

Klinik Araştırma

Akut Koroner Sendrom Hastalarında Perkütan Koroner Girişim Sonrası Kontrast Nefropatisi için Risk Sınıflandırmasında FIB-4 İndeksi

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin DURAK*, Prof. Dr. Mustafa ÇETİN*, Doç. Dr. Ali Gökhan ÖZYILDIZ*,
Doç. Dr. Nadir EMLEK*, Dr. Öğr. Üyesi Elif ERGÜL*, Doç. Dr. Hakan DUMAN*

Öz

Amaç: Akut koroner sendromlu (AKS) hastalarında koroner görüntüleme ve kontrast madde kullanılarak yapılan işlemler gereklidir ancak bazı hastalarda kontrast kullanımı sonrasında kontrast nefropatisi (KN) gelişebilir ve bu hastalarda hastanede kalış süresi uzayabilir ve sonuçlar kötüleşebilir. Bir karaciğer fibroz belirteci (FIB-4 indeksi), AKS'de yeni başlayan kronik böbrek hastalığı, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, subklinik ateroskleroz ve böbrek fonksiyonunda azalma ile ilişkilidir. Bu çalışmada perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan AKS hastalarında FIB-4 indeksi ile KN arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Girişim yapılan 288 AKS hastasının FIB-4 indeksi hesaplandı ve PKG sonrası 72 saat boyunca günlük serum kreatinin düzeyleri ölçüldü. KN gelişimi kaydedildi, KN+ ve KN- olmak üzere gruplara ayrıldı.

Bulgular: 288 hastanın 50'sinde KN gelişti ve KN (+) grupta yaş ortalaması, FIB-4 indeksi, Mehran Skoru, serum kreatinin, C-reaktif protein düzeyi ve hipertansiyon oranı daha yüksekti. KN (+) grubu daha düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve hemoglobin seviyelerinin yanı sıra KN (-) grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük bir sigara içme oranı görüldü. FIB-4 indeksi $\geq 1,5$, KN için %76 duyarlılığa ve %41 özgüllüğe sahipti. FIB-4 indeksi ve Mehran Skoru, sırasıyla 0,643 ve 0,638'lik eğri altındaki alan (EAA) ile KN gelişimini öngörmeye benzer doğruluğa sahipti. FIB-4 indeksi (Risk oranı (RO): 1,242, %95 güven aralığı (GA): 1,075-1,435, $p=0,003$) ve Mehran Skoru (RO 1,043, %95 GA 1,012-1,074, $p=0,006$) bağımsız olarak KN (+) grubuyla ilişkilendirildi.

Sonuç: FIB-4 indeksi PKG uygulanan AKS hastalarında KN gelişimini öngördü. FIB-4 indeksi, görüntüleme ve girişimsel prosedürlerden önce KN'yi tahmin etmek ve önlemek için kullanılabilecek ek maliyeti olmayan bir araçtır.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, FIB-4 indeksi, Kontrast nefropatisi, Perkütan koroner girişim

FIB-4 Index in Risk Stratification for Contrast-Induced Nephropathy Following Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary

Abstract

Objective: Coronary imaging and procedures using contrast media are necessary for patients with acute coronary syndromes (ACS), but some patients may develop contrast induced nephropathy (CIN) after the use of contrast, which may prolong hospitalisation and worsen outcomes. A liver fibrosis marker (FIB-4 index) is associated with new-onset chronic kidney disease in ACS, ischemic heart disease, heart failure, subclinical atherosclerosis, and renal function decline. This study aimed to investigate the relationship between the FIB-4 index and CIN in patients with ACS who underwent coronary intervention (PCI).

Material and Method: 288 ACS patients had FIB-4 index calculated, PCI performed, and serum creatinine levels measured daily, during 72 hours after PCI. CIN development recorded, divided into CIN+, CIN- groups.

Results: 50 out of 288 patients developed CIN, with a higher mean age, FIB-4 index, Mehran Score, serum creatinine, C-reactive protein level, and hypertension rate in the CIN (+) group. The CIN (+) group exhibited lower estimated glomerular filtration rate (eGFR), left ventricular ejection fraction (LVEF), and hemoglobin levels, along with a significantly lower smoking rate compared to the CIN (-) group. FIB-4 score ≥ 1.5 had 76% sensitivity and 41% specificity for CIN. The FIB-4 index and Mehran Score had similar accuracy in predicting CIN development, with an AUC of 0.643 and 0.638, respectively. The FIB-4 index (hazard ratio (HR):1.242, 95% confidence interval (CI): 1.075-1.435, $p=0.003$) and Mehran Score (OR: 1.043, 95% CI 1.012-1.074, $p=0.006$) were independently associated with the CIN (+) group.

Conclusion: The FIB-4 index predicted CIN development in ACS patients undergoing PCI. It's a cost-free tool to estimate and prevent CIN before imaging and interventional procedures.

Keywords: Acute coronary syndrome, FIB-4 index, Contrast-induced nephropathy, Percutaneous coronary intervention

* Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Rize



Yazışma Adresi: Hüseyin Durak, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Rize

e-posta: drdurak86@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20.02.2024 Revize Tarihi: 28.03.2024 Kabul Tarihi: 10.06.2024

