CIN gelişimini öngördüğü, $WBC \geq 11 \times 10^9/L$ üzerindeki hastalarda ABH riskinin belirgin arttığı saptanmıştır (70). Aynı çalışmada lökosit yüksekliği olan grupta 1 yıllık sağkalımın da daha düşük olduğu bildirilmiştir (70). Bizim bulgularımız da bu verilerle uyumludur: lökosit yüksekliği, muhtemelen altta yatan enfeksiyon veya inflamasyonu yansıtarak, ABH riskini artıran bir parametre olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, kontrast uygulaması öncesi belirgin lökositozu olan hastalarda böbrek fonksiyonları daha yakından izlenmeli ve risk azaltıcı önlemler göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda ABH gelişen hastaların hastaneye yatış anındaki ortalama kreatinin düzeyi, ABH gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Bu bulgu, daha önce de tartışıldığı üzere, kronik böbrek fonksiyon rezervi düşük olan bireylerin akut stresi tolere edemeyerek ABH'ye daha yatkın olduğunu düşündürmektedir (9). Literatürdeki çalışmalar da bazal kreatinin veya eGFR düzeyinin, kontrasta bağlı olsun olmasın, hastane kaynaklı ABH gelişimindeki en kuvvetli belirteçlerden biri olduğunu doğrulamaktadır (61,71). Bu nedenle, pratikte de yüksek riskli hastaları tanımlamak için Mehran Skoru gibi skorlarda bazal kreatinin değeri önemli bir bileşen olarak kullanılmaktadır (72).

Üre düzeyleri de benzer şekilde ABH gelişenlerde daha yüksek saptandı. Yüksek üre genellikle düşük perfüzyon veya katabolizma artışı ile ilişkilidir ve ABH riskinin bir göstergesi olarak kabul edilir (73). Nitekim kardiyak cerrahi sonrası ABH risk skorlarında veya yoğun bakıma girişte risk tahmin modellerinde üre düzeyi önemli bir değişken olarak karşımıza çıkmaktadır (74). Bizim bulgumuz da akut dönemde yüksek üre değerlerinin, muhtemelen hastanın dehidratasyon veya hipoperfüzyon durumunu yansıtarak, ABH'nin habercisi olabileceğini göstermektedir.

Enflamatuvar parametreler açısından, çalışmamızda başka ilgi çekici veriler elde edildi. ABH gelişen hastaların CRP ve WBC değerleri, ABH gelişmeyen hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, ABH gelişen hastalarda enflamatuvar yükün daha ağır olabileceğine işaret eder. Sepsisli hastalarda kontrol edilemeyen inflamasyonun daha fazla organ yetmezliğine yol açtığı iyi bilinir (75).

CRP ve WBC düzeyleri her ne kadar böbrek hasarının direkt nedeni olmasa da, yüksek inflamasyon düzeyinin bir göstergesi olarak dolaylı şekilde ABH riskini artırabilir. Bu parametrelerin prognoz takibinde kullanılabileceğini not etmek gerekir.

Çalışmamızın sonuçları, kontrast madde uygulanan hastalarda ABH gelişim riski değerlendirilirken öncelikli olarak serum kreatinin ve GFR değerlerine odaklanılması gerektiğini ortaya koymuştur. Ancak üre düzeylerinin de ilave bilgi sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yine de biyobelirteçlerin hiçbirisi tek başına yüksek özgüllük ve duyarlılık düzeyine ulaşamamıştır. Bu nedenle klinik değerlendirme, hasta öyküsü, eşlik eden komorbiditeler ve diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte yorumlanmaları önemlidir.

Özetle, biyokimyasal parametrelerden bazal böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, üre), inflamasyon belirteçleri (CRP, WBC) ABH gelişimiyle anlamlı ilişkiler göstermiştir. Bu parametreler, ABH riskini değerlendirirken ve erken tanısında yol gösterici olabilir. Çalışmamızda uygulanan istatistiksel analiz yöntemleri (t-testi/Mann-Whitney U ile grup karşılaştırmaları, ki-kare ile oransal karşılaştırmalar ve lojistik regresyon ile çok değişkenli analiz) bu parametrelerin etkilerini ortaya koymada kullanılmıştır. Literatürde de benzer şekilde, risk faktörlerini irdeleyen çalışmalarda çok değişkenli modeller kullanılarak asıl etkili değişkenler saptanmıştır (76). Biz de çalışmamızda bu yaklaşımı benimseyerek, elde ettiğimiz biyokimyasal parametre bulgularını literatürdeki veriler ışığında yorumladık.

