

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Mina M. Radović

**BIOMARKERI AKUTNOG OŠTEĆENJA
BUBREGA NAKON KARDIOHIRURŠKIH
OPERACIJA ODRASLIH PACIJENATA**

doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Dr Mina M. Radović

**ACUTE KIDNEY INJURY BIOMARKERS
AFTER CARDIAC SURGERY
IN ADULT PATIENTS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

MENTOR: Prof. dr Miloš Velinović, kardiohirurg, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

KOMENTOR: Prof. dr Sanja Simić-Ogrizović, nefrolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Višnja Ležaić**, nefrolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.
2. **Prof. dr Mile Vraneš**, kardiohirurg, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.
3. **Prof dr Aleksandar Pavlović**, anesteziolog, redovni profesor na Medicinskom fakulteta Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Zahvaljujem se mentoru Prof dr Milošu Velinoviću na prijateljskom podsticaju, podršci i sugestijama tokom izrade doktorske disertacije.

Ogromnu zahvalnost iskazujem svojoj komentorki i divnom prijatelju Prof dr Sanji Simić-Ogrizović na nesebičnoj pomoći i savetima, neizmernom strpljenju i ukazanom poverenju, što mi je pružilo dodatnu motivaciju da istrajem u radu tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se članovima komisije, Prof dr Višnji Ležaić, Prof dr Miletu Vranešu i Prof dr Aleksandru Pavloviću na dobronamernim i korisnim sugestijama.

Neizmerno sam zahvalna celokupnom kolektivu Klinike za Kardiohirurgiju KCS na razumevanju, strpljenju i ukazanoj velikoj pomoći tokom rada.

Zahvalnost iskazujem osoblju Centra za medicinsku biohemiju, Odeljenja na Klinici za Kardiohirurgiju, a posebno ass dr Snezani Jovičić na angažovanju i podršci tokom izrade rezultata.

Zahvaljujem se kolektivu Farmaceutskog fakulteta, a pre svega Prof dr Jeleni Kotur na uspešnoj saradnji tokom obrade uzoraka

Zahvaljujem se Prof dr Biljani Miličić na korisnim savetima i podsticaju u radu.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici, a posebno mami i sestri, koje su mi ljubavljju, ohrabrenjem, bodrenjem i savetima bile glavni oslonac i snaga, bez koje izrada ove doktorske disertacije ne bi bila moguća.

BIOMARKERI AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA NAKON KARDIOHIRURŠKIH OPERACIJA ODRASLIH PACIJENATA

Sažetak

Uvod: Kardiohirurške operacije izvedene uz kardiopulmonalni by-pass (CPB) su drugi najčešći uzrok AOB, što je povezano sa porastom mortaliteta, morbiditeta i dužinom hospitalizacije. AOB udruženo sa kardiohirurškim procedurama (CSA-AKI) karakteriše naglo pogoršanje funkcije bubrega, koje nastaje pod uticajem raznih faktora kao što su: ishemijsko-reperfuziona oštećenja, metaboličke abnormalnosti, aktivacija neurohumoralnog odgovora, zapaljenski i oksidativni stres kao i egzogeni i endogeni toksini. Incidenca pojave CSA-AKI je između 8,9% i 39%.

Cilj: Utvrđivanje incidence, značaja opštih karakteristika, specifičnih parametara vezanih za CPB, standardnih laboratorijskih, gasnih i analiza acidobaznog statusa, standardnih pokazatelja bubrežne funkcije i novih biomarkera bubrežnog oštećenja (KIM-1 i u-NGAL) u nastanku, ranom otkrivanju i predikciji akutnog oštećenja bubrega kod elektivnih kardiohirurških operacija.

Bolesnici i metode: Ova prospektivna, opservaciona studija uključuje 100 odraslih niskorizičnih bolesnika za razvoj AOB, planiranih za izvođenje elektivnih kardiohirurških intervencija uz primenu CPB-a: aortokoronarnog by-passa, valvularne hirurgije i kombinovanih procedura (koronarna i valvularna hirurgija). Svim bolesnicima su preoperativno prikupljeni anamnestički podaci, obavljen je fizikalni pregled, izmereni hemodinamski parametri i zabeležena ejekciona frakcija (EF). Izvršena je klasifikacija bolesnika po NYHA protokolu i procenjen je operativni rizik za razvoj AOB primenom dva skora: Cleveland Clinic score (CCS) i Leicester Cardiac Surgery Research AKI Risk Score kalkulatora (LCSRARS).

Uzorci krvi i urina su uzimani dan uoči operacije, neposredno pre ili posle CPB-a, 3h, 12h, 24h i 48h posle izvođenja CPB-a. U prikupljenim uzorcima su mereni parametri krvne slike, selektovani biohemijski parametri, vrednosti gasnih analiza i acidobaznog statusa, standardnih biomarkera bubrežne funkcije i novih biomarkera bubrežnog oštećenja u urinu. U istim periodima su praćeni i zabeleženi hemodinamski parametri, a intraoperativno specifični parametri vezani za CPB.

Rezultati: Incidenca razvoja AOB je bila 15%. Kod 12% bolesnika je dijagnostikovano I stadijum bolesti, a kod 3% bolesnika II stadijum bolesti. Od specifičnih parametara vezanih za CPB, sama dužina trajanja CPB-a i dužina klemovanja aorte, kao i promene srednjeg arterijskog (MAP) i centralnog venskog (CVP) pritiska u pojedinim perioperativnim vremenskim intervalima su se značajno razlikovale između grupa sa i bez AOB. KIM1 u urinu se nije pokazao kao dobar dijagnostički i prognostični biomarker AOB. Ispitivanje koncentracije NGAL-a u urinu je pokazalo značajan porast vrednosti 3h nakon CPB-a u obe ispitivane grupe, dok je u istom vremenskom intervalu razlika između grupa bila na granici značajnosti, sa višim vrednostima u grupi sa AOB. U univarijantnoj regresionoj analizi NGAL u urinu 3h nakon CPB se izdvojio kao značajan, ali se nije izdvojio kao nezavisni predictor za AOB u multivarijantnoj analizi.

Zaključak: Multivarijantnom regresionom analizom kao nezavisni prediktori AOB izdvojili su se kreatinin u serumu 3h, kao i laktati 24h nakon zaustavljanja CPB-a, što ukazuje na značaj ranog određivanja kreatinina u serumu i praćenja nivoa laktata nakon elektivnih kardiohirurških operacija niskorizičnih bolesnika za razvoj AOB. Multivarijantna analiza je ukazala na značaj ovih faktora kao dobrih, dostupnih i finansijski prihvatljivih prognostičkih markera.

Ključne reči: AOB, CSA-AKI, kardiohirurgija, CPB, kreatinin, uNGAL, KIM1, laktati.

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: Anesteziologija sa reanimatologijom, kardiohirurgija, nefrologija

BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CARDIAC SURGERY IN ADULT PATIENTS

Summary

Introduction: Cardiac surgery procedures with cardiopulmonary by-pass (CPB) are the second most common cause of Acute Kidney Injury (AKI), which is connected with the increase of mortality, morbidity and the length of hospitalization. AKI associated with cardiovascular procedures (CSA-AKI) is characterized by rapid deterioration of kidney function, which is caused by various factors such as: ischemic-reperfusion injury, metabolic abnormalities, activation of neurohumoral response, inflammatory and oxidative stress, as well as exogenous and endogenous toxins. The incidence of CSA-AKI is between 8.9% and 39%.

Goal: Determination of incidence and the significance of general characteristics, specific parameters related to cardiopulmonary by-pass, standard laboratory, gas and acid-base status analysis, standard renal function indicators and novel biomarkers of kidney injury (KIM-1 and u-NGAL) in emergence, early detection and the prediction of acute kidney injury in elective cardiac surgery procedures.

Patients and Methods: This prospective, observational study included 100 adult, low-risk patients for Acute Kidney Injury (AKI) development, planned for elective cardiac surgery with cardio pulmonary bypass (CPB): aortocoronary bypass surgery, heart valve surgery and combined procedures (coronary and heart valve surgery). All patients were preoperatively examined, anamnestic data were collected, physical examination performed, hemodynamic parameters measured and ejection fraction recorded. The classification of patients under the NYHA protocol was performed and the operational risk for the development of AKI was evaluated using two scores: Cleveland Clinic score (CCS) and Leicester Cardiac Surgery Research AKI Risk Score (LCSRARS).

The blood and urine samples were taken the day before operation, shortly before or immediately after CPB, as well as 3h, 12h, 24h and 48h after the CPB was performed. Parameters of blood count, selected biochemical parameters, values of gas analysis

and acid-base status, standard biomarkers of renal function and novel biomarkers of kidney injury were measured in collected samples. Hemodynamic parameters and intraoperative specific parameters related to CPB were observed and recorded in the same periods of time.

Results: The incidence of AKI development was 15%. The stage I of AKI was diagnosed in 12% of patients and the stage II in 3% of patients. Of the specific parameters related to the cardiopulmonary by-pass (CPB), the very length of the CPB and duration of the aortic depression, as well as changes in the mean arterial (MAP) and central venous pressure (CVP) significantly differed between the groups with and without AKI in certain perioperative time intervals. KIM1 in urine did not prove to be a good diagnostic and prognostic biomarker of AKI. Evaluation of uNGAL concentration in urine showed a significant increase 3h after CPB in both examined groups, while in the same time interval the difference between the groups was at the margin of significance, with higher values in the group with AKI. The univariate regression analysis isolated NGAL in urine 3h after the CPB as significant, but the same factor was not isolated as an independent predictor for AKI in multivariate analysis.

Conclusion: The multivariate regression analysis distinguished serum creatinine 3h, as well as lactates 24h after the CPB as independent predictors of AKI indicating the importance of early determination of serum creatinine and monitoring of lactate levels after elective cardiac surgery of low-risk patients for the development of AKI. Multivariate analysis pointed the importance of these factors as good, accessible and financially acceptable prognostic markers.

Key words: AKI, CSA-AKI, cardiac surgery, CPB, creatinine, uNGAL, KIM1, lactates.

Scientific area: Medicine

Narrow scientific area: Anesthesiology with reanimatology, cardiac surgery, nephrology

SADRŽAJ

1 UVOD	1
1.1 Akutno oštećenje bubrega	1
1.1.1 Definicija akutnog oštećenja bubrega	3
1.1.2 Klasifikacija akutnog oštećenja bubrega	3
1.1.3 Faktori rizika za nastanak akutnog oštećenja bubrega	6
1.1.4 Prevencija akutnog oštećenja bubrega.....	7
1.1.2 Lečenje akutnog oštećenja bubrega - tehnika zamene bubrežne funkcije	10
1.2 Značaj biomarkera u ranom predviđanju akutnog oštećenja bubrega	15
1.2.1 Koncentracija kreatinina u serumu	15
1.2.2 Količina diureze.....	17
1.2.3 Biomarkeri hipoperfuzije i ishemije u ranom otkrivanju akutnog oštećenja 17	
1.2.4 Novi biomarkeri u ranom otkrivanju akutnog oštećenja bubrega	18
1.2.5 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL).....	19
1.2.6 Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)	21
1.3 Akutno oštećenje bubrega posle kardiohirurških operacija	22
1.3.1 Etiologija i patofiziologija nastanka CSA-AKI	23
1.3.2 Cirkulacija i perfuzija tkiva tokom kardiopulmonalnog by-passa (CPB).....	24
1.3.3 Hemodilucija tokom kardiopulmonalnog by-passa (CPB)	25
1.3.4 Hipotermija tokom kardiopulmonalnog by-passa (CPB)	25
1.3.5 Hemoliza posle kadriopulmonalnog by-passa (CPB).....	25
1.3.6 Aktivacija simpatičkog nervnog sistema tokom kardiopulmonalnog by-passa (CPB)	26
1.3.7 Procena rizika za nastanak AOB posle kardiohirurških operacija.....	26

1.4 Kardiopulmonalni by-pass	27
1.4.1 Komponente kardiopulmonalnog by-passa	28
1.4.2 Tehnika izvođenja kardiopulmonalnog by-passa	29
1.4.3 Patofiziološke posledice kardiopulmonalnog by-passa.....	31
1.4.4 Komplikacije kardiopulmonalnog by-passa	32
2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	33
3 MATERIJAL I METODE	34
3.1 Bolesnici	34
3.2 Klinička procena bolesnika	35
3.3 Metode.....	36
3.3.1 Uzorkovanje krvi i urina	36
3.3.2 Perioperativni tok	36
3.3.3 Biohemijske analize	38
3.3.4 Biomarkeri bubrežne funkcije i oštećenja.....	39
3.3.5 Hemodinamski i antropometrijski parametri.....	39
3.3.6 Skorovi za procenu rizika.....	40
3.4 Statistička analiza.....	40
4 REZULTATI	42
4.1 Demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika.....	43
4.2 Komorbiditeti, vrste kardiohirurških operacija i faktori rizika za AOB.....	44
4.3 Parametri vezani za procedure kardiopulmonalnog by-passa.....	47
4.4 Hemodinamski parametri.....	48
4.5 Krvna slika i biohemijski parametri praćeni u vremenu.....	53
4.6 Biohemijski parametri.....	58
4.7 Parametri bubrežne funkcije	62
4.8 Acidobazni status i metabolički parametri.....	70
4.9 Biomarkeri akutnog oštećenja bubrega.....	76
4.10 Predikcija akutnog oštećenja bubrega posle kardiohirurških intervencija.....	80

5 DISKUSIJA	82
6 ZAKLJUČCI	97
7 LITERATURA.....	99

1 UVOD

1.1 Akutno oštećenje bubrega

Akutno oštećenje bubrega (AOB) je klinički sindrom koji podrazumeva naglo smanjenje bubrežne funkcije (1), što dovodi do retencije azotnih materija. Obuhvata širok raspon oštećenja bubrežne funkcije od malih promena u koncentraciji kreatinina u serumu i dnevne diureze do potpunog prestanka rada bubrega koji zahteva primenu tehnika zamene bubrežne funkcije. AOB podrazumeva i morfološko oštećenje bubrežnog tkiva praćeno smanjenjem bubrežne funkcije, ali i oštećenje bubrežne funkcije bez morfološkog supstrata.

AOB se javlja u 5-7% hospitalizovanih bolesnika (2, 3, 4) i u 30-60% bolesnika koji su hospitalizovani u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL). Od toga 5% obolelih zahteva primenu tehnika zamene bubrežne funkcije (5). Potrebno je naglasiti da i manja redukcija bubrežne funkcije može imati lošiju prognozu, a statistički podaci ukazuju na visoku smrtnost bolesnika sa AOB (stopa mortaliteta od 50 do više od 70%) (6). Rano otkrivanje i lečenje AOB mogu poboljšati ishod bolesti (1).

Primarni uzroci AOB uključuju ishemiju, hipoksiju ili nefrotoksičnost. Osnovna karakteristika je brz pad glomerulske filtracije, koji se obično povezuje sa smanjenjem bubrežnog protoka krvi (7).

Klinički, AOB se prema uzrocima može etiološki grupisati u tri kategorije: prerenalna, renalna i postrenalna (7, 8).

- a. *Prerenalna AOB* se karakteriše smanjenjem jačine glomerulske filtracije (JGF) zbog smanjenja perfuzionog pritiska bubrega, bez oštećenja bubrežnog parenhima (9). Najčešći uzroci prerenalne azotemije su: hipovolemija, smanjenje srčanog minutnog volumena, smanjenje perifernog vaskularnog otpora i renalna vazokonstrikcija. Produžena ili duboka prerenalna azotemija može dovesti do ishemijskog oštećenja bubrega, kada prelazi u renalnu.
- b. *Renalna AOB* najčešće nastaje kada su oštećene četiri glavne strukture bubrega: tubuli, glomeruli, intersticijum i krvni sudovi bubrega. Tubularna oštećenja,

akutna tubularna nekroza, mogu biti posledica ishemičnih oštećenja usled dugotrajnog smanjenja renalne perfuzije ili uticaja nefrotoksičnih jedinjenja. Do glomerulskog oštećenja dolazi u težim slučajevima akutnog glomerulonefritisa, bilo da se radi o idiopatskom ili u okviru sistemskog oboljenja (8, 10). Intersticijalna oštećenja mogu nastati usled akutnog intersticijalnog nefritisa izazvanog alergijskim reakcijama na lekove ili infekcijama (8, 10). Vaskularna oštećenja renalnih krvnih sudova takođe mogu dovesti do smanjenja renalne perfuzije i pada u JGF (7, 8, 10).

- c. *Postrenalna AOB* nastaje kao posledica akutne opstrukcije urinarnog toka, koja za posledicu ima povećan intratubularni pritisak koji dovodi do smanjenja JGF. Uz to, akutna opstrukcija urinarnog trakta može dovesti i do oštećenja bubrežnog toka krvi i inflamatornih procesa, koji takođe doprinose smanjenju JGF (11-15).

U osnovi svih patofizioloških zbivanja u AOB je smanjenje bubrežnog protoka krvi što predstavlja ishemični događaj, koji dovodi do hipoksije i posledičnog oštećenja proksimalnih tubularnih epitelnih ćelija i vaskularnih endotelnih ćelija u kortikomedularnom spoju ili spoljašnjem medularnom regionu bubrega. Ove promene obično nisu smrtonosne za ćelije, ali ometaju održavanje normalne bubrežne funkcije, pokreću se zapaljenske reakcije uz povećanu produkciju i oslobađanje hemokina i citokina, odnosno nastaje sistemski inflamatorni odgovor (7, 16, 17, 18). Usled navedenih razloga AOB se smatra sistemskom bolešću, koja može imati značajne posledice na funkciju udaljenih organa (19, 20).

Razvoj AOB može dovesti do hronične bolesti bubrega (HBB) ili može da ubrza progresiju već postojeće HBB, što je povezano sa pogoršanjem kvaliteta života, invaliditetom i dugotrajnim visokim troškovima lečenja (21).

1.1.1 Definicija akutnog oštećenja bubrega

Jedan od osnovnih problema u vezi sa interpretacijom studija, a posebno epidemioloških studija o AOB je bio nedostatak jedinstvene definicije, što je dovodilo do velike heterogenosti rezultata. Dve slične definicije, koje su bazirane na vrednostima kreatinina i veličini diureze su bile predložene i prihvaćene. To su stepen rizika, povrede, neuspeha, gubitaka i otkazivanja bubrega-Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney failure (RIFLE) (22) i mreža akutnog oštećenja bubrega-Acute Kidney Injury Network (AKIN) (23) kriterijumi za dijagnostikovanje i klasifikaciju AOB.

Konačno, njima analogna, jedinstvena definicija, koja istovremeno sumira dijagnostičke kriterijume za AOB, po prvi put je predložena u vodiču za ishod bubrežnih bolesti-Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2012 godine: Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (1).

Po ovoj definiciji, AOB postoji ukoliko je ispunjen bar jedan od sledećih uslova:

- Povećanje vrednosti serumskog kreatinina za $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ u poslednjih 48 sati ili
- Povećanje vrednosti serumskog kreatinina na vrednost 1,5 puta veću od bazalne, a za koje se pretpostavlja ili zna da je nastalo u poslednjih 7 dana ili
- Diureza $< 0,5\text{ml/kg/h}$ tokom sukcesivnih 6 sati.

1.1.2 Klasifikacija akutnog oštećenja bubrega

KDIGO vodič (1) pored definicije daje i klasifikacione kriterijume za AOB. Oni su definisani u tri stadijuma po težini AOB, na osnovu porasta serumskog kreatinina ili perioda oligurije, što je prikazano u Tabeli 1.

Tabela 1. Klasifikacija akutnog oštećenja bubrega prema KDIGO vodiču

Stadijum	Serumski kreatinin	Diureza
1	1,5 - 1,9 puta veći od bazalne vrednosti ili povećanje za $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$	$< 0,5\text{ml/kg/h}$ tokom 6 - 12 h
2	2,0 - 2,9 puta veći od bazalne vrednosti,	$< 0,5\text{ml/kg/h}$ tokom ≥ 12 h
3	3,0 puta veći od bazalne vrednosti ili $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$ ili Inicijacija zamene bubrežne funkcije ili JGF < 35 ml/min/1,73m^2 kod bolesnika < 18 godina	$< 0,3\text{ml/kg/h}$ tokom $\geq 24\text{h}$ ili anurija ≥ 12 h

Jedan od osnovnih nedostataka korišćenja serumskog kreatinina kao dijagnostičkog i klasifikacionog kriterijuma AOB je što često nije poznata njegova bazalna vrednost u kliničkim okolnostima. Bolesnik može imati povećane vrednosti serumskog kreatinina i usled hronične bubrežne bolesti (HBB), koja nije prepoznata ili usled koegzistiranja HBB i AOB. U oba slučaja može doći do pogrešne dijagnoze ili klasifikacije AOB. KDIGO vodič (1) predlaže nekoliko različitih pristupa ovom problemu. Bazalna vrednost serumskog kreatinina se može izračunati na osnovu formule modifikacije ishrane kod bubrežnih bolesnika-Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), koja uzima u obzir godine života, pol i rasu uz pretpostavljenu jačinu glomerulske filtracije, ali ovaj pristup je adekvatan samo za bolesnike bez HBB. Sa druge strane, kao bazalna vrednost serumskog kreatinina se može uzeti i njegova najniža vrednost u toku hospitalizacije. Međutim, ovaj pristup nije adekvatan u slučajevima hemodilucije.

Najnovija akutna inicijativa za kvalitet bolesti-Acute Disease Quality Initiative (ADQI) je predložila terminologiju za AOB povezanu za kardiohirurške operacije (CSA-AKI) (24) koja je prikazana na Tabeli 2. Ukoliko epizoda AOB traje manje od 48 h, AOB se definiše kao kratkotrajno (brzo) reverzibilno AOB. Ukoliko se AOB održava 7 dana ili duže, koristi se termin akutna bolest bubrega, dok je subkliničko AOB definisano povećanom koncentracijom biomarkera AOB, bez ispunjavanja KDIGO kriterijuma za AOB. S druge strane, funkcionalno AOB je definisano prema KDIGO kriterijumama, ali bez povećanja biomarkera za AOB.

Tabela 2. ADQI kriterijumi za AOB poovezano sa kardiohirurškim operacijama

Kratkotrajno (brzo) reverzibilno AOB	Trajanje \leq 48 h
Akutno oštećenje bubrega	Trajanje \leq 7 dana
Akutna bolest bubrega	Trajanje >7 dana i < 90 dana
Funkcionalno akutno oštećenja bubrega	KDIGO poz.kriterijumi, biomarkeri neg.
Subkliničko akutno oštećenja bubrega	KDIGO neg. kriterijumi, biomarkeri poz.

Takođe, CSA-AKI je klasifikovan i kao akutni kardioresnalni sindrom tipa I, jer se srčana slabost smatra glavnim uzrokom smanjenja funkcije bubrega, (25). Obično se javlja nakon kardiohirurških operacija, ali može se javiti i pre ove procedure, kao kod pacijenata sa kardiogenim šokom ili nakon kontrastnih snimanja. Rani CSA-AKI se javlja u roku od 7 dana nakon kardiohirurških intevencija, dok se kasni CSA-AKI javlja između 7 i 30 dana nakon kardiohirurških intervencija i može da se pretpostavi povezanost sa datom operacijom (24).

1.1.3 Faktori rizika za nastanak akutnog oštećenja bubrega

Bubreg je organ koji često može tolerisati izlaganje različitim uticajima, bez ikakvih značajnih strukturnih ili funkcionalnih promena. Iz tog razloga, svaka akutna promena funkcije bubrega ukazuje na ozbiljan sistemski poremećaj i predviđa lošu prognozu. Faktori koji utiču na strukturu i funkciju bubrega mogu biti razmatrani kao akutni ili hronični zavisno od njihove dužine delovanja. AOB je jedno od akutnih bolesti ili oštećenja, koje se može javiti samostalno ili udruženo sa drugim akutnim i hroničnim oboljenjima i oštećenjima bubrega (1), a uzrokovano je širokim spektrom etioloških faktora. Etiološki faktori AOB se klasično dele na prerenalne ili tzv. nespecifične, renalne tj. specifične bolesti bubrega (npr. akutni intersticijalni nefritis, akutni vaskulitis bubrega, akutni glomerulonefritis) i postrenalne (npr. akutna opstruktivna nefropatija). Specifične i opstruktivne bolesti bubrega su retko uzrok AOB, dok su prerenalni uzroci daleko češći i mogu se poistovetiti sa faktorima rizika.

KDIGO vodič preporučuje da se rizik za nastanak nespecifičnog AOB kod svih bolesnika proceni na osnovu prisustva faktora rizika navedenih u Tabeli 3 (1).

Tabela 3. Faktori rizika za nastanak nespecifičnog akutnog oštećenja bubrega

Izloženosť	Predispozicije-osetljivost
Sepsa	Dehidracija
Kritično oboleli	Starije životno doba
Šok	Ženski pol
Opekotine	Crna rasa
Trauma	Hronična bolest bubrega
Kardiohirurgija(posebno CPB- kardiopulmonalna bypass hirurgija)	Hronične bolesti srca, pluća i jetre
Velike nekardiohiruške hiruške procedure	Diabetes mellitus
Nefrotoksični lekovi	Maligni tumori
Radiokontrasti	Anemija
Biljni i životinjski otrovi	

Rizici za nastanak AOB rastu sa izlaganjem faktorima koji uzrokuju AOB ili prisustvom faktora koji povećavaju osetljivost za razvoj AOB, tzv predisponirajućih faktora kao što su: dehidracija, izvesne demografske karakteristike (starost i pol), genetska predispozicija, ali i prisustvom faktora kao što su akutni i hronični komorbiditeti (HBB, dijabetes, hipertenzija, zastojna srčana slabost). Interekcija između osetljivosti, tipa i stepena izloženosti faktorima rizika determiniše rizik pojave AOB, a njihova individualna procena može pomoći u prevenciji AOB, naročito u bolničkim uslovima, kada se planira hirurška intervencija ili terapijska i dijagnostička primena potencijalno nefrotoksičnih agenasa (1).

Potrebno je napomenuti da postoje individualne razlike u osetljivosti na dejstvo istih faktora rizika, što se objašnjava uticajem brojnih predisponirajućih faktora, koji se razlikuju od bolesnika do bolesnika. Važno je prepoznati pacijente kod kojih kao komplikaciju možemo očekivati razvoj AOB, kao što su kritično oboleli pacijenti kod kojih se razvila sepsa, kod hirurških trauma i pratiti ih dok su izloženi uticaju datih faktora (1).

Rano otkrivanje i modifikovanje faktora osetljivosti i rizika imaju za cilj prevenciju nastanka AOB (26).

Prilikom procene rizika za nastanak i progresiju AOB, važno je uzeti u obzir ceo klinički kontekst svakog pojedinačnog bolesnika i u skladu sa tim preduzeti adekvatne mere monitoringa bubrežne funkcije. Ukoliko je bolesnik u riziku za razvoj AOB neophodno je pratiti vrednosti serumskog kreatinina i satne diureze (1, 26) ali i nove biomarkere koji imaju značajno mesto u ranoj dijagnozi, diferencijalnoj dijagnozi i prognozi AOB.

1.1.4 Prevencija akutnog oštećenja bubrega

Približno 30% bolesnika koji se oporave nakon AOB i dalje ima povećan rizik od razvoja HBB, kardiovaskularnih bolesti i smrtnog ishoda, te je kod njih potrebno identifikovati faktore rizika, kako bi se na vreme preduzele preventivne mere (1, 27, 28, 29).

Kod obolelih u riziku za nastanak AOB moguće je preduzeti određene preventivne mere sa ciljem da se spreči nastanak AOB ili progresija već postojećeg AOB. U preventivne mere spadaju kako postizanje i očuvanje hemodinamskih ciljeva, optimizacija glikemije, acidobaznog i elektrolitnog statusa, kalorijskog i proteinskog unosa, tako i adekvatna upotreba nefrotoksičnih lekova, diuretika i N-acetil cisteina. Takođe je potrebno voditi računa i o lekovima koji se izlučuju putem bubrega (1).

- a. *Hemodinamski ciljevi* obuhvataju procenu, postizanje i održavanje adekvatnog cirkulišućeg volumena, srčanog minutnog volumena kao i srednjeg arterijskog pritiska u vrednostima između 65-90mmHg, što kod zdrave osobe obezbeđuje perfuzioni pritisak bubrega od oko 65mmHg. U te svrhe preporučuje se pažljiva titracija tečnostima, pre svega kristaloidima i primena vazoaktivnih medikamenata, uz adekvatan hemodinamski monitoring. Cilj je održavanje perfuzionog pritiska, optimalna isporuka kiseonika svim tkivima, te protokolizovan pristup u praćenju i postizanju hemodinamskih parametara i parametara oksigenacije, naročito kod visokorizičnih hiruških bolesnika i obolelih od sepse (1). Hemodinamski ciljevi se određuju individualno po prioritetu lečenja stanja, kao i potrebama i mogućnostima svakog individualnog bolesnika (30).
- b. *Optimizacija glikemije* kod kritično obolelih podrazumeva održavanje koncentracije glukoze u krvi pomoću insulina između 6,1 - 8,3 mmol/l. Pretpostavka je da se održavanjem dobre kontrole glikemije redukuje incidencu i ozbiljnost AOB (1).
- c. *Optimizacija kalorijskog i proteinskog unosa* u cilju sprečavanja malnutricije podrazumeva obezbeđivanje energetskog unosa od 20 - 30 kcal/kg/dan za održavanje metaboličkog balansa, prevashodno proteinskim unosom i to enteralnim putem (1). Za nekatabolične pacijente potrebno je obezbediti 0,8 - 1,0 g/kg/dan proteina; za bolesnike kod kojih se primenjuju tehnike zamene bubrežne funkcije 1,0 - 1,5 g/kg/dan proteina i za hiperkatabolične bolesnike kao i za bolesnike na kontinuiranim tehnikama zamene bubrežne funkcije (TZBF) maksimalno 1,7 g/kg/dan proteina. S obzirom da se ovi ciljevi u nekim situacijama ne mogu postići ili su u koliziji sa ciljevima lečenja drugog, koegzistirajućeg stanja, neophodno ih je razmotriti u potpunom

kliničkom kontekstu svakog individualnog bolesnika (31).

- d. *Upotreba diuretika.* Aktuelni vodič ne preporučuje upotrebu diuretika u prevenciji i lečenju AOB, osim u lečenju hipervolemije. Nema dokaza da upotreba diuretika redukuje incidencu i težinu AOB. Istraživanja su pokazala da profilaktička upotreba furosemida nakon kardiohirurških operacija može biti čak štetna (32,33) i da može da poveća rizik za nastanak AOB (34). Isto tako i upotreba manitola kao osmotskog diuretika nije opravdana u sprečavanju AOB. Nekada široko prihvaćena upotreba niskih tzv. renalnih doza dopamina, fenoldopama i atrijalnog natriuretskog peptida više se ne preporučuje (1).
- e. *Upotreba nefrotoksičnih lekova.* Aminoglikozidi su antibiotici sa velikim nefrotoksičnim potencijalom, koje se ogleda u akumulaciji ovog antibiotika unutar bubrežnog intersticijuma i tubularnih epitelnih ćelija nakon primene od nekoliko dana ili nedelja. Ukoliko je primena ovih antibiotika neophodna, preporučuje se doziranje jednom dnevno, po mogućstvu lokalno, u što kraćem vremenskom intervalu, uz praćenje koncentracije leka u krvi. Ukoliko se upotreba amfotericina ne može izbeći, poželjna je upotreba lipidne formulacije (1).
- f. *Upotreba radiokontrasta* može biti uzrok AOB kod 1-2% obolelih sa prethodno normalnom bubrežnom funkcijom, dok se incidenca povećava i do 25% kod visokorizičnih pacijenta ili bolesnika sa HBB. Izgleda da je rizik za razvoj AOB veći nakon arterijskog u odnosu na vensko administriranje radiokontrasta, dok manju ulogu ima vrsta primenjenog kontrasta (1). Po KDIGO vodiču, od preventivnih intervencija efikasne su intravenska primena izotoničnih rastvora kristaloida i natrijum bikarbonata, koji se mogu kombinovati sa oralno primenjenim N-acetil cisteinom (1).

1.1.5 Lečenje akutnog oštećenja bubrega - tehnike zamene bubrežne funkcije

Terapija AOB je pre svega konzervativna i usmerena na optimizaciju balansa tečnosti, održavanje ishrane, regulisanje elektrolitnog i acidobaznog statusa, prilagođavanje doziranja lekova, koji se izlučuju putem bubrega i izbegavanje sekundarnih hemodinamskih i nefrotoksičnih oštećenja bubrega. Ova konzervativna terapija spada pre svega u preventivne mere i korisna je u početnim fazama razvoja AOB-a, međutim ukoliko ne dovede do oporavka funkcije bubrega, neophodna je primena TZBF, pod kojima se podrazumeva jedan ili više različitih modaliteta dijalize i hemofiltracije (35). Da li i kada treba započeti sa njihovom primenom, dva su osnovna pitanja sa kojima se danas suočavaju nefrolozi i intenzivisti kada bolesnici razviju AOB, koje ne reaguje na konzervativni tretman. Optimalni vremenski period započinjanja dijalize još uvek nije jasno definisan, te je u najnovijoj literaturi dosta istraživanja posvećeno baš ovom cilju. U trenutnoj praksi, odluka o pokretanju postupka najčešće se zasniva na kliničkim karakteristikama preopterećenja volumenom i biohemijskom disbalansu (azotemija, hiperkalemija, teška acidoza) (1).

Lečenje AOB-a sa TZBF-e ima sledeće ciljeve:

- 1) Održavanje homeostaze tečnosti, elektrolita i acidobazne ravnoteže,
- 2) Prevenciju daljeg oštećenja bubrega,
- 3) Omogućavanje oporavka bubrega,
- 4) Sprovođenje drugih suportivnih mera (antibiotici, nutritivna potpora).

Idealno, terapijske intervencije treba da budu osmišljene da bi se postigli gore navedeni ciljevi, a procena svih ovih faktora je ključna za određivanje optimalnog vremena za pokretanje dijalize (1). Uglavnom, kriterijumi za ranu inicijaciju su zavisili od diureze, dok je kasni pristup TZBF uveden na bazi serumskih biomarkera ili kliničkih indikacija (36).