ORCID No: HD: 0000-0002-8248-5966, MÇ: 0000-0001-6342-436X, AGÖ: 0000-0003-0679-9434, NE: 0000-0003-0791-1248

EE: 0000-0003-3192-4719, HD: 0000-0002-1441-7320

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	https://medicalnetwork.com.tr • https://mnkardiyoloji.com.tr • https://mndijital.medicalnetwork.com.tr/category/mn-kardiyoloji/
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Durak H. Çetin M. Özyıldız AG. Emlek N. Ergül E. Duman H. Akut Koroner Sendrom Hastalarında Perkütan Koroner Girişim Sonrası Kontrast Nefropatisi İçin Risk Sınıflandırmasında FIB-4 İndeksi. MN Kardiyoloji. 2024;31(3):85-93
	Copyright©: 2024 Durak ve Ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Kontrast nefropatisi (KN), özellikle iyotlu kontrast madde kullanımını gerektiren tıbbi girişimlerden sonra gelişebilen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyagnostik ve terapötik prosedürler sırasında, özellikle de perkütan koroner girişim (PKG) sırasında kontrast maddelerinin uygulanması, fark edilebilir bir akut böbrek hasarı insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bu fenomen tanınmasına rağmen, böbreklerde olumsuz sonuçlara, hastanede kalış sürelerinin uzamasına ve sağlık bakım maliyetlerinin artmasına neden olma potansiyeli nedeniyle artan klinik kaygı konusu olmaya devam etmektedir. İntravenöz veya intrakoroner kontrast ajanların uygulanmasından sonraki 72 saat içinde böbrek fonksiyonlarında %25'ten fazla azalmaya veya serum kreatinin (Se-Cr) düzeyinde 0,5 mg/dL'lik artış olmasına KN denir.¹ Epidemiyolojik araştırmalarda PKG'yi takiben KN görülme sıklığı %6 ile 24 arasında değişmektedir.² Diyabet, ileri yaş ve kronik böbrek hastalığı KN için iyi bilinen risk faktörleridir. Ayrıca tanısız ve girişimsel kalp kateterizasyonu uygulanan, yüksek dozda kontrast madde alan, işlem öncesi hipotansiyon ve ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) gibi durumları olan hastaların KN gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir.³ KN'nin patogenezi karmaşıktır ve renal vazokonstriksiyon, oksidatif stres ve doğrudan tübüler toksite gibi çok faktörlü süreçleri içerir. Yaşlı, hipertansif ve diyabetik hastalarda KN riskinin artması bu patofizyolojik süreçte aterosklerozun rolünü göstermektedir.⁴ Anlayışımızdaki ilerlemelere rağmen, KN riskini tahmin etmek ve azaltmak hala bir zorluk olmaya devam etmektedir ve yeni prognostik belirteçlerin araştırılmasını gerektirmektedir.

Kronik karaciğer hastalığında hepatik fibrozisi değer-

lendirmek için tasarlanmış bir ölçüm olan Fibrozis-4 (FIB-4) indeksi, KN bağlamında risk sınıflandırması için ileriye dönük bir araç olarak ortaya çıkmaktadır. FIB-4 indeksinin, rutin olarak ölçülen laboratuvar parametrelerine dayandığı göz önüne alındığında, özellikle akut koroner sendrom (AKS) ortamında yüksek KN riski taşıyan hastaları belirlemek için erişilebilir, ek maliyet gerektirmeyen ve potansiyel olarak bilgilendirici bir yaklaşım sunmaktadır. FIB-4 indeksi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NYKH) tanısı alan bireylerde siroz ve ilerlemiş fibrozun bir göstergesi olarak güvenilirliğini ortaya koymuştur.⁵

Çeşitli çalışmalar FIB-4 indeksi ile kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansında artış, AKS hastalarında böbrek fonksiyonunda azalma ve KBH kohortlarında tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) azalması arasında bir bağlantı kurmuştur.⁶ Bu bulguları göz önünde bulundurarak NYKH'nin AKS hastalarında böbrekleri de etkileyebileceğini ve FIB-4 indeksinin, KN'nin bir göstergesi olma potansiyeline sahip olduğunu varsaydık. Bu nedenle çalışmamızda AKS'li hastalarda girişimsel prosedürleri takiben KN gelişimi ve bunun FIB-4 indeksi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hastanesi acil servisinde AKS tanısı alan 288 hastadan oluşan ardışık bir kohortu kapsayan gözlemsel kesitsel bir araştırma olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara hem koroner anjiyografi hem de PKG uygulandı. Etik standartlara uygunluğu sağlamak için etik kurul onayı alındı (18.01.2024-2024/23). Tüm hastalardan, gönüllü katılımları ve çalışmanın hedeflerini, süreçlerini, potansiyel risklerini ve avantajlarını anladıklarını gösteren yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hastaların acil servise ve koroner yoğun bakım ünitesine (KYBÜ) başvurduklarında rutin laboratuvar testleri için antekubital venlerinden kan örnekleri alındı. Se-Cr seviyeleri, en yüksek kreatinin seviyesini elde etmek için başvurudan itibaren üç gün boyunca günlük olarak ölçüldü. Biyokimyasal parametreler standart yöntemler kullanılarak ölçüldü. Tam kan sayımı, otomatik bir hücre sayacı (Coulter Gen-S, Coulter Corp, Miami, ABD) kullanılarak yapıldı.

Fibrosis-4 indeksi her hasta için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı: $[Yaş (yıl) \times AST] / [PLT \times \sqrt{ALT}]$. Bu hesaplama, aşağıdaki bağlantıda bulunan pratik bir otomatik çevrimiçi hesap makinesi kullanılarak gerçekleştirildi: (<https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-FIB-4-index-liver-fibrosis>). FIB-4 indeks değerleri, başvuru sırasında alınan kan örneklerinden elde edildi.

