



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSTE KONTRAST MADDE SONRASI
AKUT BÖBREK HASARININ RİSK GRUBUNDAKİ
HASTALAR ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhittin Selçuk ÖZKAN

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

ACİL SERVİSTE KONTRAST MADDE SONRASI AKUT BÖBREK HASARININ RİSK GRUBUNDAKİ HASTALAR ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhittin Selçuk ÖZKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL

“ Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir. ”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimin en başından bu zamana ve desteğini, tecrübesini ve sabrını benden esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL'a,

Asistanlık sürecim boyunca her türlü bilgi, deneyim ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, her zaman arkamda çok güçlü bir aile olduğunu hissettiren başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yıldırar ÇETE olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Oktay ERAY'a, Prof. Dr. Cem OKTAY'a, Prof. Dr. Mutlu KARTAL'a, Prof. Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ'ye, Prof. Dr. Özlem YİĞİT'e, Prof. Dr. Erkan GÖKSU'ya, Prof. Dr. Ahmet Fırat BEKTAŞ'a,

İstatistiksel analiz konusunda destekleri için Arş. Gör. Nevruz İLHANLI'ya

Ve insanlığın kolektif bilgi birikimine,

Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Böbrek Hasarı Tanımı	2
2.2. Akut Böbrek Hasarı Etiyolojisi	4
2.3. Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı	5
2.4. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezi	6
2.5. Kontrast Madde Nefropatisi Epidemiyolojisi	7
2.6. Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri	8
2.7. Kontrast Madde Nefropatisi Sonuçları	11
2.8. Akut Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavisi	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	13
3.1. Çalışmanın Yeri ve Vakaların Toplanması	13
3.2. Verilerin Analizi	14
4. BULGULAR	16
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Hastaların Bulguları	16
4.2. Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması ile Elde Edilen Bulgular.	18
4.3. Çalışma Gruplarının Eşleştirmesi Sonrası Elde Edilen Bulgular	21
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	31
7. ÖZET	32
8. ABSTRACT	33
9. KAYNAKLAR	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABH	Akut Böbrek Hasarı
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACR	American College of Radiology
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
DM	Diabetes Mellitus
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	Hipertansiyon
IV	İntravenöz
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KMN	Kontrast Madde Nefropatisi
KAN	Kontrast Aracılı Nefropati
KMS-ABH	Kontrast Madde Sonrası Gelişen Akut Böbrek Hasarı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
NO	Nitrik Oksit
PTKA	Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti
RRT	Renal Replasman Tedavisi
PSM	Propensity Score Matching
SCr	Serum Kreatinin
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. RIFLE Kriterleri	3
Çizelge 2.2. AKIN Kriterleri	3
Çizelge 2.3. KDIGO Kriterleri	4
Çizelge 2.4. İyotlu kontrast maddelerin tipleri	10
Çizelge 3.1. Hasta akış şeması	14
Çizelge 4.1. Hastaların acil servis triaj skalasına göre dağılımları	16
Çizelge 4.2. Hastaların GFR değerlerine göre dağılımları	16
Çizelge 4.3. ABH gelişiminin böbrek fonksiyonları ile ilişkisi	17
Çizelge 4.4. Mortalite ve anlamlı fark saptanan değişken ilişkisi	18
Çizelge 4.5. ABH ve mortalitenin ilişkisi	18
Çizelge 4.6. Grupların eGFR değerlerine göre karşılaştırılması	19
Çizelge 4.7. Grupların demografik ve karakteristik özelliklere göre kıyaslanması	20
Çizelge 4.8. Grupların sonlanımlara göre karşılaştırılması	21
Çizelge 4.9. Eşleşme sonrası grupların demografik ve karakteristik özelliklere göre karşılaştırılması	22
Çizelge 4.10. Grupların eşleşme öncesi ve sonrası değişkenlere göre karşılaştırılmasının istatistiksel anlamlılıkları	23
Çizelge 4.11. Eşleşme sonrası grupların sonlanımlara göre karşılaştırılması	23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde acil servislerde en yaygın kullanılan görüntüleme modalitelerinden biri kontrastlı bilgisayarlı tomografidir. Görüntüleme için kontrast verilmesi kontrastsız çekime göre belirli hastalıklarda testin tanı doğruluğunu arttırmaktadır. Pulmoner embolizm, aort diseksiyonu gibi özellikle vasküler tanıların koyulması için kontrast madde elzemdir. Bu özelliklerine rağmen özellikle böbrek fonksiyonları kötü hastaların görüntülenmesi kontrast madde nefropatisi (KMN) endişesi nedeniyle kontrastsız yapılabilmektedir. Ek olarak çekim öncesi böbrek fonksiyon değerlerinin beklenmesi acil serviste hasta kalış sürelerini uzatmakta ve acil servis işleyişini yavaşlatmaktadır.

Kontrast ilişkili böbrek hasarı ilk olarak 1954 yılında intravenöz piyelografi sonrası anüri gelişen bir multipl miyeloma hastasının raporlanması ile literatüre girmiştir (1). Önceki yıllarda yapılan çalışmaların büyük bir kısmı intraarteriyel kontrast maddeyi incelemiş olup çoğunun kontrol grubunun olmadığı görülmektedir (2, 3). Kontrol grupları ve eşleme metotları kullanılarak taraf tutma faktörünü ortadan kaldırmaya çalışan yeni yayınlara bakıldığında ise kontrast ve nefropati arasındaki nedensellik ilişkisinin giderek zayıfladığı görülmektedir. Son yıllarda yapılan retrospektif çalışmalar kontrastlı ve kontrastsız görüntülemeleri karşılaştırdıklarında benzer Akut Böbrek Hasarı (ABH) oranlarına ulaşmışlardır (4-6). 2017 yılında bu konuda yayınlanan en kapsamlı meta-analizde kontrast maddenin ABH'na katkıda bulunmadığı sonucuna varılmıştır (7). Karşıt görüş olarak, kontrast madde nefropatisinin (KMN) ABH'nın en sık üçüncü sebebi olduğunu öne süren derlemeler de mevcuttur (8).

Bu çalışma ile temel bilgilerimizin değişmekte olduğu bu güncel konuya katkıda bulunmayı hedefledik. Çalışmamızın amacı acil serviste kontrast madde uygulamaları sonrası risk grubundaki hastalarda ABH gelişip gelişmediğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Kontrast ilişkili nefropati kavramı uzun bir süredir tıp literatürünü ve günlük tıp pratiğini ilgilendirmektedir. Kontrast maddenin nefropati yaratacağı kaygısı hastanelerin kılavuzlarını buna göre düzenlemelerine sebep olmuştur. Bu kaygı renal açıdan riskli hastalarda kontrastlı görüntülemelerin kısıtlanması ile sonuçlanmıştır.

2.1. Akut Böbrek Hasarı Tanımı

ABH glomerüler filtrasyon hızında (GFR) hızlı düşüş ve buna bağlı metabolik atıkların vücutta birikimi ile karakterize heterojen bir sendromdur. ABH tanımı yıllar içerisinde sıklıkla incelenmiş ve değişime uğramıştır. Tanım üzerinde tartışmalar günümüzde hala devam etmektedir. Tartışmanın asıl kaynağı ABH için altın standart bir tanı testinin olmayışıdır. Bu durum araştırmacıları sonlanımlara göre tanımlama oluşturma zorunluluğuna itmiş ve sonuç olarak ortaya farklı tanımlamalar çıkmıştır. ABH tanımlaması için en yaygın kullanılan ölçümler serum kreatinin düzeyi, GFR ve idrar çıkışıdır.

Standardize bir ABH tanımlaması ilk olarak Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) çalışma grubunca 2004 yılında RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) kriterleri ile oluşturulmuştur (Çizelge 2.1.). RIFLE kısaltması giderek artan hastalık ciddiyetine göre yapılmıştır. İlk üç harfin temsil ettiği risk, hasar ve yetmezlik serum kreatinin, eGFR ve idrar çıkışına göre sınıflanmaktadır ve ölçümler 7 gün içerisinde olmalıdır. Son iki harfin temsil ettiği kayıp ve son dönem böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarının kaybının zamana bağlı tanımlamalarıdır. RIFLE kriterleri risk, hasar ve yetmezlik tanımlarken daha duyarlıyken, kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği tanımlamada daha seçicidir(9).

Çizelge 2.1. RIFLE kriterleri

Evreleme	GFR Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
Risk	SCr'de 1.5 kat artış veya GFR'da >%25 azalma	İdrar çıkışı <5ml/kg/saat x6 saat
Hasar	SCr'de 2 kat artış veya GFR'da >%50 azalma	İdrar çıkışı <5ml/kg/saat x12 saat
Yetmezlik	SCr'de 3 kat artış veya GFR'da >%75 azalma veya SCr>4mg/dL (≥ 0.5 mg/dL akut artış ile)	İdrar çıkışı <3ml/kg/saat x24 saat veya 12 saatten fazla anüri
Kayıp	Kalıcı böbrek yetmezliği (>4 hafta)	-
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği (> 3 ay)	-

R:Risk (Risk), I:Injury (Hasar), F:Failure (Yetmezlik), L:Loss (Kayıp), E:End-stage kidney disease (SDBY)

2007 yılında Acute Kidney Injury Network (AKIN) çalışma grubu, RIFLE kriterlerinin modifikasyonu ile AKIN kriterlerini yayınladı. 48 saat içerisinde oluşan serum kreatinin seviyesinde 0.3 mg/dL ve daha fazla artışlar kriterlere eklendi ve bu hastalar evre 1 olarak tanımlandı. RIFLE kriterlerindeki hasar kategorisi AKIN'de evre 2, yetmezlik ise evre 3 olarak tanımlandı (Çizelge 2.2.). Renal replasman tedavisi (RRT) alan hastaların kreatinin seviyelerinden bağımsız olarak evre 3 olarak kabul edilmesi önerildi(10).