Yoğun bakım hastalarında mekanik ventilatöre bağlı olma, hastalığın ciddiyetinin bir göstergesi olup böbrek hasarıyla da ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda mekanik ventilasyon altında olan hastaların, spontan soluyanlara göre daha yüksek oranda ABH geliştirdiği gözlemlendi. Mekanik ventilasyonun böbrek üzerine olumsuz etkisi, hemodinamik değişiklikler ve inflamatuvar yanıt üzerinden olabilir. Pozitif basınçlı ventilasyonda intratorasik basınç artışıyla kalp debisi ve renal perfüzyon azalabilir; ayrıca ventilatör ilişkili akciğer hasarı, sistemik inflamasyonu tetikleyerek çoklu organ etkilenmesine yol açabilir. Literatürde mekanik ventilasyonun akut böbrek hasarı ile ilişkisi iyi belgelenmiştir (66,67). Özellikle ARDS veya yoğun bakımda uzun süreli ventilasyon gerektiren

durumlarda, böbrek hasarı insidansının arttığı belirtilmektedir. Ancak mekanik ventilasyon sıklıkla altta yatan ciddi bir hastalığın (sepsis, kardiyak arrest, ARDS vb.) parçası olduğu için, bu ilişkinin bağımsız olup olmadığını ayırt etmek zordur. Yine de, ventilatöre bağlı hastaların ABH riskinin yüksek olduğu gerçeği değişmemektedir. Bu bulgu, kritik hastanın solunum ve dolaşım desteğine muhtaç hale gelmesinin böbrek perfüzyonunu da olumsuz etkilediğini akla getirmektedir. Klinikte, ventilatöre bağlanmış hastalarda sıklıkla sıvı dengesi ve böbrek fonksiyonları bozulur; bizim verilerimiz bu gözlemi desteklemektedir.

Tarihsel olarak hipertansiyon ve diyabetes mellitus , kontrast nefropatisi için risk faktörleri arasında sayılmıştır (62,65). Bunun temel nedeni, uzun süreli hipertansiyon ve diyabetin böbreklerde yapısal ve fonksiyonel hasar (nefropati) yaparak, böbrek rezervini azaltmasıdır. Diyabetik nefropati, kontrastın tolerasyonunu azaltan bir zemin hazırlarken; hipertansiyon da kronik böbrek hastalığı ve vasküler hasar ile risk yaratır. Literatürde diyabet varlığının CIN riskini yaklaşık 1.1 kat, kalp yetersizliği varlığının ~1.5 kat artırdığı rapor edilmiştir (77). Bizim çalışmamızda, tek değişkenli analizlerde HT ve DM öyküsü olan hastalarda ABH oranları öyküsü olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak çok değişkenli modellerde bu kronik hastalıkların, akut durumlar (şok, sepsis vb.) ve bazal böbrek fonksiyonu kadar güçlü bir etkisi olmadığı görüldü. Başka bir deyişle, akut klinik durumların baskınlığı, HT ve DM gibi faktörlerin istatistiksel önemini ikinci plana itmiş olabilir. Nitekim kritik hastaların önemli bir kısmı bu komorbiditelere zaten sahip olduğundan, gruplar arası fark belirginleşmemiş de olabilir. Ancak literatürdeki güncel veriler, diyabet ve hipertansiyonun özellikle yoğun bakım dışı popülasyonlarda (ör. elektif anjiyografi hastaları) hala önemli risk belirteçleri olduğunu doğrulamaktadır (78). Özellikle diyabetik hastalarda kontrastın medüller hipoksi ve oksidatif stres yoluyla daha fazla hasar yapabileceği mekanik çalışmalarla gösterilmiştir (65). Buna karşın, yoğun bakım bağlamında yapılan bazı çalışmalarda, akut sorunlar baskın olduğundan diyabetin ek risk getirmediği de öne sürülmüştür. Bizim sonuçlarımız da, diyabet ve hipertansiyonun tek başına belirleyici olmaktan çok, kronik böbrek rezervini etkileyerek dolaylı yoldan risk oluşturduğu yönündedir.

