



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ДОКТОРСКЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ**

**ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ И ПОКАЗАТЕЉИ НАСТАНКА
АКУТНОГ БУБРЕЖНОГ ОШТЕЋЕЊА НАКОН
ЕЛЕКТИВНИХ ОПЕРАЦИЈА НА ИНФРАРЕНАЛНОМ
СЕКМЕНТУ АОРТЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор:

Доц. др Арсен Увелин

Кандидат:

др Сања Маричић Пријић

Нови Сад, 2019.

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	dr Sanja Maričić Prijić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Arsen Uvelin
Naslov rada: NR	Prediktivni faktori i pokazatelji nastanka akutnog bubrežnog oštećenja nakon elektivnih operacija na infrarenalnom segmentu aorte

Jezik publikacije: JP	Srpski (ćirilica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	broj poglavlja 8 / stranica 161 / slika 4 / shema 5 / tabela 70 / grafikona 17 / referenci 193 / priloga 8
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Anesteziologija

<p>Predmetna odrednica, ključne reči:</p> <p>PO</p>	<p>akutno bubrežno oštećenje; elektivne hirurške metode; abdominalna aorta; tehnike za podršku odlučivanju; kreatinin; cistatin C; hronična bubrežna insuficijencija; nadoknada tečnosti; koloidi</p>
<p>UDK</p>	<p>UDK / UC: 616.136-089-06:616.61-036.1</p>
<p>Čuva se:</p> <p>ČU</p>	<p>Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3</p>
<p>Važna napomena:</p> <p>VN</p>	
<p>Izvod:</p> <p>IZ</p>	<p>Uvod: Akutno bubrežno oštećenje je česta i ozbiljna komplikacija nakon hirurške rekonstrukcije abdominalne aorte. Ona produžuje, poskupljuje bolničko lečenje i povećava morbiditet i mortalitet bolesnika. Što ranije prepoznavanje bolesnika koji su pod povišenim rizikom uz pomoć prediktivnih faktora, kao i identifikovanje akutnog bubrežnog oštećenja od velikog je značaja za pravovremeno započinjanje preventivnih i terapijskih mera i smanjenje mortaliteta ovih bolesnika. Cilj istraživanja: Utvrditi incidencu akutnog bubrežnog oštećenja, najznačajnije preoperativne i intraoperativne prediktivne faktore za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja i utvrditi da li serumski cistatin C ranije i preciznije ukazuje na akutno bubrežno oštećenje u odnosu na serumski kreatinin 72 sata nakon elektivnih operacija na infrarenalnom segmentu aorte. Metodologija: Na Klinici za anesteziju, intenzivnu terapiju i terapiju bola i Klinici za vaskularnu i transplantacionu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine sprovedeno je prospektivno opservaciono istraživanje u trajanju od 18 meseci, od oktobra 2017. do aprila 2019. godine. U istraživanje je uključeno 140 pacijenata koji su podvrgnuti elektivnom operativnom zahvatu na infrarenalnom segmentu aorte. Preoperativni i intraoperativni potencijalni prediktivni faktori identifikovani su iz medicinske dokumentacije: istorije bolesti, protokoli anestezije, dnevne terapijske liste, liste vitalnih parametara i liste laboratorijskih parametara. Nastanak ABO je potvrđivan pomoću AKIN klasifikacionog sistema. Tokom postoperativnog perioda lečenja od 72 sata obraćana je pažnja na vreme i stepen nastanka ABO. Za statističku obradu podataka korišćen je program SPSS, verzija 21 (IBM SPSS, Čikago, Illinois). Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički, a statistički značajnim su se smatrale vrednosti nivoa značajnosti $p < 0,05$. Podaci su obrađivani standardnim statističkim testovima. Za dobijanje modela predikcije primenjena je multivarijantna logistička regresija. Rezultati: Incidencu akutnog bubrežnog oštećenja nakon elektivnih operacija na infrarenalnom segmentu aorte na Klinici za anesteziju, intenzivnu</p>

	<p>terapiju i terapiju bola i Klinici za vaskularnu i transplantacionu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine iznosi 28,56%. Prema ROC analizi granična vrednost koncentracije cistatina C od 1,14 mg/l ima najvišu senzitivnost (82,5%), i specifičnost (76%) u diferenciranju bolesnika koji će dobiti akutno bubrežno oštećenje. Kompletan model predikcije ABO nakon elektivnih operacija na infrarenalnom segmentu aorte sadrži sledeće faktore: prisustvo hronične bubrežne slabosti, preoperativna serumska koncentracija cistatina C >1,14 mg/l, primena koloida u volumenu >500 ml u toku operacije, ukupni volumen nadoknade u intraoperativnom periodu >59 ml/kg.</p> <p>Zaključak: Incidenca akutnog bubrežnog oštećenja nakon elektivnih operacija na infrarenalnom segmentu aorte na Klinici za anesteziiju, intenzivnu terapiju i terapiju bola i Klinici za vaskularnu i transplantacionu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine je nešto viša u odnosu na literaturne podatke. Cistatin C je bolji prediktor i pokazatelj akutnog bubrežnog oštećenja u odnosu na kreatinin. Bolesnici koji imaju hroničnu bubrežnu slabost, preoperativni nivo cistatina C >1,14 mg/l, koji tokom operacije dobiju preko 500 ml koloidnih rastvora, i ukupni volumen nadoknade >59 ml/kg imaju veću šansu da dobiju akutno oštećenje bubrega u postoperativnom periodu.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane Senata:</p> <p>DP</p>	<p>14.09.2017.</p>
<p>Datum odbrane:</p> <p>DO</p>	
<p>Članovi komisije:</p> <p>(ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status)</p> <p>KO</p>	<p>predsednik:</p> <p>član:</p> <p>član:</p> <p>član:</p> <p>član:</p>

University of Novi Sad

Faculty

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral thesis
Author: AU	dr Sanja Maričić Prijić
Mentor: MN	Doc. dr Arsen Uvelin
Title: TI	Predictive factors and indicators of acute renal injury after elective infrarenal aortic surgery
Language of text:	Serbian

LT	
Language of abstract: LA	English / Serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	chapters 8 / pages 161 / pictures 4 / schemes 5 / tables 70 / graphs 17 / references 193 / annex 8
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Anesthesiology

Subject, Key words SKW	Acute Kidney Injury; Elective Surgical Procedures; Aorta, Abdominal; Decision Support Techniques; Creatinine; Cystatin C; Renal Insufficiency, Chronic; Fluid Therapy; Colloids
UC	UDK / UC: 616.136-089-06:616.61-036.1
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Acute kidney injury is frequent and serious complication after aortic surgery which increases length of hospital stay, costs, morbidity and mortality. Earlier recognition of patients at risk by predictive factors and identification of acute kidney injury could have important role on right timing of preventive and therapeutic measures and lower mortality of these patients. Aims: to investigate the incidence of acute kidney injury, the most important preoperative and intraoperative predictive factors for acute kidney injury, and check whether cystatin C indicates acute kidney injury earlier and more accurately than creatinine 72 hours after elective infrarenal aortic surgery. Methodology: This prospective observational study was performed at Clinic of Anesthesia, Intensive Care and Pain Therapy and Clinic of Vascular and Transplantation Surgery, Clinical Centre of Vojvodina, during the period of 18 months, from October 2017 till April 2019. It includes 140 adult patient who underwent elective infrarenal aortic surgery. Potential predictive factors were identified out of medical records such as: patient history, anesthesia lists, daily therapeutic lists, vital parameters and laboratory values lists. The occurrence of acute kidney injury was noted according to AKIN criteria. IBM SPSS version 21 (Chicago, Illinois) was used for statistical analysis. The results were presented in tables and graphs, statistical significance was set at p value of less than 0,05. Standard statistical tests were applied. Multivariate logistic regression model was used for potential predictive factors. Results: The incidence of acute kidney injury at Clinic of Anesthesia, Intensive Care and Pain Therapy and Clinic of Vascular and Transplantation Surgery, Clinical Centre of Vojvodina, was 28,56%. The cut off value of cystatin C serum concentration of 1,14 mg/l has the highest sensitivity (82,5%), and specificity (76%) in the differentiation of patients who will develop acute kidney injury. The final model for predicting acute kidney injury in patients who underwent elective infrarenal aortic surgery contains the following</p>

	<p>variables: presence of chronic kidney failure, preoperative serum concentration of cystatin C > 1,14 mg/l, application of colloid solutions in volume > 500 ml during the operation and total intravascular fluid replacement volume > 59 ml/kg in intraoperative period. Conclusion: The incidence of acute kidney injury at Clinic of Anesthesia, Intensive Care and Pain Therapy and Clinic of Vascular and Transplantation Surgery, Clinical Centre of Vojvodina, is somewhat higher comparing to world literature data. Patients who are more likely to develop acute kidney injury have: chronic kidney failure, preoperative serum concentration of cystatin C > 1,14 mg/l and get colloid solutions in volume > 500 ml and total intravascular fluid replacement volume > 59 ml/kg during intraoperative period.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>14th September 2017.</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member: member: member:</p>

Захваљујем се свом ментору, свим колегама са Клинике за анестезију, интензивну терапију и терапију бола, колегама са Клинике за васкуларну и трансплантациону хирургију и колегама из Центра за лабораторијску дијагностику, на великој помоћи и подршци...

Највише се захваљујем мом Слоби на стрпљењу и разумевању...

Овај докторат посвећујем својим родитељима: Славки и Јовану, и својим синовима: Вукашину и Владану...

СКРАЋЕНИЦЕ

АБО- акутно бубрежно оштећење

АСЕ инхибитори- лекови који инхибирају ензим ангиотензин-конвертазу

AL- (енг. *afterload*)- накнадно оптерећење срца

AKIN- (енг. *Acute Kidney Injury Network*)- Мрежа за акутно бубрежно оштећење

APACHE- (енг. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) скор

SOFA- (енг. *Sequential Organ Failure Assessment Score*) скор

ASA- (енг. *American Society of Anesthesiologists physical status classification system*)- Класификациони систем физикалног статуса америчког удружења анестезиолога

АТФ- (енг. *adenosien-triphosphate*)- аденозин-трифосфат

BE- (енг. *base excess*)- базни ексцес

HES- (енг. *hidroxietyl starch solution*)- раствори хидроксиетил скроба

ЈГФ- јачина гломеруларне филтрације

МАР- (енг. *mean arterial pressure*)- средњи артеријски притисак

PCO2 gap- разлика између парцијалног притиска угљен диоксида у венској и артеријској крви

PL- (енг. *Preload*)- претходно оптерећење срца

RIFLE- критеријуми за АБО: **Risk**-ризик, **Injury**-оштећење, **Failure**-слабост, **Loss**-губитак функције, **End stage renal disease**-терминална фаза бубрежне болести

SVR- (енг. *systemic vascular resistance*)- системски васкуларни отпор

ScvO2- сатурација централне венске крви

SV- (енг. *stroke volume*)- ударни волумен срца

ТЗБФ- терапија замене бубрежне функције

ТМ- телесна маса у *kg*

ТВ- телесна висина у *cm*

ХБС- хронична бубрежна слабост

Ссr- клиренс креатинина

CO- (енг. *cardiac output*)- минутни волумен срца

CVP- (енг. *central venous pressure*)- централни венски притисак

СуС- (енг. *cystatin C*)- цистатин Ц

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Хирургија абдоминалне аорте	1
1.1.1. Анеуризма абдоминалне аорте	2
1.1.2. Атеросклеротска оклузивна болест абдоминалне аорте- <i>Syndroma Leriche</i>	2
1.1.3. Патофизиологија клемовања аорте	3
1.1.3.1. Хемодинамске промене за време клемовања абдоминалне аорте	4
1.1.3.2. Хемодинамске промене након деклемовања абдоминалне аорте	5
1.1.3.3. Хуморални одговор за време и након клемовања абдоминалне аорте	7
1.1.3.4. Ефекат клеме на бубрежну функцију	9
1.1.4. Анестезија за елективне операције на абдоминалној аорти	10
1.1.5. Превенција бубрежног оштећења након аортне хирургије	12
1.2. Акутно бубрежно оштећење	15
1.2.1. Физиологија уринарног система	16
1.2.1.1. Улога бубрега у људском организму.....	16
1.2.1.2. Хистологија нефрона.....	17
1.2.1.3. Стварање урина у бубрезима.....	18
1.2.2. Дефиниција и класификација акутног бубрежног оштећења.....	20
1.2.3. Патофизиологија акутног бубрежног оштећења након хирургије инфрареналног сегмента аорте.....	23
1.2.4. Клиничка слика и компликације АБО	25
1.2.5. Ток реналног АБО.....	27
1.2.6. Процена бубрежне функције	27
1.2.6.1. Уреа.....	27
1.2.6.2. Креатинин у серуму и клиренс креатинина	28
1.2.6.3. Цистатин Ц (<i>Cystatin C-CyC</i>) и остали новији биомаркери бубрежне функције	29
1.2.6.4. Фуросемид стрес тест- ФСТ	31
1.2.7. Предикторни фактори за настанак АБО у периоперативном периоду.....	31
1.2.7.1. Предикторни фактори за развој АБО након аортне хирургије	33
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ	35
2.1. Циљеви истраживања	35
2.2. Радне хипотезе.....	35

3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	36
3.1.	Начин избора, величина и конструкција узорка	36
3.1.1.	Критеријуми за укључивање.....	36
3.1.2.	Критеријуми за неукључивање.....	36
3.1.3.	Критеријуми за искључивање.....	37
3.2.	Програм истраживања	38
3.2.1.	Преоперативна фаза.....	38
3.2.2.	Интраоперативна фаза.....	39
3.2.3.	Постоперативна фаза	40
3.3.	Статистичка обрада података.....	41
4.	РЕЗУЛТАТИ	44
4.1.	Инциденца АБО, време настанка АБО и морталитет.....	45
4.1.1.	Инциденца АБО	45
4.1.2.	Време настанка АБО.....	46
4.1.3.	Морталитет	46
4.2.	Преоперативни период	47
4.2.1.	Демографске карактеристике болесника.....	47
4.2.2.	Преоперативни статус болесника.....	50
4.2.3.	Придружене болести.....	51
4.2.4.	Штетне навике.....	52
4.2.5.	Хронична медикаментозна терапија	53
4.2.6.	Преоперативне лабораторијске вредности.....	55
4.3.	Интраоперативни период	61
4.3.1.	Интраоперативни статус болесника.....	61
4.3.2.	Хемодинамске варијабле.....	62
4.3.3.	Интраоперативна диуреза и примена диуретика	64
4.3.4.	Интраоперативне вредности гасних анализа артеријске крви	65
4.3.5.	Интраоперативна надокнада интраваскуларног волумена	68
4.4.	Постоперативни период.....	72
4.4.1.	Први постоперативни дан	72
4.4.1.1.	Хемодинамски статус болесника и статус диурезе.....	72
4.4.1.2.	Лабораторијски показатељи бубрежне функције и процена гломерулске филтрације.....	74

4.4.1.3.	Вредности електролита и гликемија.....	75
4.4.1.4.	Параметри из гасних анализа артеријске крви	76
4.4.1.5.	Надокнада интраваскуларног волумена 1. постоперативног дана	77
4.4.1.6.	Фуросемид стрес тест- ФСТ	79
4.4.1.7.	Откривање АБО првог постоперативног дана. <i>AKIN</i> критеријуми наспрам повишене серумске вредности <i>CyC</i>	80
4.4.2.	Други постоперативни дан.....	81
4.4.2.1.	Хемодинамски статус и статус диурезе	81
4.4.2.2.	Лабораторијски показатељи бубрежне функције и процена гломерулске филтрације.....	82
4.4.2.3.	Вредности електролита и гликемија.....	84
4.4.2.4.	Параметри из гасних анализа артеријске крви	85
4.4.2.5.	Надокнада интраваскуларног волумена 2. постоперативног дана	85
4.4.3.	Трећи постоперативни дан.....	86
4.4.3.1.	Хемодинамски статус болесника и статус диурезе.....	86
4.4.3.2.	Лабораторијски показатељи бубрежне функције и процена гломерулске филтрације.....	88
4.4.3.3.	Вредности електролита и гликемија.....	90
4.4.3.4.	Параметри из гасних анализа артеријске крви	90
4.4.3.5.	Надокнада интраваскуларног волумена 3. постоперативног дана	91
4.4.4.	Скорови за процену исхода лечења	92
4.4.4.1.	<i>APACHE II</i> скор	92
4.4.4.2.	<i>SOFA</i> скор.....	93
4.5.	Резултати логистичке регресионе анализе (предиктивни модел)	94
4.5.1.	Фактори ризика за развој АБО- униваријантна логистичка регресиона анализа (са дихотомном трансформацијом континуираних варијабли)	94
4.5.2.	Фактори ризика за развој АБО- мултиваријантна логистичка регресиона анализа 96	
4.5.3.	Логистичка регресија- мултиваријантна анализа, бодовање коначног модела и настанак предиктивног скорa.....	99
4.5.4.	Стратификација ризика за АБО.....	100
4.6.	Упоредне анализе <i>ROC</i> кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених у постоперативном периоду.....	101
4.6.1.	Упоредна анализа <i>ROC</i> кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених првог постоперативног дана.....	101

4.6.2.	Упоредна анализа <i>ROC</i> кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених другог постоперативног дана.....	103
4.6.3.	Упоредна анализа <i>ROC</i> кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених трећег постоперативног дана	105
4.7.	Комбинована анализа варијансе	106
4.7.1.	Комбинована анализа варијансе за натријум	106
4.7.2.	Комбинована анализа варијансе за хлор.....	107
4.7.3.	Комбинована анализа варијансе за калијум	108
4.7.4.	Комбинована анализа варијансе магнезијума.....	109
4.7.5.	Комбинована анализа варијансе за <i>pH</i>	110
4.7.6.	Комбинована анализа варијансе за укупни интраоперативни волумен надокнаде.....	111
5.	ДИСКУСИЈА	112
5.1.	Инциденца акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте	112
5.2.	Структура према животном добу и полу	113
5.3.	Потенцијалне предиктивне варијабле за настанак АБО након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте и предиктивни модел.....	114
5.3.1.	Фактори од значаја за предвиђање настанка АБО.....	115
5.3.2.	Фактори који нису имали предиктивни значај за настанак АБО	126
5.3.3.	Модел предикције настанка акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте	127
5.4.	Упоредна анализа <i>ROC</i> кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц у постоперативном периоду.....	129
5.5.	Брзина откривања АБО. <i>AKIN</i> критеријуми наспрам повишене серумске вредности <i>CyC</i>	129
5.6.	Праћење тренда варијабле од значаја у испитиваном периоду.....	130
6.	ЗАКЉУЧАК	134
7.	ПРИЛОЗИ.....	135
7.1.	<i>ASA</i> статус- прилог 1	135
7.2.	<i>APACHE II</i> скор- процена акутног стања и присутних хроничних обољења- прилог 2.....	136
7.3.	<i>SOFA</i> скор- прилог 3	137
7.4.	Информисани пристанак за испитанике- прилог 4.....	138
7.5.	Сагласност о пристанку- прилог 5	140
7.6.	Преоперативни протокол- прилог 6	141

7.7. Интраоперативни протокол- <i>прилог 7</i>	142
7.8. Постоперативни протокол- <i>прилог 8</i>	143
8. ЛИТЕРАТУРА	144

1. УВОД

Акутно бубрежно оштећење (АБО) је честа и озбиљна компликација након хируршке реконструкције абдоминалне аорте. Она продужује, поскупљује болничко лечење и повишава морбидитет и морталитет болесника (1, 2).

Стална тежња клиничких лекара да смање компликације и побољшају исход лечења својих болесника након операције, наводе на даља истраживања на том пољу, која допуњују сазнања о инциденци АБО, показатељима раног оштећења бубрега, најзначајним предикторним факторима и предиктивном моделу за настанак АБО. Важно је истаћи да се ранијим дијагностиковањем АБО, мониторингом и ранијим започињањем терапије замене бубрежне функције (ТЗБФ) значајно смањује морталитет болесника (3, 4).

1.1. Хирургија абдоминалне аорте

Да би се приступило абдоминалној аорти углавном се користи предњи трансперитонеални приступ или антеролатерални ретроперитонеални приступ. За време отворене операције на инфрареналном сегменту аорте потребно је привремено поставити клему на аорту изнад оболелог сегмента да би се омогућио хируршки рад. Ове операције су повезане са високом инциденцом периоперативних компликација које захватају сваки органски систем. Развој ових компликација зависи од висине и дужине постављања клеме на аорту, као и придружених болести и количине изгубљене крви током операције (5, 6). Клемовање аорте доводи до наглог повећања периферног васкуларног отпора и значајно компромитује перфузију органа дистално од места клемовања, при чему настаје исхемија ткива и нагомилавање продуката анаеробног метаболизма. Промене накнадног оптерећења леве коморе, активација кардиоваскуларних рефлекса, ослобађање вазоактивних супстанци током клемовања и након пуштања клеме су разлог дисфункције миокарда и често екстремне хемодинамске

нестабилности (7). Хируршка реконструкција абдоминалне аорте индикована је код анеуризме аорте и код атеросклеротске оклузивне болести.

1.1.1. Анеуризма абдоминалне аорте

Анеуризма абдоминалне аорте је ограничено проширење лумена абдоминалне аорте које прелази нормалан дијаметар крвног суда за више од 50%, иако се дијаметар од 3 центиметра (*cm*) сматра доњом границом. Праве анеуризме имају све слојеве артеријског зида: интиму, медију и адвентицију. Узрок настанка је мултифакторијелан при чему је сигуран патоанатомски супстрат слабљење зида крвног суда обично због атеросклерозе. У факторе ризика спадају: старија животна доб, мушки пол, пушење, хипертензија, хиперлиппротеинемија, позитивна породична анамнеза. Карактеристика анеуризми је прогресивна експанзија, а најбоље познат предиктор руптуре анеуризме јесте њена величина (8). Анеуризме величине преко 5 *cm* сматрају се великим и оне су индикација за елективно хируршко лечење. Анеуризме су обично асимптоматске док се не деси руптура која је углавном летална. Од болесника који дођу до болнице, преживи само 50-70% (9). Ризик од настанка анеуризме абдоминалне аорте драматично расте након 60. године живота. Преваљенца анеуризматске болести абдоминалне аорте износи око 5 % код популације старије од 65 година. Анеуризме се 4-6 пута чешће јављају код мушкараца него код жена (10). Показано је да елективно оперисани болесници живе 2-3 пута дуже од неоперисаних (8). Због тога је циљ идентификовати и лечити анеуризме пре њихове руптуре.

Периоперативни морталитет након елективних операција анеуризми абдоминалне аорте износи између 3-7 % (11).

1.1.2. Атеросклеротска оклузивна болест абдоминалне аорте- *Syndroma Leriche*

Аортоилијачна оклузивна болест је тип периферне артеријске болести чији је узрок атеросклероза. Оклузија се дешава на абдоминалној аорти тик изнад места бифуркације, а представља комбинацију атеросклеротског плака и тромбозе. Основна патолошка промена јесте стварање атерома, локализоване фибролипидне плоче у интими, која је

прекривена везивном превлаком. Атероми сужавају лумен артерије, инфилтрирају интиму и медију. Због секундарних промена у виду калцификација, крварења и улцерација, на површини атерома се може створити мурални тромб, који узрокује секундарно зечепљење лумена па атеросклеротичне промене постају манифестне (12). Ризико-фактори за појаву ове болести су: пушење, хиперлипипропротеинемија, хипертензија, дијабетес мелитус, гојазност, физичка неактивност. Шест пута је чешћа код мушкараца него код жена. Симптоми болести су: грчевити болови у глутеалним мишићима, импотенција, осећај хладноће у ногама, губитак пулсева феморалних артерија. Лечење је хируршко, аортобифеморални бајпас са синтетским графтом (13).

1.1.3. Патофизиологија клемовања аорте

Клемовање инфрареналног сегмента аорте у току операције доводи до низа патофизиолошких промена. Долази до пораста системског васкуларног отпора (енг. *systemic vascular resistance-SVR*) и артеријског крвног притиска због повећања накнадног оптерећења леве коморе (енг. *afterload-AL*), као и до смањења перфузије и исхемије у деловима тела дистално од места клемовања. Након пуштања клеме, поново се успоставља крвни проток дистално од ње. Почиње исхемијско-реперфузиона озледа која је одговорна за патофизиолошке процесе: ослобађање слободних кисеоничних радикала, липидну пероксидацију и активацију леукотријена који могу довести до озледе многих система органа (5, 14).

Патофизиолошке промене можемо дидактички одвојити у две посебне категорије иако се оне паралелно дешавају. Хемодинамски одговор односи се на промене које се јављају у кардиоваскуларном систему и осликавају функционални статус циркулаторног система. Хуморални одговор односи се на секрецију бројних медијатора који су резултат исхемијско-реперфузионе повреде. Оба ова одговора имају добру и лошу страну. С једне стране, они се супротстављају поремећајима насталим током операције, чиме се постиже заштитни ефекат, али они такође доводе до штетног утицаја на разне органске системе чиме утичу на повећање морбидитета и морталитета.

1.1.3.1. Хемодинамске промене за време клемовања абдоминалне аорте

Након постављања клеме на аорту долази до повећања артеријског крвног притиска и системског васкуларног отпора због повећања накнадног оптерећења леве коморе. Што је место клеме више, већи је пораст артеријског крвног притиска. Срчани откуцаји се углавном значајно не мењају (15). Неки подаци указују да се минутни волумен срца (енг. *cardiac output-CO*) смањује (16), док други говоре да он остаје исти (17). Разлог за ове контрадикторне податке може бити померање протока крви из неспланхничне у спланхничну регију, што може довести до смањења претходног оптерећења (енг. *preload-PL*) и *CO*. У клиничком сценарију промене у *CO* су у великој мери проузроковане и анестезиолошком техником, хируршким крварењем, надокнадом интраваскуларних течности, давањем вазоактивних лекова. Промене у хемодинамским варијаблама као што су величина леве коморе на крају систоле, истисна фракција, притисци пуњења, су минималне када се прате уз помоћ трансезофагеалне ехокардиографије за време инфрареналне клеме на абдоминалној аорти (18).

Код болесника са оклузивном болести аорте, хемодинамски одговор на клемовање аорте је мање наглашен него код болесника са анеуризмом абдоминалне аорте. Промене у ударном волумену (енг. *stroke volume-SV*) корелирају са степеном аортне колатералне циркулације. Што је боља колатерална циркулација, промене у *SV* су мање него код болесника са лошим или непостојећим колатералним крвотоком (19). Доказано је да минимално инвазивни хемодинамски мониторинг и праћење варијације пулсног притиска (енг. *pulse pressure variation-PPV*) није у могућности да предвиди какав ће бити одговор на терапију течностима (енг. *fluid responsiveness*) за време инфрареналне клеме на аорти (20).

Притисак у аорти дистално од оклузије се значајно смањује и зависи од притиска у аорти проксимално од места клеме. Перфузија ткива и органа дистално од клеме зависи од колатералне артеријске мреже и перфузионог притиска више него од минутног волумена срца (21). Клинички значај овога огледа се у томе да је потребно одржавање притиска у аорти проксимално од места клеме што је могуће вишим, да би се минимизирала исхемијска озледа дисталних органа. Потрошња кисеоника се смањује у регији тела дистално од клеме, а разлог је недостатак снабдевања кисеоником.

Трајање аортне оклузије је само по себи важан фактор. Са повећањем дужине трајања клема на аорти, системски васкуларни отпор постепено расте и минутни волумен срца може да се смањи током времена без обзира на иницијално повећање (22). Из клиничке перспективе, клема која траје дуже од 90 минута независно је повезана са вишим морталитетом (23). Шематски приказ хемодинамских промена за време клемовања абдоминалне аорте и њихове међузависности приказан је на схеми 1.1.

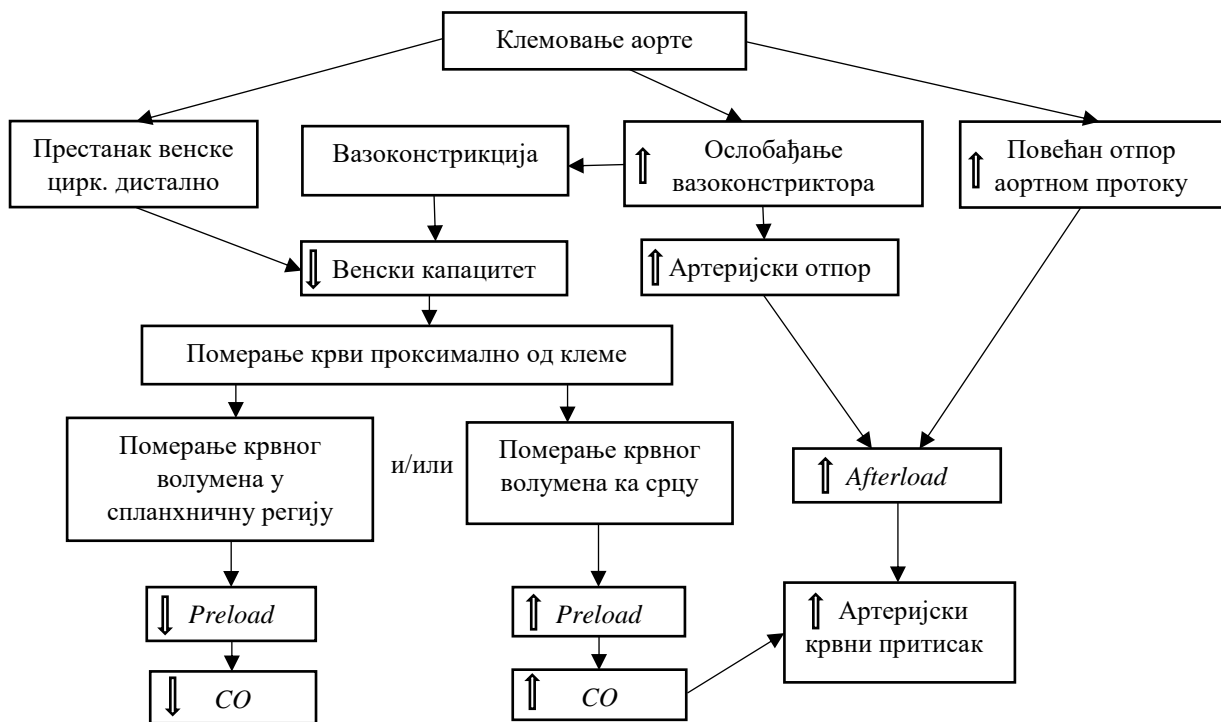


Схема 1.1. Хемодинамске промене за време клемовања аорте (14)

1.1.3.2. Хемодинамске промене након деклемовања абдоминалне аорте

Отпуштање клема са абдоминалне аорте повезано је са значајним смањењем системског васкуларног отпора и последичним смањењем артеријског крвног притиска (24). Крвни судови у претходно исхемичном региону су јако проширени због накупљања аденозина, лактата и угљен диоксида за време исхемије. Ово повећава капацитет тих крвних судова на ниво изнад основног, тако да подстиче скретање крвног протока и волумена у регионе који су били хипоперфундовани. Ово скретање тока крви и пораст васкуларног капацитета у региону испод клема доводи до централне хиповолемије.

Истовремено, супстанце које изазивају вазодилатацију као што су аденозин и лактат испирају се из претходно исхемичне регије и доспевају у циркулацију, доводећи до додатне вазодилатације и даљег смањења артеријског крвног притиска (14). Инфузије интраваскуларних течности и повећање интраваскуларног тонууса пре отпуштања клеме са аорте могу смањити развој централне хиповолемије и избећи значајну хипотензију. Употреба вазопресора може да помогне у централизовању крвног волумена јер су претходно неисхемичне регије проксимално од клеме много осетљивије на вазопресоре него претходно исхемичне и ацидотичне регије дистално од места клеме (25). Минутни волумен срца опада, расте или остаје исти. Енддијастолни притисак леве коморе опада, а перфузија миокарда расте (24). Крвни проток у региону проксимално од клеме смањује се на ниво као што је био и пре клеме релативно брзо (25).

Уколико настане озбиљна хипотензија након отпуштања клеме препоручује се постепено отпуштање клеме или њено делимично или комплетно враћање. Овим се избегавају нагле промене у васкуларном отпору и редистрибуцији крвног волумена и протока, а самим тим ублажава развој централне хиповолемије и хипотензије. Такође се смањује брзина ослобађања вазоактивних и кардиодепресивних метаболита из исхемичних региона, као и стварање слободних кисеоничних радикала. Овај концепт је познат као посткондиционирање (26).

Шематски приказ хемодинамских промена за време деклемовања абдоминалне аорте и њихове међузависности приказан је на схеми 1.2.

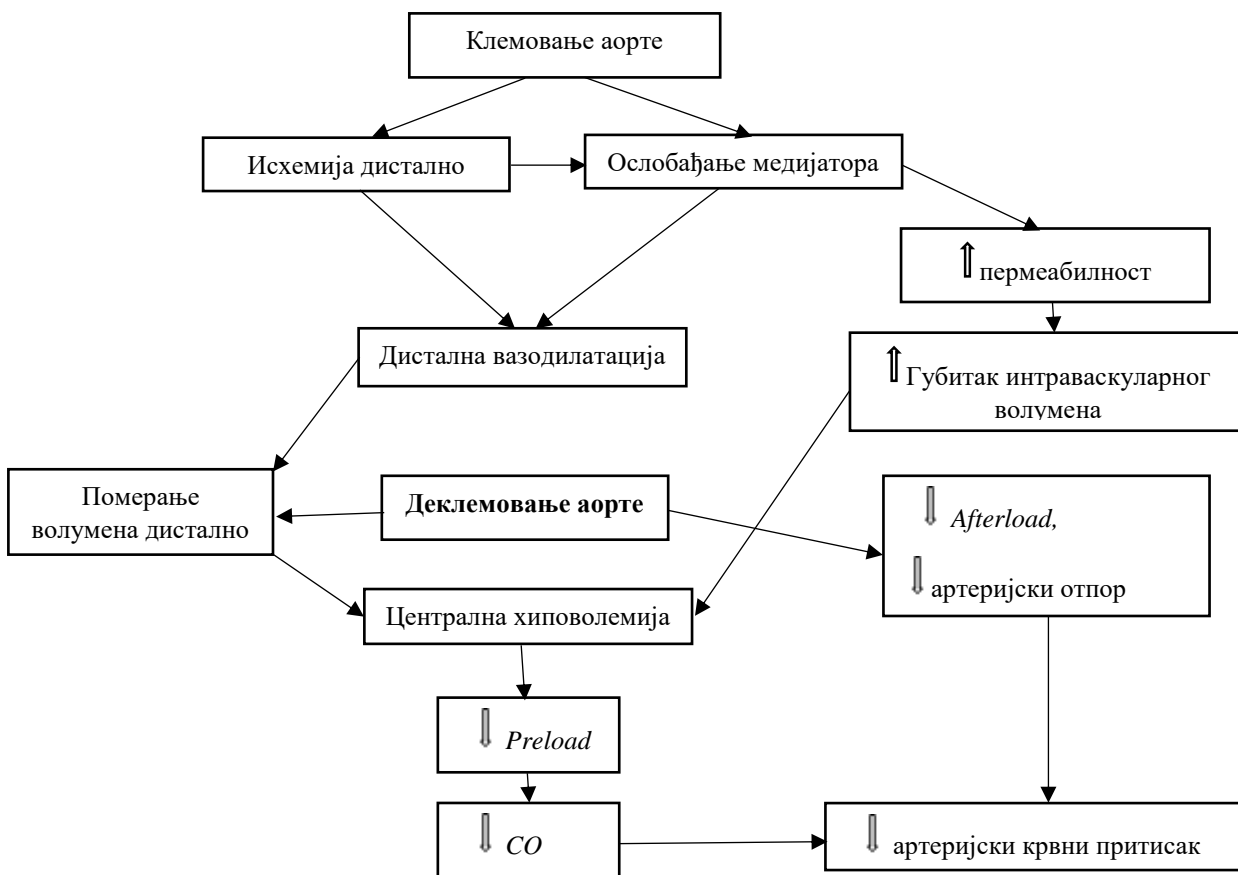


Схема 1.2. Хемодинамске промене након деклемовања аорте (14)

1.1.3.3. Хуморални одговор за време и након клемовања абдоминалне аорте

Метаболичка ацидоза и повишене вредности лактата у крви настају у исхемичним регијама тела, дистално од клеме (27). Степен ацидозе и пораст лактата зависи од дужине трајања клеме на аорти, као и од придружених болести. Код оклузивне болести аорте развој ацидозе је блажи због развијених колатералних крвних судова који омогућавају бољу перфузију регије тела дистално од клеме. Давање бикарбоната за корекцију ацидозе нема утицај на хипотензију након пуштања клеме (28), а разлог може бити што они коригују ацидозу у крви, али не и у ткиву и зиду артерија. Пуштање клеме на аорти такође доводи до пролазног повећања „испраног“ угљен-диоксида као и повећања његовог стварања због повећане потрошње кисеоника у тек реперфундованим ткивима. Све ово даље може продубити и вазодилатацију и хипотензију (29). Снижена pH

вредност у мишићима дистално од клеме и у крви феморалне вене перзистира дуго након што је враћен крвни проток, што указује да клемовање аорте проузрокује озбиљна метаболичка и ћелијска оштећења (30, 31).