Çizelge 2.2. AKIN kriterleri

Evreleme	GFR Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
Evre 1	SCr'de 1.5 kat artış veya SCr'de mutlak ≥ 0.3 mg/dL	İdrar çıkışı <5ml/kg/saat x6 saat
Evre 2	SCr'de 2 kat artış	İdrar çıkışı <5ml/kg/saat x12 saat
Evre 3	SCr'de 3 kat artış veya SCr>4mg/dL (≥ 0.5 mg/dL akut artış ile)	İdrar çıkışı <3ml/kg/saat x24 saat veya 12 saatten fazla anüri

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) çalışma grubu 2012 yılında yayınladığı ABH kılavuzu ile mevcut her iki kriteri de avantaj ve dezavantajlarını vurgulayarak bu kriterleri tek kriter altında toplamayı hedefledi

(Çizelge 2.3.). Serum kreatininde ≥ 0.3 mg/dL mutlak değişim için 48 saat kullanılması önerilirken, 1.5 kat ve üzerindeki artışlar için 7 gün kullanılması uygun bulundu. Renal replasman tedavisi (RRT) alan hastaların kreatinin seviyelerinden bağımsız olarak evre 3 olarak kabul edilmesi önerisi devam etti. Ek olarak 18 yaşın altındaki hastalarda eGFR 35 mL/dak/1,73 m²'nin altına düşmesinin evre 3 olarak kabul edilmesi önerildi(11).

Çizelge 2.3. KDIGO kriterleri

	GFR Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
Evre 1	SCr'de 1.5 kat artış (7 gün içerisinde) veya SCr'de mutlak ≥ 0.3 mg/dL (48 saat içerisinde)	İdrar çıkışı < 5 ml/kg/saat x6 saat
Evre 2	SCr'de 2 kat artış	İdrar çıkışı < 5 ml/kg/saat x12 saat
Evre 3	SCr'de 3 kat artış veya SCr > 4 mg/dL (≥ 0.5 mg/dL akut artış ile)	İdrar çıkışı < 3 ml/kg/saat x24 saat veya 12 saatten fazla anüri

2.2. Akut Böbrek Hasarı Etiyolojisi

ABH etiyojileri genel olarak prerenal, intrinsik renal ve postrenal olmak üzere üç sınıfta incelenir. ABH çoğunlukla ekstrarenal sebeplerle gerçekleşmekte olup hospitalize hastalarda ABH sıklığı %20'lere ulaşmaktadır. ABH'nın sebepleri toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı popülasyonda değişiklik göstermektedir. Toplum kaynaklı ABH'nda prerenal, intrinsik renal ve postrenal sıklığı sırasıyla %70, %20 ve %10 olarak değişmekteyken hospitalize hastalarda bu oranlar yine sırasıyla %20, %70 ve %10'dur. Postrenal ABH sıklığı her iki popülasyonda da benzerken hospitalize hastalarda intrinsik renal etiyoloji belirgin olarak öne çıkmaktadır(12).

Prerenal ABH intravasküler volümün azalmasına sekonder renal perfüzyon azalması ile gelişir. İntravasküler volümün azalmasının başlıca sebepleri arasında hipovolemi, kardiyak fonksiyonların bozulması, periferik vazodilatasyon,

hipotansiyon sayılabilir(13). Yoğun bakım hastalarında en sık ABH sebebi olan sepsis prerenal bir etiyolojidir(14).

İntrinsik renal ABH böbreği hasar alan bölgesine göre sınıflandırılır. En sık hasar alan bölgeler glomerüler ve tubullerdir. İntersitisyum ve vasküler bölgelerin hasarı takip eden sebeplerdir. İskemik veya nefrotoksik sebepler nedeniyle tubuler hücrelerin hasarından kaynaklanan akut tubuler nekroz intrinsik renal ABH'nın en sık sebebidir. Hipotansiyon, hipovolemi ve hipoperfüzyon gibi prerenal sebepler tedavi edilmez veya uzarsa iskemiye yol açarak akut tubuler nekroz ile sonuçlanır. İntersitisyel nefrite yol açan en yaygın sebep antibiyotik ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlardan kaynaklanan hipersensitivite reaksiyonudur(15).

Postrenal ABH idrar çıkışının eksternal obstrüksiyonuna bağlı gelişir. Nörojenik mesane, retroperitoneal fibrozis, mesane tümör ve pıhtıları, prostat kanseri ve hipertrofisi postrenal ABH nedenlerinin başlıcalarıdır. Yaşlı erkek hastalarda prostat hipertrofisi postrenal ABH'nın en sık sebebidir(12).

2.3. Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı

Kontrast madde sonrası gelişen ABH (KMS-ABH) için yaygın olarak Kontrast Aracılı Nefropati (KAN), Kontrast Madde İlişkili Akut Böbrek Hasarı, KMN gibi tanımlamalar kullanılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda nedensellik bağının zayıflaması nedeniyle nefroloji ve radyoloji birlikleri "Post-Kontrast Akut Böbrek Hasarı" tanımını kullanmaya başlamıştır (16).

KMN, Post-Kontrast ABH'nın bir alt grubu olarak kabul edilmektedir (16). Kontrast madde kullanımı sonrası gelişen ABH'nın kontrast maddeye bağlı olup olmadığının araştırılması, başka bir ABH faktörünün yokluğunda KMN tanısının koyulması gerekmektedir.

Post-kontrast ABH genel olarak kontrast uygulamaları sonrası kreatinin düzeyinde artış ve GFR'de düşüş olarak bilinmekle beraber yayınlarda ortak bir tanımlama yoktur. En yaygın kullanılan tanımlamalardan biri, kontrast madde maruziyetini takiben 48-72 saat içerisinde serum kreatinin düzeyinde %25 artış veya mutlak 0.3-0.5 mg/dL artış olarak kabul edilmektedir (17-19).

European Society of Urogenital Radiology (ESUR) tarafından 2018 yılında yayınlanan Kontrast Madde Güvenlik Komitesi Kılavuzunda ve American College of Radiology (ACR) tarafından 2021 yılında yayınlanan Kontrast Madde Kılavuzunda Post-Kontrast ABH'ın tanımı için kontrast maruziyetini takip eden 48-72 saat içerisinde Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterlerinin kullanılması önerilmektedir (20).

2021 yılında NEFROCON çalışması kontrast madde nefropatisini kontrast madde maruziyetini takip eden 72 saat içerisinde serum kreatinin düzeyinde %50 artış veya mutlak 0.5 mg/dL artış olarak tanımlamıştır (21).

2.4. Kontrast Madde Nefropatisi Patogenezi

KMS-ABH patogenezi belirsizliğini sürdürmektedir. Yayınlar çoğunlukla KMN üzerine odaklanmıştır. KMS-ABH, ABH'nın diğer etiyolojik faktörleriyle gelişebileceği gibi bir alt grubu olan KMN nedeniyle de gelişebilir. KMS-ABH gelişen bir hastada prerenal ve postrenal ABH sebepleri de duruma katkıda bulunabilir, bu yüzden her hastada detaylı anamnez alınmalı, fizik muayene ve gerekli incelemeler yapılmalıdır.

KMN'nin patogenezinin dair üzerinde durulan üç ana teori vardır.

2.2.1. Hemodinamik Değişiklikler ve Tubuloglomerular Feedback

Kontrast maddenin enjeksiyonu ile renal kan akımında bífazık bir reaksiyon gelişir (19). Öncelikle saniyeler süren hızlı bir vazodilatasyon ve bunu takip eden uzamış bir vazokonstriksiyon gerçekleşir. Vazokonstriksiyon sonucunda renal kan akımı ve GFR azalır (22). Artan vasküler rezistans ve azalan kan akımı sonucunda iskemi meydana gelir (23).

Gelişen bu hemodinamik değişiklikler uniform değildir. Bilindiği üzere böbreğin medullasının oksijen talebi diğer bölgelerine göre daha yüksektir. Bu nedenle gelişen iskemi özellikle medullar hücreleri etkilemektedir (24).

2.2.2. Direkt Tubuler Sitotoksiste

Kontrast maddenin böbrek hücreleri üzerine direkt sitotoksik etkileri hakkında hücresel düzeyde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu yayınlarda ortak bir kanıya ulaşılmış değildir(19, 22, 25-29).

Proksimal tubuler hücre serisi üzerinde yapılan bir çalışmada apoptozis lehine bir bulgu saptanmazken proliferasyon sürecinin zarar gördüğü gözlenmiştir (28). Zager ve ark., plazma ve mitokondriyal membranın bütünlüğünün zarar görmesiyle direkt tubuler toksisitenin oluşabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre kontrast madde ile temas sonrasında sodyum-potasyum ATPaz, kaveolin, sitokrom C gibi önemli proteinlerde çözünme meydana gelir (27). Domuz böbrek hücrelerinin proksimal tubulleri üzerinde yapılan bir çalışmaya göre kontrast madde mitokondriyal enzim aktivitesini baskılamakta ve böylelikle KMN oluşmaktadır (23).

2.2.3. Endotelyal Disfonksiyon

Kontrast maddenin endotele teması ile endotelyal hücrelerde gerçekleşen tepkimeler sonucunda endotelyal hasar ve takiben iskemi gelişebilir (23). Kontrast madde nitrik oksidin (NO) sentezinde yer alan tetrahidrobiyopterin gibi kofaktörlerin veya L-arjinin gibi substratların hücre içi konsantrasyonunun azalmasına yol açabilir (30). Normal fizyolojik ortamda vazodilatasyon için NO gereksinimi olan renal vasküler yapının NO konsantrasyonunun azalmasına verdiği cevap vazokonstriksiyondur. Vazokonstriksiyonun uzaması halinde renal kan akımı azalır ve iskemi gerçekleşir.

Birçok insan ve hayvan çalışması göstermiştir ki, yüksek volümde kontrast madde maruziyeti sonrası plazma ve idrar endotelin seviyeleri artmaktadır. Endotelin proksimal tubullerden sodyum reabsorbsiyonunu azaltarak natriürez ve diüzeze yol açar. Gelişen natriürez ve diürez ile tubuloglomerular feedback tetiklenir. Afferent arteriollerde vazokonstriksiyon gelişmesiyle beraber intrarenal vasküler rezistans artar ve GFR azalır (23, 26, 29).

2.5. Kontrast Madde Nefropatisi Epidemiyolojisi

KMN insidansı hasta popülasyonuna, çalışmalarda kullanılan risk faktörlerine ve kullanılan tanıma göre sıkça değişkenlik göstermektedir.