Çalışmamızda, kontrast sonrası akut böbrek hasarı gelişen hastaların hastane mortalitesinin belirgin ölçüde arttığı saptandı. ABH gelişen hastalarda mortalitenin yüksek olması, yoğun bakım literatüründe iyi bilinen bir olgudur. Özellikle kontrast ilişkili ABH geliştiğinde, hastaların hem kısa vadeli hem de uzun vadeli sağkalımı olumsuz etkilenmektedir(79). Literatürde, CIN gelişen hastalarda hastane içi mortalitenin, gelişmeyenlere kıyasla katbekat yüksek olduğu bildirilmiştir. Kİ-ABH gelişen hastalarda hastane mortalitesinin %21–22 civarında olduğu, oysa kontrast alıp da böbrek hasarı gelişmeyen hastalarda bu oranın %1’in altında kaldığı belirtilmiştir (79,80). Bu çarpıcı fark, kontrast sonrası gelişen böbrek hasarının prognostik açıdan çok ciddi bir belirteç olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde, Amerikan Kardiyoloji Derneği dergisinde yayınlanan bir analizde de, CIN gelişiminin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak “aşırı” düzeyde artmış bir mortaliteye yol açtığı vurgulanmıştır (81). Bunun altında yatan neden, muhtemelen ABH gelişiminin hastanın genel durumunun ağırlaştığını, çoklu organ fonksiyon bozukluğu riskinin arttığını yansıttığıdır. Akut böbrek hasarı, sıvı ve elektrolit dengesizliklerine, asidoza, üremiye ve bunların sonucu olarak kardiyak aritmi, enfeksiyon eğilimi gibi komplikasyonlara yol açarak mortaliteyi yükseltir. Nitekim çalışmamızdaki ABH gelişen hastalarda da bu tür komplikasyonların ve genel yoğun bakım skorlarının daha kötü olduğu izlendi.

Sadece hastane içi mortalite değil, ABH geçiren hastaların uzun vadede de prognozunun kötüleştiği gösterilmiştir. Kontrast nefropatisi yaşayan hastalarda ilerleyen dönemlerde kronik böbrek hastalığı gelişimi, diyaliz ihtiyacı ve kardiyovasküler olay riskinin arttığı literatürde raporlanmıştır (10). Fu ve arkadaşlarının çalışmasında, CIN gelişen hastaların 1 yıllık sağkalım oranı, gelişmeyenlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (70). Bu da ABH’nin sadece akut dönemde değil, taburculuk sonrası dönemde de hastaların yaşamını etkilediğini göstermektedir. Çalışmamız her ne kadar uzun dönem takibi içermese de, ABH gelişen hastaların yoğun bakım mortalitesinin yüksek olması, dikkat çekici bir bulgudur. Bu nedenle, ABH’den korunma sadece böbrek fonksiyonunu korumak için değil, aynı zamanda hastanın yaşam süresini uzatmak için de kritik önemdedir. Sonuçlarımız, kontrast sonrası ABH gelişiminin kötü bir prognostik işaret olduğunu ve mortaliteyle güçlü biçimde ilişkili bulunduğunu ortaya koyarak literatürü desteklemektedir.

Bu çalışmada, kontrast madde uygulanan hastalarda akut böbrek hasarı gelişme riskini öngörmeye yönelik olarak geliştirilen skrolama sistemi, klinik pratikte kullanılabilir basit bir araç olma potansiyeli taşımaktadır. Skrolamada yer alan değişkenler; glomerüler filtrasyon hızının (GFR) $<45 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olması (3 puan), inotrop desteği ihtiyacı (2 puan) ve lökosit sayısının $\geq 14.000/\text{mm}^3$ olması (1 puan) olarak belirlenmiş; toplam skor aralığı 0 ile 6 puan arasında tanımlanmıştır. Bu parametrelerin her biri, daha önceki literatürde ABH ile ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmış olup (4,5), çalışmamızda da bu bulgu doğrulanmıştır.