За време клеме повишен је ниво ренина и ангиотензина у крви (32). У студијама на животињама, где су неке животиње пре клемовања аорте третирали *ACE* инхибиторима, хипертензија која настаје након клемовања је била много мање наглашена него код контролне групе, што потврђује да ослобађање ренина и ангиотензина игра веома важну улогу у повећању притиска за време клемовања аорте (33).

Такође, за време клеме на аорти повишен је ниво циркулишућих катехоламина, и то адреналина посебно након стављања клеме, а норадреналина након пуштања (34). Узрок је мултифакторијелан. Велику улогу имају симпатички рефлекси који реагују на хипотензију у комбинацији са директним ексцитаторним стимулусима кичмене мождине и сржи надбубрежне жлезде (14).

Исхемија и реперфузија доводе до промена у митохондријама и стварања реактивних кисеоничних радикала (35). За време исхемије метаболизмом *ATP*-а стварају се аденозин, хипоксантин, ксантин оксидаза, пурини и слободни кисеонични радикали који изазивају ћелијска оштећења (36). Посткондиционирањем могу се смањити штетни ефекти исхемијско-реперфузионе озледе (26).

Код неких болесника 48 сати након аортне хирургије долази до хипофосфатемије. Могући разлог је стварање фосфатних једињења након успостављања крвног протока, што води померању фосфора из екстрацелуларног и интрацелуларни компартмен (37).

Концентрације простагландина и тромбоксана су повишене током аортне хирургије (38). За време манипулације мезентеријумом, пре клемовања аорте, ослобађа се простагландин, а тромбоксан у плазми расте након клемовања (5). Неке студије су показале да ослобађање вазодилататорних супстанци може ублажити хипертензију која настаје након клемовања, и сматра се да је то компензаторни механизам (38).

За време исхемије ослобађају се и медијатори инфламације, ендотоксини и цитокини као што су *TNF* (енг. *tumor necrosis factor*) и *Interleukin-6* (39). Број лимфоцита се смањује, а број леукоцита и неутрофила се повећава након пуштања клеме (40). Ово

повећање дешава се због развоја инфламаторног одговора за време периода исхемије-реперфузије, а смањење лимфоцита због њиховог заробљавања у циљним органима, као на пример, у плућима.

За време аортне хирургије и клеме на аорти расте концентрација анафилатоксина компоненти комплемента *C3a* и *C5a*, што даље проузрокује пораст средњег притиска у дисајним путевима, притиска у плућној артерији и пораст плућног васкуларног отпора (41).

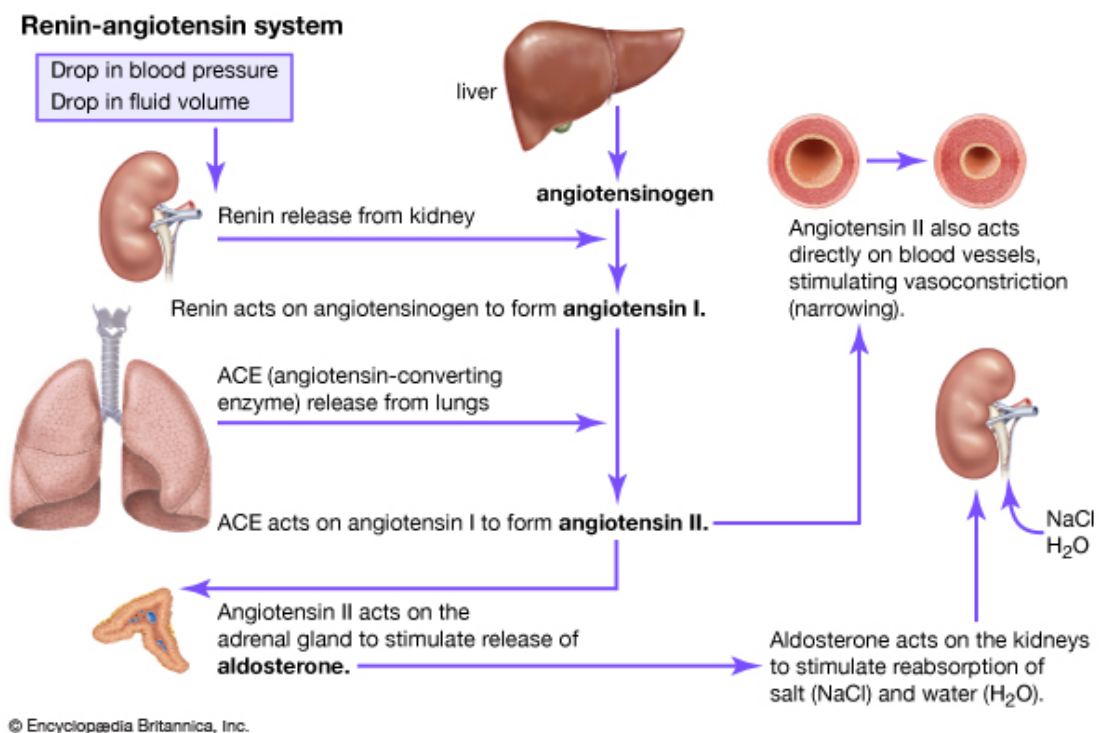
1.1.3.4. Ефекат клеме на бубрежну функцију

Бубрежно оштећење представља велику бригу након васкуларних операција на аорти са супрареналним и инфрареналним клемовањем. Литературни подаци говоре да се бубрежни проток крви смањује и до 50% чак и када се ради о инфраренално постављеној клемци на аорти због промена у систему ренин-ангиотензин, те повећању реналне васкуларне резистенце и одвлачења крвног протока ван бубрежне сржи (5). Код супрареналне клеме бубрежни крвни проток, гломерулна филтрација и стварање урина се смањују чак 85-94 % (42). Степен пада бубрежног крвног протока не корелира са минутним волуменом срца или средњим артеријским крвним притиском, као и инциденцом постоперативног АБО (43).

Узрок бубрежне слабости је акутна тубуларна некроза која настаје као последица исхемијско-реперфузионе озледе (44). Након исхемије и реперфузије ендотел ствара слободне кисеоничне радикале. Штавише, ћелије бубрежних тубула стварају азот оксид-*NO*, који служи као ендогени вазодилататор и регулише бубрежни крвни проток и функцију. Стварање азот-оксид синтетазе- *NOS* може проузроковати настанак супероксида, најснажнијег реактивног кисеоничног радикала. Тако настаје оксидативни стрес и тригерована ћелијска апоптоза (45). Сматра се да је и рабдомиолиза због исхемијске озледе мишића један од узорка бубрежне озледе (46). Ефекти активације неутрофила и ослобађања медијатора запаљења такође доприносе појави бубрежног оштећења (47).

Доказано је на животињском моделу да бубрези другачије реагују на исхемију и реперфузију од осталих органа. Након пуштања клеме и враћања циркулације,

хиперемја и повећано допремање кисеоника примећено је у гастроинтестиналном систему, али не и у бубрежном ткиву. У бубрезима допремање кисеоника и кортикална оксигенација остају ниски и након пуштања клеме (48). Систем ренин-ангиотензин (слика 1.1.), као што је већ поменуто, утиче на бубрежни крвни проток за време клеме. Ангиотензин II утиче на повећање реналног васкуларног отпора и апсорпцију натријума директно преко констрикције аферентне артериоле и индиректно повећањем стварања алдостерона (14).



Слика 1.1. Систем ренин-ангиотензин

1.1.4. Анестезија за елективне операције на абдоминалној аорти

Операције на аорти представљају операције високог ризика и велики анестезиолошки изазов. Основни анестезиолошки циљеви су одржавање хемодинамске стабилности, нормотермије, хемостазе и адекватне аналгезије.

Васкуларни болесници често имају оштећење скоро свих органских система јер патолошки процес који је довео до анеуризматске или оклузивне болести крвних судова оштећује све крвне судове. Најчешће ови болесници имају коронарну болест, што је

веома значајно јер су исхемија миокарда, инфаркт миокарда и срчана инсуфицијенција најчешћи узроци периоперативног морбидитета (49). Друге честе придружене болести васкуларних болесника као што су цереброваскуларна болест, дијабетес мелитус, хронична бубрежна слабост и хронична опструктивна болест плућа такође доприносе морбидитету и морталитету (50).

Мониторинг за ове врсте операција обухвата: континуирану електрокардиографију са пет одвода (због честе коронарне болести и детектовања исхемијских промена), неинвазивно мерење артеријског крвног притиска, инвазивно континуирано мерење артеријског крвног притиска (и пре увода у анестезију због правовременог детектовања хемодинамских промена на уводу), мерење централног венског притиска, пулсну оксиметрију, капнометрију, мерење сатне диурезе и мерење температуре. Присуство артеријске линије омогућује нам и брз приступ анализи кисело-базног статуса, нивоа хемоглобина и *point-of-care* тестовима. Мониторинг минутног волумена срца није се показао поуздан код операција са клемовањем аорте (51).

Током високо-ризичних оперативних захвата, као што је и хирургија инфрареналног сегмента аорте, увек су нам од користи и рани упозоравајући показатељи ткивне хипоксије као што су: лактати, сатурација централне венске крви ($ScvO_2$) и разлика између парцијалног притиска угљен-диоксида између централне венске и артеријске крви ($P(v-a)CO_2$) или PCO_2 gap. $ScvO_2$ је сурогат сатурације мешане венске крви, која показује важне промене у допремању и искоришћавању кисеоника (DO_2/VO_2) и треба да буде >70%. PCO_2 је разлика између парцијалног притиска угљен-диоксида између централне венске и артеријске крви, сурогат CO , и користи нам као инструмент за препознавање смањеног ткивног протока крви и ткивне хипоксије. PCO_2 gap се зато сматра индикатором адекватног венског крвног протока који отклања CO_2 створен од стране периферних ткива. PCO_2 gap >6 mmHg указује на шокно стање које захтева ресусцитацију течностима и/или инотропну потпору (52).

Операције на аорти раде се у општој анестезији уз евентуално комбиновање са регионалним техникама, углавном епидуралном аналгезијом. Најчешћи анестезиолошки избор је инхалаторна анестезија са системском опиоидном аналгезијом. Болесници су током операције на протективној механичкој вентилацији са позитивним ендекспираторним притиском. Повећање минутне вентилације током клеме на аорти

може послужити као респираторна компензација метаболичке ацидозе. Обавезно је активно загревање болесника током операције ради превенције хипотермије и њених последица као што су повећана потрошња кисеоника, срчане аритмије, коагулопатије и постоперативна инфекција ране; уз избегавање загревања доњих екстремитета за време клеме (51).

Пре постављања клеме на аорту обавезна је системска хепаринизација у дози од 100 IU/kg IBW (енг. *Ideal Body Weight*- идеалне телесне масе) ради превенције тромбозе. Што је клема дисталније постављена, слабији су хемодинамски ефекти на накнадно оптерећење леве коморе. У суштини, код болесника са очуваном вентрикуларном функцијом оклузија аорте проузрокује минималне хемодинамске промене. Код болесника са вентрикуларном дисфункцијом прибегава се давању вазодилататора (нитроглицерин) ради превенције наглог скока артеријског притиска и пада CO. Такође се због исте сврхе може продубити анестезија непосредно пре клемовања аорте. Пуштање клеме углавном производи хипотензију, која се може превенирати давањем вазоконстриктора (фенилефрин) непосредно пре пуштања клеме, адекватном надокнадом интраваскуларног волумена, смањењем дубине анестезије и постепеним отпуштањем клеме од стране васкуларног хирурга (7).

Губици крви током ових операција зависе од разних фактора, пре свега, искуства и вештине хирурга, али исто тако и од величине анеуризме, анатомије и приступа у абдомену. Трансфузијски праг је потребно индивидуално одређивати (51).

Након операције болесници захтевају опсервацију и даље лечење у јединици интензивног лечења. У већини случајева болесници се убрзо након смештања у ЈИЛ екстубирају. Продужена постоперативна вентилација индикована је у случају тешке метаболичке ацидозе, рефрактерне хипотермије, респираторне инсуфицијенције, хемодинамске нестабилности, постоперативног крварења или било које друге компликације (51).

1.1.5. Превенција бубрежног оштећења након аортне хирургије

Превенција АБО почиње још у преоперативном периоду, од преанестетичке визите, када анестезиолог упознаје свог болесника, његово здравствено стање и планира његово

интраоперативно и постоперативно лечење. Тада се идентификује болесник под ризиком од развоја АБО и тежи се преоперативној оптимизацији његовог здравственог стања.

Важан предиктор оштећења органа након аортне хирургије јесте трајање исхемије. Зато је веома значајно да време трајања клеме на аорти буде што је могуће краће, што значи да се аортна анастомоза креира што брже (53).

У току анестезије користе се бројне стратегије за превенцију постоперативног бубрежног оштећења, нефармаколошке и фармаколошке. Велики број се рутински примењује. У **нефармаколошке** превентивне мере спадају одржавање еуволемичке, одржавање оптималног бубрежног крвног протока и бубрежног перфузионог притиска, избегавање нефротоксичних лекова, добра контрола гликемије, исхемијско прекондиционирање, контролисана реперфузија (54). Експанзија интраваскуларног волумена и одржавање еуволемичке постижу се оптимизацијом хемодинамског статуса и корекцијом и најмањег дефицита што кристалоидним и колоидним растворима, што крвљу и крвним дериватима. Интраваскуларни волумни статус мониторише се уз помоћ средњег артеријског притиска (енг. *mean arterial pressure- MAP*), екскреције урина, централног венског притиска (енг. *central venous pressure- CVP*). Циљ мониторинга јесте одржавање ових параметара унутар циљних граница (55). Бубрежни крвни проток зависи од минутног волумена срца и системског артеријског притиска. У клиничкој пракси минимални циљни *MAP* је од 65–75 *mm Hg*, међутим, код болесника са хипертензијом потребан је и виши циљни *MAP* (56). Хипотензија са систолним крвним притиском испод 90 *mmHg* је повезана са развојем акутног бубрежног оштећења (57).

Смањена перфузија бубрега је један од најважнијих узрока настанка АБО, те је, зато, експанзија интраваскуларног волумена кључна за превенцију АБО. Терапија интравенским течностима је најексплоатисанија терапија код болесника који су у ризику од АБО. Међутим, све више препознајемо штетне ефекте терапије течностима код тих болесника. Она се огледа у настајању интерстицијалног едема и следственог смањења бубрежног допремања кисеоника, те бубрежног оштећења. Заправо, адекватна терапија течностима код болесника са АБО је кључни део лечења, а то подразумева давање правог волумена праве течности у право време. Имплементацијом протокола за периоперативну терапију течностима уз минимално-инвазивни мониторинг и мерење динамичних хемодинамских показатеља за процену одговора на терапију течностима (енг. *fluid*

responsiveness) смањује штетне ефекте терапије течностима и ризик од настанка АБО (58). Систематски прегледни чланак који је обухватио 24 рандомизоване студије које су проучавале циљано усмерену терапију *GDT* (енг. *goal directed therapy*) код болесника који су били подвргнути великим хируршким процедурама, објавио је да је увођење ових протокола довело до смањења ризика од настанка АБО (59).

Са друге стране, плазмаекспандери, колоиди, могу да изазову АБО, што је показано у бројним студијама (60). Скорашњи експерименти и клиничке студије су потврдиле бубрежну токсичност синтетеских колоида, нарочито раствора хидрокиетил скроба (*hydroxyethyl starches-HES*) (61, 62). Хидроксиетил скроб је разгранати полимер глукозе који има малу солубилност и брзо подлеже метаболизму алфа-амилазе. Да би имао бољу солубилност и дуже се одржавао у циркулацији, поједине хидроксилне групе су замењене хидрокси-етилним. Степен супституције представља однос између замењених и незамењених делова молекула. Што је већи степен супституције, молекул *HES*-а мање подлеже дејству алфа-амилазе и дуже остаје у циркулацији. Због тога и број и величина молекула који су се задржали у циркулацији имају значајну улогу у волумену и нежељеним дејствима *HES*-а (63). Сматра се да је основа бубрежне токсичности раствора *HES*-а заправо „осмотска нефроза“, тј. оток ћелија проксималних тубула због стварања великих вакуола у цитоплазми. Због пиноцитозе егзогене осмотске честице колоида у проксималним тубулима, акумулирају се унутарћелијске вакуоле и лизозоми и настају тубуларне лезије. (64). Такође је показано да *HES* раствори погоршавају бубрежну функцију тако што индукују интерстицијалну пролиферацију, инфилтрацију макрофага и тубуларну некрозу (65).

Трансфузија еритроцита се, у студијама на кардиохируршким болесницима, показала као независан предиктор настанка АБО. Сматра се да механизам потенцијалног штетног ефекта трансфузије обухвата: инфламацију, бубрежну хипоксију и оксидативни стрес (66).

Фармаколошке мере превенције подразумевају интраоперативно давање манитола, фуросемида, допамина, фенолдопам-а. Иако нису доказане као делотворне, оне се веома често примењују (67). Манитол, осмотски диуретик има потенцијално протективни ефекат на бубреге због отклањања тубуларних одливака, дилуције нефротоксичних супстанци у тубуларној течности, смањења отока тубуларних ћелија преко осмотске

екстракције воде (68). Доказан је његов протективни ефекат на анималном моделу (69). Такође се показало да давање манитола код АБО након кардиохирургије утиче на вазодилатацију бубрежних крвних судова, повећава бубрежни крвни проток са очуваном филтрационом фракцијом и оксигенацијом (70). Његово антиоксидантно својство, као чистача слободних кисеоничних радикала је одавно познато (71).

Још један поступак у превенцији бубрежног оштећења је и интраоперативно хлађење бубрега хладним кристалоидним растворима, али се ретко примењује чак и код операција са супрареналном клемом. Повољан ефекат хипотермије је снижавање ћелијског метаболизма, смањење потрошње кисеоника и АТФ-а (67).

1.2. Акутно бубрежно оштећење

Акутно бубрежно оштећење компликује ток лечења око 5-7 % хоспитализованих болесника уопште, око 1% хируршких болесника и чак до 30% болесника у јединици интензивног лечења. АБО значајно повећава морталитет код хоспитализованих болесника, нарочито код критично оболелих код којих болничка смртност прелази и 50%. АБО повећава ризик од развоја или погоршања хроничне бубрежне слабости (72, 73).

Због великог броја дефиниција АБО, тешко је упоредити резултате различитих студија. Инциденца АБО након елективних операција анеуризми на абдоминалној аорти варира од 1-28 % у зависности од студије и примењених критеријума (74). У студији Бенга и сарадника из 2014. године показало се да се АБО, према *AKIN* (енг. *Acute Kidney injury Network*- Мрежа за акутно бубрежно оштећење) критеријумима, развила у 18,5 % болесника након операције анеуризме абдоминалне аорте. Такође је потврђено да је појава АБО независно повезана са 30-дневним морталитетом без обзира на друге коморбидитете и постоперативне компликације (75). Друге студије су цитирале да је инциденца болесника који су захтевали дијализу након операција анеуризме на

инфрареналном сегменту абдоминалне аорте износио 0,6%, а да је морталитет ових болесника износио 69% (76).

На срећу, иако честа, бубрежна оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте су најчешће пролазног карактера (77).

1.2.1. Физиологија уринарног система

Бубрези су парни орган. Основна функционална јединица бубрега је нефрон. У сваком бубрегу се налази више од милион нефрона, укупно оба имају око 2,3 милиона нефрона (78). Степен евидентне бубрежне слабости исказује се тек када од укупног броја нефрона у оба бубрега, број функционалних опадне на 20%. Код здравог човека телесне масе 70 kg укупни проток крви кроз оба бубрега износи око 1200 ml/min или око 21 % минутног волумена срца, што значи да је проток крви кроз бубреге изузетно висок у поређењу са другим органима (79).

1.2.1.1. Улога бубрега у људском организму

Основне функције бубрега могу се поделити у три групе: екскреторна, ендокрина и метаболичка. Екскреторна функција подразумева ослобађање организма од: завршних неиспарљивих продуката метаболизма, као што су уреа, мокраћна киселина, креатинин, сулфати, фосфати; воде и оних супстанци које се налазе у вишку у организму, као што су Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- ; супстанци страних организму, као што су лекови, контрастна средства, анестетици, јони водоника створеног метаболичким процесима. Таквим излучивањем, бубрези чувају и регулишу запремину и састав екстрацелуларне течности у циљу одржавања нормалног осмоларитета и волумена телесних течности, као и одржавању кисело-базне равнотеже. Хормонска улога бубрега састоји се у стварању хормона: еритропоетина који стимулише црвену крвну лозу у косној сржи, и ренина, протеолитичког ензима, који конвертује ангиотензиноген у ангиотензин I (који се онда конвертује у ангиотензин II у плућима и другим ткивима). Систем ренин-ангиотензин је основни систем за одржавање хомеостазе течности и електролита и дуготрајну регулацију крвног притиска. У бубрежним тубулима се такође конвертује 25-hydroxyvitamin D у активни 1,25-dihydroxyvitamin D, који може утицати на бубреге,

интестинум и кости да учествују у хомеостази калцијума. Метаболичка улога бубрега огледа се у одржавању кисело-базног стања и у глуконеогенези (80).

Важна особина бубрега јесте њихова способност ауторегулације, компензаторног механизма који омогућава да се гломерулска филтрација одржава на релативно константном нивоу. Падом средњег артеријског притиска долази до пада протока у гломерулима бубрега, али у несразмери са системским падом, односно бубрежни пад је много мањи. Тај механизам је, међутим, исцрпив. При паду средњег артеријског притиска на 60 mmHg или ниже долази до драстичног пада притиска и у гломерулима бубрега и до обустављања филтрације. С друге стране пораст артеријског притиска на 150 mmHg и више повећава значајно проток крви кроз бубрег и проток у гломерулима. Повећање филтрације је свега 5-15 % (78).

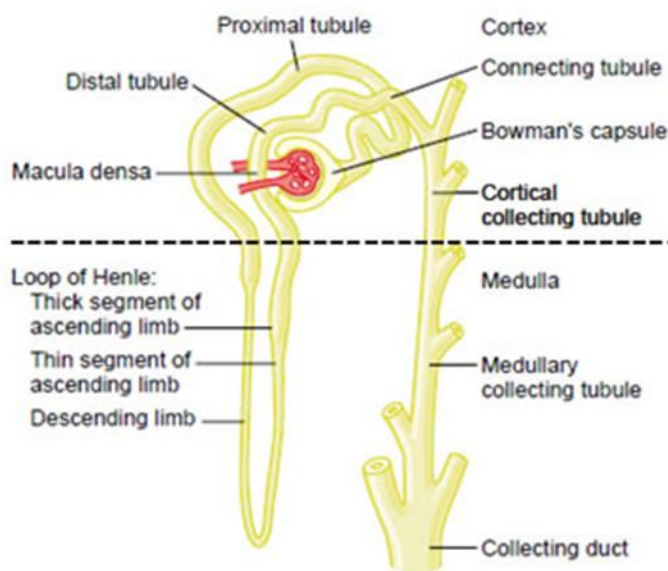
1.2.1.2. Хистологија нефрона

Нефрон се састоји од два главна дела: Малпигијевог тела и тубулског, каналикуларног дела (слика 1.2.). Малпигијево тело се састоји од гломерула и Боуманове капсуле. Гломерул се састоји од капиларних конволута насталих рачвањем аферентне артериоле. Ти капилари се скупљају у еферентну артериолу која одводи крв из гломерула. И аферентна и еферентна артериола имају у свом зиду глатке мишиће који реагују на импулсе аутономног нервног система, па могу да се скупљају и шире (78).

Тубулски део се састоји од проксималног тубула (завијени и прави део), Хенлеове петље (десцендентни и асцендентни део), дисталног тубула (завијени тубули), спајајућег тубула, кортикалног сабирног тубула и кортикалног сабирних каналића који се спајају у сабирни каналић.

Важан структурни и функционални део нефрона је јукстагломеруларни апарат. Ту су ћелије *macula densa*-е у контакту са дисталним завијеним тубулом и аферентном артериолом. Ћелије *macula densa*-е су важне у регулацији тубуларног протока течности и снабдевања дисталног нефрона натријумом. Због близине аферентне артериоле, *macula densa* може регулисати бубрежни проток плазме и јачину гломерулске филтрације-ауторегулација. Такође, ћелије *macula densa*-е учествују у регулацији ослобађања ензима ренина из јукстагломеруларних ћелија блиских аферентној артериоли. Секреција ренина

важна је у хомеостази течности и електролита, као што је већ поменуто. *Macula densa* преко бета-1 рецептора добија и адренергичке стимулусе (80).



Слика 1.2. Грађа нефрона (79)

1.2.1.3. Стварање урина у бубрезима

Мокраћа настаје гломеруларном филтрацијом, тубулском реапсорпцијом и тубулском секрецијом. Стварање мокраће почиње филтрацијом велике количине течности ослобођене протеина из гломеруларних капиlara у Боуманову капсулу. Већина супстанци у плазми, са изузетком протеина, филтрирају се слободно тако да је њихова концентрација у гломеруларном филтрату у Боумановим капсулама скоро иста као у плазми. Како филтрирана течност напушта Боуманову капсулу и пролази кроз тубуле, долази до њене модификације реапсорпцијом воде и специфичних растворених супстанци назад у крв или секрецијом супстанци из перитубулских капиlara у тубуле. (79).

Гломеруларна филтрација чини око 20% бубрежног протока плазме. Код одраслог здравог човека, величина гломерулске филтрације износи просечно 125 *ml/min* или 180 *l/dan*. Она представља мерило бубрежне функције. Током старења смањује се број

функционалних нефрона што доводи до физиолошког смањења јачине гломерулске филтрације- ЛГФ, тако да у осмој деценији живота износи око половине вредности коју је особа имала у двадесетим годинама живота (79).

Нормално се око 65% филтрационог оптерећења натријума и воде и незнатно мањи проценат филтрираних хлорида реапсорбује у проксималним тубулима пре него што филтрат стигне у Хенлеову петљу. Проксимални тубули су такође важно место за секрецију органских киселина и база као што су жучне соли, оксалати, урати и катехоламини. И пара-аминохипурна киселина се брзо секретује у проксималним тубулима, те она може бити показатељ бубрежног протока плазме (79).

Хенлеова петља се састоји од три функционално одвојена сегмента: десцендентног танког, асцендентног танког и асцендентног дебелог сегмента. Десцендентни део танког сегмента је високо пермеабилан за воду и умерено пермеабилан за већину растворених супстанци, укључујући уреу и натријум. Улога овог дела нефрона је углавном да омогући просту дифузију супстанци кроз своје зидове. Око 20% воде се реапсорбује у Хенлеовој петљи. Готово све се одиграва у танком десцендентном краку зато што је асцендентни крак практично непропустљив за воду, што је значајно за концентрацију мокраће. Око 25 % филтрационог оптерећења натријума, хлорида и калијума се реапсорбује у Хенлеовој петљи, углавном у дебелом асцендентном краку, као и значајна количина осталих јона као што су калцијум, бикарбонати и магнезијум. У дисталном тубулу интензивно се реапсорбује већина јона, натријум, калијум, хлориди, али је он практично непропустљив за воду и уреу, зато се он и назива дилуциони сегмент јер разређује тубулску течност. Друга половина дисталног тубула и кортикални сабирни тубул имају сличне функционалне особине. Анатомски су састављени од две врсте ћелија, главних и уметнутих. Главне ћелије реапсорбују натријум и воду из лумена, и секретују калијум у лумен, Уметнуте ћелије реапсорбују калијумове јоне и секретују водоникове јоне у тубулски лумен. Медуларни сабирни каналићи реапсорбују мање од 10% филтриране воде и натријума, али су упркос томе они веома важни у одређивању излучивању воде и растворених супстанци у завршном урину. Од 180 литара крвне плазме које се изфилтрира у току једног дана, до сабирних каналића се реапсорбује око 99% примарног ултрафилтрата, а дефинитивног урина се створи око 1500 ml на дан (79).

1.2.2. Дефиниција и класификација акутног бубрежног оштећења

Акутно бубрежно оштећење представља погоршање филтрационе и екскреционе функције бубрега које настаје у току неколико сати или дана и које проузрокује ретенцију азотних и других отпадних материја које се нормално излучују урином. АБО није само по себи болест, већ, боље речено, ознака за хетерогену групу стања која деле заједничке дијагностичке карактеристике: повећање концентрације серумског креатинина и смањење волумена излученог урина. Важно је схватити је АБО клиничка дијагноза, а не структурна јер болесник може имати АБО са или без озледе бубрежног паренхима. АБО може да варира у јачини, од асимптоматских и пролазних промена у лабораторијским параметрима јачине гломерулске филтрације, до наглих и фаталних промена у регулацији циркулаторног волумена, електролита и кисело-базне равнотеже у плазми (72).

Постоје бројне дефиниције и класификације АБО што доводи до велике разноликости и отежаног упоређивања резултата различитих истраживања. У мају 2004. године од стране групе експерата, *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group*, настала је класификација *RIFLE* (енг. *risk, injury, failure, loss of function, end stage kidney disease*; (табела 1.1.) која је истицала дефиницију и стратификацију тежине АБО. Заснивала се на променама серумског креатинина или промени јачине гломерулске филтрације и/или излучивању урина, прва три стадијума: *risk, injury, failure*; и четврти и пети стадијум који су представљали клинички исход и били су повезани за тежим облицима АБО: *loss of function, end stage kidney disease* (81).

Табела 1.1. *RIFLE* класификација АБО (81)

<i>RIFLE</i>	Серумски креатинин	Диуреза
<i>Risk-ризик</i>	<ul style="list-style-type: none"> Повишење серумског креатинина више од од 1,5 x у односу на базне вредности или снижење ЈГФ за више од 25% 	<ul style="list-style-type: none"> диуреза < 0,5 ml/kg ТМ током 6 сати
<i>Injury-оштећење</i>	<ul style="list-style-type: none"> Повишење серумског креатинина више од 2x у односу на базне вредности или снижење ЈГФ за више од 50% 	<ul style="list-style-type: none"> диуреза < 0,5 ml/kg ТМ током 12 сати
<i>Failure-инсуфицијенција</i>	<ul style="list-style-type: none"> Повишење серумског креатинина више од 3x у односу на базне вредности, или серумски креатинин виши од 350 $\mu\text{mol/l}$ са акутним повишењем од 44 $\mu\text{mol/l}$ или снижење ЈГФ за више од 75 % 	<ul style="list-style-type: none"> диуреза < 0,3 ml/kg ТМ током 24 сата или анурија током 12 сати

Четврти стадијум: *Loss of function* или потпун губитак бубрежне функције у временском периоду који је дужи од 4 недеље.

Пети стадијум: *End stage kidney disease* је терминална фаза бубрежне болести са потпуним губитком бубрежне функције током више од 3 месеца.

Три године касније, у марту 2007. године, од стране групе експерата из Мреже за акутно бубрежно оштећење- енг. *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, ревидирана је *RIFLE* класификација у циљу повећања сензитивности и специфичности дијагностиковања АБО (82, 83). Наиме, утврђено је да и мали пораст серумског креатинина подразумева постојање значајне бубрежне дисфункције, те да, повишење серумског креатинина за 26,4 $\mu\text{mol/l}$ или више у односу на претходно мерење унутар 48 сати значајно повећава ризик за смртност (81). Највећа предност *AKIN* критеријума је то што се дефиниција АБО не заснива на порасту серумског креатинина у односу на индивидуалну базну вредност, већ на иницијално измерену вредност, а промена се посматра унутар 48 часова. Још једна разлика у односу на *RIFLE* критеријуме је да се сваки болесник који добије ТЗБФ, према *AKIN* критеријумина, класификује у стадијум

AKIN 3 (84). Тако се АБО, према *AKIN* критеријумима (табела 1.2.), дефинише као нагло (унутар 48 сати) настало смањење бубрежне екскреторне функције услед чега долази до накупљања азотних материја (уреа, креатинин) у крви, смањења диурезе, потребе за заменом бубрежне функције, или комбинације наведених фактора. Класификована је у три стадијума. Први стадијум (*AKIN* 1) карактерише смањење бубрежне функције са порастом серумског креатинина за $26,4 \mu\text{mol/l}$ или више, односно повишење серумског креатинина 1,5 пута више од базних вредности; и/или олигурија са сатном диурезом мањом $0,5 \text{ ml/kg}$ ТМ током 6 и више часова. Други стадијум (*AKIN* 2) представља повишење серумског креатинина 2 пута више од базних вредности; и/или олигурија са сатном диурезом мањом од $0,5 \text{ ml/kg}$ ТМ током 12 и више часова. Трећи стадијум (*AKIN* 3) карактерише повишење серумског креатинина 3 пута више од базних вредности или серумски креатинин једнак или виши од $354 \mu\text{mol/l}$ са акутним повишењем од најмање $44 \mu\text{mol/l}$; и/или започињање терапије замене бубрежне функције; и/или олигурија са сатном диурезом мањом од $0,3 \text{ ml/kg}$ ТМ током 24 и више часова; и/или анурија током 12 и више часова (84).

AKIN класификација је сензитивнија у одређивању инциденце АБО, а показала је и бољу предикцију морталитета код болесника који су били подвргнути аортној хирургији (75).

2012. године *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group* донела је промене у *staging*- у АБО. Ова нова класификација је важна јер узима у обзир време као критеријум. Она практично садржи и *AKIN* и *RIFLE* критеријуме, узимајући у обзир промене у концентрацији креатинина унутар 48 сати или пад јачине гломеруларне филтрације у току 7 дана. Поред тога, болесници испод 18 година са ЈГФ $<35 \text{ ml/min}$ и серумским креатинином $>354 \mu\text{mol/l}$ (апсолутна вредност) сврстани су у *AKIN* 3 стадијум (85).