Perkütan koroner girişimden sonra tüm hastalar için otomatik bir çevrimiçi hesap makinesi kullanılarak Mehran skoru belirlendi. Mehran skoru, PKG sonrasında KN gelişme olasılığını tahmin etmek için kullanılmaktadır.³ Bu skorun hesaplanması için hipotansiyon durumu (PKG sonrası 24 saat içinde inotropik ilaç desteği veya intra-aortik balon pompası gerektiren en az 1 saat devam eden sistolik kan basıncının 80 mmHg'den düşük olması), intra-aortik balon pompası kullanımı, New York Kalp Cemiyeti sınıf III-IV konjestif kalp yetersizliği veya akciğer ödemi öyküsü olması, 75 yaşından büyük olması, hematokrit düzeyinin PKG öncesinde erkekler için 39, kadınlar için 36'dan az olması, diyabet (DM) varlığı, PKG sırasında kullanılan kontrast madde miktarı ve PKG öncesinde bakılan GFR düzeyi kullanılmaktadır. Şekil 1'de Mehran risk skoru puanlaması gösterilmiştir. Hesaplama için kullanılan hesap makinesine (<https://www.mdcalc.com/calc/10087/mehran-score-post-pci-contrast-nephropathy>) adresinden ulaşılabilir. Mehran skorundaki GFR değeri; yaş, cinsiyet ve PKG'den önce bakılan serum kreatinin değerleri kullanılarak 2021 CKD-EPI formülü ile hesaplandı. Hesaplama için kullanılan hesap makinesine (<https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>) adresinden ulaşılabilir. Her hasta için temel demografik özellikler, biyokimyasal, ilgili klinik ve anjiyografik veriler kaydedildi. Bu çalışmada bir kardiyolog tarafından, hastaların temel demografik özellikleri, tıbbi geçmişi, fonksiyonel kapasitesi ve yaşamsal belirtileri değerlendirildi ve kaydedildi. Bu değerlendirme, geçirilmiş serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, sigara içme durumu, ailede erken koroner

arter hastalığı öyküsü, önceki revaskülarizasyon prosedürleri ve hipertansiyon (HT) ve DM varlığı gibi faktörlerini içeriyordu.

Risk Faktörleri	Skor
Hipotansiyon	5
IABP	5
KKY	5
Yaş > 75	4
Anemi	3
DM	3
Ortalama kontrast miktarı	Her 100cc için 1
Serum Cr > 1.5mg/dl	4
GFR <60 ml/dak/1.73 m ²	2 = 40 - 60 4 = 20 - 40 6 = < 20

Risk Skoru	KN Riski	Diyaliz Riski
≤ 5	7.5%	0.04%
6 - 10	14.0%	0.12%
11 - 16	26.1%	1.09%
≥ 16	57.3%	12.6%

Hipotansiyon: Perkütan koroner girişim (PKG) sonrası 24 saat içinde inotropik ilaç desteği veya intra-aortik balon pompası gerektiren ve en az 1 saat devam eden sistolik kan basıncının 80 mmHg'dan düşük olması, **IABP:** Intra-aortik balon pompası kullanımı, **KKY:** New York Kalp Cemiyeti sınıf III-IV konjestif kalp yetersizliği veya akciğer ödemi öyküsü olması, **Anemi:** Hematokrit düzeyinin PKG öncesinde erkekler için 39, kadınlar için 36'dan az olması, **DM:** Diabetes mellitus, **Cr:** PKG öncesinde bakılan kreatinin düzeyi, **GFR:** PKG öncesinde bakılan glomerüler filtrasyon düzeyi, **KN:** Kontrast nefropatisi

Koroner Girişim: Acil girişim gereken hastalara işlemden hemen önce, diğer hastalara ise PKG'den 24 saat önce intravenöz (IV) izotonik salin infüzyonu (1 mL/kg/saat) başlandı ve tüm hastalara PKG sonrası 24 saat devam edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalara PKG öncesinde ikili antitrombotik tedavi başlandı. PKG için kontrast madde Iohexol 300 mg/mL kullanıldı. İşlem sırasında yerleştirilen stent sayısı, toplam stent uzunluğu, koroner lezyon sayısı ve uygulanan kontrast madde miktarı kaydedildi. Hastalar daha sonra 72 saat boyunca takip edildi ve günlük Se-Cr değerleri ölçüldü. Bu süre içerisinde Se-Cr düzeyindeki %25 ve üzeri artış ya da başvuru düzeyine göre 0,5 mg/dL'lik artış KN olarak kaydedildi.¹

Ekokardiyografi: Tüm hastalara kapsamlı ve detaylı iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi (TTE) inceleme yapıldı. TTE, 1-5 MHz X5-1 ultrasonografi probuyla birlikte Philips Epiq 7 sistemi (Philips Medical Systems, Andover, MA) kullanılarak gerçekleştirildi. Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol atriyum boyutu, A dalgası ve E dalgası

hızları gibi nabız ve sürekli Doppler parametreleri dahil olmak üzere bir dizi ölçüm yapıldı. Güncel kılavuz tavsiyelerine uygun olarak standart iki boyutlu M-mod ekokardiyografik görüntüleme tekniklerinden yararlanıldı.⁷ Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunu (LVEF) değerlendirmek için modifiye Simpson yöntemi uygulandı. Apikal dört odacıklı (A4C) görünümde gerçekleştirilen doku Doppler ekokardiyografi ile erken mitral halka diyastolik hızı (e') ölçüldü. İmleç kullanılarak septal ve lateral mitral halkalardan ölçümler alındı. Ek olarak, parasternal uzun eksen görünümü kullanılarak diyastol sonunda arka ve septal duvarların kalınlığı ölçüldü.

Hariç tutma kriterleri: Karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalar (kanser, siroz, hepatit), aşırı alkol alımı, GFR düzeyi ≤ 15 mL/min/1.73 m² olan hastalar, kardiyojenik şok, sepsis, anemi, trombositopeni, başvuruda sistolik kan basıncı <90 mmHg olanlar, nefrotoksik ilaç kullananlar (antibiyotik veya kemoterapötik ajanlar vb), son bir hafta içerisinde koroner anjiyografi dışında kontrast madde ile görüntüleme yapılanlar ve PKG yapılmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS yazılımı 26. versiyonu (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak, sayısal değişkenler ise ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normalliğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı.

Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi uygulandı. Kategorik değişkenlere sahip hastaların oranlarını değerlendirmek için çapraz tablolar kullanıldı.