Geliştirilen risk skrolama sistemi, ROC eğrisi analizi ile değerlendirildiğinde AUC değeri 0,797 (95% CI: 0,727–0,866) olarak hesaplanmış ve bu durum modelin ABH gelişimini tahmin etmede iyi düzeyde ayırt edici bir güce sahip olduğunu göstermiştir. Klinik karar süreçlerinde kullanılabilecek eşik değerin belirlenmesi amacıyla yapılan Youden's J analizinde optimal cut-off değeri 2.5 olarak saptanmış; bu değerin üzerinde (≥ 3 puan) risk skoru alan hastalarda ABH gelişme olasılığının anlamlı ölçüde arttığı gözlemlenmiştir.

Bu bulgular, kontrast uygulaması sonrasında ABH gelişimi açısından risk altındaki hastaların erken dönemde tanımlanması ve proaktif önlemlerin alınması bakımından klinik olarak önemli katkılar sağlayabilir. Literatürde Mehran skoru gibi kapsamlı skrolama sistemleri mevcut olsa da, bu sistemlerin uygulanabilirliği pratikte sınırlı olabilmektedir (1). Bu bağlamda, yalnızca üç kolay erişilebilir klinik parametreye dayalı olarak geliştirilen bu modelin, yoğun bakım ve acil servis gibi yüksek hasta yükü bulunan alanlarda hızlı risk değerlendirmesi için pratik bir alternatif sunabileceği düşünülmektedir.

Öte yandan, bu skrolama sisteminin tek merkezli ve retrospektif bir veri setiyle geliştirilmiş olması, dış geçerliliğini sınırlayabilecek bir unsur olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, ilerleyen çalışmalarda çok merkezli ve prospektif tasarımlar ile modelin doğrulanması, geçerliliğinin güçlendirilmesi açısından önem arz etmektedir.

5.2 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın retrospektif tasarımı ve tek merkezli oluşu, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini belli ölçüde sınırlayabilir. Örneğin, kontrast almayan

ve alan gruplar arasında başlangıçtaki klinik durumlar tamamen dengelenememiş olabilir; her ne kadar çok değişkenli analizlerde kontrastın etkisi anlamsız çıksa da, kontrast verilmeyen hastaların belki de daha stabil hastalar olduğu düşünülebilir. Ancak literatürdeki geniş ölçekli eğilim puanı eşleştirmeli çalışmalarda da kontrastın etkisiz bulunması, bizim bulgumuzun büyük olasılıkla geçerli olduğunu desteklemektedir (48). Ayrıca çalışmamızda kontrastın türü, dozu ve uygulama yolu (iv. vs intraarteriyel) gibi alt değişkenler değerlendirilmemiştir. Prospektif ve randomize tasarımı çalışmaları ideal olarak kontrastın gerçek etkisini ortaya koymada en yüksek delil düzeyini sağlayacaktır. Ancak böyle bir randomize çalışmayı yapmak etik ve pratik zorluklar içerir. Endikasyonu olan bir hastaya kontrast vermemek ya da gereksiz yere kontrast uygulamak doğru olmayacağından, böyle bir çalışma mümkün görünmemektedir. Bunun yerine, büyük veri tabanları kullanılarak benzer özellikteki hastaların karşılaştırılması (propensity-score eşleştirmeleri gibi) ve ileri istatistiksel yöntemlerle nedenselliğin incelenmesi, mevcut en uygulanabilir yoldur.

5.3 Sonuç ve Literatürle Karşılaştırmalı Değerlendirme

Tartışmamızın genelinde, kontrast madde kullanımı ve çeşitli klinik risk faktörlerinin akut böbrek hasarı üzerindeki etkileri, çalışmamız bulguları doğrultusunda ve literatür desteğiyle incelenmiştir. Kontrast madde kullanımı, çalışmamızda ABH riskini bağımsız olarak artırmamış ve literatürde son dönemde bildirilen geniş hasta serilerindeki sonuçlarla uyumlu bulunmuştur (47,48). Böylece, modern kontrast ajanların görece güvenli olduğu ve ABH'nin asıl belirleyicilerinin hastanın klinik durumu ve komorbiditeleri olduğu yönündeki görüş desteklenmiştir.