Indikacije za primenu TZBF u JIL su (37, 38):

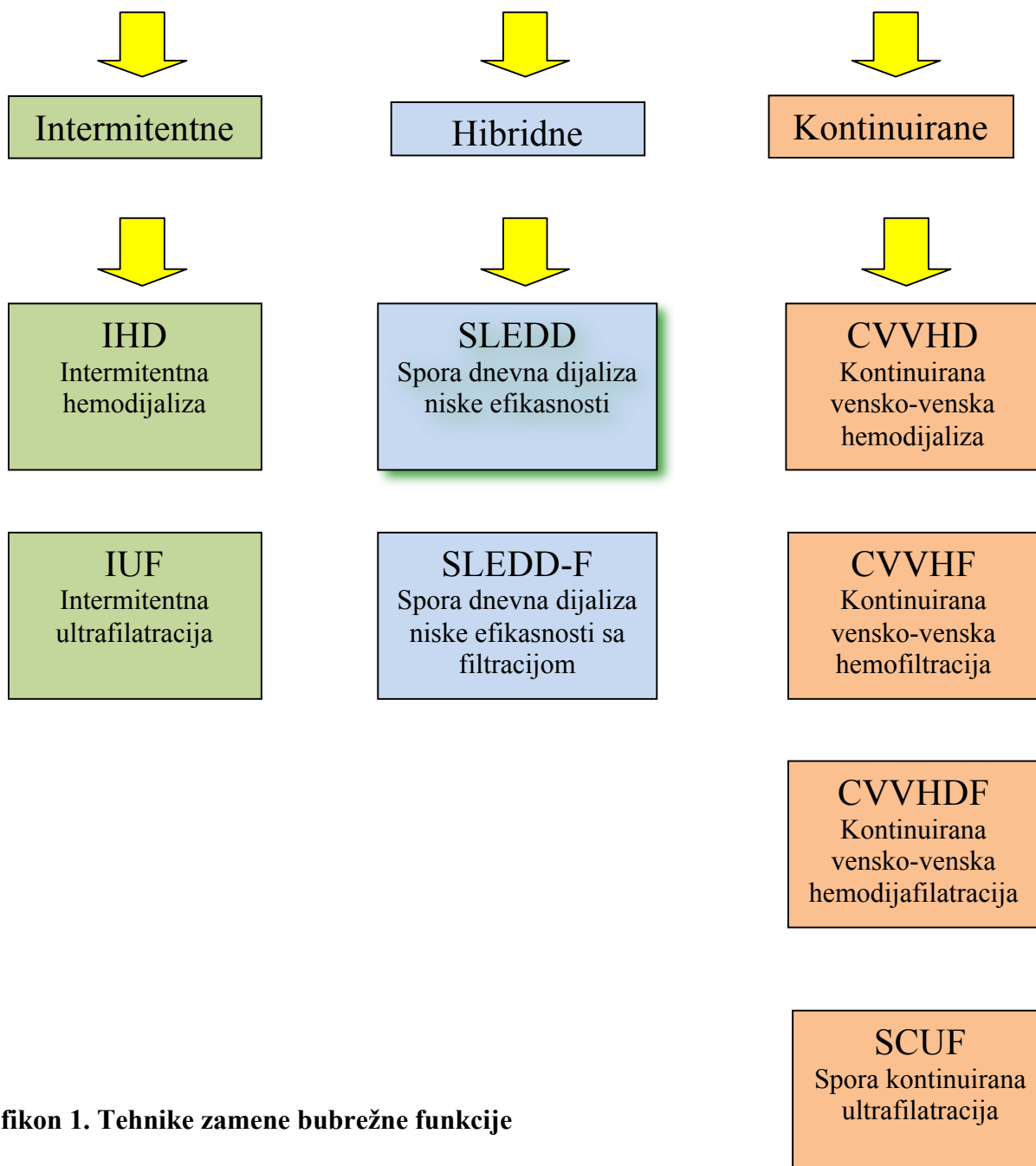
- a. Oligurija (diureza < 200ml/12 h),
- b. Anurija (diureza <50ml/12h),
- c. Edem pluća,
- d. $K > 6,5$ mmol/l,
- e. $Na > 155$ ili < 120 mmol/l,
- f. Metabolička acidoza ($pH < 7,0$),
- g. Urea > 30 mmol/l,
- h. Komplikacije uremije
- i. Hiper- i hipotermija,
- j. Trovanja dijalizabilnim supstancama.

Apsolutne indikacije za iniciranje TZBF, kao što su hiperkalemija i simptomi uremije su dobro poznate, dok je optimalni vremenski period početka terapije kod pacijenata bez ovih indikacija i dalje predmet debate. S obzirom na rizike, ali i troškove koji prate primenu TZBF kod kritično obolelih, neophodno je svakog bolesnika razmatrati individualno, u skladu sa procenjenim kliničkim stanjem (6).

Iako je upotreba TZBF za pružanje podrške kritično obolelim bolesnicima sa AOB postala rutinska, mnoga od pitanja koja se tiču optimalnog upravljanja TZBF i dalje su prisutna.

Na grafikonu 1 prikazane su TZBF koje se koriste u lečenju AOB u populaciji kritično obolelih. Primena peritoneumske dijalize nije uobičajena kod odraslih kritično obolelih (39) i kontraindikovana je kod bolesnika nakon hirurških intervencija u abdomenu.

Tehnike zamene bubrežne funkcije



Grafikon 1. Tehnike zamene bubrežne funkcije

Kontroverza postoji oko pitanja koji je optimalan modalitet TZBF za pacijente sa AOB. U trenutnoj kliničkoj praksi, izbor početnog modaliteta se prvenstveno zasniva na dostupnosti, iskustvu sa specifičnim tretmanom i hemodinamskom statusu pacijenta.

Preporuka u KDIGO vodiču je Korišćenje kontinuiranih i intermitentnih TZBF kao komplementarnih terapija kod pacijenata sa AOB. Za hemodinamski nestabilne pacijente predlog je koristiti kontinuirani, a ne standardni intermitentni postupak.

Teoretske prednosti kontinuiranih u odnosu na intermitentne postupke su sporije uklanjanje tečnosti, što obezbeđuje veću hemodinamsku stabilnost i bolju kontrolu ravnoteže tečnosti i koncentracije rastvora; izbegavanje velikih fluktuacija tečnosti, što smanjuje rizik od cerebralnog edema i bolju gasnu razmenu; fleksibilnost prilagođavanja lečenja potrebama pacijenta, što uključuje i nutritivnu potporu; i jednostavnost korišćenja. Nedostaci uključuju potrebu za imobilizacijom, kontinuiranu antikoagulaciju, rizik od hipotermije, češće začepljenje filtera i veće troškove (1, 36).

Glavne prednosti intermitentne u odnosu na kontinuirane postupke su brzo uklanjanje kako viška cirkulišuće tečnosti tako i dijalizabilnih lekova i toksina; brza regulacija acidobazih i elektrolitnih disbalansa; minimalno izlaganje antikoagulansima; ograničeno trajanje tretmana, što smanjuje vreme za dijagnostičke i terapijske intervencije; i manji troškovi (1,36). Glavna ograničenja u primeni intermitentnih postupaka uključuju hipotenziju i rizik za razvoj ili pogoršanje edema mozga.

Hibridni tretmani kombinuju prednosti intermitentnih i kontinuiranih tehnika (40,41,42). Spora dnevna dijaliza niske efikasnosti (SLEDD) i spora dnevna dijaliza niske efikasnosti sa filtracijom (SLEDD-F) se opisuju kao modaliteti prolongirane intermitentne dijalize, koji u poređenju sa kontinuiranim postupcima kod hemodinamski nestabilnih bolesnika obezbeđuju tolerantnu hemodinamsku stabilnost i metaboličku kontrolu (1,37).

Potrebno je naglasiti da nijedan postupak TZBF nije idealan. Kliničari treba da budu svesni prednosti i slabosti različitih TZBF i da izbor prilagođavaju individualnim potrebama bolesnika. Takođe, obučenosť osoblja i raspoloživi resursi mogu biti važni u izboru tehnike TZBF (1).

Mortalitet povezan sa teškim AOB ostaje neprihvatljivo visok i malo je dokaza koji ukazuju na to da će se bitno smanjiti sa poboljšanjima same tehnike TZBF. Umesto

toga, moramo biti realni u našim očekivanjima o tome šta dijaliza i hemofiltracija mogu postići (37).

1.2 Značaj biomarkera u ranom predviđanju akutnog oštećenja bubrega

U poslednjih nekoliko dekada ulažu se naponi kako bi se na vreme prevenirali i lečili pacijenti sa visokim rizikom za razvoj AOB, što je otežano usled nedostatka idealnih biomarkera za njegovo rano otkrivanje (43).

Po definiciji, biomarkeri predstavljaju merljive indikatore specifičnog biološkog stanja, relevantne za procenu rizika, prisustva i ozbiljnosti oboljenja (44). Primenuju se u cilju pravovremenog postavljanja dijagnoze, praćenja aktivnosti bolesti, kao i procene terapijskog odgovora na primenjenu terapiju (45). Mnoga istraživanja su sprovedena kako bi se pronašao “bubrežni troponin”, koji bi unapredio postavljanje rane dijagnoze i poboljšanje ishoda AOB (46).

Današnji kriterijumi za dijagnozu AOB još uvek su bazirani samo na vrednostima koncentracije kreatinina u krvi i količini diureze, odnosno na biomarkerima koji nisu usko specifični i senzitivni i koji imaju dobro poznata ograničenja. Oni predstavljaju pre svega biomarkere bubrežne funkcije, koji daju vrlo malo informacija o morfološkim promenama u bubrežnom parenhimu. Sa druge strane, u poslednje vreme se ističe da bi dobro znani pokazatelji hipoperfuzije i ishemije takođe mogli biti značajni u predviđanju razvoja AOB (47).

1.2.1 Koncentracija kreatinina u serumu

Porast vrednosti serumskog kreatinina, kao opšte prihvaćenog standarda za detekciju poremećaja bubrežne funkcije, registruje se tek nakon nastanka tubularnog oštećenja bubrega (43). Iako je koncentracija kreatinina u serumu dobar pokazatelj funkcije bubrega kod bolesnika sa stabilnom hroničnom bolešću bubrega, kod akutnih

bolesti bubrega ovaj biomarker ima ograničenu vrednost (48). Pre svega, merenje koncentracije kreatinina u serumu, kao dijagnostičkog testa, je ograničeno u ranim fazama AOB, a nije ni specifično i senzitivno iz sledećih razloga:

- a. Postoje različiti faktori koji utiču na vrednosti kreatinina u serumu kao što su: starost, pol, mišićna masa, metabolizam mišića, nutritivni status, lekovi koji inhibiraju tubularnu sekreciju, hidracija, unos proteina itd. (49, 50). Sa druge strane, potrebno je napomenuti da je u normalnim okolnostima relativno konstantna konverzija kreatina i fosfokreatina u kreatinin u skeletnim mišićima i njegovo otpuštanje u krvotok, odakle se zatim filtrira i izlučuje putem bubrega (51), dok to nije slučaj kada postoji sepsa ili bolesti jetre. Takođe, kod prerenalne azotemije mogu se registrovati povećane vrednosti kreatinina u serumu i kada nema tubularnog oštećenja bubrega (52).
- b. Porast koncentracije kreatinina u serumu kod AOB nastaje 24-36h (49), pa čak i 72h (53) nakon oštećenja bubrega, a čak nekoliko sati ili dana nakon aktuelnog snižavanja JGF (49). Ovaj odloženi porast kreatinina nastaje, jer se funkcionalne promene odigravaju usporeno nakon već nastalih strukturnih promena u bubrezima. Bubrežno oštećenje može postojati i bez promena u koncentraciji kreatinina u serumu, zbog tubularne sekrecije kreatinina i velike bubrežne rezerve. Naime, usled postojanja značajne bubrežne rezerve, njegov porast će nastati tek kada znatan stepen bubrežne funkcije bude izgubljen. Tek gubitak od preko 50% bubrežne funkcionalne mase dovodi do promene njegove koncentracije u serumu (54, 55).
- c. Porast koncentracije kreatinina u serumu ne omogućava razlikovanje uzroka bubrežnog oštećenja između hemodinamski posredovanih promena u funkciji bubrega, kao što je pre-renalna azotemija i renalnih oštećenja (glomerulskih i tubulointersticijskih bolesti koje uzrokuju ishemijska, ili inflamatorna oštećenje tubularnih ćelija), kao i opstruktivne uropatije (56).
- d. Često nije poznata bazična vrednost koncentracije kreatinina u serumu koja je referentna za postavljanje dijagnoze AOB (1, 26).

1.2.2 Količina diureze

Diureza, ili satna diureza kao biomarker bubrežne funkcije ima određene prednosti u odnosu na kreatinin. Za razliku od serumskog kreatinina, diureza je gotovo trenutni pokazatelj oštećenja bubrežne funkcije.

Hemijska fiziologija urina sa određivanjem frakcija natrijuma ili ureje može da razlikuje prerenalnu azotemiju od akutne tubularne nekroze (ATN), kod odabranih pacijenata. Takođe, mikroskopska analiza urinarnog sedimenta može biti od pomoći u diferencijaciji prerenalne azotemije od ATN (57).

Najvažnija ograničenja u korišćenju diureze kao biomarkera bubrežne funkcije su primena lekova koja utiču na obilnost diureze (diuretici, ACE inhibitori, terapija tečnostima) kao i interpretacija njenih vrednosti u slučaju dehidracije (1). Na žalost, sva navedena ograničenja su skoro uvek prisutna u populaciji bolesnika koji su u najvećem riziku za nastanak AOB. Neuspeh da se AOB rano detektuje i netačnost dijagnoze, razlozi su što se kasno primenjuje adekvatna terapija, što ne dovodi do očekivanog uspeha (49).

1.2.3 Biomarkeri hipoperfuzije i ishemije u ranom otkrivanju akutnog oštećenja bubrega

U stanjima tkivne hipoksije dolazi do povećane produkcije laktata u organizmu i pojave laktične acidoze tipa A (47, 58). Mogući uzroci ove vrste acidoze su deficit isporuke kiseonika usled cirkulatornih poremećaja sa smanjenjem perfuzije tkiva, respiratorni poremećaji sa sniženim parcijalnim pritiskom kiseonika u krvi, kao i niski kapacitet transporta kiseonika usled problema sa hemoglobinom (58). Određen broj radova je ukazao da povišena koncentracija laktata može biti osetljiv biomarker globalne i regionalne hipoperfuzije tkiva bubrega (59), koji igra važnu ulogu u patofiziologiji nastanka AOB (47). Kod bolesnika posle kardiohirurških operacija, osim laktične acidoze tipa A, potrebno je razmisliti i eventualno postojanje laktične acidoze

tipa B (60.61), koja nastaje kod metaboličkih insuficijencija, pod uticajem lekova, toksina i urođenih metaboličkih poremećaja, a bez kliničkih manifestacija hipoksije i hipoperfuzije. Pretpostavlja se da kod metaboličke acidoze tipa B najverovatnije postoji okultna tkivna hipoperfuzija i defekt u korišćenju mitohondrijalnog kiseonika (62).

1.2.4 Novi biomarkeri u ranom otkrivanju akutnog oštećenja bubrega

Uzimajući u obzir ograničenja serumskog kreatinina kao markera bubrežne funkcije kao i količine diureze, poslednjih godina sprovedena su mnogobrojna istraživanja u cilju otkrivanja idealnog biomarkera za rano otkrivanje AOB.

Idealni biomarker bi trebalo da ima sledeće karakteristike (56):

1. Laku merljivost i neinvazivnost, sa brzim dobijanjem rezultata;
2. Visoku senzitivnost, što daje brzu detekciju bez preklapanja rezultata između bolesnih i zdravih;
3. Visoku specifičnost, koja se ogleda prisustvom u obolelim uzorcima bez uticaja pratećih oboljenja;
4. Prognostičku vrednost, što bi omogućilo brze promene vrednosti u slučaju pogoršanja bolesti ili odgovora na terapiju;
5. Biološku verodostojnost i omogućenje uvida u osnovne mehanizme bolesti.

AOB se karakteriše vaskularnim i tubularnim promenama tokom kojih se ekspimiraju određeni molekuli, koji se mogu identifikovati i meriti u serumu i urinu (53). Kao potencijalni novi biomarkeri bubrežnog oštećenja ispitivani su različiti proteini u serumu i urinu, molekuli inkapsulirani u egzozomima i mikroRNA (47). Identifikovan je veliki broj različitih molekula koji ukazuju ili na oštećenje bubrežnog tkiva ili predstavljaju odraz smanjenja bubrežne funkcije. Oni su konstitutivni proteini, koji se oslobađaju iz oštećenog tkiva bubrega, ili molekuli čija je sinteza uzrokovana kao odgovor na oštećenje bubrega. Mogu biti i molekuli ekstrarenalnog porekla koji se filtriraju, reapsorbuju ili sekretuju u bubrezima (47). Važno je napomenuti da kod AOB

bubrežno tkivo može da eksprimuje biomarkere i do 3 dana pre nego što se razvije klinički sindrom (63).

Bolesti bubrega su kompleksne, imaju višestruke uzroke i mogu pratiti sistemske bolesti, a HBB i AOB mogu koegzistirati. Biomarkeri u AOB i HBB mogu biti isti, imajući u vidu da kod oba entiteta dolazi do smanjenje broja nefrona, vaskularne insuficijencije i disfunkcije ćelijskog ciklusa. Poznato je da neki biomarkeri kao što su Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Kidney injury molecule-1 (KIM-1) i cistatin-C mogu biti značajno promenjeni kako u AOB, tako i u HBB. Zbog toga jedan biomarker neće dati sve neophodne odgovore (54). Imajući navedeno u vidu, prednost treba dati kombinaciji biomarkera naspram pojedinačnih, jer panel biomarkera omogućava lakšu diferencijaciju mesta i mehanizma nastanka AOB (64).

Njihovo određivanje kod bolesnika koji su u visokom riziku za razvoj AOB, kao što su bolesnici koji se planiraju za kardiohirurške operacije, radiokontrasna snimanja i kritično oboleli u JIN, doprinosi ranoj dijagnozi, blagovremenoj primeni terapijskih mera i boljem ishodu (48).

Potrebno je naglasiti da biomarkeri ne mogu zameniti kliničku procenu bolesnika, ali ih treba smatrati dopunom i njihove koncentracije u serumu i/ili urinu tumačiti u kliničkom kontekstu.

Najčešće pominjani novi biomarkeri za ranu dijagnozu AOB su: Neutrophil gelatinase-associated-lipocalin (NGAL), Kidney Injury Molecule-1(KIM-1), Interleukin-18 (IL-18), Liver-type fatty acid-binding protein (L.FABP), Insulin like growth factor-binding protein 7 (IGBP7), Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2), Calprotectin, Urinary angiotensinogen, Urinary microRNA i mnogi drugi čiji se broj stalno povećava (65).

1.2.5 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

NGAL predstavlja najpoznatiji i najviše ispitivan novi biomarker bubrežnog oštećenja. Pripada porodici lipokalina, proteina koji vezuju i transportuju različite supstance. Inicijalno je otkriven da ima ulogu antibakterijskog faktora (NGAL1) u

aktiviranim neutrofilima. Studije rađene u humanoj populaciji su pokazale da NGAL sadrži komponentu uođenog imuniteta za bakterijsku infekciju, a njegovo sideroforehelatirajuće svojstvo čini ga bakteristatskim agensom (66, 67, 68). S obzirom da infekcija i sepsa dovode do porasta vrednosti NGAL-a, on se može se smatrati i biomarkerom zapaljenja (69).

U poslednje vreme je pokazano da i mnogi maligni tumori indukuju oslobađanje NGAL –a, koji često predstavlja prediktor loše prognoze bolesti (70, 71). Isto tako i mnoge druge ćelije u organizmu, a pre svega tubulociti u bubregu mogu proizvoditi NGAL, kao odgovor na različite štetne uticaje. U urinu životinjskih modela kako ishemijskog tako i nefrotoksičnog AOB, registrovano je povećanje nivoa NGAL-a, te se može smatrati biomarkerom ishemijske povrede (72). Takođe, u mnogobrojnim humanim studijama pokazalo se da povećanje proizvodnje NGAL-a i oslobađanje iz tubularnih ćelija nastaje usled ishemičnog, septičnog, ili posttransplantacionog AOB (73), unutar 2-6h posle kardiopulmonalnog bypasa (74), kao i nakon davanja radiokontrasta (75).

Pretpostavlja se da je izlučivanje NGAL-a u urinu u AOB prisutno samo kada postoji istovremeno proksimalna bubrežna tubularna povreda, koja sprečava reapsorpciju NGAL-a i *de novo* sintezu NGAL-a u distalnim tubulima (76). Izgleda da za povećanu koncentraciju NGAL-a u serumu nije direktno odgovoran sam bubrež, već se u toku AOB kao odgovor na inflamaciju dramatično povećava ekspresija NGAL mRNK u udaljenim organima, naročito jetri i plućima, a može se osloboditi i iz neutrofila, makrofaga i drugih imunih ćelija. Osim toga, bilo koji pad u JGF koji je rezultat AOB-a, dovodi do smanjenja bubrežnog klirensa NGAL-a, uz naknadnu akumulaciju u sistemske cirkulaciji (77).

Proteklih petnaestak godina sprovedena su mnogobrojna ispitivanja kod pacijenata koji su bili u riziku za razvoj AOB, pokušavajući da determinišu da li je NGAL dobar dijagnostički i prognostički biomarker ABO (74). Sposobnost NGAL da dijagnostikuje i predvidi nastanak AOB kod adultnih, a naročito pedijatrijskih kardiohirurških bolesnika je više puta potvrđena (69, 78, 79, 80) Jedan broj studija pokazao je značaj merenja NGALa u ranom postoperativnom periodu, za predviđanje ozbiljnosti i kliničkih ishoda AOB. Tako su u pedijatrijskoj kardiohirurgiji praćene vrednosti ranog postoperativnog serum NGAL-a, koje su u velikoj meri korelirale sa

trajanjem i težinom AOB, dužinom hospitalizacije, potrebama za dijalizom i mortalitetom (81, 82). Kod odraslih bolesnika, koji su podvrgnuti kardiohirurškim intervencijama, a koji su naknadno zahtevali primenu TZBF, pokazano je da su baš ti bolesnici imali značajno više vrednosti NGAL-a neposredno posle operacije (82-89), a slični rezultati su dokumentovani i kod kritično obolelih (90-96).

Međutim, nisu sve studije ukazale na visoku prediktivnu vrednost NGAL-a u AOB, a sa ove vremenske distance može se zaključiti da je on značajniji biomarker u pedijatrijskoj, nego adultnoj populaciji. Može se pretpostaviti da je to zbog činjenice da na povećane vrednosti NGAL-a u serumu mogu uticati brojna prateća stanja kao hronične bolesti bubrega, hronična hipertenzija, sistemske infekcije, anemija, hipoksija kao i maligne bolesti (70,71, 97-99), koja se češće javljaju kod odraslih nego kod dece.

NGAL se može detektovati u krvi i urinu u tri različite forme: a) monomer (25kDa) - produkuju ga neutrofilne i epitelne ćelije gastrointestinalnog trakta, bronha, prostate i bubrega; b) homodimer (45kDa) - produkuju neutrofili i c) heterodimer (135kDa), koji se stvara u ćelijama bubrežnih tubula (49). Komercijalni eseji za merenje koncentracije NGAL nisu u stanju da razlikuju ove tri forme, pa će njima merena koncentracija NGAL uvek predstavljati zbir koncentracija sve tri molekularne forme (49, 69).

1.2.6 Kidney Injury Molecule-1

KIM-1 je novi biomarker bubrežnog oštećenja poznat još kao T cell immunoglobulin and mucin domain containing protein-1 (TIM-1) i ćelijski receptor-1 virusa hepatitis A (HAVCR-1). Po sastavu je transmembranski glikoprotein, koji se ne detektuje u normalnom bubrežnom tkivu, već se registruje nakon ishemičnih i nefrotoksičnih oštećenja bubrega (100), kada dolazi do njegove ekspresije u ćelijama apikalne membrane proksimalnih tubula (101). Rastvorljivi ekstracelularni domen ektodomen KIM-1 se oslobađa dejstvom mataloproteinaze i pojavljuje u urinu neposredno nakon oštećenja proksimalnih tubula.

KIM-1 daje epitelnim ćelijama sposobnost prepoznavanja i fagocitoze mrtvih ćelija koje su prisutne u postishemičnom bubregu i koje dovode do opstrukcije lumena tubula. KIM-1 je po sastavu fosfatidilserinski receptor i on prepoznaje apoptotske ćelije i dalje ih usmerava ka lizozomima. On je ustvari prvi receptor koji tako transformiše epitelne ćelije u fagocite i time doprinosi ograničavanju autoimunog odgovora na prisutno oštećenje (102, 103). Takođe, KIM-1 je eksprimiran i u imunim ćelijama gde učestvuje u diferencijaciji Th ćelija kao i u aktiviranju B limfocita i dendritičnih ćelija (104).

Prve studije na humanoj populaciji sa KIM-1 su objavljene 2002. godine (105), gde je uočena značajno povećana ekspresija KIM-1 u uzorcima tkiva bubrega kod bolesnika sa ATNom i veoma visoka koncentracija KIM-1 ektodomena u urinu pacijenata sa klinički izraženom AOB. U istom radu je pokazana značajna pozitivna korelacija između nivoa KIM-1 u urinu i težine bolesti. Takođe, određena ispitivanja dece posle kardiohirurških interevencija su pokazala da je KIM-1 osetljiv dijagnostički marker AOB (106). Međutim, nekoliko studija sa kritično obolelim adultnim bolesnicima to nisu potvrdila (107, 108, 109). Sa druge strane, povećana ekspresija KIM-1 je utvrđena i u bubrežnom tkivu određenog broja bolesnika sa transplantiranim bubregom, iako protokolarne biopsije nisu pokazale histološki značajna tubularna oštećenja (110), kao i urinu bolesnika sa dokazanim karcinomom renalnih ćelija (111). Dugotrajna ekspresija KIM-1 prisutna je i kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću, iako u manjoj meri nego kod AOB (112).

1.3 Akutno oštećenje bubrega posle kardiohirurških operacija

Kardiohirurške operacije izvedene uz kardiopulmonalni by-pass (CPB) su drugi najčešći uzrok AOB posle septičnog šoka u jedinici intenzivne nege (JIN), što je povezano sa porastom mortaliteta, morbiditeta i dužinom hospitalizacije (113, 114).

Akutno oštećenje bubrega povezano sa kardiohirurškim procedurama karakteriše naglo pogoršanje funkcije bubrega, koje nastaje pod uticajem raznih faktora kao što su: ishemijsko-reperfuziona oštećenja, metaboličke abnormalnosti, aktivacija

neurohumoralnog odgovora, zapaljenski i oksidativni stres kao i egzogeni i endogeni toksini (36).

Incidenca pojave CSA-AKI je između 8,9% i 39% (115-124), a TZBF se primenjuje kod 1-5% bolesnika (125, 126). Pojedine studije su pokazale da čak i blago povećanje serumskog kreatinina nakon kardiohirurških operacija značajno utiče na mortalitet (127, 128), pa tako skok vrednosti serumskog kreatinina do 0,5mg/dl trostruko povećava rizik od smrti, dok povećanje više od 0,5mg /dl povećava taj rizik i do osamnaest puta (127).

Dužina preživljavanja bolesnika posle kardiohirurških operacija uslovljena je i trajanjem AOB (121). Stoga je rano dijagnostikovanje kliničkih i subkliničkih formi AOB primenom pojedinačnog ili panela biomarkera, kao i procena preoperativnih faktora rizika uz optimizovanje kardiohirurških konvencionalnih procedura i farmakološke terapije, od velikog značaja za ishod lečenja ovih bolesnika.

1.3.1 Etiologija i patofiziologija nastanka CSA-AKI

U nastanku CSA-AKI učestvuju više faktora i povezani su kako sa samim bolesnikom, tako i sa specifičnim procedurama koje se obavljaju tokom ili nakon operacije. Preoperativni faktori rizika uključuju: hitne operacije, ponovne operacije, valvularne operacije, primena intra-aortalne balon pumpe, stariju populaciju, ženski pol, smanjenu funkciju leve komore ili kongestivnu srčanu insuficijenciju, dijabetes melitus, periferna vaskularna oboljenja, hroničnu opstruktivnu bolest pluća i povećane vrednosti serumskog kreatinina (36, 129). Drugi takođe važni, modifikovani faktori rizika su oni koji se odnose na performanse CPB, kao što su tehnika on-pump naspram off-pump, pulzatilni naspram nepulzatilnog protoka, normotermni u odnosu na hipotermni CPB, hemodilucija i trajanje CPB (130). Studije su pokazale da je produženo trajanje CPB i klemovane aorte povezano sa povećanom incidencom CSA-AKI (131). Takođe, preoperativna primena kontrastnih dijagnostičkih procedura može doprineti razvoju AOB (131).

Patofiziologija nastanka postoperativnog AOB u kardiohirurgiji rezultat su nekoliko karakterističnih kombinacija vaskularnih i tubularnih oštećenja (132) u bubregu, nastalih tokom CPB, a koje se ne javljaju tokom drugih hirurških intervencija.

1.3.2 Cirkulacija i perfuzija tkiva tokom kardiopulmonalnog by passa (CPB)

U perioperativnom periodu kardiohirurških intervencija odvijaju se različiti događaji koji bi mogli pojedinačno ili kumulativno rezultirati poremećajem u funkciji bubrega. Tokom CPB, najvažnije je da su bubrezi izloženi prekidima i izmenama u krvnom toku, zbog promena u protoku pumpe i nedostatka pulsatilnosti, što remeti balans između kortikalne i medularne perfuzije. Paradoksalno, povećana kortikalna perfuzija može dovesti do kortikomedularne ishemije, usled povećane potrošnje kiseonika, što dalje može dovesti do ishemijsko-reperfuzijskih oštećenja (133). Ipak, nema dovoljno dokaza da rutinska upotreba pulsatilnog protokola CPB smanjenje incidencu CSA-AKI. CPB ima za cilj održavanje odgovarajuće perfuzije perifernih tkiva na nivou koji omogućava optimalno funkcionisanje ćelija. Isto tako se očekuje da će porast regionalnog protoka krvi nadoknađivati smanjenje kiseoničnog kapaciteta u krvi. Svako odstupanje u perfuzionom pritisku i brzini protoka može značajno uticati na isporuku kiseonika svim organima, pa i bubregu i može dovesti do oštećenja njegovog tkiva (134, 135). Posebno u patogenezi CSA-AKI značajnu ulogu ima neadekvatna isporuka kiseonika bubrežnoj meduli, kao i pokretanje sistemskog inflamatornog odgovora u ishemiji (129, 130). Tokom CPB pokreće se nekoliko imunoloskih kaskada kao što su aktivacija komplementa, formiranje slobodnih radikala i oslobađanje zapaljenskih citokina (132). Istovremeno, značajnu ulogu imaju embolijski materijali kao što su vazduh u cirkulaciji, trombocitni agregati, lipidi ili delovi ateromatoznih plakova koji nastaju tokom kanalicije i klemovanja aorte (133). Sve ovo može dodatno pogoršati ishemiju i dodatno indukovati inflamatornu reakciju (136).

1.3.3 Hemodilucija tokom tokom kardiopulmonalnog by passa

Tokom CPB-a nastaje hemodilucija koja smanjuje viskoznost krvi, poboljšava regionalni protok krvi i smanjuje potrebu za transfuzijom krvi. Međutim, diluciona anemija je povezana sa povećanim morbiditetom posle kardiohirurških operacija. Pojedine studije su pokazale da intraoperativni hematokrit <24% značajno korelira sa povećanim rizikom od AOB (137).

1.3.4 Hipotermija tokom kardiopulmonalnog by passa

Većina kardiohirurških procedura koje koriste CPB se izvode u blagoj do umerenoj sistemske hipotermiji (temperatura nazofaringsa od 25-32° C). Neke operacije mogu se izvesti u normotermičkim uslovima, dok je za veće i izazovnije operacije neophodna duboka hipotermija (15-22 ° C), da bi se omogućio period dubokog cirkulatornog aresta i niskog protoka krvi. Pojedine studije su ukazale na značaj hipotermije kao faktora rizika u nastanku CSA-AKI. Takođe zagrevanje, a i brzina zagrevanja, a ne samo stepen postignute temperature, mogu biti uključeni u patogenezu oštećenja organa, što je povezano sa ishemijsko-reperfusionim oštećenjima (131).

1.3.5 Hemoliza posle kardiopulmonalnog by passa

Hemoliza je uobičajena posledica CPB, tokom koje dolazi do oslobađanja velike količine slobodnog hemoglobina. On smanjuje cirkulišući haptoglobin i utiče na proizvodnju slobodnih radikala (138, 139, 140). Mnoge kliničke posledice intravaskularne hemolize tokom CPB objašnjavaju se brzim i nepovratnim vezivanjem slobodnog hemoglobina za azot oksid (NO). Ovo vezivanje dovodi do smanjenja NO,

što za posledicu ima povećanje vaskularnog otpora uz vazokonstrikciju bubrežnih arteriola, formiranje trombina, depoziciju fibrina i aktivaciju trombocita (131).

1.3.6 Aktivacija simpatičkog nervnog sistema tokom kardiopulmonalnog by passa

Tokom CPB dolazi i do aktivacije simpatičnog nervnog sistema uz endogeno oslobađanje kateholamina i pokretanje renin-angiotenzin-aldosteron kaskade, što sve može dodatno oštetiti bubrežnu oksigenaciju tokom operacije (141, 142, 143).

1.3.7 Procena rizika za nastanak AOB posle kardiohirurških operacija

Iako su poslednjih godina patofiziološki mehanizmi nastanka CSA-AKI dosta rasvetljeni, to nije doprinelo značajnom poboljšanju prognoze AOB posle kardiohirurških procedura (36). I dalje se ulažu veliki naponi kako bi se uspostavio određeni model koji bi precizno procenjivao rizik za nastanak CSA-AKI, što bi doprinelo optimizovanju donošenja kliničkih odluka i strategija preoperativnog lečenja u cilju minimiziranja rizika (126).