Elektif kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri sonrası KMN insidansı < %1 saptanmıştır (31). Risk faktörleri arttıkça insidansta artış

gözlenmektedir. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) popülasyonunda insidans %4'e çıkmaktadır (17). Acil servis şartlarında yapılan çalışmalarda ise insidans daha da artarak %10'u bulmaktadır(17). Çalışmalarda bu insidans artışına getirilen yorumlardan bir tanesi kontrast maruziyeti sonrası gelişen ABH'nın acil servis hastalarının altta yatan durumlarının ciddiyetini yansıttığı yönündedir. Bir diğeri ise kritik hastaların kontrast maruziyetine daha hassas oldukları ve bu nedenle insidansın arttığı yönündedir (32).

İntraarteriyal kontrast madde maruziyetinde raporlanan insidans intravenöze göre daha yüksektir. Bazal kreatinin değerleri normal olan hastalarda Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA) sonrası KMN insidansı <%3 olarak raporlanmıştır (33). KBH popülasyonunda ise insidans dramatik olarak artarak, %40 olarak bildirilmiştir (34).

KMS-ABH genellikle geçici bir olay olarak kabul edilmektedir. Vakaların %80'ninde serum kreatinin düzeyleri 1-3 hafta içerisinde bazal seviyelerine dönmektedir (25). Hastalarda kalıcı böbrek hasarı gelişmesi olası değildir (35).

KMN ile alâkalı özellikle geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda kontrol grubu eksikliğine sık rastlanmaktadır (36). Bu çalışmalardaki yüksek mortalitenin ve renal replasman tedavisi (RRT) gereksiniminin KMN dışı diğer etiyolojilerden kaynaklanma olasılığı mevcuttur.

Şu ana kadar yapılmış en büyük retrospektif kohort (n:17.934) olan ve 2017 yılında Annals of Emergency Medicine'da yayınlanan çalışmada intravenöz kontrast madde uygulaması ile artan ABH oranları ilişkilendirilmemiştir (37).

2.6. Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri

KMN risk faktörleri hastaya bağlı ve prosedüre bağlı risk faktörleri olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Hastaya bağlı risk faktörleri KBH, ileri yaş, diabetes mellitus (DM), konjestif kalp yetmezliği, akut kritik hastalık, sepsis, anemi, böbrek transplantı, nefrotoksik ilaç kullanmak olarak sıralanabilir. Prosedüre bağlı risk faktörleri ise kontrast madde volümü, intraarteriyal kontrast madde enjeksiyonu, kontrast maddenin osmolaritesi olarak sıralanabilir (38).

KMN için ana risk faktörü kronik böbrek hastalığıdır (11). Klinik pratik için kilit soru ise hangi tahmini GFR (eGFR) değerlerindeki hastaların KMN için risk altında olduğudur. Çalışmalarda çıkan sonuçlar bu konuda çelişkilidir. Çalışmanın dizaynına göre sonuç değişmekte, kontrol grubu ve randomizasyon arttıkça risk altında görülen grupların riskinin olmadığı veya göz ardı edilebilir olduğu anlaşılmaktadır (39). Literatürde belli bir eGFR değerinin altındaki hastalarda kontrastlı görüntülemeye engel teşkil edecek bir eşik değer üzerinde karar kılınmış değildir. ESUR tarafından 2018 yılında yayınlanan Kontrast Madde Güvenlik Komitesi Kılavuzuna göre intravenöz kontrast madde uygulamalarında eGFR >30 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda risk oldukça düşüktür, ancak intraarteriyel uygulamalardaki kanıtlar çelişkilidir (20). Rudnick ve ark., eGFR >45 mL/dak/1,73 m² olan hastaları göz ardı edilebilir riskte, eGFR <30 mL/dak/1,73 m² olan hastaları yüksek riskte, eGFR 30-45 mL/dak/1,73 m² olan hastaları DM yok ise orta riskte sınıflandırmaktadır (39).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) KMN üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılmış olmadığından risk faktörü olarak sayılmalarına rağmen prosedür öncesi ilaç kesilmesi önerilmemektedir (38). DM, hipertansiyon (HT), greft disfonksiyonu gibi komorbidite prevelanslarının yüksekliğinden kaynaklı böbrek transplant hastaları KMN açısından yüksek riskli sayılmaktadır (40). DM bazı çalışmalarda bağımsız risk faktörü olarak bulunmuşken bazılarında KBH ile birlikteliğinde anlam kazanmaktadır (41). Risk faktörü sayısı arttıkça KMN insidansı artmaktadır.

Radyopak, suda eriyen, iyotlu kontrast maddeler osmolaritelerine göre hiperosmolar, izosmolar ve hipoosmolar olarak üçe grupta incelenir (Çizelge 2.4.). Teoride yüksek osmolar kontrast madde isoosmolar ve düşük osmolar kontrast maddelere kıyasla daha yüksek KMN insidansına sebep olmaktadır; ancak pratikte yüksek osmolar kontrast madde neredeyse tüm dünya genelinde kullanımdan kaldırıldığı için bir risk faktörü olmaktan çıkmıştır (38).

İntraarteriyel kontrast madde uygulaması intravenöz yola göre daha riskli kabul edilmektedir. PTKA hasta gruplarında kontrastlı görüntüleme yapılan hasta gruplarına göre KMN insidansı belirgin olarak artış göstermektedir (42). Lakin

anjiyoplasti uygulanan hastalar daha yüksek kardiyovasküler hastalık ve KBH oranına sahip bir alt grup olarak düşünülebilir. Bu hastalar aynı zamanda prosedür gereği daha yüksek volümde kontrast maddeye maruz kalmaktadırlar. Bu sebeplerden ötürü intraarteriyel ve intravenöz uygulama arasında insidans farkı uygulama yolundan ziyade prosedürün oluşturduğu alt gruba dayandırılabilir (43).

Çizelge 2.4. İyotlu kontrast maddelerin tipleri

İyotlu kontrast maddelerin tipleri			
Osmolarite	Hiperosmolar (>1400 mOsm/kg)	İzoosmolar (290 mOsm/kg)	Hipoosmolar (500-850 mOsm/kg)
Molekül ismi	Diatrizoate (iyonik) Lothalamate (iyonik)	Iodixanol (non-iyonik)	Iobitridol (non-iyonik) Iopamidol (non-iyonik) Ioversol (non-iyonik) Iopromide (non-iyonik) Iopentol (non-iyonik) Iomeprol (non-iyonik) Ioxaglate (iyonik) Iohexol (non-iyonik)

Altta yatan ciddi hastalık, hipotansiyon, hemodinamik instabilite ve sepsis KMN için risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Risk faktörleri acil servis şartlarında sıkça görülmekte olup acil servis çalışmalarında artan insidansın önemli bir sebebi olabilir. Aycok ve ark. 2017 yılında yayınladıkları meta-analizde kontrast madde uygulaması ile ABH oranlarının artışının ilişkisiz olduğu sonucuna ulaşılar. Aynı çalışmada, geçmiş yıllarda yapılan çalışmaların kontrol grubu eksikliği nedeniyle risk faktörlerini yeterince hesaba katmadığı eleştirilerek kontrol grubu ile yapılan analizde kontrast maddenin etkisinin ortadan kalkması, yıllardır süregelen ‘kontrast madde nefrotoksiktir’ dogması ile çelişkili sonuç olarak tanımlanmıştır (7).

2.7. Kontrast Madde Nefropatisinin Sonuçları

KMN her ne kadar kendi sınırlayan bir hastalık olarak bilinse de mevcut araştırmalara göre mortalite, kalıcı böbrek fonksiyon kaybı ve RRT gereksinimi riski göz önünde bulundurulmalıdır (44). KMN ile ilgili yüksek mortalite ve yan etki raporlanan çalışmaların neredeyse hepsi kardiyak kateterizasyon hasta popülasyonu üzerinedir (45, 46). Bu hasta popülasyonunda KMN için raporlanan hastane içi mortalitede artış 1,5 kat ile 5 kat arasında değişmektedir (33, 47). Kardiyak kateterizasyon popülasyondaki hastalar yüksek volümde kontrast maddeye maruz kalmakta ve kontrast madde intraarteriyel uygulanmaktadır. Aynı zamanda bu hastalar daha yüksek kardiyovasküler hastalık ve diğer komorbid hastalıklara sahiptir, bu durum mortalitedeki artışın sebeplerinden biri olarak yorumlanmaktadır. Yayınlanan kohortların büyük bir kısmında RRT gereksinimi gerektiren KMN insidansı ise %1'in altında raporlanmaktadır (47). RRT gereksinimi %1'in altında iken mortalitenin yüksek oluşu neden-sonuç ilişkisi açısından sorgulayıcı nitelikte bir bulgu olarak bu yayınlarda göze çarpmaktadır. Öte yandan intravenöz kontrast madde maruziyetini inceleyen çalışmalarda raporlanan mortalite, RRT gereksinimi, KMN sıklığı kardiyak hasta popülasyonuna göre belirgin düşüktür (31). Eğilim skoru eşleştirmesi (Propensity score matching) analizi ile 17.934 hastanın retrospektif olarak incelendiği 2017 yılındaki bir kohortta intravenöz kontrast madde maruziyeti herhangi bir sonlanım ve ABH sıklığında artış ile ilişkilendirilmemiştir (37).

Hasta popülasyonlarındaki risk faktörlerinin dengesiz dağılımı, çoğu çalışmada değişkenlerin bağımsız incelenmeye elverişli olmayışı gibi durumlar göz önüne alındığında literatürdeki raporlanan sonlanımlar ile direkt bir neden – sonuç ilişkisi kurmak zordur (38).

2.8. Akut Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavisi

RRT hem akut hem kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) tedavide önemli bir rol oynamaktadır. RRT devamlı ve aralıklı olarak uygulanabilir. Uygulama metodu olarak ekstrakorporeal (hemodiyaliz) ve parakorporeal (peritoneal diyaliz) olarak iki yöntem mevcuttur. KBY'nde çoğunlukla devamlı RRT modaliteleri

kullanılırken ABY’nde aralıklı modaliteler kullanılmaktadır(48). ABY’nde devamlı RRT’nin aralıklı RRT’ne üstünlüğü gösterilmemiştir(49).