Diğer yandan, inotrop/vazopressör kullanımı, mekanik ventilasyon desteği ve sepsis varlığı gibi kritik hastalık göstergelerinin, ABH gelişimiyle çok güçlü ilişkili olduğu hem bizim bulgularımızda hem de literatürde defalarca ortaya konmuştur (82,83). Bu faktörler, aslında ABH'nin daha çok sistemik veya hemodinamik bozulmanın bir sonucu olarak geliştiğini işaret etmektedir. Bizim çalışmamız, özellikle sepsis ve şok tablosunda ABH insidansının dramatik şekilde arttığını göstererek, yoğun bakım pratiğinde bütüncül hasta yönetiminin önemini vurgulamıştır. Tek bir tetikleyiciye odaklanmak yerine (ör. kontrast), hastanın genel

durumunun (kan basıncı, oksijenlenme, enfeksiyon kontrolü vb.) iyileştirilmesinin böbrekleri korumada temel olduğu açıktır.

Komorbiditelere baktığımızda, hipertansiyon ve diyabet gibi yaygın hastalıkların ABH riskini artırabileceği, ancak etkilerinin dolaylı ve diğer faktörlere bağlı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bu değişkenler istatistiksel olarak bağımsız risk faktörü olarak öne çıkmasa da, hipertansif ve diyabetik hastaların oransal olarak daha fazla ABH geliştirdiği izlenmiştir. Literatürde de bu hastalıkların özellikle kronik böbrek hastalığı varlığı ile birleştiğinde risk yarattığı, dolayısıyla asıl belirleyicinin kronik organ hasarı olduğu anlaşılmaktadır (9). Bu nedenle, diyabet ve hipertansiyon varlığında hastaların bazal böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek ve riskli durumlarda koruyucu önlemler almak (örn. kontrast verilecekse hidrasyon, nefrotoksik ilaçlardan kaçınma) uygun bir yaklaşımdır (10).

Biyokimyasal göstergeler açısından çalışmamız, bazal ve akut dönem parametrelerinin ABH öngörüsündeki önemini teyit etmiştir. Yüksek bazal kreatinin/üre ve yüksek inflamatuvar belirteçler gibi faktörler ABH gelişen hastalarda belirgin olduğu için, bu parametreler klinisyene erken uyarı verebilir.

Genel olarak, çalışmamızın sonuçları güncel literatürle büyük ölçüde uyum içindedir. Kontrast madde kullanımının ABH'ye katkısının minimal olduğu, buna karşın hastanın klinik durumunun (sepsis, şok, vb.) belirleyici olduğu yönündeki konsensüse katılmaktadır (50,58). Bu bulgular, klinik uygulamada kontrast ajanların akılcı kullanımı konusunda denge sağlayabilir: Yani gerçekten endike ise, uygun önlemler altında kontrast kullanmaktan kaçınmamak; fakat yüksek riskli hastaları da önceden belirleyip koruyucu tedbirleri almak şeklinde bir yaklaşım. Öte yandan, ABH'nin önlenmesi için asıl odaklanılması gereken alanın, kritik hastanın stabilizasyonu ve altta yatan durumun tedavisi olduğu açıktır. Sepsis kontrol altına alınmadan, kan basıncı düzeltilmeden ya da hipoksemi giderilmeden böbrekleri korumak mümkün olmayacaktır. Bu nedenle, çoklu organ destek tedavileri ve erken yoğun bakım müdahaleleri ABH insidansını azaltmada kilit rol oynar (84).

Sonuç itibarıyla, tartışmamızın temel mesajı şudur: Akut böbrek hasarı, multifaktöriyel bir sonuç olup tek bir nedene indirgenemeyecek kadar karmaşık bir