Razvijeno je više prediktivnih modela procene operativnog rizika za razvoj AOB, od kojih se tri primenjuju za predviđanje upotrebe TZBF nakon kardiohirurških procedura. To su: skor ili kalkulator Klivlend klinike-Cleveland Clinic score (CCS), Mehta score i pojednostavljena kalkulator bubrežnog indeksa-Simplified Renal Index score (SRI). Ostali modeli su razvijeni da predvide AOB koji ne zahteva dijalizu. Međutim, i pored razvijenih modela ne postoje jasne smernice za korišćenje određenog prediktivnog modela za CSA-AKI (126, 144).

Na validnost modela u dijagnostičkoj proceni imaju uticaja veličina uzorka, demografske i kliničke karakteristike pacijenata, definicija AOB-a, ekskluzivni kriterijumi, vremenski period ispitivanja, vrsta kardiohirurške intervencije, geografsko područje ispitivanja (126). Tako je ukazano da i pored prediktivnih prednosti

kalkulatora Leicester kardiohirurgije za istraživanje procene rizika-Leicester Cardiac Surgery Research AKI Risk Score (LCSRARS), postoje ograničenja njegove primenljivosti u odnosu na populacije iz različitih oblasti (145). Uloga kliničara je da adekvatno odredi koji sistem bodovanja će primeniti na datu populaciju pacijenata (126).

Uvođenje novih biomarkera kao što su urinarni IL-18 i plazma NGAL uz kliničke modele, poboljšalo je prognozu rizika CSA-AKI za 25 i 18% (146). Međutim, potrebni su konsenzusi i u definiciji AOB, koji bi uključivali ove nove biomarkere kako bi se razvili i potvrdili ovi rezultati, u cilju predikcije blažih ili jačih akutnih oštećenja bubrega. Isto tako su neophodna dalja istraživanja da bi se razvili modeli rizika za predviđanje blažih oblika AOB, koji ne zahtevaju lečenje dijalizom nakon kardiohirurških operacija (126).

1.4 Kardiopulmonalni by-pass

CPB poznat još pod nazivom ekstrakorporalna cirkulacija je jedna od najsloženijih procedura u medicini, koja podrazumeva koncept kompletnog ili delimičnog preuzimanja funkcije srca i pluća tokom operacija na otvorenom srcu, kako bi se obezbedila adekvatna cirkulacija i oksigenacija u organizmu (147).

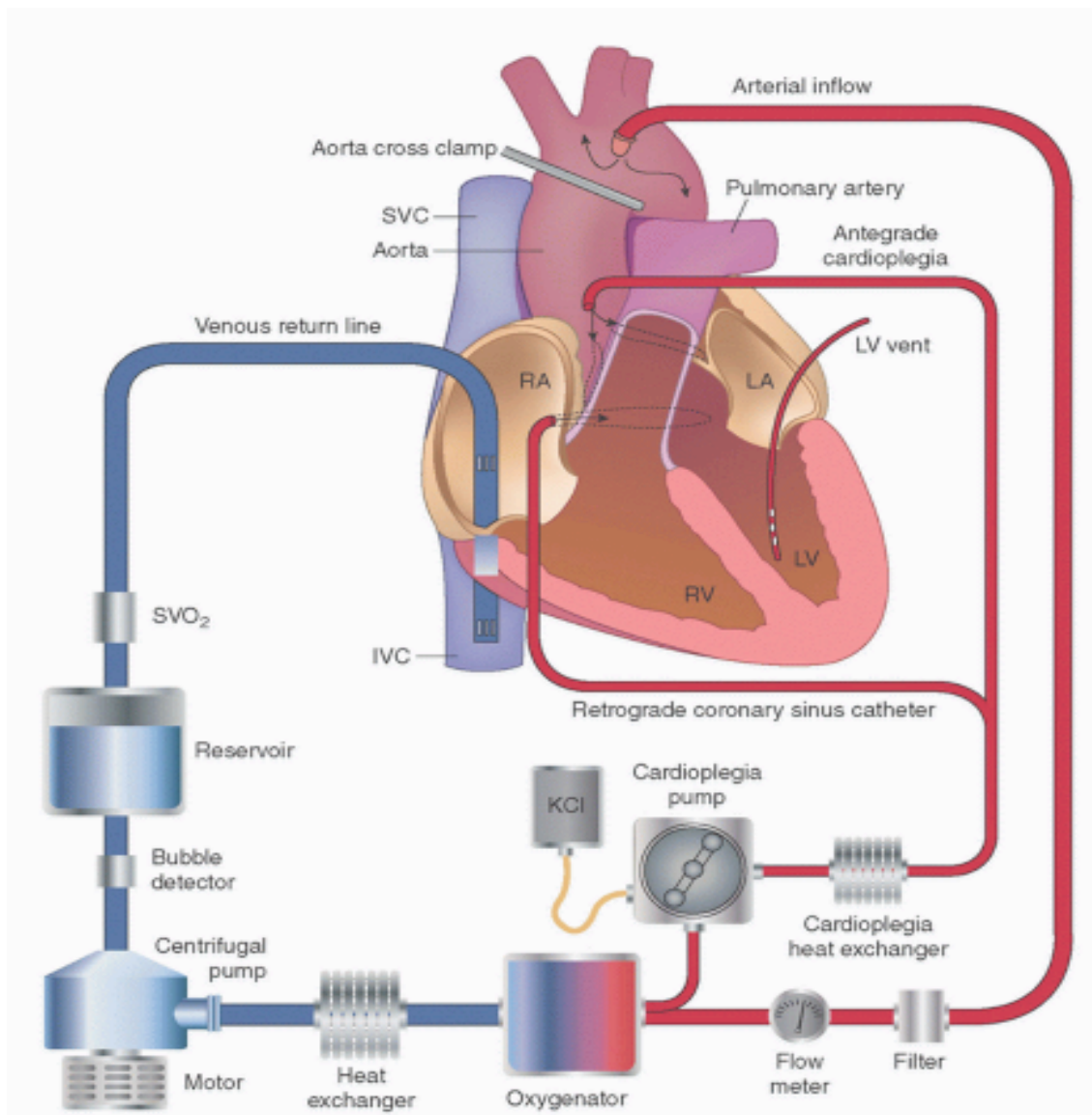
Ova procedura zahteva primenu antikoagulacije koja bi bila reverzibilna na kraju operacije, metod pumpanja krvi bez razaranja eritrocita i siguran način razmene gasova uz održavanje potrebnog nivoa oksigenacije. Prvi zahtev je obezbedjen upotrebom heparina i antidota Protamina. Pumpanje krvi se postiže korišćenjem posebno konstruisanih pumpi: pumpi sa valjcima, tzv “roller” pumpi ili centrifugalnih, a nivo potrebnog nivoa oksigenacije obezbeđuje se upotrebom membranskih oksigenatora sa mikroporama (148).

1.4.1 Komponente kardiopulmonalnog by-passa (CPB)

Komponente CPB su: venski rezervoar, oksigenator, kardiometrični rezervoar, arterijski filter, sistem cevi-tubusa i pumpa. Osnovni princip rada je drenaža venske krvi u venski rezervoar, odakle se krv pumpa kroz oksigenator dalje u sistemski arterijski krvotok (slika 1). Ovaj osnovni perfuzijski sistem može biti prilagođen da obezbedi parcijalnu ili totalnu potporu i zamenu cirkulacije, respiratornu potporu, te izolovanu potporu desnom srcu, levom srcu ili plućima (148).

Arterijska kanila se postavlja najčešće na distalnom delu ascendentne aorte, održavajući arterijski sistolni pritisak na vrednostima između 90-100mmHg i obezbeđuje dovod oksigenirane krvi iz aparata za CPB. Alternativna mesta kanulacije su distalni deo aortnog luka, aksilarno-subklavijalno ili kanulacije femoralnih arterija (149).

Venski rezervoar služi kao rezervoar volumena i u njega može da se mobiliše od 1 do 3 litra bolesnikove krvi, a predstavlja pogodno mesto za primenu medikacije, dodavanje volumena i odstranjenja vazduha iz venskog sistema. (149). Postoje dve vrste oksigenatora: membranski i "bubble" Membranski oponašaju krvno-respiratornu barijeru i sigurniji su od "bubble" oksigenatora (150, 151). (slika 1)



Slika 1. Shematski prikaz kardiopulmonalnog by-passa (Redrawn from Miller RD, Pardo MC, eds. *Basics of anesthesia*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2011)

1.4.2 Tehnika izvođenja kardiopulmonalnog by-passa

Da bi se mašina za ekstrakorporalni krvotok pripremila za rad, neophodno je da volumen priming tečnosti bude od 1,5 do 2 litra balansirano elektrolitnog rastvora, što odgovara trećini bolesnikovog volumena krvi. Ona hemodiluirá i snižava hematokrit na

otprilike 60-70% preoperativne vrednosti (149). Uobičajena vrednost hematokrita tokom trajanja kardiopulmonalnog by-passa je od 20-25% pri umerenoj hipotermiji (25-32°C). Pre insercije aortne i venske kanile, intravenski se ordinira heparin 300-400IJ/kgTT, a vreme koagulacije se proverava merenjem aktiviranog vremena koagulacije (ACT) testom. Heparin samo delimično inhibira stvaranje trombina tokom ekstrakorporalnog krvotoka, te je preporučena vrednost ACT-a 480 secundi (152). Za reverziju se koristi Protamin u dozi 1 mg/ 100 IJ Heparina. Kada se venski rezervoar počne puniti iz venske linije, povećava se pritisak i volumen u rezervoarima. Nakon postizanja potrebnog protoka i stabilizacije, ventilacija pluća se prekida, počinje hlađenje pacijenta i aorta se klemuje radi zaustavljanja srca (153). Hiperkalemični rastvor kardioplegije se aplikuje anterogradno direktno u koren aorte, proksimalno od aortne kleme ili retrogradnim putem kroz kateter plasiran u koronarni sinus i srce se zaustavlja u diastoli (149).

U fiziološkim uslovima protok je uslovljen potrošnjom kiseonika koji se kreće oko 250ml/min. Hemodilucija snižava količinu rastvorenog kiseonika sa 20ml/dl na 10ml/dl, te je za održanje metaboličkih potreba organizma neophodno povećati protok ili smanjiti zahtev organizma za kiseonikom. Hipotermija smanjuje zahtev organizma za kiseonikom, te se sukcesivno smanjuje i protok. Tokom trajanja CPB-a na temperaturi od 35/37°C, u uslovima anestezije i miorelaksacije preporučena vrednost protoka krvi je 2,4 l/min/m². Na 30° C neophodan protok je 1,8 l/min/m², na 25°C 1,6 l/min/m², a na 18°C 1,0 l/min/m² (149).

Pre zaustavljanja CPB-a pacijent se zagreva do temperatura tela od 34-36°C, srce se defibrilira, a pluća ponovo arteficialno ventiliraju (149). Prate se hemodinamski parametri, saturacija kiseonikom, vrednosti hematokrita, elektrolita i acidobazni status. Nakon njihove optimizacije, počinje sa odvajanjem bolesnika od CPB.a, kada se klemuje venska linija, zaustavlja priliv u venski rezervoar i volumen krvi vraća u bolesnika. Sa postizanjem i održavanjem hemodinamske stabilnosti, kateteri i kanile se vade i ordinira protamin.

1.4.3 Patofiziološke posledice kardiopulmonalnog by-passa

Sistemi arterijski pritisak tokom CPB uslovljen je protokom, viskoznošću krvi i vaskularnim tonusom. Održavanjem srednjeg arterijskog pritiska iznad 50-60mmHg, moždana perfuzija je očuvana i pored sniženih vrednosti protoka zahvaljujući autoregulacionim mehanizmima mozga. Sa snižavanjem vrednosti protoka dolazi do hipoperfuzije drugih organa i to skeletnih mišića, visceralnog peritoneuma, mokraćne bešike i bubrega (149).

Hipotermija interferira sa enzimskom aktivnošću tako da remeti funkcije organa, dovodi do alkaloze, povećava sistemski vaskularni otpor, produžava vreme trajanja CPB, povećava rizik od moždane hipertermije pri ponovnom zagrevanju i povećava postoperativno neurokognitivne disfunkcije (154). U cilju sprečavanja alkaloze i održavanja acidobazne ravnoteže tokom CPB mogu se primenjivati dve strategije alpha stat ili pH stat. U kardiohirurgiji odraslih bolesnika alpha stat je pokazao bolje rezultate, a njegov princip je da se vrednosti gasova iz uzorka krvi određuju uvek na temperaturi od 37°C, za razliku od pH stata, koji uzima u obzir realnu telesnu temperaturu tokom CPB-a. Vrednost parcijalnog pritiska kiseonika bi trebalo održavati preko 150mmHg, kako bi se osigurala adekvatna arterijska saturacija (149).

Alkalozna kao i Gibbs Donanov efekat snižavanja koncentracije nedifuzibilnih proteinskih anjona tokom hemodilucije uzrokuju hipokalemiju, dok ekscesivna primena hiperkalemičnih kardioplegičnih rastvora, preoperativna primena beta blokatora, koomorbiditeti (dijabetes melitus i HBB), mogu da dovedu do hiperkalemije. Variranje kalijuma može biti uzrokovano i promenama u vrednostima hormona kateholamina, kortizola, aldosterona i insulina (149).

Tokom CPB povećava se nivo kateholamina kao i antidiuretskog hormona (ADH), što uzrokuje smanjenje diureze, dok porast insulinske rezistencije i kortizola dovodi do hiperglikemije. Smatra se da je rezistencija insulina tokom hirurške intervencije uzrokovana endogenim oslobađanjem kateholamina i kortizola u sklopu odgovora na stres (155). Osim toga, intenzivira se metabolizam lipidnih materija (153). Takođe, tokom CPB, usled kontakta sa stranom površinom perfuzionog sistema, dolazi

do pokretanja inflamatornog odgovora, aktivira se sistem komplementa, monociti, neutrofil, endotelne ćelije i trombociti (149).

Uspostavljanje i funkcionisanje ekstrakorporalne cirkulacije nije moguće bez adekvatne antikoagulacije. Heparin kao glavni antikoagulantni lek ima prednost zbog mogućnosti intravenske primene, brzog početka delovanja i reverzibilnog dejstva. Nedostaci su to što produžena primena dovodi do razvoja rezistencije na heparin, usled smanjenja koncentracije antitrombina i mogućnost razvoja heparinom indukovane trombocitopenije (149).

1.4.4 Komplikacije kardiopulmonalnog bypassa

Najčešći uzroci ozbiljnih stanja koja ugrožavaju bolesnika i mogu dovesti do smrtnog ishoda su masivna gasna embolizacija, disekcija aorte, ispadanje kanila, tromboza sistema za perfuziju (156).. Produženo trajanje CPB (preko 3h), reoperacije i različiti faktori vezani za hematološki status bolesnika mogu dovesti do značajnog gubitka krvnog volumena (149), a dva glavna uzroka oštećenja organa su mikroembolizacija i hipoperfuzija organa. Tokom CPB-a dolazi do nagomilavanja intersticijske tečnosti, a faktori koji imaju uticaj su hipotermija, intenzitet protoka, hemodilucija, pritisak intersticijalne tečnosti i kapilarni permeabilitet. Tokom CPB-a se smanjuje i pH unutar želuca, te su erozije sluznice želuca i dvanaestoplačnog creva moguće komplikacije. Takođe može doći do razvoja mezenterijalne vazokonstrikcije sa posledičnim infarktoma creva (149).

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

1. Utvrđivanje incidence razvoja akutnog oštećenja bubrega u bolesnika posle elektivnih kardiohirurških intervencija.
2. Utvrđivanje značaja demografskih karakteristika, antropometrijskih parametara i preoperativnih komorbiditeta u nastanku akutnog oštećenja bubrega posle elektivnih kardiohirurških intervencija.
3. Utvrđivanje značaja promena hemodinamskih faktora u nastanku akutnog oštećenja bubrega nakon elektivnih kardiohirurških intervencija.
4. Utvrđivanje značaja specifičnih parametara vezanih za kardiopulmonalni by-pass u nastanku akutnog oštećenja bubrega u bolesnika posle elektivnih kardiohirurških intervencija.
5. Utvrđivanje značaja perioperativnog praćanja standardnih laboratorijskih parametara, standardnih pokazatelja bubrežne funkcije, acidobaznog statusa kao i gasnih analiza u ranom otkrivanju akutnog oštećenja bubrega u bolesnika posle elektivnih kardiohirurških intervencija.
6. Utvrđivanje značaja određivanja novih biomarkera Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) i Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) u urinu tokom elektivnih kardiohirurških intervencija u predikciji akutnog oštećenja bubrega u bolesnika posle elektivnih kardiohirurških intervencija.
7. Izdvajanje najvažnijih varijabli u predikciji razvoja akutnog oštećenja bubrega u bolesnika posle elektivnih kardiohirurških intervencija.

3 MATERIJAL I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, observaciona, neinterventna, kohortna studija odobreno je od strane Etičkog komiteta Kliničkog Centra Srbije. Svi bolesnici su preoperativno usmeno i pismeno detaljno informisani o prirodi i zahtevima budućeg ispitivanja nakon čega su potpisali obrazac informativnog pristanka za učešće u njemu.

3.1 Bolesnici

U studiji je učestvovalo 100 odraslih klinički stabilnih kardioloških bolesnika, prosečne starosti $61,1 \pm 9,1$ god. (od 32-80 godina), 77 je bilo muškog pola, koji su bili planirani za izvođenje elektivnih kardiohirurških operacija: aortokoronarnog by-passa, valvularne hirurgije i kombinovanih procedura (koronarna i valvularna hirurgija) na Klinici za Kardiohirurgiju Kliničkog Centra Srbije u periodu od novembra 2011. godine do juna 2013. godine.

Ekskluzioni kriterijumi za učešće u studiji su bili:

- a) bolesnici mlađi od 18 godina i stariji od 80 godina
- b) hitne operacije
- c) reoperacije
- d) oboljenja urinarnog trakta
- e) podaci o hroničnoj bubrežnoj bolesti/slabosti

Akutno oštećenje bubrega definisano je na osnovu klasifikacionih kriterijuma prema KDIGO vodiču, koristeći jedan od sledećih kriterijuma: povećanje vrednosti serumskog kreatinina $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ 48 sati nakon CPB, ili povećanje za $\geq \times 1.5$ puta u

odnosu na bazalnu vrednost (vrednost kreatinina dan uoči operacije) u poslednjih sedam dana nakon CPB, nakon čega je po istim kriterijumima procenjen i stadijum AOB.

Ispitanici su na osnovu pomenutih KDIGO kriterijuma za dijagnozu AOB bili podeljeni na 2 grupe : a) razvili AOB i b) nisu razvili AOB.

3.2 Klinička procena bolesnika

Svim bolesnicima su preoperativno prikupljeni anamnestički podaci, obavljen fizikalni pregled, izmereni su hemodinamski parametri, arterijski pritisak, srčana frekvencija kao i telesna temperatura. Iz donete medicinske dokumentacije je zabeležena i ejectiona frakcija srca (EF) koja je ehosonografski procenjena preoperativno. Izvršena je klasifikacija bolesnika po protokolu američkog udruženja kardiologa iz Njujorka-New York Heart Association (NYHA), uzimajući u obzir stepen zamaranja, fizičke aktivnosti, dispneje, palpitacija i pojave anginoznog bola. Na osnovu zadatih kriterijuma za svakog pojedinačnog bolesnika je utvrđeno da li ispunjava uslove za uključivanje u studiju, o čemu je detaljno informisan uz dostavu odobrenog informativnog dokumenta, nakon čega je svako od učesnika samostalno doneo odluku o pristupanju uz potpisivanje saglasnosti.

Takođe su zabeleženi demografski i antropometrijski podaci, kao navika (pušenje). Verifikovani su faktori rizika i prateća oboljenja sa primenjenom terapijom odnosno verifikovani su komorbiditeti (hipertenzija-HTA, diabetes mellitus-DM, hronična obstruktivna bolest pluća-HOBP, angina pectoris-AP, akutni infarkt miokarda u prethodnih mesec dana -AIM, hiperlipidemija, periferne vaskularne bolesti) i procenjen je operativni rizik za razvoj AOB primenom dva skora: CCS i LCSRARS.

3.3 Metode

3.3.1. Uzorkovanje krvi i urina

Dan uoči planirane operacije su uzeti uzorci krvi u standardnim epruветama nakon venepunkcije za analize krvne slike (Hemoglobin, hematokrit, broj leukocita i trombocita), biohemijskih parametara (glikemija, urea, kreatinin, natrijum, kalijum ukupni proteini, albumini), a arterijskom punkcijom arterije radialis za vrednosti gasnih analiza: parcijalnih pritisaka kiseonika i ugljen dioksida (pO₂ i pCO₂), saturacije kiseonika, laktata i bikarbonata. U epruветama od 5ml, nakon spontanog mokrenja, prikupljani su uzorci urina za određivanje novih biomarkera bubrežnog oštećenja NGAL-a i KIM-1-a. Uzorci urina su dalje centrifugirani i u roku od 20 minuta zamrznuti na temperaturi od -80°C. U daljem toku studije istim ispitanicima su neposredno pre zaustavljanja CPB-a uzeti uzorci krvi za određivanje parametara krvne slike, a odmah nakon zaustavljanja CPB-a uzorci krvi za određivanje biohemijskih parametara, gasnih analiza, acidobaznog statusa i urina za pomenute analize. Sve navedene analize su ponovo uzorkovane u JIN 3h, 12h, 24h i 48h od momenta odvajanja od CPB. Uzorci krvi su vađeni iz arterijske kanile, a urin standardnom tehnikom iz prethodno plasiranog Foleyevog urinarnog katetera. Tehnika uzimanja, čuvanja i obrade uzoraka izvedena je prema istim standardnim protokolima za sve uzorke. Svim ispitanicima je prekontrolisana vrednost kreatinina u krvi na dan otpusta sa Klinike.

3.3.2 Perioperativni tok

Svim ispitanicima je sat vremena pre ulaska u operacionu salu ordinirana oralna premedikacija, uz primenu anksiolitika-Lorazepam 2,5mg. Neposredno preoperativno plasirane su dve periferne venske kanile preko kojih su ordinirani medikamenti i

infuzione tečnosti. Arterijska kanila je plasirana u a. radialis za invazivno kontinuirano praćenje srednjeg arterijskog pritiska (MAP) i uzimanje gasnih, kao i svih ostalih predviđenih analiza iz krvi tokom operacije. Po uvodu u anesteziju plasiran je i centralni venski kateter (CVK) u venu cavu superior za kontinuirano praćenje centralnog venskog pritiska. Takođe je postavljen urinarni kateter za praćenje diureze tokom operacije, kao i uzimanje uzoraka urina u perioperativnom toku.

Opštu anestezija je izvedena po standardnim protokolima uz korišćenje hipnotika i sedativa pojedinačno, ili u kombinaciji (Hypnomidate 0,2mg/kgtt, Propofol 1-2mg/kgtt, Midazolam 0,1mg/kgtt) za indukciju u anesteziju uz inhalacionu smešu kiseonika i vazduha u odnosu 50%:50%, relaksanta (Rokuronium) za intubaciju (0,6mg/kgtt) i održavanje relaksacije (8-10mcg/kgtt/min), volatilnog anestetika (Sevorane 0,6-2vol%) i intravenskog anestetika (Midazolam), za održavanje anestezije, a opijatnih analgetika (Fentanil, Sufentanil) za postizanje (1µg/kgtt) i održavanje (0,02—0,05µg/kgtt/min) adekvatne analgezije. Svi intravenski anestetici, kao i analgetici i relaksanti su tokom operacije ordinirani kontinuirano u preporučenim dozama preko infuzionih pumpi (BRAUN Perfusor space), a volatilni anestetik preko odgovarajućeg vapura (Dräger Vapor 2000), kako bi se tokom operacije održavao zadovoljavajući nivo anestezije, analgezije i relaksacije. Izbor medikamenata je bio prema proceni odgovornog anesteziologa.

Monitoring tokom operacije je obuhvatao kontinuirano praćenje EKG-a, srčane frekvence, MAP-a, CVP-a, pulsne oksimetrije, kapnografije, parametara mehaničke ventilacije, telesne temperature i moždane aktivnosti detektovanjem vrednosti bispektralnog indeksa (BIS). Korišćen je monitor Dräger Infinity Delta XL.

Kardiopulmonalni by-pass je izvođen po protokolarnoj proceduri. Da bi se postigla antikoagulacija tokom CPB-a primenjen je Heparin za intravensku upotrebu u dozi od 400 IU/kgtt, kako bi se obezbedila adekvatna vrednost aktiviranog vremena koagulacije (ACT) od preko 480 s. Korišćene su nepulsatilne pumpe (Stockert S5, Terumo S1, Jostra HL) i membranski oksigenatori (Sorin 8, Sorin 8F i Euroset). Volumen priminga je obuhvatao: Sol Ringer laktat 1000-1500ml, Sol 20% Manitol 125ml, Heparin 5000IU i Traneksamična kiselina 500mg) u skladu sa uspostavljenim protokolom. Antifibrinolitik-Traneksamična kiselina ordinirana je pre CPB-a u ukupnoj

dozi od 30mg/kgtt. Miokardijalna protekcija je omogućena anterogradnom primenom hiperkaliemičnog kristaloidnog rastvora hladne kardioplegije u dozi od 10ml/kg/TT nakon klemovanja aorte. Tako je postignut srčani zastoj u toku CPB-a, koji je održavan intermitentnim administriranjem 250-300ml istog rastvora svakih 20 minuta. Vrednost protoka CPB-a je individualno preračunavana do maksimalno 2,4 l/ min/m² uzimajući u obzir procenjenu telesnu površinu, kao i temperaturu planirane hipotermije. Vrednost srednjeg arterijskog pritiska je održavana u rasponu od 50-70mmHg, a hipotermije od 32-34°C. Nakon odvajanja od CPB-a izvršena je reverzija efekata Heparina administriranjem Protamina u dozi 1mg na 100 IU. Heparina.

Parametri monitoringa su zabeleženi: MAP neposredno pred zaustavljanje CPB-a, a CVP neposredno nakon zaustavljanja CPB-a, dok su postoperativno u navedenim intervalima uzorkovanja svih pomenutih analiza izmereni frekvenca srca, MAP I CVP.

3.3.3 Biohemijske analize

Laboratorijske analize (KKS, glukoza, urea, kreatinin, ukupni protein, albumin, elektroliti natrijum i kalijum) su merene standardnim laboratorijskim metodama:

Parametri krvne slike su određivani na hematološkom brojaču HmX (Beckman Coulter, USA) koji koristi princip impedance, spektrofotometriju i VCS tehnologiju za određivanje broja ćelija, odnosno koncentracije hemoglobina.

Biohemijski parametri su određivani na automatskom analizatoru AU 680 (Beckman Coulter, USA) korišćenjem standardnih metoda:

- enzimsko određivanje glukoze metodom sa heksokinazom/glukoza-6-fosfat dehidrogenazom,
- spektrofotometrijsko UV određivanje uree metodom sa glutamat dehidrogenazom,
- spektrofotometrijsko određivanje kreatinina kinetičkom metodom po Jaffe-u,
- spektrofotometrijsko određivanje ukupnih proteina biuretskom metodom,
- spektrofotometrijsko određivanje albumina metodom sa brom-krezol zelenim, i

- potenciometrijsko određivanje natrijuma i kalijuma jon-selektivnim elektrodama.

3.3.4 Biomarkeri bubrežne funkcije i oštećenja

Za JGF korišćena je MDRD formula uz pretpostavljenu jačinu glomerulske filtracije $75 \text{ ml/min/1,73m}^2$, koja pored vrednosti serumskog kreatinina, uzima u obzir godine starosti, pol i rasu. Sva merenja su urađena na dan uzorkovanja u laboratoriji Centra za medicinsku biohemiju, Odeljenja u Klinici za kardiohirurgiju. Laktati, kao i pO_2 i pCO_2 su određivani iz arterijskih uzoraka krvi arterijskim gas testom (ABG) odmah nakon uzimanja uzoraka, primenom gasnog analizatora (Gem Premier 3000, Instrumentation Laboratory, Milano, Italy)

Novi biomarkeri bubrežnog oštećenja, urinarni NGAL i urinarni KIM-1 su određivani iz prethodno centrifugiranih i zamrznutih alikvota Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) tehnikom (ABBOTT Diagnostics, IL, USA i R&D Systems Inc, MN, USA, respektivno) u laboratoriji Farmaceutskog fakulteta.

3.3.5 Hemodinamski i antropometrijski parametri

1. MAP je procenjen je korišćenjem formule:

$$\text{MAP} = [(2 \times \text{diastolni}) + \text{sistolni}] / 3$$

2. Indeks telesne mase-Body mass index (BMI) izračunat je prema formuli na osnovu antropometrijskih merenja telesne težine i telesne visine: $\text{BMI} = \text{telesna težine (kg)} / \text{telesna visina (m)}^2$

3. Telesna površina-Body surface area (BSA) (m^2) = $\sqrt{([\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}] / 3600)}$

3.3.6 Skorovi za procenu rizika

1. CCS kalkulator procenjuje rizik za primenu TZBF nakon kardiohirurških operacija na osnovu sledećih parametara: pol, srčano popuštanje, EF<35%, preoperativno plasirana intraaortalna balon pumpa (IABP), terapijski kontrolisana HOBP, DM sa primenom terapije insulinom, kardiohirurške reoperacije, vrednosti kreatinina, hitne operacije, vrsta operativnog zahvata.

2. LCSRARS kalkulator procenjuje rizik za razvoj CSA-AKI na osnovu sledećih parametara: godine života, pol, BMI, status navike pušenja, stepen NYHA klasifikacije, preoperativni dijabetes, periferne vaskularne bolesti, hipertenzija, vrednosti hemoglobina i JGF, vremenski period prisustva CVK, procenjena EF, prisustvo trosudovne bolesti, operativni prioritet, vrsta operativnog zahvata.

3.4 Statistička analiza

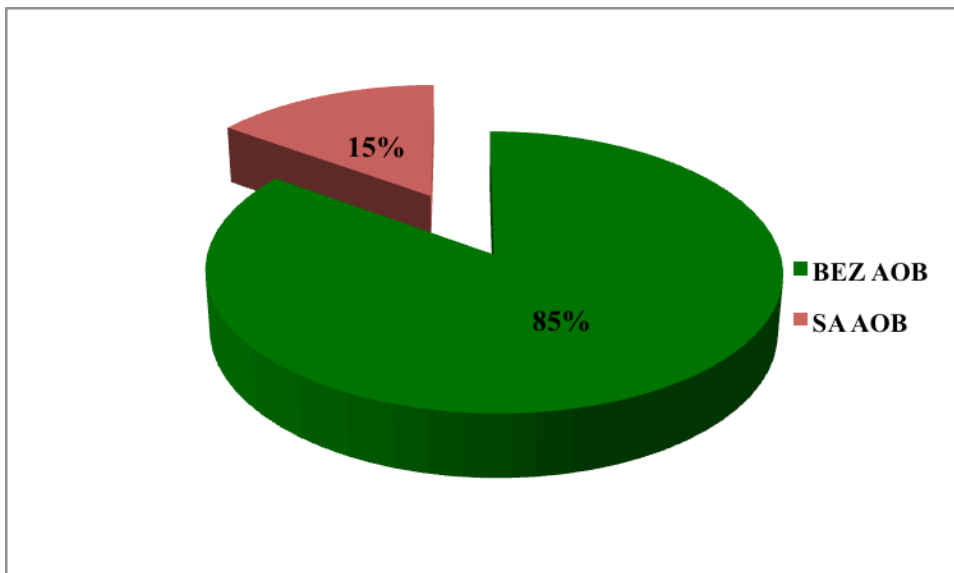
Statističkom analizom podataka obuhvaćeni su svi ispitivani parametri. Od metoda deskriptivne statistike korišćene su za numerička obeležja posmatranja mere centralne tendencije i mere varijabiliteta, dok za atributivna obeležja posmatranja apsolutni i relativni brojevi. Hi-kvadrat (χ^2 , *Chi-square Test*) je korišćen za analizu atributivnih obeležja posmatranja između analiziranih grupa. Normalnost raspodele je testirana Kolmogorov-Smirnov testom (*Kolmogorov-Smirnov Test*) za numerička kontinuirana obeležja posmatranja. Izbor testa za analizu numeričkih podataka zavisio je od prirode raspodele podataka. U slučaju normalne raspodele, poređenje za svaki parametar u više vremena merenja vršene je metodom dvofaktorske analize varijanse za

ponovljena merenja. Studentov T test (*Student's T-test*) primenjen je za dva nezavisna uzorka za pojedinačne vremenske intervale. Kod raspodele različite od normalne, poređenje u više vremena merenja vršeno je Fridmanovim testom (*Freidman test*), a za međugrupnu analizu ManVitnijev U test (*Mann Whitney U Test*). Logistički regresioni modeli (univarijantni multivarijantni) vršeni su za određivanje zavisnih i nezavisnih faktora rizika za nastanak AOB, gde se mera uticaja prikazivala eksponentom B (*eng. Odds Ratio-OR*). Svaka od metoda se smatrala statistički signifikantnom kad je $p < 0,05$. Svi dobijeni podaci su statistički obrađeni korišćenjem softverskog paketa IBM SPSS Statistics ver. 24.0 software (IBM, USA).

4 REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 100 bolesnika koji su bili hospitalizovani na Klinici za kardiohirurgiju KCS zbog planiranih kardiohiruških intervencija. Ispitanici su na osnovu KDIGO kriterijuma za dijagnozu AOB bili podeljeni u 2 grupe: a) razvili (sa) AOB i b) nisu razvili (bez) AOB.

Na grafikonu 2 prikazana je učestalost bolesnika sa i bez AOB. Od ukupno 100 ispitanika, 15 bolesnika (15%) je razvilo AOB.



Grafikon 2. Učestalost bolesnika sa i bez akutnog oštećenja bubrega.

4.1 Demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika

U tabeli 4 su prikazane demografske i antropometrijske karakteristike ispitanе 2 grupe bolesnika.