Gruplar karşılaştırıldıktan sonra öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak KN (+) grubunun belirleyicileri saptandı. Bağımsız belirleyicilerin saptanabilmesi için, tek değişkenli analizde bulunan istatistiksel olarak anlamlı parametreler, çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak ileri değerlendirmeye alındı. KN (+) grubundaki bağımsız belirleyiciler, ROC analizi kullanılarak duyarlılık ve özgüllük açısından değerlendirildi.

Sonuçların doğruluğunu sağlamak amacıyla yapılan tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi benimsendi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 288 hastanın 55'i (%19,1) kadın, 233'ü (%80,9) erkek olup yaş ortalaması $62,6 \pm 11,6$ idi. 50 hastada (%17,4) KN geliştiği belirlendi. Hastalar KN (+) ve KN (-) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve her gruptan elde edilen parametreler karşılaştırıldı (Tablo 1). Analize katılan hastaların 119'unda (%41,3) STEMI vardı ve toplam 135 (%46,8) hastaya acil PKG uygulandı. KN (+) grubunun yaş ortalaması ($69,1 \pm 13$ vs. $61,2 \pm 10,9$, $p < 0,001$), FIB-4 indeksi ($3,4 \pm 3$ vs. $2,15 \pm 1,5$, $p < 0,001$), Mehran Skoru ($16,9 \pm 14,7$ vs. $10,6 \pm 7,1$, $p < 0,001$), başvurudaki ve 72 saatlik takipteki maksimum Se-Cr düzeyleri (sırasıyla $1,07 \pm 0,23$ vs. $0,93 \pm 0,20$, $p < 0,001$ ve $1,71$ vs. $0,96$, $p < 0,001$), C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ($0,86$ [$0,51-2,4$] vs. $0,65$ [$0,38-1,36$], $p = 0,024$) ve HT oranı (37 [%74] vs. 133 [%55,9], $p = 0,012$) daha yüksekti. Bunun yanında, başvurudaki eGFR düzeyi ($68,5 \pm 19,5$ vs. $82,1 \pm 19,4$, $p < 0,001$), LVEF ($50,7 \pm 10,3$ vs. $53,1 \pm 10$, $p = 0,033$) ve hemoglobin düzeyleri ($13,7 \pm 1,8$ vs. $14,2 \pm 1,8$), $p = 0,047$) daha düşüktü. Sigara içme oranı (12 [%24] ve 111 [%46,6], $p = 0,002$) olarak KN(+) grubunda dikkat çekici biçimde daha düşüktü. Ek olarak, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, DM'li hastalar (21 [%42] vs. 71 [%29,8], $p = 0,067$) ve daha önce koroner arter baypas greft (KABG) ameliyatı geçirmiş olanlar (6 [%12] vs. 13 [%5,5], $p = 0,089$), KN(+) grubunda daha yüksekti.

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametreler kullanılarak tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 2). İstatistiksel olarak anlamlı kalan parametreler kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli analize dahil edilen parametreler Tablo 2'de yıldız işareti (*) ile belirtilmiştir. Yaş, eGFR ve Se-Cr düzeyleri; FIB-4 indeksi ve Mehran Skoru'nda yer aldığından çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmemiştir. CRP düzeyi logaritmik dönüşüm sonrası regresyon analizine dahil edildi. Sonuç olarak FIB-4 indeksinin (RO: 1,242, %95 GA 1,075-1,435, $p = 0,003$) ve Mehran Skorunun (RO: 1,043, %95 GA 1,012-1,074, $p = 0,006$) bağımsız olarak KN(+) grubuyla ilişkili olduğu bulundu.

Kontrast nefropatisi gelişimini öngörmede FIB-4 indeksinin duyarlılığı ve özgüllüğü ROC analizi (Şekil 2) kullanılarak değerlendirildi ve eğri altındaki alan (EAA) $0,643$ ($p = 0,001$) olarak belirlendi. Mehran Skoru için aynı analiz, $0,638$ 'lik bir EAA ($p = 0,002$) verdi. Bu so-

nuç, FIB-4 indeksi ve Mehran Skorunun KN gelişimini öngörmeye benzer hassasiyet ve özelliklere sahip olduğunu gösterdi. FIB-4 indeksi $\geq 1,5$, KN'yi %76 duyarlılık ve %41 özgüllükle tanımladı.

Fibrozis-4 ile böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkiyi

değerlendirirken, başlangıçtaki eGFR düzeyi ile artan FIB-4 indeksi arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi ($r=0,236$, $p<0,001$) (Şekil 3). Ayrıca FIB-4 indeksi ile Se-Cr düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,239$, $p<0,001$) (Şekil 4).

Tablo 1: Temel özelliklerin, biyokimyasal parametrelerin ve FIB-4'ün karşılaştırılması