Akut böbrek yetmezliğine (ABY) bağlı hayatı tehdit edici volüm yükü olan, elektrolit dengesizliği gelişen ve asit-baz bozukluğu olan hastalara acilen renal replasman tedavisi başlanmalıdır. Tek kreatinin – üre değerleri ile RRT’ne karar vermektense hastalar daha geniş bir klinik bağlamda değerlendirilmelidir. Üremik semptomlar (perikardit, kanama, bilinç değişikliği vb.) her ne kadar RRT’ne başlamak için bir endikasyon olsa da pratikte üremik semptomlar görülene kadar diğer sebeplerden ötürü RRT’ne başlanılmış bulunmaktadır(11).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Yeri ve Vakaların Toplanması

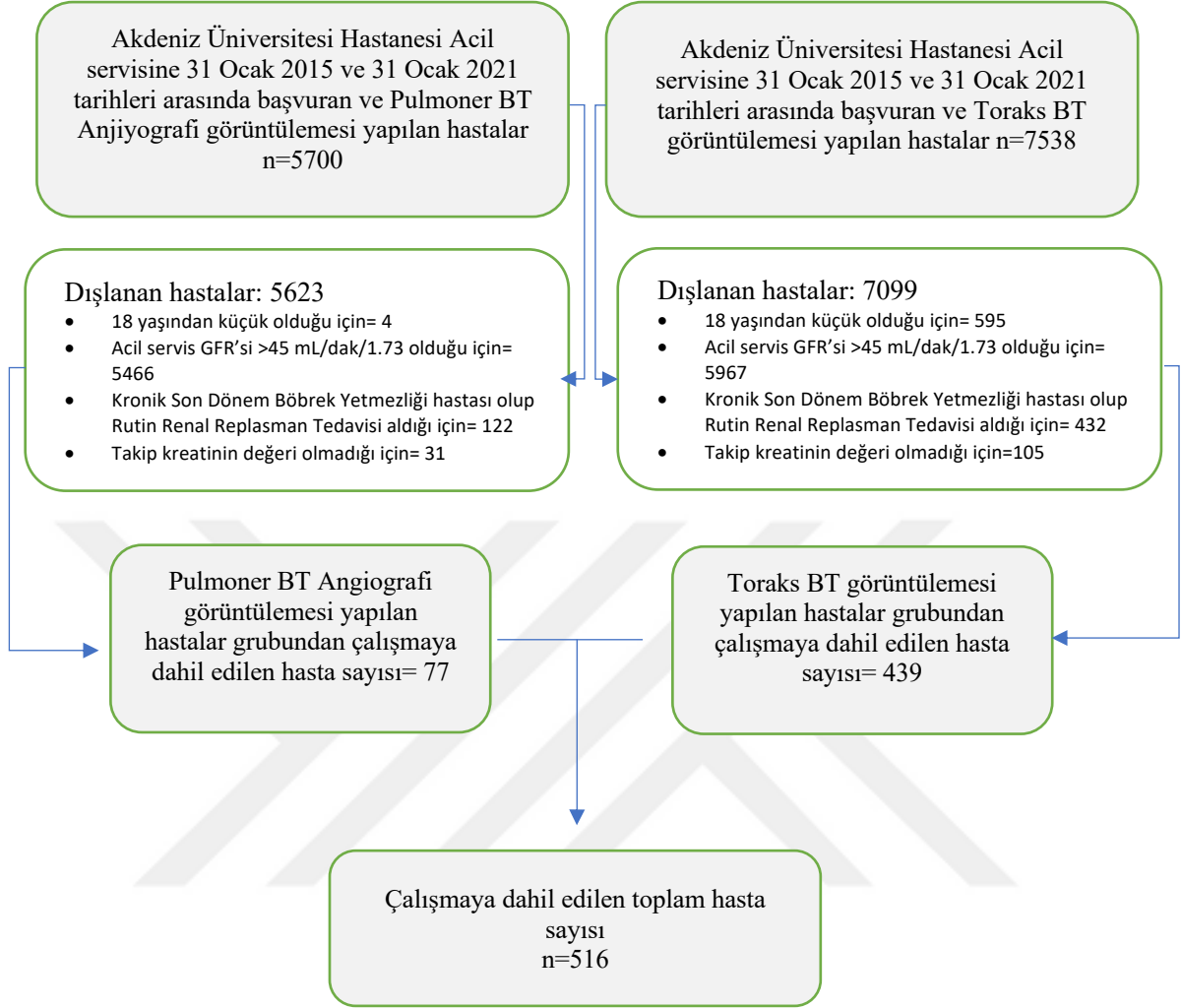
Bu çalışma, yıllık ortalama 110 bin hasta kabulünün yapıldığı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda, uzmanlık tezi olarak planlandı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.01.2021 tarih ve KAEK-20 sayılı kararı ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alınarak gerçekleştirildi (Ek-1).

Hastane bilgi yönetim sisteminden (MiaMed®) 31.01.2015 ile 31.01.2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve Acil servis başvurusunda pulmoner BT anjiyografi (BTA) ve toraks BT görüntülemesi yapılan hastaların listesi alındı. Bu tarih aralığında kontrastlı pulmoner BTA görüntülemesi yapılan 5700 ve kontrastsız toraks BT görüntülemesi yapılan 7538 hasta incelendi. Pulmoner BTA grubundan 5623 hasta, toraks BT grubundan 7099 hasta çalışmanın dışlama kriterlerine (18 yaşından küçük olan, acil servis GFR'si $45 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ 'nin üzerinde olan, kronik son dönem böbrek yetmezliği hastası olup rutin RRT alan, takip kreatinin değeri olmayan ve veri kayıtlarında eksiklik olan hastalar) uygun olarak çalışmadan elendikten sonra, pulmoner BTA grubunda 77 hasta, toraks BT grubunda 439 hasta olmak üzere toplamda 516 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Çizelge 3.1.).

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, acil servisteki böbrek fonksiyon değeri, triaj skalası, vital değeri, takip eden 48-72 saat içerisindeki böbrek fonksiyon değeri, takip eden 30 gün içerisindeki mortalite ve RRT ve komorbidite verileri retrospektif olarak incelendi ve kaydedildi.

Birincil sonlanım olarak 30 gün içerisinde herhangi bir nedenle gelişen mortalite ve RRT ihtiyacı belirlendi. İkincil sonlanım olarak kontrast maruziyetini takip eden 48-72 gün içerisinde akut böbrek hasarı gelişmesi belirlendi. ABH'nın laboratuvar tanımı için ADQI kılavuzu, RIFLE kriterleri referans alındı(9).

Çizelge 3.1.: Hasta akış şeması



3.2. Verilerin Analizi

Çalışmada toplanan verilerin analizi, SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) yazılımı ve R (R Core Team (2020) veri terminali ile MatchIt paketi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizler için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı'ndan destek alındı.

Örnekleme tanımlamak için, numerik değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin yüzdelerinin farkı Pearson Chi-Square testi ile analiz

edildi. Beklenen sıklıkların %20'den fazlasının 5'ten küçük olması durumunda Fisher's Exact Test kullanıldı. İki bağımsız grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Risk faktörlerini değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Alfa anlamlılık derecesi olarak 0,05 alındı.

Gruplar çalışma değişkenlerine göre propensity score matching (PSM) metodu kullanılarak 1:1 eşleştirildi. Pulmoner BTA grubundaki 77 hastaya karşılık toraks BT grubundaki 439 hastanın içerisinde çalışma değişkenleri tedavi grubunun değişkenlerine en benzer 77 hasta yeni kontrol grubu olarak atandı. Bu yeni kontrol grubunun (Toraks BT PSM) dağılım özellikleri 439 hastalık toraks BT grubu ile ve Pulmoner BTA grubu ile karşılaştırıldı. Yeni dağılım özelliklerinin dengeli olduğu saptandıktan sonra analizler PSM grubuyla tekrarlandı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Hastaların Bulguları

Olguların medyan yaşı 74 (min-max: 19-100) olup, 256 (%49,6) hasta erkekti. 170 (%32,9) hastanın diabetes mellitus, 258 (%50,0) hastanın hipertansiyon tanısı mevcuttu. Acil servis başvuru vital bulgu medyan değerleri; nabız 100/dk (min-max: 44-220), ateş 36,6 °C (min-max: 30,0-42,2), solunum sayısı 24/dk (min-max: 14-48), SpO₂ %94 (min-max: 31-100) saptandı. Hastaların 63'ünde (%12,2) sistolik kan basıncı 90 mmHg altındaydı.

Acil servis kabulünde ağırlıklı sayıda hastanın (N: 292 ve %56,6) triaj 2 grupta değerlendirildiği, triaj 5 grubunda hastanın mevcut olmadığı saptandı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Hastaların acil servis triaj skalasına göre dağılımları

Triaj Skalası	N (%)
Triaj 1	23 (4,5)
Triaj 2	292 (56,6)
Triaj 3	197 (38,2)
Triaj 4	4 (0,8)
Toplam	516 (100)

Olguların acil serviste görüntüleme öncesi yapılan serum kreatinin değerlerinin medyanı 1,86 (min-max: 1,05-24,93), eGFR değerlerinin medyanı 31,09 ml/dak/1.73 m² (min-max: 2,16-45,93) olarak saptandı. eGFR değerlerinin 15 ml/dak/1.73 m²'lik basamaklandırma sonrası dağılımı Çizelge 4.2'dedir.