Tabela 4. Demografske i antropometrijske karakteristike grupe bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^{a, b, c}	
	NE	DA		
n (%) / X±SD / (Med; min-max)				
Pol	Ženski	19 (22,4%)	4 (26,7%)	^a p=0,714
	Muški	66 (77,6%)	11 (73,3%)	
	Ukupno	85 (100%)	15(100%)	
Starost		61,48± 9,08	65,93±9,059	^b p=0,083
		62 (32-77)	68 (48-80)	
BMI (kg/m ²)		27,66± 3,56	27,87±2,62	^c p=0,612
		27,3 (18,5-39,7)	28,1 (20,4-33,1)	
BSA		1,97±0,19	1,93±0,16	^b p=0,372
		1,96 (1,63-2,69)	1,91 (1,61-2,20)	

^a Hi-kvadrat test; ^b T test za nezavisne uzorke; ^c Mann Whitney test;

Analiza rezultata pokazuje da nije nađena statistički značajna razlika u zastupljenosti muškog i ženskog pola (p=0,714), kao ni u starosti bolesnika sa i bez AOB (p=0,083).

4.2 Komorbiditeti, vrste kardiohiruških operacija i faktori rizika za AOB

U tabeli 5 prikazane su navike i komorbiditeti grupa bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 5. Navike ispitanika i komorbiditeti grupa bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike n (%)		Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^{a,b}
		NE	DA	
Pušenje	Ne	36 (42,9%)	5 (35,7%)	p=0,616
	Da	48 (57,1%)	9 (64,3%)	
Hipertenzija	Ne	7 (8,2%)	0 (0%)	p=0,249
	Da	78 (91,8%)	15 (100%)	
Angina pectoris	Ne	13 (15,3%)	3 (20%)	p=0,647
	Da	72 (84,7%)	12 (80%)	
Diabetes melitus	Ne	57 (67,1%)	10 (66,7%)	p=0,976
	Da	28 (32,9%)	5 (33,3%)	
Hiperlipidemija	Ne	20 (23,5%)	1 (6,7%)	p=0,139
	Da	65 (76,5)	14 (93,3%)	
HOBP	Ne	80 (94,1%)	13 (86,7%)	p=0,297
	Da	5 (5,9%)	2 (13,3%)	
Vaskularne periferne Bolesti	Ne	67 (78,8%)	13 (86,7%)	p=0,484
	Da	18 (21,2%)	2 (13,3%)	
Akutni infarkt miokarda(poslednji mesec)	Ne	77 (90,6%)	15 (100%)	p=0,215
	Da	8 (9,4%)	0 (0%)	
	Ukupno	85(100%)	15 (100%)	
EF (%)	Ne	55,18±9,85	56,47±8,56	^b p=0,695
	Da	55 (30-72)	56 (40-70)	

^a Hi-kvadrat test; ^b Mann Whitney test; EF- ejekciona frakcija

Poređenje učestalosti ispitanika koji su pušači u grupama sa i bez AOB, pokazuje da nema statistički značajne razlike između njih. Poređenje učestalosti bolesnika sa i bez komorbiditeta (hipertenzije, angine pectoris, diabetes melitusa, hiperlipidemije, hronična obstruktivna bolest pluća, vaskularne periferne bolesti, akutni infarct miokarda u poslednjih mesec dana) kao i srednjih vrednosti EF nije pokazalo statistički značajnu razliku između grupa sa i bez AOB.

U tabeli 6 su prikazani skorovi rizika za razvoj AOB u grupama bolesnika sa i bez AOB

Tabela 6. Skorovi rizika za razvoj AOB u grupama bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike n (%) / $\bar{X} \pm SD$ / (Med; min- max)	Akutno oštećenje buberga		Značajnost ^a
	NE	DA	
CCS	1,58±0,4 1 (1-3)	1,8±0,77 2 (1-3)	p=0,289
LCSRARS	10,53±6,29 8,91 (2,86- 31,44)	14,19±7,25 12,25 (6,40- 31,55)	p=0,019*
NYHA	1,31±0,56 1 (1-3)	1,27±0,46 1 (1-2)	p=0,970

* statistička značajnost;^a Mann Whitney test, CCS- Cleveland Clinic score, LSCOR -Leicester Cardiac Surgery Research AKI Risk Score

Analiza rezultata za vrednosti CCS skora, kao i NYHA klasifikacije pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ispitivanog parametra između grupa sa i bez AOB. Međutim, LCSRARS ispitivanje je pokazalo da je grupa bolesnika sa AOB imala i značajno viši skor u odnosu na grupu bolesnika bez AOB.

U tabeli 7 je prikazana učestalost bolesnika sa različitim kardiohirurškim intervencijama u grupama bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 7. Učestalost bolesnika sa različitim kardiohirurškim intervencijama u grupama bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike n (%)		Akutno oštećenje		Značajnost ^a
		buberga NE	DA	
Broj bolesnika	Valvularne	18(21,2%)	3 (20,0%)	p=0,134
	Koronarne	65 (76,5%)	10 (66,7%)	
	Kombinovane	2 (2,4%)	2(13,3%)	
	Ukupno	85 (100%)	15 (100%)	

^a Hi-kvadrat test;

Kako se iz tabele može videti nije postojala značajna razlika u broju bolesnika koji su podvrgnuti različitim kardiohirurškim procedurama u dve ispitane grupe. U grupi ispitanika bez AOB nekoronarne operacije imalo je 21,2%, koronarne operacije imalo je 76,5% a kombinovane operacije samo 2,4% bolesnika. U grupi sa AOB nekoronarne intervencije je imalo 20% bolesnika, koronarne 66,7%, a kombinovane 13,3% bolesnika.

4.3 Parametri vezani za proceduru kardiopulmonalnog by- passa

U tabeli 8 je prikazana srednja vrednost dužine trajanja kardiopulmonalnog bajpasa (cardiopulmonary bypass - CPB) i parametara vezanih za proceduru CPB u grupama bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 8. Trajanje CPB-a i parametara vezanih za proceduru CPB u grupama bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike n (%) / X \pm SD / (Med; min-max)	Akutno oštećenje buberga		Značajnos ^a
	NE	DA	
Trajanje CPB (min)	81,21 \pm 31,41 77 (35-250)	100,6 \pm 31,36 101 (65-170)	^a p=0,012*
Trajanja aortne klema (min)	45,91 \pm 22,36 42(15-154)	61,73 \pm 30,53 55 (23-130)	p=0,024*
Kardioplegija (ml)	1089,89 \pm 283,5 1050 (650-2500)	1163,33 \pm 330,84 1150 (750-2050)	p=0,408
Količina krvi sa Cell Saver-u (ml)	577,21 \pm 613,35 465 (220-5800)	620,13 \pm 261,57 576 (265-1200)	p=0,082
Krvarenje (ml)	1299,81 \pm 503,32 1200 (575-3600)	1653,30 \pm 712,10 1400 (900-3200)	p=0,052

^a Mann Whitney test; * statistički značajna razlika

Analiza praćenih parametara vezanih za CPB, prikazanih u tabeli 8, pokazuje da je kod bolesnika sa AOB značajno duže trajala procedura CPB i da su ovi bolesnici imali i duže klemovanu aortu proksimalno, ali da nije postojala razlika u kardioplegiji i količini autologne krvi, koja je kolektovana i vraćena "Cell Saver" aparatom. Takođe, praćeno je krvarenje kod pacijenata koji su bili operisani. Grupa bolesnika sa AOB je imala neznatno veći gubitak krvi tokom CPB, ali na granici statističke značajnosti (1653,30 \pm 712,10 vs 1299,81 \pm 503,32).

4.4 Hemodinamski parametri

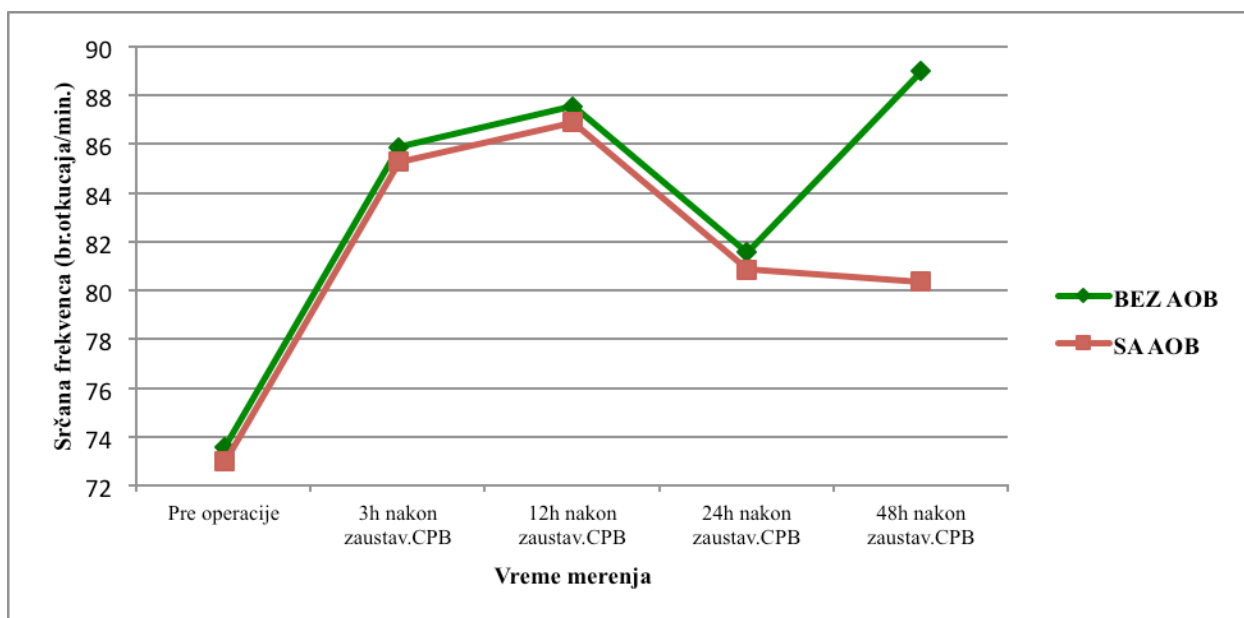
U tabeli 9 i grafikonu 3 je prikazana srednja vrednost srčane frekvence u pet vremena merenja (pre operacije, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 9. Srednja vrednost srčane frekvence u pet vremena merenja u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike X±SD /(Med; min-max)	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^{a, b}	
	NE	DA		
Pre operacije	73,57±11,6 7 74,5(38-110)	73±15,33 70(60-110)		
Srčana frekvenc a/min	3h nakon zaustavljanja CPB	85,88±13,3 6 85(60-114)	85,27±14,72 p=0,000*	
	12h nakon zaustavljanja CPB	87,54±12,1 7 88(57-118)	86,93±13,63 88(57-107)	
	24h nakon zaustavljanja CPB	81,56±9,86 81(61-109)	80,87±12,21 81(57-103)	p=0,577
	48h nakon zaustavljanja CPB	88,99±15,0 7 86(62-140)	80,36±16,5 76(60-129)	

*statistički značajna razlika; ^aDvofaktorska analiza varijanse, faktor vreme; ^bDvofaktorska analiza varijanse, faktor vreme*grupa;

Analizom vrednosti srčane frekvence između grupa sa i bez AOB nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra. Promena vrednosti posmatranog parametra u analiziranim grupama, tokom posmatranih vremena, statistički značajno se menjala ($p=0,000$), što se može videti na grafikonu br. 2. U obe grupe se zapaža statistički značajan porast vrednosti tri sata nakon zaustavljanja CPB u odnosu na preoperativne vrednosti, dok se u periodu od 24 sata nakon zaustavljanja CPB uočava značajan pad vrednosti u obe grupe.



Grafikon 3. Promene srčane frekvence tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

U tabeli 10 i grafikonu 4 je prikazana srednja vrednost srednjeg arterijskog pritiska (MAP) u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno pre zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

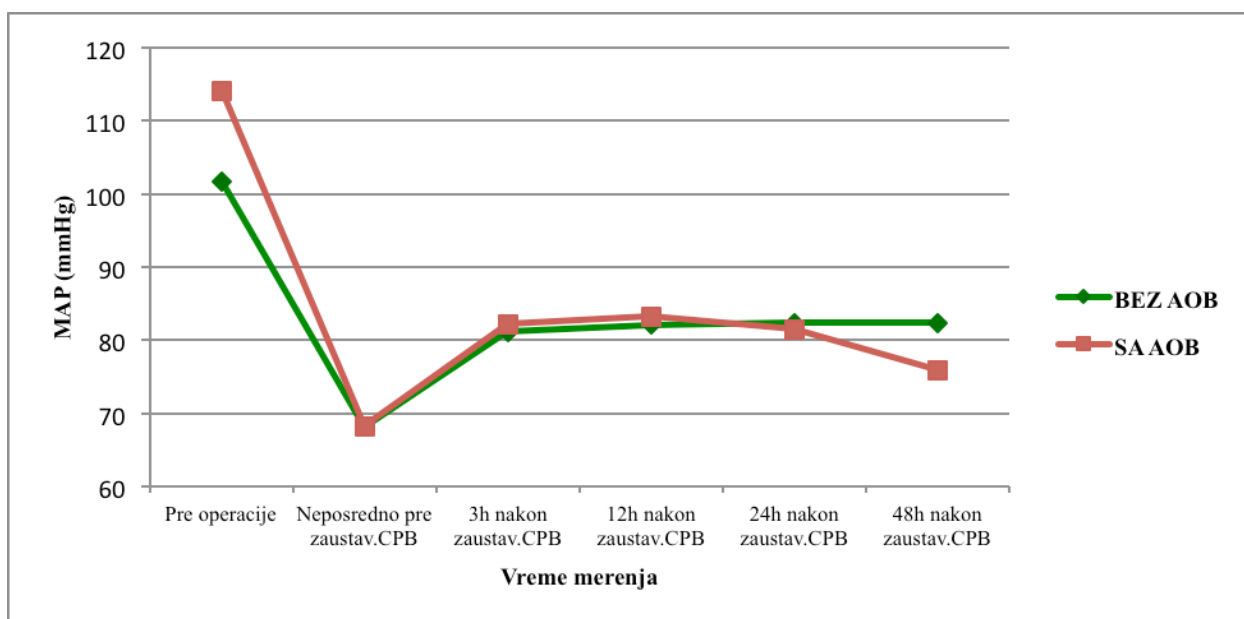
Tabela br. 10. Srednja vrednost srednjeg arterijskog pritiska (MAP)
u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike X±SD /(Med; min-max)	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^{a,b}
	NE	DA	
Pre operacije	101,7±14,4 100(70-150)	114±22,5 117(86-150)	
Neposredno zaustav.CPB	pre 68,2±7,1 70(50-85)	68,3±8,2 70(50-80)	p=0,000*
3h nakon zaustavljanja CPB	81,2±11,7 81,5(56- 113)	82,1±17,6 81(62-130)	
12h nakon zaustavljanja CPB	82,1±10,4 83(60-108)	83,3±15 79(66-119)	p=0,047*
24h nakon zaustavljanja CPB	82,4±11,5 83 (54-115)	81,5±8,1 83 (68-94)	
48h nakon zaustavljanja CPB	82,4±11,2 83(55-104)	75,9±9,6 76(59-93)	

- statistički značajna razlika; ^aDvofaktorska analiza varijanse, faktor vreme; ^bDvofaktorska analiza varijanse, faktor vreme*grupa;

Analizom vrednosti MAP između grupa sa i bez AOB uočena je statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra (p=0,047). U grupi bolesnika sa AOB značajno pada MAP posle 48 sati od CPB, u odnosu na MAP bolesnika bez AOB.

Statistički značajna razlika nađena je u dinamici vrednosti ovog parametra tokom analiziranih perioda praćenja ($p=0,000$). Analizom dobijenih razlika zapaža se statistički značajan pad vrednosti neposredno pre zaustavljanja CPB, a zatim se beleži porast vrednosti 3 sata nakon zaustavljanja CPB. U grupi bolesnika sa AOB značajnije pada MAP u intervalu do 48 sati od CPB u odnosu na MAP bolesnika bez AOB.



Grafikon 4. Promene MAP tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

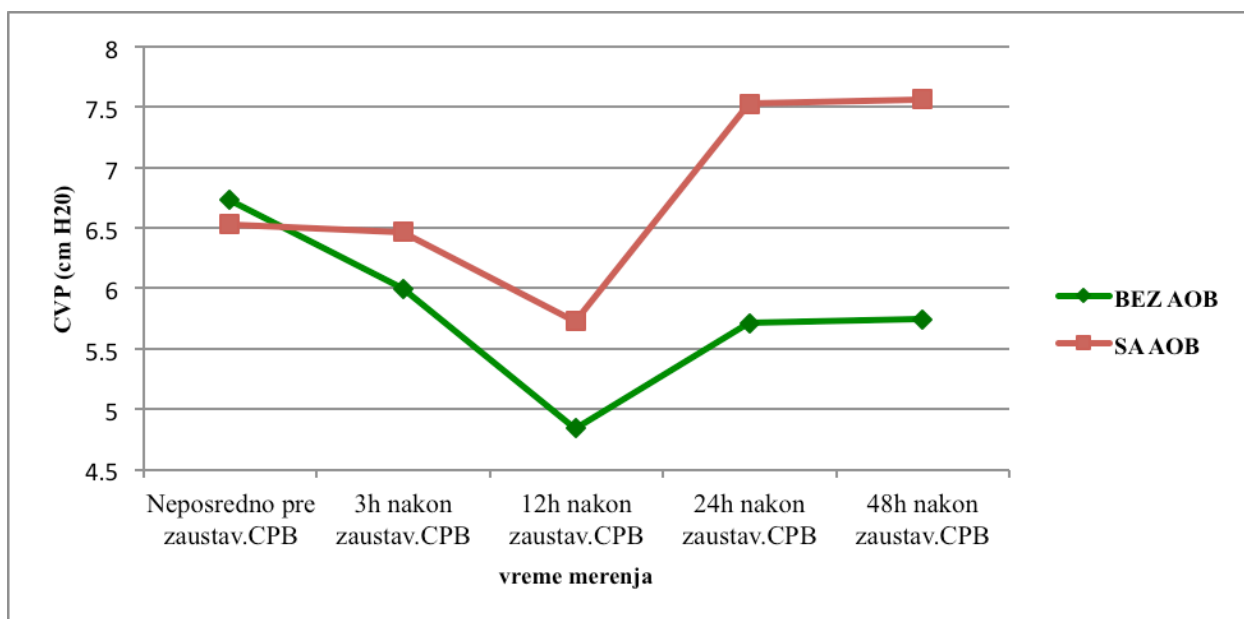
U tabeli 11 i grafikonu 5 je prikazana srednja vrednost centralnog venskog pritiska u pet vremena merenja (neposredno nakon zaustavljanju CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 11. Srednja vrednost CVP u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike X±SD /(Med; min-max)	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^a
	NE	DA	
CVP (cmH2O)	Neposredno po zaustav. CPB	6,73±2,49 7 (2-13)	6,53±3,39 5 (2-13) p=0,673
	3h nakon zaustavljanja CPB	6±2,93 6 (0-12)	6,47±3,34 7 (0-12) p=0,490
	12h nakon zaustavljanja CPB	4,84±2,39 5 (1-10)	5,73±1,83 6 (1-8) p=0,095
	24h nakon zaustavljanja CPB	5,71±2,82 6 (0-15)	7,53±2,33 8 (3-12) p=0,014*
	48h nakon zaustavljanja CPB	5,74±2,50 6 (1-10)	7,57±3,08 7,5 (1-13) p=0,033*
	Značajnost^b	p=0,018*	p=0,087

*statistička značajnost; ^a Man Whitney test; ^b Friedman test;

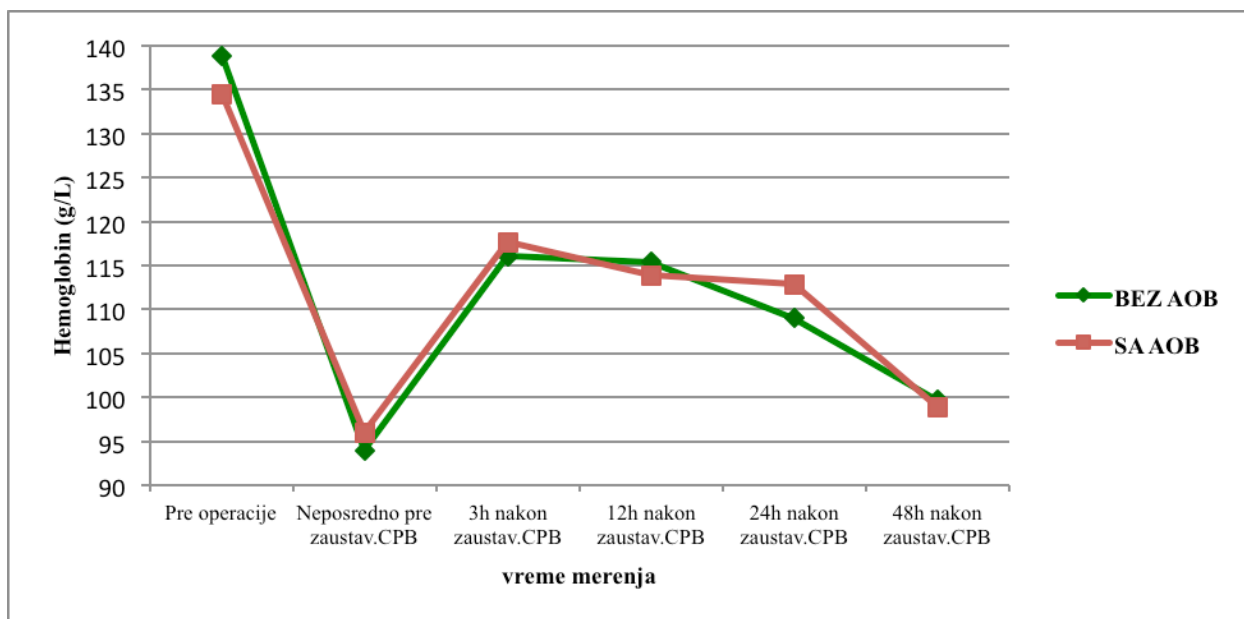
Analiza rezultata merenja CVP pokazuje da postoji statistički značajna razlika između grupa sa i bez AOB, što se izražava kroz značajno viši CVP kod bolesnika sa AOB, dobijen u merenjima nakon 24h i 48h po zaustavljanju CPB. Poređenjem CVP u različitim vremenima merenja unutar grupa, u grupi bolesnika bez AOB zapaža se statistički značajan pad vrednosti neposredno nakon zaustavljanja CPB, kao i 3 i 12 sati nakon zaustavljanja CPB, dok se 12 i 24 sata nakon zaustavljanja CPB zapaža značajan porast vrednosti CVP. U grupi bolesnika sa AOB nije uočena značajna razlika u promenama vrednosti CVP tokom analiziranih perioda praćenja.



Grafikon 5. Promene CVP tokom vremena u grupi sa i bez AOB.

4.5 Krvna slika i biohemijski parametri praćeni u vremenu

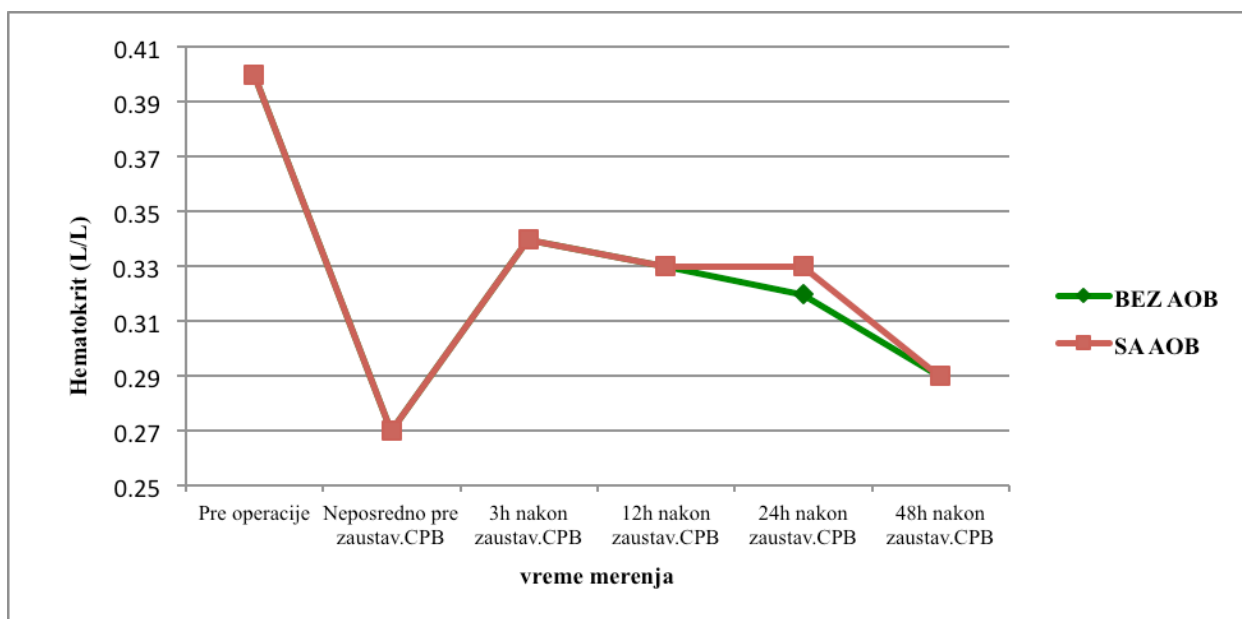
Na grafikonu 6 su prikazane promene srednje vrednosti hemoglobina u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno pre zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u obe grupe praćenih bolesnika.



Grafikon 6. Promene vrednosti hemoglobina tokom vremena u grupi sa i bez AOB.

Analizom vrednosti Hgb između grupa sa i bez AOB uočena je statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra 24h nakon CPB-a sa većim vrednostima u grupi sa AOB, a statistički značajna razlika nađena je i u dinamici vrednosti ovog parametra tokom analiziranih perioda praćenja. Analizom dobijenih razlika zapažamo statistički značajan pad vrednosti neposredno pre zaustavljanja CPB, dok se 3 sata nakon zaustavljanja CPB uočava porast vrednosti merenog parametra.

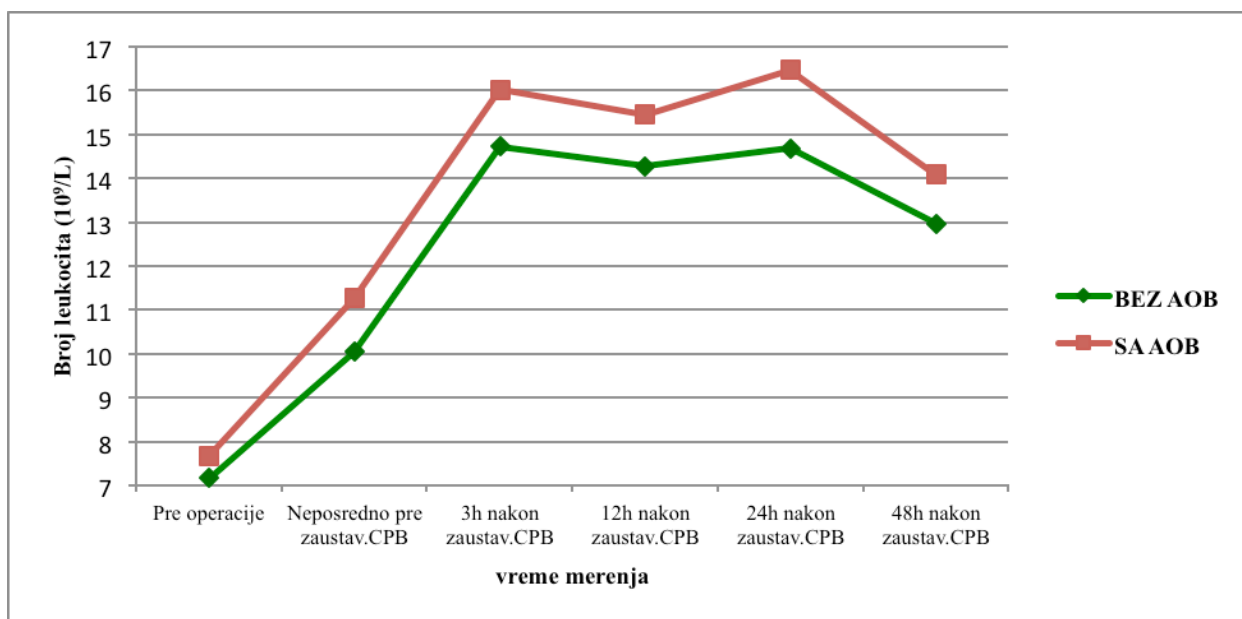
Na grafikonu 7 su prikazane promene srednje vrednosti hematokrita u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno pre zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12 sati nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u obe grupe praćenih bolesnika.



Grafikon 7. Promene vrednosti hematokrita tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Analizom vrednosti Hct između grupa sa i bez AOB nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra. Promena vrednosti posmatranog parametra u analiziranim grupama tokom posmatranih vremena statistički značajno se menjao tokom vremena. U obe grupe se zapaža statistički značajan pad vrednosti neposredno nakon zaustavljanja CPB u odnosu na preoperativne vrednosti. Zatim se beleži blagi porast vrednosti 3 sata nakon zaustavljanja CPB.

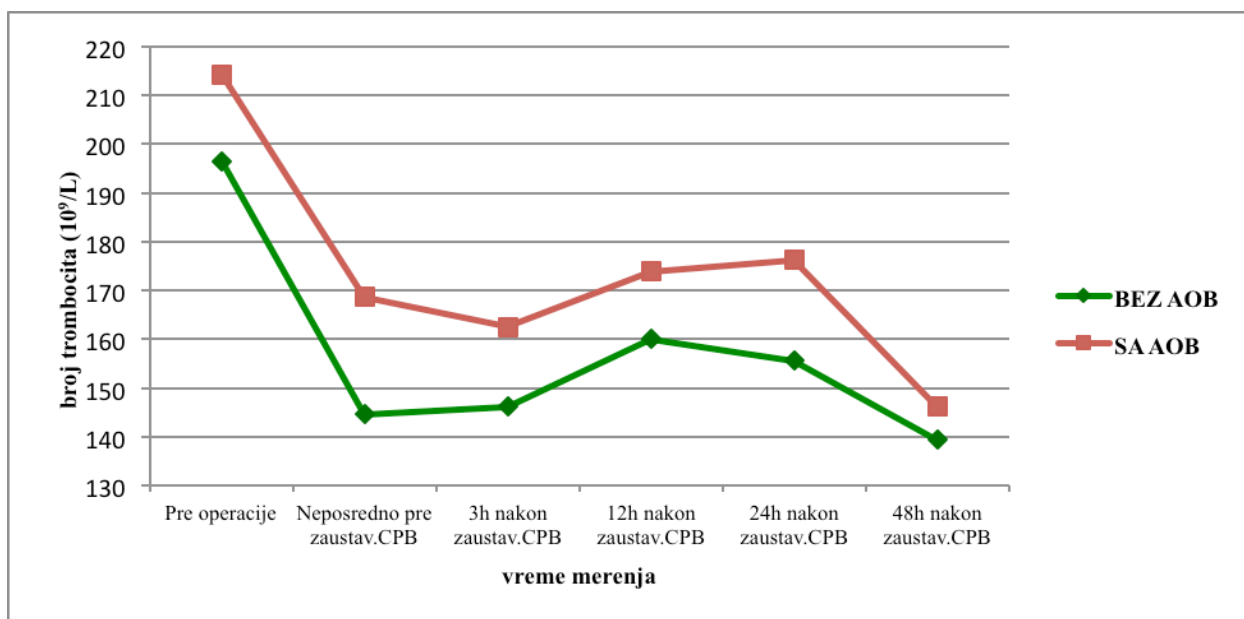
Na grafikonu 8 su prikazane promene srednje vrednosti leukocita u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno pre zaustavljanja CPB, 3 sata nakon zaustavljanja CPB, 12 sati nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u obe grupe praćenih bolesnika.



Grafikon 8. Promene vrednosti leukocita tokom vremena u grupi sa i bez AOB.

Analizom vrednosti leukocita između grupa sa i bez AOB nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra ($p=0,802$). Promena vrednosti posmatranog parametra u analiziranim grupama tokom posmatranih vremena statistički značajno se manjao ($p=0,000$). U obe grupe se zapaža statistički značajan porast vrednosti neposredno pre zaustavljanja CPB u odnosu na preoperativne vrednosti. Takođe se beleži značajan porast vrednosti 3 sata nakon zaustavljanja CPB, dok se 48 sati po zaustavljanju CPB u obe grupe beleži pad vrednosti broja leukocita.

Na grafikonu 9 su prikazane promene srednje vrednosti trombocita u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno pre zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u obe grupe praćenih bolesnika.

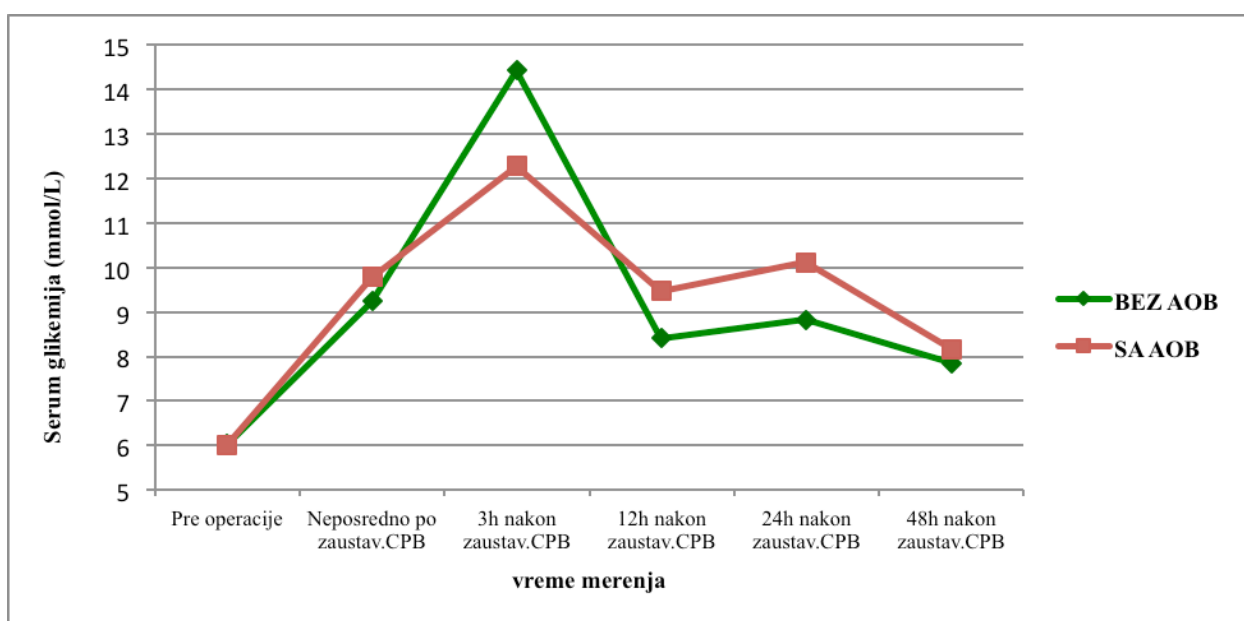


Grafikon 9. Promene vrednosti trombocita tokom vremena u grupi sa i bez AOB.