patofizyolojiye sahiptir. Kontrast maddeler geleneksel olarak suçlansa da, güncel kanıtlar ışığında kontrastın rolü görece küçük ve yönetilebilir görünmektedir. Buna karşın, hastanın kritiklik düzeyi, sepsis varlığı, hemodinamik ve solunumsal desteğe ihtiyaç duyması gibi faktörler ABH riskini katlayan asıl unsurlardır. Komorbid hastalıklar ve laboratuvar göstergeleri de bu süreçte önemli yer tutar. Çalışmamız, tüm bu unsurları birlikte ele alarak, literatürdeki mevcut bilgilerle uyumlu ve bazı noktalarda onları teyit edici bulgular sunmuştur. İleride yapılacak prospektif ve daha geniş katılımlı çalışmalar, özellikle kontrast kullanımı gibi kontrollü müdahalelerin ABH'ye etkisini daha net ortaya koyabilecektir. Ayrıca, biyobelirteçlerin (ör. NGAL, IL-18, vb.) kullanımıyla ABH'yi erken tanımak ve risk gruplarını belirlemek mümkün olabilecektir. Şimdilik, elimizdeki veriler ışığında, klinik pratiğimizde öğrendiğimiz en önemli ders, hastanın genel durumunu stabilize ederek böbrekleri korumanın mümkün olduğudur. Bu sayede, gerek kontrast kullanımı gibi tanısal/terapi amaçlı müdahalelerden çekinmeden faydalanabilir, gerekse de sepsis veya şok tablolarında böbrek hasarını en aza indirebiliriz. Çalışmamızın bulguları da bu yaklaşımın altını çizmektedir ve literatürle karşılaştırıldığında tutarlılık göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen 626 erişkin hastada kontrast madde kullanımı ile akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Katılımcıların yaklaşık üçte birine (%33,1) kontrast madde uygulanmış, kalan hastalar kontrast almamıştır. Her iki grup demografik ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılmış ve ABH gelişimini etkileyebilecek olası faktörler analiz edilmiştir.

Elde edilen bulgular, kontrast madde kullanımının ABH gelişimi ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermiştir. Kontrast uygulanan hastalarda ABH oranı %23,2 iken, kontrast uygulanmayanlarda bu oran %21,2'dir. Bu sonuç, kontrastın tek başına anlamlı bir risk faktörü olmadığını desteklemektedir.

Buna karşın, inotrop kullanımı, ventilatör desteği ve sepsis varlığı ABH gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon (HT) ve diabetes mellitus (DM) gibi komorbiditeler de ABH açısından istatistiksel olarak anlamlı olmasada bunların komplikasyonları ABH riskini artırabilir ve klinik olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Lojistik regresyon analizleri, özellikle inotrop ve ventilatör desteğinin bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur.

Mortalite açısından değerlendirildiğinde, ABH gelişen hastalarda exitus oranı belirgin şekilde artmış (%54,7) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum, ABH gelişiminin klinik prognoz üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Kontrast uygulanmış exitus hastalarında ABH oranının daha yüksek bulunması, kontrast kullanımının özellikle klinik kötüleşme durumlarında etkili olabileceğine işaret etmektedir, ancak bu bulgunun nedensellik göstermediği ve dikkatle yorumlanması gerektiği vurgulanmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada kontrast madde kullanımının ABH gelişimi ile doğrudan ilişkili olmadığı, ancak yoğun bakım koşullarında eşlik eden klinik durumların (inotrop ihtiyacı, ventilatör desteği, sepsis vb.) ABH riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, kontrast kullanımına bağlı ABH riskinin değerlendirilmesinde tek başına kontrast maruziyetinin yeterli olmadığını,

linik bağlamın mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır.



7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(4):379-86.
2. Acar G. Kontrast madde nefropatisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005;12(3):62-8.
3. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2527-41.
4. Toprak O, Cirit M. Risk Factors for Contrast-Induced Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2006;29(2):84-93. Erişim adresi: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000093381>
5. Li Y, Wang J. Contrast-induced acute kidney injury: a review of definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment. *BMC Nephrol*. 2024;25(1):140.
6. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, vd. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology* [Internet]. Mart 2020;294(3):660-8. Erişim adresi: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2019192094>
7. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* [Internet]. Ocak 2010;38(1):261-75. Erişim adresi: <http://journals.lww.com/00003246-201001000-00037>
8. Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? *Circulation*. 2010;122(22):2451-5.
9. Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: a review of practical points. *World J Nephrol*. 2017;6(3):86-99.
10. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
11. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, vd. Post-contrast acute kidney injury—Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol*. 2018;28(7):2856-66.
12. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(10):647-55.
13. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11. bs. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
15. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies. *Clin Biochem Rev* [Internet]. Aralık 2016;37(4):153-75. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28167845>
16. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(1):58-66.

17. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, vd. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(9):1482-93.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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(4):R204-12.
19. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(5):930-6.
20. Verma SK, Molitoris BA. Renal Endothelial Injury and Microvascular Dysfunction in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. Ocak 2015;35(1):96-107.
21. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-23.
22. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(1):43-51.
23. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan Africa. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(2):161-3.
24. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of acute kidney injury: New insights into nephrotoxicity. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(12):2253-60.
25. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *The Lancet*. 2005;365(9457):417-30.
26. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019;364:k4891.
27. Perazella MA. Drug-induced acute kidney injury: Diverse mechanisms of tubular injury. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(6):531-7.
28. Ferreira JA, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-associated kidney injury: from pathophysiology to treatment. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):595-603.
29. Romagnoli S, Ricci Z. Pathophysiology and new perspectives in the study of sepsis-associated acute kidney injury. *Blood Purif*. 2018;46(4):217-23.
30. Gómez H, Ince C, De Backer D. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3-11.
31. Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. *Radiographics*. 2004;24(Suppl_1):S3-10.
32. Rudnick MR, Feldman HI. Contrast-induced nephropathy: What are the true clinical consequences? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(1):263-72.
33. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, vd. Intravenous contrast material-induced nephropathy: Causal or coincident phenomenon? *Radiology*. 2013;267(1):106-18.
34. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: A propensity score-matched study stratified by baseline estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2014;271(1):65-73.

35. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. Temmuz 2005;68(1):14-22. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815508107>
36. Liss P, Carlsson PO, Palm F, Hansell P. Adenosine A1 receptors in contrast media-induced renal dysfunction in the normal rat. *Eur Radiol*. 09 Temmuz 2004;14(7).
37. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2007-15.
38. Erley C, Bader BD, Berger ED, Duda SH, Muller C, Risler T. Protection of renal function by endothelin-A receptor antagonists. *Kidney Int*. 1997;51(3):943-6.
39. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, vd. Post-contrast acute kidney injury—Part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors. *Eur Radiol*. 2018;28(7):2845-55.
40. Jurado-Román A, Hernández-Hernández F, García-Tejada J, Granda-Nistal C, Molina J, Velázquez M, vd. Role of Hydration in Contrast-Induced Nephropathy in Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. Mayıs 2015;115(9):1174-8.
41. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(7):603-14.
42. Bonetti P. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J*. Şubat 2003;24(3):225-48.
43. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* [Internet]. 2011;33(4):344-51. Erişim adresi: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000326269>
44. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(10):611-28.
45. Xu Y, Zheng X, Liang B, Gao J, Gu Z. Vitamins for Prevention of Contrast-induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Trial Sequential Analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs* [Internet]. 09 Ekim 2018;18(5):373-86. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/s40256-018-0274-3>
46. Erley C, Duda SH, Schlepckow S, Rehfuß D, Bader BD, Berger ED, vd. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int*. 1999;55(2):629-37.
47. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM. Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration. *Ann Emerg Med*. 2017;69(5):577-586.e4.
48. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):774-84.
49. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL. Acute kidney injury after computed tomography: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2018;71(1):44-53.e4.
50. Salagierski M, Salagierska-Barwinska A, Jankowski M. Evidence-based medicine and the misconception of contrast-induced kidney disease. *Cent European J Urol*. 2022;75(4):438-40.
51. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of Serum Creatinine Changes in the Absence of Iodinated Contrast Material: Implications for Studies of Contrast Nephrotoxicity. *American Journal of Roentgenology*. Ağustos 2008;191(2):376-82.