Çizelge 4.2. Hastaların GFR değerlerine göre dağılımları

Acil Servis eGFR (ml/dak/1.73 m ²)	N (%)
<15	60 (12,2)
15-29	185 (37,6)
30-45	247 (50,2)
Toplam	516 (100)

Acil serviste toraks BT veya pulmoner BT anjiyografi görüntülemesini takip eden 48-72 saat içerisinde 37 (%7,2) hastada ABH geliştiği tespit edildi. ABH tanımı için KDIGO'nun önerdiği serum kreatinin düzeyinde %50 artış veya mutlak 0.3 mg/dL artış kriterini kullanıldı(11). 30 gün içerisinde herhangi bir sebeple mortalite gelişen hasta sayısı 125 (%24,2) olup, aynı süre içinde RRT alan hasta sayısı 33 (%6,4) olarak saptandı. Tüm hastalar için çalışma değişkenlerinin (yaş, cinsiyet, acil servis BFT, triaj skalası, vital bulgular, HT, DM) ABH gelişimi ile ilişkisi analiz edildiğinde anlamlı farklılık bulunan tek değişken hastaların acil servis böbrek fonksiyon değerleri oldu. Acil servis başvuru böbrek fonksiyonları daha iyi olan hastalarda ABH gelişim sıklığı daha fazla bulundu(Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. ABH gelişiminin böbrek fonksiyonları ile ilişkisi

Acil Servis Böbrek Fonksiyon Değerleri	ABH (+)	ABH (-)	P
eGFR ^a (ml/dak/1.73 m ²)	37,82	30,31	0,001
Serum Kreatinin ^a (mg/dL)	1,67	1,89	0,001

^a: Medyan değerler

Tüm hastalar için çalışma değişkenlerinin mortalite gelişimi ile ilişkisi analiz edildiğinde yaş, BFT, hipotansiyon, triaj skalası, nabız, solunum sayısı, SpO₂, HT ve DM anlamlı fark yaratan değişkenler olarak saptandı. Mortalite ile cinsiyet (p=0,219) ve ateş (p=0,084) değişkenleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Mortalite gelişen hasta grubunun gelişmeyenlere göre daha yaşlı, daha kötü böbrek fonksiyonuna sahip, daha kötü vital bulgulara sahip, triaj skalası daha öncelikli bir hasta grubu olduğu görüldü (Çizelge 4.4). DM ve HT varlığı mortalite ile ilişkiliydi.

Birincil sonlanımlarımızdan ilki olan mortalite ve ikincil sonlanımımız olan ABH arasındaki ilişkiyi analiz ettiğimizde aralarında istatistiki anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda mortalite sebebi ABH gelişmesi ile ilişkilendirilmedi (p= 0,417). Bu hastaların sayısı Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.4. Mortalite ve anlamlı fark saptanan değişken ilişkisi

Değişken	Mortalite +	Mortalite -	P
Yaş ^a	75	73	0,007
eGFR ^a (ml/dak/1.73 m ²)	27,19	32,53	0,007
Serum Kreatinin ^a (mg/dL)	2,01	1,81	0,016
Hipotansiyon (%)	24,0	8,4	<0,001
Triaj Skalası (%) ^b	11,2	2,3	<0,001
Nabız ^a	102	98	0,041
Solunum Sayısı ^a	28	24	0,001
SpO ₂ ^a	93	95	0,011
HT (%)	35,2	54,7	<0,001
DM (%)	25,6	35,3	0,045

^a: Medyan değerler, ^b: Triaj kategorisi 1 olan hastaların yüzdesi

Çizelge 4.5. ABH ve mortalitenin ilişkisi

	ABH gelişmeyen	ABH gelişen	Toplam
Mortalite Gelişmeyen	365	26	391
Mortalite Gelişen	114	11	125
Toplam	479	37	516

4.2. Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması ile Elde Edilen Bulgular

Eleme işlemleri sonrasında çalışmanın ana grubu olan pulmoner BTA grubuna 77 (%14,9) hasta, kontrol grubu olan toraks BT grubuna 439 (%85,1) hasta dahil edildi. Hastalar eGFR kategorilerine göre incelendiğinde 0-15 mL/dak/1.73 m² arasında toraks BT grubunda 54 hasta (%12,7), pulmoner BTA grubunda 6 hasta (%9,0); 15-30 mL/dak/1.73 m² arasında toraks BT grubunda 174 hasta (%40,9), pulmoner BTA grubunda 11 hasta (%16,4); 30-45 mL/dak/1.73 m² arasında toraks BT grubunda 197 hasta (%46,4), pulmoner BTA grubunda 50 hasta (%74,6) hasta olduğu görüldü (Çizelge 4.6.). Bu iki grubun demografik ve karakteristik özelliklere göre karşılaştırması Çizelge 4.7.'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Grupların eGFR değerlerine göre karşılaştırılması

Acil Servis eGFR (ml/dak/1.73 m2)	Toraks BT	Pulmoner BTA
<15	54 (12,7%)	6 (9,0%)
15-29	174 (40,9%)	11 (16,4%)
30-45	197 (46,4%)	50 (74,6%)
Toplam	439 (%100)	77 (%100)

Çalışma değişkenleri açısından gruplar arasında belirgin farklılıklar göze çarpmaktadır. Toraks BT grubundaki hastalar pulmoner BTA grubundaki hastalara göre daha yaşlı ($p=0,009$) ve erkek cinsiyet daha baskındır ($p<0,001$). Toraks BT grubundaki hastaların acil servisteki BFT değerleri diğer gruba göre daha kötüdür ($p<0,001$). Pulmoner BTA grubundaki hastalarda hipotansif olgu oranı diğer gruba göre daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$). Gruplar HT açısından benzer dağılım göstermekteyken DM hasta oranı toraks BT grubunda daha fazladır ($p=0,028$).

Çizelge 4.7. Grupların demografik ve karakteristik özelliklere göre kıyaslanması

Grup Karakteristikleri	Toraks BT	Pulmoner BTA	P
Hasta Sayısı (%)	439 (85,1)	77 (14,9)	
Yaş ^a	73	77	0,009
Erkek Cinsiyet (%)	233 (53,1)	23 (29,9)	<0,001
Başvuru eGFR (ml/dak/1.73 m ²) ^a	29,40	41,42	<0,001
Başvuru Kreatinin (mg/dL) ^a	1,96	1,42	<0,001
Triaj Skalası (%)			
1	15 (3,4)	8 (10,4)	0,0561
2	249 (56,7)	43 (55,8)	
3	172 (39,2)	25 (32,5)	
4	3 (0,7)	1 (1,3)	
Başvuru Vital Bulguları			
Hipotansiyon ^b (%)	46 (10,5)	17 (22,1)	0,004
Nabız ^a	99	100	0,813
SpO2 ^a	94	94	0,662
Solunum Sayısı ^a	24	24	0,666
Ateş ^a	36,60	36,30	<0,001
Komorbidite (%)			
DM	153 (34,9)	17 (22,1)	0,028
HT	222 (50,6)	36 (46,8)	0,537

^a: Medyan Değerler, ^b: Acil servis sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan düşük ölçümü

Kontrast madde maruziyetinin sonuçlarını incelemek için çalışmamızın birincil ve ikincil sonlanımlarını gruplar arasında karşılaştırıldı ve bu karşılaştırmanın istatistiksel anlamlılığını araştırdı. Birincil sonlanımlarımız olan 30 gün içerisinde herhangi bir nedenle mortalite gelişmesi ve RRT gerekliliği açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken, kontrast maruziyetini takip eden 48-72 içerisinde akut böbrek hasarı gelişmesi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Pulmoner BTA grubunda daha sık ABH geliştiği tespit edildi. Bu bulguların detayı Çizelge 4.8'te verilmiştir.

Çizelge 4.8. Grupların sonlanımlara göre karşılaştırılması

Sonlanımlar	Toraks BT	Pulmoner BTA	P
Mortalite (%)	102 (23,3)	23 (29,9)	0,210
RRT (%)	29 (6,6)	4 (5,2)	0,803
ABH^a (%)	24 (5,5)	13 (16,9)	<0,001

^a: Serum kreatinin düzeyinde %50 artış veya absolut 0.3 mg/dL artış

4.3. Çalışma Gruplarının Eşleştirmesi Sonrası Elde Edilen Bulgular

Çalışma gruplarının değişkenlere göre karşılaştırıldığında iki grup arasında ortaya çıkan değişkenler açısından istatistiksel anlamlı farklılıkların giderilmesi ve grupların değişkenler açısından homojenleştirilip sonlanım verilerinin daha güvenilir olması adına PSM metodunu kullandı. PSM metodu ile pulmoner BT anjiyografi grubundaki 77 hastaya karşılık toraks BT grubundan değişkenleri benzer olacak şekilde 77 hasta algoritmik olarak seçilmiş ve 1:1 eşleme yapılmıştır. Pulmoner BT anjiyografi grubunda 77 hasta, toraks BT grubunda 77 hasta ile analizler tekrarlandı. Eşleme sonrası oluşturulan iki grubun demografik ve karakteristik özelliklere göre karşılaştırması Çizelge 4.9’de verilmiştir.

Çizelge 4.9. Eşleşme sonrası grupların demografik ve karakteristik özelliklere göre karşılaştırılması

Grup Karakteristikleri	Toraks BT (PSM)	Pulmoner BTA (PSM)	P
Hasta Sayısı (%)	77	77	
Yaş ^a	76	77	0,891
Erkek Cinsiyet (%)	24,7	29,9	0,469
Acil Servis eGFR (ml/dak/1.73 m2) ^a	39,39	41,42	0,127
Acil Servis Kreatinin (mg/dL) ^a	1,45	1,42	0,427
Triaj Skalası (%)			
1	10,4	10,4	0,668
2	49,4	55,8	
3	40,3	32,5	
4	0,0	1,3	
Acil Servis Başvuru Vital Bulguları			
Hipotansiyon ^b (%)	23,4	22,1	0,848
Nabız ^a	98	100	0,915
SpO2 ^a	94	94	0,418
Solunum Sayısı ^a	24	24	0,943
Ateş ^a	36,4	36,2	0,413
Komorbidite (%)			
DM	24,7	22,1	0,703
HT	42,9	46,8	0,627

^a: Medyan Değerler, ^b: Acil servis sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan düşük ölçümü

Eşleştirme sonrası oluşturulan yeni gruplar çalışma değişkenlerine göre karşılaştırıldığında grupların birbirine benzer olduğu görüldü. Karşılaştırılan değişkenler arasında istatistiksel anlamlı farklılık yaratan değişken saptanmadı. PSM metodu yardımıyla elimizdeki kontrol grubu örnekleminde tedavi grubumuza en benzer özellikteki yeni kontrol grubu oluşturuldu. Grupların eşleşme

öncesi ve eşleşme sonrası çalışma değişkenlerine göre karşılaştırılmalarının istatistiksel verileri Çizelge 4.10’da verilmiştir.