Analizom vrednosti trombocita između grupa sa i bez AOB nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra. Promena vrednosti posmatranog parametra u analiziranim grupama tokom posmatranih vremena statistički značajno se manjao u posmatranim vremenima. U obe grupe se zapaža statistički značajan pad vrednosti neposredno nakon zaustavljanja CPB u odnosu na preoperativne vrednosti. U periodu od 3 do 24 sata nakon zaustavljanja CPB uočava se značajan porast vrednosti u obe grupe.

4.6 Biohemijski parametri

Na grafikonu 10 su prikazane promene srednjih vrednosti glukoze u šestvremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u obe grupe praćenih bolesnika.

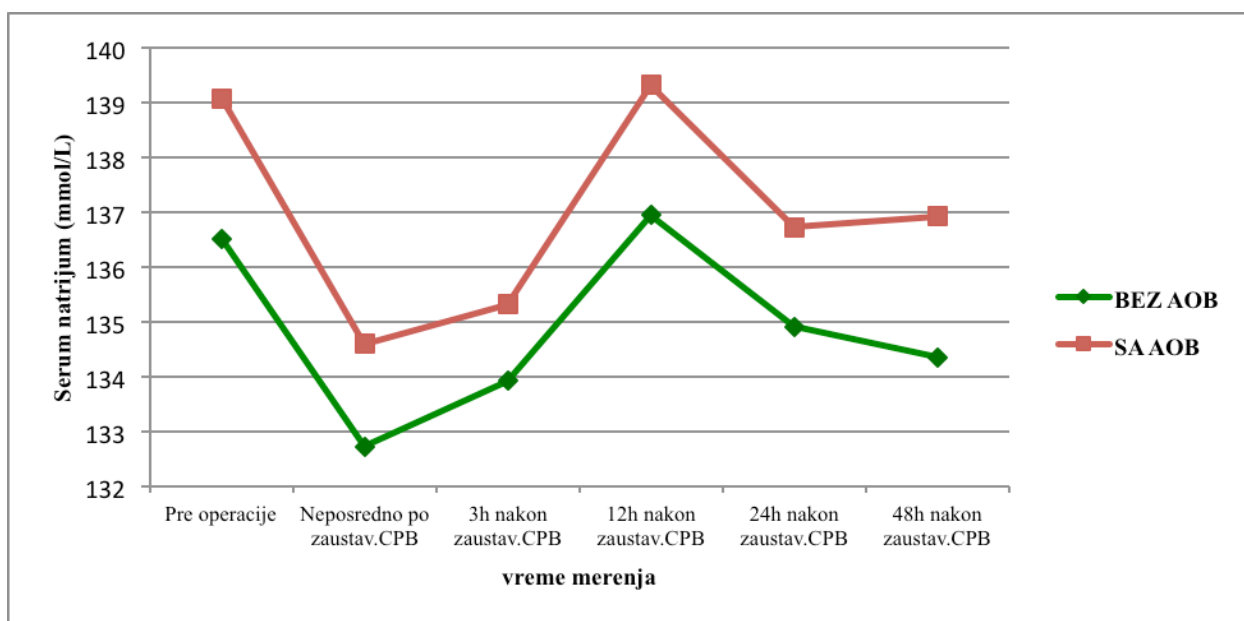


Grafikon 10. Promene vrednosti glukoze tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Analiza vrednosti glukoze pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika između grupa sa i bez AOB, osim za period nakon 12 sati po zaustavljanju CPB gde je uočena statistički značajna veća vrednost ispitivanog parametra u grupi sa AOB ($p=0,038$). Statistički značajna razlika nađena je u dinamici vrednosti ovog parametra tokom analiziranih perioda praćenja ($p=0,000$) u obe grupe. Analizom dobijenih razlika zapažamo statistički značajan porast vrednosti neposredno po zaustavljanju CPB ($p=0,000$) gde se beleži značajan porast vrednosti do 3 sata nakon zaustavljanja CPB. U

periodu od 3 sata do 12 sati nakon zaustavljanja CPB, kao i posle 24h zapažamo značajan pad vrednosti u obe grupe ($p=0,000$).

Na grafikonu 11 su prikazane promene srednjih vrednosti elektrolita natrijuma u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

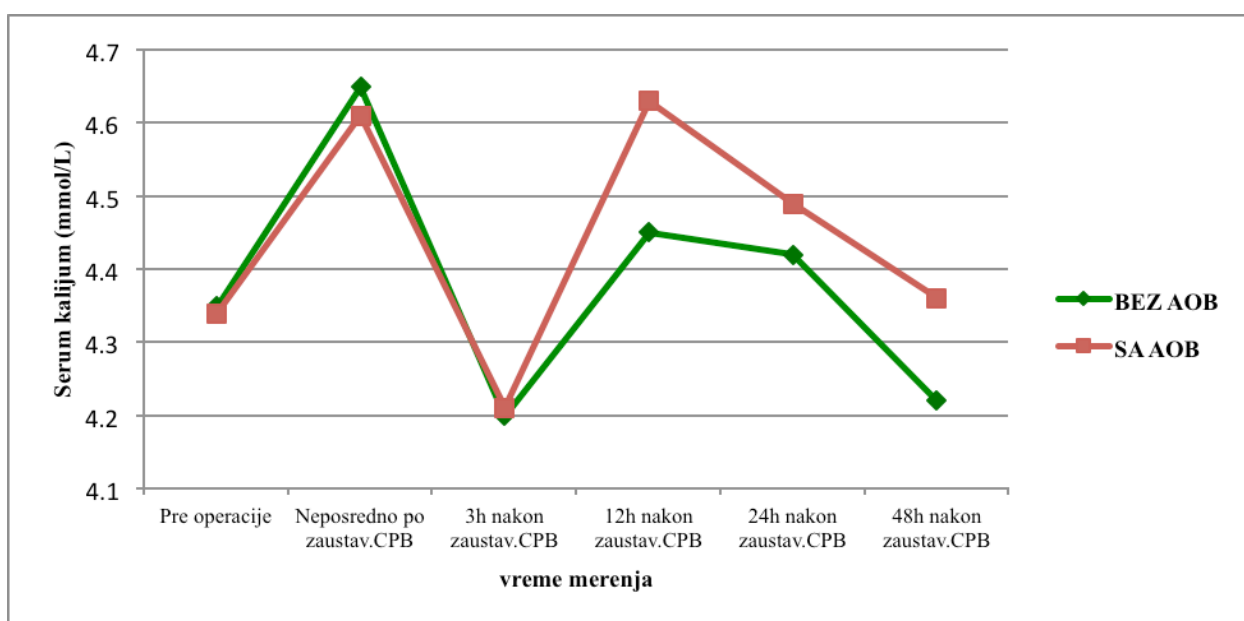


Grafikon 11. Promene vrednosti natrijuma tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Rezultati vrednosti natrijuma pokazuju da je između grupa uočena statistički značajna razlika neposredno nakon zaustavljanja CPB ($p=0,032$), a zatim 12h i 48h po zaustavljanju CPB ($p=0,008$; $p=0,010$), gde su zapažene veće vrednosti natrijuma u grupi sa AOB. Poređenje unutar grupe bez AOB, pokazalo je značajnu razliku u vrednostima tokom vremena praćenja ($p=0,018$) i to statistički značajno smanjenje vrednosti neposredno nakon zaustavljanja CPB ($0,000$). U periodu od 3h do 12h nakon zaustavljanja CPB beleži se značajan porast vrednosti ($p=0,000$), dok u periodu od 12h do 48h nakon zaustavljanja CPB ($p=0,000$) dolazi do značajnog pada vrednosti

natrijuma. U grupi sa AOB uočen je značajan pad vrednosti nakon zaustavljanja CPB ($p=0,002$). U periodu od 3h do 12h registruje se značajan porast vrednosti ($p=0.039$), da bi u narednom periodu došlo do značajanog snižavanja vrednosti natrijuma ($0,001$).

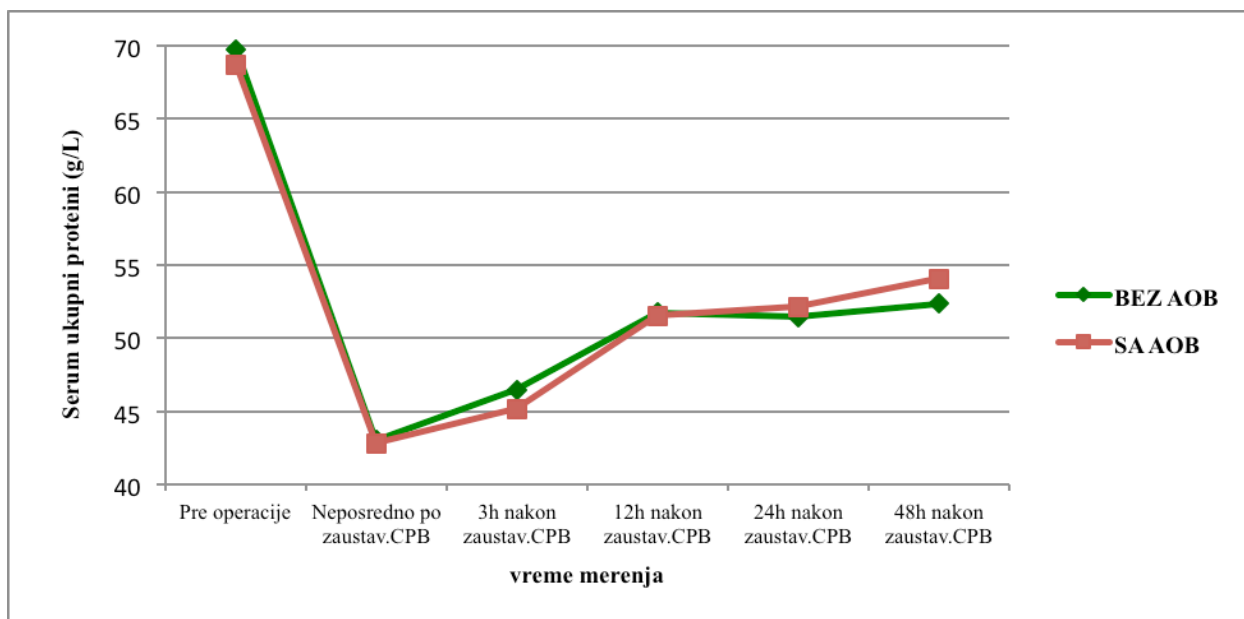
Na grafikonu 12 su prikazane promene srednjih vrednosti elektrolita kalijuma u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB .



Grafikon 12. Promene vrednosti kalijuma tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Analizom vrednosti kalijuma nije uočena statistički značajna razlika između grupa sa i bez AOB. Vrednosti posmatranog parametra u grupi bez AOB, tokom posmatranih vremena, su se statistički značajno menjale ($p=0,000$). Analizom dobijenih razlika zapažamo statistički značajan porast vrednosti neposredno nakon zaustavljanja CPB. Zatim se beleži pad vrednosti 3h nakon zaustavljanja CPB, kao i nakon 24h ($p=0,000$). U grupi sa AOB uočena je slična dinamika promena, mada nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima kalijuma tokom analiziranih perioda praćenja ($0,060$).

Na grafikonu 13 su prikazane promene srednjih vrednosti ukupnih proteina u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

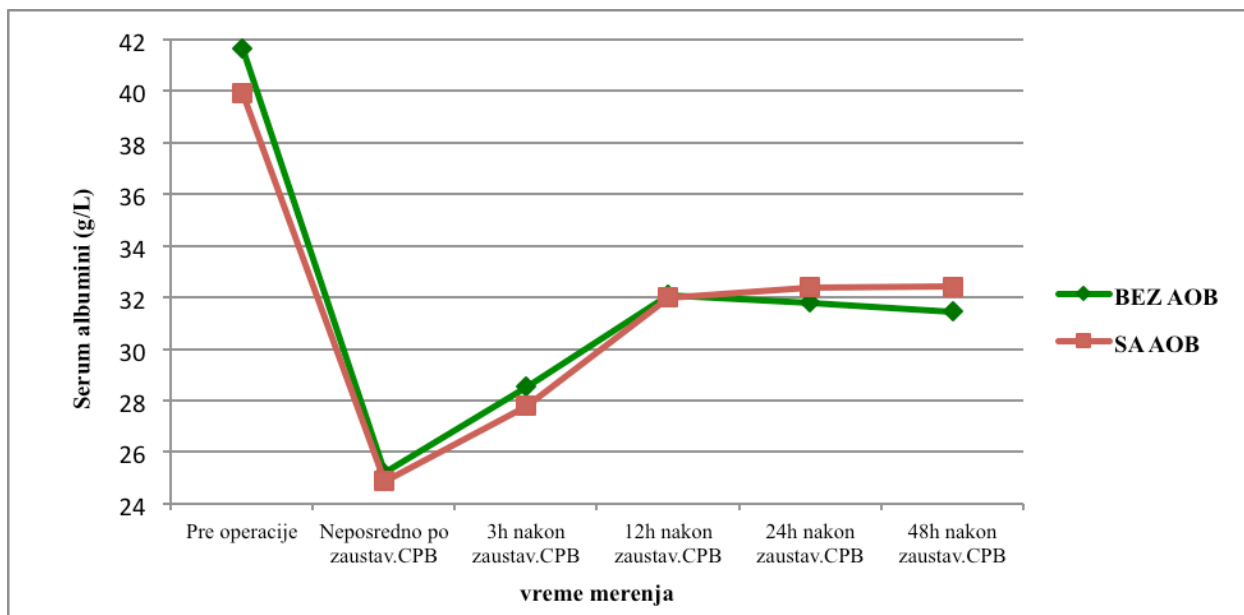


Grafikon 13. Promene vrednosti ukupnih proteina tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Analizom vrednosti ukupnih proteina između grupa sa i bez AOB nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra ($p=0,513$). Statistički značajna razlika nađena je u dinamici vrednosti ovog parametra tokom analiziranih vremena praćenja ($p=0,000$) unutar obe grupe. Analizom dobijenih razlika zapažamo statistički značajan pad vrednosti neposredno po zaustavljanju CPB, a zatim se beleži porast vrednosti 3h nakon zaustavljanja CPB.

Na grafikonu 14 su prikazane promene srednjih vrednosti albumina u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon

zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.



Grafikon 14. Promene vrednosti albumina tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Analiza rezultata pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika između grupa sa i bez AOB u vrednostima ispitivanog parametra. Uočena je statistički značajna promena vrednosti posmatranog parametra u analiziranim grupama tokom posmatranih vremenskih intervala ($p=0,000$) u obe grupe, po sličnoj dinamici promene. Registrovan je značajan pad vrednosti neposredno po zaustavljanju CPB, a zatim značajan porast vrednosti od 3h do 12h nakon zaustavljanja CPB.

4.7 Parametri bubrežne funkcije

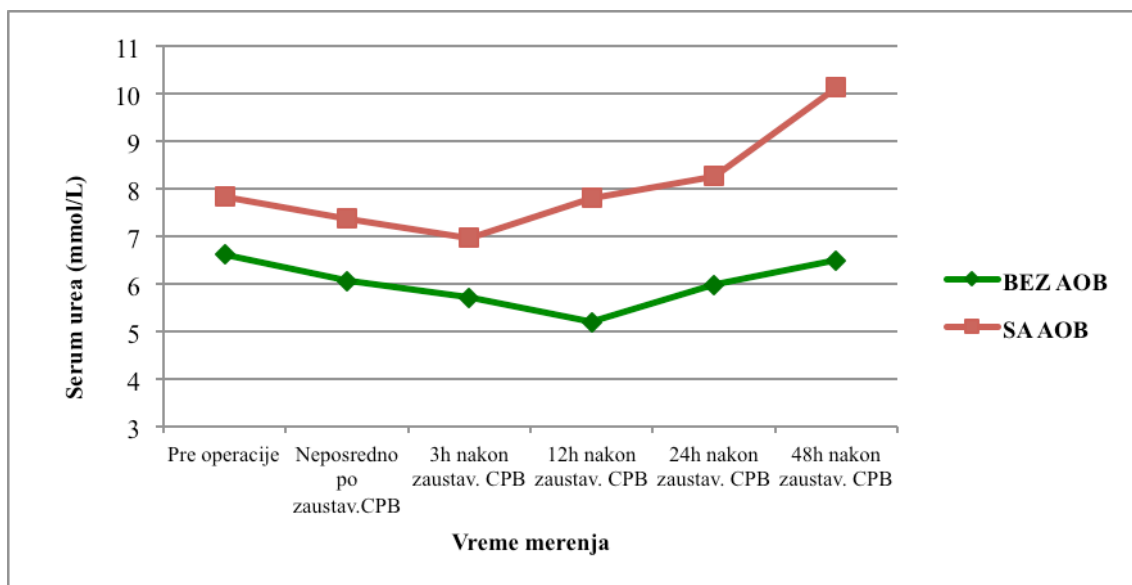
U tabeli 12 i grafikonu 15 su prikazane promene srednjih vrednosti uree u krvi u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon

zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 12. Srednja vrednost uree u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike X±SD /(Med; min-max)	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^a
	NE	DA	
Pre operacije	6,61±1,91 6,20(3,40- 11,90)	7,83±2,87 7,20(3,80- 13,40)	p=0,082
Neposredno zaustav. CPB	6,06±1,79 5,70(2,10- 11,10)	7,38±2,73 6,50(3,10-12)	p=0,056
3h zaustavljanja CPB	5,70±1,65 5,40(2,30- 9,90)	6,97±2,23 6,50(3,30- 11,10)	p=0,025*
Urea (mmol/L)	5,18±1,76 5,40(2,30- 10,60)	7,80±2,36 7,60(3,40- 11,90)	p=0,002*
12h zaustavljanja CPB	5,98±1,88 5,50(2-10,20)	8,27±2,40 7,50(3,40- 12,90)	p=0,001*
24h zaustavljanja CPB	6,49±2,34 6,20(2,40- 15,90)	10,15±2,28 10,50(4,10- 14,60)	p=0,000*
48h zaustavljanja CPB			
Značajnost^b	p=0,000*	p=0,000*	

*statistička značajnost; ^a Man Whitney test; ^b T test; ^c Friedman test;



Grafikon 15. Promene vrednosti uree tokom vremena u grupi sa i bez AOB.

Poređenjem vrednosti uree između grupa sa i bez AOB uočena je statistički značajna razlika u periodu od 3h do 48h po zaustavljanju CPB ($p=0,025$; $p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,000$), gde su zapažene veće vrednosti uree u grupi sa AOB tokom pomenutih perioda praćenja. Takođe je registrovana statistički značajna razlika u dinamici vrednosti ovog parametra tokom perioda praćenja ($p=0,000$) unutar obe grupe. Zapažen je statistički značajan pad vrednosti 3h po zaustavljanju CPB, a zatim porast vrednosti 12h nakon zaustavljanja CPB u grupi sa AOB, dok se u grupi bez AOB beleži pad vrednosti. U periodu od 12h i do 48h nakon zaustavljanja CPB zapažamo značajni porast vrednosti uree u obe grupe ($p=0,000$).

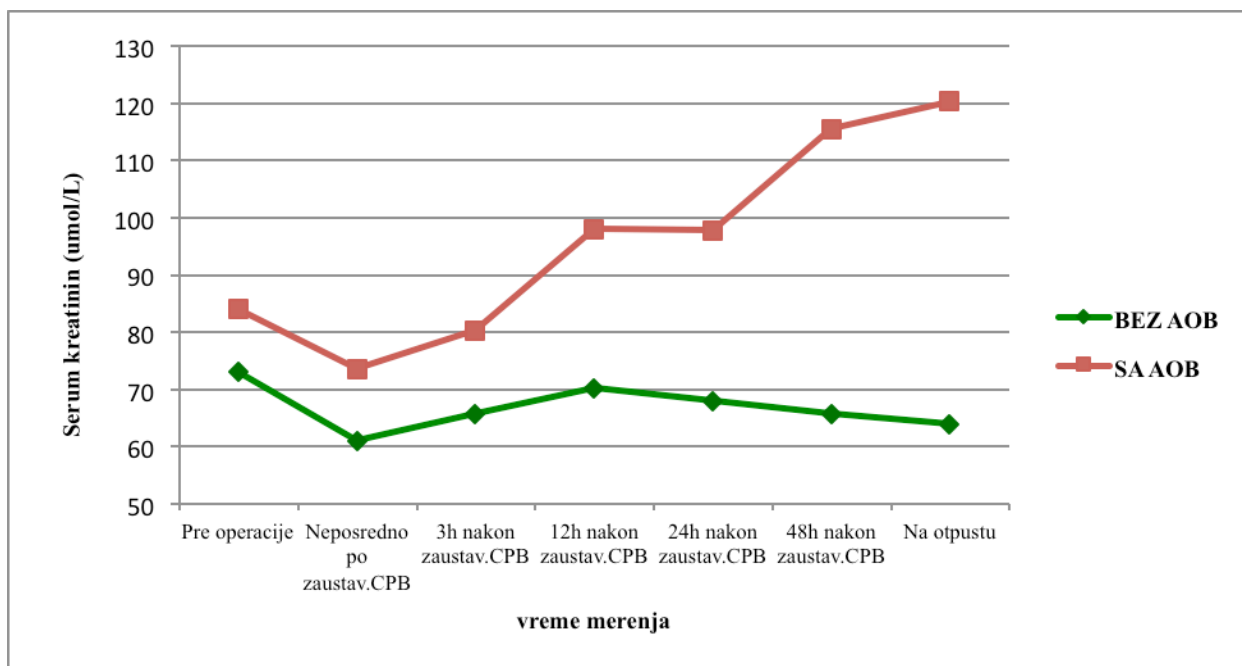
U tabeli 13 i grafikonu 16 su prikazane promene srednjih vrednosti kreatinina u krvi tokom šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 13. Srednja vrednost kreatinina u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike X±SD /(Med; min-max)	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^{a, b}	
	NE	DA		
Pre operacije	73,04±13,04 71(43-102)	84±18,52 89(52-110)		
Neposredno zaustav.CPB	po 60,98±12,85 60(35-90)	73,60±16,01 75(48-97)	^a p=0,000*	
3h nakon zaustavljanja CPB	65,76±12,94 65(37-97)	80,33±18,37 77(50-114)		
Kreatinin (mmol/L)	12h nakon zaustavljanja CPB	70,24±16,39 68(42-107)	98±25,77 96(49-141)	^b p=0,000*
	24h nakon zaustavljanja CPB	68,06±15,81 66(40-107)	97,80±24,85 94(47-140)	
	48h nakon zaustavljanja CPB	65,65±16,45 64(35-105)	115,47±33,70 117(47-184)	
	Na otpustu	63,93±12,53 62(38-96)	120,33±62,04 108(51-289)	^d p=0,000*

* statistički značajna razlika; ^aDvofaktorska analiza varijanse, faktor vreme; ^bDvofaktorska analiza varijanse, faktor vreme*grupa;

^dMann Whitney test



Grafikon 16. Promene vrednosti kreatinina tokom vremena u grupi sa i bez AOB.

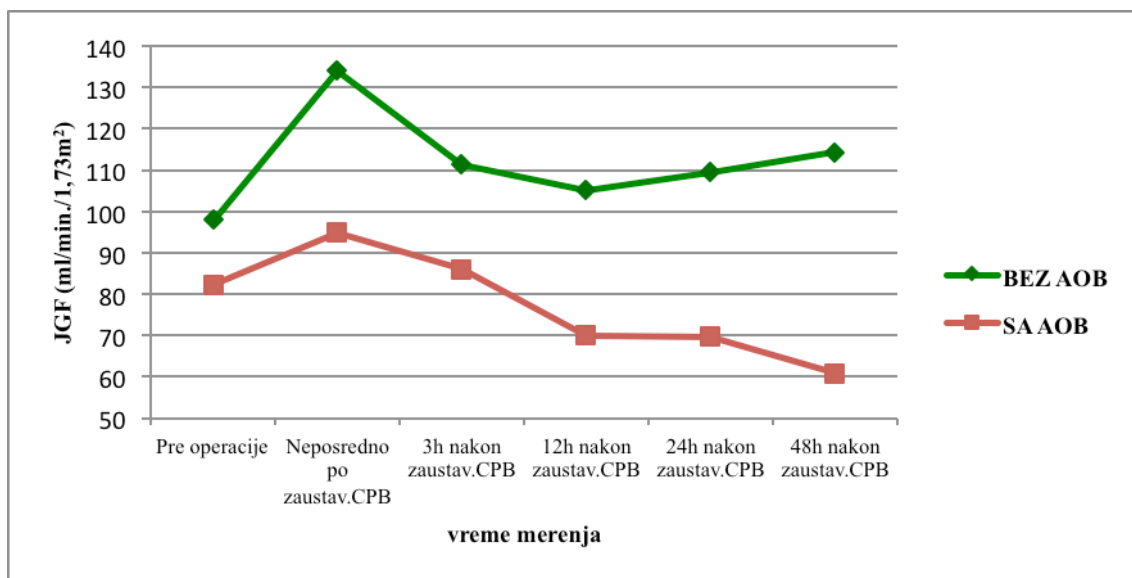
Analizom vrednosti kreatinina između grupa sa i bez AOB uočena je statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra ($p=0,000$) nakon zaustavljanja CPB i dalje u svim sledećim merenjima. Uočena je tendencija rasta vrednosti kreatinina u grupi sa AOB, dok u grupi bez AOB dolazi do smanjivanja vrednosti tokom vremena. Statistički značajna razlika nađena je i u dinamici vrednosti ovog parametra tokom analiziranih perioda praćenja ($p=0,000$). Analizom dobijenih razlika zapažamo statistički značajan pad vrednosti neposredno nakon zaustavljanja CPB u odnosu na preoperativne vrednosti, a zatim porast vrednosti 3h nakon zaustavljanja CPB u obe grupe. U grupi bez AOB od 12h do 48h po zaustavljanju CPB uočavamo pad vrednosti ispitivanog parametra. U grupi sa AOB u periodu od 3h do 12h uočeno je značajno povećanje vrednosti, kao i u merenjima izvršenim 24h nakon zaustavljanja CPB i svim narednim intervalima.

U tabeli 14 i grafikonu 17 su prikazane promene srednjih vrednosti JGF u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 14. Srednja vrednost JGF u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike X±SD /(Med; min-max)	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^{a, b}
	NE	DA	
Pre operacije	97,97±18,35 95,60(66,60-149,90)	82,35±20,39 76,40(58,10-131,80)	
Neposredno zaustav.CPB	po 134,10±110,85 121,50(76,60-1111,20)	94,90±17,96 97,90(72,50-131,80)	p=0,011*
3h nakon zaustavljanja CPB	111,32±25,34 107,75(60,40-174,60)	85,89±15,32 84,70(60,60-110,90)	
12h nakon zaustavljanja CPB	105,16±26,12 104,80(60,60-196,10)	70,01±17,70 67,70(45,90-112)	p=0,000*
24h nakon zaustavljanja CPB	109,44±28,76 110,30(62,30-190,80)	69,72±16,93 70,90(47,10-117,50)	
48h nakon zaustavljanja CPB	114,34±32,44 110,30(53,80-203,70)	60,91±24,58 55,30(34,90-117,50)	

• statistički značajna razlika; ^aDvofaktorska analiza varijanse, faktor vreme; ^bDvofaktorska analiza varijanse, faktor vreme*grupa;



Grafikon 17. Promene vrednosti JGF tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

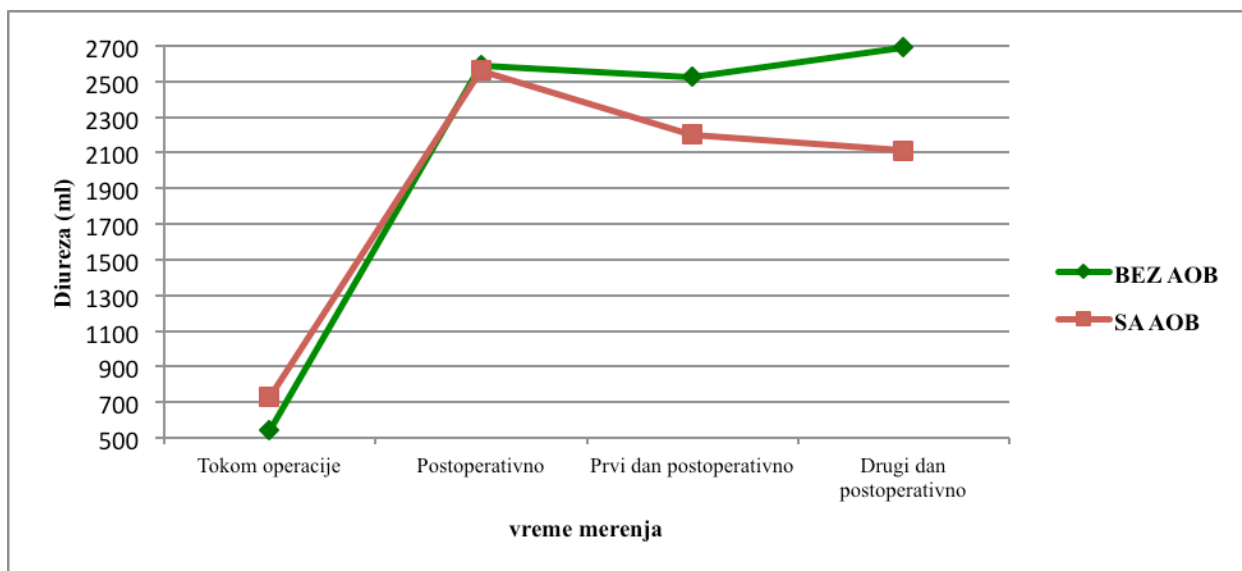
Analizom vrednosti JGF između grupa sa i bez AOB uočena je statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra ($p=0,000$) u svim periodima merenja. Statistički značajna razlika nađena je u dinamici vrednosti ovog parametra tokom analiziranih perioda praćenja ($p=0,011$). Analizom dobijenih razlika zapažamo statistički značajan porast vrednosti neposredno po zaustavljanju CPB. Zatim se beleži značajan pad vrednosti 3h nakon zaustavljanja CPB. U narednim periodima merenja dolazi do daljeg pada vrednosti JGF u grupi sa AOB, dok u grupi bez AOB dolazi do porasta vrednosti merenog parametra u periodima nakon 24h od zaustavljanja CPB

U tabeli 15 i grafikonu 18 su prikazane promene srednjih vrednosti diureze tokom četiri vremena merenja (intraoperativno, postoperativno, prvog postoperativnog dana i drugog postoperativnog dana) u obe grupe praćenih bolesnika.

Tabela 15. Srednja vrednost diureze u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike X±SD /(Med; min-max)	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^a	
	NE	DA		
Diureza (ml)	Tokom operacije	534,87±446,54 450(100-2800)	732±440,78 680(250-1650)	p=0,060
	Postoperativno	2568,68±770,78 2350(1300-5150)	2566,67±794,78 2650(1300-4050)	p=0,885
	Prvi dan postoperativno	2530,92±921,966 2325(970-6500)	2201,33±597,39 2050(1200-3350)	p=0,215
	Drugi dan postoperativno	2696,71±1192,59 2500(1050-6200)	2114,51±876,68 2700(1600-4350)	p=0,974
	Značajnost^b	p=0,000*	p=0,000*	

*statistička značajnost; ^aMan Whitney test; ^bFriedman test;

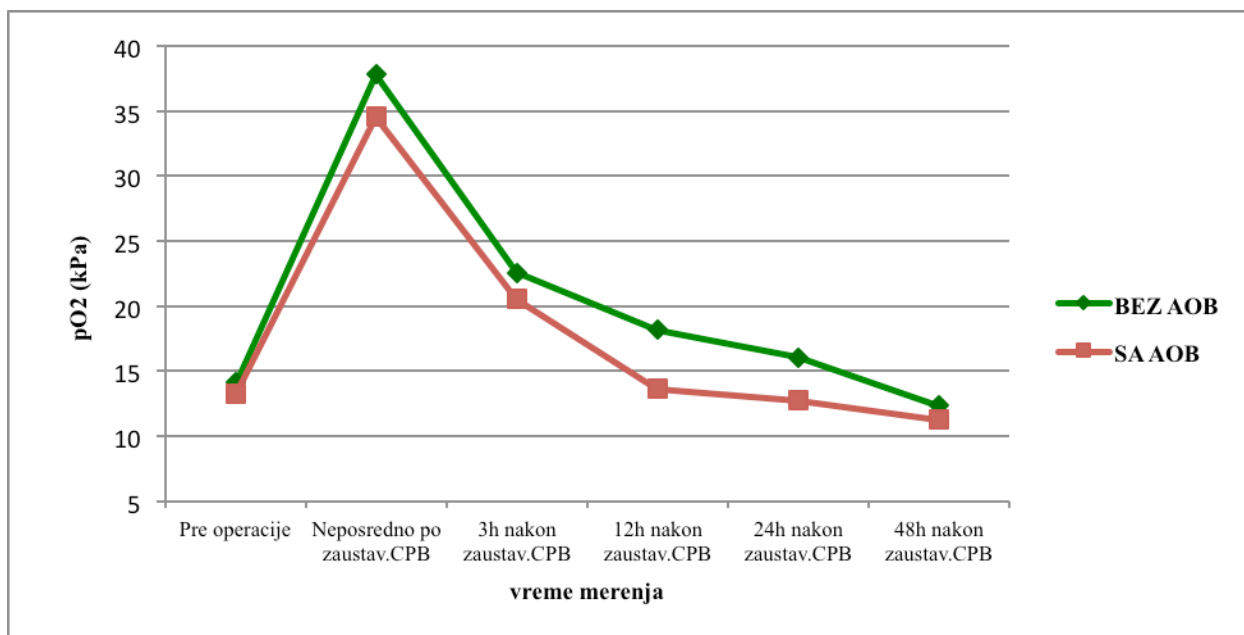


Grafikon 18. Promene vrednosti diureze tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Analizom vrednosti diureze između grupa sa i bez AOB nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra. Unutar obe grupe se zapaža statistički značajan porast vrednosti postoperativno ($p=0,000$), dok u grupi sa AOB, prvog dana postoperativno, beležimo pad vrednosti ispitivanog parametra. S druge strane, u grupi bez AOB, u periodu od 48 sati nakon operacije, zapažamo porast vrednosti diureze ($p=0,000$).