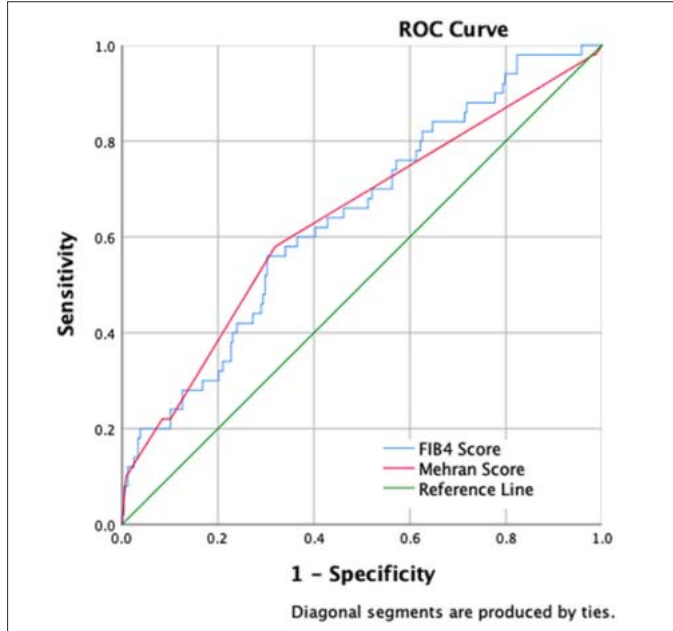
Parametreler	KN (-) (n=238)	KN (+) (n=50)	p
Demografik Veriler			
Cinsiyet (Erkek)	196(82,4)	37(74,0)	0,123
Yaş (yıl)	61,2 \pm 10,9	69,1 \pm 13,0	<0,001
BKİ (kg/m ²)	29,2 \pm 4,7	28,8 \pm 5,5	0,592
SKB (mmHg)	131,6 \pm 22,1	136,1 \pm 24,0	0,208
DKB (mmHg)	7,2 \pm 13,9	77,8 \pm 12,4	0,802
HT n(%)	133(55,9)	37(74,0)	0,012
DM n(%)	71(29,8)	21(42,0)	0,067
HPL n(%)	94(39,5)	21(42,0)	0,430
Sigara n(%)	111(46,6)	12(24,0)	0,002
PAH n(%)	11(4,6)	3(6,0)	0,680
SVO öyküsü n(%)	12(5)	4(8)	0,295
STEMI n(%)	95(39,9)	24(48,0)	0,185
Önceki KABGO n(%)	13(5,5)	6(12,0)	0,089
Önceki koroner stent n(%)	45(18,9)	10(20,0)	0,497
FIB-4 indeksi n(%)	2,15 \pm 1,5	3,40 \pm 3,0	<0,001
LVEF %	53,1 \pm 10,0	50,7 \pm 10,3	0,033
Mehran skoru	10,6 \pm 7,1	16,9 \pm 14,7	<0,001
Hastanede yatış sırasında kullanılan ilaçlar			
ASA n(%)	237(99,6)	50(100,0)	0,648
Beta bloker n(%)	200(84)	43(86)	0,460
ACE-i/ARB n(%)	218(91,6)	42(84,0)	0,088
Statin n(%)	236(99,2)	48(96,0)	0,141
KKB n(%)	31(13)	9(18)	0,236
Ald. Ant. n(%)	13(5,5)	2(4,1)	0,512
İnsülin n(%)	15(6,3)	7(14,6)	0,055
OAD n(%)	56(23,5)	15(30,0)	0,214
Anjiyografik veriler			
Stent sayısı	1,27 \pm 0,58	1,26 \pm 0,48	0,846
Stent uzunluğu (mm)	26,3 \pm 12,2	26,2 \pm 11,1	0,990
Lezyon sayısı	1,23 \pm 0,5	1,16 \pm 0,5	0,590
Kontrast miktarı (mL)	200 \pm 59,2	201 \pm 45,2	0,344
Laboratuvar verileri			
Serum glukoz (mg/dL)	149,3 \pm 73,5	165,7 \pm 85,3	0,165
Serum kreatinin (mg/dL) (Başvuruda)	0,93 \pm 0,20	1,07 \pm 0,23	<0,001
Serum kreatinin (mg/dL) (72 saat içindeki en yüksek değer)	0,96	1,71	<0,001
HbA1c	6,5 \pm 1,5	6,9 \pm 1,7	0,128
eGFR (mL/min/1,73 m ²) (Başvuruda)	82,1 \pm 19,4	68,5 \pm 19,5	<0,001
WBC	10,2 \pm 3,4	10,2 \pm 3,1	0,887
Hemoglobin (g/dL)	14,2 \pm 1,8	13,7 \pm 1,8	0,047
CRP (mg/L)	0,65(0,38-1,36)	0,86(0,51-2,4)	0,024

BKİ: Beden kütle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, HPL: Hiperlipidemi, PAH: Periferik arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, KABGO: Koroner arter bay-pas greft operasyonu, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ASA: Asetilsalisilik asit, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri, Ald. Ant.: Aldosteron antagonist, OAD: Oral antidiyabetik, HbA1c: Hemoglobin A1c, eGFR: Tahmini glomerül filtrasyon hızı, WBC: Beyaz kan hücresi, CRP: C-reaktif protein

Tablo 2: Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Parametreler	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	RO	%95 GA	p	RO	%95 GA	p
Yaş	1.062	1.032-1.092	<0,001	1.038		
HT*	2.247	1.136-4.443	0,020			
Sigara *	0.361	0.180-0.726	0,004			
FIB-4 indeks*	1.249	1.125-1.488	<0,001	1.242	1.075-1.435	0,003
LVEF*	0.968	0.939-0.998	0,036			
Mehran skoru*	1.054	1.024-1.085	<0,001	1.043	1.012-1.074	0,006
Başvurudaki eGFR	0.968	0.954-0.983	<0,001			
Başvurudaki Serum Kreatinin	14.16	3.730-53.21	<0,001			
CRP*	2.110	1.087-4.097	0,027			
Hemoglobin*	0.855	0.728-1.003	0,054			

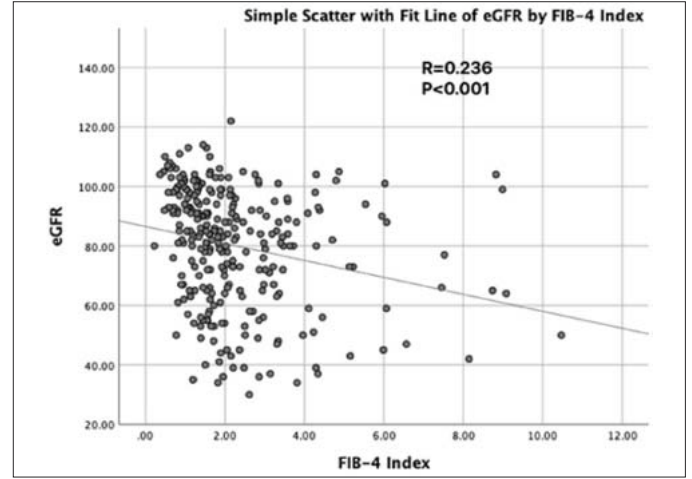
HT: Hipertansiyon, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, eGFR: Tahmini glomerül filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein



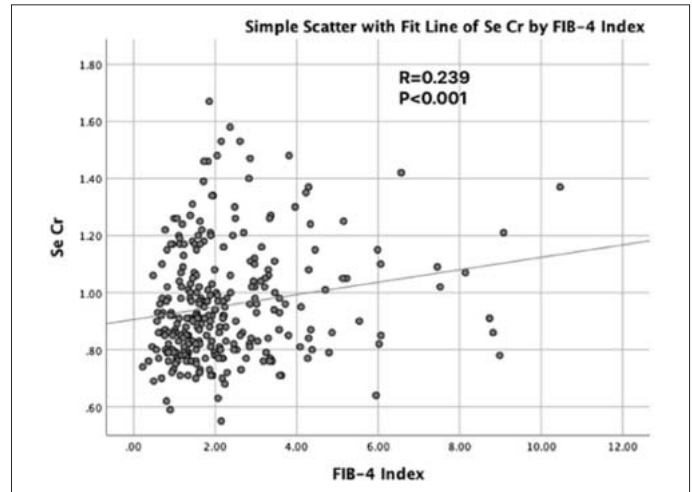
Şekil 2: KN gelişimini öngörmede FIB-4 indeksinin duyarlılığı ve özgüllüğü ROC analizi kullanılarak değerlendirildi ve eğri altındaki alan (EAA) 0,643 ($p=0,001$) olarak belirlendi. Mehran Skoru için aynı analiz ile 0,638'lik bir EAA ($p=0,002$) sonucuna ulaşıldı. FIB-4 indeksi $\geq 1,5$, KN'yi %76 duyarlılık ve %41 özgüllükle tanımladı.

Tartışma

Çalışma, hem FIB-4 indeksinin hem de Mehran Sko-
runun, AKS nedeniyle PKG uygulanan hastalarda KN'yi
öngörme yeteneğine sahip olduğunu ortaya koydu. Ay-
rıca bu çalışma, bu spesifik hasta grubunda FIB-4 indeksi
ile KN arasında bir bağlantı kuran ilk çalışmadır. Üstelik
FIB-4 indeksi, daha önce KN ile ilişkili olduğu iyi



Şekil 3: FIB-4 indeksi ile başvurdaki eGFR düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği görülmektedir ($r=0,236$, $p<0,001$).



Şekil 4: FIB-4 indeksi ile 72 saat içerisindeki en yüksek Se-Cr seviyesinin pozitif korelasyon gösterdiği görülmektedir ($r=0,239$, $p<0,001$).

belirlenmiş olan Mehran Skoruna benzer duyarlılık ve özgüllük göstermiştir.³

Moitinho ve arkadaşları bütünleştirici bir derlemesinde KN insidansı PKG yapılan hastalarda %6 ile 24 arasında bulunmuştur.² Bizim çalışmamızda da KN insidansı %17,4 olarak bulunmuştur. Bu insidansın nispeten yüksek olduğu değerlendirilebilir. Guerchicoff ve ark.'nın⁸ yürüttüğü bir çalışmada ise STEMI hastalarında PKG sonrası KN insidansı %14,3 bulunmuştur. Çalışma popülasyonumuzun %41,3'ü STEMI hastalarından oluşmaktaydı ve neredeyse yarısına (%46,8'ine) acil PKG yapılmıştı. Bu durum çalışmamızda KN insidansının nispeten yüksek olmasını açıklayabilir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, genel popülasyonda kabaca 4 kişiden 1'ini etkileyen yaygın bir durumdur ve bu da onu küresel olarak en yaygın karaciğer rahatsızlığı haline getirmektedir.⁹ NYKH sadece karaciğer sağlığını olumsuz etkilemekle kalmaz, aynı zamanda hepatik sistemin ötesinde çeşitli ek komplikasyonların olasılığını da artırır.¹⁰ Bu durum, yağlı karaciğer hastalığını yalnızca karaciğerle ilişkili bir bozukluk olarak değil, aynı zamanda çoklu organ sistemlerine yönelik potansiyel etkileri olan sistemik bir durum olarak düşünmenin önemini vurgulamaktadır. FIB-4 indeksi, ilerlemiş karaciğer fibrozisi olasılığını değerlendirebilen güvenilir bir biyobelirteçtir ve karaciğer fibrozisinin ilerlemesinin değerlendirilmesinde Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği'nden (EASL) onay almıştır.¹¹ FIB-4 indeksinin daha önceki çalışmalarda KBH, kardiyovasküler hastalıklar, tip II diyabet, düşük eGFR ve böbrek yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹² Cordero ve ark.'nın¹³ ACS tanısı alan yüksek riskli bireylerde yaptığı bir çalışmada, daha yüksek bir FIB-4 indeksi sadece hastane içi ölüm olasılığını artırmakla kalmamış, aynı zamanda taburculuktan sonraki dönemde kalp yetmezliği ve önemli kanama olayları riskini de artırmıştır. Güvenç ve ark.¹⁴ elektif abdominal aort anevrizması onarımı öncesinde hesaplanan FIB-4 indeksinin, işlem sonrası KN riskini tahmin edebildiğini göstermiştir. Benzer şekilde, Hao-Ming ve ark.¹⁵ elektif PKG uygulanan hastalarda FIB-4 indeksi de dahil olmak üzere karaciğer fibrozis belirteçleri ile KN arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır. Mevcut çalışmanın sonuçlarına dayanarak biz de; FIB-4 indeksinin, AKS nedeniyle girişimsel işlemler uygulanan hastalarda KN gelişiminin güvenilir bir göstergesi olduğunu ortaya koyduk. Bu bulgular, FIB-4 indeksinin, KN ve kardiyovasküler