Табела 1.2. Класификација АБО према *AKIN* критеријумима (83)

<i>AKIN</i> стадијум	Критеријум: повишење серумског креатинина	Критеријум: сатна диуреза
1	<ul style="list-style-type: none"> Повишење серумског креатинина $\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$ или за више од 150-199 % (1,5 до 1,9 пута више) од базних вредности 	<ul style="list-style-type: none"> Мања од $0,5 \text{ ml/kg TM}$ током 6 до 12 сати
2	<ul style="list-style-type: none"> Повишење серумског креатинина за више од 200 до 299 % (2 до 2,9 пута више) од базних вредности 	<ul style="list-style-type: none"> Мања од $0,5 \text{ ml/kg TM}$ током 12 и више сати
3	<ul style="list-style-type: none"> Повишење серумског креатинина за више од 300% (више од 3 пута) од базних вредности или Серумски креатинин једнак или виши од $354 \mu\text{mol/l}$ са акутним повишењем од најмање $44 \mu\text{mol/l}$. Сви болесници код којих је започета терапија замене бубрежне функције (ТЗБФ) 	<ul style="list-style-type: none"> Мања од $0,3 \text{ ml/kg TM}$ током 24 сата или више Анурија током 12 и више сати

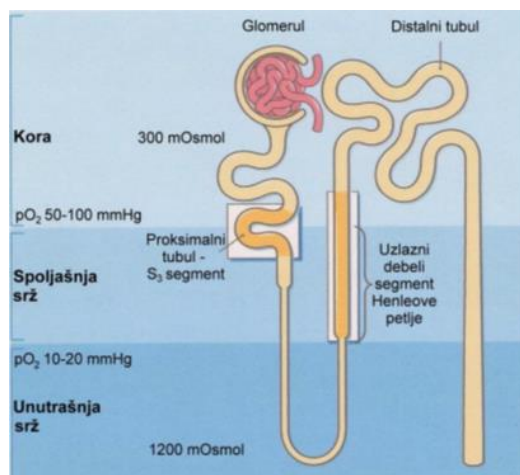
1.2.3. Патофизиологија акутног бубрежног оштећења након хирургије инфрареналног сегмента аорте

Уопштено, акутно бубрежно оштећење се етиолошки може поделити на три типа: преренално, ренално и постренално. Преренално или циркулацијско оштећење настаје због промена протока крви кроз бубрег, најчешће је и одговорно је за око 70% оштећења бубрега. Ренално или паренхимско оштећење бубрега настаје због хистолошких промена нефрона и одговорно је за око 25 % оштећења. Постренално или опструктивно оштећење настаје због опструкције изводних канала бубрега и најређе се јавља, у око 5 % случајева (86).

Акутно бубрежно оштећење које настаје након операција са клемовањем абдоминалне аорте спада у паренхимски тип оштећења бубрега. Акутна тубуларна некроза настаје оштећењем тубула, а два су основна узрока за то: исхемија, због тешког и дуготрајног смањења бубрежне перфузије и нефротоксини: разне егзогене (аминогликозиди, амфотерицин Б, цисплатин, радиоконтрастна средства, колоидни раствори) и ендogene супстанце (хемоглобин у хемолизи, миоглобин у рабдомиолизи)

које су токсичне за бубрежно ткиво (87). Сматра се да је осим исхемије и реперфузије, узрок АБО након аортне хирургије и нефротоксична супстанце, миоглобин, који настаје због исхемије у мишићима и последичне рабдомиолизе (46). Инфламација представља такође фактор који доприноси настанку акутне тубуларне некрозе након исхемијско-реперфузијске озледе (47).

Део нефрона који је најосетљивији на исхемију је проксимални тубул и то његов сегмент S_3 , и узлазни дебели сегмент Хенлеове петље јер они добијају најмање кисеоника. Кора бубрега је много боље васкуларизована од сржи. Парцијални притисак кисеоника у ткиву коре је око $50-100\text{ mmHg}$, а у сржи око $10-15\text{ mmHg}$ (88). (слика 1.3.). Ћелије проксималног тубула су веома метаболички активне што је још један разлог њихове велике осетљивости на хипоксију (89).



Слика 1.3. Делови нефрона и њихова осетљивост на хипоксију (88)

Спољашња срж бубрега је нарочито осетљива на исхемију због грађе крвних судова који снабдевају тубуле кисеоником и хранљивим материјама. У спољашњој сржи интеракције леукоцита и ендотела у малим крвним судовима доводи до инфламације и смањења локалног крвног протока до метаболички веома активног S_3 сегмента проксималног тубула, који зависи од оксидативног метаболизма. Митохондријална дисфункција због исхемије и митохондријално ослобађање реактивних кисеоничних радикала такође играју улогу у тубулској озледи. Акутна тубуларна некроза почиње када бубрежни крвни проток опадне толико да долази и до смањења концентрације ATP -а у ћелијама што води до акутне ћелијске озледе и дисфункције. Бубрежна исхемија нагло

доводи до структуралних и функционалних промена у епителним ћелијама проксималних тубула, поремећаја у цитоскелету и адхезивним молекулима између ћелија, слабљења међућелијских веза, и едема ткива (90). Некроза ћелија види се дуж целог нефрона, али су најизраженија оштећења на епителним ћелијама проксималних тубула из већ поменутих разлога. У бубрежним тубулима накупљају се остаци некротичних тубуларних ћелија, они се запушавају, повећава се интратубуларни притисак што све ретроградно утиче на смањење гломерулске филтрације (72).

АБО које настаје након исхемије представља наставак манифестације бубрежне хиперфузије. Перзистентна прегломеруларна вазоконстрикција је базични узрок смањења у ЈГФ код ове врсте АБО (72).

Реперфузија сама по себи представља веома значајан доприносиоци фактор у настанку АБО. Активира се инфламаторни одговор и дешавају се бројне биохемијске промене. Реоксигенација стимулише стварање реактивних кисеоничних радикала који су део реакција липидне пероксидације, активације комплемента, агрегације тромбоцита, активације леукоцита што све доводи до оштећења ћелија бубрежних тубула (91).

Сумирано, најчешћи узрочници АБО у аортној хирургији инфрареналног сегмента су: исхемија, давање колоидних раствора у интраоперативном периоду и реперфузиона лезија (60, 87).

1.2.4. Клиничка слика и компликације АБО

Бубрези су централни орган у контроли волумног статуса, крвног притиска, електролитског састава плазме, кисело-базног стања и екскреције азотних материја и других штетних једињења. Компликације и клиничка слика болесника зависе од степена АБО и придружених болести. Блага до умерена АБО може бити потпуно асимптоматична, поготово у свом почетном стадијуму. Тежи облици дају свој печат на скоро свим органским системима: централни нервни систем, кардиоваскуларни, гастроинтестинални, хематолошки, ендокрини, имунолошки.

- **Уремија** је повишена концентрација урее у крви. Уреа сама по себи поседује благе токсичне ефекте када је концентрација испод 35 *mmol/l*. При вишим

концентрацијама долази до промене менталног статуса (енцефалопатија: сомноленција, сопор, агитираност, дезоријентација, делиријум, кома) и крварећих компликација. Присутан је уремијски фетор и гастроинтестиналне тегобе (мучнина, повраћање, паралитички илеус).

- **Хиперволемија и хиповолемија.** Експанзија екстрацелуларног волумена течности је највећа компликација олигуричног и ануричног АБО, због поремећене екскреције соли и воде. Резултат су: добијање на тежини, едеми, повишен централни венски притисак, плућни едем. При опоравку од АБО, може се јавити полиурија, која, ако се не лечи, може довести до великог недостатка волумена. Полиурична фаза опоравка настаје због осмотске диурезе задржане урее и осталих штетних једињења, као и због закаснелог опоравка тубуларне ресорптивне функције.
- **Хипонатријемичка**- ако је тешка може довести до неуролошких компликација, конвулзија.
- **Хиперкалијемичка**- једна од значајнијих компликација АБО. Симптоми су: мишићна слабост, фаталне аритмије.
- **Ацидоза**- метаболичка, са повећаним анионским зјапом (енг. *anion gap*).
- **Хиперфосфатемичка**- нарочито код болесника у хиперкатаболизму.
- **Хипокалцемија**- због поремећаја у оси витамин Д-паратхормон. Хипокалцемија доводи до настанка пероралних парестезија, мишићних грчева, конвулзија, карпопедалних спазма, продужења QT интервала на електрокардиограму.
- **Анемија и крварење**- директан ефекат уремије је смањење еритропоезе и тромбоцитна дисфункција.
- **Инфекције**- поремећен имунитет се среће код терминалне фазе АБО.
- **Срчане компликације:** хиперволемија, хипертензија, аритмије, перикардитис, перикардни изливи. Уремија и хиперволемија могу довести до срчане слабости.
- **Малнутриција**- АБО је често хиперкатаболичко стање, те је малнутриција велика компликација (72).

1.2.5. Ток реналног АБО

Ренално или паренхимско АБО има три фазе:

1. Иницијална фаза: траје неколико сати до неколико дана. То је фаза од деловања штетне ноксе на бубрег до испољења АБО. Развија се акутна тубуларна некроза. Диуреза се смањује, настаје олигурија до анурије.

2. Фаза одржавања: карактерише се олигоануријом, бубрези губе све своје функције, а последице се виде на свим органима. Траје обично од 7 до 21 дан.

3. Фаза опоравка: има два стадијума, стадијум ране диурезе (4-7 дана) када се постепено повећава дневна диуреза, али су азотне материје још увек високе; и стадијум касне диурезе (7-10 дана), када се повећава диуреза, настаје полиурија, снижавају се азотне материје у крви (72).

1.2.6. Процена бубрежне функције

Дијагноза и етиолошка класификација АБО још увек зависи од детекције промена у концентрацији конвенционалних, „сурогат“, маркера бубрежне функције, нарочито креатинина и урее, као и запремини излученог урина, а у мањој мери и осталих анализа урина. Нажалост, ови маркери нису идеални, сваки има своја ограничења, не показују динамику промена ЛГФ и ниједан не показује стварну бубрежну озледу. Штавише, они захтевају време за акумулацију пре него што буду детектовани, што све одлаже дијагнозу АБО (92). Последњих година пронађено је неколико нових, потенцијално бољих биомаркера који би раније открили АБО. Неки од оних који би могли да заузму место досадашњим су, поред цистатина Ц, и: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)*, and *liver-type fatty acid binding protein (L-FABP)* (93). Нажалост, финансијски аспект дијагностиковања АБО није занемарљив, нарочито у земљама у развоју.

1.2.6.1. Уреа

Уреа је азотно једињење које настаје у јетри као крајњи производ метаболизма протеина. У јетри за време катаболизма протеина, деаминацијом аминокиселина настаје амонијак. Јетрена конверзија амонијака у уреу превенира токсичне нивое амонијака.

Уреа је директно пропорционална катаболизму протеина, а обрнуто пропорционална гломеруларној филтрацији. Уреа није поуздан показатељ ЈГФ осим ако је катаболизам протеина нормалан и константан. Референтна вредност урее у крви је 3,0-6,5 *mmol/l*, Снижене вредности урее могу се видети код гладовања или у јетреним болестима, а повишене обично код пада ЈГФ или повећаног катаболизма протеина (траума, сепса), деградације крви из гастроинтестиналног тракта или из великих хематома, дехидратације, или код високо-протеинске дијете (94, 95).

1.2.6.2. Креатинин у серуму и клиренс креатинина

Најчешће коришћени ендогени биомаркер бубрежне функције јесте креатинин. Креатинин настаје неензимском конверзијом креатин-фосфата, споредног производа метаболизма мишића. Стварање креатинина код већине људи је релативно константно и зависно од мишићне масе. Креатинин се филтрира, у малој количини секретује, али се не реапсорбује у бубрезима. Зато је концентрација креатинина директно пропорционална мишићној маси, а обрнуто пропорционална гломеруларној филтрацији. Референтна вредност креатинина у крви је 62-115 *μmol/l*. Бубрежни клиренс неке супстанце је запремина плазме која се потпуно очисти од те супстанце бубрезима у јединици времена. Јачина гломеруларске филтрације стога представља мерило бубрежне функције па се она рутински анализира. ЈГФ код одраслог мушкарца уобичајено износи 90 до 120 ml/min (80). Израчунати клиренс креатинина користи се као показатељ ЈГФ. Пошто је мишићна маса углавном константна, мерење серумске концентрације креатинина се сматра поузданим показатељем ЈГФ. Међутим, обилни месни оброци (црвено месо- и до 30 % повећање у концентрацији креатинина (95)), терапија циметидином, повећање ацетоацетата као за време кетоацидозе, могу повећати серумски креатинин без промена у ЈГФ. Концентрација креатинина се након акутне промене у ЈГФ уравнотежује тек након 48-72 сата (94). Због тога што се креатинин ипак у малој мери секретује у тубулима, креатинин прецењује ЈГФ за око 10-20%. Серумски креатинин је касни показатељ бубрежног оштећења. Пре него што се покаже скок креатинина у крви, ЈГФ је већ смањена за 50% (95), а само повишење касни и 24 сата након пада ЈГФ. У клиничкој пракси често се користи формула за израчунавање клиренса креатинина преко његове серумске концентрације, по ауторима названа, Кокрофт-Голт (*Cockcroft-Gault*) (96):

$Ccr = [(140 - \text{старост у годинама}) \times \text{телесна маса}] / 0,814 \times sCr \times 0,85$ (за женски пол).

где је Ccr клиренс креатинина изражен у ml/min , а sCr серумска концентрација креатинина изражена у $\mu mol/l$.

1.2.6.3. Цистатин Ц (*Cystatin C-CyC*) и остали новији биомаркери бубрежне функције

С обзиром да не постоји ефективна специфична терапија АБО, кључна је рана и тачна детекција АБО у циљу превенције његове прогресије и побољшања исхода лечења. У свакодневној клиничкој пракси, препознавање АБО заснива се на порасту серумског креатинина. Међутим, као што је већ споменуто, бројна су ограничења у процени ЈГФ помоћу креатинина. Бројне студије које су се бавиле хроничном бубрежном слабости идентификовале су цистатин Ц као обећавајући, лако мерљив маркер за процену ЈГФ и потврдиле су да он има много већу дијагностичку вредност од креатинина (97, 98). Друге студије и мета анализе су показале надмоћ цистатина Ц над креатинином у детектовању минималног смањења ЈГФ (99-101). У мета анализи из 2011. године која је обухватила 3336 болесника закључено је да је цистатин Ц добар биомаркер за предикцију АБО (102). Истиче се и значај преоперативног нивоа цистатина Ц у серуму у предвиђању ризика за настанак АБО након кардиохирургије (103). У мета анализи 30 проспективних кохортних студија која је укључивала 4247 одраслих људи из 15 земаља међу којима је 982 болесника добило АБО, серумски цистатин Ц је показао високу предиктивну моћ за настанак АБО (104).

Цистатин Ц је протеин мале молекулске тежине (око 13 kDa) који делује као инхибитор цистеин протеазе, ствара се у свим ћелијама са једром у константној количини, те његова серумска концентрација не зависи од мишићне масе, уноса протеина и стања хидрираности. Међутим, ниво цистатина Ц расте са годинама паралелно са падом ЈГФ (од треће деценије живота, просечно $\sim 0.75-1 ml/min/god$ (99), због промена у структури и смањењу броја функционалних нефрона. Референтна вредност износи $0.62-1.15 mg/l$. Цистатин Ц је скоро идеалан маркер гломеруларне филтрације. Он се слободно филтрира у гломерулу, скоро комплетно се реапсорбује у тубулима, а не секретује се преко њих (97). Плазма концентрација цистатина Ц расте у случају снижавања ЈГФ, и то брже у поређењу са креатинином (99). Након деловања

штетне ноксе на бубрег он се појављује у дефинитивној мокраћи (92). Уринарни цистатин Ц се може појавити у повећаној концентрацији, и до 200 пута, у случају тубуларног оштећења независно од гломеруларног оштећења. Разлог је прекорачење прага за реапсорпију у ћелијама тубула (105).

CyC је увршћен и у формулу за израчунавање ЈГФ, (СКД-EPI Cystatin C Equation-2012) (85).

Ако је CyC ≤ 0.8 mg/l:

$$\text{ЈГФ CyC (ml/min)} = 133 \times (\text{CyC}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{доб}} [\times 0.932 \text{ за женски пол}]$$

Ако је CyC > 0.8 mg/l:

$$\text{ЈГФ CyC (ml/min)} = 133 \times (\text{CyC} / 0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{доб}} [\times 0.932 \text{ за женски пол}]$$

Разна физиолошка и патофизиолошка стања, као и доб, инфламација, пушење, кортикостероидна терапија, могу да утичу на ниво цистатина Ц, што због повећане продукције, што због повећане деградације, а независно од бубрежне функције (106). Код болесника са хипертиреозом, због повећања метаболизма, повећана је и концентрација цистатина Ц, а ЈГФ смањена, док је код хипотиреозе обрнуто (107). Код малигнух болести концентрација цистатина Ц може бити повећана, а разлог је повећана продукција од стране малигнух ћелија (108). Инфламација (повишен *CRP*), доприносиће фактор за атеросклерозу, је могући конектор између цистатина Ц и повећаног кардиоваскуларног ризика (109).

Поред биомаркера гломеруларне филтрације, постоје и биомаркери бубрежне озледе. Они воде порекло од тубулских ћелија и луче се у урин након деловања штетне ноксе на бубрег. Неки од њих су: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)*, *liver-type fatty acid binding protein-L-(FABP)*, *interleukin-18*, *kidney-injury molecule-1 (KIN 1)*. Дефиниције АБО у будућности требало би да уврсте у своје критеријуме нове функционалне биомаркере и биомаркере бубрежног оштећења који би брже и прецизније открили појаву оштећења, а тиме и раније иницирали започињање терапијских мера. Због тога су потребне нове студије валидације тих биомаркера АБО (76).

1.2.6.4. Фуросемид стрес тест- ФСТ

Показало се да је у диференцијацији болесника код којих би АБО могло прећи у тешки облик АБО (AKIN 3) од велике помоћи фуросемид стрес тест-ФСТ (енг. *furosemide stress test*). ФСТ је нови динамички функционални тест за процену тубуларне функције. Код болесника са иницијалним оштећењем бубрежне функције даје се болус доза фуросемида 1-1,5 mg/kg и након тога се прати сатна диуреза. Сматра се да је прогноза лоша ако две сатне диурезе након ФСТ буду мање од 200 ml. Комбинација следећих параметара: процене ризика, биомаркера АБО и одговора на ФСТ могла би дати одговор на важно клиничко питање о потреби и времену започињања терапије замене бубрежне функције (ТЗБФ) (110).

ФСТ као функционални биомаркер АБО показао се супериорнијим у односу на панел биохемиских маркера код болесника са раним АБО и постао обећавајући тест за процену озбиљности и прогнозе АБО (111).

1.2.7. Предикторни фактори за настанак АБО у периоперативном периоду

Акутно бубрежно оштећење је препознато као велики јавни здравствени проблем. Идентификовање болесника под ризиком од АБО, дијагностиковање АБО у раној фази и што раније започињање терапијских мера представља стремљење лекара широм света. Мета анализа која је обухватила 15 студија и 2955 болесника потврдила је да рана ТЗБФ може да смањи морталитет болесника са АБО (3). У скорашњој студији немачких научника на популацији критично оболелих пацијената са АБО, такође је доказан бенефит који доноси рано започињање ТЗБФ у смислу смањења 90-дневног морталитета (4).

Бројни покушаји и велики напори су учињени да се раније препознају болесници под ризиком и постави дијагноза АБО, почевши од истраживања биомаркера па све до развоја скоринг система и увођења „трагача“ АБО у клиничку праксу (112).

Многе студије су проучавале факторе ризика за настанак периоперативног АБО у кардијалној и некардијалној хирургији. Они су уопштено подељени на ризико факторе

од стране болесника и ризико факторе од стране саме хируршке интервенције. Што је више ризико фактора присутно, веће су шансе да болесник добије АБО (113, 114).

Ризико фактори који зависе од болесника:

- Године живота
- Хипертензија
- Дијабетес мелитус
- Хронична опструктивна болест плућа
- Слабост леве коморе, истисна фракција < 40%
- Хронична бубрежна слабост
- Хитне операције
- Сепса
- Периферна оклузивна артеријска болест
- Цереброваскуларна болест
- Асцитес

Ризико фактори који зависе од операције:

- Трајање хирургије
- Интраперитонеална хирургија
- Трајање кардиопулмоналног бајпаса (у кардиохирургији)
- Трајање клеме на аорти (у васкуларној хирургији)
- Хемолиза и хемодилуција (кардиохирургија)
- Употреба интраатријалне балон пумпе (кардиохирургија)

Прва група ризико фактора, они који зависе од болесника, снажније утичу на постоперативни морталитет него они који зависе од операције, а пре свега: старост болесника, хипертензија, дијабетес мелитус, срчана слабост, периферна васкуларна болест, цереброваскуларна болест и присуство хроничне бубрежне слабости (73, 115). *Kheterphal* и сарадници сачинили су скор-индекс за евалуацију ризика од АБО у општој хирургији на основу 76000 хируршких болесника, а он обухвата следеће: старост > 56 година, мушки пол, конгестивна срчана слабост, асцитес, хипертензија, хитна хирургија, интраперитонеалне операције, присуство благе или умерене хроничне бубрежне

слабости и дијабетес мелитус тип 1 или 2. Болесници се категоризују у једну од пет класа: класа 1(1-2 ризика) код којих је инциденца настанка АБО 0,2%, а други екстрем је класа 5 (>шест фактора ризика) код којих је ризик 9,5% (73).

Још пре више од две деценије почело је са увођењем рачунарских алгоритама који су пратили промене серумског креатинина и давали знак за узбуну одговорном тиму (енг. *e-alert*). Недавно су бројна истраживања споведена о утицају ових метода у откривању АБО, али су резултати неконзистентни и несигурни (116). 2017. године објављен је и развој електронског предиктивног калкулатора (енг. *AKI-acute kidney injury- calculator*), али су потребне проспективне студије његове валидације (117).

Следећи корак ка персонализованој медицини треба да буде комбинација праћења биомаркера и индивидуалног предиктивног модела. Скорови и предиктивни модели би требало да међу болесницима препознају оне који су под ризиком од развоја АБО. Биомаркери би требало да открију субклиничке форме АБО, а све то заједно уз електронске „трагаче“ би требало да води клиничаре ка дефинитивној дијагнози АБО (схема 1.3.).

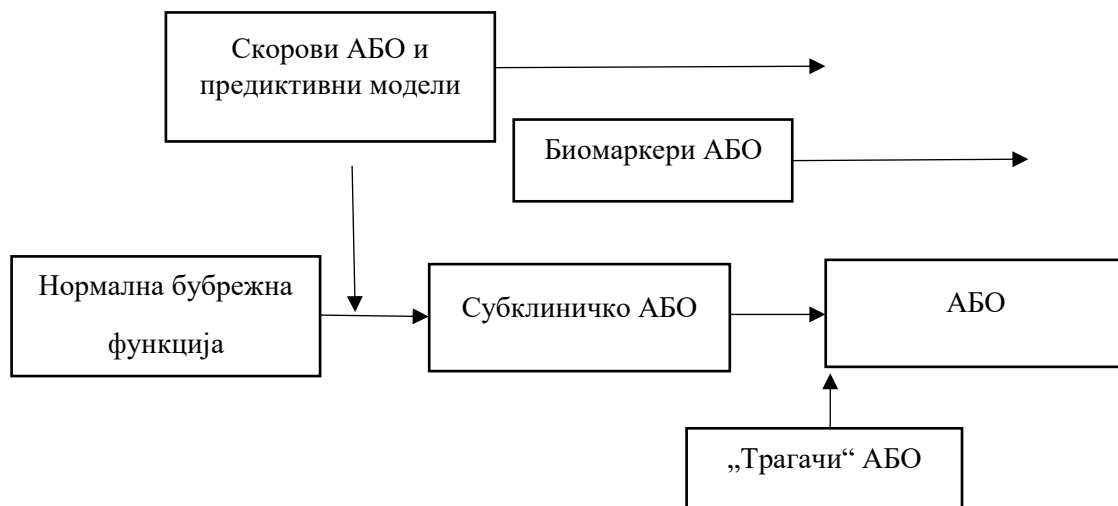


Схема 1.3. Дијагностички алгоритам за рано откривање АБО (112)

1.2.7.1. Предикторни фактори за развој АБО након аортне хирургије

Кинеска студија из 2017. године о факторима ризика након хирургије анеуризме абдоминалне аорте приказала је предиктивни скор за настанак АБО (*WCRDA score*), који

за неруптуриране, дакле, елективне операције, садржи следеће елементе: пушење, губитак крви >1 l и антихипертензивна терапија. Пушење и губитак крви се бодују са 1, а антихипертензивна терапија са 2 бода. Скор 0 има предвиђени ризик од настанка АБО 2 %, док максималан скор 4 носи ризик од 78% (118).

Скорашња корејска студија је добила свој предиктивни модел за настанак АБО након аортне хирургије, а који је садржи: старост >60 година, смањена преоперативна ЛГФ, преоперативно смањена систолна функција леве коморе, продужено оперативно време, интраоперативна олигурија, интраоперативна терапија фуросемидом (119).

У италијанској студији, која је поредила инциденцу АБО након ендоваскуларних и отворених елективних операција на инфрареналној аорти, настанак АБО је значајно био повезан са: пушењем, хипертензијом, хроничном бубрежном слабошћу, отвореном операцијом аорте и аритмијама (77).

Циљ стварања предикторних модела је свакако рано препознавање и дијагностиковање АБО, те рано започињање терапијских мера.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1. Циљеви истраживања

- Утврдити инциденцу акутног бубрежног оштећења у прва 72 сата након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте.
- Утврдити да ли серумски цистатин Ц раније и прецизније указује на акутно бубрежно оштећење у односу на серумски креатинин у прва 72 сата након елективне операције на инфрареналном сегменту аорте.
- Утврдити који су преоперативни и интраоперативни фактори најзначајнији у предикцији акутног бубрежног оштећења 72 сата након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте.

2.2. Радне хипотезе

- Код најмање 30% болесника у прва 72 сата након елективне операције на инфрареналном сегменту аорте долази до неког облика акутног бубрежног оштећења.
- Серумски цистатин Ц раније и прецизније указује на акутно бубрежно оштећење у односу на серумски креатинин у прва 72 сата након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте.
- Фактори који су најзначајнији у предикцији акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте су: дужина трајања клеме на аорти, хипотензија ($MAP < 65 \text{ mmHg}$), олигурија, старија животна доб (>65 година), дијабетес, хронична кардиоваскуларна обољења, присуство хроничне бубрежне слабости.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

На Клиници за анестезију, интензивну терапију и терапију бола и Клиници за васкуларну и трансплантациону хирургију, Клиничког центра Војводине, спроведено је проспективно опсервационо истраживање у трајању од 18 месеци, од октобра 2017. до априла 2019. године. У истраживање су укључени пацијенти који су подвргнути елективном оперативном захвату на инфрареналном сегменту аорте.

Медицинска документација која је коришћена подразумевала је: историје болести, протоколе анестезије, дневне терапијске листе, листе виталних параметара и листе лабораторијских параметара.

Настанак АБО је потврђиван помоћу *AKIN* класификационог система (*прилог 1*).

Током постоперативног периода лечења од 72 сата обрађана је пажња на време и степен настанка АБО, као и на многе друге значајне параметре у току лечења болесника.

3.1. Начин избора, величина и конструкција узорка

3.1.1. Критеријуми за укључивање

- Адултни болесници који се подвргавају елективном оперативном захвату на инфрареналном сегменту аорте
- *ASA (American Society of Anesthesiologists physical status classification system-прилог 4)* I, II и III болесници
- болесници без хроничне бубрежне слабости (ХБС) и са ХБС 1. и 2. степена

3.1.2. Критеријуми за неукључивање

- *ASA* IV и V болесници
- Болесници са ХБС 3, 4. степена и у терминалном стадијуму ХБС
- Болесници који су у последњих 5 дана примили радиоконтрастно средство
- Непристајање болесника на истраживање

3.1.3. Критеријуми за искључивање

- Реинтервенција у постоперативном периоду од 72 сата
- Развој сепсе

Укупан број регрутованих болесника био је 174. Преоперативно је из истраживања искључено 5 болесника: 2 болесника са ХБС 3 степена, 2 болесника ASA статус 4 и 1 болесник који није желео да учествује у истраживању. У истраживање је укључено 169 болесника. Од тог броја у даљем току истраживања искључено је 29 болесника: интраоперативно 1 болесник због потребе постављања супрареналне клемене на аорту и постоперативно 2 болесника због потребе за реинтервенцијом и 26 болесника због непоштовања протокола истраживања и непотпуних података. Комплетан план истраживања и даља анализа извршена је на узорку од 140 болесника. (схема 3.1.).

Схема 3.1. Процес селекције и укључивања болесника



3.2. Програм истраживања

3.2.1. Преоперативна фаза

У склопу преанестетичке визите болесници који су регрутовани у студију потписали су информисани пристанак. Узети су релевантни анамнестички подаци, као и потребни подаци из историје болести и лабораторијски подаци који су добијени стандардним мерењима и евидентирани су у протокол истраживања:

- Старост
- Пол
- Водећа дијагноза
- Телесна маса
- Телесна висина
- Индекс телесне масе (*BMI*)
- *ASA* статус болесника
- Хроничне болести (присуство хроничне бубрежне слабости и њен степен, болести кардиоваскуларног система, дијабетес, хроничне опструктивне болести плућа, прележан цереброваскуларни инзулт, хипотиреозе)
- Хронична медикаментозна терапија (са нагласком на нефротоксичне лекове: нестероидни антиинфламаторни лекови, инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима, инхибитори ангиотензинских рецептора, диуретици, инхибитори протонске пумпе (*IPP*), *H2*-инхибитори)
- Штетне навике (пушење, алкохолизам)
- Подаци о уобичајеним вредностима артеријског крвног притиска
- Концентрација урее у крви у *mmol/l*
- Концентрација креатинина у крви у $\mu\text{mol/l}$
- Концентрација цистатина Ц у крви у *mg/l*
- Концентрација глукозе у крви у *mmol/l*

У преоперативном периоду израчунат је клиренс креатинина у *ml/min* (*Scr*) помоћу *Cockcroft-Gault*-ове формуле: $Scr = [(140 - \text{старост у годинама}) \times \text{телесна маса}] / 0,814 \times sCr$ х 0,85 (за женски пол) и јачина гломерулске филтрације помоћу плазматске концентрације цистатина Ц- ЈГФ СуС у *ml/min* (*CKD-EPI Cystatin C Equation-2012*).

3.2.2. Интраоперативна фаза

Сви болесници су оперисани у општој балансираној ендотрахеалној анестезији, са стандардним мониторингом за ове врсте операција: континуирана електрокардиографија, неинвазивно мерење артеријског крвног притиска, инвазивно мерење артеријског крвног притиска (артеријска канила пласирана у *a. radialis*), мерење централног венског притиска (централни венски катетер пласиран преко *v. jugularis interna*-е или *v. subclavia*-е), пулсна оксиметрија, капнометрија, мерење сатне диурезе. Током операције спроводила се контролисана механичка вентилација са позитивним ендекспираторним притиском (енг. *positive end-expiratory pressure- PEEP*) 3-5 mmHg, уз FiO_2 50%, са циљем постизања нормокапније. Болесници су током операције активно загревани. Све време операције се тежило одржавању хемодинамских параметара унутар 20% од њихових базалних вредности.

У протокол истраживања евидентирани су:

- Дужина трајања операције
- Дужина трајања клеме на аорти
- Волумен изгубљене крви
- Аритметичка средина запремине сатне диурезе током операције (*ml/kg/h*) и укупна диуреза
- Количина и врста дате интравенске течности
- Количина аутологне крви враћене методом интраоперативног спасавања крви
- Количина и врста датих хетерологних крвних продуката
- Трајање епизода хипотензије када је $MAP < 65 \text{ mmHg}$
- Употреба вазопресора
- Употреба диуретика
- Минимална вредност централног венског притиска
- Вредност *PEEP*-а
- Лабораторијски подаци из гасних анализа артеријске крви и крви из централне вене:
 - Ниво лактата у крви
 - Кисело-базни статус (*pH, BE*)

- Концентрација глукозе у крви
- Сатурација централне венске крви

3.2.3. Постоперативна фаза

Болесници су након операције, а према важећој процедури за транспорт болесника из операционог блока, седирани и интубирани смештани у јединицу интензивног лечења и лечени по свим принципима интензивног лечења. Непосредно након пријема, а под условом да је болесник био оптимално хидриран и хемодинамски стабилан, болесницима је давана једнократна болус доза фуросемида (0,2 mg/kg) и посебно је обраћана пажња на диурезу у наредна два сата. У току 72 сата након операције обраћала се пажња на ток лечења, време настанка АБО и степена АБО, евентуално започињање ТЗБФ. Свакодневно су праћени и у протокол евидентирани следећи параметри:

- Аритметичка средина запремине сатне диурезе ($ml/kg/h$) и укупна диурезе
- Употреба вазоактивних лекова
- Употреба диуретика
- Број сати у прва 24 часа када је артеријски притисак био нижи од вредности уобичајеног преоперативног притиска
- Број сати у прва 24 часа када је $MAP < 65 mmHg$
- Лабораторијски подаци:
 - Концентрација урее у крви у $mmol/l$
 - Концентрација креатинина у крви у $\mu mol/l$
 - Концентрација цистатина Ц у крви у mg/l
 - Концентрација глукозе у крви у $mmol/l$
 - Концентрација електролита у крви: Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} по данима у $mmol/l$
 - Ниво лактата у крви у $mmol/l$
 - Кисело-базни статус (pH , BE у $mmol/l$)

За све болеснике у прва 24 сата израчунат је *APACHE II* скор, (**прилог 2**), а сва три постоперативна дана лечења у јединици интензивног лечења, рачунат је *SOFA* скор, (**прилог 3**), клиренс креатинина (*Scr*) и јачина гломерулске филтрације помоћу плазматске концентрације цистатина Ц (*JГФ СуС*).

За мерење концентрације цистатина Ц коришћен је *BN ProSpect plasma protein analyser- Siemens Healthineers Global*, а од метода нефелометријски имуноесеј: *PENIA (particle enhanced nephelometric immunoassay)*, док је серумски креатинин мерен *Jaffe*-ом реакцијом.

3.3. Статистичка обрада података

За опис континуираних нумеричких обележја као мера централне тенденције коришћена је аритметичка средина са стандардном девијацијом или медијана са опсегом који укључује минималне и максималне вредности. Процена нормалности расподеле континуираних варијабли је рађена помоћу *Kolmogorov-Smirnov* и *Šapiro-Vilk* тестова. Категоријалне варијабле су описане коришћењем апсолутних и релативних бројева.

У зависности од врсте и нормалности расподеле варијабли вршено је поређење разлика између испитиваних група применом одговарајућих параметарских и непараметарских тестова. За тестирање статистичке значајности категоријалних варијабли кориштени су χ^2 -тест независности или *Fisher exact test* тачне вероватноће у случају да је у појединим пољима табеле контингенција фреквенца била мања или једнака 5. За поређење континуираних варијабли кориштени су Студентов *t-test* или *Mann Whitney U test* у зависности од дистрибуције података. За варијабле где је добијена статистички значајна разлика рачунати су показатељи величине утицаја, тј. јачина везе, који су класификовани према Коеновим критеријумима за одговарајући показатељ. За величину утицаја категоријалних варијабли кориштен је f_i показатељ, за континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом показатељ Коенов d , а за континуиране варијабле без нормалне дистрибуције показатељ r (табела 3.1.).

За анализу континуираних варијабли које су поновљено мерене током испитиваног периода је урађена комбинована анализа варијансе (енг. *mixed between-within subjects ANOVA*). Резултати комбиноване анализе варијансе су представљени само за оне

варијабле где су задовољени сви критеријуми за њено извођење или тумачење, тј. где је постигнута статистичка значајност.