4.8 Acidobazni status i metabolički parametri

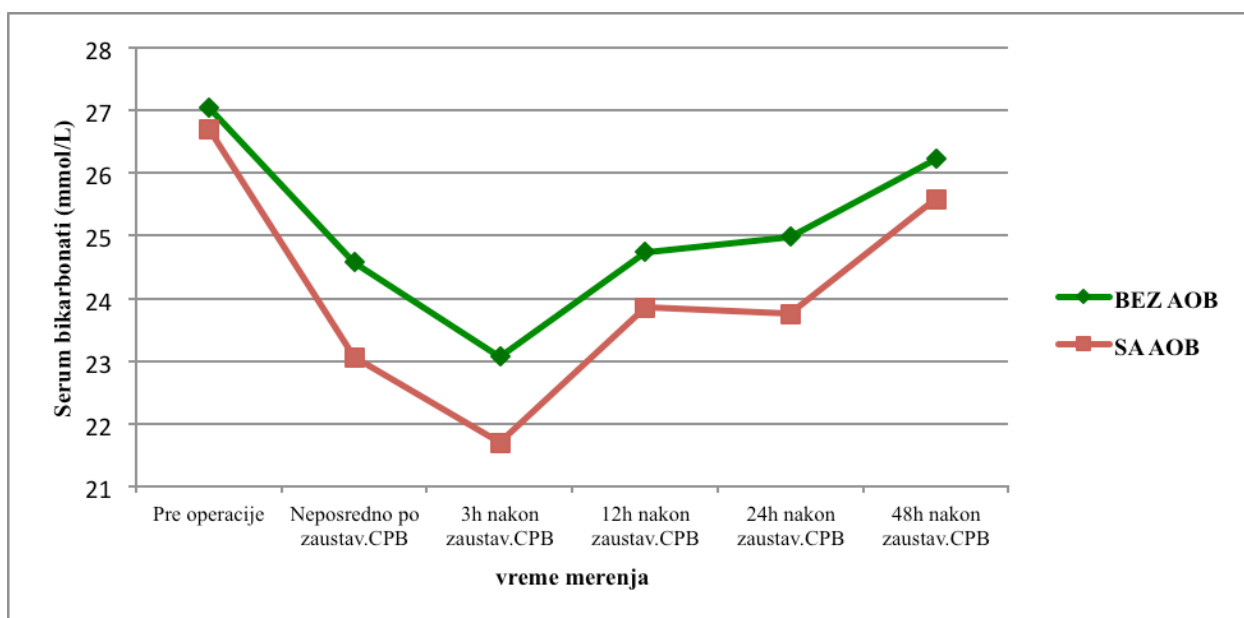
Na grafikonu 19 su prikazane promene srednjih vrednosti pO₂ iz arterijske krvi u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.



Grafikon 19. Promene pO₂ vrednosti iz arterijske krvi tokom vremena u grupi sa i bez AOB.

Praćenje promena vrednosti pO₂ iz arterijske krvi između grupa sa i bez AOB pokazuju da postoji statistički značajna razlika između grupa u periodu 12h i 24h po zaustavljanju CPB ($p=0,005$; $p=0,024$), gde se zapažaju niže vrednosti u grupi sa razvijenim AOB. Promena vrednosti posmatranog parametra u analiziranim grupama tokom posmatranih vremenskih perioda se statistički značajno menjala ($p=0,000$). U obe grupe se zapaža statistički značajan porast vrednosti neposredno nakon zaustavljanja CPB u odnosu na preoperativne vrednosti ($p=0,000$). Zatim se beleži značajan pad vrednosti od 3 sata do 24 sata nakon zaustavljanja CPB ($p=0,000$). U periodu nakon 48 sata od zaustavljanja CPB izmerene su najniže vrednosti pO₂ u obe grupe.

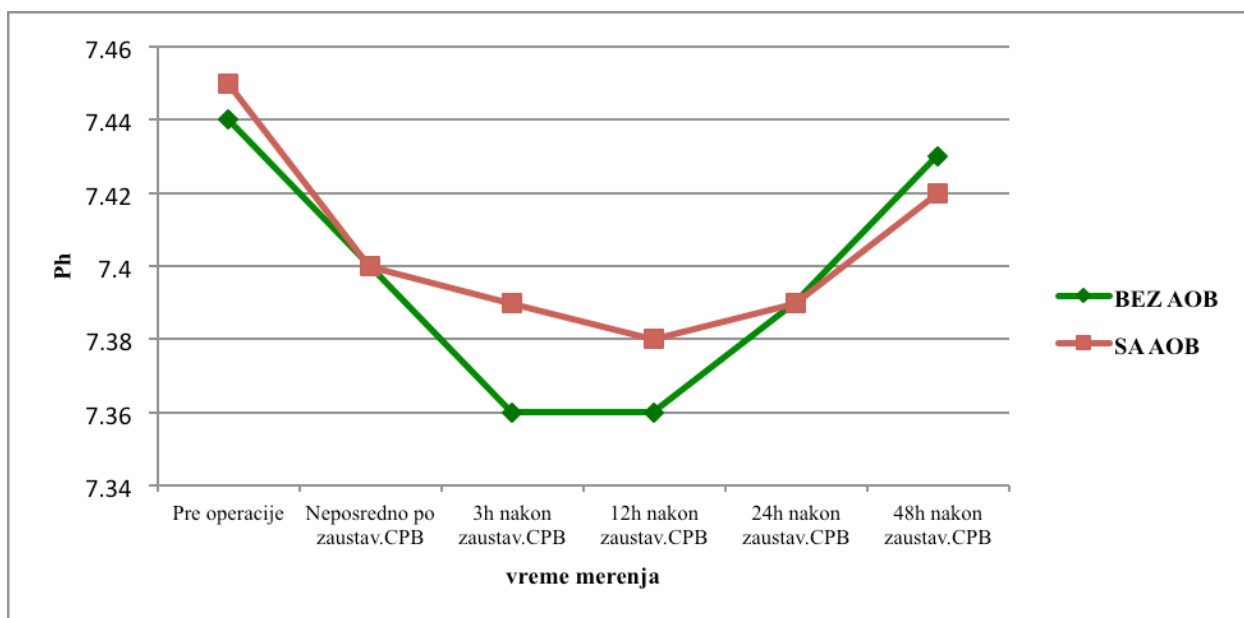
Na grafikonu 20 su prikazane promene srednjih vrednosti bikarbonata u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.



Grafikon 20. Promene vrednosti bikarbonata tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Analizom vrednosti bikarbonata između grupa sa i bez AOB nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra ($p=0,763$). Promene vrednosti parametra u analiziranim grupama tokom posmatranih perioda praćenja statistički su se značajno menjale ($p=0,000$). U obe grupe se zapaža statistički značajan pad vrednosti 3h sata nakon zaustavljanja CPB u odnosu na preoperativne vrednosti, dok u periodu nakon 24h u obe grupe dolazi do porasta vrednosti bikarbonata.

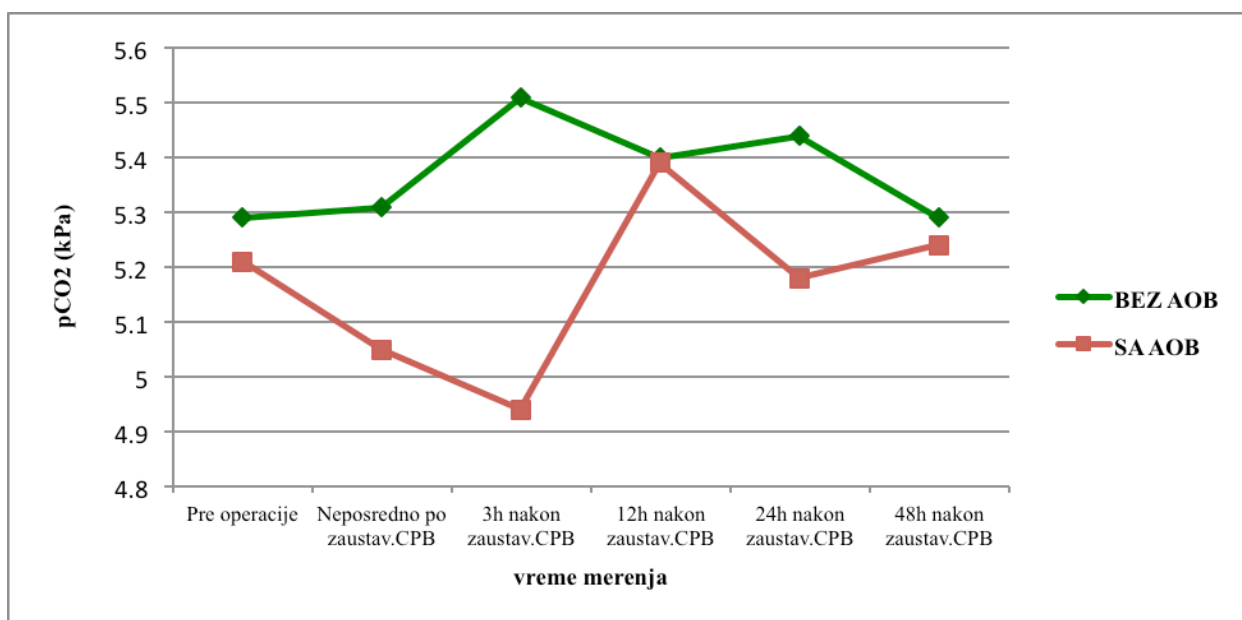
Na grafikonu 21 su prikazane promene srednjih pH vrednosti krvi u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.



Grafikon 21. Promene pH vrednosti krvi tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Analizom pH vrednosti krvi između grupa sa i bez AOB nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra. Statistički značajna razlika nađena je u dinamici vrednosti ovog parametra tokom analiziranih perioda praćenja unutar obe grupe ($p=0,000$). Analizom dobijenih razlika zapažamo statistički značajan pad vrednosti neposredno nakon zaustavljanja CPB ($p=0,000$). U periodu nakon 12h od zaustavljanja CPB dolazi do povećanja vrednosti ispitivanog parametra u obe grupe.

Na grafikonu 22 su prikazane promene srednjih vrednosti pCO₂ iz arterijske krvi u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.



Grafikon 22. Promene pCO₂ vrednosti tokom vremena u grupi sa i bez AOB.

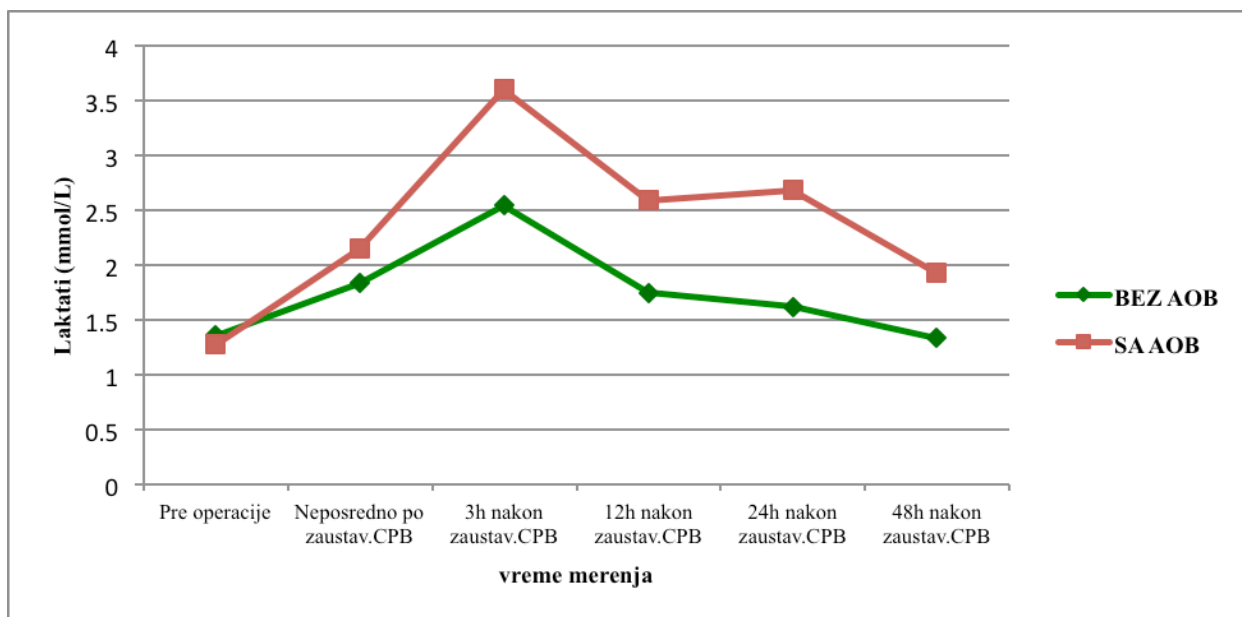
Analizom vrednosti pCO₂ iz arterijske krvi između grupa sa i bez AOB uočena je statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra (p=0,025) 3h nakon zaustavljanja CPB, gde analizom dobijenih razlika zapažamo statistički značajan porast vrednosti u grupi bez AOB, dok u grupi sa AOB dolazi do pada vrednosti.

U tabeli 16 i grafikonu 23 su prikazane promene srednjih vrednosti laktata u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 16. Srednja vrednost laktata u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike X±SD /(Med; min-max)	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^a
	NE	DA	
Pre operacije	1,36±0,47 1,3(0,5-2,9)	1,28±0,57 1,2(0,4-2,0)	p=0,705
Neposredno zaustav.CPB	1,84±0,59 1,8(1,0 -3,8)	2,15±1,39 1,9(1-6,6)	p=0,716
3h nakon zaustavljanja CPB	2,55±1,29 2,3(0,7-7,7)	3,61±2,52 2,9(1-11,7)	p=0,036*
12h nakon zaustavljanja CPB	1,75±0,96 2,1(0,7-9,8)	2,59±2,32 2,1(0,7-9,8)	p=0,175
24h nakon zaustavljanja CPB	1,62±0,71 1,5(0,4-3,7)	2,69±1,53 2,3(0,9-6,10)	p=0,003*
48h nakon zaustavljanja CPB	1,34±0,61 1,2(0,4-3,4)	1,93±1,11 1,6(0,8-4,4)	p=0,032*
Značajnost^b	p=0,000*	p=0,000*	

*statistička značajnost; ^a Man Whitney test; ^b Friedman test;



Grafikon 23. Promene vrednosti laktata tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Praćenje promena vrednosti laktata između grupa sa i bez AOB pokazuju da postoji statistički značajna razlika između grupa u periodu 3h po zaustavljanju CPB ($p=0,036$) kao i nakon 24h i 48h po zaustavljanju CPB ($p=0,003$; $p=0,032$), gde se zapažaju više vrednosti u grupi sa AOB. Promena vrednosti posmatranog parametra unutar analiziranih grupa se tokom posmatranih vremenskih perioda statistički značajno menjala ($p=0,000$). U obe grupe se zapaža statistički značajan porast vrednosti 3h nakon zaustavljanja CPB u odnosu na preoperativne vrednosti ($p=0,000$). Zatim se beleži značajan pad vrednosti od 3h do 24 sati nakon zaustavljanja CPB ($p=0,000$). U periodu nakon 48 sata od zaustavljanja CPB izmerene su najniže vrednosti u obe grupe.

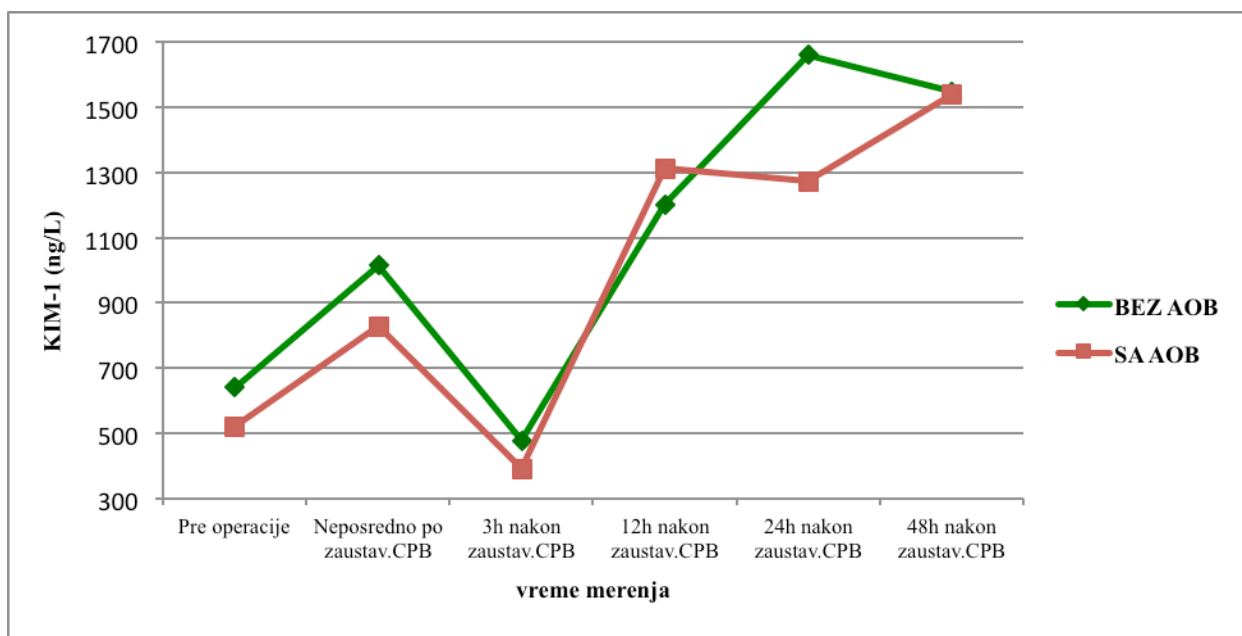
4.9 Biomarkeri akutnog oštećenja bubrega

U tabeli 17 i grafikonu 24 su prikazane promene srednjih vrednosti KIM-1 iz urina u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 17. Srednje vrednosti KIM-1 iz urina u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike	Akutno oštećenje bubrega		Značajnost ^a
	X _± SD / (Med; min-max)	NE	
Pre operacije	641,34±624,34	520,64±665,14	p=0,231
	437,50(1-2576)	256,5(1-2037)	
Neposredno zaustav.CPB	1015,26±815,81	826,71±537,36	p=0,547
	817(1-4870)	632(55-1961)	
3h nakon zaustavljanja CPB	479,17±539,37	390,80±363,38	p=0,857
	306(1-2301)	329(1-1093)	
12h nakon zaustavljanja CPB	1201,67±1120,16	1310,20±1109,11	p=0,668
	813(1-5152)	1114(109-4280)	
24h nakon zaustavljanja CPB	1660,32±1207,04	1273,07±1397,15	p=0,132
	1809(112-6054)	835(212-5662)	
48h nakon zaustavljanja CPB	1547,07±847,87	1537,54±1169,63	p=0,738
	1493(186-4096)	1190(375-4154)	
Značajnost^b	p=0,000*	p=0,000*	

*statistička značajnost; ^aMan Whitney test; ^bFriedman test;



Grafikon 24. Promene vrednosti KIM-1 tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

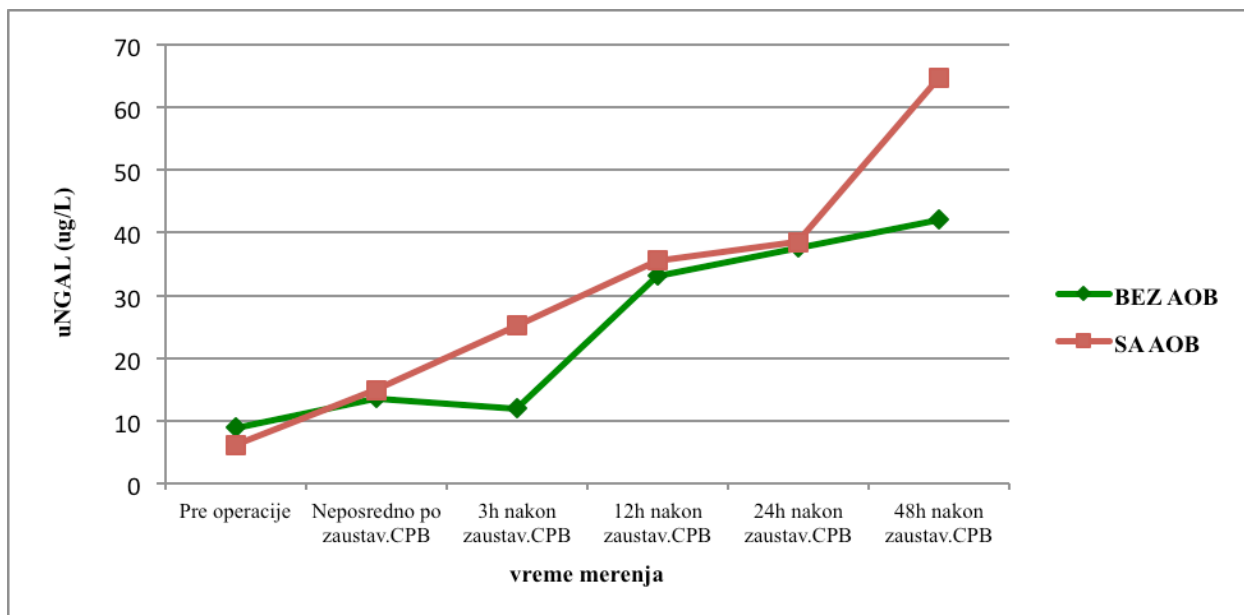
Analiza rezultata vrednosti UKIM-1 pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika između grupa sa i bez AOB u posmatranim periodima praćenja. Promena vrednosti posmatranog parametra u analiziranim grupama tokom posmatranih vremenskih perioda značajno se menjala ($p=0,000$). Statistički značajan porast vrednosti KIM-1 uočen je neposredno po zaustavljanju CPB. Zatim se beleži značajan pad vrednosti 3h nakon zaustavljanja CPB. U periodu od 3 sata do 12 sati nakon zaustavljanja CPB zapažamo značajno povećanje vrednosti u obe grupe. U grupi bez AOB, dolazi do povećanja vrednosti nakon 12 sati, a u grupi sa AOB nakon 24h od zaustavljanja CPB.

U tabeli 18 i grafikonu 25 su prikazane promene srednjih vrednosti uNGAL u šest vremena merenja (pre operacije, neposredno nakon zaustavljanja CPB, 3h nakon zaustavljanja CPB, 12h nakon zaustavljanja CPB, 24h nakon zaustavljanja CPB i 48h nakon zaustavljanja CPB) u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Tabela 18. Srednje vrednosti uNGAL-a u grupi bolesnika sa i bez AOB

Posmatrane karakteristike X±SD /(Med; min-max)	Akutno oštećenje bubrega		Značajn ost ^a
	NE	DA	
Pre operacije	8,92±15,14 3,52(0,003-102,02)	6,16±11,28 2,37(0,003-42,15)	p=0,457
Neposredno zaustav.CPB	po 13,64±22,81 5,54(0,003-165)	14,94±22,81 6,26(0,003-76,35)	p=0,799
3h nakon zaustavljanja CPB	12,05±16,15 5,22(0,003-89,12)	25,20±29,95 16,98(0,003-103,53)	p=0,051
12h nakon zaustavljanja CPB	33,22±23,76 31,11(1,41-101,26)	35,60±29,88 40,67(1,45-94,42)	p=0,942
24h nakon zaustavljanja CPB	37,69±25,70 35,41(1,53-113,45)	38,50±33,70 32,18(0,28-122,95)	p=0,766
48h nakon zaustavljanja CPB	42,24±76,02 27,44(0,003-643)	64,74±85,63 33,80(1,72-303)	p=0,538
Značajnost^b	p=0,000*	p=0,000*	

*statistička značajnost; ^aMan Whitney test; ^bFriedman test;



Grafikon 25. Promena uNGAL vrednosti tokom vremena u grupi bolesnika sa i bez AOB.

Analizom vrednosti uNGAL između grupa sa i bez AOB nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra, mada je 3h nakon CPB u grupi bolesnika sa AOB uočena veća vrednost UNGAL-a na granici statističke značajnosti ($p=0,051$). Promena vrednosti posmatranog parametra unutar analiziranih grupa tokom posmatranih vremenskih intervala statistički značajno se menjao ($p=0,000$). U obe grupe se zapaža statistički značajan porast vrednosti 3h sata nakon zaustavljanja CPB u odnosu na preoperativne vrednosti ($p=0,000$). Zatim se zapaža skok vrednosti 12h nakon zaustavljanja CPB, dok u grupi sa AOB dolazi do porasta vrednosti UNGAL nakon 24h od zaustavljanja CPB.

4.10 Predikcija akutnog oštećenja bubrega posle kardiohirurških intervencija

Na tabeli 19 je predstavljen univarijanski regresioni model i u njoj su izdvojene najznačajnije varijable koje mogu predvideti AOB posle elektivnih kardiohirurških intervencija.

Tabela 19. Univarijantni regresioni model sa AOB kao zavisnom varijablom

Faktor		Značajnost	Exp (B)	95% IP Exp (B)
Parametri vezani za CPB	Trajanje CPB	0,048*	1,016	1,000-1,032
	Trajanje aortne klemne	0,030*	1,022	1,002-1,043
Hemodinamski parametric	Krvarenja	0,031*	1,001	1,000-1,0002
	MAP pre operacije	0,013*	1,044	1,009-1,081
	MAP 48h nakon zaustavljanja CPB	0,044*	0,948	0,900-0,999
	CVP 24h nakon zaustavljanja CPB	0,026*	1,264	1,028-1,554
	CVP 48h nakon zaustavljanja CPB	0,026*	1,323	1,034-1,694
	Kreatinin pre operacije	0,009*	1,056	1,013-1,101
	Kreatinin neposredno po zaustav. CPB	0,003*	1,072	1,024-1,122
	Kreatinin 3h nakon zaustavljanja CPB	0,002*	1,073	1,027-1,121
	Kreatinin 12h nakon zaustavljanja CPB	0,000*	1,074	1,035-1,115
	Metabolički Parametri	HCO ₃ neposredno po zaustav. CPB	0,021*	0,701
Laktati 3h nakon zaustavljanja CPB		0,036*	1,41	1,022-1,944
Laktati 12h nakon zaustavljanja CPB		0,046*	1,470	1,007-2,146
Laktati 24h nakon zaustavljanja CPB		0,001*	2,721	1,485-4,986
Laktati 48h nakon zaustavljanja CPB		0,011*	2,436	1,227-4,837
pO ₂ 12h nakon zaustavljanja CPB		0,036*	0,884	0,788-0,992
pO ₂ 24h nakon zaustavljanja CPB		0,037*	0,866	0,756-0,991
Novi biomarkeri	UNGAL 3h nakon zaustavljanja CPB	0,028*	1,027	1,003-1,051

Univarijantna analiza je izdvojila 19 varijabli kao značajne parametre koji su povezani sa AOB: trajanje CPB, trajanje aortne kleme, krvarenja, MAP pre operacije, MAP 48h nakon zaustavljanja CPB, CVP 24h nakon zaustavljanja CPB, CVP 48h nakon zaustavljanja CPB, kreatinin pre operacije, kreatinin neposredno po zaustavljanju CPB, kreatinin 3h nakon zaustavljanja CPB, kreatinin 12h nakon zaustavljanja CPB, HCO₃ neposredno po zaustavljanju CPB, laktati 3h nakon zaustavljanja CPB, laktati 12h nakon zaustavljanja CPB, laktati 24h nakon zaustavljanja CPB, laktati 48h nakon zaustavljanja CPB, pO₂ 12h nakon zaustavljanja CPB, pO₂ 24h nakon zaustavljanja CPB i UNGAL 3h nakon zaustavljanja CPB.

Na tabeli 20 su prikazane najznačajnije varijable izdvojene multivarijantnom analizom povezane sa AOB.

Tabela 20. Multivarijantni stewise regresioni model sa AOB kao zavisnom varijablom

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	-,623	,182		-3,419	,001
	S Kreatinin 3h posle CPB	,012	,003	,477	4,470	,000
2	(Constant)	-,692	,170		-4,059	,000
	S Kreatinin 3h posle CPB	,009	,003	,370	3,565	,001
	Laktati 24h posle CPB	,132	,038	,357	3,436	,001

a. Dependent Variable: AOB

Najznačajnije varijable koje su povezane sa AOB i mogu predvideti razvoj AOB posle kardiohirurških interevencija su vrednost koncentracije kreatinina u serumu 3 sata posle CPB, kao i vrednost laktata 24 sata posle CPB.

5 DISKUSIJA

Ovom prospektivnom studijom smo obuhvatili sto kardioloških bolesnika kod kojih je bilo planirano da se urade sledeće elektivne kardiohirurške intervencije: aorto-koronarni by-pass, zamena mitralne ili aortne valvule ili neka od kombinacija pomenutih operacija. Svi bolesnici uključeni u studiju su bili G1, ili G2 stadijuma po KDIGO kriterijumima za prognozu hronične bolesti bubrega, odnosno bez HBB (158). Kod 15 bolesnika (15%) je postoperativno postavljena dijagnoza AOB prema KDIGO kriterijumima. U literaturi incidenca AOB varira od 5-7,5 % hospitalizovanih bolesnika, a u JIN i do 20% (9, 159). Incidenca AOB posle hirurških intervencija prvenstveno zavisi od vrste hirurške procedure, a incidenca postoperativnih AOB iznosi 40% svih intrahospitalnih AOB (160). Već je istaknuto da se akutno oštećenje bubrega, povezano sa kardiohirurškim intervencijama), javlja u 7.7 – 40% bolesnika i zavisi od populacije bolesnika koja se podvrgava ovim intervencijama (161,162).

U današnje vreme sa usavršavanjem hirurških procedura i perioperativnog tretmana, smanjene su kontraindikacije za kardiohirurške intervencije, tako da se sada operišu kako stariji bolesnici, tako i bolesnici sa težim komorbiditetima. Međutim, usavršavanje procedura je dovelo i do povećanja broja bolesnika koji su pod visokim rizikom da razviju postoperativne komplikacije kao što su infekcije, gastrointestinalni poremećaji, akutne plućne insuficijencije i akutno oštećenje bubrega. (163, 164).

Sa druge strane, najnoviji podaci iz dve meta analize ukazuju da je incidenca CSA-AKI definisana pomoću RIFLE, AKIN, i KDIGO kriterijuma oko 22% (165, 166). Većina bolesnika sa CSA-AKI je imalo samo blago akutno oštećenje bubrega sa maksimalnim I stadijumom bolesti (14-18% bolesnika); stadijum II je dijagnostikovao kod 4% bolesnika; 3% je imalo stadijum III, dok je kod 2.3% - 3.1% bolesnika bilo neophodno primeniti neku od metoda zamene bubrežne funkcije.

U našoj studiji, kod 12 (12%) bolesnika je dijagnostikovao I stadijum bolesti, dok je II stadijum dijagnostikovao kod 3 (3%) bolesnika. Prema ADQI terminologiji I

stadijum bolesti odgovara AOB brzog preokreta, a drugi stadijum je ispunjavao kriterijume za akutnu bolest bubrega. Ovakvi naši rezultati su u saglasnosti sa pomenutim meta analizama, ali je važno napomenuti da niko od analiziranih bolesnika nije razvio AOB III stadijuma, niti je zahtevao lečenje nekom od metoda zamene bubrežne funkcije. Činjenica da niko od bolesnika nije razvio III stadijum AOB, kao i da nije bilo potrebe za korišćenjem metoda zamene bubrežne funkcije, može se objasniti time da su u studiju bili uključeni stabilni bolesnici sa malim preoperativnim rizikom za razvoj AOB.

U ovoj studiji su analizirani demografski podaci (pol i godine starosti), indeksi antropometrijskih mera (BMI, BSA), učestalost pratećih komorbiditeta (angine pectoris, hipertenzije, diabetes melitusa, hiperlipidemije, hronične opstruktivne bolesti pluća, perifernih vaskularnih poremećaja, kao i akutnog infarkta miokarda u periodu od mesec dana pre operacije), ejeckione frakcije srca, NYHA klasifikacija i navike pušenja. Između grupa bolesnika sa i bez AOB nisu uočene statistički značajne razlike u pomenutim parametrima i pratećim komorbiditetima.

Ranije studije su pokazale da starija životna dob, ženski pol i gojaznost predstavljaju značajne faktore rizika za razvoj CSA-AKI. U studiji koju su izveli Pascual i saradnici (167) ukazano je da su bolesnici u starijoj životnoj dobi pod većim rizikom za razvoj CSA-AKI zbog smanjene sposobnosti bubrega da se tokom starenja prilagođava hemodinamskim promenama tokom trajanja CPB-a. Sa druge strane, Mitter N i saradnici (168) su u prospektivnoj studiji, koja je obuhvatala 9400 bolesnika, identifikovali ženski pol kao značajan faktor rizika za razvoj postoperativnog AOB-a. U studiji Kumar AB i saradnika (169) uočeno je da je za razvoj akutnog oštećenja bubrega značajna gojaznost, sa $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$. Nalazi naše studije su pokazali da faktori kao što su životna dob, pol i procenjen BMI nisu imali značajnog uticaja na razvoj AOB kod bolesnika sa niskim rizikom za razvoj akutnog oštećenja bubrega.