Çizelge 4.10. Grupların eşleşme öncesi ve sonrası değişkenlere göre karşılaştırılmasının istatistiksel anlamlılıkları

Grup Karakteristikleri	Eşleşme öncesi P değerleri	Eşleşme sonrası P değerleri
Yaş	0,009	0,891
Erkek Cinsiyet	<0,001	0,469
Başvuru eGFR	<0,001	0,127
Başvuru Kreatinin	<0,001	0,427
Triaj Skalası	0,0561	0,668
Başvuru Vital Bulguları		
Hipotansiyon	0,004	0,848
Nabız	0,813	0,915
SpO2	0,662	0,418
Solunum Sayısı	0,666	0,943
Ateş	<0,001	0,413
Komorbidite		
DM	0,028	0,703
HT	0,537	0,627

Kontrast madde maruziyetinin sonuçlarını incelemek için eşleşme sonrası gruplar arasında sonlanımlarımızı yeniden karşılaştırdık. Bu bulguların detayı Çizelge 4.11’te verilmiştir.

Çizelge 4.11. Eşleşme sonrası grupların sonlanımlara göre karşılaştırılması

Sonlanımlar	Toraks BT (PSM)	Pulmoner BTA (PSM)	P
Mortalite (%)	23,4	29,9	0,362
RRT (%)	2,6	5,2	0,681
ABH ^a (%)	9,0	16,8	0,150

^a: Serum kreatinin düzeyinde %50 artış veya absolut 0.3 mg/dL artış

PSM metoduyla gruplar 1:1 eşlendikten sonra sonuçlarımlar açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Eşleme öncesi dengesiz kontrol grubuyla yapılan analizde kontrast maruziyeti ve ABH arasında kurulan istatistiksel anlamlı gözükken ilişki, eşleşme sonrası ortadan kalktı ve IV kontrast madde maruziyeti risk grubundaki hastalarda ABH gelişimi, mortalite, RRT gereksinimi ile ilişkilendirilmedi.



5. TARTIŞMA

Kontrast madde ve ABH ilişkisini değerlendiren literatür incelendiğinde 1954 yılından günümüze gelen farklı metodoloji, analiz tekniği, hasta grubu ve sonlanımda yüzlerce yayın göze çarpmaktadır. İlk yayın olan intravenöz piyelografi sonrası anüri gelişen bir multipl miyeloma hastasının vaka raporu, sonrasında vaka serisi ile desteklenmiş ardından gözlemsel çalışmalar başlamıştır ve yayın sayısı giderek artmıştır (1).

İlk yayınlanan gözlemsel çalışmaların en büyük kısıtlılığı kontrol grubunun olmayışı ve risk faktörlerine göre gruplama yapılmayıydı (50). Bu çalışmalarda ortaya çıkan KMN insidansı %0 ile %42 gibi çok geniş bir aralıkta değişmektedir (39). Sadece bu çalışmalara bakarak KMN'nin gerçek insidansı ve risk faktörlerini belirlemek zordur. Kontrol grubu ve randomizasyon olmaksızın gerçek bir neden sonuç ilişkisi kurmak taraf tutmanın ön kabulüne neden olacaktır.

Newhouse ve ark., 2008 yılında, kontrast madde maruziyeti olmayan 32.161 hospitalize hastanın serum kreatinin değerlerini 5 gün boyunca takip ettikleri bir kohort yayınladılar. Hastaların %50'sinden fazlasında serum kreatinin değerinin %25'in üzerinde, %11'inde %50 ve %20'sinde mutlak olarak 0.4 mg/dL arttığını saptadılar (51). Bu sonuçlar kontrol grubu üzerindeki önemi arttırdı, çünkü kullanılan KMN kriterini hastaların %20'si kontrast madde maruziyeti olmaksızın sağlamaktaydı. Serum kreatinin seviyelerindeki fizyolojik dalgalanmalar özellikle kronik böbrek hasarı olan bireylerde daha da belirgin hale gelmektedir ve bu durum bu popülasyonda KMN tanısının güvenilirlikle koyulmasını normal böbrek fonksiyonu olan popülasyona göre zorlaştırmaktadır.

Mevcut literatürde kontrast maddeyi ABH için bağımsız risk faktörü olarak inceleyecek şekilde tasarlanmış bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yoktur. KMN konusunda yayınlanan RKÇ'lar KMN'nin proflaksisi veya farklı ozmolaritedeki kontrast maddelerin KMN insidansı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlı yapılmıştır. Rudnick ve ark., hiperosmolar kontrast maddenin hipoosmolar kontrast maddeye göre daha sık KMN'ye yol açtığını RKÇ ile yayınlamışlardır (52). Ancak hiperosmolar kontrast maddenin hipoosmolar kontrast maddeden daha nefrotoksik olması sonucundan hipoosmolar kontrast maddenin nefrotoksik olduğu

sonucu çıkarmak uygun değildir. Hipoosmolar kontrast madde grubundaki ABH oranları hesaba katılmayan başka değişkenler nedeniyle gerçekleşiyor olabilir (39). Kontrasta maruz kalan hastalarda profilaktik hidrasyonun ABH sıklığını azalttığı RKÇ ile gösterilmiştir (53). Ancak bu bulgu da kontrast maddenin nefrotoksik olduğuna kanıt olarak gösterilemez. Bir profilaktik müdahalenin kontrast maddenin nefrotoksik olduğunu kanıtlayabilmesi için müdahalenin kendisinin ABH patogenezinin etkisinin olamaması gerekir. Verilen hidrasyon bu hastalarda altta yatan dehidrasyon, prosedür veya akut hastalığa bağlı volüm azalması gibi durumlardan kaynaklı ABH'nı tedavi ediyor olabilir veya verilen hidrasyon serum kreatinin düzeyini dilüe ederek ABH oranlarını olduğundan az gösteriyor olabilir (39, 54, 55).

Wilhelm-Leen ve ark, 2017 yılında 5.922.537 hospitalize hastada kontrast madde ilişkili nefropati sıklığını araştırdılar. Sonuç olarak kontrast madde ile ABH'nı ilişkisiz buldular (odds oranı: 0.93, 95% güven aralığı, 0.88-0.97). Hastaları risk faktörlerine göre dengeleyip tekrar analiz ettiklerinde ABH insidansının kontrast madde grubunda azaldığını gördüler (56). Bu sonuç seçim yanlılığının varlığını ortaya koymaktadır (39). KMN için ana risk faktörü düşük böbrek fonksiyon kapasitesidir. eGFR'de düşüklüğü saptanan hastalar selektif olarak kontrastlı işlemlerden sakınılmakta ve bu kontrastsız grubun daha düşük GFR ortalamasına sahip olmasıyla sonuçlanmaktadır. Kontrol grupları arasındaki seçim yanlılığı, grupların ve değişkenlerin dengesizliği gibi durumlar göz önünde bulundurulduğunda RKÇ yapmak ideal yaklaşımdır, ancak etik sebepler nedeniyle RKÇ istenilen dizaynda yapılamamaktadır. Sonuç olarak araştırmacılar yanlılığı mümkün olduğunca ortadan kaldıracak bir randomizasyon yöntemine başvurmuşlardır ve KMN alakalı birçok “propensity score matching” metodunu kullanan makale yayınlanmıştır (37, 57-59). PSM metodu ile yapılan bir çalışma hariç tüm çalışmalarda ABH ile kontrast madde arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (58). Bahsi geçen bir çalışmanın sonucundaki farklılık için ise McDonald ve ark, tarafından eGFR <30 mL/dak/1.73 m² olan hasta örnekleminin küçük olmasına bağlı olabileceği yorumu yapılmıştır (39). Hinson ve ark., KMN hakkında şu ana kadar yapılmış en büyük (n:17.934) retrospektif

kohortta intravenöz kontrast madde uygulaması ile ABH oranları ilişkilendirilmemiştir (37).

Geçmiş literatür incelendiğinde kontrol grubu olmaksızın ve prosedür bağımlı oluşan seçim yanlılığını ortadan kaldıran analiz metotları kullanılmadan yapılan çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu yeni çalışmaların sonuçlarına bakıldığında anlaşılmaktadır. Bu sebeplerden ötürü çalışmamızı kontrol grubuyla dizayn etme kararı aldık ve analizimize PSM metodunu dahil ettik. Yine literatür incelendiğinde BFT'e göre riskli popülasyon olarak kabul edilen eGFR <45 mL/dak/1.73 m² olan hastaların oransal olarak çalışma popülasyonlarının küçük bir kısmını oluşturması bir kısıtlılık idi. Biz çalışma popülasyonumuzu bu hasta popülasyonunda literatüre katkıda bulunmak üzere dizayn ettik ve eGFR <45 mL/dak/1.73 m² olan riskli popülasyon üzerinde çalıştık.

Çalışmamızda pulmoner BTA grubunun sonlanımlarını üç basamakta inceleyebiliriz. Herhangi bir kontrol grubu ile karşılaştırmadan Pulmoner BTA grubunun mortalite insidansına bakıldığında %29,9 olduğu görülmektedir. Bu insidans KMN literatürünün erken çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Kontrol grubu olan toraks BT grubunun mortalitesi (%23,2) ile kıyaslandığımızda iki grup arasında mortalite açısından istatistiki anlamlı bir fark olmadığını gördük. PSM metodu ile gruplar 1:1 eşlendikten sonra da sonuç benzerdi.

Çalışmamızın sonuçlarını direkt olarak karşılaştıracığımız bir çalışma, hasta popülasyonumuzun eGFR <45 mL/dak/1.73 m² olan riskli popülasyon olması nedeniyle bulunamadı, ancak kontrol grupları ve PSM metodu kullanan güncel çalışmaların çoğunda hem sonlanımlar (mortalite ve RRT) hem de ABH sıklığı açısından fark bulunmaması göz önüne alındığında bu bulgular güncel literatürle uyumludur.

RRT gereksinimi insidansı pulmoner BTA grubunda %5,2 bulundu. RRT gereksinim insidansını kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda (%6,6) istatistikî anlamlı bir fark olmadığını gördük. PSM metodu ile gruplar 1:1 eşlendikten sonra da sonuç benzerdi.

ABH insidansı Pulmoner BTA grubunda %16,9 olarak saptandı. Bu oranın kontrast madde maruziyetinden kaynaklandığı yorumunu getirmek kontrol

grubuyla karşılaştırma yapılmadan mümkün değildir. Bunun temel nedenlerinden biri hasta popülasyonumuzun risk faktörleri itibarıyla evreni temsil etmemesidir. Başka bir neden ise sonlanım bulgularının diğer değişkenlerden etkilenmesidir. Gruplar değişkenlere göre eşleştirilmeden önce yapılan karşılaştırma sonucu ABH açısından iki grup arasında ABH gelişimi açısından anlamlı fark bulunmuştur. Eşleşme öncesi pulmoner BTA grubunun ABH insidansı (%16,9) toraks BT grubunun insidansından (%5,5) yüksekti ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı. Gruplar PSM metodu ile 1:1 eşlendikten sonra bu fark ortadan kalktı. Sonuç olarak PSM metoduyla gruplar değişkenlere homojenleştirildiğinde kontrast madde ile mortalite, RRT gereksinimi veya ABH arasında istatistiki anlamlı bir neden-sonuç ilişkisi olmadığı sonucuna vardık.