За модел предикције развоја АБО су анализирани сви независни фактори (променљиве) преоперативног и интраоперативног статуса чија је статистичка значајност $p < 0,05$. Како би се побољшала клиничка употребљивост добијених резултата, континуиране променљиве су трансформисане у дихотомне на основу максималне суме сензитивности и специфичности, која је процењена анализом *ROC* (енг. *receiver operating characteristic*) кривих и добијених граничних (енг. *cut-off*) вредности (120). Затим је урађена униваријантна анализа истих, како би се проверила статистичка значајност и израчунао количник вероватноће (енг. *odds ratio- OR*), те 95% интервал поверења (енг. *confidence interval- CI*). Такође је проверена колинеарност испитиваних варијабли помоћу Пирсоновог теста корелације и теста колинеарности. За формирање комплетног модела логистичке регресије узете су све оне променљиве код којих је након униваријантне анализе био $p < 0,05$ и вредност количника вероватноће већа од 2. Резултати логистичке регресије су представљени бета коефицијентом (*Beta*), стандардном грешком (енг. *standard error- SE*), p вредношћу и количником вероватноће са 95% интервалом поверења. Израчуната је и *ROC* крива, позитивна и негативна вредност, те сензитивност и специфичност комплетног модела. За значајне предикторе развоја АБО су сматране оне варијабле које су досегле ниво $p < 0,05$.

Затим су значајним предикторима из комплетног модела логистичке регресије израчунати придружени бодови на основу вредности бета коефицијента. Значајном предиктору са најнижом вредношћу бета коефицијента су додељена два бода, а сваки следећи бета коефицијент се делио са апсолутном вредношћу најнижег бета коефицијента и помножио са 2. Добијена вредност се заокруживала на најближи цео број (121). За сваког испитаника је израчунат скор, а затим је урађено и тестирање статистичке значајности разлика у скоровима испитиваних група.

За статистичку обраду података кориштен је програм *SPSS*, верзија 21 (*IBM SPSS*, Чикаго, Илиноис). Резултати су представљени табеларно и графички, а статистички значајним су се сматрале вредности нивоа значајности $p < 0,05$.

Табела 3.1. Коенови критеријуми за прецену величине утицаја

Показатељ	Вредност показатеља	Величина утицаја
<i>f_i</i>	<0,2	Веома мали
	0,2-0,5	Мали
	0,51-0,8	Средњи
	>0,8	Велики
Коенов <i>d</i> и <i>r</i>	<0,1	Веома мали
	0,1-0,3	Мали
	0,31-0,5	Средњи
	>0,5	Велики

4. РЕЗУЛТАТИ

Укупан број регрутованих болесника био је 174. Преоперативно је из истраживања искључено 5 болесника: 2 болесника са ХБС 3 степена, 2 болесника ASA статус 4 и 1 болесник који није желео да учествује у истраживању. У истраживање је укључено 169 болесника. Од тог броја у даљем току истраживања искључено је 29 болесника: интраоперативно 1 болесник због потребе постављања супрареналне клеме на аорту и постоперативно 2 болесника због потребе за реинтервенцијом и 26 болесника због непоштовања протокола истраживања и непотпуних података. Комплетан план истраживања и даља анализа извршена је на узорку од 140 болесника (схема 4.1.).

Схема 4.1. Процес селекције и укључивање болесника



4.1. Инциденца АБО, време настанка АБО и морталитет

4.1.1. Инциденца АБО

Од укупног броја болесника који су анализирани $N=140$, акутно бубрежно оштећење се развило код 40 (28,56%) болесника. Од њих је највећи број болесника 32 (80%) је развило стадијум *AKIN* 1, 6 (15%) *AKIN* 2, а само 2 (5%) *AKIN* 3 стадијум, што је приказано на слици 4.1.

AKIN 3 стадијум се јавио само код женског пола. *AKIN* 2 стадијум се јавио код 5 мушкараца и 1 жене. *AKIN* 1 стадијум код 26 мушкараца и 6 жена.

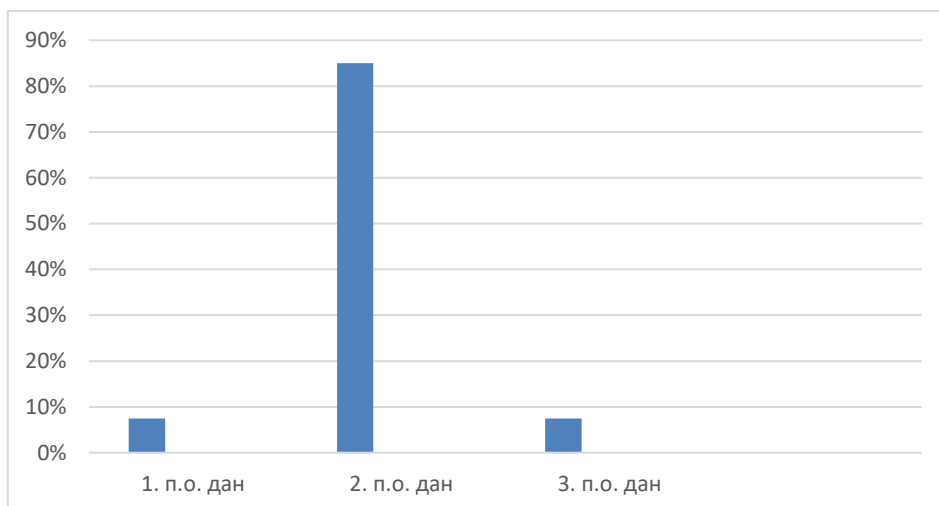
Ниједан болесник није добио ТЗБФ.



Слика 4.1. Расподела болесника по *AKIN* стадијумима АБО

4.1.2. Време настанка АБО

Код 3 (7,5%) болесника АБО је уочена 1. постоперативног дана, код 34 (85%) болесника 2. постоперативног дана, код 3 (7,5%) болесника тек 3. постоперативног дана, што је графички приказано на графикону 4.1.



Графикон 4.1. Време настанка АБО

4.1.3. Морталитет

Од укупног броја болесника, смртни исход се десио код 3 (2,14 %) болесника за време хоспитализације, од чега су 2 болесника имала АБО. 1 особа женског пола, старости 73 године, развила је стадијум *AKIN* 3, а особа мушког пола, старости 69 година, стадијум *AKIN* 2. Старост болесника мушког пола са смртним исходом, без АБО, била је 70 година.

Просечна старост болесника са леталним исходом износила је 70,67 година.

Због малог узорка није било могуће испитати статистичку значајност АБО у односу на морталитет.

4.2. Преоперативни период

4.2.1. Демографске карактеристике болесника

Истраживање је спроведено на 140 болесника. У истраживање су били укључени болесници оба пола, 25 жена (17,86%) и 115 (82,14%) мушкараца. У групи болесника код којих се јавила АБО било је 10 (25%) жена и 30 (75%) мушкараца, док је у групи болесника код којих се није јавила АБО било 15 (15%) жена и 85 (85%) мушкараца. Структура испитиваних болесника по **полу** приказана је на табели 4.1.

Табела 4.1. Структура испитиваних болесника по полу

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Пол:			0,163
- женско (%)	15 (15,0)	10 (25,0)	
- мушко (%)	85 (85,0)	30 (75,0)	

p вредност-значајност

Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаних болесника по групама у односу на пол ($hi-kvadrat = 1,95; DF = 1; p = 0,163$).

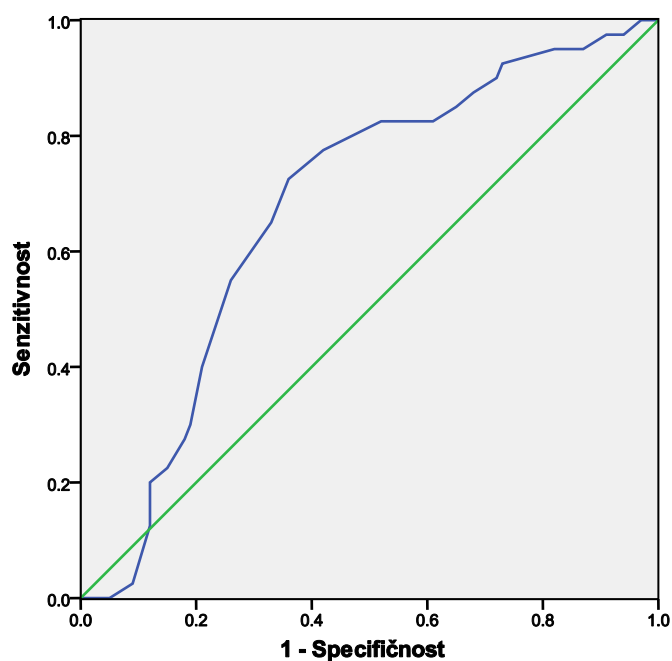
Просечна **старост** испитиваних болесника износила је $67,17 \pm 6,53$ године, најстарији болесник имао је 84 године, најмлађи болесник 43 године. Просечна старост болесника који нису развили АБО била је $65,25 \pm 7,55$ година, најстарији болесник је имао 84 године, а најмлађи 43. Просечна старост болесника који су развили АБО била је $69,10 \pm 5,51$ година, најстарији болесник имао је 77 година, а најмлађи 54. Структура испитиваних болесника у односу на старост приказана је на табели 4.2.

Табела 4.2. Структура испитиваних болесника у односу на старост

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Старост у год. ($\bar{X} \pm SD$)	65,25 \pm 7,55	69,10 \pm 5,51	< 0,01
Медијана у год. (мин.-макс.)	66 (43-84)	70 (54-77)	

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

Уочено је да су болесници из групе са АБО статистички значајно старији од болесника из групе без АБО ($U = 1298$; $p < 0,01$; $r = 0,27$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.



Графикон 4.2. ROC крива за корелацију старости болесника и настанка АБО

Табела 4.3. ROC анализа за корелацију старости болесника и обољевања од АБО

<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
0,675	0,048	0,001	0,581-0,770

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Према ROC анализи, гранична вредност (*cut-off*) година старости је износила 67. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 72,5%, а специфичности 64%. Површина испод криве је била 0,675, а 95% интервал поверења 0,581-0,770. Како је у хипотези постављена гранична вредност од 65 година, та вредност је и коришћена за трансформацију у дихотомну варијаблу. За вредност 65 година максимални индекс сензитивности је износио 82,5%, а специфичности 48%. Од 55 пацијената који су имали 65 година или мање, њих 7 (12,7%) је развило АБО, а од 85 пацијената који су имали више од 65 година, њих 33 (38,8%) је развило АБО (графикон 4.2. и табела 4.3.)

Просечна телесна висина испитиваних болесника износила је 171.76 ± 7.98 cm, а просечна телесна маса 79.82 ± 17.41 kg. У групи болесника без АБО просечна телесна висина износила је 172.94 ± 8.58 cm, а просечна телесна маса 81.36 ± 15.48 kg, док је у групи болесника са АБО просечна телесна висина износила 170.58 ± 7.38 cm, а просечна телесна маса 78.28 ± 19.35 kg. На основу вредности телесне масе и телесне висине израчунат је индекс телесне масе (*BMI*). Просечна вредност ***BMI*** код укупног броја болесника износио је 26.97 ± 5.28 kg/m². Просечна вредност *BMI* у групи без АБО износила је 27.15 ± 4.54 kg/m², док је у групи са АБО износила 26.80 ± 6.02 kg/m². Структура испитиваних болесника према телесној висини, телесној маси и индексу телесне масе приказани су на табели 4.4.

Табела 4.4. Структура испитиваних болесника према телесној висини, маси и индексу телесне масе

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Телесна висина у cm ($\bar{X} \pm SD$)	172,94 \pm 8,58	170,58 \pm 7,38	0,128
Телесна маса у kg ($\bar{X} \pm SD$)	81,36 \pm 15,48	78,28 \pm 19,35	0,324
BMI у kg/m^2 ($\bar{X} \pm SD$)	27,15 \pm 4,54	26,80 \pm 6,02	0,710

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

У односу на телесну висину и телесну масу није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 1,53$; $DF = 138$; $p = 0,128$); ($t = 0,99$, $DF = 138$, $p = 0,324$). Не постоји статистички значајна разлика у степену ухрањености болесника између испитиваних група ($t = 0,37$, $DF = 138$, $p = 0,710$).

4.2.2. Преоперативни статус болесника

Од укупног броја болесника, 111 (79,29%) болесника је оперисано због анеуризме абдоминалне аорте у дијагнози (*AAA*), а 29 (20,71%) због аортоилијачне оклузивне болести (*Sy Leriche*). Уочено је да је статистички значајно већи број болесника са анеуризматском болешћу развило АБО 36 (90,0%) у односу на болеснике са *Sy Leriche* где их је било само 4 (10,0%) ($hi-kvadrat = 3,91$; $DF = 1$; $p = 0,048$; $fi = -0,167$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих. Расподела болесника према пријемној дијагнози приказана је у табели 4.5.

Табела 4.5. Расподела болесника према пријемној дијагнози

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
<i>AAA</i> (%)	75 (75,0)	36 (90,0)	< 0,05
<i>Sy Leriche</i> (%)	25 (25,0)	4 (10,0)	< 0,05

p вредност-значајност

Највећи број болесника, 134 (95,71%) је припадао групи ASA III статуса, а само њих 6 (4,29%) групи ASA II статуса. У односу на ASA статус болесника није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($hi\text{-}kvadrat = 0,435; DF = 1; p = 0,509$). Расподела болесника према ASA статусу приказан је у табели 4.6.

Табела 4.6. Расподела болесника према ASA статусу

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	<i>P</i> вредност
ASA статус (%):			0,509
- II	5 (5,0)	1 (2,5)	
- III	95 (95,0)	39 (97,5)	

p вредност-значајност

Преоперативни систолни **артеријски притисак** се статистички значајно не разликује у две групе болесника ($t = 0,949; DF = 138; p = 0,344$), као што је случај и са преоперативним дијастолним притиском ($t = 1,279; DF = 138; p = 0,203$). Просечан систолни притисак у групи болесника без АБО износио је $132,5 \pm 14,13 \text{ mmHg}$, а у групи болесника са АБО $130,0 \pm 13,96 \text{ mmHg}$. Просечан дијастолни притисак у групи болесника без АБО износио је $80,1 \pm 7,49 \text{ mmHg}$, док је у групи са АБО износио $78,38 \pm 6,44 \text{ mmHg}$. Вредности уобичајеног преоперативног артеријског притиска приказан је у табели 4.7.

Табела 4.7. Преоперативне вредности систолног и дијастолног артеријског крвног притиска

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	<i>P</i> вредност
<i>T</i> A _{sis} у <i>mmHg</i> ($\bar{X} \pm SD$)	$132,5 \pm 14,13$	$130,0 \pm 13,96$	0,344
<i>T</i> A _{dij} у <i>mmHg</i> ($\bar{X} \pm SD$)	$80,1 \pm 7,49$	$78,38 \pm 6,44$	0,203

\bar{X} -аритметичка средина, *SD*-стандардна девијација (енг. *standard deviation*), *p* вредност-значајност

4.2.3. Придружене болести

Од свих придружених болести једино је за присуство хроничне бубрежне слабости утврђена статистичка значајна разлика између испитиваних група. Уочен је статистички значајно већи број испитаника са хроничном бубрежном слабошћу (ХБС) у групи

болесника са АБО ($hi-kvadrat = 16,49; DF = 1; p < 0,001; fi = 0,343$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о средњем утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих. Од 40 болесника који су развили АБО, 11 (27,5%) болесника је имало 1. или 2. стадијум ХБС у анамнези, а од 100 који нису развили АБО, само 4 (4%) је имало ХБС. Утицај придружених болести на развој АБО приказан је у табели 4.8.

Табела 4.8. Придружене болести

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
ХБС (%)	4 (4,0)	11 (27,5)	< 0,001
ДМ (%)	14 (14,0)	6 (15,0)	0,879
КВБ (%)	92 (92,0)	38 (95,0)	0,534
ЦВБ (%)	8 (8,0)	7 (17,5)	0,101
ХОБП (%)	24 (24,0)	11 (27,5)	0,666

p вредност-значајност

У односу на дијабетес (ДМ) ($hi-kvadrat = 0,023; DF = 1; p = 0,879$), кардиоваскуларне болести (КВБ) ($hi-kvadrat = 0,388; DF = 1; p = 0,534$), цереброваскуларне болести (ЦВБ) ($hi-kvadrat = 2,695; DF = 1; p = 0,101$) и хроничну опструктивну болест плућа (ХОБП) ($hi-kvadrat = 0,187; DF = 1; p = 0,666$) није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група.

4.2.4. Штетне навике

Међу свим испитиваним болесницима, пушача је било 79 (56,43%) и то 58 (58%) у групи без АБО и 21 (52,5%) у групи са АБО; а оних који конзумирају алкохол 11 (7,86%), 7 (7%) у групи без АБО и 4 (10%) у групи са АБО. Структура болесника према штетним навикама у обе групе болесника приказана је на табели 4.9.

Табела 4.9. Структура и утицај штетних навика на настанак АБО

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Пушење (%)	58 (58,0)	21 (52,5)	0,553
Алкохол (%)	7 (7,0)	4 (10,0)	0,551

p вредност-значајност

У односу на штетну навику пушења ($hi-kvadrat = 0,352; DF = 1; p = 0,553$) и штетну навику конзумирања алкохола ($hi-kvadrat = 0,355; DF = 1; p = 0,551$) није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група.

4.2.5. Хронична медикаментозна терапија

Од свих лекова које су болесници навели да хронично узимају статистички значајну разлику између две групе болесника показали су само ацетилсалицилна киселина и остали антиагрегациони лекови, што се може видети у табели 4.10.

У групи болесника који су развили АБО 16 (40%) је хронично узимало ацетилсалицилну киселину, а у групи без АБО 61 (61%).

Остале антиагрегационе лекове је у групи болесника са АБО хронично узимало 8 (20%), а у групи без АБО њих 6 (6%).

Табела 4.10. Употреба лекова за придружене болести

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вред.
Ацетилсалицилна кис. (%)	61 (61,0)	16 (40,0)	< 0,05
Орални антикоагуланси (%)	6 (6,0)	3 (7,5)	0,744
Остали антиагрегациони л. (%)	6 (6,0)	8 (20,0)	< 0,05
Хиполипемиси (%)	32 (32,0)	11 (27,5)	0,602
Инсулин (%)	3 (3,0)	2 (5,0)	0,565
Орални антидијабетици (%)	9 (9,0)	4 (10,0)	0,854
АСЕ инхибитори (%)	68 (68,0)	27 (67,5)	0,954
Антаг. АТ рецептора (%)	7 (7,0)	3 (7,5)	0,917
Диуретици (%)	41 (41,0)	19 (47,5)	0,483
Бета блокатори (%)	61 (61,0)	22 (55,0)	0,514
Антаг. Ca^{++} канала (%)	27 (27,0)	13 (32,5)	0,515
Антидепресиви (%)	3 (3,0)	2 (5,0)	0,565
Бензодиазепини (%)	10 (10,0)	6 (15,0)	0,401
IPP+H2 (%)	14 (14,0)	1 (2,5)	0,067
Левотироксин (%)	3 (3,0)	4 (10,0)	0,086
Пентоксифилин (%)	12 (12,0)	3 (7,5)	0,437

p вредност-значајност

Уочен је статистички значајно мањи број испитаника који су користили ацетилсалицилну киселину у групи болесника са АБО ($hi-kvadrat = 5,09$; $DF = 1$; $p < 0,05$; $fi = -0,191$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Такође је уочен је статистички значајно већи број испитаника који су користили остале антиагрегационе лекове у групи са АБО ($hi-kvadrat = 6,222$; $DF = 1$; $p < 0,05$; $fi = 0,211$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

У односу на употребу оралних антикоагуланса ($hi-kvadrat = 0,107$; $DF = 1$; $p = 0,744$), хиполипемика ($hi-kvadrat = 0,272$; $DF = 1$; $p = 0,602$), инсулина ($hi-kvadrat = 0,332$; $DF = 1$; $p = 0,565$), оралних антидијабетика ($hi-kvadrat = 0,034$; $DF = 1$; $p = 0,854$), АСЕ инхибитора ($hi-kvadrat = 0,003$; $DF = 1$; $p = 0,954$), антагониста ангиотензинских (АТ)

рецептора ($hi-kvadrat = 0,011$; $DF = 1$; $p = 0,917$), диуретика ($hi-kvadrat = 0,493$; $DF = 1$; $p = 0,483$), бета блокатора ($hi-kvadrat = 0,426$; $DF = 1$; $p = 0,514$), антагониста Ca^{++} канала ($hi-kvadrat = 0,424$; $DF = 1$; $p = 0,515$), антидепресива ($hi-kvadrat = 0,332$; $DF = 1$; $p = 0,565$), бензодиазепина ($hi-kvadrat = 0,706$; $DF = 1$; $p = 0,401$), инхибитора протонске пумпе и антагониста H_2 рецептора ($IPP+H_2$) ($hi-kvadrat = 3,061$; $DF = 1$; $p = 0,067$), левотироксина ($hi-kvadrat = 2,947$; $DF = 1$; $p = 0,086$) и пентоксифилина ($hi-kvadrat = 0,605$; $DF = 1$; $p = 0,437$) није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група.

4.2.6. Преоперативне лабораторијске вредности

Постоји статистички значајна разлика између испитиваних група болесника у односу на преоперативне вредности урее, креатинина и цистатина Ц. Ове вредности су статистички значајно веће код болесника који су развили АБО. Такође је показано да су преоперативни клиренс креатинина (Ccr) и преоперативна ЈГФ израчуната преко плазматске концентрације цистатина Ц (ЈГФ CyC) статистички значајно ниже у групи болесника који су развили АБО. Преоперативне лабораторијске вредности по групама болесника приказане су у табели 4.11.

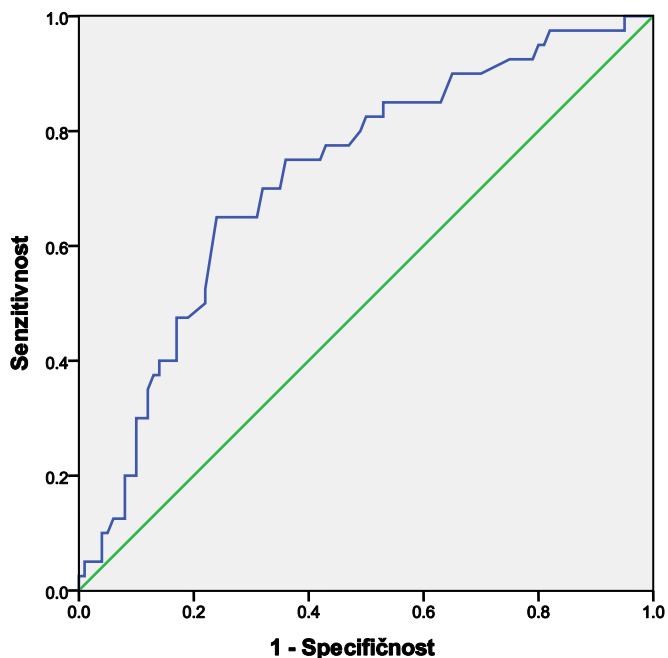
Табела 4.11. Преоперативне лабораторијске вредности

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Уреа у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	5,77 \pm 1,95	7,25 \pm 2,04	< 0,001
Креатинин у $\mu mol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	80,67 \pm 19,59	97,60 \pm 27,42	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	79 (39-131)	94 (46-151)	
Ccr у ml/min ($\bar{X} \pm SD$)	96,36 \pm 32,65	71,75 \pm 24,71	< 0,001
CyC у mg/l ($\bar{X} \pm SD$)	0,96 \pm 0,27	1,31 \pm 0,25	< 0,001
ЈГФ CyC у ml/min ($\bar{X} \pm SD$)	83,19 \pm 24,53	54,68 \pm 14,53	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	81 (32-127)	53 (33-99)	

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

Уочена је статистички значајно виша вредност урее у групи болесника са АБО ($t = 3,987$; $DF = 138$; $p < 0,001$; $Koenov d = 0,74$). Према Коеновом критеријуму показатељ

Коенов d говори о средњем до великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.



Графикон 4.3. ROC крива за корелацију концентрације урее и настанка АБО

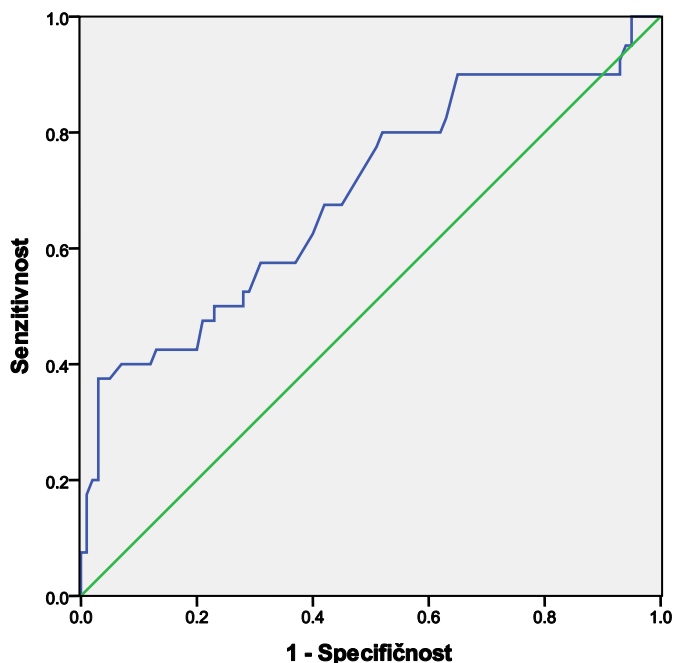
Табела 4.12. ROC анализа за корелацију концентрације урее и настанка АБО

<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
0,720	0,047	< 0,001	0,627-0,812

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Према ROC анализи, гранична вредност (*cut-off*) концентрације урее је износила 6,15 *mmol/l*. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 75%, а специфичности 64%. Површина испод криве је била 0,720, а 95% интервал поверења 0,627-0,812. Од 74 пацијента који су имали вредност концентрације урее мању или једнаку 6,15 *mmol/l*, њих 10 (13,5%) је развило АБО, а од 66 пацијената који су имали вредност концентрације урее већу од 6,15 *mmol/l*, њих 30 (45,5%) је развило АБО (графикон 4.3. и табела 4.12.).

Такође је уочена је статистички значајно виша вредност креатинина у групи болесника са АБО ($U = 1230,5$; $p < 0,001$; $r = 0,30$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о средње великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.



Графикон 4.4. ROC крива за корелацију концентрације креатинина и настанка АБО

Табела 4.13. ROC анализа за корелацију концентрације креатинина и настанка АБО

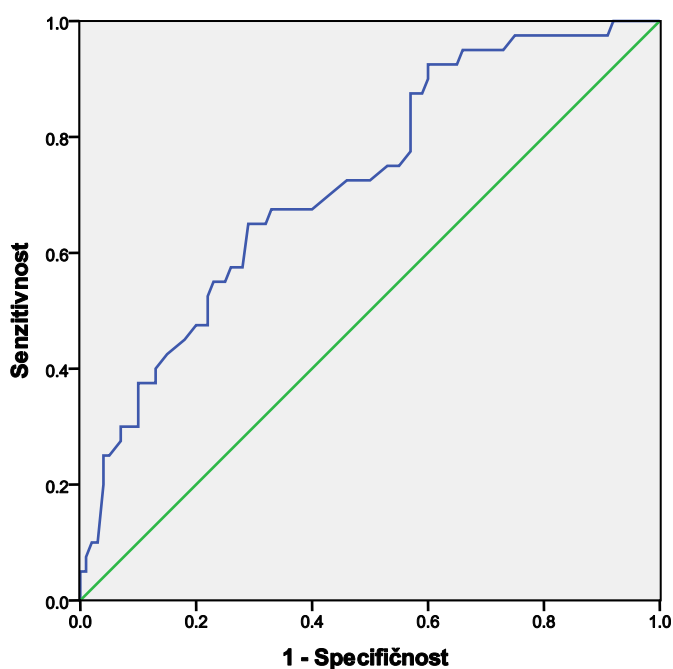
<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
0,692	0,053	< 0,001	0,589-0,795

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Према ROC анализи, гранична вредност (*cut-off*) концентрације креатинина је износила $80 \mu\text{mol/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 67,5%, а специфичности 58%. Површина испод криве је била 0,692, а 95% интервал поверења 0,589-0,795. Од 71 пацијента који су имали вредност концентрације креатинина мању или једнаку $80 \mu\text{mol/l}$, њих 13 (18,3%) је развило АБО, а од 69 пацијената који су имали

вредност концентрације креатинина већу од $80 \mu\text{mol/l}$, њих 27 (39,1%) је развило АБО (графикон 4.4., табела 4.13.).

Статистички је значајно нижа вредност клиренса креатинина (Ccr) у групи болесника са АБО ($t = 4,297$; $DF = 138$; $p < 0,001$; $Koenov d = 0,86$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.



Графикон 4.5. ROC крива за корелацију клиренса креатинина и настанка АБО

Табела 4.14. ROC анализа за корелацију клиренса креатинина и настанка АБО

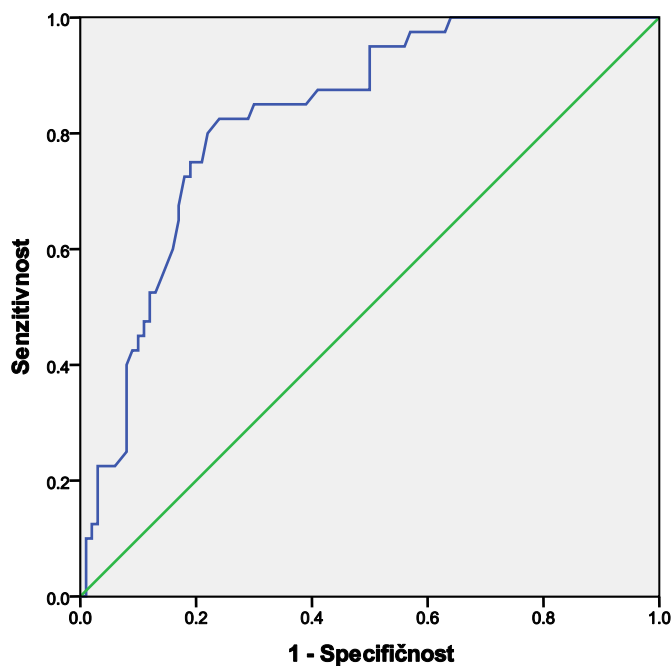
AUC	SE	P вредност	95% CI
0,722	0,047	< 0,001	0,631-0,813

AUC -површина испод криве (енг. *area under curve*), SE - стандардна грешка (енг. *standard error*), p вредност-значајност, 95% CI -интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Према ROC анализи, гранична вредност (*cut-off*) клиренса креатинина је износила 79 ml/min . За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 67,5%, а специфичности 67%. Површина испод криве је била 0,722, а 95% интервал поверења

0,631-0,813. Од 82 пацијента који су имали вредност клиренса креатинина већу или једнаку 79 ml/min , њих 14 (17,1%) је развило АБО, а од 58 пацијената који су имали вредност клиренса креатинина мању од 79 ml/min , њих 26 (44,8%) је развило АБО (графикон 4.5. и табела 4.14.).

Уочена је статистички значајно виша вредност цистатина Ц (СуС) у групи болесника са АБО ($t = 6,902$; $DF = 138$; $p < 0,001$; $Koenov d = 1,35$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о веома великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.



Графикон 4.6. ROC крива за корелацију концентрације цистатина Ц и настанка АБО

Табела 4.15. ROC анализа за корелацију концентрације цистатина Ц и настанка АБО

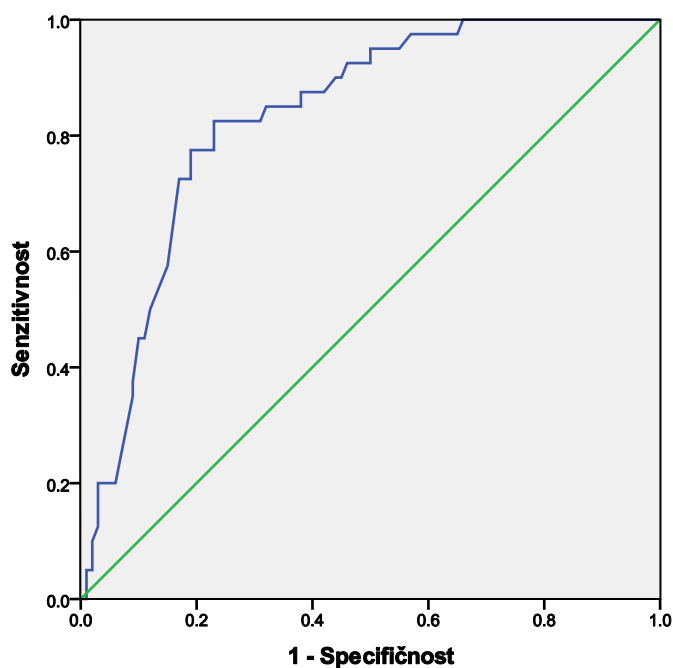
<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
0,830	0,036	< 0,001	0,761-0,900

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Према ROC анализи, гранична вредност (*cut-off*) концентрације цистатина Ц је износила $1,14 \text{ mg/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 82,5%,

а специфичности 76%. Површина испод криве је била 0,830, а 95% интервал поверења 0,761-0,900. Од 83 пацијента који су имали вредност концентрације цистатина Ц мању или једнаку 1,14 mg/l, њих 7 (8,4%) је развило АБО, а од 57 пацијената који су имали вредност концентрације цистатина Ц већу од 1,14 mg/l, њих 33 (57,9%) је развило АБО (графикон 4.6. и табела 4.15.).

Статистички је значајно нижа вредност јачине гломерулске филтрације израчунате преко концентрације цистатина Ц (ЈГФ СуС) у групи болесника са АБО ($U = 673$; $p < 0,001$; $r = 0,52$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.



Графикон 4.7. ROC крива за корелацију јачине гломерулске филтрације израчунате преко плазматске концентрације цистатина Ц и настанка АБО

Табела 4.16. ROC анализа за корелацију јачине гломерулске филтрације израчунате преко плазматске концентрације цистатина Ц и настанка АБО

<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
0,832	0,035	< 0,001	0,763-0,901

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Према ROC анализи, гранична вредност (*cut-off*) за ЈГФ СуС је износила 63 ml/min. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 82,5%, а специфичности 77%. Површина испод криве је била 0,832, а 95% интервал поверења 0,763-0,901. Од 85 пацијената који су имали вредност ЈГФ већу или једнаку 63 ml/min, њих 8 (9,4%) је развило АБО, а од 55 пацијената који су имали вредност ЈГФ СуС мању од 63 ml/min, њих 32 (58,2%) је развило АБО (графикон 4.7. и табела 4.16.).

У односу на вредности гликемије није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 0,441$; $DF = 138$; $p = 0,660$).

4.3. Интраоперативни период

4.3.1. Интраоперативни статус болесника

Дужина операција на аорти кретала се од минимум 60 до максимум 300 минута. Просечна дужина операције износила је 142,8±46,44 минута. Просечна дужина операције у групи без АБО износила је 134,22±38,56 минута, а у групи са АБО 151,38±54,31 минута. Медијана за трајање операције у групи болесника без АБО и износила је 130 минута, а за групу болесника са АБО 142,5 минута. У односу на трајање операције није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($U = 1727,5$, $p = 0,207$).

Трајање клеме на абдоминалној аорти је просечно износило 49,38±17,29 минута, с тим да је у групи болесника без АБО износило 47,31±16,20 минута, а у групи са АБО

51,45±18,38 минута. Такође је показано да не постоји статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на трајање клеме на аорти ($t = 1,314$; $DF = 138$; $p = 0,191$).

Трајање операције и клеме у обе групе болесника приказане су у табели 4.17.