U literaturi se u najčešće preoperativne faktore rizika ubrajaju komorbiditeti. Oni mogu biti vezani kako za kardiovaskularni sistem, naročito u slučaju pojave srčane slabosti i $EF < 35\%$, tako i za druge sisteme među kojima su izraženi dijabetes melitus,

hronične bubrežne ili hronične opstruktivne bolesti pluća (129, 170). Već je napomenuto da su u ovu studiju bili uključeni bolesnici sa normalnom bubrežnom funkcijom, kod kojih je operacija mogla da se uradi kada je bolesnik kardiovaskularno stabilizovan i glikemija dobro regulisana, tako da komorbiditeti nisu značajnije uticali na razvoj AOB.

Svim bolesnicima su preoperativno procenjeni faktori rizika za razvoj CSA-AKI na osnovu primene dve scoring analize: Leicester Cardiac Surgery Research Acute Kidney Injury Risk Score i Cleveland Clinic Score. U našoj studiji analiza vrednosti LCSRARS kalkulatora je pokazala značajno veći skor kod grupe bolesnika koja je i razvila AOB. Takođe, u univarijantnoj analizi LCSRARS se izdvojio kao značajan za predviđanje AOB kod niskorizičnih bolesnika, ali se nije izdvojio kao nezavisni prediktor u multivarijantnoj analizi. Važno je napomenuti da u literaturi ne postoji konsenzus u primeni LCSRARS izvan zdravstvenog sistema Velike Britanije (145).

Za razliku od LCSRARS, CCS se nije izdvojio kao značajan prediktor za razvoj akutnog oštećenja bubrega, jer se u našoj studiji radilo o niskorizičnim bolesnicima, koji su razvili stadijum I i II AOB. U literaturi se i pominje da je izračunavanje CCS efektivno u predviđanju potrebe za tehnikama zamene bubrežne funkcije i da ima ograničenu vrednost baš u predviđanju razvoja akutnog oštećenja bubrega stadijuma I i II, koja često imaju reverzibilan karakter, bez potrebe za primenom dijalize (144).

Takođe, u našoj studiji ni vrsta operacije nije značajno uticala na razvoj AOB, jer su sve tri vrste operacija: koronarne, valvularne i kombinovane koronarne i valvularne, bile zastupljene u približnoj meri, u obe posmatrane grupe. U literaturi se pominje veća učestalost CSA-AKI kod valvularnih operacija, nego kod operacija na koronarnim krvnim sudovima, u toku kojih se primenjuje CPB (171, 172, 173), kao i kod hitnih, ponovljenih, kombinovanih procedura i ponovljenih operacija na aortnom luku (174, 175). Naše ispitivanje je bilo sa bolesnicima kod kojih su rađene elektivne operacije, sa učestalošću valvularnih operacija od 21%, a kombinovanih procedura od svega 4%, što nije imalo uticaja na razvoj CSA-AKI u ovoj studiji.

Praćenje hemodinamskih parametara kod bolesnika pre, tokom i posle operacije je obuhvatalo merenje srčane frekvence, srednjeg arterijskog pritiska i centralnog venskog pritiska u predviđenim intervalima. Tokom trajanja CPB-a, zaustavljen je rad srca, te je registrovan samo MAP posredovan radom CPB-a.

Parametri srčane frekvencije su se menjali unutar obe grupe u određenim vremenskim intervalima, pokazujući značajno smanjenje vrednosti u odnosu na preoperativne, u svim merenjima tokom 48h od zaustavljenja CPB, kao i u poređenjima između merenja 12h i 24h posle CPB-a unutar grupa. Nije bilo razlike u vrednosima srčane frekvencije između grupa bolesnika sa i bez akutnog oštećenja bubrega.

Vrednosti invazivnih merenja MAP-a su registrovane u šest vremenskih odrednica: pre operacije, u toku operacije neposredno pred zaustavljanje CPB-a i u jedinici intenzivne nege 3h, 12h, 24h i 48h nakon zaustavljanja rada CPB-a. Unutar obe grupe je uočena statistički značajno niža vrednost MAP-a tokom CPB (grupa bez AOB= $68,2 \pm 7,1$ mmHg, a grupa sa AOB= $68,3 \pm 8,2$ mmHg), što je saglasno sa očekivanim vrednostima MAP-a tokom CPB-a. Takođe, uočen je značajan porast MAP-a 3h nakon zaustavljanja CPB-a.

Poređenjem između grupa registrovan je značajan pad MAP-a 48h nakon zaustavljanja CPB-a u grupi bolesnika sa AOB u odnosu na grupu bez AOB. Poznato je da kardiohirurške operacije povećavaju rizik od ishemijskih oštećenja, a da postojanje komorbiditeta kao što su hronična hipertenzija, ateroskleroza, hronične opstruktivne bolesti pluća ili pokrenuta proinflatorna stanja dodatno smanjuju autoregulaciju na nivou glomeruskih kapilara (176). Glomerulska filtracija u bubrezima se održava sve dok MAP ne padne ispod 80mmHg, a tokom CPB-a je često u donjim granicama, ili ispod granica autoregulacije. Niže vrednosti MAP-a su očekivane tokom trajanja CPB-a, sa preporučenim vrednostima od 50-70mmHg (177), međutim one mogu uticati na smanjenje perfuzije bubrega sa posledičnim ishemijsko-reperfuzionim oštećenjima (178). Tako su u svojoj studiji Kanji i sar. (179) pretpostavili da razlika veća od 26mmHg između preoperativne i intraoperativne vrednosti MAP-a može biti nezavisni prediktor ranog CSA-AKI, kod visokorizičnih pacijenata. U našem ispitivanju, razlika u merenjima između preoperativnog i MAP-a tokom CPB-a, u grupi sa AOB je bila veća od 30mmHg. Pomenuta razlika u merenjima je verovatno i bila jedan od razloga za

razvoj AOB, iako su svi bolesnici uključeni u ovu studiju bili niskog rizika za razvoj akutnog oštećenja bubrega. Preoperativne vrednosti MAP-a kao i vrednosti 48h posle CPB-a su izvojene kao značajne varijable samo u univarijantnoj analizi.

Merenja CVP-a su izvedena u pet vremenskih intervala i to neposredno nakon zaustavljanja CPB-a, a potom 3h, 12h, 24h i 48h po zaustavljanju CPB-a.

Poređenjem merenja između grupa uočene su značajno veće vrednosti CVP-a u grupi bolesnika sa AOB u periodu od 24h do 48h od trenutka zaustavljanja CPB, što treba razmatrati u skladu sa promenama MAP-a, u istom vremenskom intervalu, ali i sa volumnim opterećenjem. Poznato je da neadekvatno administriranje velikih količina tečnosti dovodi do porasta CVP-a i venske kongestije (47). Unutar te grupe bolesnika nije bilo značajnih razlika u izmerenim vrednostima, ali je prisutan trend kontinuiranog porasta CVP u svim merenjima. U našoj studiji registrovane su, uz porast CVP-a, značajno niže vrednosti MAP-a u grupi bolesnika sa AOB, što bi govorilo u prilog volumne opterećenosti, budući da se u stanju preopterećenja volumenom smanjuje efikasna zapremina arterijske krvi (180). Klinička ispitivanja su takođe pokazala da kod izvesnog broja bolesnika u toku i nakon CPB-a dolazi do vazoplegije, sa vazodilatacijom usled deficita vazopresina, što uzrokuje hemodinamske poremećaje (181,182).

U grupi bez AOB su registrovana značajna variranja CVP-a unutar grupe, ali bez značajnog porasta vrednosti nakon 48h od zaustavljanja CPB-a.

Univarijantna analiza je izdvojila CVP 24h i CVP 48h posle zaustavljanja CPB, kao značajne varijable, ali multivarijantna nije izdvojila pomenute varijable kao značajne prediktore.

Analiza parametara vezanih za samu proceduru CPB je pokazala da je u grupi bolesnika sa AOB značajno duže trajao CPB ($100,6 \pm 31,36$ min) u odnosu na grupu bolesnika bez AOB ($81,21 \pm 31,41$ min), kao i da je duže bilo klemovanje aorte u grupi bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega ($61,73 \pm 30,53$ min) u odnosu na grupu bez AOB ($45,91 \pm 22,36$ min). Osim toga, dužina trajanja CPB i klemovanja aorte su izdvojeni kao značajne varijable za razvoj AOB u univarijantnoj, ali ne i u

multivarijantnoj regresionoj analizi. Ovi rezultati su u saglasnosti sa većinom studija koje su ispitivale faktore rizika za razvoj CSA-AKI (146, 183, 184).

Analizom intraoperativnih gubitaka krvi, kao i nadoknade krvi autotransfuzijama sa cell saver aparata nije registrovana značajna razlika između grupa sa i bez AOB, mada je u grupi sa AOB registrovan veći gubitak krvi sa graničnom značajnošću, a u univarijantnoj analizi krvarenje je izdvojeno kao značajna varijabla. Procena intraoperativnih gubitaka krvi je vršena na osnovu proračuna sa cell saver aparata, uzimajući u obzir primenjenu količinu leda i tečnosti za ispiranje, konzervans (mešavina Heparin i NaCl 0,9%) i administrirane jedinice alogene krvi preko cell saver aparata. Ne treba zanemariti značaj dužeg trajanja CPB procedure kod bolesnika sa AOB, koje je mogla imati uticaja na neznatno veće intraoperativne gubitke krvi. U većini studija su intraoperativne i postoperativne gubitke procenjivali indirektno, prema prosečnim vrednostima hemoglobina i hematokrita u uslovima hemodilucije. Takođe je analizirano postoperativno krvarenje (185) ili perioperativni bilans (46,186).

Tokom trajanja CPB-a hemodiluciji doprinosi i primena rastvora kardioplegije, koja je primenjena anterogradnim putem, po standardnom protokolu. Poređenja vrednosti količine kardioplegije u našoj studiji nisu pokazala značajnu razliku između grupa sa i bez AOB.

Analizom vrednosti hemoglobina i hematokrita unutar obe grupe je registrovano statistički značajno snižavanje vrednosti u svakom merenju u odnosu na prethodno, a najizraženije neposredno pre zaustavljanja CPB-a. Ovaj nalaz je moguće obrazložiti uticajem intraoperativne hemodilucije (131). Poređenjem između grupa uočene su statistički značajne razlike u vrednostima hemoglobina, sa variranjem vrednosti u različitim vremenskim intervalima, dok vrednosti hematokrita nisu pokazale značajnu statističku razliku, te date rezultate treba sagledati i u kliničkom kontekstu. Više studija je pokazalo da hematokrit tokom CPB-a, manji od 24%, povećava rizik za razvoj AOB (183). U našoj studiji, procenjene prosečne vrednosti hematokrita su bile iznad tih vrednosti u grupi sa AOB ($Ht=27\pm 4\%$), a u grupi bez AOB nešto više ($Ht=27\pm 3\%$), ali bez značajne razlike u vrednostima, te hematokrit nije izdvojen kao značajna varijabla u predikciji AOB.

Analiza broja leukocita tokom CPB je ukazala da u obe grupe bolesnika dolazi do značajnog porasta broja leukocita u periodu od neposredno pre zaustavljanja, do 3h nakon zaustavljanja CPB-a, u odnosu na preoperativne vrednosti. Međutim, nije bilo razlike u vrednostima između grupa u vrednosti leukocita. Pomenuto povećanje može se objasniti pokretanjem sistemskog inflamatornog odgovora u toku trajanja CPB-a, kod obe grupe bolesnika (129,130,187).

Poređenje broja trombocita između grupa nije ukazalo na razliku između grupa bolesnika sa i bez akutnog oštećenja bubrega, ali je registrovana značajna razlika između preoperativnih vrednosti i svih ostalih izmerenih vrednosti, u obe ispitivane grupe. Po zaustavljanju CPB-a dolazi do značajnog smanjenja broja trombocita u obe grupe, što je u saglasnosti sa podacima iz literature (188). Tokom CPB-a dolazi do trombocitopenije, koja se objašnjava hemodilucijom kao i mehaničkim uticajem usled kontakta sa sintetičkim površinama cirkulatornog kruga (189). Pored pomenutog, na promenu funkcije trombocita može imati uticaja i hipotermija, upotreba Heparina i Protamina (190). Takođe, na funkciju trombocita mogu uticati i endogeni faktori kao što su oslobađanje trombina, aktivacija komplementa, povećan nivo citokina i kateholamina (189). U periodu od 3h do 24h nakon zaustavljanja CPB dolazi do značajnog oporavka u smislu povećavanja broja trombocita u obe grupe bolesnika, što je u saglasnosti sa navodima iz literature, koji upravo tvrde da postepeni porast broja trombocita počinje nakon tri sata od zaustavljanja CPB-a (189, 191).

Analiza vrednosti glikemije je ukazala na sličnu dinamiku promene vrednosti u obe grupe bolesnika, a značajno viša vrednost glikemije je bila 12h nakon zaustavljanja CPB-a u grupi bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega. Ovaj porast glikemije bi se mogao objasniti humoralnim odgovorom na stres tokom CPB-a, za koji se može pretpostaviti da je intenzivniji u grupi bolesnika sa AOB, s obzirom da je i sama procedura značajno duže trajala. Torsten i saradnici (192) su pretpostavili da hiperglikemija tokom CPB-a odražava stanje insulinske rezistencije tokom hirurške intervencije. Oni su zaključili da pogoršanju stanja bolesnika doprinose ne samo hiperglikemija, već se kao važan faktor u objašnjenju toka bolesti ističe i pojava insulinske rezistencije.

Analize vrednosti natrijuma su ukazale na značajne razlike u svim

perioperativnim merenjima u odnosu na preoperativne vrednosti u obe ispitivane grupe, pri čemu su se vrednosti menjale u smislu naizmeničnog povećanja i smanjenja. Poređenjem grupa registrovane su značajno niže vrednosti natrijuma u grupi bolesnika bez akutnog oštećenja bubrega, odnosno više vrednosti u grupi bolesnika sa AOB neposredno po zaustavljanju CPB-a, kao i u periodima između 12h i 48h posle zaustavljanja CPB, u odnosu na preoperativne vrednosti.

U razmatranju potencijalnih razloga treba uzeti u obzir značajno duže trajanje procedure CPB-a, kao i veće krvarenje na granici značajnosti u grupi bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega, što može imati uticaja na održavanje homeostaze organizma, kako metaboličke, tako i volumne i elektrolitne tokom trajanja procedure. Naime, u cilju održavanja acidobazne ravnoteže, često je neophodna primena rastvora natrijum bikarbonata, što može rezultirati promenama vrednosti serumskog natrijuma. Isto tako tokom procedure CPB-a nije lako i jednostavno proceniti i održati adekvatni stepena hidriranosti organizma, što takođe može biti uzrok variranja vrednosti elektrolita natrijuma.

Ne treba zanemariti ni mogućnost intraoperativne volumne opterećenosti, venske kongestije, periferne redistribucije, kao i postoperativne primene diuretika, u skladu sa perioperativnim vrednostima hemodinamskih parametara i kliničkim statusom svakog pojedinačnog bolesnika. U volumnoj opterećenosti, dolazi do smanjivanja vrednosti arterijskog pritiska, sa preporukom za primenu diuretika (180). Svakako da treba imati u vidu i uticaj neuroendokrinog odgovora organizma tokom CPB-a, kao što je pokretanje sistema renin, angiotenzin, aldosteron, što može dovesti do variranja u vrednostima elektrolita natrijuma i kalijuma.

Analiza vrednosti serumskog kalijuma u grupi bolesnika bez AOB je ukazala na značajne varijacije ovog elektrolita, dok u grupi sa AOB nije postojala. Takođe, grupe se nisu značajno razlikovale u izmerenim vrednostima kalijuma. Ovo ukazuje na to da primena hiperkalemičnih kardioplegičnih rastvora nije imala značajan uticaj na promene vrednosti serumskog kalijuma u grupi sa AOB i pored vremenski duže primene CPB-a u toj grupi bolesnika.

Analiza vrednosti ukupnih proteina i albumina nije pokazala značajnu razliku

između grupa sa i bez AOB, ali je pokazala da razlika postoji samo unutar grupa, neposredno nakon zaustavljanja CPB-a. Ovaj nalaz je moguće objasniti delovanjem hemodilucije. Rezultati ranijih ispitivanja su pokazali da hipoalbuminemija može biti modifikovani faktor rizika za CSA-AKI i nije jasno da li njihovo davanje poboljšava perfuziju bubrega ili direktno utiče na bubrege (193).

Analiza koncentracije uree u serumu je pokazala značajan trend sukcesivnog porasta vrednosti unutar obe grupe u odnosu na početne vrednosti, počevši od trećeg sata nakon CPB-a. Od tada, registrovan je i značajno veći porast vrednosti uree u grupi bolesnika sa, u odnosu na bolesnike bez akutnog oštećenja bubrega. Ta razlika se održavala i u svim ostalim vremenskim odrednicama unutar 48h.

Analiza koncentracije kreatinina u serumu je pokazala značajnu razliku u vrednostima između grupa bolesnika sa i bez AOB, registrovanu već nakon zaustavljanja CPB, kada je uočen pad u obe grupe u odnosu na preoperativne vrednosti, da bi nakon 3h došlo do značajnog porasta vrednosti u obe grupe, sa značajno višim vrednostima u grupi sa AOB. U svim sledećim merenjima u grupi sa AOB je registrovan značajan porast vrednosti kreatinina sve do vremena završetka hospitalizacije, dok u grupi bez AOB nakon 12h dolazi do pada vrednosti kreatinina. Vrednosti koncentracije kreatinina u serumu 3h po zaustavljanju CPB je izdvojen multivarijatom analizom kao nezavisni prediktor AOB.

Navodi iz literature ističu da porast kreatinina nastaje 24h-36h (49), pa čak do 72h (53) nakon bubrežne lezije, bez obzira na uzročne faktore, dok rezultati ove studije ukazuju na značajnost ranijeg detektovanja porasta kreatinina, što je u saglasnosti sa podacima iz novijih studija. Tako McIlroy DR i saradnici (194) ističu koncentraciju kreatinina u serumu nakon 3h od zaustavljanja CPB, u kombinaciji sa drugim novim biomarkerima bubrežnog oštećenja, kao značajne varijable u ranoj proceni rizika za nastanak AOB i prognozi lošeg ishoda bolesti posle kardiohirurških operacija. Naši podaci su u saglasnosti i sa studijom De Loo J i sar. (195), koji su takođe ispitivali razvoj akutnog oštećenja bubrega kod niskorizičnih bolesnika, koji su podvrgavani elektivnim kardiohirurškim operacijama. Oni su ukazali na značaj ranog i učestalijeg uzorkovanja kreatinina u ranom predviđanju CSA-AKI. Istraživanje koje su sproveli

Grynberg K i sar. (196) je takođe ukazalo na značaj ranog određivanja kreatinina nakon kardiohirurških operacija. U pomenutoj studiji, vreme određivanja kreatinina nije bilo vezano za CPB, već za period 2h nakon hirurške intervencije. Može se pretpostaviti da to vreme nije bilo uniformno, ali je pokazano da je rano određivanje kreatinina u serumu nakon kardiohirurških operacija, dobar i finansijski prihvatljiv prognostički marker.

Koncentracija kreatinina u serumu pre operacije je kod bolesnika sa AOB bila viša u odnosu na grupu bez AOB, ali u referentnom opsegu za datu laboratoriju. JGF je bila niža, ali u drugom stadijumu hronične bubrežne slabosti, što se može, za datu starosnu dob, smatrati zadovoljavajućim (197). Potrebno je naglasiti da, u proceni akutnog oštećenja bubrega, formule za određivanje JGF ne daju precizne vrednosti.

Analiza količine diureze u toku posmatranih vremena, kao drugi važan dijagnostički parameter prema KDIGO kriterijumima, nije se u ovoj studiji pokazao kao značajan za predikciju AOB. U našoj studiji nije zabeležena značajna razlika u vrednostima između grupa sa i bez AOB.

Analiza vrednosti parcijalnih pritisaka kiseonika (PO₂), pokazala je značajno veće vrednosti unutar obe grupe u periodu nakon zaustavljanja CPB-a u odnosu na preoperativne, što je i očekivano, budući da su bolesnici nakon CPB-a bili na mehaničkom režimu ventilacije. Poređenje ne može dati pravi uvid, pošto nisu zabeleženi parametri ventilacije pre, već samo nakon CPB-a, što nije bilo predmet ovog istraživanja. Značajno niže vrednosti ovog parametra u arterijskoj krvi između 12h i 24h nakon zaustavljanja CPB-a, u grupi bolesnika sa AOB, može biti posledica volumnog optećenja u ranom perioperativnom periodu, a hipoksija dovodi do porasta vrednosti laktata usled aktivacije ćelijskog anaerobnog metabolizma (58). U univarijantnoj analizi niske vrednosti pO₂ 12h i 24h posle zaustavljanja CPB su izdvojene kao značajne varijable.

Analiza vrednosti bikarbonata između grupa nije pokazala tokom vremena statistički značajnu razliku i u obe grupe je registrovan pad vrednosti 3h nakon završetka CPB.

Analize vrednosti pH arterijske krvi takođe nisu pokazale značajnu razliku između grupa sa i bez AOB, ali su zato pokazale unutar obe grupe značajna variranja u smislu značajnog pada vrednosti od CPB pa do 12h, a zatim porasta do 24h, sa tendencijom daljeg porasta. Kod obe grupe bolesnika je tokom CPB-a primenjen protocol pH stat za korekciju gasnih analiza i acidobaznog statusa, koji uzima u obzir realnu telesnu temperaturu tokom CPB-a. S obzirom da nije bilo značajnih razlika u vrednostima pCO₂ i laktata između grupa sa i bez AOB tokom CPB-a, može se zaključiti da je korekcija vrednosti acidobaznog statusa tokom CPB-a bila zadovoljavajuća.

Analiza merenja parcijalnog pritiska ugljen dioksida je pokazala, u merenju izvršenom 3h nakon zaustavljanja CPB, značajne razlike između grupa bolesnika sa i bez AOB. U grupi bolesnika bez AOB beleži se porast PCO₂, a u grupi sa AOB pad pCO₂, što treba razmotriti u smislu korelacije sa metaboličkim promenama u tom periodu, kada su zabeležene najveće vrednosti laktata u grupi bolesnika sa AOB. Imajući u vidu da su bolesnici obe grupe u tome periodu bili na BILEVEL režimu mehaničke ventilacije, koji dozvoljava i mogućnost spontanijih udisaja, ne može se u potpunosti isključiti uloga kompenzatornih respiratornih mehanizama u korekciji metaboličkih poremećaja u organizmu.

Analiza vrednosti laktata u arterijskoj krvi je pokazala da su u svim merenjima ove vrednosti bile više u grupi sa AOB, a statistički značajno 3h i 24h po zaustavljanju CPB-a. I posle dva dana (48h posle CPB) značajna razlika se i dalje održavala, ali sa trendom pada vrednosti. U univarijantnoj analizi, vrednosti laktata 3h, 12h, 24h i 48h nakon CPB su se izdvojile kao značajne za razvoj AOB, a u multivarijantnoj analizi vrednosti laktata 24h posle CPB su izdvojene kao značajan prediktor AOB, uz koncentraciju kreatinina 3h posle CPB. Ovi rezultati su u saglasnosti sa autorima Zhang Z i Ni H (47), koji su pratili vrednosti laktata u prvih 24h nakon kardiohirurških intervencija kod 117 bolesnika, od kojih je 17 razvilo AOB. Oni su zaključili da su laktati nezavisni prediktori AOB nakon kardiohirurških operacija. U toj studiji naglasak je dat bilansu tečnosti na dan operacije, kada je registrovano značajno volumno opterećenje kod grupe sa AOB, ali bez praćenja hemodinamskih parametara. U našoj studiji nije zabeležen bilans tečnosti, ali su u zadatim intervalima precizno

praćeni hemodinamski parametri (MAP i CVP) na osnovu kojih bi se mogao doneti sličan zaključak. Bolesnici iz grupe sa AOB su u periodu između 12h i 24h posle CPB imali značajno niže vrednosti MAP-a, a više CVP-a, što može govoriti u prilog volumnog opterećenja i venske kongestije (180). Sama perioperativna terapija tečnostima je inače predmet mnogobrojnih debata (198). Ne treba zanemariti ni patofiziološka zbivanja tokom CPB-a, kao što su hemodilucija i nepulsatilni protok mašine kod dužeg trajanja CPB-a, koji mogu dovesti do hipoperfuzije tkiva i smanjene isporuke kiseonika. Hipoksija tkiva i anaerobni metabolizam glukoze dovode do povećane produkcije laktata (199).

U literaturi ima malo studija u kojima je praćen nivo laktata u arterijskoj krvi niskorizičnih bolesnika nakon elektivnih kardiohirurških operacija. Takođe, u malom broju studija je proučavana interakcija porasta nivoa laktata i pojave AOB, bez uticaja drugih faktora. Hajjar LA i sar. (200) su pratili porast laktata u odnosu na razvoj svih ozbiljnih postoperativnih komplikacija, uključujući i AOB.

Poređenjem vrednosti KIM-1 u urinu između grupa bolesnika sa i bez akutnog oštećenja bubrega nisu uočene značajne razlike. Međutim, uočene su značajne razlike u različitim periodima merenja posle CPB unutar svake grupe. Tako je zabeležen sukcesivan porast vrednosti parametra merenja od 3h sata nakon CPB-a, pa do 24h nakon CPB-a u odnosu na bazalne vrednosti, sa značajnim porastom između 3h i 12h. Ovaj nalaz se može objasniti uticajem prolazne ishemije uzrokovane hipoperfuzijom u toku CPB-a. Poznato je da je KIM1 biomarker ishemičnih i nefrotoksičnih oštećenja bubrega, ali nije definisano koji stepen ishemije može dovesti do ekspresije ovog biomarkera. Naša ispitivanja nisu u saglasnosti sa studijom Elmedany SM i sar. (201). U okviru ove studije je ispitivan relativno mali broj od 45 bolesnika sa niskim rizikom za razvoj AOB. Ispitivani bolesnici su bili planirani za elektivne kardiohirurške operacije. Jedanaest bolesnika je razvilo akutno oštećenje bubrega, a povećane vrednosti NGAL-a u prvih 6h i KIM-1 od 12-24h posle CPB u urinu bolesnika, su se izdvojili kao značajni prediktori za CSA-AKI. U zaključku su napomenuli da je KIM-1 visoko senzitivna i specifična biomarker za AOB, ali da je kombinacija biomarkera efikasnija u ranoj detekciji AOB.

U literaturi se u poslednjih petnaestak godina mogu naći kontradiktorni podaci u proceni KIM-1 kao značajnog novog biomarkera za AOB. Tako je u prospektivnoj kohortnoj studiji sa 1199 odraslih bolesnika, planiranih za izvođenje kardiohirurških operacija, istraživana povezanost stadijuma i trajanja AOB sa ekspresijom KIM-1 i još 4 urinarna biomarkera bubrežnog oštećenja. KIM-1 se izdvojio kao značajan parametar, jer je uočeno da su njegove povišene vrednosti u urinu povezane sa dužim trajanjem akutnog oštećenja bubrega i povišenom stopom mortaliteta (202).

Međutim, rezultati velike multicentrične studije, koja je obuhvatala kako odrasle, tako i pedijatrijske bolesnike sa povećanim rizikom za razvoj AOB, posle planiranih kardiohirurških intervencija, pokazali su da KIM-1 nije nezavisni prediktor AOB, mada je povezan sa prognozom lošeg ishoda (203). Sa druge strane, dijagnostička vrednost ovog biomarkera je nedvosmisleno pokazana u ranom otkrivanju radiokontrastnog AOB (204).

Analiza vrednosti NGAL-a tokom vremena praćenja unutar obe grupe je pokazala porast u odnosu na preoperativne vrednosti, a značajan je bio 3h sata nakon zaustavljanja CPB-a. U istom intervalu u grupi sa AOB vrednosti NGAL u urinu su bile granično više u odnosu na vrednosti u urinu grupe bolesnika bez AOB. Iako je univarijantna analiza pokazala da vrednosti NGAL u urinu 3h posle CPB predstavljaju značajnu varijablu vezanu za AOB, ovaj novi urinarni biomarker se nije izdvojio kao nezavisni prediktor AOB u multivarijantnoj analizi.

Porast NGAL u urinu u obe grupe bolesnika posle CPB-a su u saglasnosti sa navodima iz literature, koji pokazuju da povećana proizvodnja NGAL-a nastaje 2-6h nakon CPB-a (205). Međutim, u našoj studiji, značajan porast je registrovan samo u jednom intervalu, što nije dovelo do izdvajanja ovog biomarkera, kao značajnog prediktora akutnog oštećenja bubrega.

U poslednjih 15 godina u nefrološkoj literaturi vlada veliko interesovanje za serumski i urinarni NGAL, kao novi biomarker bubrežnog oštećenja. Za njega se pretpostavljalo da je senzitivniji i specifičniji od kreatinina u dijagnostici, kako pri

dijagnostikovanju ranih oštećenja tubula u akutnim bubrežnim bolestima, tako i pri javljanju hroničnih bubrežnih oštećenja. Međutim, rezultati su veoma kontradiktorni i početna euforija je svakako splasla. Tumačenje vrednosti NGALa u urinu, pogotovo posle kardiohirurških intervencija sa upotrebom CPB, dodatno je komplikovano. Razlog leži u tome što se tokom CPB-a pokreće sistemska infalamacija kao odgovor na hipoperfuziju i ishemiju mnogih tkiva. Kako NGAL predstavlja biomarker ishemijskog oštećenja (72), ali i inflamacije (49), kod svih bolesnika koji se podvrgavaju kardiohirurškim intervencijama sa korišćenjem CPB-s dolazi do značajnog porasta njegovih vrednosti u odnosu na početne.

Naši rezultati bi bili u saglasnosti sa studijom Friedrich MG i saradnika (206), koji su takođe zabeležili porast NGAL-a u urinu nakon CPB-a. Međutim, rezultati njihove studije nisu utvrdili korelaciju između ekspresije NGAL-a i stepena akutnog oštećenja bubrega.

Sa druge strane, u već pomenutoj studiji Elmedany SM i saradnika (201) rezultati su pokazali da je vrednost NGAL-a određena u urinu, u periodu od 2-6h posle CPB-a senzitivian biomarker akutnog oštećenja bubrega. Takođe, vrednost NGAL-a u urinu 3h posle operacije, zabeležena u prospektivnoj studiji sa 49 bolesnika Moriyama T i saradnika (207) pokazala se kao senzitivian i validan indikator akutnog oštećenja bubrega. Kališnik JM i saradnici (208) su na uzorku od 41 bolesnika dobili slične rezultate. Potrebno je napomenuti da su sve ove studije ispitivale relativno mali broj bolesnika.

Posebnu pažnju je privukla jedna od najvećih multicentričnih prospektivnih, kohortnih studija nazvana TRIBE AKI (Translation Research Investigating Biomarkers in Early Akute Kidney Injury) (146, 209), koja je ispitivala značaj određivanja NGAL-a u urinu i serumu, kao i IL-18 u urinu, kao ranih dijagnostičkih i prognostičkih markera AOB posle kardiohirurških operacija, kod odraslih bolesnika. Studija je uključivala 1219 bolesnika sa visokim rizikom za razvoj AOB, odnosno bolesnike koji su već imali hroničnu leziju bubrega i dalju progresiju bolesti. Prvi rezultati su pokazali da NGAL u serumu i IL-18 u urinu diskretno poboljšavaju tačnost dijagnoze, ali snažno unapređuju

prognozu rizika za razvoj AOB za 25% i 18%, kada su dodati kliničkim modelima koristeći pre- i intraoperativne varijable, što može doprineti pravovremenom i adekvatnom reagovanju, u cilju poboljšanja ishoda bolesti. NGAL u urinu nije bio nezavisno povezan sa AOB nakon razmatranja kliničkih varijabli, što ukazuje na to da je skroman prognostički, ali i dijagnostički parametar. Važno je napomenuti da su bolesnici uključeni u ovu studiju bili podvrgnuti kako elektivnim (79%), tako i hitnim i ponovnim operacijama. Za razliku od pomenute studije, naša je uključivala bolesnike sa normalnim preoperativnim vrednostima kreatinina i niskim rizikom za razvoj AOB, kod kojih je planirana elektivna kardiohirurška intervencija.

De Loor i sar. (195) su u analizi nastanka CSA-AKI sa stadijumom I i II, posle elektivnih kardiohirurških intervencija u niskorizičnih bolesnika, pokazali da je kreatinin bolji prediktor akutnog oštećenja bubrega od urinarnog NGAL-a, što je u saglasnosti sa rezultatima naše studije. Slične rezultate su objavili Biernawska i saradnici (184), čija studija je takođe uključivala samo bolesnike sa niskim rizikom za razvoj akutnog oštećenja bubrega, kod kojih je planirana elektivna kardiohirurška operacija.

Potruga za idealnim biomarkerom bubrežnog oštećenja je kao potraga za svetim gralom, tako da se danas sve više pominje kombinacija tzv. panel biomarkera, kao validnijeg prediktora pojave akutnog oštećenja bubrega. Tako su pojedine studije istakle i značajniju ulogu urinarnog NGAL-a u ranoj dijagnozi i prognozi AOB nakon kardiohirurških operacija, ako je u kombinaciji/panelu sa drugim biomarkerima bubrežnog oštećenja (194, 201).