Grupların değişkenlere göre eşleştirilmesi öncesi ABH insidansında iki grup arasında fark varken eşleme sonrası bu farkın ortadan kalmasını incelediğimizde temel nedenin grupların eşleşme öncesi değişkenler açısından dengesiz dağılımı olduğunu gördük. Toraks BT grubunda 439 hasta varken Pulmoner BTA grubumuzda 77 hasta mevcuttu. Hastalar eşleşme öncesi yaş, cinsiyet, acil servis böbrek fonksiyonları, triaj skalaları, acil servisteki kan basınçları, acil servisteki ateş ölçümleri, HT ve DM oranları bakımından istatistikî olarak anlamlı olarak dengesiz dağılımdaydı. PSM metoduyla yaptığımız 1:1 eşleşme sonrası tüm değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç olarak birbirine daha benzer iki grup arasında kontrast maddenin sonlanımlara etkisini incelediğimizde sonlanımlar açısından önceden oluşan farklılığın ortadan kalktığını gördük. Eşleşme öncesi dengesiz kontrol grubuyla yapılan analizde kontrast madde maruziyeti ve ABH arasında kurulan istatistiksel anlamlı gözükten ilişkinin, eşleşme sonrası ortadan kalktığını saptadık. Eşleşme öncesi mortalite ve RRT gereksinimi açısından iki grup arasında oluşan istatistiksel olarak anlamlı olmayan farkın da azaldığını gözlemledik.

Grupların eşleşme öncesi değişkenler açısından dengesiz dağılımına sebep olan değişkenlerin başında hastaların görüntüleme öncesi acil servis böbrek fonksiyon değerlerinin geldiğini gördük. Kontrastlı görüntüleme yapılan hastaların medyan eGFR değeri 41,42 mL/dak/1.73 m² iken kontrastsız görüntüleme bu değer 29,40 mL/dak/1.73 m²'e düşüyordu. Bu farklılığın sebebini hekimlerin böbrek

fonksiyonu kötü olan hastalara KMN çekincesi nedeniyle kontrast vermemesi olarak yorumladık. Literatürde de bahsi geçen bu seçim yanlılığının üstesinden gelmek amacıyla PSM metodunu kullanarak risk faktörleri bakımından gruplar eşlenip analiz edildiğinde sonuçların değişmesi de bu yorumumuzu desteklemektedir (39).

Çalışmamızdaki bulgulardan biri de eGFR <45 mL/dak/1.73 m² olan hasta popülasyonunda böbrek fonksiyonu kötüleştikçe ABH sıklığının azaldığı idi. ABH gelişen alt grubundan medyan eGFR değeri 37,82 mL/dak/1.73 m² iken ABH gelişmeyen alt grupta bu değer 30,31 mL/dak/1.73 m² idi. Bu bulgu tüm eGFR değerindeki hastalara genellendiğinde güncel tıp literatürü ile bir bakıma çelişmektedir, ancak bizim hasta popülasyonumuzda yorumu farklı olabilir. ABH tanı kriterlerinin referans alındığı altın standart bir test yoktur. Newhouse ve ark.'ın da gösterdiği üzere hospitalize hastalarda özellikle böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda serum kreatinin düzeyinde dalgalanmalar sıklı ve bu dalgalanmalar kimi zaman ABH tanı kriterlerini karşılamaktadır (51). Çalışmamızda böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda serum kreatinin seviyelerindeki fizyolojik dalgalanmaların ABH olarak tanınmaması amacı ve daha yüksek seçicilik oranı nedeniyle ABH'nın laboratuvar tanımı için RIFLE kriterleri referans alındı. Veriler göz önüne alındığında çalışmamızdaki bu bulgunun kronik böbrek hastalarında RIFLE tanı kriterlerinin duyarlılığının normal popülasyona göre daha düşük oranda olmasına bağlı olduğu yorumda bulunduk(60). Altın standart tanı testi olmadığı için duyarlılığın ve özgüllüğün objektif değerlendirmesi günümüz şartlarında olası değildir. Bu hasta gruplarında ABH kriterlerinin yanında hekimin klinik değerlendirmesi ve öngörüsünün normal GFR değerine sahip hasta gruplarına göre daha da önem kazanacağını savunmaktayız.

eGFR medyan değerinin eşleşme öncesi farklılığının yanında hastaların eGFR değerlerine göre dağılımı incelendiğinde eGFR değeri 30-45 mL/dak/1.73 m² olan hastalar toraks BT grubunda %46,4 orana sahipken, pulmoner BTA grubunda %74,6 orandaydı. Çalışmamızın bir diğer bulgusu da böbrek fonksiyonları daha kötü hastalarda ABH sıklığının daha az olmasıydı. Toraks BT grubundaki hastaların böbrek fonksiyonlarının daha kötü olduğu gözlemi ve bu bulgu birleştirildiğinde, eşleştirme öncesi ABH'nın Pulmoner BTA grubunda daha

yüksek çıkması sonucu KM'den bağımsız olarak açıklanabilir. Grupların eşleşmesi sonrası analizde ABH açısından anlamlı fark oluşmaması da bu yorumumuzu destekler niteliktedir.

Çalışmamız bazı kısıtlılıklara sahiptir. Retrospektif kayıtların yetersizliği risk faktörlerimizi kısıtlamıştır. Çalışmamız Acil Serviste kaydı tutulan risk faktörleri ile dizayn edilmiştir. Bu kısıtlılık mortalite ve ABH arasındaki ilişki incelendiğinde ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda mortalite ve ABH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu bize çalışmaya dahil edilmeyen ve sonlanımları etkileyen hesaba katılmamış ek faktörler olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda KM sonrası ABH sıklığını inceledik ancak bu hastaların bir kısmında halihazırda acil servis başvurusunda ABH tanısı mevcut olabilirdi. Bu durum özellikle grupların karşılaştırması öncesi istatistiklerde kısıtlılığa yol açmış olabilir.

Analize alınan hasta sayısı kısıtlılıklarımızdan bir diğerydi. Her iki grupta da çalışmaya eGFR değeri ≤ 45 mL/dak/1.73 m² hastaların dahil edilmesi nedeniyle hasta sayısı önemli ölçüde kısıtlandı. Hasta sayısının az olması sonlanımlara da yansdı. Pulmoner BTA grubunda ABH gelişen hasta sayısı 13, RRT gereksinimi olan hasta sayısı 4, mortalite sayısı ise 23 idi. Sonlanım açısından pozitif hasta sayısı azaldıkça analizimizin güvenilirliği de doğru orantılı olarak azalmaktadır. Bulgularımız her ne kadar güncel literatür ile örtüşse de daha yüksek hasta sayısı ile daha farklı sonuç alabileceğimiz göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda acil servis şartlarında risk grubundaki hastalarda intravenöz kontrast madde maruziyetinin mortalite, RRT gereksinimi ve ABH gelişimi ile ilişkisi saptanmamıştır.

2. Birincil sonlanım hedeflerinden ilki olan çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrast madde maruziyetini takip eden 30 gün içerisinde herhangi bir sebeple mortalite gelişip gelişmediği eşleşme öncesi gruplar arasında benzer bulunmuştur. Eşleşme sonrası mortalite sonlanımı açısından gruplar yine benzerdi.

3. Birincil sonlanım hedeflerinden ikincisi olan çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrast madde maruziyetini takip eden 30 gün içerisinde hastanın RRT alıp almadığı eşleşme öncesi gruplar arasında benzer bulunmuştur. Eşleşme sonrası RRT sonlanımı açısından gruplar yine benzerdi.

4. İkincil sonlanım hedefi olan çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrast madde maruziyetini takip eden 72 saat içerisinde hastalarda herhangi bir nedenle ABH gelişimi eşleşme öncesi gruplar arasında istatistikî anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Farklılık grupların eşleşme öncesi dengesiz dağılımı ile açıklanmıştır. Eşleşme sonrası ABH sonlanımı açısından farklılık ortadan kalkmıştır.

5. Güncel literatür ve çalışmamızdaki veriler göz önüne alındığında kontrast madde ve ABH arasındaki nedensellik ilişkisinin giderek zayıfladığı görülmektedir. KMN literatürünün erken yayınlarındaki kontrol grubu eksikliğinden doğan çelişkili sonuçlar, takip eden yıllarda büyük kohortlarla yayınlanan serum kreatinin seviyelerindeki fizyolojik değişimlerin KMN tanı kriterlerini sağlaması, son yıllarda PSM yardımıyla kontrol gruplarında risk faktörlerinin dağılımının daha iyi sağlandığı çalışmalarda ABH ve kontrast madde arasında ilişki bulunmaması gibi durumlar göz önüne alındığında tüm KMN algısının klasik bir ‘post hoc ergo propter hoc’ geçersiz akıl yürütmesi olabileceği olasılıklara dahil edilmelidir. Kontrastın nefrotoksik olmadığına ispatı için kontrast maddeyi ABH için bağımsız risk faktörü olarak inceleyecek şekilde tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