vasküler olaylar da dahil olmak üzere AKS'li hastalarda olumsuz sonuçları ve komplikasyonları tahmin etmede değerli bir araç olarak önemini vurgulamaktadır. Metabolik açıdan sağlıklı bireylerde FIB-4 skorunun $\geq 1,30$ olmasının kronik böbrek hastalığı gelişimi ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹⁶ Jang ve ark.¹⁷ tarafından yürütülen bir araştırma NYKH'nin KBH hastalarında böbrek fonksiyonlarının bozulmasını hızlandırdığını ortaya koymuştur. Supriyadi ve ark.¹⁸ toplam 21 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz yürütmüşler ve yüksek FIB-4 düzeyleri ile yüksek KBH oluşumu arasında dikkate değer bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Mevcut literatürle tutarlı olarak çalışmamız aynı zamanda FIB-4 seviyeleri arttıkça eGFR'nin azalma eğilimi olduğunu göstermiş; bu da karaciğer fibrozisi ile böbrek fonksiyonundaki düşüş arasında potansiyel bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak, FIB-4 seviyeleri ile Se-Cr seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon, daha yüksek FIB-4 seviyelerinin, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve ardından Se-Cr düzeyinin yükselmesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bulgular ayrıca FIB-4 indeksinin hem karaciğer hem de böbrek sağlığını değerlendirmede bir gösterge olarak potansiyel faydasını güçlendiriyor.

Fibrozis-4 indeksinin obezite, bozulmuş serum lipitleri, azalmış insülin duyarlılığı, HT ve DM gibi çeşitli metabolik bozukluklarla da ilişkisi vardır.¹⁹ Son veriler FIB-4 indeksinin aterosklerotik risk faktörleriyle anlamlı bir ilişki gösterdiğini ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırdığını göstermektedir.¹² Benzer şekilde KN; HT, DM ve ileri yaş gibi aterosklerotik risk faktörleriyle de ilişkilidir.²⁰ NYKH, metabolik sendromun (MS) karaciğerde ortaya çıkan bir belirtisidir ve obezitenin böbrek fonksiyon bozukluğu ve enflamasyon ile ilişkili bir faktör olduğu bilinmektedir. Kovesdy ve ark.²¹ obezitenin KBH'nin başlangıcı üzerindeki etkisini incelemiş ve bununla ilişkili potansiyel patofizyolojik mekanizmaları araştırmıştır. 130.000'den fazla hastayı içeren geriye dönük bir kohort çalışmasında FIB-4 indeksi $\geq 1,3$ olanlarda böbrek yetmezliği oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur.²² FIB-4 indeksi ile KN arasındaki olası ilişki, ilgili ortak aterosklerotik mekanizmalardan kaynaklanıyor olabilir; bu da FIB-4 indeksinin KN'nin güvenilir bir öngördürücüsü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız bu özellikli hasta grubunda FIB-4 indeksinin KN için güçlü öngörü kapasitesini göstererek bu hipotezi doğrulamaktadır. NYKH'nin he-

patik ve sistemik insülin direncini kötüleştirdiği rapor edilmiştir; NYKH aterosklerotik dislipidemiye katkıda bulunur ve pro-oksidan, pro-koagulan, pro-fibrojenik ve pro-enflamatuvar araçları serbest bırakır.¹⁰ Bu faktörler kronik böbrek yetmezliğinin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynar.

Birkaç hipotez öne sürülmesine rağmen, KN ile FIB-4 indeksini birbirine bağlayan temel mekanizmaların açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Birincisi, FIB-4 indeksinin gösterdiği gibi karaciğer fibrozisi sistemik enflamasyonu artırabilir ve endotel disfonksiyonuna neden olarak böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Karaciğer fibrozu, böbrek hemodinamisini bozabilen ve KN gelişimine katkıda bulunabilen pro-enflamatuvar sitokinlerin artan üretimi, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir.²³ KN(+) grubundaki yüksek CRP düzeylerinin de yansıttığı gibi KN ile enflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki, PKG sırasında kontrast maruziyeti bağlamında sistemik enflamasyon ile renal sonuçlar arasındaki etkileşimi vurgulamaktadır. İkincisi, karaciğer fibrozisi renal vazokonstriksiyonu indükleyebilir ve vazokonstriktörler ile vazodilatörler arasındaki dengeyi bozarak böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir.²⁴ Karaciğer fibrozu ayrıca intra-glomerüller basıncı artırarak tübüler obstrüksiyona neden olabilir ve bu da böbrek fonksiyonunu daha da bozabilir. Tsuda ve ark.'nın²⁵ yaptığı bir çalışmada FIB-4 indeksinin böbrek fonksiyonu bozulan hastaların sınıflandırılmasında değerli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. AKS'li hastalarda karaciğer fibrozisi ile sistemik enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve böbrek fonksiyon bozukluğu arasındaki karmaşık etkileşimleri açıklamak için çeşitli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kontrast nefropatisi gelişiminden sorumlu mekanizmalar net olarak bilinmediğinden KN riski yüksek olan hastaların belirlenmesi dikkat çekici bir adımdır. Mehran skoru gibi çeşitli skorlama sistemleri klinisyenlere KN riskini tahmin etmede yardımcı olur. FIB-4 indeksi uygun maliyetli ve kolayca hesaplanabilen bir skordur ve PKG sonrası AKS hastalarında KN riskinin güçlü bir öngörücüsü gibi görünmektedir. FIB-4 indeksine ilişkin bu yeni bakış açısı, onun çok yönlü bir biyo-belirteç olma potansiyelinin altını çizmektedir ve kulla-