Табела 4.17. Трајање операције и трајање клеме на аорти

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Трајање оп. у минутима ($\bar{X} \pm SD$)	134,22±38,56	151,38±54,31	0,207
Медијана (мин.-макс.) у минут.	130 (60-240)	142,5 (85-300)	
Клема у минутима ($\bar{X} \pm SD$)	47,31±16,20	51,45±18,38	0,191

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.3.2. Хемодинамске варијабле

Хипотензија ($MAP < 65 \text{ mmHg}$) која је трајала дуже од 5 минута развила се код 32 (22,86%) болесника. У групи болесника која није добила АБО интраоперативна хипотензија се десила код 19 (19%) болесника, а у другој групи, са АБО, код 13 (32,5%) болесника. У односу на развој хипотензије није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($hi\text{-}kvadrat = 2,953$; $DF = 1$; $p = 0,086$).

Код 115 болесника су интраоперативно коришћени вазоактивни лекови за одржавање адекватног артеријског крвног притиска. У групи болесника без АБО коришћени су код 81 (81%) болесника, а у групи са АБО код 34 (85 %). Такође није запажена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на примену вазоактивних лекова ($hi\text{-}kvadrat = 0,312$; $DF = 1$; $p = 0,577$).

Појава хипотензије и употреба вазоактивних лекова приказани су у табели 4.18.

Табела 4.18. Приказ хипотензије и употребе вазоактивних лекова по групама

Варијабла (фактор)	Без АБО (<i>n</i> =100)	АБО (<i>n</i> =40)	<i>P</i> вредност
Хипотензија (%)	19 (19,0)	13 (32,5)	0,086
Вазоактивни лек (%)	81 (81,0)	34 (85,0)	0,577

p вредност-значајност

У табели 4.19. приказана је дужина трајања хипотензије по временским интервалима. У току интраоперативног периода код 22 болесника је хипотензија трајала између 5 и 10 минута, код болесника у АБО групи 8 (20%), а у групи без АБО 14 (14%). Дуже трајање хипотензије 10-20 минута десило се код 8 болесника, 4 (10%) из групе са АБО и 4 (4%) из групе без АБО. Најдужи хипотензивни период 20-30 минута имало је 2 болесника, 1 (2,5%) из АБО+ групе и 1 (1%) из АБО- групе. Подгрупе у трајању хипотензије приказане су у табели 4.13. Због малог броја болесника у свакој подгрупи (<5), променљива је трансформисана у дихотомну и након трансформације је одређивана статистичка значајност што се може видети у табели 4.18.

Табела 4.19. Дужина трајања хипотензије у временским интервалима

хипотензија	Без АБО	АБО	Укупно
Без или <5 минута	81 (81,0 %)	27 (67,5%)	108 (77,1%)
5-10 минута	14 (14%)	8 (20%)	22 (15,7%)
10-20 минута	4 (4%)	4 (10%)	8 (5,7%)
20-30 минута	1 (1%)	1 (2,5%)	2 (1,4%)

Интраоперативни губици крви просечно су износили $1079,97 \pm 825,79$ ml, и то у групи болесника са АБО $1299,13 \pm 1091,77$ ml, а у групи болесника без АБО $860,80 \pm 559,81$ ml. Најмањи забележени губици крви износили су 100 ml, а највећи 4250 ml. Медијана која је у групи болесника са АБО износила 800 ml, а у групи болесника без АБО 700 ml. Не постоји статистички значајна разлика између испитиваних група ($U = 1913$; $p = 0,074$) ни у односу на интраоперативне губитке крви.

Вредност централног венског притиска просечно је износила $7,33 \pm 3,35$ mmHg, и то у групи болесника са АБО $6,88 \pm 3,60$ mmHg, а у групи болесника без АБО $7,77 \pm 3,09$ mmHg. Вредности централног венског притиска нису се статистички значајно разликовале између испитиваних група ($t = 1,476$; $DF = 138$; $p = 0,142$).

Губици крви и вредност централног венског притиска приказани су у табели 4.20.

Табела 4.20. Губици крви и вредност централног венског притиска (CVP)

Варијабла (фактор)	Bez ABO (n=100)	ABO (n=40)	P вредност
Губици крви у ml ($\bar{X} \pm SD$)	860,80 \pm 559,81	1299,13 \pm 1091,77	0,074
Медијана (мин.-макс.) у ml	700 (100-3200)	800 (200-4250)	
CVP у mmHg ($\bar{X} \pm SD$)	7,77 \pm 3,09	6,88 \pm 3,60	0,142

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.3.3. Интраоперативна диуреза и примена диуретика

У интраоперативном периоду забележена је појава олигурије (сатна диуреза $<0,5$ ml/kg/h) код 23 (6,43%) болесника, код 11 (27,5%) из АБО + групе и 12 (12%) код АБО-групе. Просечна сатна диуреза је у групи болесника без АБО износила $3,94 \pm 2,16$ ml/kg/h, а у групи болесника са АБО $3,27 \pm 1,59$ ml/kg/h. У односу на развој олигурије је уочена статистички значајна разлика између испитиваних група, тј. код статистички већег броја болесника у групи са АБО се јавила олигурија током интраоперативног периода (*hi-kvadrat* = 5,000; $DF = 1$; $p < 0,05$; $fi = 0,189$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о малом утицају између испитиваних променљивих. Због малог броја случајева у појединим подгрупама у трајању олигурије, урађена је дихотомизација при рачунању статистике значајности.

Већина болесника 136 (97,14%) је добила диуретик интраоперативно. Само 1 болесник из АБО+ групе и 3 из АБО- групе нису добили диуретик током операције. Није било статистичке значајне разлике између испитиваних група у односу на интраоперативну примену диуретика (*hi-kvadrat* = 0,026; $DF = 1$; $p = 0,873$).

У односу на просечну укупну диурезу ($t = 0,574$; $DF = 138$; $p = 0,567$) и просечну сатну диурезу ($t = 1,770$; $DF = 138$; $p = 0,079$) није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група.

Варијабле повезане са диурезом током интраоперативног периода приказане су у табели 4.21.

Табела 4.21. Варијабле повезане са диурезом

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вред.
Олигурија (%)	12 (12,0)	11 (27,5)	< 0,05
Диуреза у ml ($\bar{X} \pm SD$)	664,15 \pm 327,60	625,75 \pm 423,37	0,574
Сатна диуреза у $ml/kg/h$ ($\bar{X} \pm SD$)	3,94 \pm 2,16	3,27 \pm 1,59	0,079
Без диуретика (%)	3 (3,0)	1 (2,5)	0,873

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

Олигурију у трајању од 1 сата имало је 7 (17,5%) болесника из АБО+ групе и 10 (10%) болесника из АБО- групе; у трајању од 2 сата 2 (5%) болесника из АБО+ групе и 1 (1%) болесник из АБО- групе; у трајању од 4 сата 1 (2,5%) болесник из АБО+ групе. Анурију током операције у трајању од најмање 1 сата је имало 2 болесника, 1 (2,5%) из групе са АБО и 1 (1%) из групе без АБО.

Приказ трајања олигурије по сатима и анурије приказан је на табели 4.22.

Табела 4.22. Трајање олигурије по сатима и анурије

олигурија	Без АБО	АБО	Укупно
без	88 (88.0%)	29 (72.5%)	117 (83.6%)
1 сат	10 (10%)	7 (17,5%)	17 (12,1%)
2 сата	1 (1%)	2 (5%)	3 (2,1%)
4 сата	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (0,7%)
анурија	1 (1%)	1 (2,5%)	2 (1,4%)

4.3.4. Интраоперативне вредности гасних анализа артеријске крви

За време операције у више наврата су рађене гасне анализе артеријске крви и то обавезно у периоду пре постављања клеме на аорту и након отпуштања клеме са аорте. После реперфузије уз гасне анализе артеријске крви, рађене су и гасне анализе крви из централне вене. Вредности гасних анализа артеријске и централне венске крви приказане су у табели 4.23.

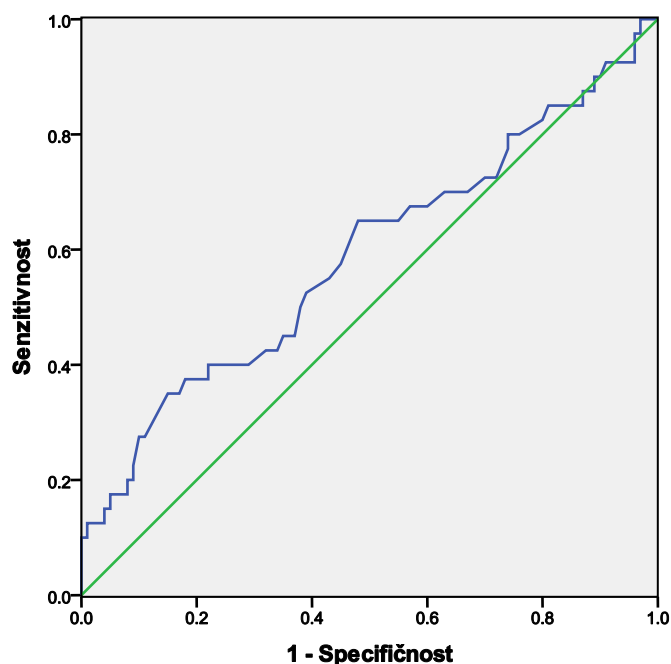
Табела 4.23. Гасне анализе артеријске крви и крви из централне вене

Варијабла (фактор)	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
pH ($\bar{X} \pm SD$)	7,345 \pm 0,055	7,324 \pm 0,071	0,066
BE у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	-5,648 \pm 2,308	-6,650 \pm 2,990	< 0,05
$ScvO_2$ (%)	79,14 \pm 7,08	78,41 \pm 7,43	0,584
PCO_2 gap у $mmHg$ ($\bar{X} \pm SD$)	5,49 \pm 2,56	5,66 \pm 3,24	0,748
Лактат у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	1,63 \pm 0,56	1,94 \pm 1,20	0,549
Медијана (мин.-макс.)	1,57 (0,60-3,33)	1,54 (0,92-6,24)	
Гликемија у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	6,58 \pm 1,57	6,92 \pm 2,48	0,914
Медијана (мин.-макс.)	6,40 (3,80-12,90)	6,30 (4,00-13,60)	

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

pH вредност је у групи болесника без АБО износила 7,345 \pm 0,055, а у групи болесника са АБО 7,324 \pm 0,071. У односу на pH вредност није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 1,857$; $DF = 138$; $p = 0,066$).

Базни ексцес је статистички значајно већи у групи болесника са АБО и износи - 6,650 \pm 2,990 $mmol/l$ него у групи без АБО где износи -5,648 \pm 2,308 $mmol/l$ ($t = 2,126$; $DF = 138$; $p < 0,05$; *Koenov* $d = 0,38$), али према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.



Графикон 4.8. ROC крива за корелацију *BE* и настанка АБО

Табела 4.24. ROC анализа за корелацију *BE* и настанка АБО

<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
0,588	0,047	0,104	0,477-0,699

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Према *ROC* анализи, гранична вредност (*cut-off*) за *BE* је износила $-6,25 \text{ mmol/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 52,5%, а специфичности 61%. Површина испод криве је била 0,588, 95% интервал поверења 0,477-0,699, а *p* вредност 0,104. С обзиром да *ROC* анализа за *BE* није досегла статистичку значајност није урађена трансформација континуиране независне променљиве у дихотомну (графикон 4.8. и табела 4.24.).

У односу на $ScvO_2$ није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 0,549$; $DF = 138$; $p = 0,584$). У групи АБО- она износи $79,14 \pm 7,08$ %, а у групи АБО+ $78,41 \pm 7,43$ %.

pCO_2gap је у групи болесника који су добили АБО износио $5,66 \pm 3,24$ mmHg, а у групи болесника који нису добили АБО $5,49 \pm 2,56$ mmHg. Не постоји статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на pCO_2gap ($t = 0,322$; $DF = 138$; $p = 0,748$).

Просечне вредности лактата у крви су биле мало више у групи АБО+ него у групи АБО- ($1,94 \pm 1,20$ VS $1,63 \pm 0,56$), али без статистичке значајности ($U = 1870$; $p = 0,549$), са медијаном за обе групе: група АБО+ $1,54$ mmol/l, а група АБО- $1,57$ mmol/l. Међутим максималне вредности лактата запажене у АБО+ групи су скоро duplo веће од максималних вредности у АБО-групи ($6,24$ mmol/l VS $3,33$ mmol/l).

Вредност гликемије током операције се кретала од $3,8$ до $13,6$ mmol/l, и у односу на њу није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($U = 1976,5$; $p = 0,914$).

4.3.5. Интраоперативна надокнада интраваскуларног волумена

Врста и количина течности за надокнаду интраваскуларног волумена као и деривати крви које су болесници примили током операције приказани су на табели 4.25.

Током операције болесници су просечно добили $3377,75 \pm 787,39$ ml кристалоидних раствора. У односу на надокнаду интраваскуларног волумена кристалоидним растворима током интраоперативног периода није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 0,576$; $DF = 138$; $p = 0,565$).

У односу на надокнаду интраваскуларног волумена колоидним растворима током интраоперативног периода уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група ($hi-kvadrat = 6,712$; $DF = 1$; $p < 0,05$; $fi = 0,219$). Сви болесници су интраоперативно добили колоидне растворе, већина у волумену до 500 ml. Запажено је да је у групи болесника који је добио већи волумен колоидних раствора (од 501 ml до 1000 ml) статистички значајно већи број болесника развио АБО, 19 (47,5%), у односу на

болеснике који нису развили АБО, 25 (25%). Међутим, према Коеновом критеријуму коефицијент f_i говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Табела 4.25. Интраоперативна надокнада интраваскуларног волумена

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вред.
Кристалоиди у ml ($\bar{X} \pm SD$)	3335,50 \pm 779,22	3420,00 \pm 795,56	$P=0,565$
Колоиди у ml			$< 0,05$
0-500 (%)	75 (75)	21 (52,5)	
501-1000 (%)	25 (25)	19 (47,5)	
Аутологна крв у ml ($\bar{X} \pm SD$)	329,87 \pm 252,74	423,65 \pm 423,87	0,567
Медијана (мин.-макс.)	241,5 (0-1431)	248,0 (0-1560)	
Свеже смрзнута плазма (%)	14 (14,0)	13 (32,5)	$< 0,05$
Криопреципитат (%)	1 (1,0)	3 (7,5)	0,070
Ресусп. еритроцити (%)	10 (10)	13 (32,5)	$< 0,01$
Тромбоцити (%)	0 (0,0)	2 (5,0)	0,080
Волумен у ml/kg ($\bar{X} \pm SD$)	55,53 \pm 15,88	65,32 \pm 23,64	$< 0,05$
Медијана (мин.-макс.)	53,5 (23-120)	65 (33-135)	

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

Просечан волумен аутологне крви, добијене из *cell saver*-а у групи АБО+ износио је 423,65 \pm 423,87 ml , док је у другој групи износио 329,87 \pm 252,74 ml . Максималан волумен враћене аутологне крви износио је 1560 ml . У односу на надокнаду аутологне крви није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($U = 1876$; $p = 0,567$).

Статистички значајно већи број болесника је током операције примио свеже смрзнуту плазму у групи болесника који су развили АБО, 13 (32,5%), у односу на групу болесника који нису развили АБО 14 (14%) (hi - $kvadrat = 6,282$; $DF = 1$; $p < 0,05$; $f_i = 0,212$). Према Коеновом критеријуму коефицијент f_i говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

У групи АБО+ 3 (7,25%) болесника је примило криопреципитат, док је то у групи АБО- био само 1 болесник (1%), а разлика је статистички значајна ($hi-kvadrat = 4,349$; $DF = 1$; $p = 0,070$).

У односу на надокнаду ресуспендованим еритроцитима уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група ($hi-kvadrat = 10,535$; $p < 0,01$; $fi = 0,274$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих. У групи АБО+ ресуспендоване еритроците је примило 13 (32,5%) болесника, а у групи АБО- 10 (10%) болесника.

Тромбоците је добило само 2 болесника и то у групи АБО+. У односу на надокнаду тромбоцитима (TR) није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($hi-kvadrat = 5,072$; $DF = 1$; $p = 0,080$).

Укупан волумен интраваскуларно датих течности и крвних деривата по килограму ТМ у просеку је износио 60,43 ml/kg. Минимална вредност износила је 23, а максимална 135 ml/kg. У групи болесника са АБО је био већи и износио је $65,32 \pm 23,64$ ml/kg, а у групи болесника без АБО $55,53 \pm 15,88$ ml/kg. Медијана ове вредности у АБО + групи износила је 65 ml/kg, а у АБО- групи 53,5 ml/kg. У односу на волумен надокнаде по килограму ТМ уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група. ($U = 1505,5$; $p < 0,05$; $r = 0,19$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

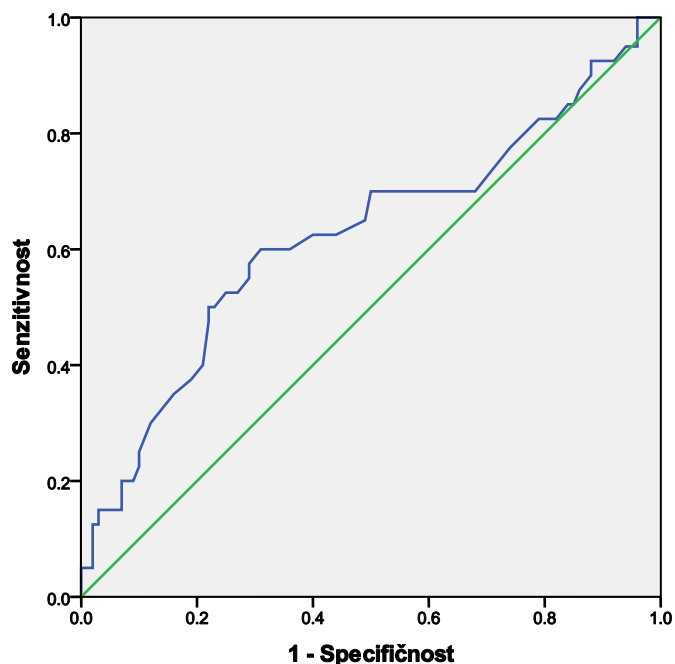


График 4.9. ROC крива корелације надокнаде интраваскуларног волумена и настанка АБО

Табела 4.26. ROC анализа корелације надокнаде интраваскуларног волумена и настанка АБО

<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
0,624	0,046	0,023	0,513-0,734

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Према ROC анализи, гранична вредност (*cut-off*) за волумен надокнаде је износила 59 ml/kg. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 60%, а специфичности 69%. Површина испод криве је била 0,624, а 95% интервал поверења 0,513-0,734. Од 85 пацијента који су имали вредност волумена надокнаде мању или једнаку 59 ml/kg, њих 16 (18,8%) је развило АБО, а од 55 пацијената који су имали вредност волумена надокнаде већу од 59 ml/kg, њих 24 (43,64%) је развило АБО (графикон 4.9. и табела 4.26.).

4.4. Постоперативни период

4.4.1. Први постоперативни дан

Први постоперативни дан почиње доласком болесника у јединицу интензивног лечења након операције.

4.4.1.1. Хемодинамски статус болесника и статус диурезе

Првог постоперативног дана код 9 (6,43%) болесника било је потребе за започињањем вазоактивне потпоре ради одржавања адекватног артеријског крвног притиска, и то у групи болесника који су развили АБО 6 (15%) и у групи болесника који нису развили АБО 3 (3%) болесника. Показано је да је статистички значајно више болесника било на вазоактивној потпори у групи са АБО него у групи без АБО (*hi-kvadrat* = 6,840; *DF* = 1; *p* < 0,05; *fi* = 0,221). Према Коеновом критеријуму коефицијент *fi* говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Релативна хипотензија (артеријски притисак који је нижи од уобичајеног артеријског притиска болесника, а при томе је *MAP* > 65 mmHg) трајала је просечно 1,61±3,31 сата код болесника у групи АБО- и 2,18±3,72 сата код болесника у групи АБО+. Најдуже трајање релативне хипотензије износило је 24 сата. У односу на релативну хипотензију није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група (*U* = 1915,5; *p* = 0,654).

Апсолутна хипотензија (*MAP* < 65 mmHg) догодила се код укупно 5 (3,57%) болесника, а од тога у групи АБО+ код 2 (5%) болесника, а у групи АБО- код 3 (3%) болесника, где разлика такође није статистички значајна (*hi-kvadrat* = 0,332; *DF* = 1; *p* = 0,624).

Хемодинамске варијабле приказане су у табели 4.27.

Табела 4.27. Хемодинамски статус 1. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Вазоактивни лек (%)	3 (3,0)	6 (15,0)	< 0,05
Релативна хипотензија (h) ($\bar{X} \pm SD$)	1,61 \pm 3,31	2,18 \pm 3,72	0,654
Медијана (мин.-макс.)	0 (0-24)	0 (0-16)	
Апсолутна хипотензија (%)	3 (3,0)	2 (5,0)	0,624

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

Просечна укупна диуреза у групи без АБО износила је 2837,20 \pm 966,63 *ml*, а у групи са АБО 2527,00 \pm 861,00 *ml*. Не постоји статистички значајна разлика у волумену излученог урина 1. постоперативног дана између испитиваних група ($t = 1,767$; $DF = 138$; $p = 0,079$).

Сатна диуреза је нешто нижа код болесника са АБО и износи 1,57 \pm 0,59 *ml/kg/h*, док код болесника без АБО износи 1,66 \pm 0,68 *ml/kg/h*. Разлика није статистички значајна, ($t = 0,782$; $DF = 138$; $p = 0,436$).

Статус диурезе приказан је у табели 4.28.

Табела 4.28. Статус диурезе 1. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Диуреза у <i>ml</i> ($\bar{X} \pm SD$)	2837,20 \pm 966,63	2527,00 \pm 861,00	0,079
Сатна диуреза у <i>ml/kg/h</i> ($\bar{X} \pm SD$)	1,66 \pm 0,68	1,57 \pm 0,59	0,436

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.4.1.2. Лабораторијски показатељи бубрежне функције и процена гломерулске филтрације

Просечна вредност урее је статистички значајно виша код болесника који су развили АБО ($6,93 \pm 2,11 \text{ mmol/l}$) у односу на болеснике који нису развили АБО ($5,22 \pm 1,81 \text{ mmol/l}$) ($t = 4,791$; $DF = 138$; $p < 0,001$; Коенов $d = 0,87$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о великом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Концентрација креатинина је у просеку износила $83,12 \pm 27,23 \text{ } \mu\text{mol/l}$ у групи АБО+, а $64,08 \pm 17,05 \text{ } \mu\text{mol/l}$ у групи АБО-. Најнижа вредност концентрације креатинина првог постоперативног дана износила је $24 \text{ } \mu\text{mol/l}$, а највиша $161 \text{ } \mu\text{mol/l}$. У односу на концентрацију креатинина уочена је статистички значајна разлика између две групе болесника ($U = 1064$; $p < 0,001$; $r = 0,37$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о средњем утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Концентрација цистатина Ц је такође статистички значајно различита у две групе болесника ($U = 758$; $p < 0,001$; $r = 0,484$). У групи АБО+ је виша и износи $1,088 \pm 0,286 \text{ mg/l}$, медијана $1,115 \text{ mg/l}$, а у групи АБО- $0,777 \pm 0,187 \text{ mg/l}$, медијана $0,740 \text{ mg/l}$. Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о средње великом до великом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Вредности лабораторијских показатеља бубрежне функције приказане су у табели 4.29.

Табела 4.29. Лабораторијски показатељи бубрежне функције 1. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Уреа у mmol/l ($\bar{X} \pm SD$)	$5,22 \pm 1,81$	$6,93 \pm 2,11$	$< 0,001$
Креатинин у $\mu\text{mol/l}$ ($\bar{X} \pm SD$)	$64,08 \pm 17,05$	$83,12 \pm 27,23$	$< 0,001$
Медијана (мин.-макс.)	62 (27-126)	83 (24-161)	
СуС у mg/l ($\bar{X} \pm SD$)	$0,777 \pm 0,187$	$1,088 \pm 0,286$	$< 0,001$
Медијана (мин.-макс.)	0,740 (0,33-1,30)	1,115 (0,50-1,65)	

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

Просечан клиренс креатинина у групи болесника са АБО износио је $88,92 \pm 43,82$ ml/min , а у групи без АБО $121,85 \pm 40,53$ ml/min . Клиренс креатинина је статистички значајно мањи у групи АБО+ у односу на групу АБО- ($t = 4,791$; $DF = 138$; $p < 0,001$; *Koenov* $d = 0,78$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о средње великом до великом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Процена јачине гломерулске филтрације израчунате преко плазматске концентрације C_{yC} је статистички значајно мања у групи болесника који су развили АБО ($70,40 \pm 23,03$ ml/min) у односу на групу болесника који нису развили АБО ($100,43 \pm 20,62$ ml/min), ($t = 7,527$; $DF = 138$; $p < 0,001$; *Koenov* $d = 1,38$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о изузетно великом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Процена гломерулске филтрације израчунате преко концентрације креатинина и цистатина Ц у крви приказана је у табели 4.30.

Табела 4.30. Процена гломеруларне филтрације 1. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
C_{cr} у ml/min ($\bar{X} \pm SD$)	$121,85 \pm 40,53$	$88,92 \pm 43,82$	$< 0,001$
ЈГФ C_{yC} у ml/min ($\bar{X} \pm SD$)	$100,43 \pm 20,62$	$70,40 \pm 23,03$	$< 0,001$

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.4.1.3. Вредности електролита и гликемија

Просечне вредности електролита и гликемија у обе групе болесника приказане су у табели 4.23. Не постоји статистички значајна разлика у односу на концентрацију натријума ($t = 0,041$; $DF = 138$; $p = 0,967$) и магнезијума ($t = 1,618$; $DF = 138$; $p = 0,108$) између испитиваних група.

Међутим, запажена је статистички значајно већа вредност калијума у групи АБО+ у односу на групу АБО- ($U = 1590$; $p < 0,05$; $r = 0,16$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих. У групи АБО+ просечна концентрација калијума износила је $4,69 \pm 0,79$ $mmol/l$, док је у

групи АБО- износила $4,37 \pm 0,56 \text{ mmol/l}$. Најнижа вредност концентрације калијума износила је $3,3 \text{ mmol/l}$, а највиша $6,5 \text{ mmol/l}$.

Концентрација хлора је статистички значајно већа у групи болесника са АБО и износи $107,08 \pm 3,70 \text{ mmol/l}$, док у групи болесника беза АБО износи $105,87 \pm 2,77 \text{ mmol/l}$ ($t = 2,103$; $DF = 138$; $p < 0,05$; Коенов $d = 0,37$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

У односу на вредности гликемије није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 0,839$; $DF = 138$; $p = 0,403$).

Вредности електролита и гликемије приказане су у табели 4.31.

Табела 4.31. Вредности електролита и гликемије 1. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Натријум у mmol/l ($\bar{X} \pm SD$)	$138,27 \pm 2,53$	$138,25 \pm 2,76$	0,967
Хлор у mmol/l ($\bar{X} \pm SD$)	$105,87 \pm 2,77$	$107,08 \pm 3,70$	$< 0,05$
Калијум у mmol/l ($\bar{X} \pm SD$)	$4,37 \pm 0,56$	$4,69 \pm 0,79$	$< 0,05$
Медијана (мин.-макс.)	4,3 (3,3-6,1)	4,6 (3,4-6,5)	
Магнезијум у mmol/l ($\bar{X} \pm SD$)	$0,66 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,05$	0,108
Гликемија у mmol/l ($\bar{X} \pm SD$)	$8,31 \pm 1,87$	$8,62 \pm 2,23$	0,403

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.4.1.4. Параметри из гасних анализа артеријске крви

pH вредност је у групи без АБО износила $7,333 \pm 0,055$, а у групи са АБО $7,325 \pm 0,049$. Није уочена статистички значајна разлика у односу на pH вредност ($t = 0,829$; $DF = 138$; $p = 0,408$) између испитиваних група.

BE се такође није статистички значајно разликовао у две групе ($t = 1,742$; $DF = 138$; $p = 0,084$). У групи АБО+ износио је $-5,310 \pm 3,149 \text{ mmol/l}$, а у групи АБО- $-4,227 \pm 3,390 \text{ mmol/l}$.

Запажено је да је концентрација лактата статистички значајно виша у групи болесника са АБО ($1,547 \pm 1,069$) $mmol/l$, у односу на групу болесника без АБО ($1,165 \pm 0,631$) $mmol/l$) ($U = 1566,5$; $p < 0,05$; $r = 0,17$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих. Најнижа забележена вредност концентрације лактата износила је $0,4$ $mmol/l$, а највиша $4,9$ $mmol/l$.

Параметри из гасних анализа артеријске крви 1. постоперативног дана приказани су у табели 4.32.

Табела 4.32. Параметри из гасних анализа артеријске крви 1. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
pH ($\bar{X} \pm SD$)	$7,333 \pm 0,055$	$7,325 \pm 0,049$	0,408
BE у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	$-4,227 \pm 3,390$	$-5,310 \pm 3,149$	0,084
Лактат у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	$1,165 \pm 0,631$	$1,547 \pm 1,069$	$< 0,05$
Медијана (мин.-макс.)	0,90 (0,40-4,30)	1,15 (0,40-4,90)	

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.4.1.5. Надокнада интраваскуларног волумена 1. постоперативног дана

Укупна запремина кристалоидних раствора коју су болесници добили 1. постоперативног дана у групи АБО+ просечно износила је $3432,50 \pm 693,06$ ml , док је у групи АБО- износила $3359,50 \pm 815,09$ ml . У односу на надокнаду кристалоидима није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 0,499$; $DF = 138$; $p = 0,619$).

Такође није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на надокнаду колоидним растворима ($U = 1853,5$; $p = 0,372$).

Свеже смрзнуту плазму примило је 9 (22,5%) болесника из АБО+ групе и 10 (10%) из АБО- групе, а разлика није статистички значајна (hi -kvadrat = 3,806; $DF = 1$; $p = 0,051$).

Криопреципитат је добило 4 (10%) болесника из АБО+ групе и 3 (3%) болесника из АБО- групе. Такође разлика није статистички значајна ($hi\text{-}kvadrat = 2,947; DF = 1; p = 0,103$).

Међутим постоји статистички значајна разлика у броју болесника коју су примили трансфузију ресуспендованих еритроцита између испитиваних група ($hi\text{-}kvadrat = 4,486; DF = 1; p < 0,05; fi = 0,179$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих. Међу болесницима који су развили АБО 7 (17,5%) је добило ресуспендоване еритроците 1. постоперативног дана, а међу онима који нису развили 6 (6%).

Трансфузију тромбоцита добио је само 1 (2,5%) болесник из групе АБО+. Разлика између група није статистички значајна ($hi\text{-}kvadrat = 2,518; DF = 1; p = 0,286$).

Укупан волумен интраваскуларне надокнаде у групи АБО+ је био статистички значајно већи од укупног волумена у групи АБО- ($t = 2,010; DF = 138; p < 0,05; Koenov d = 0,37$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих. Он је у групи АБО+ износио $51,05 \pm 16,80 \text{ ml/kg}$, а у групи АБО- $45,26 \pm 14,81 \text{ ml/kg}$.

Подаци о надокнади интраваскуларног волумена 1. постоперативног дана приказани су у табели 4.33.

Табела 4.33. Надокнада интраваскуларног волумена 1. постоперативног дана

Варијабла (фактор)	Без АБО (n=100)	АБО (n=40)	P вредност
Кристалоиди у ml ($\bar{X} \pm SD$)	3359,50±815,09	3432,50±693,06	0,619
Колоиди у ml ($\bar{X} \pm SD$)	108,00±213,40	145,00±248,02	0,372
Медијана (мин.-макс.)	0 (0-1000)	0 (0-1000)	
Свеже смрзнута плазма (%)	10 (10,0)	9 (22,5)	0,051
Криопреципитат (%)	3 (3,0)	4 (10,0)	0,103
Ресусп. еритроцити (%)	6 (6,0)	7 (17,5)	< 0,05
Тромбоцити (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	0,286
Волумен у ml/kg ($\bar{X} \pm SD$)	45,26±14,81	51,05±16,80	< 0,05

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

4.4.1.6. Фуросемид стрес тест- ФСТ

Првог постоперативног дана, након постоперативне стабилизације болесника, по протоколу је рађен модификовани (доза 0,2 mg/kg ТМ) фуросемид стрес тест. Волумен урина излучен 1. и 2. сата након давања фуросемида приказан је у табели 4.26. Није уочена статистички значајна разлика у односу на излучивање урина 1. ($t = 1,437$; $DF = 138$; $p = 0,153$) и 2. ($t = 1,092$; $DF = 138$; $p = 0,277$) сата након стимулације диурезе (табела 4.34.).

Табела 4.34. Фуросемид стрес тест (ФСТ)

Варијабла	Без АБО (n=100)	АБО (n=40)	P вредност
ФСТ 1. сат у ml ($\bar{X} \pm SD$)	349,90±183,54	299,75±193,77	0,153
ФСТ 2. сат у ml ($\bar{X} \pm SD$)	267,70±130,23	239,50±156,15	0,277

\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

4.4.1.7. Откривање АБО првог постоперативног дана. AKIN критеријуми наспрам повишене серумске вредности СуС

Табела 4.35. Дијагноза АБО 1. постоперативног дана према AKIN критеријумима у односу на критеријум према повишеној серумској вредности СуС > 1,15 mg/l

Варијабла (фактор)	Без АБО (n=100)	АБО (n=40)	P вредност	Fi показатељ
AKIN (%):			< 0,05	0,234
- ДА	0 (0,0)	3 (7,5)		
- НЕ	100 (100,0)	37 (92,5)		
СуС >1,15 mg/l (%):			< 0,001	0,509
- ДА	4 (4,0)	18 (45,0)		
- НЕ	96 (96,0)	22 (55,0)		

p вредност-значајност

Према AKIN критеријумима првог постоперативног дана је код 3 болесника дијагностиковано акутно оштећење бубрега. До краја посматраног периода (72 сата) код још 37 болесника је према AKIN критеријумима дијагностиковано АБО. Посматрајући табелу 4.35. уочава се да је првог дана откривен статистички значајан број болесника са дијагнозом АБО ($hi-kvadrat = 7,67$; $DF = 1$; $p = 0,022$; $fi = 0,234$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о малом утицају између испитиваних променљивих.

Према критеријуму да је вредност цистатина Ц виша од 1,15 mg/l (што представља горњу границу лабораторијске референтне вредности) првог дана након операције је код 18 болесника дијагностиковано акутно бубрежно оштећење. Такође, вредност цистатина Ц > 1,15 mg/l је постојала код 4 болесника који до краја посматраног периода нису задовољиле AKIN критеријуме за дијагнозу АБО. Посматрајући табелу 4.35. уочава се да је првог дана након операције откривен статистички значајан број болесника са дијагнозом АБО према критеријуму да је вредност цистатина Ц виша од 1,15 mg/l. ($hi-kvadrat = 36,26$; $DF = 1$; $p < 0,001$; $fi = 0,509$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о средњем утицају између испитиваних променљивих.

4.4.2. Други постоперативни дан

4.4.2.1. Хемодинамски статус и статус диурезе

Релативна хипотензија је најдуже трајала 24 сата, а просечно трајање у групи са АБО је износило $2,62 \pm 5,12$ сата, док је у групи без АБО износило $1,30 \pm 4,01$ сат. У односу на трајање релативне хипотензије уочена је статистички значајна разлика између две групе болесника ($U = 1678,5$; $p < 0,05$; $r = 0,17$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Апсолутна хипотензија се у групи АБО+ појавила код 1 (2,5%) болесника, а у групи АБО- код 2 (2%) болесника, а разлика није статистички значајна ($hi-kvadrat = 0,034$; $DF = 1$; $p = 0,999$).

Апсолутна и релативна хипотензија приказане су у табели 4.36.