ACİL SERVİSTE KONTRAST MADDE SONRASI AKUT BÖBREK HASARININ RİSK GRUBUNDAKİ HASTALAR ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Günümüzde acil servislerde en yaygın kullanılan görüntüleme modalitelerinden biri kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) olmuştur. Böbrek fonksiyonları kötü olan hastaların görüntülenmesi kontrast madde nefropatisi endişesi nedeniyle kontrastsız yapılabilmektedir. Ek olarak çekim öncesi böbrek fonksiyon değerlerinin beklenmesi acil servis kalış sürelerini uzatmaktadır. Çalışmamızda acil serviste kontrast madde uygulamaları sonrası risk grubundaki hastalarda akut böbrek hasarı (ABH) gelişip gelişmediği ve sonuçları araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak bir eğitim hastanesinde retrospektif olarak gerçekleşen araştırmada 6 yıllık dönemde pulmoner BT anjiyografi (BTA) ve toraks BT görüntülenmesi yapılan bazal GFR değeri ≤ 45 mL/dak/1.73 m² olan hastalar incelendi. Pulmoner BTA görüntülenmesi yapılan 77 ve toraks BT görüntülenmesi yapılan 439, toplam 516 hasta çalışmaya dahil edildi. Gruplar Propensity Score Matching (PSM) methodologyyla çalışma değişkenlerine göre 1:1 eşleştirildi. Olası risk faktörleri ile (yaş, cinsiyet, acil servis BFT, triaj skalası, vital bulgular, HT, DM) sonlanımların (renal replasman tedavi (RRT) gereksinimi, ABH gelişimi, 30 günlük mortalite) ilişkisinin incelendiği analizler önce tüm hastalarda, sonrasında eşleştirme öncesi ve sonrası gruplarda tekrarlandı. İstatistiki analizler R veri terminali ve SPSS 20.0 kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Eşleme öncesi gruplar karşılaştırıldığında mortalite (p=0,210) ve RRT gereksinimi (p=0,803) açısından gruplar arasında fark saptanmazken, pulmoner BTA grubunda ABH (p<0,001) daha yüksek oranda saptandı. PSM methodologyyla 1:1 eşleme sonrası gruplar arasında mortalite (p=0,362), RRT (p=0,681) ve ABH (p=0,150) sonlanımları açısından fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda risk grubunda kabul edilen eGFR ≤ 45 mL/dak/1.73 m² olan hasta popülasyonunda intravenöz kontrast madde maruziyeti ile mortalite, RRT gereksinimi ve ABH gelişimi açısından neden-sonuç ilişkisi saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Kontrast Madde Sonrası Gelişen Akut Böbrek Hasarı, Kontrast Madde Nefropatisi, Propensity Score Matching

8.ABSTRACT

STUDY OF POST-CONTRAST ACUTE KIDNEY INJURY ON HIGH-RISK PATIENTS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT SETTINGS

Introduction: Contrast enhanced computed tomography is one of the most ordered imaging modalities nowadays in emergency departments. Especially for vascular diagnoses, contrast media is essential to use. Due to the concern of contrast induced nephropathy, patients have decreased renal functions occasionally and selectively not been exposed to CECT. Additionally waiting for patient's renal function test results before obtaining CECT imaging leads to longer ED length of stay and slowdown ED operations in general. In our study, we analyzed post-contrast acute kidney injury and its outcomes on high-risk patients in the emergency department settings.

Materials and Method: This study conducted in a tertiary care university teaching hospital, patients with a baseline GFR of ≤ 45 mL/min/1.73 m² who underwent pulmonary CT angiography (CTA) and thoracic CT imaging over a 6-year period were retrospectively evaluated. 77 patients who underwent pulmonary CTA, 439 patients who underwent thorax CT imaging and in total 516 patients were included in study. The groups were matched 1:1 according to the study variables with the propensity score matching method. Analyzes examining the relationship between potential risk factors (age, gender, baseline renal function tests, triage scale, vital signs, HT, DM) and outcomes (requirement for renal replacement therapy (RRT), development of AKI, 30-day mortality) were analyzed in all patients, then repeated in pre-matched and post-matched groups. Statistical analyzes were performed using the R data terminal and SPSS 20.0.

Results: When the pre-matched groups were compared, there was no difference between the groups in terms of mortality (p: 0.210) and RRT requirement (p: 0.803), while AKI (p<0.001) was found to be higher in the pulmonary CT angiography group. There was no difference between the groups in terms of mortality (p: 0.362), RRT (p: 0.681), and AKI (p: 0.150) after 1:1 matching with the propensity score matching method.

Conclusion: In our study, in the high-risk patient population which eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m², no cause-effect relationship was found between exposure to

intravenous contrast media and mortality, the need for renal replacement therapy, and the development of acute kidney injury.

Key Words: Post Contrast Acute Kidney Injury, Contrast Induced Nephropathy, High-Risk Patient, Propensity Score Matching



9. KAYNAKLAR

1. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, GjøRup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand*. 1954;150(4):297-302.
2. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med*. 1989;320(3):143-9.
3. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med*. 1989;110(2):119-24.
4. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):711-8.
5. Tremblay LN, Tien H, Hamilton P, Brenneman FD, Rizoli SB, Sharkey PW, et al. Risk and benefit of intravenous contrast in trauma patients with an elevated serum creatinine. *J Trauma*. 2005;59(5):1162-6; discussion 6-7.
6. McGillicuddy EA, Schuster KM, Kaplan LJ, Maung AA, Lui FY, Maerz LL, et al. Contrast-induced nephropathy in elderly trauma patients. *J Trauma*. 2010;68(2):294-7.
7. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, Majlesi N, Schoenfeld EM, Bannuru RR. Acute Kidney Injury After Computed Tomography: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2018;71(1):44-53 e4.
8. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci*. 2020;259:118379.
9. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. *Critical Care*. 2004;8(4):R204.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
11. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2012;120(4):c179-c84.
12. Tintinalli JE. *Tintinalli's emergency medicine : a comprehensive study guide*. Ninth edition. ed. Tintinalli JE, Ma OJ, editors. New York: McGraw-Hill; 2020.
13. Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med*. 1988;319(10):623-9.
14. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):816-28.
15. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(11):687-94.
16. Kodzwa R. ACR Manual on Contrast Media: 2018 Updates. *Radiol Technol*. 2019;91(1):97-100.
17. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of Contrast-Induced Nephropathy after Contrast-Enhanced Computed Tomography in the Outpatient Setting. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(1):4-9.
18. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *European Radiology*. 1999;9(8):1602-13.
19. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int*. 1998;53(1):230-42.

20. Van Der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors. *European Radiology*. 2018;28(7):2845-55.
21. Mas-Font S, Herrera-Gutierrez ME, Gómez-González C, Herrera-Rojas D, Montoiro-Allue R, Sánchez-Morán F, et al. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in critical patients. NEFROCON study. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2021;45(8):e31-e3.
22. Caldicott WJ, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol*. 1970;5(6):539-47.
23. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(8):1542-50.
24. Deray G. Festschrift for Professor Claude Jacobs. Nephrotoxicity of contrast media. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(11):2602-6.
25. Azzalini L, Kalra S. Contrast-Induced Acute Kidney Injury-Definitions, Epidemiology, and Implications. *Interv Cardiol Clin*. 2020;9(3):299-309.
26. Oldroyd S, Slee S-J, Haylor J, Morcos SK, Wilson C. Role for Endothelin in the Renal Responses to Radiocontrast Media in the Rat. *Clinical Science*. 1994;87(4):427-34.
27. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int*. 2003;64(1):128-39.
28. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(1):F61-70.
29. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney International*. 2005;68(1):14-22.
30. Prabhakar SS. Tetrahydrobiopterin reverses the inhibition of nitric oxide by high glucose in cultured murine mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281(1):F179-88.
31. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1274-81.
32. Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World Journal of Nephrology*. 2017;6(3):86.
33. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-64.
34. Chong E, Shen L, Poh KK, Tan HC. Risk scoring system for prediction of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention. *Singapore Med J*. 2012;53(3):164-9.
35. Kim SM, Cha RH, Lee JP, Kim DK, Oh KH, Joo KW, et al. Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(6):1018-25.
36. Valette X, Parienti JJ, Plaud B, Lehoux P, Samba D, Hanouz JL. Incidence, morbidity, and mortality of contrast-induced acute kidney injury in a surgical intensive care unit: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2012;27(3):322 e1-5.
37. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE, et al. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann Emerg Med*. 2017;69(5):577-86 e4.

38. Pistolessi V, Regolisti G, Morabito S, Gandolfini I, Corrado S, Piotti G, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *Journal of Nephrology*. 2018;31(6):797-812.
39. Rudnick MR, Leonberg-Yoo AK, Litt HI, Cohen RM, Hilton S, Reese PP. The Controversy of Contrast-Induced Nephropathy With Intravenous Contrast: What Is the Risk? *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):105-13.
40. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006(100):S11-5.
41. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):261-2.
42. Dong M, Jiao Z, Liu T, Guo F, Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol*. 2012;25(3):290-301.
43. Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;122(23):2451-5.
44. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(3):335-43.
45. Margolis G, Gal-Oz A, Letourneau-Shesaf S, Khoury S, Keren G, Shacham Y. Acute kidney injury based on the KDIGO criteria among ST elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous intervention. *J Nephrol*. 2018;31(3):423-8.
46. Abe M, Morimoto T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ono K, Kato T, et al. Impact of Transient or Persistent Contrast-induced Nephropathy on Long-term Mortality After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2017;120(12):2146-53.
47. Meinel FG, De Cecco CN, Schoepf UJ, Katzberg R. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Definition, Epidemiology, and Outcome. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-6.
48. Fleming GM. Renal replacement therapy review. *Organogenesis*. 2011;7(1):2-12.
49. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006;368(9533):379-85.
50. Moos SI, van Vemde DN, Stoker J, Bipat S. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: a meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2013;82(9):e387-99.
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*. 2008;191(2):376-82.
52. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*. 1995;47(1):254-61.
53. Jurado-Roman A, Hernandez-Hernandez F, Garcia-Tejada J, Granda-Nistal C, Molina J, Velazquez M, et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2015;115(9):1174-8.
54. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizker TA, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Critical Care*. 2010;14(3):R82.

55. Jin J, Xu J, Xu S, Hu J, Jiang W, Shen B, et al. Hemodilution is associated with underestimation of serum creatinine in cardiac surgery patients: a retrospective analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1).
56. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):653-9.
57. Elias A, Aronson D. Risk of Acute Kidney Injury after Intravenous Contrast Media Administration in Patients with Suspected Pulmonary Embolism: A Propensity-Matched Study. *Thromb Haemost*. 2021;121(6):800-7.
58. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast Material-induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material: Risk Stratification by Using Estimated Glomerular Filtration Rate. *Radiology*. 2013;268(3):719-28.
59. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;267(1):119-28.
60. Levi TM, de Souza SP, de Magalhaes JG, de Carvalho MS, Cunha AL, Dantas JG, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):290-6.