52. Ehrmann S, Quartin A, Hobbs BP, Robert-Edan V, Cely C, Bell C, vd. Contrast-associated acute kidney injury in the critically ill: systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med.* 14 Haziran 2017;43(6):785-94.
53. Hinson JS, Al Jalbout N, Ehmann MR, Klein EY. Acute kidney injury following contrast media administration in the septic patient: A retrospective propensity-matched analysis. *J Crit Care.* Haziran 2019;51:111-6.
54. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP. Intravenous contrast material–induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology.* 2016;278(2):647-55.
55. Kooiman J, Peppel WR, Sijpkens YW. No increase in kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase–associated lipocalin excretion following intravenous contrast-enhanced CT. *Eur Radiol.* 2015;25(7):1926-34.
56. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomized, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2017;389(10076):1312-22.
57. Brown JR, Rezaee ME, Nichols EL. Incidence and in-hospital mortality of acute kidney injury (AKI) in patients undergoing contrast-induced procedures. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017;32(2):204-10.
58. Su TH, Hsieh CH, Chao YL. Intravenous CT contrast media and acute kidney injury: a multicenter emergency department-based study. *Radiology.* 2021;301(3):571-81.
59. Hisamune R, Yamakawa K, Umemura Y, Ushio N, Mochizuki K, Inokuchi R, vd. Association Between IV Contrast Media Exposure and Acute Kidney Injury in Patients Requiring Emergency Admission: A Nationwide Observational Study in Japan. *Crit Care Explor.* 26 Ağustos 2024;6(9):e1142.
60. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Contrast material–induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology.* 2020;294(3):661-70.
61. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int.* 2006;69:S11-S15 (Suppl 100).
62. Krzyżak D, Basiak M, Dec A, Hachula M, Okopień B. The Crucial Question About Contrast-Induced Nephropathy (CIN): Should It Affect Clinical Practice? *Pharmaceuticals.* 28 Mart 2025;18(4):485.
63. Wu MJ, Tsai SF. Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease Undergoing Intravenous Contrast-Enhanced Computed Tomography—The Incidence of Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *Diagnostics.* 30 Mart 2022;12(4):864.
64. Lee J, Cho JY, Lee HJ, Jeong YY, Kim CK, Park BK, vd. Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Intravenous Contrast-Enhanced Computed Tomography in Korea: A Multi-Institutional Study in 101487 Patients. *Korean J Radiol.* 2014;15(4):456.
65. Wang Z, Wang Q, Gong X. Unveiling the Mysteries of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: New Horizons in Pathogenesis and Prevention. *Toxics.* 22 Ağustos 2024;12(8):620.
66. Park WY, Hwang EA, Jang MH, Park SB, Kim HC. The Risk Factors and Outcome of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Units. *Korean J Intern Med.* 2010;25(2):181.
67. Da Silva Lugo IJ, Colon Nunez CI, Miranda E, Ocasio Melendez IE. Risk Factors for AKI in the Intensive Care Unit. *Journal of the American Society of Nephrology.* Ekim 2021;32(10S):121-121.

68. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis and Septic Shock: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Yonsei Med J*. 2013;54(4):965.
69. Hsu Y, Su H, Sun C, Liang C, Chen T, Hsu C. Risk of post-contrast acute kidney injury in emergency department patients with sepsis. *Hong Kong Medical Journal*. 06 Aralık 2019;
70. Fu C, Ouyang C, Yang G, Li J, Chen G, Cao Y, vd. Impact of white blood cell count on the development of contrast-induced acute kidney injury in patients receiving percutaneous coronary intervention. *PeerJ*. 28 Haziran 2024;12:e17493.
71. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *American Journal of Medicine*. 1995;98(4):343-8.
72. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393-9.
73. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;15(6):1597-605.
74. Ho J, Reslerova M, Gali B. Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46(5):872-82.
75. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
76. Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, Kellum JA. Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am J Nephrol*. 2018;47(6):427-35.
77. Lee YC, Hsieh CC, Chang TT, Li CY. Contrast-Induced Acute Kidney Injury Among Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Imaging Studies: A Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology*. Ekim 2019;213(4):728-35.
78. Ye J, Liu C, Deng Z, Zhu Y, Zhang S. Risk factors associated with contrast-associated acute kidney injury in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 28 Haziran 2023;13(6):e070561.
79. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, vd. Contrast Volume During Primary Percutaneous Coronary Intervention and Subsequent Contrast-Induced Nephropathy and Mortality. *Ann Intern Med*. 03 Şubat 2009;150(3):170-7.
80. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, vd. Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 14 Mayıs 2002;105(19):2259-64.
81. Chen HH. Atrial Natriuretic Peptide for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *J Am Coll Cardiol*. Mart 2009;53(12):1047-9.
82. Liu J, Xie H, Ye Z. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):318.
83. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 27 Mayıs 2013;17(3):R98.
84. Zarbock A, Kullmar M, Ostermann M. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2018;22(1):1-10.