Табела 4.36. Појава релативне и апсолутне хипотензије 2. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вред.
Релативна хипот. у h ($\bar{X} \pm SD$)	$1,30 \pm 4,01$	$2,62 \pm 5,12$	$< 0,05$
Медијана (мин.-макс.)	0 (0-24)	0 (0-24)	
Апсолутна хипотензија (%)	2 (2,0)	1 (2,5)	0,999

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

Што се тиче примене диуретика, запажено је да је статистички значајно више болесника добило диуретике у групи са АБО, 23 (57,5%), у односу на болеснике у групи без АБО 37 (37,0%) ($hi-kvadrat = 4,903$; $DF = 1$; $p < 0,05$; $f\bar{i} = 0,187$). Према Коеновом критеријуму коефицијент $f\bar{i}$ говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Укупна дневна диуреза просечно је износила у групи болесника са АБО $2526,38 \pm 794,05$ ml, а у групи болесника без АБО $2667,90 \pm 1016,08$ ml, а разлика није статистички значајна ($t = 0,789$; $DF = 138$; $p = 0,431$).

Сатна диуреза је у обе групе била веома слична, у групи АБО+ износила је $1,57 \pm 0,59$ ml/kg/h, а у групи АБО- $1,57 \pm 0,68$ ml/kg/h. Разлика није статистички значајна ($t = 0,033$; $DF = 138$; $p = 0,974$).

Статус диурезе и употреба диуретика приказани су у табели 4.37.

Табела 4.37. Статус диурезе и употреба диуретика 2. постоперативног дана

Варијабла	Баз АБО (n=100)	АБО (n=40)	P вред.
Диуретик (%)	37 (37,0)	23 (57,5)	< 0,05
Диуреза у ml ($\bar{X} \pm SD$)	2667,90 \pm 1016,08	2526,38 \pm 794,05	0,431
Сатна диуреза у ml/kg/h ($\bar{X} \pm SD$)	1,57 \pm 0,68	1,57 \pm 0,59	0,974

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

4.4.2.2. Лабораторијски показатељи бубрежне функције и процена гломерулске филтрације

Просечна вредност концентрације урее у крви је у групи болесника са АБО износила $8,10 \pm 2,51$ mmol/l, (медијана $4,7$ mmol/l) што је статистички значајно више у односу на исту у групи болесника без АБО $5,04 \pm 2,14$ mmol/l (медијана $8,1$ mmol/l) ($U = 679,5$; $p < 0,001$; $r = 0,51$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих. Најнижа вредност урее износила је $1,3$ mmol/l, а највиша $14,7$ mmol/l.

Постоји статистички значајна разлика између просечне вредности концентрације креатинина у обе групе. Наиме, она је статистички значајно већа у групи болесника са АБО $125,45 \pm 40,13$ μ mol/l, (медијана $112,5$ μ mol/l) у односу на групу болесника без АБО $70,41 \pm 18,37$ μ mol/l (медијана 72 μ mol/l) ($U = 288,5$; $p < 0,001$; $r = 0,67$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих. Најнижа вредност креатинина износила је 28 μ mol/l, а највиша 231 μ mol/l.

Просечна вредност цистатина Ц је у групи болесника који су развили АБО износила $1,37 \pm 0,39$ mg/l, са медијаном $1,30$ mg/l, а у групи болесника који нису развили АБО $0,86 \pm 0,21$ mg/l, са медијаном $0,82$ mg/l. Најнижа вредност цистатина Ц износила је $0,31$ mg/l, а највиша $2,35$ mg/l. Уочена је статистички значајна разлика у односу на

концентрацију цистатина Ц између испитиваних група ($U = 457,5; p < 0,001; r = 0,60$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Концентрације лабораторијских показатеља бубрежне функције приказане су у табели 4.38.

Табела 4.38. Лабораторијски показатељи бубрежне функције 2. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Уреа у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	5,04 \pm 2,14	8,10 \pm 2,51	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	4,7 (1,3-14,7)	8,1 (3,3-13,1)	
Креатинин у $\mu mol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	70,41 \pm 18,37	125,45 \pm 40,13	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	72 (28-142)	112,5 (52-231)	
СуС у mg/l ($\bar{X} \pm SD$)	0,86 \pm 0,21	1,37 \pm 0,39	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	0,82 (0,31-1,44)	1,30 (0,68-2,35)	

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

Просечан клиренс креатинина у групи болесника са АБО износио је 57,90 \pm 23,62 ml/min , а у групи без АБО 111,34 \pm 38,94 ml/min . Клиренс креатинина је статистички значајно мањи у групи АБО+ у односу на групу АБО- ($U = 426; p < 0,001; r = 0,61$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о великом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Процена јачине гломерулске филтрације израчунате преко плазматске концентрације СуС је статистички значајно мања у групи болесника који су развили АБО 54,98 \pm 21,26 ml/min у односу на групу болесника који нису развили АБО 93,10 \pm 22,61 ml/min . ($t = 9,164; DF = 138; p < 0,001; Коенов d = 1,74$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о изузетно великом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Процена гломеруларне филтрације израчунате преко концентрације креатинина и цистатина ц у крви приказана је у табели 4.39.

Табела 4.39. Процена гломеруларне филтрације

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Ccr у ml/min ($\bar{X} \pm SD$)	111,34 \pm 38,94	57,90 \pm 23,62	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	109 (41-250)	55 (18-110)	
ЛГФ CyC у ml/min ($\bar{X} \pm SD$)	93,10 \pm 22,61	54,98 \pm 21,26	< 0,001

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.4.2.3. Вредности електролита и гликемија

У односу на концентрацију натријума ($t = 1,658$; $DF = 138$; $p = 0,100$), калијума ($t = 0,007$; $DF = 138$; $p = 0,994$) и магнезијума ($t = 0,962$; $DF = 138$; $p = 0,338$) није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група.

У односу на концентрацију хлора уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 2,919$; $DF = 138$; $p < 0,01$; *Koenov d* = 0,56). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о средње великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Није било статистички значајна разлике у гликемији између испитиваних група ($t = 1,894$; $DF = 138$; $p = 0,06$).

Вредности електролита и гликемија приказани су у табели 4.40.

Табела 4.40. Вредност електролита и гликемије 2. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вред.
Натријум у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	140,00 \pm 2,92	140,88 \pm 2,56	0,100
Хлор у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	107,15 \pm 3,86	109,20 \pm 3,47	< 0,01
Калијум у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	4,49 \pm 3,81	4,50 \pm 0,49	0,994
Магнезијум у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	0,77 \pm 0,09	0,75 \pm 0,11	0,338
Гликемија у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	7,06 \pm 2,19	7,88 \pm 2,62	0,06

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.4.2.4. Параметри из гасних анализа артеријске крви

pH вредност је у групи болесника са АБО износила $7,346 \pm 0,061$, а у групи болесника без АБО $7,368 \pm 0,053$. Разлика је статистички значајна ($t = 2,143$; $DF = 138$; $p < 0,05$; *Koenov* $d = 0,39$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

BE у групи АБО+ износи $-3,74 \pm 3,68$ $mmol/l$, а у групи АБО- $-2,21 \pm 3,15$ $mmol/l$. Разлика је такође статистички значајна ($t = 2,469$; $DF = 138$; $p < 0,05$; *Koenov* $d = 0,45$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Најнижа забележена вредност лактата износила је $0,4$ $mmol/l$, а највиша $5,6$ $mmol/l$. У групи АБО+ ($1,15 \pm 0,87$ $mmol/l$) вредност је виша у односу на групу АБО- ($0,91 \pm 0,41$ $mmol/l$), али не статистички значајно ($U = 1621,5$; $p = 0,079$).

Параметри из гасних анализа артеријске крви приказани су у табели 4.41.

Табела 4.41. Параметри из гасних анализа артеријске крви 2. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
pH ($\bar{X} \pm SD$)	$7,368 \pm 0,053$	$7,346 \pm 0,061$	$< 0,05$
BE у ($mmol/l$) ($\bar{X} \pm SD$)	$-2,21 \pm 3,15$	$-3,74 \pm 3,68$	$< 0,05$
Лактат у ($mmol/l$) ($\bar{X} \pm SD$)	$0,91 \pm 0,41$	$1,15 \pm 0,87$	$0,079$
Медијана (мин.-макс.)	$0,8$ ($0,4-3,1$)	$0,9$ ($0,4-5,6$)	

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

4.4.2.5. Надокнада интраваскуларног волумена 2. постоперативног дана

Укупна запремина кристалоидних раствора коју су болесници добили 2. постоперативног дана у групи АБО+ просечно износила је $3138,75 \pm 595,66$ ml , док је у групи АБО- износила $3538,00 \pm 715,67$ ml . У односу на надокнаду кристалоидима уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 3,121$; $DF = 138$; $p < 0,01$; *Koenov* $d = 0,61$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о средње великом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Такође је уочена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на надокнаду колоидним растворима ($U = 1644$; $p < 0,01$; $r = 0,24$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о малом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

У односу на волумен надокнаде интраваскуларног волумена свеже смрзнутом плазмом ($hi-kvadrat = 5,072$; $DF = 1$; $p = 0,080$) и ресуспендованим еритроцитима ($hi-kvadrat = 4,349$; $DF = 1$; $p = 0,070$), није било статистички значајне разлике између испитиваних група

За разлику од интраоперативног периода и првог постоперативног дана, волумен надокнаде није се статистички разликовао између група ($t = 0,355$; $DF = 138$; $p = 0,723$).

Подаци о надокнади интраваскуларног волумена 2. постоперативног дана приказани су у табели 4.42.

Табела 4.42. Надокнада течности 2. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Кристалоиди у ml ($\bar{X} \pm SD$)	3538,00 \pm 715,67	3138,75 \pm 595,66	< 0,01
Колоиди у ml ($\bar{X} \pm SD$)	37,50 \pm 148,12	115,00 \pm 218,15	< 0,01
Медијана (мин.-макс.)	0 (0-1000)	0 (0-750)	
Свеже смрзнута плазма (%)	0 (0,0)	2 (5,0)	0,080
Ресусп. еритроцити (%)	1 (1,0)	3 (7,5)	0,070
Волумен у ml/kg ($\bar{X} \pm SD$)	45,37 \pm 11,93	44,55 \pm 13,32	0,723

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

4.4.3. Трећи постоперативни дан

4.4.3.1. Хемодинамски статус болесника и статус диурезе

Релативна хипотензија је најдуже трајала 24 сата, а просечно трајање у групи са АБО је износило 1,68 \pm 3,65 сата, док је у групи без АБО износило 1,11 \pm 3,46 сат. У односу на

трајање релативне хипотензије није уочена је статистички значајна разлика између две групе болесника ($U = 1860,5$; $p < 0,335$).

Апсолутна хипотензија се у групи АБО+ појавила код 1 (2,5%) болесника, а у групи АБО- се није појавила ни код једног болесника, а разлика није статистички значајна ($hi-kvadrat = 2,518$; $DF = 1$; $p = 0,286$).

Апсолутна и релативна хипотензија приказане су у табели 4.43.

Табела 4.43. Појава релативне и апсолутне хипотензије 3. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вред.
Релативна хипот. у h ($\bar{X} \pm SD$)	1,11 \pm 3,46	1,68 \pm 3,65	0,335
Медијана (мин.-макс.)	0 (0-24)	0 (0-12)	
Апсолутна хипотензија (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	0,286

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

Диуретску терапију је у групи са АБО добило 16 (40,0%), а у групи без АБО 27 (27,0%), разлика није статистички значајна ($hi-kvadrat = 2,269$; $DF = 1$; $p = 0,132$).

Укупна дневна диуреза просечно је износила у групи болесника са АБО 2951,50 \pm 806,54 ml, а у групи болесника без АБО 2849,00 \pm 901,11 ml, а разлика није статистички значајна ($t = 0,789$; $DF = 138$; $p = 0,431$).

Сатна диуреза је у у групи АБО+ износила је 1,87 \pm 0,72 ml/kg/h, а у групи АБО- 1,67 \pm 0,63 ml/kg/h. Разлика није статистички значајна ($t = 1,634$; $DF = 138$; $p = 0,104$).

Статус диурезе и употреба диуретика 3. постоперативног дана приказани су у табели 4.44.

Табела 4.44. Статус диурезе и употреба диуретика 3. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вред.
Диуретик (%)	27 (27,0)	16 (40,0)	0,132
Диуреза у ml ($\bar{X} \pm SD$)	2849,00 \pm 901,11	2951,50 \pm 806,54	0,532
Сатна диуреза у $ml/kg/h$ ($\bar{X} \pm SD$)	1,67 \pm 0,63	1,87 \pm 0,72	0,104

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.4.3.2. Лабораторијски показатељи бубрежне функције и процена гломерулске филтрације

Просечна вредност концентрације урее у крви је у групи болесника са АБО износила 9,35 \pm 3,44 $mmol/l$, (медијана 8,65 $mmol/l$) што је статистички значајно више у односу на исту у групи болесника без АБО 5,96 \pm 2,32 $mmol/l$ (медијана 5,7 $mmol/l$); ($U = 846$; $p < 0,001$; $r = 0,45$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о средње великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих. Најнижа вредност урее износила је 1,7 $mmol/l$, а највиша 16,6 $mmol/l$.

Постоји статистички значајна разлика између просечне вредности концентрације креатинина у обе групе. Наиме, она је статистички значајно већа у групи болесника са АБО 116,30 \pm 49,21 $\mu mol/l$, медијана 108,5 $\mu mol/l$, у односу на групу болесника без АБО 64,73 \pm 17,68 $\mu mol/l$ (медијана 63 $\mu mol/l$); ($U = 499,5$; $p < 0,001$; $r = 0,59$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих. Најнижа вредност креатинина износила је 32 $\mu mol/l$, а највиша 256 $\mu mol/l$.

Просечна вредност цистатина Ц је у групи болесника који су развили АБО износила 1,35 \pm 0,50 mg/l , са медијаном 1,35 mg/l , а у групи болесника који нису развили АБО 0,85 \pm 0,21 mg/l , са медијаном 0,81 mg/l . Најнижа вредност цистатина Ц износила је 0,30 mg/l , а највиша 2,91 mg/l . Уочена је статистички значајна разлика у односу на концентрацију цистатина Ц између испитиваних група ($U = 645$; $p < 0,001$; $r = 0,53$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Концентрације лабораторијских показатеља бубрежне функције 3. постоперативног дана приказане су у табели 4.45.

Табела 4.45. Лабораторијски показатељи бубрежне функције 3. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Уреа у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	5,96 \pm 2,32	9,35 \pm 3,44	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	5,7 (1,7-12,8)	8,65 (2,6-16,6)	
Креатинин у $\mu mol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	64,73 \pm 17,68	116,30 \pm 49,21	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	63 (32-137)	108,5 (45-256)	
СуС у mg/l ($\bar{X} \pm SD$)	0,85 \pm 0,21	1,35 \pm 0,50	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	0,81 (0,30-1,55)	1,26 (0,54-2,91)	

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

Просечан клиренс креатинина у групи болесника са АБО износио је 66,40 \pm 29,99 ml/min , а у групи без АБО 121,50 \pm 42,77 ml/min . Клиренс креатинина је статистички значајно мањи у групи АБО+ у односу на групу АБО- група ($t = 7,441$; $DF = 138$; $p < 0,001$; *Koenov d = 0,76*). група ($t = 7,441$; $DF = 138$; $p < 0,001$; *Koenov d = 0,76*). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о средње великом до великом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Процена јачине гломерулске филтрације израчунате преко плазматске концентрације СуС је статистички значајно мања у групи болесника који су развили АБО 59,35 \pm 26,38 ml/min у односу на групу болесника који нису развили АБО 93,94 \pm 22,49 ml/min . ($t = 7,815$; $DF = 138$; $p < 0,001$; *Koenov d = 1,42*). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о изузетно великом утицају тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Процена гломеруларне филтрације израчунате преко концентрације креатинина и цистатина Ц 3. постоперативног дана приказана је у табели 4.46.

Табела 4.46. Процена гломеруларне филтрације 3. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Ccr у ml/min ($\bar{X} \pm SD$)	121,50±42,77	66,40±29,99	< 0,001
ЈГФ CyC у ml/min ($\bar{X} \pm SD$)	93,94±22,49	59,35±26,38	< 0,001

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

4.4.3.3. Вредности електролита и гликемија

Вредности електролита и гликемија 3. постоперативног дана приказани су у табели 4.47.

Није било статистички значајне разлике између концентрације натријума ($t = 1,252$; $DF = 138$; $p = 0,213$), хлора ($t = 0,374$; $DF = 138$; $p = 0,709$), калијума ($U = 1614$; $p = 0,074$), магнезијума ($U = 1857$; $p = 0,509$) и вредности гликемије ($t = 0,411$; $DF = 138$; $p = 0,682$) између испитиваних група.

Табела 4.47. Вредност електролита 3. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Натријум у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	139,17±2,95	139,88±3,16	0,213
Хлор у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	106,67±10,32	105,78±17,52	0,709
Калијум у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	3,84±0,36	4,02±0,47	0,074
Медијана (мин.-макс.)	3,8 (3-5,3)	3,9 (3,3-5,2)	
Магнезијум у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	0,78±0,10	0,77±0,13	0,509
Медијана (мин.-макс.)	0,78 (0,49-1,12)	0,75 (0,50-0,99)	
Гликемија у $mmol/l$ ($\bar{X} \pm SD$)	6,66±2,07	6,50±2,13	0,682

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

4.4.3.4. Параметри из гасних анализа артеријске крви

pH вредност је у групи болесника са АБО износила 7,372±0,050, а у групи болесника без АБО 7,405±0,048. Разлика је статистички значајна ($t = 3,605$; $DF = 138$; $p < 0,001$;

Koenov d = 0,67). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов *d* говори о средње великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

BE у групи АБО+ износи $-2,008 \pm 3,362 \text{ mmol/l}$, а у групи АБО- $+0,480 \pm 3,025 \text{ mmol/l}$. Разлика је такође статистички значајна ($t = 4,256$; $DF = 138$; $p < 0,001$; *Koenov d = 0,77*). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов *d* говори о средње великом до великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Вредност лактата у групи АБО+ износила је $0,960 \pm 0,685 \text{ mmol/l}$, а у групи АБО- $0,835 \pm 0,373 \text{ mmol/l}$, није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = 1,386$; $DF = 138$; $p = 0,168$).

Параметри из гасних анализа артеријске крви приказани су у табели 4.48.

Табела 4.48. Параметри из гасних анализа артеријске крви 3. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	<i>P</i> вредност
<i>pH</i> ($\bar{X} \pm SD$)	$7,405 \pm 0,048$	$7,372 \pm 0,050$	$< 0,001$
<i>BE</i> у (mmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	$0,480 \pm 3,025$	$-2,008 \pm 3,362$	$< 0,001$
Лактат у (mmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	$0,835 \pm 0,373$	$0,960 \pm 0,685$	$0,168$

\bar{X} - аритметичка средина, *SD*-стандардна девијација (енг. *standard deviation*), *p* вредност- значајност

4.4.3.5. Надокнада интраваскуларног волумена 3. постоперативног дана

Трећег постоперативног дана се волумен датих кристалоида ($t = 1,593$; $DF = 138$; $p < 0,113$), колоида ($hi\text{-kvadrat} = 3,432$; $DF = 1$; $p = 0,064$) и ресуспендованих еритроцита ($hi\text{-kvadrat} = 2,510$; $DF = 1$; $p = 0,141$) није статистички значајно разликовао између група.

Такође није уочена статистички значајна разлика у односу на волумен надокнаде по килограму телесне масе ($t = 0,019$; $DF = 138$; $p = 0,985$) (табела 4.49.).

Табела 4.49. Надокнада течности 3. постоперативног дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
Кристалоиди у ml ($\bar{X} \pm SD$)	3127,30 \pm 814,24	2891,25 \pm 731,87	0,113
Колоиди (%)	4 (4,0)	5 (12,5)	0,064
RE - ресусп. еритроцити (%)	2 (2,0)	3 (7,5)	0,141
Волумен у ml/kg ($\bar{X} \pm SD$)	40,07 \pm 12,39	40,02 \pm 13,96	0,985

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.4.4. Скорови за процену исхода лечења

4.4.4.1. *APACHE II* скор

Сви болесници су након прва 24 сата бодовани према *APACHE II* критеријумима, што је приказано у табели 4.50. Просечна вредност *APACHE II* скорa код болесника који су добили АБО била је виша и износила је 15,42 \pm 4,00 (медијана 16) него код болесника који нису добили АБО где је износила 10,24 \pm 3,31 (медијана 10). Минимална вредност у групи АБО+ износила је 6, а максимална 24, док је минимална вредност у групи АБО- износила 4, а максимална 19. Уочена је статистички значајна разлика у односу на *APACHE II* скор између испитиваних група ($U = 618$; $p < 0,001$; $r = 0,54$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Табела 4.50. *APACHE II* скор

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
<i>APACHE II</i> ($\bar{X} \pm SD$)	10,24 \pm 3,31	15,42 \pm 4,00	< 0,001
Медијана (мин.-макс.)	10 (4-19)	16 (6-24)	

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

4.4.4.2. SOFA скор

Три постоперативна дана болесницима је рачунат *SOFA* скор. У односу на вредност *SOFA* скорa, није уочена статистички значајна разлика између испитиваних група 1. постоперативног дана (*SOFA 1*); ($U = 1684$; $p = 0,133$), за разлику од 2. (*SOFA 2*) и 3. (*SOFA 3*) постоперативног дана.

SOFA 2 је у групи болесника са АБО износила $2,53 \pm 1,89$, а у групи болесника без АБО $1,32 \pm 1,23$ ($U = 1179,5$; $p < 0,001$; $r = 0,33$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о средње великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

SOFA 3 је у групи АБО+ износила $2,40 \pm 1,92$, а у групи АБО- $1,34 \pm 1,14$ ($U = 1336$; $p < 0,01$; $r = 0,27$). Према Коеновом критеријуму показатељ r говори о малом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

Вредности *SOFA* скорa за прва три постоперативна дана приказане су у табели 4.51.

Табела 4.51. *SOFA* скор за прва три постоперативна дана

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
<i>SOFA 1</i> ($\bar{X} \pm SD$)	$1,42 \pm 1,29$	$1,88 \pm 1,57$	0,133
Медијана (мин.-макс.)	1 (0-7)	2 (0-7)	
<i>SOFA 2</i> ($\bar{X} \pm SD$)	$1,32 \pm 1,23$	$2,53 \pm 1,89$	$< 0,001$
Медијана (мин.-макс.)	1 (0-6)	2 (0-8)	
<i>SOFA 3</i> ($\bar{X} \pm SD$)	$1,34 \pm 1,14$	$2,40 \pm 1,92$	$< 0,01$
Медијана (мин.-макс.)	1 (0-4)	2 (0-8)	

\bar{X} - аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност- значајност

4.5. Резултати логистичке регресионе анализе (предиктивни модел)

4.5.1. Фактори ризика за развој АБО- униваријантна логистичка регресиона анализа (са дихотомном трансформацијом континуираних варијабли)

За формирање комплетног модела логистичке регресије узете су све оне променљиве код којих је након униваријантне анализе била $p < 0,05$ и вредност количника вероватноће већа од 2 (табела 4.52.). Униваријантном анализом је анализирано 16 независних варијабли, а за комплетан модел је разматрано 11 и то: старост > 65 година, присуство ХБС, преоперативна концентрација урее $> 6,15 \text{ mmol/l}$, преоперативна концентрација креатинина $> 80 \text{ } \mu\text{mol/l}$, преоперативна концентрација цистатина Ц $> 1,14 \text{ mg/l}$, претходно узимање осталих антиагрегационих лекова (осим ацетилсалицилне киселине), олигурија у току интраоперативног периода, примена колоида у волумену $> 500 \text{ ml}$ у току операције, примена свеже смрзнуте плазме током операције, примена трансфузије ресуспендованих еритроцита током операције и укупни волумен надокнаде у интраоперативном периоду $> 59 \text{ ml/kg}$. За тих 11 варијабли је урађено тестирање колинеарности и Пирсонова корелација. Нити једна варијабла након тих тестирања није искључена.

Табела 4.52. Резултати униваријантне логистичке регресије статистички значајних ($p < 0,05$) индивидуалних фактора ризика за настанак АБО

Варијабла	<i>Beta</i>	<i>SE</i>	<i>p</i> вредн.	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
Старост (>65 год.)	1,471	0,462	0,001	4,352 (1,760-10,757)
Дијагноза <i>Sy Leriche</i>	-1,099	0,575	0,048	0,333 (0,108-1,030)
Присуство ХБС	2,209	0,621	< 0,001	9,103 (2,695-30,755)
Уреа (>6,15 <i>mmol/l</i>)	1,466	0,404	< 0,001	4,333 (1,964-9,561)
Креатинин (>80 $\mu\text{mol/l}$)	1,054	0,394	0,007	2,868 (1,326-6,205)
Клиренс креатин. (<79 <i>ml/min</i>)	-1,439	0,399	< 0,001	0,237 (0,108-0,518)
Цистатин Ц-СуС (>1,14 <i>mg/l</i>)	2,652	0,463	< 0,001	14,182 (5,721-35,155)
ЛГФ СуС (<63 <i>ml/min</i>)	-2,351	0,469	< 0,001	0,095 (0,038-0,239)
Ацетилсалицилна киселина	-0,853	0,382	0,026	0,426 (0,201-0,902)
Остали антиагрегац. лекови	1,365	0,578	0,018	3,917 (1,263-12,148)
Олигурија	1,023	0,469	0,029	2,782 (1,109-6,796)
<i>BE</i> (<i>mmol/l</i>)	-0,161	0,078	0,039	0,851 (0,731-0,992)
Колоиди (>500 <i>ml</i>)	0,999	0,392	0,011	2,714 (1,259-5,851)
Свеже смрзнута плазма	1,084	0,444	0,015	2,958 (1,239-7,059)
Ресуспендовани еритроцити	1,466	0,474	0,002	4,333 (1,710-10,981)
Волумен (>59 <i>ml/kg</i>)	1,206	0,388	0,002	3,339 (1,559-7,149)

SE- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, *OR*-количник вероватноће (енг. *odd ratio*), 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

4.5.2. Фактори ризика за развој АБО- мултиваријантна логистичка регресиона анализа

Табела 4.53. Резултати мултиваријантне логистичке регресије фактора ризика за настанак АБО

Варијабла	<i>Beta</i>	<i>SE</i>	<i>p</i> вредн.	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
Старост (>65 год.)	0,565	0,676	0,403	0,569 (0,151-2,138)
Присуство ХБС	2,148	0,922	0,020	8,569 (1,407-52,181)
Уреа (>6,15 mmol/l)	0,477	0,600	0,426	1,612 (0,497-5,223)
Креатинин (>80 μmol/l)	0,156	0,655	0,812	1,169 (0,324-4,219)
СуС (>1,14 mg/l)	3,376	0,833	< 0,001	17,811 (4,581-69,252)
Остали антиагрег. лекови	1,554	0,945	0,100	4,730 (0,742-30,166)
Олигурија	1,172	0,838	0,162	3,229 (0,625-16,690)
Колоиди (>500 ml)	1,489	0,705	0,035	4,432 (1,113-17,654)
Свеже смрзнута плазма	0,964	0,717	0,179	2,622 (0,643-10,691)
Ресуспендовани еритроцити	-0,396	0,792	0,617	0,673 (0,143-3,180)
Волумен (>59 ml/kg)	1,453	0,687	0,034	4,274 (1,112-16,424)

SE- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, *OR*-количник вероватноће (енг. *odd ratio*), 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Логистичка регресија је примењена како би се оценио утицај више појединачних независних фактора на вероватноћу развоја акутног бубрежног оштећења. Модел је садржао 11 независних променљивих (старост >65 година, присуство ХБС, преоперативна концентрација урее, креатинина и цистатина Ц, претходна употреба осталих антиагрегационих лекова, интраоперативна олигурија, надокнада колоидима, свеже смрзнутом плазмом и ресуспендованим еритроцитима и укупни интраоперативни волумен надокнаде), табела 4.53. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, $hi\text{-}kvadrat = 74,753$, $p < 0,001$ ($DF = 11$, $n = 140$), што показује да модел разликује пацијенте код којих се развило АБО и код којих није. Модел у целини

објашњава између 41,4% (*R na kvadrat Koxsa i Snela*) и 59,3% (*R na kvadrat Nagelkerkea*) варијансе у АБО статусу, и тачно класификује 87,9% случајева.

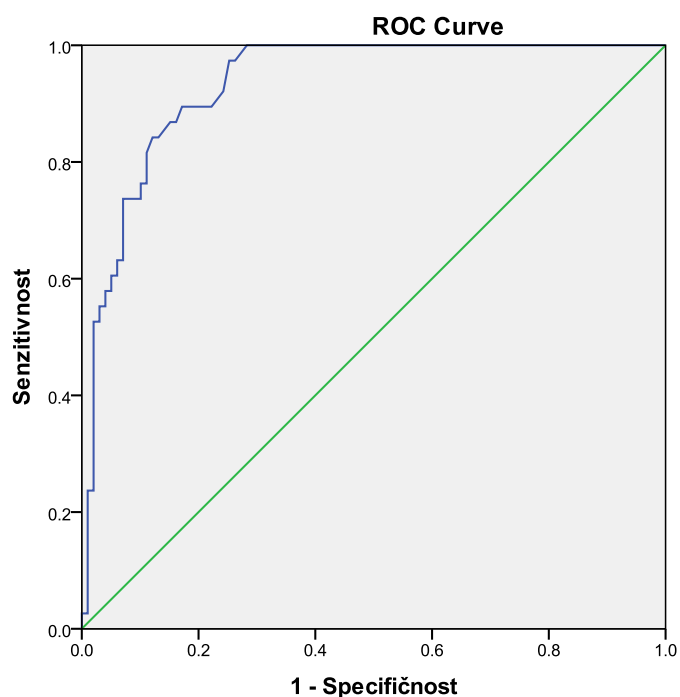
Као што се може видети у табели, само су четири независне променљиве дале јединствен статистички значајан допринос коначном моделу (присуство ХБС, преоперативна концентрација цистатина $C > 1,14 \text{ mg/l}$, интраоперативна надокнада колоидима у волумену $> 500 \text{ ml}$ и укупни интраоперативни волумен надокнаде $> 59 \text{ ml/kg}$), табела 4.53. и табела 4.54. Најјачи предиктор развоја АБО била је преоперативна концентрација цистатина C изнад $1,14 \text{ mg/l}$, чији је количник вероватноће 17,811. То показује да пацијенти који преоперативно имају концентрацију цистатина C изнад $1,14 \text{ mg/l}$, имају преко 17 пута већу шансу да добију АБО, уз све остале факторе у моделу једнаке. На другом месту је присуство ХБС са количником вероватноће од 8,569. То говори да пацијенти са ХБС имају 8 пута већу шансу да се развије АБО, уз све остале факторе у моделу једнаке. Количник вероватноће за интраоперативну надокнаду колоидима у волумену $> 500 \text{ ml}$ и укупни интраоперативни волумен надокнаде износи преко 4. То би значило да пацијенти који су интраоперативно добили $> 500 \text{ ml}$ колоидних раствора и код којих је примењен укупни волумен надокнаде већи од 59 ml/kg имају 4 пута већу шансу да развију АБО.

Класификациона табела добијена у оквиру спроведене логистичке регресије показује да овај модел је тачно класификовао 72,5 процената испитаника код којих се развило АБО (осетљивост). Такође, овај модел је тачно препознао 94 процената особа код којих се није развило АБО (одређеност). Позитивна предиктивна вредност је износила 82,9 процената, а негативна предиктивна вредност је износила 89,5 процената.

Табела 4.54. Комплетан модел мултиваријантне анализе предиктора АБО

Варијабла	<i>Beta</i>	<i>SE</i>	<i>p</i> вредн.	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
Присуство ХБС	2,148	0,922	0,020	8,569 (1,407-52,181)
СуС-цистатин Ц (>1,14 mg/l)	3,376	0,833	< 0,001	17,811 (4,581-69,252)
Колоиди (>500 ml)	1,489	0,705	0,035	4,432 (1,113-17,654)
Волумен (>59 ml/kg)	1,453	0,687	0,034	4,274 (1,112-16,424)

SE- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, *OR*-количник вероватноће (енг. *odd ratio*), 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)



Графикон 4.10. ROC крива комплетног модела логистичке регресије

Табела 4.55. Анализа *ROC* криве комплетног модела логистичке регресије

<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
0,932	0,022	< 0,001	0,889-0,971

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

ROC површина испод криве комплетног предикторског модела је била 0,932, а 95% интервал поверења 0,889-0,971 (графикон 4.10. и табела 4.55.).

4.5.3. Логистичка регресија- мултиваријантна анализа, бодовање коначног модела и настанак предиктивног скорa

За предикторе акутног бубрежног оштећења су израчунати и придружени бодови (бодови скоринг система) тако што је најнижем бета коефицијенту додељена вредност 2. Сваки следећи β коефицијент се делио са апсолутном вредношћу најнижег бета коефицијента и помножио са 2, а затим се добијена вредност заокруживала на најближи цео број (121) (табела 4.56.).

Табела 4.56. Значајни предиктори АБО- бодовање

Варијабла	<i>Beta</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вред.	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	Поени
Присуство ХБС	2,148	0,922	0,020	8,569 (1,407-52,181)	3
СуС (>1,14 mg/l)	3,376	0,833	< 0,001	17,811 (4,581-69,252)	5
Колоиди>500 ml	1,489	0,705	0,035	4,432 (1,113-17,654)	2
Волумен (>59 ml/kg)	1,453	0,687	0,034	4,274 (1,112-16,424)	2

SE- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, *OR*-количник вероватноће (енг. *odd ratio*), 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

4.5.4. Стратификација ризика за АБО

Збир бодова је био у интервалу од 0 до 12. Са збиром бодова нула је било 60 испитаника и само један од њих је развио АБО. Од 1-3 бода је имало 26 испитаника, од којих је 7 развило АБО. Скор 4-6 је имало 10 испитаника са АБО, док је од 30 испитаника са скором од 7 до 10, чак 22 развило АБО. Максималан скор од 12 бодова није имао ни један испитаник. Значај скова би се повећао са повећањем броја испитаника. Скоринг за предикцију АБО приказан је у табели 4.57.

Табела 4.57. Стратификација ризика за АБО

Збир бодова	Ук бр. бол./ бол. са АБО	Процент од АБО (%)
0	60/1	2,5
1-3	26/7	17,5
4-6	24/10	25,0
7-10	30/22	55,0
Укупно	140/40	100,0

Извршено је и поређење групе болесника са АБО и групе болесника без АБО према резултатима нашег скова (табела 4.58.).