6 ZAKLJUČCI

1. Incidenca AOB posle elektivnih kardiohirurških intervencija kod niskorizičnih bolesnika za razvoj AOB je bila 15%. Kod 12% bolesnika je dijagnostikovano I stadijum bolesti, a kod 3% bolesnika II stadijum bolesti.
2. Demografske karakteristike i antropometrijski parametri nisu bili značajni za razvoj AOB posle elektivnih kardiohirurških intervencija uz primenu CPB-a.
3. Prateći komorbiditeti, NYHA klasifikacija, ejectiona frakcija, kao i navika pušenja nisu bili značajni za razvoj AOB posle elektivnih kardiohirurških intervencija.
4. Značaj u predviđanju CSA-AKI kod bolesnika sa niskim rizikom za razvoj AOB, pokazala je u univarijantnoj analizi primena Leicester Cardiac Surgery Research Acute Kidney Injury Risk Score za razliku od Cleveland Clinic Score.
5. Od specifičnih parametara vezanih za CPB sama dužina trajanja CPB-a i dužina klemovanja aorte su se izdvojile u univarijantnoj regresionoj analizi.
6. Intraoperativno krvarenje se izdvojilo kao značajna varijabla u univarijantnoj regresionoj analizi, ali ne i u multivarijantnoj.
7. Promene MAP-a i CVP-a u pojedinim perioperativnim vremenskim intervalima su se značajno razlikovale između grupa sa i bez AOB i izdvojene su u univarijantnoj regresionoj analizi (MAP preoperativno i 48h posle CPB-a, CVP 24h i 48h posle CPB-a).

8. Univarijantna regresiona analiza je izdvojila kao najznačajnije laboratorijske parametre koje imaju uticaj na razvoj AOB posle elektivnih kardiohirurških intervencija uz CPB: kreatinin pre operacije, odmah nakon zaustavljanja CPB-a, 3h i 12h nakon CPB-a, bikarbonate odmah nakon zaustavljanja CPB-a, laktate 3h, 12h, 24h i 48h nakon CPB-a, kao i pO₂ 12h i 24h nakon CPB-a.
9. Ispitivanje koncentracije KIM-1 u urinu nije pokazalo značajnu razliku između grupa sa i bez AOB, iako su unutar grupa uočena značajna variranja vrednosti, te se nije izdvojio kao dobar dijagnostički i prognostički biomarker AOB.
10. Ispitivanje koncentracije NGAL-a u urinu je pokazalo značajan porast vrednosti 3h nakon CPB-a u obe ispitivane grupe, a na granici značajnosti između grupa 3h nakon CPB-a u grupi sa AOB. U univarijantnoj, ali ne i u multivarijantnoj regresionoj analizi vrednosti NGAL u urinu 3h posle CPB-a su izdvojene kao značajne varijable povezane sa AOB.
11. Multivarijantnom regresionom analizom su se kao nezavisni prediktori AOB izdvojili kreatinin u serumu 3h kao i laktati 24h nakon zaustavljanja CPB-a

7 LITERATURA

1. Khwaja A: KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical practice* 2012;120(4):179-184.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16:3365–3370.
3. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute Renal Failure. *New England Journal of Medicine*. 1996;334:1448–1460.
4. Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med*. 1988;319:623–629.
5. Michael Heung, MD,MS, Lenar Yessayan, MD,MS. Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury : Controversies and Consensus. *Critical Care Clinics*. 2017; 33(2):365–378.
6. Paul M. Palevsky, MD. Renal Replacement Therapy in AKI. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013;20(1):76-84.
7. David P. Basile, Mellisa D. Anderson, Timothy A. Sutton. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1303-1353.
8. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39:930–936.
9. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813–818.

10. Molitoris BA, Finn WF. Acute renal failure : a companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia: Saunders; 2001. p. xiv, 535 p., 538 p. of plates.
11. Hegarty NJ, Young LS, Kirwan CN, O'Neill AJ, Bouchier-Hayes DM, Sweeney P, Watson RWG, Fitzpatrick JM. Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: Effect on regional renal blood flow. *Kidney Int.* 2001;59:1059–1065.
12. Ichikawa I, Purkerson ML, Yates J, Klahr S. Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 1985;249:F54–F61.
13. Jensen AM, Norregaard R, Topcu SO, Frokiaer J, Pedersen M. Oxygen tension correlates with regional blood flow in obstructed rat kidney. *Journal of Experimental Biology.* 2009;212:3156–3163.
14. Siegel N, Feldman R, Lytton B, Hayslett J, Kashgarian M. Renal cortical blood flow distribution in obstructive nephropathy in rats. *Circulation Research.* 1977;40:379–384.
15. Wahlberg JAN, Karlberg L, Persson AEG. Total and regional renal blood flow during complete unilateral ureteral obstruction. *Acta Physiologica Scandinavica.* 1984; 121:111–118.
16. Donnahoo KK, Meng X, Ayala A, Cain MP, Harken AH, Meldrum DR. Early kidney TNF--alpha expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1999;277:R922–R929.
17. Rabb H, O'Meara YM, Maderna P, Coleman P, Brady HR. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1997;51:1463–1468.
18. Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* 1998 54:1817–1831.

19. Singbartl K, Joannidis M: Short-term Effects of Acute Kidney Injury. *Critical care clinics* 2015;31(4):751-762.
20. White LE, Chaudhary R, Moore LJ, Moore FA Surgical sepsis and organ crosstalk: the role of the kidney., Hassoun HT: *The Journal of surgical research* 2011;167(2):306-315.
21. Macedo E, Mehta RL: Preventing Acute Kidney Injury. *Critical care clinics* 2015; 31(4):773-784.
22. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R: A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008;23(4):1203-1210.
23. Bagga A, Bakkaloglu A, Devarajan P, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Joannidis M et al: Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Pediatric nephrology* 2007;22(10):1655-1658.
24. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008;31:158-165.
25. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1527-152726. 8a Okusa MD, Devenport A: Reading between the (guide)lines- the Kdigo practice guideline on acute kidney injury in the individual patient. *Kidney international* 2014;85(1):39-48.
26. Okusa MD, Devenport A: Reading between the (guide)lines-the Kdigo practice guideline on acute kidney injury in the individual patient. *Kidney international* 2014; 85(1):39-48.

27. Harel Z, Chan CT. Predicting and preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:624–628.
28. Reddy VG. Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med* 2002; 48:64–70.
29. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008;36: S166–171.
30. Grande PO: PRO: the "Lund concept" for treatment of patients with severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2011;23(3):251-255.
31. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R et al; Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive care medicine* 2013.
32. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:97–104.
33. Lombardi R, Ferreiro A, Servetto C. Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide. *Ren Fail* 2003;25:775–786.
34. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416–1420.
35. Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:538–543.
36. Emmanuel Moss and Yoan Lamarche. *Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: Prevention, Diagnosis, and Management Renal Failure - The Facts*. Momir Polenakovic, ISBN 978-9, 282. InTech. CC BY.2012.

37. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 2005, 365(9457):417-430.
38. John, S. and K.-U. Eckardt. "Renal replacement strategies in the ICU." *Chest*. 2007. 132(4):1379-1388.
39. Bonilla-Felix M: Peritoneal dialysis in the pediatric intensive care unit setting: techniques, quantitations and outcomes. *Blood purification* 2013,35(1-3):77-80.
40. Kitchlu A, Adhikari N, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX, Klein D, Richardson RM, Wald R: Outcomes of sustained low efficiency dialysis versus continuous renal replacement therapy in critically ill adults with acute kidney injury: a cohort study. *BMC nephrology* 2015,16:127.
41. Lee CY, Yeh HC, Lin CY: Treatment of critically ill children with kidney injury by sustained low-efficiency daily diafiltration. *Pediatric nephrology* 2012,27(12):2301-2309.
42. Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB: Sustained low efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004,19(4):877-884.
43. Murray P, Le Gall J, Dos Reis Miranda D, Pinsky M, Tetta . Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:519-25.
44. Rifai N, Gillette MA, Carr SA. Protein biomarker discovery and validation: the long and uncertain path to clinical utility. *Nat Biotechnol*. 2006;24(8):971-83.
45. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, McIntosh M, Schwartz S, Reid B, et al. The case for early detection. *Nat Rev Cancer*. 2003.3(4):243-52.

46. Dagher PC, Herget-Rosenthal S, Ruehm SG, et al. Newly developed techniques to study and diagnose acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14:2188-98.
47. Zhongheng Zhang, Hongying Ni .Normalized Lactate Load Is Associated with Development of Acute Kidney Injury in Patients Who Underwent Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Cardiopulmonary Bypass Surgery. PLoS ONE* 2015;10(3): e0120466.
48. Steven G. Coca, and Chirag R. Parikh. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury: Perspectives on Translation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008;3(2):481-490.
49. Marlies Ostermann, Kianoush Kashani. Biomarkers for Acute Kidney Injury. *ICU Management & Practice.* 2016;16(2).
50. S Tomlanovich, H Golbetz, M Perlroth, E Stinso et al -Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy *American Journal Kidney Disease* 1986;8:332-337.
51. Rapoport A, Husdan H. Endogenous creatinine clearance and serum creatinine in the clinical assessment of kidney function. *Can Med Assoc J* 1968; 99(4):149-56.
52. Schrier R, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 2004;114(1):5-14.
53. Michael E. Wasung , Lakhmir S. Chawla , Magdalena Madero. Biomarkers of renal function, which and when?. *Clinica Chimica Acta.*2015;438:350-357.
54. Jacobs SC1, Ramey JR, Sklar GN, Bartlett ST. Laparoscopic kidney donation from patients older than 60 years. *J Am Coll Surg* 2004;198(6):892-7.

55. Fehrman-Ekholm I, Dunér F, Brink B, Tydén G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001;72(3):444-9.
56. Coca SG, Yalavarth R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73:1008-16
57. Perazella M, Coca S, Halli, Iyanam U, Koraisly M, Parikh C. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:402-8.
58. Friedrich C. Luft. Lactic Acidosis Update for Critical Care. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001;12:S15-S19.
59. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Clin.* 2009;25:769–779.
60. O'Connor E, Fraser JF. The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40:598–603.
61. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25:46–51.
62. Kyle J Gunnerson, Carrie E Harvey. , Lactic Acidosis .Chief Editor: Michael R Pinsky, Lactic Acidosis. 2017.
63. Soni S, Ronco C, Katz N, Cruz D. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009;28:165-74.
64. Endre ZH, Kellum JA, Di Somma S, Doi K, Goldstein SL, Koyner JL, Macedo E, Mehta RL, Murray PT: Differential diagnosis of AKI in clinical practice by functional and damage biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contributions to nephrology* 2013;182:30-44.

65. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(8):1074-1089.
66. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. 2002;10:1033–1043.
67. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:407–413.
68. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004;432:917– 921.
69. Martensson J, Bellomo R: The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood purification* 2014;37(4):304-310.
70. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther*. 2007;5(B):463–470.
71. Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care. *Kidney International* 2010;77(9):755-757.
72. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3073-82.
73. Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest*. 2001;107(9):1145-52.
74. Nikhil A Shah, Novel Biomarkers of Renal Function/ Introduction and Overview. Vecihi Batuman, Medscape, 2017. Accessed: January 2018.

75. Maatman RG, van de Westerlo EM, van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochem J.* 1992; 288 (Pt1):285-90.
76. Prasad Devarajan. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010;4(2):265-280.
77. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:547–558.
78. Singer E, Marko L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Muller DN, Budde K, Schmidt-Ott KM: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta physiologica (Oxford, England)* 2013,207(4):663-672.
79. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Annals of clinical biochemistry* 2014;51(Pt 3):335-351.
80. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W: Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013,28(2):254-273.
81. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, et al. Plasma NGAL predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care.* 2007;11:R127.
82. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.*2008; 3:665–673.

83. Koyner J, Bennett M, Worcester E, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008; 74(8):1059–1069.
84. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al. Urinary neutrophil-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):425–433.
85. Xin C, Yulong X, Yu C, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail.* 2008;30:904–913.
86. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;53:261–266.
87. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37(2):553–560.
88. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88(1):124–130.
89. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(11):3349–3354.
90. Makris K, Markou N, Evodia E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(1):79–82.

91. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1823–1832.
92. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Int Care Med*. 2009;36(3):444–451.
93. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Int Care Med*. 2009;36(3):452–461.
94. Constantin JM, Futier E, Perbet S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care*. 2009 (Epub ahead of print)
95. Niemann CU, Walia A, Waldman J, et al. Acute kidney injury during Liver Transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver Transplant*. 2009;15:1852–1860.
96. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*. 2008;148:810–819.
97. Mitsnefes M, Kathman T, Mishra J, et al. Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:101–108.
98. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:153–156.

99. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2008;30:1–4.
100. Kim I W, C Prozialeck, V. S. Vaidya, J. Liu, M.P. Waalkes, J.R. Edwards, P.C. Lamar, A.M. Bernard, X. Dumont, J. V. Bonventre. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney International* 2007;72(8):985-993.
101. Kim I MA Xinghua Shao , Lei Tian , Weijia Xu, Zhen Zhang, Chunlin Wang, Chaojun Qi, Zhaohui Ni, Shan Mou. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis . *PLoS One.* 2014;9(1): e84131.
102. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells, *J Clin Invest.* 2008; vol.118 (pg. 1657-1668).
103. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death, *Nature* , 2000; 407 (784-788).
104. Ichimura T, Brooks CR, Bonventre JV: Kim-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands. *Kidney international* 201;81(9):809-811.
105. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury, *Kidney Int* , 2002;62:237-244.
106. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury, *Kidney Int* , 2008;73:863-869.
107. Bouchard J, Malhotra R, Shah S, Kao YT, Vaida F, Gupta A, Berg DT, Grinnell BW, Stofan B, Tolwani AJ et al: Levels of protein C and soluble thrombomodulin in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective observational study. *PLoS one* 2015;10(3):e0120770.

108. de Geus HR, Fortrie G, Betjes MG, van Schaik RH, Groeneveld AB: Time of injury affects urinary biomarker predictive values for acute kidney injury in critically ill, non-septic patients. *BMC nephrology* 2013;14:273.
109. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, Frampton CM, Bennett MR, Ma Q, Sabbiseti VS et al: Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney international* 2011;79(10):1119-1130.
110. Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury, *Kidney Int* , 2008;73:608-614.
111. Han WK, Alinani A, Wu CL, et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma, *J Am Soc Nephrol* , 2005; 16:1126-1134.
112. Joseph V. Bonventre. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009;24 (11):3265–3268.
113. Mori K1, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005;115(3):610-21.
114. Ying Wang and Rinaldo Bellomo. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nature Reviews | Nephrology* 2017;(13):697-711.
115. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009;119:495–502.

116. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Laroche R, Doyle D, Masson JB, Gutierrez MJ, Clavel MA, Bertrand OF, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2010;31:865–874.
117. D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, Auriemma S, Cresce GD, Fabbri A, Ronco C. RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. *Congest Heart Fail*. 2010;6(1):S32–S36.
118. Swaminathan M, Hudson CC, Phillips-Bute BG, Patel UD, Mathew JP, Newman MF, Milano CA, Shaw AD, Stafford-Smith M. Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1098–1104.
119. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, Schaff HV. Clinical accuracy of RIFLE and acute kidney injury network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2011;15:R16.
120. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE, Hernandez F, Sardella GL, Frumiento C, Likosky DS, Brown JR. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1939–1943.
121. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1142–1148.
122. Li SY, Chen JY, Yang WC, Chuang CL. Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:323–328.

123. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, Rossi F, Alamanni F, Monzino Research Group on Cardiac Surgery Outcomes Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:584–591.
124. Englberger L, Suri RM, Connolly HM, Li Z, Abel MD, Greason KL, Dearani JA, Schaff HV. Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:993–999.
125. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1158–1162.
126. Sarah C. Huen, MD, and Chirag R. Parikh, MD, PhD . Predicting Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2012;93:337–47.
127. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1597–1605.
128. Kolli H, Rajagopalam S, Patel N, Ranjan R, Venuto R, Lohr J, Arora P. Mild acute kidney injury is associated with increased mortality after cardiac surgery in patients with EGFR <60 ml/min/1.73 m²) *Ren Fail.* 2010;32:1066–1072.
129. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:19–32.
130. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med.* 2008;23:3–18.

131. Huijuan Mao, Nevin Katz, Wassawon Ariyanon, Lourdes Blanca-Martos, Zelal Adýbelli, Anna Giuliani, Tommaso Hinna Danesi, Jeong Chul Kim, Akash Nayak, Mauro Neri, Grazia Maria Virzi, Alessandra Brocca, Elisa Scalzotto, Loris Salvador, and Claudio Ronco. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3):178–199.
132. Mahon, P. and G. Shorten. Perioperative acute renal failure. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2006;19(3):332-338.
133. O'Neal Jason B. O'Neal, Andrew D. Shaw and Frederic T. Billings IV. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Critical Care* 2016; 20:187.
134. Urzua, J., S. Troncoso, et al. "Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1992; 6(3):299-303.
135. Fischer, U. M., W. K. Weissenberger, et al. (2002). "Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function." *Perfusion* 17(6):401-406.
136. Granata A, Insalaco M, Di Pietro F, Di Rosa S, Romano G, Scuderi R. Atheroembolism renal disease: diagnosis and etiologic factors. *Clin Ter.* 2012; 163(4):313–22.
137. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med.* 2005;33:1749–1756.
138. Loebl EC, Baxter CR, Curreri PW. The mechanism of erythrocyte destruction in the early postburn period. *Ann Surg.* 1973;178(176):681–6.

139. Ronco CBR, Kellum JA. Acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2007;156:340–53.
140. Keene WRJJ. The sites of hemoglobin catabolism. *Blood.* 1965;26:705–19.
141. Sreedharan RDP, Van Why S. Pathogenesis of acute renal failure. *Pediatric Nephrology* 2009. Heidleberg: Springer-Verlag; pp. 1579–1602.
142. Fleming GA, Billings FT, Klein TM, Bichell DP, Christian KG, Pretorius M. Angiotensin-converting enzyme inhibition alters the inflammatory and fibrinolytic response to cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(5):532–8.
143. Fujii T, Kurata H, Takaoka M, Muraoka T, Fujisawa Y, Shokoji T, et al. The role of renal sympathetic nervous system in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. *Eur J Pharmacol.* 2003;481(2–3):241–8.
144. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:162–168.
145. Kate Birnie, Veerle Verheyden, Domenico Pagano, Moninder Bhabra, Kate Tilling, Jonathan A Sterne, Gavin J Murphy. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Critical Care* 2014;18(6):606
146. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX, TRIBE- AKI Consortium Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1748–1757.

147. Cohn LH. "Fifty years of open-heart surgery". *Circulation* 2003;107(17):2168–70.
148. William S. Stoney .Evolution of Cardiopulmonary Bypass. *Circulation*. 2009; 119:2844-2853.
149. Lawrence H Cohn. *Cardiac surgery in the Adult*. The McGraw-Hill Companies, Inc 08, 2008.
150. Blauth CI, Smith PL, Arnold JV, et al. Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass assessment by digital image analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;99:61-69.
151. Pearson DT. Gas exchange; bubble and membrane oxigenators. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990;2:313-319.
152. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation: the use of a drug response curve to individualize heparin and protamine dosage. *Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69(5):685-9.
153. Nicholas T. Kouchoukos & Eugene H. Blackstone & Frank L. Hanley & James K. Kirklin. *Kirklin/Barratt-Bojes. Cardiac Surgery .4th Edition*. Saunders. 2012.
154. Juan-ManuelCampos, PilarPaniagua. Hypothermia during cardiac surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2008;695-709.
155. Martinez-Riquelme AE, Allison SP. Insulin revisited. *Clin Nutr*. 2003;22:7-15.
156. Kurusz M. Lessons from perfusion surveys. *Perfusion* 1997;12:221-227.

157. Kenneth G. Shann, CCP,^a Donald S. Likosky, PhD,^b John M. Murkin, MD,^c Robert A. Baker, PhD CCP(Aust),^d Yvon R. Baribeau, MD,^e Gordon R. DeFoe, CCP,^b Timothy A. Dickinson, MS,^f Timothy J. Gardner, MD,^g Hilary P. Grocott, MD,^h Gerald T. O'Connor, PhD, DSc,^b David J. Rosinski, CCP,ⁱ Frank W. Sellke, MD,^j and Timothy W. Willcox, CCP(Aust)^k An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: A focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:283-90.

158. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M, Jorgetti V, Ketteler M, Langman CB, Levin A, MacLeod AM, McCann L, McCullough PA, Ott SM, Wang AY, Weisinger JR, Wheeler DC, Persson R, Earley A, Moorthi R, Uhlig K. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;113:S1-130.

159. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37:2552-8.

160. Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:67-75.

161. Antunes PE, Prieto D, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:597-604.

162. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.

163. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128: 194-203.
164. Thakar CV, Liangos O, Yared JP, Nelson D, Piedmonte MR, Hariachar S, et al. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 742-51.
165. Hu J, Chen R, Liu S, et al. Global incidence and outcomes of adult patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:82-9.
166. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, et al. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2016;6:116-28.
167. Pascual J, Liaño F, Ortuño J. The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:144-53.
168. Mitter N, Shah A, Yuh D, Dodd-O J, Thompson RE, Cameron D, et al. Renal injury is associated with operative mortality after cardiac surgery for women and men. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:1367-73.
169. Kumar AB, Bridget Zimmerman M, Suneja M. Obesity and post-cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a single-center retrospective analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:551-6.
170. Coleman, M. D., Shaefi, S. & Sladen, R. N. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol* 2011;24,70–76.
171. Hix JK, Thakar CV, Katz EM, Yared JP, Sabik J, Paganini EP. Effect of off-pump coronary artery bypass graft surgery on postoperative acute kidney injury and mortality. *Crit Care Med* 2006;34:2979-83.

172. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Djaiani G, Rao V, Borger MA, Karkouti K, et al. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:872-82.
173. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1829-35.
174. Coppolino, G., Presta, P., Saturno, L. & Fuiano, G. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J. Nephrol.* 2013;26:32–40.
175. Shaw, A. Update on acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2012;143:676–681.
176. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med.* 2007; 357:797-805.
177. Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, Seevanayagam S, Dragun D, Seeliger E, Mertens PR, Haase-Fielitz A. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:153–160.
178. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock.* 2014;41(41):3–11.
179. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, Bagshaw SM. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:71.

180. Michael M. Braun, Craig H. Barstow, Natasha J. Pyzocha. Diagnosis and Management of Sodium Disorders: Hyponatremia and Hypernatremia ,Am Fam Physician. 2015;91(5):299-307.
181. Argenziano M, Chen J, Choudhri A, Cullinane S, Garfein E, Weinberget A, Smith CR, Rose EA, Landry DW, Oz MC: Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116: 973-980.
182. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, Luckner G, Mutz NJ, Hasibeder WR: The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. Anesth Analg 2001,93:7-13.
183. Karim HM, Yunus M, Saikia MK, Kalita JP, Mandal M. Incidence and progression of cardiac surgery-associated acute kidney injury and its relationship with bypass and cross clamp time. Ann Card Anaesth. 2017;20(1):22-27.
184. Julie Ho, Martina Reslerova, Brent Gali, Ang Gao, Jennifer Bestland, David N. Rush, Peter W. Nickerson, and Claudio Rigatto. Urinary Hepcidin-25 and Risk of Acute Kidney Injury Following Cardiopulmonary Bypass(štampane ref; CJASN 2011;6(10): 2340-2346.
185. Nicole T. J. J. Mak, Sameena Iqbal, Benoit de Varennes and Kosar Khwaja Outcomes of post-cardiac surgery patients with persistent hyperlactatemia in the intensive care unit: a matched cohort study. Mak et al. Journal of Cardiothoracic Surgery 2016;11:33.
186. Jowita Biernawska, Joanna Bober, Katarzyna Kots, Anna Bogacka, Edyta Barnik, Maciej Żukowski Cardiac surgery related cardio-renal syndrome assessed by conventional and novel biomarkers – under or overestimated diagnosis?. Arch Med Sci 2017;13,5:1111–1120.

187. R., S. Auriemma, et al. "The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI)." *Int J Artif Organs* 2008;31(2): 166-178.
188. Kondo C, Tanaka K, Takagi K, et al. Platelet dysfunction during cardiopulmonary bypass surgery. With special reference to platelet membrane glycoproteins. *ASAIO J* 1993;39:M550-3.
189. Arjuna Weerasinghe, FRCS, and Kenneth M. Taylor, MD. The Platelet in Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2145–52.
190. Bjoraker DG, Ketcham TR. In vivo platelet response to clinical protamine sulphate infusion [Abstract]. *Anesthesiology* 1982;57:A–7.
191. Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM, Bonan J, Ault KA, Smith BR. Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991;75:563–70.
192. Torsten Doenst, Duminda Wijeyesundera, Keyvan Karkouti, Christoph Zechner, Manjula Maganti, Vivek Rao, and Michael A. Borger. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery . *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* . 2005;130:1144-50.
193. Jiang Y, Shaw AD. Albumin supplementation as a therapeutic strategy in cardiac surgery: useful tool or expensive hobby? *Anesthesiology*. 2016;124(5):983–5.
194. McIlroy DR, Farkas D, Pan K, Pickering JW, Lee HT. Combining Novel Renal Injury Markers with Delta Serum Creatinine Early after Cardiac Surgery and Risk-Stratification for Serious Adverse Outcomes: An Exploratory Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017. pii: S1053-0770(17)31044-3.

195. De Loor J, Herck I, Francois K, Van Wesemael A, Nuytinck L, Meyer E, Hoste EAJ. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: differential roles of creatinine, chitinase 3-like protein 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):24.
196. Grynberg K, Polkinghorne KR, Ford S, Stenning F, Lew TE, Barrett JA, Summers SA. Early serum creatinine accurately predicts acute kidney injury post cardiac surgery. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):93.
197. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidney including changes in glomerular filtration rate. *Nephron* 2011;119(suppl 1):1-5.
198. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:37–47.
199. Jabbari A, Banihashem N, Alijanpour E, Vafaey HR, Alereza H, et al. Serum lactate as a prognostic factor in coronary artery bypass graft operation by on pump method. *Caspian J Intern Med*. 2013;4:662–666.
200. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:455–460.
201. Elmedany SM, Naga SS, Elsharkawy R, Mahrous RS, Elnaggar AI. Novel urinary biomarkers and the early detection of acute kidney injury after open cardiac surgeries. *J Crit Care*. 2017;40:171-177.
202. Coca SG, Nadkarni GN, Garg AX, Koyner J, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, Shlipak MG, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. First Post-Operative Urinary Kidney Injury Biomarkers and Association with the Duration of AKI in the TRIBE-AKI Cohort. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161098.

203. Chirag R. Parikh, Heather Thiessen-Philbrook, Amit X. Garg, Deepak Kadiyala, Michael G. Shlipak, Jay L. Koyner, Charles L. Edelstein, Prasad Devarajan, Uptal D. Patel, Michael Zappitelli, Catherine D. Krawczeski, Cary S. Passik, and Steven G. Coca, for the TRIBE-AKI Consortium Performance of Kidney Injury Molecule-1 and Liver Fatty Acid-Binding Protein and Combined Biomarkers of AKI after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1079–1088.

204. M Vijayasimha¹, V Vijaya Padma², Saroj Kumar Das Mujumdar³, P V V Satyanarayana¹, Ashok Yadav¹. Kidney injury molecule-1: A urinary biomarker for contrast-induced acute kidney injury. *Medical Journal* 2014;7(3):321-325.

205. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998.273(7):4135-42.

206. Friedrich MG, Bougioukas I, Kolle J, Bireta C, Jebran FA, Placzek M, Tirilomis T. NGAL expression during cardiopulmonary bypass does not predict severity of postoperative acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):73.

207. Moriyama T, Hagihara S, Shiramomo T, Nagaoka M, Iwakawa S, Kanmura Y. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *J Intensive Care.* 2016;4:41.

208. Kališnik JM, Hrovat E, Hrastovec A, Žibert J, Jerin A, Skitek M, Santarpino G, Klokocovnik T1. Creatinine, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Cystatin C in Determining Acute Kidney Injury After Heart Operations Using Cardiopulmonary Bypass. *Artif Organs.* 2017;41(5):481-489.

209. Jay L Koyner, Amit X Garg, Steven G Coca, Kyaw Sint, Heather Thiessen-Philbrook, Uptal D Patel, Michael G Shlipak, Chirag R Parikh. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*: JASN 2012;23 (5):905-14.

SKRAĆENICE

1. ABG – Arterijski gas test
2. ACE inhibitori – Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima
3. ACT – Aktivirano vreme koagulacije
4. ACT – Test aktiviranog vremena koagulacije
5. ADQI – Akutna inicijativa za kvalitet bolesti (Acute Disease Quality Initiative)
6. AIM – Akutni infarkt miokarda
7. AKI – Akutno oštećenje bubrega (Acute Kidney Injury)
8. AKIN – Mreža Akutnog oštećenja bubrega (Acute Kidney Injury Network)
9. AOB – Akutno oštećenje bubrega
10. AP – Angina pectoris
11. ATN – Akutna tubularna nekroza
12. BILEVEL – Režim mehaničke ventilacije
13. BIS – Bispektralni indeks
14. BMI – Indeks telesne mase (Body mass index)
15. BSA – Telesna površina (Body surface area)
16. CCS – Kalkulator Klivlend klinike (Cleveland Clinic score)
17. CCS – Kalkulator za procenu rizika za primenu TZBF nakon kardiohirurških operacija
18. CPB – Kardiopulmonalni by-pass
19. CSA-AKI – AOB povezana za kardiohirurške operacije
20. CVK – Centralni venski kateter
21. CVVHD – Kontinuirana vensko-venska hemodijaliza
22. CVVHDF – Kontinuirana vensko-venska hemodijafiltracija
23. CVVHF – Kontinuirana vensko-venska hemofiltracija
24. DM – Diabetes mellitus
25. EF – Ejekciona frakcija srca
26. EKG – Elektrokardiogram
27. ELISA - Enzyme-linked Immunosorbent Assay tehnika
28. HAVCR-1 – Ćelijski receptor-1 virusa hepatitis A

29. HBB – Hronične bolesti bubrega
30. HOBP – Hronična obstruktivna bolest pluća
31. HTA – Hipertenzija
32. IABP – Intraaortalna balon pumpa
33. IGBP7 - Insulin like growth factor-binding protein 7
34. IHD – Intermitentna hemodijaliza
35. IL-18 - Interleukin-18
36. IUF – Intermitentna ultrafiltracija
37. JGF – Jačina glomerulske filtracije
38. JIL – Jedinice intenzivnog lečenja
39. JIN – Jedinica intenzivne nege
40. KCS – Klinički centar Srbije
41. KDIGO – Vodič za ishod bubrežnih bolesti (Kidney Disease Improving Global Outcome)
42. KIM-1 - Kidney injury molecule-1
43. KKS – Kompletna krvna slika
44. L.FABP - Liver-type fatty acid-binding protein
45. LCSRARS – Kalkulator Leicester kardiohirurgije za istraživanje procene rizika
(Leicester Cardiac Surgery Research AKI Risk Score)
46. MAP – Srednji arterijski pritisak
47. MDRD – Modifikacija ishrane kod bubrežnih bolesnika (Modification of Diet in Renal Disease)
48. mRNK – Mesindžer RNK (ribonukleinska kiselina)
49. NGAL - Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin
50. NO – Azot oksid
51. NYHA – Američko kardiološko udruženje iz Njujorka (New York Heart Association)
52. PCO₂ – Ugljendioksid
53. PO₂ – Kiseonik
54. Protocol PH stat – Protokol za korekciju gasnih analiza i acidobaznog statusa
55. RIFLE – Stepen rizika, povrede, neuspeha, gubitaka i otkazivanja bubrega (Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney failure)
56. SLEDD – Spora dnevna dijaliza niske efikasnosti

57. SLEDD-F – Spora dnevna dijaliza niske efikasnosti sa filtracijom
58. SRI – Pojednostavljen kalkulator bubrežnog indeksa (Simplified Renal Index score)
59. TIM-1 - Mucin domain containing protein-1
60. TIMP-2 - Tissue inhibitor of metalloproteinases-2
61. TRIBE AKI - Translation Research Investigating Biomarkers in Early Akute Kidney Injury
62. TZBF – Tehnike zamene bubrežne funkcije

BIOGRAFIJA AUTORA

Mina Radović, rođena Tomović, rođena je 21.4.1965. godine u Makarskoj. Osnovnu školu i Prvu beogradsku gimnaziju završila je u Beogradu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1991. godine sa prosečnom ocenom 8,68. Specijalistički ispit iz anesteziologije sa reanimatologijom položila je 1996. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, sa odličnim uspehom. Zaposlena je u Institutu za anesteziju i reanimaciju od 1995. godine. Na poziciji specijaliste anesteziologa bila je od 1996. do 1997. u Službi anestezije na Klinici za ORL Kliničkog centra Srbije. Od 1997. do 2009. godine bila je zaposlena u Službi anestezije Klinike za Urologiju, pri čemu od 2005. do 2009. godine kao Šef jedinice intenzivne terapije istoimene klinike. Od 2009. godine, pa do danas, zaposlena je u Službi anestezije Klinike za Kardiohirurgiju Centra za anesteziju i reanimaciju, kao lekar specijalista anesteziolog.

Tokom 2003. godine provela je dva meseca na stručnom usavršavanju u Charite Kampus Virchow, Surgical Clinic, Humboldt Universitaet, Berlin Nemačka. Magistarsku tezu pod nazivom "Poređenje perioperativne koncentracije hormona kore nadbubrežne žlezde u različitim vrstama anestezije tokom totalne cistektomije sa crevnom derivacijom" je odbranila 2006. godine, stekavši zvanje magistra medicinskih nauka.. Odlukom Veća naučnih oblasti medicinskih nauka 05.07.2011. godine odobrena joj je izrada doktorske disertacije.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Mina Radović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

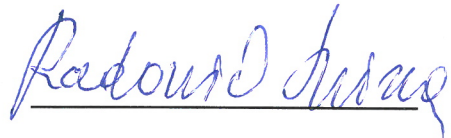
"Bioamarkeri akutnog oštećenja bubrega nakon kardiohirurških operacija

odraslih pacijenata"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, __27.04.2018_____



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Mina Radović**

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **Biomarkeri akutnog oštećenja bubrega nakon kardiohirurških operacija odraslih pacijenata**

Mentor **Prof. Dr Miliš Velinović , Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu**

Potpisani **Mina Radović** _____

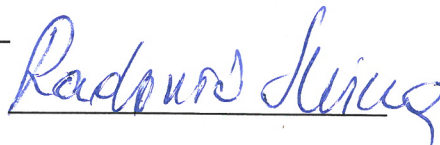
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27. 04. 2018. _____



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

"Biomarkeri akutnog oštećenja bubrega nakon kardiohirurških operacija odraslih pacijenata"

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____ 27. 04. 2018 _____