nımını, kardiyovasküler senaryolarda risk sınıflandırmasını içerecek şekilde karaciğer fibrozisi değerlendirmesinin ötesine taşımaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın çeşitli sınırlılıkları vardı. Birincisi, sınırlı sayıda hastayla yapılan tek merkezli bir çalışmadır ve bu da bulguların genellenebilirliğini sınırlıyordu. Ek olarak, NYKH'li hastaları FIB-4 indeksi dışında herhangi bir görüntüleme yöntemi veya başka bir fibrozis skoru kullanarak değerlendirmedik. Ayrıca her iki hasta grubunda da kullanılan kontrast madde miktarı nispeten fazladır. Bu durum, çalışma popülasyonumuzun AKS nedeniyle PKG yapılan hastalardan oluşmasından kaynaklanmaktadır ancak yine de kullanılan kontrast madde miktarını mümkün olduğunca azaltmak faydalı olabilir. Kliniğimizde monoplan koroner anjiyografi cihazları kullanılmaktadır. Biplan koroner anjiyografi cihazlarının kullanılması işlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarını azaltma konusunda yardımcı olabilir. Son olarak, hasta grupları arasında sayısal olarak ciddi farklılık bulunmaktadır. Bu durum, istatistiksel analizin gücünü azaltmaktadır. Bu nedenle daha uzun bir zaman aralığında, daha fazla sayıda hasta ile yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmada FIB-4 indeksinin AKS hastalarında PKG sonrası KN gelişme riskini bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir. Düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle, daha yüksek bir FIB-4 indeksi, klinisyenleri PKG yapılacak olan AKS hastalarında ek korunma konusunda uyandırabilir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.

Yazarların çalışmaya katkıları: HD: Tasarım, kaynak tarama, makale yazım, kaynaklar ve fon sağlamak, malzemeler. MÇ: Tasarım, analiz ve/veya yorum, kaynak tarama, makale yazım, malzemeler. AGÖ: Tasarım, kaynak tarama, eleştirel inceleme. NE: Denetleme/danışmanlık, eleştirel inceleme, malzemeler. EE: Veri Toplama ve/veya işleme, analiz ve/veya yorum, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlamak. HD: Denetleme/danışmanlık, veri toplama ve/veya işleme, makale yazımı.

Kaynaklar

1. Chandiramani R. Cao D. Nicolas J. Mehran R. Contrast-induced acute kidney injury. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020;35(3):209-17.
2. Moitinho MS. Santos ES. Caixeta AM. et al. Contrast-Induced Nephropathy in patients submitted to percutaneous coronary intervention: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(suppl 5):e20200190.
3. Mehran R. Dangas GD. Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *New Engl J Med.* 2019;380(22):2146-55.
4. Cardoso PP. Contrast-induced nephropathy: Can we better predict and prevent it? *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2021;40(7):499-500.
5. Mallet V. Parlati L. Vallet-Pichard A. et al. FIB-4 index to rule-out advanced liver fibrosis in NAFLD patients. *Presse Med.* 2019;48(12):1484-8.
6. Machida T. Obara T. Ishikuro M. et al. Liver steatosis and fibrosis markers' association with cardiovascular and renal damage in Japanese adults: the TMM BirThree cohort study. *Ann Hepatol.* 2023;28(1):100761.
7. Mitchell C. Rahko PS. Blauwet LA. et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
8. Guerchicoff A. Stone GW. Mehran R. et al. Analysis of biomarkers for risk of acute kidney injury after primary angioplasty for acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85 (3):335-342.
9. Powell EE. Wong VW. Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212-24.
10. Targher G. Byrne CD. Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut.* 2020;69(9):1691-705.
11. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-89.
12. Seo YG. Polyzos SA. Park KH. Mantzoros CS. Fibrosis-4 Index Predicts Long-Term All-Cause, Cardiovascular and Liver-Related Mortality in the Adult Korean Population. *Clinical gastroenterology and hepatology. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(13):3322-35.
13. Cordero A. Escribano D. Quintanilla MA. et al. Prognostic value of liver fibrosis assessed by the FIB-4 index in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2023;76(8):618-25.
14. Guvenc O. Engin M. Ata F. Yavuz S. The Roles of Liver Fibrosis Scores and Modified Stress Hyperglycemia Ratio Values in Predicting Contrast-Induced Nephropathy after Elective Endovascular Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Healthcare (Basel).* 2023;11(6):866.
15. He HM. He C. You ZB. et al. Non-Invasive Liver Fibrosis Scores Are Associated with Contrast-Associated Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* 2023;74(4):333-43.
16. Kuma A. Mafune K. Uchino B. Ochiai Y. Miyamoto T. Kato A. Potential link between high FIB-4 score and chronic kidney disease in metabolically healthy men. *Sci Rep.* 2022;12(1):16638.
17. Jang HR. Kang D. Sinn DH. et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):4718.
18. Supriyadi R. Yanto TA. Hariyanto TI. Suastika K. Utility of non-invasive liver fibrosis markers to predict the incidence of chronic kidney disease (CKD): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2023;17(8):102814.
19. Polyzos SA. Kountouras J. Mantzoros CS. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019;92:82-97.
20. Hayer MK. Dasgupta I. Chapter 25 - Renal manifestations of metabolic syndrome: the link between obesity and chronic kidney disease. In: Mukhopadhyay S. Mondal S. ed. *Metabolic Syndrome: Academic Press; 2024, p:319-26.*
21. Kovesdy CP. Furth S. Zoccali C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Indian J Nephrol.* 2017;27(2):85-92.
22. Schleicher EM. Gairing SJ. Galle PR. et al. A higher FIB-4 index is associated with an increased incidence of renal failure in the general population. *Hepatol Commun.* 2022; 6(12):3505-14.
23. Sun DQ. Targher G. Byrne CD. et al. An international Delphi consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of chronic kidney disease. *Hepatobiliary Surg Nutri.* 2023;12(3):386-403.
24. Francoz C. Durand F. Kahn JA. Genyk YS. Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(5):774-81.
25. Tsuda K. Maeda D. Kanzaki Y. et al. Fibrosis-4 index identifies worsening renal function associated with adverse outcomes in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3): 1726-34.