Табела 4.58. Поређење групе без АБО и са АБО према резултатима скова

Варијабла	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)	P вредност
АБО скор ($\bar{X} \pm SD$)	1,72 \pm 2,57	5,78 \pm 2,56	< 0,001

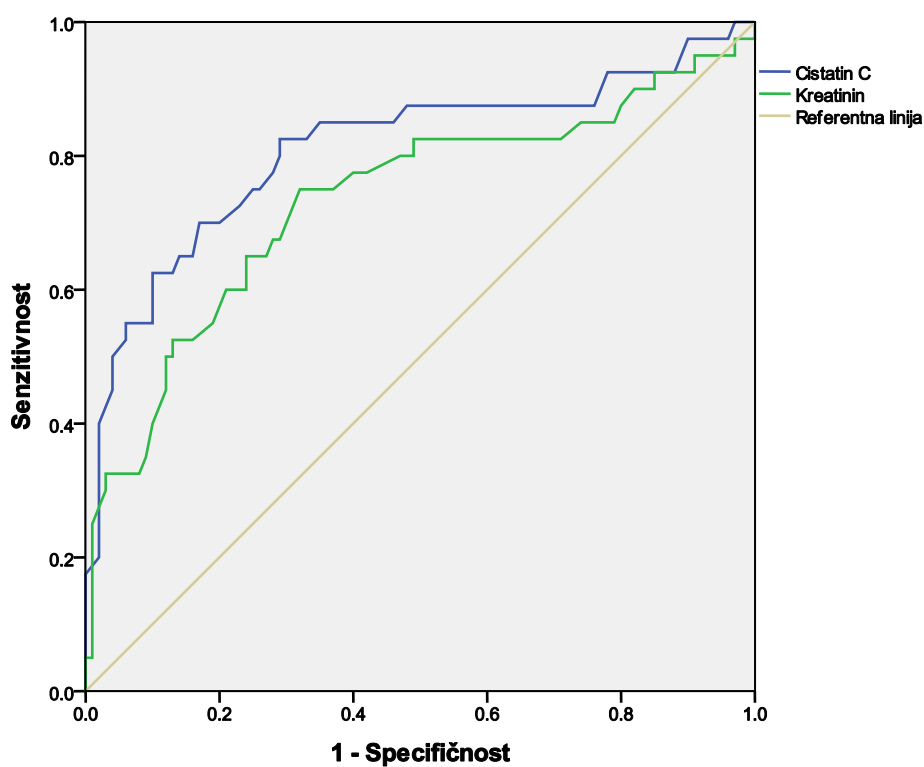
\bar{X} -аритметичка средина, SD -стандардна девијација (енг. *standard deviation*), p вредност-значајност

У односу на АБО уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група ($t = -9.907$, $DF = 138$, $p < 0,001$; *Koenov* $d = 1,58$). Према Коеновом критеријуму показатељ Коенов d говори о веома великом утицају, тј. јачини везе између испитиваних променљивих.

У табели 4.54. приказан је предлог прогностичког модела за настанак АБО након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте.

4.6. Упоредне анализе *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених у постоперативном периоду

4.6.1. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених првог постоперативног дана



Графикон 4.11. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених првог постоперативног дана

Табела 4.59. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених првог постоперативног дана

Варијабла	<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
Креатинин	0,734	0,052	< 0,001	0,632-0,836
СуС	0,810*	0,047	< 0,001	0,719-0,902

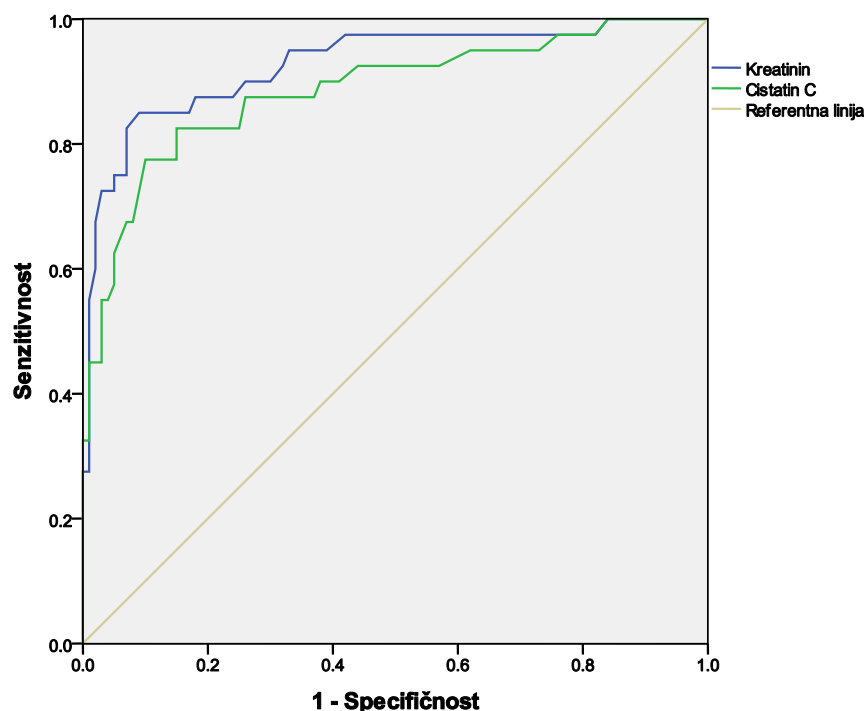
AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*); * $p < 0,05$

Према *ROC* анализи, гранична вредност (*cut-off*) концентрације креатинина је износила $69 \mu\text{mol/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 75%, а специфичности 68%. Површина испод криве је била 0,734, а 95% интервал поверења 0,632-0,836. Од 78 пацијента који су имали вредност концентрације креатинина мању или једнаку $69 \mu\text{mol/l}$, њих 10 (12,8%) је развило АБО, а од 62 пацијената који су имали вредност концентрације креатинина већу од $69 \mu\text{mol/l}$, њих 30 (48,4%) је развило АБО.

Према *ROC* анализи, гранична вредност (*cut-off*) концентрације цистатина Ц је износила $0,87 \text{ mg/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 80%, а специфичности 71%. Површина испод криве је била 0,810, а 95% интервал поверења 0,719-0,902. Од 79 пацијента који су имали вредност концентрације цистатина Ц мању или једнаку $0,87 \text{ mg/l}$, њих 8 (10,1%) је развило АБО, а од 61 пацијената који су имали вредност концентрације цистатина Ц већу од $0,87 \text{ mg/l}$, њих 32 (52,5%) је развило АБО.

Поредећи вредности *AUC ROC* кривих за концентрације креатинина и цистатина добија се статистички значајна разлика ($p < 0,05$) (графикон 4.11. и табела 4.59.).

4.6.2. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених другог постоперативног дана



Графикон 4.12. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених трећег постоперативног дана

Табела 4.60. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених трећег постоперативног дана

Варијабла	<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
Креатинин	0,928	0,027	< 0,001	0,875-0,980
СуС	0,886	0,034	< 0,001	0,818-0,953

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

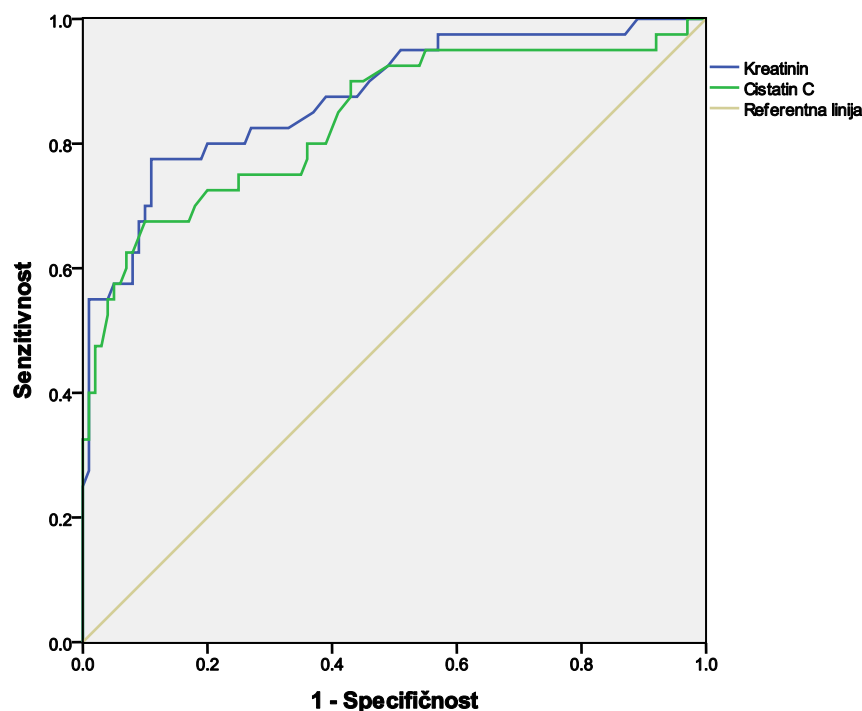
Према *ROC* анализи, гранична вредност (*cut-off*) концентрације креатинина је износила $93 \mu\text{mol/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 85%, а специфичности 91%. Површина испод криве је била 0,928, а 95% интервал поверења

0,875-0,980. Од 97 пацијента који су имали вредност концентрације креатинина мању или једнаку $93 \mu\text{mol/l}$, њих 6 (6,2%) је развило (имало) АБО, а од 43 пацијената који су имали вредност концентрације креатинина већу од $93 \mu\text{mol/l}$, њих 34 (79,1%) је развило (имало) АБО.

Према *ROC* анализи, гранична вредност (*cut-off*) концентрације цистатина Ц је износила $1,05 \text{ mg/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 82,5%, а специфичности 85%. Површина испод криве је била 0,886, а 95% интервал поверења 0,818-0,953. Од 92 пацијента који су имали вредност концентрације цистатина Ц мању или једнаку $1,05 \text{ mg/l}$, њих 7 (7,6%) је развило АБО, а од 48 пацијената који су имали вредност концентрације цистатина Ц већу од $1,05 \text{ mg/l}$, њих 33 (68,8%) је развило АБО.

Поређећи вредности *AUC ROC* кривих за концентрације креатинина и цистатина није уочена статистички значајна разлика (графикон 4.12. и табела 4.60.).

4.6.3. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених трећег постоперативног дана



Графикон 4.13. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених трећег постоперативног дана

Табела 4.61. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених трећег постоперативног дана

Варијабла	<i>AUC</i>	<i>SE</i>	<i>P</i> вредност	95% <i>CI</i>
Креатинин	0,875	0,035	< 0,001	0,807-0,943
СуС	0,839	0,041	< 0,001	0,758-0,920

AUC-површина испод криве (енг. *area under curve*), *SE*- стандардна грешка (енг. *standard error*), *p* вредност-значајност, 95% *CI*-интервал поверења (енг. *confidence interval*)

Према *ROC* анализи, гранична вредност (*cut-off*) концентрације креатинина је износила 84 $\mu\text{mol/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 77,5%, а специфичности 89%. Површина испод криве је била 0,875, а 95% интервал поверења 0,807-0,943. Од 98 пацијента који су имали вредност концентрације креатинина мању

или једнаку $84 \mu\text{mol/l}$, њих 9 (9,2%) је развило (имало) АБО, а од 42 пацијената који су имали вредност концентрације креатинина већу од $84 \mu\text{mol/l}$, њих 31 (73,8%) је развило (имало) АБО.

Према *ROC* анализи, гранична вредност (*cut-off*) концентрације цистатина Ц је износила $1,03 \text{ mg/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 72,5%, а специфичности 80%. Површина испод криве је била 0,839, а 95% интервал поверења 0,758-0,920. Од 94 пацијента који су имали вредност концентрације цистатина Ц мању или једнаку $1,03 \text{ mg/l}$, њих 12 (12,8%) је развило АБО, а од 46 пацијената који су имали вредност концентрације цистатина Ц већу од $1,03 \text{ mg/l}$, 28 (60,1%) је развило АБО.

Поређећи вредности *AUC ROC* кривих за концентрације креатинина и цистатина није уочена статистички значајна разлика (графикон 4.13. и табела 4.61.).

4.7. Комбинована анализа варијансе

4.7.1. Комбинована анализа варијансе за натријум

Табела 4.62. Утицај АБО на просечне вредности концентрација натријума прва три постоперативна дана

	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)
Временски период	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Натријум 1. дан у mmol/l	$138,27 \pm 2,53$	$138,25 \pm 2,76$
Натријум 2. дан у mmol/l	$140,00 \pm 2,92$	$140,88 \pm 2,56$
Натријум 3. Дан у mmol/l	$139,17 \pm 2,95$	$139,88 \pm 3,16$

\bar{X} - аритметичка средина, *SD*-стандардна девијација (енг. *standard deviation*)

Комбинованом анализом варијансе оцењен је утицај АБО на вредности концентрација натријума испитаника, добијене у три временска периода (табела 4.62.). Није било значајне интеракције између група и времена, *Vilksov lambda* = 0,982, *F* (2, 137) = 1,281, *p* = 0,281, парцијално *eta* квадрат = 0,018. Утврђен је знатан засебан утицај времена, *Vilksov lambda* = 0,683, *F* (2, 137) = 31,841, *p* < 0,001, парцијално *eta* квадрат =

0,317, при чему је у обе групе забележено повећање концентрације натријума током испитиваног времена. Засебан утицај статуса АБО није био значајан, $F(1, 138) = 1,663$, $n = 0,199$, парцијално *eta* квадрат = 0,012, што би значило да се концентрација натријума мењала подједнако у обе групе.

4.7.2. Комбинована анализа варијансе за хлор

Табела 4.63. Утицај АБО на просечне вредности концентрација хлора прва три постоперативна дана

	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)
Временски период	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Хлор 1. дан у <i>mmol/l</i>	105,87 \pm 2,77	107,08 \pm 3,70
Хлор 2. дан у <i>mmol/l</i>	107,15 \pm 3,86	109,20 \pm 3,47
Хлор 3. дан у <i>mmol/l</i>	106,67 \pm 10,32	105,78 \pm 17,52

\bar{X} - аритметичка средина, *SD* - стандардна девијација (енг. *standard deviation*)

Комбинованом анализом варијансе оцењен је утицај АБО на вредности концентрација хлора испитаника, добијене у три временска периода (табела 4.63.). Није било значајне интеракције између група и времена. *Vilksov lambda* = 0,975, $F(2, 137) = 1,767$, $p = 0,175$, парцијално *eta* квадрат = 0,025. Утврђен је знатан засебан утицај времена, *Vilksov lambda* = 0,823, $F(2, 137) = 14,780$, $p < 0,001$, парцијално *eta* квадрат = 0,177, при чему је у обе групе забележено повећање концентрације натријума 2. дана, а затим пад 3. дана. Засебан утицај статуса АБО није био значајан, $F(1, 138) = 0,675$, $p = 0,199$, парцијално *eta* квадрат = 0,005, што би значило да се концентрација хлора мењала подједнако у обе групе.

4.7.3. Комбинована анализа варијансе за калијум

Табела 4.64. Утицај АБО на просечне вредности концентрација калијума прва три постоперативна дана

Временски период	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Калијум 1. дан у $mmol/l$	4,37±0,56	4,69±0,79
Калијум 2. дан у $mmol/l$	4,49±3,81	4,50±0,49
Калијум 3. дан у $mmol/l$	3,84±0,36	4,02±0,47

\bar{X} - аритметичка средина, SD - стандардна девијација (енг. *standard deviation*)

Да би се задовољили сви услови за спровођење комбиноване анализе варијансе, вредности концентрације калијума су трансформисане израчунавањем реципрочних вредности, што је даље тестирано Левеновим тестом једнакости варијанси. Комбинованом анализом варијансе оцењен је утицај АБО на вредности концентрација калијума испитаника, добијене у три временска периода (табела 4.64.). Није било значајне интеракције између група и времена, $Vilksov\ lambda = 0,987$, $F(2, 137) = 0,907$, $p = 0,406$, парцијално eta квадрат = 0,013. Утврђен је знатан засебан утицај времена, $Vilksov\ lambda = 0,548$, $F(2, 137) = 56,466$, $p < 0,001$, парцијално eta квадрат = 0,452, при чему је у групи без АБО забележено повећање концентрације калијума 2. дана, а затим пад 3. дана. У групи АБО је забележен пад концентрације калијума током испитиваног периода. Засебан утицај статуса АБО је такође био значајан, $F(1, 138) = 13,724$, $p < 0,01$, парцијално eta квадрат = 0,10, што би значило да се концентрација калијума мењала зависно од развоја АБО, тј. припадности групама.

4.7.4. Комбинована анализа варијансе магнезијума

Табела 4.65. Утицај АБО на просечне вредности концентрација магнезијума прва три постоперативна дана

Временски период	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Магнезијум 1. дан у $mmol/l$	0,66±0,08	0,63±0,05
Магнезијум 2. дан у $mmol/l$	0,77±0,09	0,75±0,11
Магнезијум 3. дан у $mmol/l$	0,78±0,10	0,77±0,13

\bar{X} - аритметичка средина, SD - стандардна девијација (енг. *standard deviation*)

Да би се задовољили сви услови за спровођење комбиноване анализе варијансе, вредности концентрације магнезијума су трансформисане израчунавањем квадратног корена, што је даље тестирано Левеновим тестом једнакости варијанси. Комбинованом анализом варијансе оцењен је утицај АБО на вредности концентрација магнезијума испитаника, добијене у три временска периода (табела 4.65.). Није било значајне интеракције између група и времена, $Vilksov\ lambda = 0,986$, $F(2, 137) = 0,982$, $p = 0,377$, парцијално eta квадрат = 0,014. Утврђен је знатан засебан утицај времена, $Vilksov\ lambda = 0,070$, $F(2, 137) = 1278,125$, $p < 0,001$, парцијално eta квадрат = 0,993, при чему је у обе групе забележено повећање концентрације магнезијума током испитиваног периода. Засебан утицај статуса АБО није био значајан, $F(1, 138) = 0,393$, $p = 0,532$, парцијално eta квадрат = 0,003, што би значило да се концентрација магнезијума мењала подједнако у обе групе.

4.7.5. Комбинована анализа варијансе за pH

Табела 4.66. Утицај АБО на просечне вредности pH болесника интраоперативно и прва три постоперативна дана

Временски период	Без АБО ($n=100$) $\bar{X} \pm SD$	АБО ($n=40$) $\bar{X} \pm SD$
pH 0. дан	7,345 \pm 0,055	7,324 \pm 0,071
pH 1. дан	7,333 \pm 0,055	7,325 \pm 0,049
pH 2. дан	7,368 \pm 0,053	7,346 \pm 0,061
pH 3. дан	7,405 \pm 0,048	7,372 \pm 0,050

\bar{X} - аритметичка средина, SD - стандардна девијација (енг. *standard deviation*)

Комбинованом анализом варијансе оцењен је утицај АБО на вредности pH крви испитаника, добијене у четири временска периода (табела 4.66.). Није било значајне интеракције између група и времена, $Vilksov\ lambda = 0,958$, $F(2, 137) = 1,975$, $p = 0,121$, парцијално eta квадрат = 0,042. Утврђен је знатан засебан утицај времена, $Vilksov\ lambda = 0,479$, $F(2, 137) = 49,397$, $p < 0,001$, парцијално eta квадрат = 0,521, при чему је у обе групе забележено повећање вредности pH крви током испитиваног периода. Засебан утицај статуса АБО је такође био значајан, $F(1, 138) = 8,660$, $p < 0,01$, парцијално eta квадрат = 0,06, што би значило да се вредност pH крви мењала зависно од развоја АБО, тј. припадности групама.

4.7.6. Комбинована анализа варијансе за укупни интраоперативни волумен надокнаде

Табела 4.67. Утицај АБО на просечан укупни волумен надокнаде болесника интраоперативно и прва три постоперативна дана

	Без АБО ($n=100$)	АБО ($n=40$)
Временски период	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Волумен 0. дан у ml/kg	55,53±15,88	65,32±23,64
Волумен 1. дан у ml/kg	45,26±14,81	51,05±16,80
Волумен 2. дан у ml/kg	45,37±11,93	44,55±13,32
Волумен 3. дан у ml/kg	40,07±12,39	40,02±13,96

\bar{X} - аритметичка средина, SD - стандардна девијација (енг. *standard deviation*)

Да би се задовољили сви услови за спровођење комбиноване анализе варијансе, вредности укупног волумена надокнаде су трансформисане израчунавањем реципрочне вредности, што је даље тестирано Левеновим тестом једнакости варијанси. Комбинованом анализом варијансе оцењен је утицај АБО на вредности укупног волумена надокнаде испитаника, добијене у четири временска периода (табела 4.67.). Није било значајне интеракције између група и времена, $Vilksov\ lambda = 0,952$, $F(2, 137) = 2,264$, $p = 0,084$, парцијално eta квадрат = 0,014. Утврђен је знатан засебан утицај времена, $Vilksov\ lambda = 0,067$, $F(2, 137) = 633,207$, $p < 0,001$, парцијално eta квадрат = 0,933, при чему је у обе групе забележено смањење укупног волумена надокнаде током испитиваног периода. Засебан утицај статуса АБО није био значајан, $F(1, 138) = 0,647$, $p = 0,422$, парцијално eta квадрат = 0,005, што би значило да се укупни волумен надокнаде мењао подједнако у обе групе.

За све остале показатеље (факторе) који су понављано мерени током испитиваног периода или није била постигнута статистичка значајност или нису били задовољени сви критеријуми да може да се спроведе или тумачи комбинована анализа варијансе.

5. ДИСКУСИЈА

Акутно бубрежно оштећење је честа и озбиљна компликација васкуларних болесника након операција на аорти. Оно повећава трошкове лечења, морталитет и ризик од настајања хроничне бубрежне слабости (122-124). Идентификовање ризичних фактора може убрзати препознавање, побољшати превенцију и лечење болесника са АБО након аортне хирургије, што је циљ сваког лекара.

Иако је веома честа компликација, још увек не постоји униформна дефиниција, те је тешко упоредити инциденцу АБО у различитим студијама. *RIFLE* критеријуми су најчешће коришћени у ту сврху и закључено је да постоји јака повезаност између стадијума АБО и морталитета (125). *AKIN* критеријуми су модификовали *RIFLE* критеријуме убацивањем апсолутног пораста креатинина у дефиницију, јер је показано да и тај мали пораст у концентрацији креатинина има велики прогностички значај и да је повезан је са повећањем морбидитета и морталитета (123, 126).

Према тренутним литературним подацима у Србији није било истраживања сличних нашем, а такође је веома мали број истраживања са проблемом настанка акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте спроведен и у свету.

5.1. Инциденца акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте

Наши резултати показују да инциденца АБО након елективне аортне хирургије износи 28,56%, што је нешто више у односу на литературне податке. Разлог овоме може бити употреба различитих дијагностичких критеријума за АБО у нашој и другим студијама. Ми смо користили сензитивнију, *AKIN* класификацију, где се дефиниција АБО не заснива на порасту серумског креатинина у односу на индивидуалну базну

вредност као у *RIFLE* класификацији, већ на иницијално измерену вредност, а промена се посматра унутар 48 часова (84). Инциденца АБО након елективних операција анеуризми на абдоминалној аорти варира од 1-28 % у зависности од студије и примењених критеријума (74, 127-129). У студији Бенга и сарадника из 2014. године показало се да се АБО, према *AKIN* критеријумима, развила у 18,5 % болесника, а према *RIFLE* критеријумима у 12,4 % болесника након операције анеуризме абдоминалне аорте (75). У истраживању које је обухватило болеснике са операцијама анеуризме абдоминалне аорте: ендоваскуларне, отворене, руптуриране и неруптуриране, инциденца АБО код отворених операција неруптурираних анеуризми износила је 26.2%, док је код руптурираних износила 48.1% (130). Ретки су радови који су се бавили истраживањем инциденце АБО само након операције аортоилијачне оклузивне болести. У студији која се бавила евалуацијом АБО генерално у елективној отвореној аортној хирургији инциденца је била 22%, уз примену *RIFLE* дијагностичких критеријума (74).

5.2. Структура према животном добу и полу

Просечна старост испитиваних болесника у нашем истраживању износила је 67,17 година (*SD* 6.53), што је у сагласности са литературним подацима. Како се повећава животна доб, тако се повећава и преваленца анеуризматске и аортоилијачне болести аорте. Преваленца анеуризматске болести абдоминалне аорте износи око 5 % код популације старије од 65 година. У једној студији у САД из 2001. године просечна старост болесника који су оперисали анеуризму абдоминалне аорте износила је 72 године (131, 132). У наше истраживање је било укључено много више мушкараца 115 (82,14%) него жена 25 (17,86%), тј. однос између мушкараца и жена је био 4,6:1, што је слично са познатим литературним подацима, где се наводи да број мушкараца превазилази број жена међу овим болесницима, а однос је 4-6:1 (10, 133, 134).

Демографски фактори као што су животна доб и пол уско су повезани са развојем постоперативног АБО. Настанак АБО као компликације у постоперативном периоду расте са старењем. Капацитет бубрега да се адаптирају на хемодинамске промене опада

са годинама (135). Осим тога што се смањује бубрежни крвни проток, такође се смањује и бубрежни одговор на вазодилатирајуће факторе у старијој доби (136).

У бројним истраживањима је показано да је мушки пол ризико-фактор за настанак постоперативног АБО (73, 114). Међутим, у скорашњој проспективној студији која је евалуирала 9400 болесника након кардиохирургије, доказано је да је женски пол значајан ризико-фактор за настанак постоперативног АБО (137).

Наше истраживање је показало да није било статистички значајне разлике у дистрибуцији испитаних болесника по групама у односу на пол. У групи болесника код којих се јавила АБО било је 10 (25%) жена и 30 (75%) мушкараца, док је у групи болесника код којих се није јавила АБО било 15 (15%) жена и 85 (85%) мушкараца (табела 4.1.).

5.3. Потенцијалне предиктивне варијабле за настанак АБО након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте и предиктивни модел

Од испитаних потенцијалних предиктора АБО у преоперативном и интраоперативном периоду статистички значајан ($p < 0,05$) индивидуални утицај имали су следећи фактори (табела 4.52.)

1. старост > 65 година,
2. присуство ХБС,
3. преоперативна концентрација урее $> 6,15 \text{ mmol/l}$,
4. преоперативна концентрација креатинина $> 80 \text{ } \mu\text{mol/l}$,
5. преоперативна концентрација цистатина Ц $> 1,14 \text{ mg/l}$,
6. претходно узимање осталих антиагрегационих лекова (осим ацетилсалицилне киселине),
7. олигурија у току интраоперативног периода,
8. примена колоида у волумену $> 500 \text{ ml}$ у току операције,
9. примена свеже смрзнуте плазме током операције,

10. примена трансфузије ресуспендованих еритроцита током операције,

11. укупни волумен надокнаде у интраоперативном периоду $>59 \text{ ml/kg}$

Фактори који нису имали статистички значајан ($p < 0,05$) индивидуални утицај на настанак АБО били су (табела 4.52.):

1. болесници са дијагнозом *Sy Leriche*,
2. клиренс креатинина $<79 \text{ ml/min}$,
3. ЈГФ *CyC* $<63 \text{ ml/min}$,
4. претходно узимање ацетилсалицилне киселине,
5. негативније вредности базног ексцеса-*BE*.

5.3.1. Фактори од значаја за предвиђање настанка АБО

Старост

Као што је већ раније поменуто старија животна доб је уско повезана са развојем постоперативног АБО. Настанак АБО као компликације у постоперативном периоду расте са годинама (138-140). Са старењем долази до функционалних и структурних промена на бубрезима. Много пута је доказано да је старост важан фактор за настанак АБО и на популацији критично оболелих (121, 141).

Са старењем долази до смањења јачине гломеруларне филтрације и бубрежног крвног протока, што се разликује од особе до особе (142). Пад у ЈГФ настаје због смањења капиларног крвног протока кроз гломеруле и следственог смањења ултрафилтрације плазме (143). Такође долази и до структурних промена на бубрезима: смањења масе бубрега (144), смањења броја гломерула (145), хијалинизације аферентне артериоле (146), повећања броја склеротичних гломерула (147) и тубулоинтерстицијалне фиброзе (148). Током старења долази до промене у бубрежном одговору на вазоактивне стимулусе. Наиме, одговор на вазоконстрикторе је наглашен, док је на вазодилататоре ослабљен (149). Промењена је и активност система ренин-ангиотензин (150).

У нашем истраживању показано је да су болесници који су постоперативно развили АБО били статистички значајно старији од болесника који нису развили АБО ($p < 0,01$).

Просечна старост болесника који нису развили АБО била је 65,25 година (SD 7,55), док је код болесника који су развили АБО била је 69,10 година (SD 5,51) (табела 4.2.). Ови подаци су слични подацима из литературе. У корејској студији из 2014. године која је пратила настанак АБО након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте, отвореном и ендоваскуларном методом, просечна старост болесника са АБО износила је 72 године, а оних без АБО износила је 69 година. Сличности ове студије са нашом су што су у њој коришћени *AKIN* критеријуми за дијагностику АБО и што се радило о елективним операцијама анеуризми на инфрареналном сегменту аорте. Разлика је што су поред отворених операција, истраживали и болеснике након ендоваскуларног збрињавања анеуризми (75). Скорашња корејска студија је у свој предиктивни модел за настанак АБО након аортне хирургије уврстила и старост >60 (119). У студији *Tanga* из 2017, старост болесника који су развили АБО била је статистички значајно виша и износила је 70,5 година, у односу на болеснике који нису развили АБО и чија просечна старост је износила 68,0 година (130). *Kheterpal* и сарадници су 2009. спровели велику студију која се бавила АБО након опште хирургије, где су доказали да је старост независан фактор ризика за настанак АБО, који је даље ушао у коначан предиктивни модел. У тој студији су болесници који су добили АБО били просечне старости 64,8 година (SD 14,8), а они који нису 53,5 година (SD 17,3) (73). Ова студија није комплементарна нашој јер се ради о општој хирургији где је дистрибуција испитаника према старости сигурно другачија, с обзиром на патофизиологију основне болести и коморбидитете.

Према *ROC* анализи, гранична вредност (*cut-off*) година старости у нашем истраживању је износила 67 година. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 72,5%, а специфичности 64%. Површина испод криве је била 0,675, а 95% интервал поверења 0,581-0,770. Како је у хипотези постављена гранична вредност од 65 година, та вредност је и коришћена за трансформацију у дихотомну варијаблу. За вредност 65 година максимални индекс сензитивности је износио 82,5%, а специфичности 48%. Од 55 пацијената који су имали 65 година или мање, њих 7 (12,7%) је развило АБО, а од 85 пацијената који су имали више од 65 година, њих 33 (38,8%) је развило АБО (графикон 4.2. и табела 4.3.).

Присуство хроничне бубрежне слабости (ХБС)

Хронична бубрежна слабост недвосмислено повећава ризик од појаве акутног бубрежног оштећења, што је у складу са бројним литературичним подацима (77, 130, 140, 151). ХБС значајно доприноси настанку АБО и обрнуто (152).

Према постављеним критеријумима наше студије, у исту су укључивани поред болесника без ХБС и болесници са присуством благе хроничне бубрежне слабости, тј. са ХБС 1. и 2. степена.

Од свих придружених болести једино је за присуство благе хроничне бубрежне слабости утврђена статистичка значајна разлика између испитиваних група. Уочен је статистички значајно већи број испитаника са хроничном бубрежном слабошћу (ХБС) у групи болесника са АБО. Од 40 болесника који су развили АБО, 11 (27,5%) болесника је имало 1. или 2. стадијум ХБС у анамнези, а од 100 који нису развили АБО, само 4 (4%) је имало ХБС (табела 4.8.).

Присуство благе ХБС је укључено у комплетан модел за предвиђање АБО (количник вероватноће је 8,569). То говори да пацијенти са ХБС имају 8 пута већу шансу да се развије АБО, уз све остале факторе у моделу једнаке.

Концентрација урее

Уреа је један од најстаријих биомаркера у нефрологији. Међутим, за процену бубрежне функције уреа је субоптималан маркер. На концентрацију урее у крви утиче унос и катаболизам протеина, волумни статус, крварење у горњим партијама гастроинтестиналног тракта, кортикостероидна терапија, што је већ раније поменуто. Уреа, стога, није репрезентативан показатељ гломеруларне филтрације, али је и поред свих ограничења задржала своје место међу рутинским тестовима бубрежне функције (153).

У нашем истраживању добили смо податак да је преоперативна вредност урее статистички значајно виша у групи болесника који су развили АБО $7,25 \text{ mmol/l}$ ($SD 2,04$) у односу на групу болесника који нису развили АБО $5,77 \text{ mmol/l}$, ($SD 1,95$), са средње

великим утицајем. Могући разлог томе је, поред смањене гломеруларне филтрације, и дехидратација болесника дан пре операције због дуготрајног преоперативног гладовања и преоперативне припреме црева.

Према *ROC* анализи, гранична вредност концентрације урее је износила $6,15 \text{ mmol/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 75%, а специфичности 64%. Површина испод криве је била 0,720, а 95% интервал поверења 0,627-0,812. Од 74 пацијента који су имали вредност концентрације урее мању или једнаку $6,15 \text{ mmol/l}$, њих 10 (13,5%) је развило АБО, а од 66 пацијената који су имали вредност концентрације урее већу од $6,15 \text{ mmol/l}$, њих 30 (45,5%) је развило АБО (графикон 4.3, табела 4.12.).

Вредност преоперативне концентрације урее у нашем истраживању се показала као значајан фактор који има одређену предиктивну вредност за настанак АБО, што је потврђују и литературни подаци (154). Такође бих додала да је у нашем истраживању вредност концентрације урее била статистички значајно већа код болесника који су развили АБО у односу на болеснике који нису током целог постоперативног праћења, а снага утицаја је оцењена као велика (1. и 2. постоперативног дана) и средње велика (3. постоперативног дана). Другим речима, у нашем истраживању уреа се показала и као значајан показатељ бубрежне функције.

Уреа, дакле, има своје место у предвиђању и детекцији АБО у комбинацији са другим предикторима АБО и показатељима бубрежне функције, ако поред тога имамо на уму сва њена ограничења.

Концентрација креатинина

Серумски креатинин је производ деградације мишића и представља сурогат ефикасности гломеруларне филтрације. Има слабу предиктивну моћ за бубрежну озледу, нарочито у раним стадијумима АБО. У популацији критично оболелих серумска концентрација креатинина подложна је флукуацијама због промењеног волумног статуса, катаболизма у критичној болести, сепсе (155). Рана детекција АБО је проблематична пре свега јер је креатинин показатељ бубрежне функције, а не озледе. Поред тога, он је функционални биомаркер са бројним ограничењима која су раније

споменута (156). Међутим, на креатинину се заснива дефиниција и класификација акутног бубрежног оштећења, а тренутно нема индиција да ће се то променити у скорије време. Циљ многих студија, као и наше, јесте да на неки начин настави потрагу за бољим показатељима АБО и борбу за њихово уврштавање у неке нове дефиниције и класификације, са исходом раније детекције АБО и ранијег започињања терапије замене бубрежне функције.

У нашем истраживању уочена је статистички значајно виша преоперативна вредност креатинина у групи болесника са АБО, а снага утицаја оцењена је као велика. Код болесника у групи са АБО вредност концентрације креатинина износила је $97,60 \mu\text{mol/l}$ ($SD 27,42$), док је код болесника у групи без АБО износила $80,67 \mu\text{mol/l}$ ($SD 19,59$). Према *ROC* анализи, гранична вредност концентрације креатинина је износила $80 \mu\text{mol/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 67,5%, а специфичности 58%. Површина испод криве је била 0,692, а 95% интервал поверења 0,589-0,795. Од 71 пацијента који су имали вредност концентрације креатинина мању или једнаку $80 \mu\text{mol/l}$, њих 13 (18,3%) је развило АБО, а од 69 пацијената који су имали вредност концентрације креатинина већу од $80 \mu\text{mol/l}$, њих 27 (39,1%) је развило АБО (графикон 4.4., табела 4.13.).

Дакле, преоперативна концентрација креатинина се показала као предиктивни фактор за настанак АБО. Чињеница да је од 40 болесника који су развили АБО, 11 (27,5%) болесника је имало 1. или 2. стадијум ХБС у анамнези, а самим тим и више вредности креатинина, може нам делом објаснити кумулативни утицај вредности концентрације креатинина на статистички значајно више просечне вредности креатинина у групи болесника са АБО. Сличне резултате публиковала је аустралијска група научника која се бавила предикцијом АБО након кардиохирургије, на веома великом узорку од 28422 болесника, која је показала да је преоперативна концентрација креатинина ушла у модел предикције АБО (157).

Друга аустралијска студија из 2017. показала је да су вредности раног серумског креатинина (2 сата након операције) добар предиктор настанка АБО у даљем току лечења (158). Ови подаци су такође у сагласности са подацима које смо ми добили јер је вредност концентрације креатинина била статистички значајно већа код болесника који су развили АБО у односу на болеснике који нису, током целог постоперативног праћења,

а снага утицаја је оцењена као средње велика (1. постоперативног дана) и велика (2. и 3. постоперативног дана), чиме је потврђена и његова моћ као индикатора АБО.

Концентрација цистатина Ц

Цистатин Ц је одличан маркер јачине гломеруларне филтрације захваљујући чињеницама да се он слободно филтрира кроз гломеруле, комплетно реапсорбује у проксималним тубулима и не секретује бубрежним тубулима. Он нема толике интериндивидуалне варијације и ограничења која има креатинин, нпр. због утицаја мишићне масе, исхране, пола, тубуларне секреције. Сматра се да је цистатин Ц бољи маркер ЛГФ у односу на креатинин (159, 160), нарочито у случајевима где постоји субклинички пораст креатинина који по тренутним дефиницијама није критеријум за дефиницију бубрежног оштећења (159, 161, 162).

У нашем истраживању запазили смо да је преоперативна вредност цистатина Ц у групи болесника са АБО статистички значајно виша, а снага утицаја оцењена је као веома велика. Конкретно, просечна концентрација C_{uC} у групи болесника који нису добили АБО била је $0,96 \text{ mg/l}$ (SD 0,27), док је код болесника који су добили АБО била $1,31 \text{ mg/l}$ (SD 0,25). Према *ROC* анализи, гранична вредност концентрације цистатина Ц је износила $1,14 \text{ mg/l}$. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 82,5%, а специфичности 76%. Површина испод криве је била 0,830, а 95% интервал поверења 0,761-0,900. Од 83 пацијента који су имали вредност концентрације цистатина Ц мању или једнаку $1,14 \text{ mg/l}$, њих 7 (8,4%) је развило АБО, а од 57 пацијената који су имали вредност концентрације цистатина Ц већу од $1,14 \text{ mg/l}$, њих 33 (57,9%) је развило АБО (графикон 4.6. и табела 4.15.). Преоперативна вредност цистатина Ц са граничном концентрацијом изнад $1,14 \text{ mg/l}$ ушла је у комплетан модел предикције, (табела 4.53.), и то као најјачи предиктор (количник вероватноће је 17,811). То значи да болесници који преоперативно имају концентрацију цистатина Ц изнад $1,14 \text{ mg/l}$, имају преко 17 пута већу шансу да добију АБО, уз све остале факторе у моделу једнаке.

Према нашим досадашњим сазнањима не постоје литературни подаци о испитивању предиктивне вредности преоперативне концентрације цистатина Ц у васкуларној хирургији. Међутим, доста је литературних података о предиктивној вредности

преоперативне концентрације цистатина Ц у кардиохирургији (163, 164). Разлог би могао бити највећа учесталост јављања проблема АБО након кардиохирургије. Подаци из литературе су у сагласности са нашим резултатима. *TRIBE-AKI (Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury)* студија је на 1147 кардиохируршких болесника доказала да је преоперативна вредност концентрације цистатина Ц бољи предиктор АБО након кардиохирургије него преоперативна вредност креатинина и клиренса креатинина (103). *Turki* и сарадници су прошле године потврдили у свом истраживању да је преоперативна, базна, вредност серумског цистатина Ц добар предиктор АБО након кардиохирургије (165).

Све наведено говори да би било рационално сазнати преоперативну вредност цистатина Ц у ризичној хирургији јер је доказано добар предиктор постоперативног АБО.

Важно је истаћи да је вредност концентрације цистатина Ц била статистички значајно виша код болесника који су развили АБО у односу на болеснике који нису, током целог постоперативног праћења, а снага утицаја је оцењена као средње велика (1. постоперативног дана) и велика (2. и 3. постоперативног дана). Осим што је добар предиктор АБО, цистатин Ц је и добар показатељ бубрежне функције.

Претходно узимање осталих антиагрегационих лекова

Претходно узимање антиагрегационих лекова (осим ацетилсалицилне киселине) у нашој студији имало је предиктивни значај за настанак АБО. До сада антиагрегациони лекови нису били повезани са повећаном учесталошћу акутног оштећења бубрега код болесника који их хронично узимају (166). Сматрамо да је ова повезаност посредна и да су њени разлози кардиоваскуларни коморбидитети који су проверени ризико фактори за настанак АБО (167-169).

Олигурија у току интраоперативног периода

Олигурија је један од најстаријих биомаркера оштећења бубрега. Она представља смањење екскреције урина на мање од $0,5 \text{ ml/kg/h}$ и један је од критеријума за дефинисање акутног бубрежног оштећења по његовим савременим класификацијама (*RIFLE*, *AKIN*, *KDIGO*) (81, 83, 85). Иако екскреција урина представља осетљив функционални показатељ бубрежне функције, а исто тако и биомаркер тубуларне озледе, однос између екскреције урина и ЛГФ и тубуларне озледе је веома сложен (85).

Олигурија која се десила током операције (минимум 1 сат диуреза $<0,5 \text{ ml/kg/h}$) је у нашем истраживању имала предиктивни значај за настанак АБО, тј. код статистички већег броја болесника у групи са АБО у односу на групу без АБО се јавила олигурија током интраоперативног периода. Предиктивна моћ олигурије у настанку АБО је опште позната и много пута доказана у литературним подацима (170).

Међутим, олигурија има ограничену употребљивост због слабе специфичности, те су препоруке да се она у предикцији и дијагностиковању АБО користи заједно са другим биомаркерима бубрежне функције и тубуларне озледе (171).

Примена колоидних раствора у интраоперативном периоду

Надокнада интраваскуларног волумена плазма експандерима, синтетским колоидним растворима- хидроксиетил-скроб (*hydroxyethyl starch solutions-HES*), у волумену $>500 \text{ ml}$ имала је предиктивни значај за настанак АБО и ушла у коначан модел предикције у нашем истраживању. Запажено је да је у групи болесника који су добили већи волумен колоидних раствора (од 501 ml до 1000 ml) статистички значајно већи број болесника развио АБО, 19 (47,5%), у односу на болеснике који нису развили АБО, 25 (25%). Овај резултат је у сагласности са досадашњим истраживањима о утицају раствора *HES*-а на бубрежну функцију.

Према нашем комплетном моделу, пацијенти који интраоперативно добију $> 500 \text{ ml}$ колоидних раствора имају 4 пута већу шансу да развију АБО.

Већ деценијама уназад води се дебата око терапије интравенском течностима, о томе да ли су бољи или штетнији колоиди или кристалоиди. Несумњиво је да ће се она наставити и у будућности. Међутим, познат је штетан утицај синтетских колоидних раствора на бубреге (172). Новији раствори имају мању молекулску масу и нижи степен супституције, две промене које смањују акумулацију и токсичност. Ми смо користили 6% тетраскроб растворе са 130 *kDa* и степеном супституције 0,42 у физиолошки балансираном раствору.

Многа истраживања која су спроведена са циљем испитивања утицаја *HES* раствора на бубрежну функцију у сепси доказала су да је употреба *HES* раствора независан ризико фактор за настанак АБО у тешкој сепси (173), затим да повећава потребу за ТЗБФ, а такође и да је штетни утицај већи што је већа кумулативна доза колоида (174). Такође је мета анализа која је обухватила десет студија које су истраживале ову тему код критично оболелих септичних болесника, показала је да је давање *HES*-а повезано са вишим 90-дневним морталитетом, повишеним ризиком за настанак АБО и већом потребом за ТЗБФ (175). Доказано је штетно дејство раствора *HES*-а на бубреге и међу хируршким болесницима у периперативном периоду (176).

Примена свеже смрзнуте плазме током операције

Интраоперативна примена свеже смрзнуте плазме је у нашој студији добила потенцијал за предикцију АБО. Статистички значајно већи број болесника је током операције примио свеже смрзнуту плазму у групи болесника који су развили АБО, 13 (32,5%), у односу на групу болесника који нису развили АБО 14 (14%). У студијама које су се бавиле предикцијом АБО након кардиохирургије такође су добјени резултати да је трансфузија свеже смрзнутом плазмом током интраоперативног периода независан предиктор настанка АБО (177, 178).

Сматра се да трансфузија крвних деривата активира инфламаторне механизме, повећава оксидативни стрес и започиње коагулациону каскаду (66).

Примена ресуспендованих еритроцита током операције

Интраоперативна примена ресуспендованих еритроцита за надокнаду изгубљеног интраваскуларног волумена и корекцију анемије према нашем истраживању је имала предиктивни значај за настанак АБО. Наиме, у групи болесника који су добили АБО статистички значајно већи број болесника је током операције примило ресуспендоване еритроците (13 болесника- 32,5%) у односу на групу болесника која није добила АБО (10 болесника- 10%). Литературни подаци из опсервационих студија доказали су да трансфузија еритроцита ради корекције анемије може пре да погорша него да ублажи ризик од настанка АБО (179). Могуће објашњење за овај парадокс је погоршање микроциркулације због промењених хемореолошких својстава старих еритроцита. Долази до повећања чврстине, агрегабилности и адхезивности ћелија па трансфундоване ћелије нису у могућности да уђу у микроциркулацију (180). Такође повећана вискозност код деривата крви са вишим хематокритом може да смањи регионални крвни проток и допремање кисеоника, што резултира у акумулацији слободног, невезаног, гвожђа које доводи до АБО (181).

Скорашња опсервациона студија турских аутора потврдила је да је интраоперативна трансфузија еритроцита независан предиктор АБО у некардијалној хирургији (182). Слични резултати добијени су и у студији *Kindzelskog* на кардиохируршкој популацији болесника, а односе се како на трансфузију еритроцита, тако и на трансфузију свеже смрзнуте плазме и тромбоцита (178).

Укупни волумен надокнаде у интраоперативном периоду

Терапија интравенским течностима је у широкој употреби како за превенцију тако и за лечење АБО у уверењу да је најчешћи узрок АБО заправо преренална компонента. С друге стране, штетни ефекти прекомерне терапије течностима могу бити наглашени у ситуацијама као што је тешка сепса, велика хирургија, траума, које су предиспонирајући фактори за настанак АБО (183, 184).

У нашем истраживању волумен надокнаде $>59 \text{ ml/kg}$ добио је значајну предиктивну вредност за настанак АБО и увршћен је у коначан модел предикције. Укупан волумен

интраваскуларно датих течности и крвних деривата по килограму ТМ у просеку је износио 60,43 *ml/kg*. У групи болесника са АБО је био статистички значајно већи и износио је 65,32 *ml/kg* (*SD* 23,64), а у групи болесника без АБО 55,53 *ml/kg* (*SD* 15,88). Према *ROC* анализи, гранична вредност за волумен надокнаде је износила 59 *ml/kg*. За ту вредност максимални индекс сензитивности је износио 60%, а специфичности 69%. Површина испод криве је била 0,624, а 95% интервал поверења 0,513-0,734. Од 85 пацијента који су имали вредност волумена надокнаде мању или једнаку 59 *ml/kg*, њих 16 (18,8%) је развило АБО, а од 55 пацијената који су имали вредност волумена надокнаде већу од 59 *ml/kg*, њих 24 (43,64%) је развило АБО (графикон 4.8. и табела 4.26.).

Према нашем моделу пацијенти код којих је интраоперативно примењен укупни волумен надокнаде већи од 59 *ml/kg* имају 4 пута већу шансу да развију АБО.

Терапија интравенским течностима је најексплоатисанија терапија код болесника који су у ризику од АБО. Међутим, све више препознајемо штетне консеквенце терапије течностима. Заправо, адекватна терапија течностима код болесника са АБО је кључни део лечења. Давање кристалоидних раствора повећава интраваскуларни компартман, али га током времена напушта и дистрибуира се у интерстицијалном компартману. Бубрежни интерстицијални едем погоршава бубрежну функцију. Због тога што је бубрег инкапсулисан орган, када дође до конгестије, расте и венски притисак, као и интракапсуларни притисак што све доводи до смањења бубрежног крвног протока и ЈГФ. Опсервационе студије код критично оболелих пацијената пронашле су везу између позитивног биланса течности и АБО (185, 186). Такође, превелики унос течности резултира у висцералном едему што је ризични фактор за појаву интраабдоминалне хипертензије. Повишен интраабдоминални притисак повећава бубрежни венски притисак, смањује бубрежни крвни проток и ЈГФ (187).

Штетни ефекти колоидних раствора и трансфузије крвних деривата описани су раније у претходном тексту.

Препоручује се конзервативна стратегија надокнаде течности са циљем неутралног, а затим, када је постигне хемодинамска стабилност, и негативног биланса течности. Код болесника са АБО ова стратегија подразумева ранију примену ТЗБФ, у почетној фази лечења, када се користи либералнија стратегија надокнаде течности (188). Генерално,

потенцира се индивидуални приступ сваком болеснику и циљано усмерена терапија течностима (енг. *goal-directed therapy- GDT*) ради избегавања јатрогене штетне терапије течностима (189).

5.3.2. Фактори који нису имали предиктивни значај за настанак АБО

Код болесника са оклузивном болести аорте, хемодинамски одговор на клемовање аорте је мање наглашен него код болесника са анеуризмом абдоминалне аорте. Промене у ударном волумену (енг. *stroke volume- SV*) корелирају са степеном аортне колатералне циркулације. Што је боља колатерална циркулација, промене у *SV* су мање него код болесника са лошим или непостојећим колатералним крвотоком (19). У нашем истраживању уочено је да је статистички значајно већи број болесника са анеуризматском болешћу развило АБО 36 (90,0%) у односу на болеснике са *Sy Leriche* где их је било само 4 (10,0%).

Клиренс креатинина $<79 \text{ ml/min}$ и ЈГФ *CyC* $<63 \text{ ml/min}$ такође нису показале предиктивни значај за настанак АБО у нашој студији што није од огромне важности јер су ово само само изведени параметри из концентрација креатинина и цистатина Ц, који су показали предиктивни значај.

Занимљиво је показати наш резултат да претходно узимање ацетилсалицилне киселине није имало предиктивни значај за настанак АБО. Ацетилсалицилна киселина спада у групу нестероидних антиинфламаторних лекова који су нефротоксични. Међутим неке студије су доказале да је терапија ацетилсалицилном киселином имала протективни ефекат на бубрежну функцију у кардиохирургији. Разлог је највероватније њено антиинфламаторно и антиагрегационо својство, те протекција бубрежне микроциркулације (190).

Негативније вредности базног ексцеса нису идентификоване као предиктивни фактор за настанак АБО у нашем истраживању иако је био статистички значајно већи у групи болесника са АБО и износио $-6,650 \text{ mmol/l}$ него у групи без АБО где је износио $-5,648 \text{ mmol/l}$. *BE* је количина базе коју треба додати крви да би *pH* крви био 7,40. Референтни опсег за базни ексцес износи $\pm 2 \text{ mmol/l}$. Он представља метаболичку

компоненту кисело-базног поремећаја и што је негативнији, показује метаболичку ацидозу, а што је позитивнији метаболичку алкалозу. Метаболичка ацидоза је познати ризични фактор за настанак АБО, као што је доказала и скорашња кинеска студија (191).

5.3.3. Модел предикције настанка акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте

Стварање модела предикције настанка акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте био је један од наша три дефинисана циља.

Важно је истаћи да је наша идеја била да анализирамо преоперативне и интраоперативне варијабле као потенцијалне ризико факторе за настанак АБО након аортне хирургије јер смо сматрали да је сама операција најзначајнији „стрес“ догађај, а да преоперативне карактеристике болесника такође имају велику важност. Зато смо предвиђање АБО анализирали до времена завршетка операције, а од доласка болесника у јединицу интензивног лечења ми смо пратили ток и детектовали промене у бубрежној функцији.

Након анализе потенцијалних ризико фактора, добили смо коначан модел предикције којег чине: присуство хроничне бубрежне слабости, преоперативна концентрација цистатина Ц $>1,14 \text{ mg/l}$, интраоперативна надокнада колоидима у волумену $>500 \text{ ml}$ и укупни интраоперативни волумен надокнаде $>59 \text{ ml/kg}$ (табела 4.53.). Најјачи предиктор развоја АБО била је преоперативна концентрација цистатина Ц изнад $1,14 \text{ mg/l}$, чији је количник вероватноће 17,811. То показује да пацијенти који преоперативно имају концентрацију цистатина Ц изнад $1,14 \text{ mg/l}$, имају преко 17 пута већу шансу да добију АБО, уз све остале факторе у моделу једнаке. На другом месту је присуство ХБС са количником вероватноће од 8,569. То говори да пацијенти са ХБС имају 8 пута већу шансу да се развије АБО, уз све остале факторе у моделу једнаке. Количник вероватноће за интраоперативну надокнаду колоидима у волумену $>500 \text{ ml}$ и укупни интраоперативни волумен надокнаде износи преко 4. То би значило да пацијенти који су интраоперативно добили $> 500 \text{ ml}$ колоидних раствора и код којих је примењен укупни волумен надокнаде већи од 59 ml/kg имају 4 пута већу шансу да развију АБО.

Класификациона табела добијена у оквиру спроведене логистичке регресије показује да је овај модел тачно класификовао 72,5 процената испитаника код којих се развило АБО (осетљивост). Такође, овај модел је тачно препознао 94 процената особа код којих се није развило АБО (одређеност). Позитивна предиктивна вредност је износила 82,9 процената, а негативна предиктивна вредност је износила 89,5 процената. *ROC* површина испод криве комплетног предикторског модела је била 0,932, а 95% интервал поверења 0,889-0,971 (графикон 4.10. и табела 4.54.).

Кинеска студија из 2017. године о факторима ризика након хирургије анеуризме абдоминалне аорте приказала је предиктивни скор за настанак АБО (*WCRDA score*), који за неруптуриране, дакле, елективне операције, садржи следеће елементе: пушење, губитак крви >1 *l* и антихипертензивна терапија. Скор 0 има предвиђени ризик од настанка АБО 2 %, док максималан скор 4 носи ризик од 78% (118). Скорашња корејска студија је добила свој предиктивни модел за настанак АБО након аортне хирургије, а који је садржи: старост >60 година, смањена преоперативна ЈГФ, преоперативно смањена систолна функција леве коморе, продужено оперативно време, интраоперативна олигурија, интраоперативна терапија фуросемидом (119). У италијанској студији која је поредила инциденцу АБО након ендоваскуларних и отворених елективних операција на инфрареналној аорти, настанак АБО је значајно био повезан са: пушењем, хипертензијом, хроничном бубрежном слабошћу, отвореном операцијом аорте и аритмијама (77).

Наш предиктивни модел би могао да нам помогне у раном препознавању болесника код којих ће се јавити АБО, већ у непосредном постоперативном току. То би нас усмерило на предузимање даљих превентивних и терапијских мера: избегавање терапије колоидима, нефротоксичних лекова, пажљив мониторинг бубрежне функције, индивидуална процена адекватности терапије интраваскуларним течностима (енг. *goal-directed therapy*) и рано започињање терапије замене бубрежне функције. Следећа фаза нашег истраживања је свакако провера модела на великом броју испитаника.

5.4. Упоредна анализа *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц у постоперативном периоду

Упоредном анализом *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених првог постоперативног дана добијена је статистички значајна разлика. Површина испод криве за цистатин Ц износила је 0,810, а за креатинин 0,734 (графикон 4.11, табела 4.58). Другог и трећег постоперативног дана је површина испод криве за концентрацију креатинина била већа од површине испод криве концентрација цистатина Ц, али без статистичке значајности.

На основу свих резултата нашег истраживања, можемо да закључимо да је концентрација цистатина Ц бољи предиктор (што смо доказали у резултатима логистичке регресије) и прецизнији показатељ АБО (што смо доказали упоредном анализом *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц измерених првог постоперативног дана). Већу прецизност серумског цистатина Ц у односу на серумски креатинин доказале су бројне студије (192). Међутим, није занемарљива чињеница да је концентрација креатинина бољи показатељ оштећења у каснијој фази, 2. и 3. постоперативног дана, мада упоредном анализом *ROC* кривих серумских концентрација креатинина и цистатина Ц није добијена статистичка значајност.

5.5. Брзина откривања АБО. *AKIN* критеријуми наспрам повишене серумске вредности *СуС*

Према *AKIN* критеријумима првог постоперативног дана је код 3 болесника дијагностиковано акутно оштећење бубрега. До краја посматраног периода (72 сата) код још 37 болесника је према *AKIN* критеријумима дијагностиковано АБО. Првог дана откривен је статистички значајан број болесника са дијагнозом АБО ($hi\text{-}kvadrat = 7,67$; $DF = 1$; $p = 0,022$; $fi = 0,234$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о малом утицају између испитиваних променљивих

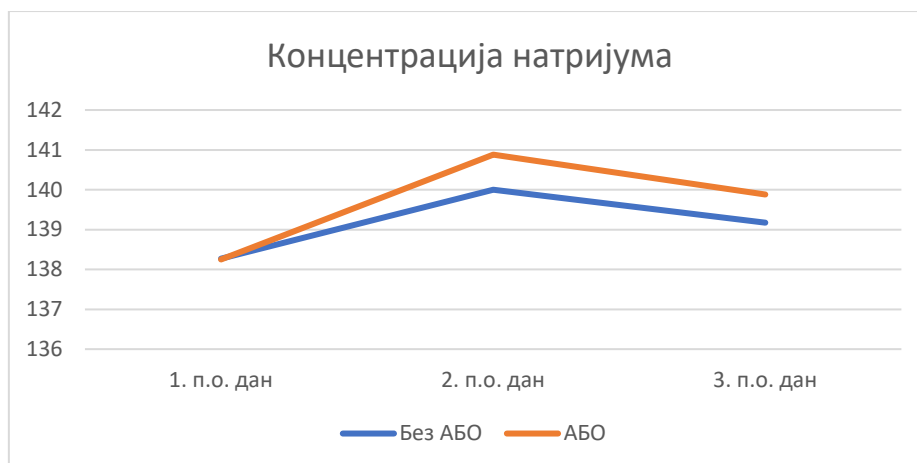
Према критеријуму да је вредност цистатина Ц виша од $1,15 \text{ mg/l}$ (што представља горњу границу лабораторијске референтне вредности) првог дана након операције је код 18 болесника дијагностиковано акутно бубрежно оштећење. Такође, вредност цистатина $\text{Ц} > 1,15 \text{ mg/l}$ је постојала код 4 болесника који до краја посматраног периода нису задовољиле *AKIN* критеријуме за дијагнозу АБО. Првог дана након операције је откривен статистички значајан број болесника са дијагнозом АБО према критеријуму да је вредност цистатина Ц виша од $1,15 \text{ mg/l}$. ($hi\text{-}kvadrat = 36,26; DF = 1; p < 0,001; fi = 0,509$). Према Коеновом критеријуму коефицијент fi говори о средњем утицају између испитиваних променљивих.

На основу горе наведених резултата може се закључити да када се као критеријум за процену настанка АБО користи повишена вредност серумског цистатина $\text{Ц} > 1,15 \text{ mg/l}$ у односу на *AKIN* критеријуме, АБО се открије раније и код већег броја болесника. Литературни подаци говоре да серумски цистатин Ц открива АБО 1-2 дана раније него серумски креатинин (193).

5.6. Праћење тренда варијабли од значаја у испитиваном периоду

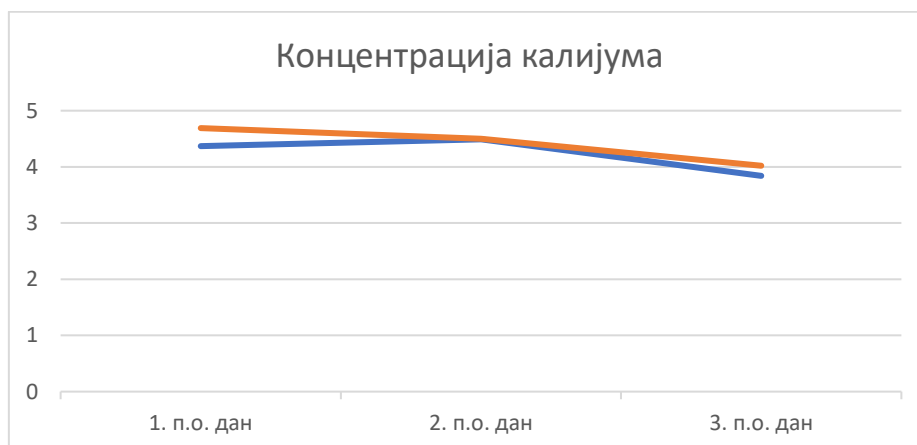
За анализу континуираних варијабли које су поновљено мерене током испитиваног периода урађена је комбинована анализа варијансе (*eng. mixed between-within subjects ANOVA*). Резултати комбиноване анализе варијансе су представљени само за оне варијабле где су задовољени критеријуми за њено извођење или тумачење, тј. где је постигнута статистичка значајност, а од њих ћемо споменути само оне што су нам интересантне у акутном бубрежном оштећењу.

Концентрација **натријума** се повећавала током времена и то подједнако у обе групе, што је у супротности са уобичајеним лабораторијским вредностима у АБО (графикон 5.1.). Тада се уобичајено среће хипонатријемија због снижене концентрационе способности бубрега и због ретенције воде.



Графикон 5.1. Тренд концентрације натријума

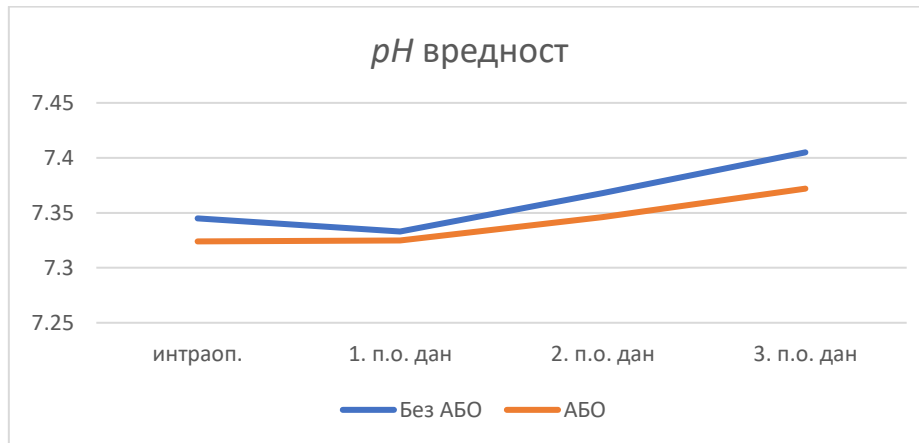
У групи болесника без АБО забележено је повећање концентрације **калијума** 2. постоперативног дана, а затим пад 3. дана. У групи болесника са АБО је забележен пад концентрације калијума током испитиваног периода, али су вредности калијума у овој групи биле више сва три дана, што је у складу са уобичајеним лабораторијским налазима у АБО, због немогућности секреције калијумових јона у бубрезима, ацидозе и повећаног катаболизма. Просечне концентрације калијума нису биле јако високе јер је већина болесника- 32 имала први стадијум АБО- *AKIN* 1, 6 болесника *AKIN* 2 и само 2 *AKIN* 3 стадијум, а самим тим је и клиничка слика била блажа. Концентрација калијума се мењала зависно од развоја АБО, тј. припадности групама (графикон 5.2).



Графикон 5.2. Тренд концентрације калијума

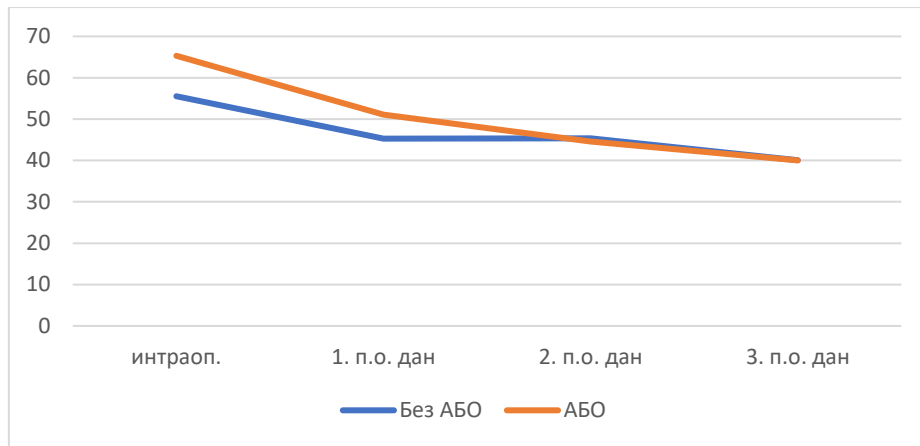
У обе групе је забележено повећање вредности **pH** крви током испитиваног периода, што се може објаснити хемодинамском и метаболичком стабилизацијом болесника

током времена. Вредност pH крви се мењала зависно од развоја АБО, тј. припадности групама (графикон 5.5.). Референтни опсег pH вредности крви је од 7,35 до 7,45. Када је pH вредност крви $<7,35$ ради се о ацидози, а када је $>7,45$ ради се о алкалози. За акутно бубрежно оштећење је карактеристична метаболичка ацидоза због немогућности бубрега да избаце вишак водоникових јона. У нашем истраживању, болесници са АБО имали су нешто ниже pH вредности него болесници без АБО (графикон 5.3.).



Графикон 5.3. Тренд pH вредности

У обе групе забележено подједнако смањење **укупног волумена** надокнаде интраваскуларним течностима и крвним дериватима током испитиваног периода, што се може објаснити хемодинамском стабилизацијом и постизањем еуволемиче током постоперативног периода лечења (графикон 5.4.).



Графикон 5.4. Тренд волумена надокнаде интраваскуларним течностима и крвним дериватима

6. ЗАКЉУЧАК

На основу резултата добијених овим истраживањем може се закључити следеће:

- ✓ Инциденца акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту абдоминалне аорте на Клиници за анестезију, интензивну терапију и терапију бола и Клиници за васкуларну и трансплантациону хирургију Клиничког центра Војводине износи 28,56%.
- ✓ Цистатин Ц је бољи предиктор настанка АБО у односу на креатинин.
- ✓ Цистатин Ц је прецизнији показатељ АБО у односу на креатинин 1. постоперативног дана.
- ✓ Када се као критеријум за процену настанка АБО користи повишена вредност серумског цистатина Ц $>1,15 \text{ mg/l}$ у односу на *AKIN* критеријуме, АБО се открије раније и код већег броја болесника.
- ✓ Комплетан модел предикције АБО након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте садржи следеће факторе: присуство ХБС, преоперативна концентрација цистатина Ц $>1,14 \text{ mg/l}$, примена колоида у волумену $>500 \text{ ml}$ у току операције, укупни волумен надокнаде у интраоперативном периоду $>59 \text{ ml/kg}$.

7. ПРИЛОЗИ

7.1. ASA статус- прилог 1

Класификација физичког статуса (ФС), Америчког друштва анестезиолога (ASA)			
<i>ФС</i>	<i>Системска болест</i>	<i>Тежина болести</i>	<i>Опис</i>
I	нема	здрав пацијент	
II	блага до умерена	без функционалног погоршања	благо лимитирана физичка активност
III	умерена до јака	функционално погоршање	јако лимитирана физичка активност
IV	јака	претња по живот	може умрети и без операције
V	јака	без шансе да преживи	морибундни, реанимација
VI дозор органа			
<i>H (hitno)</i> - повећава ризик у сваком нивоу			

7.2. APACHE II скор- процена акутног стања и присутних хроничних обољења- прилог 2

APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) скор је један од најчешће коришћених скорова за процену тежине болести у јединици интензивне терапије. Базира се на најгорим вредностима регистрованим за време прва 24 сата након пријема у јединицу интензивног лечења. Скор се добија сумацијом бодова од акутног физиолошког стања, старости и стања хроничног здравља.

Елементи за израчунавање: *TT* (телесна температура), *MAP* (средњи артеријски притисак), пулс, *pO2*(парцијални притисак кисеоника) или *A-aDO2*- алвеоло-артеријска дистанца), *pH*, *K+*, *Na+*, *Hct*, *Le*, *GCS* (Гласговска скала коме), креатинин, године, хронично обољење у терминалном стадијуму, фреквенца дисања.

Интерпретација резултата:

скор	смртност(%)
0 до 4	4
5 до 9	8
10 до 14	15
15 до 19	25
20 до 24	40
25 до 29	55
30 до 34	75
>34	85

7.3. SOFA скор- прилог 3

Овај скор процењује статус болесника за време његовог боравка у јединици интензивне терапије. Базира се на бодовању: респираторног, кардиоваскуларог, јетреног, коагулационог, бубрежног и неуролошког статуса.

SOFA скор	1	2	3	4
Респираторни с. PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	<400	<300	<220	<100
Коагулација Тромбоцити X _{103/mm³}	<150	<100	<50	<20
Јетрена функција Билирубин (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Кардиоваск. систем Хипотензија (mmHg)	MAP<70	допамин<5 добутамин у било којој дози (μg/kg/min)	допамин>5 норадреналин<0,1 (μg/kg/min)	допамин>15 норадреналин>0,1 (μg/kg/min)
ЦНС GCS	13-14	10 до 12	6 до 9	<6
Бубрежна функција Креатинин (μmol/l) или диуреза (ml/d)	110-170	171-299	300-440 или <500	>440 или <200

Интерпретација резултата:

скор	морталитет (%)
0 до 6	<10
7 до 9	15-20
10 до 12	40-50
13 до 14	50-60
>15	>80
15 до 24	>90

7.4. Информисани пристанак за испитанике- прилог 4

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК

Поштовани Господине/Госпођо:

Позвани сте да учествујете у клиничком истраживању које се спроводи на Клиници за анестезију и интензивну терапију и Клиници за васкуларну хирургију Клиничког центра Војводине под називом Предиктивни фактори и показатељи настанка акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте. Пре него што одлучите да ли желите да учествујете у овом истраживању, молимо Вас да пажљиво прочитате следеће информације, које објашњавају циљ овог истраживања и утицај Вашег потенцијалног учешћа.

Операције на аорти спадају у операције високог ризика. Дешава се да дође до компликација у виду привременог или трајног оштећења бубрежне функције. Циљ истраживања је да се испита колико често долази до оштећења бубрега након ових операција и који су најважнији фактори који на то утичу. Резултати овог истраживања могли би да помогну да се побољша исход лечења болесника након аортне хирургије.

Почетак вашег учествовања у клиничком истраживању је дан непосредно пре Ваше операције. Тог дана ће бити забележено неколико параметара у вези са Вашим здравственим стањем и досадашњим болестима. У току и после операције, у јединици интензивне терапије у неколико наврата бићете прегледани од стране истраживача у овом испитивању, који ће бележити потребне податке, а у вези са Вашим здравственим стањем и рутинским претрагама које се спроводе код свих болесника у непосредном постоперативном периоду.

Без обзира да ли одлучите да учествујете или не учествујете у овом клиничком истраживању, то неће изменити здравствене услуге које ће Вам бити пружене. Ако изаберете да не учествујете у студији, то ни на који начин неће утицати на Ваше лечење. Ваши доктори ни на који начин неће променити своје одлуке током Вашег боравка у

болници, као ни након Вашег отпуста из болнице, без обзира на то да ли сте или нисте учествовали у овом истраживању.

Како би смо спровели ово истраживање, биће неопходно да искористимо неке податке из Ваше медицинске документације, при чему неће бити откривени било какви подаци који се односе на Ваш лични идентитет. Приступ информацијама имаће само истраживачи који су укључени у истраживање. Након завршетка истраживања, имате право да Вам буду саопштени резултати. Информације о Вашем здравственом стању које ће бити прикупљене током студије биће архивирание и нико неће имати приступ њима осим истраживача који су укључени у истраживање.

Никаква новчана, нити било каква друга надокнада није предвиђена уколико прихватите учешће у овом истраживању.

Ако пристањете на учешће у овом истраживању у сваком тренутку можете одустати од даљег учешћа у њему. Истраживање можете напустити када год пожелите и то без икаквог објашњења. Ником нећете морати да правдате своју одлуку.

Све што Вас интересује у вези са овим истраживањем можете питати докторе који вас припремају за операцију. О учешћу у истраживању можете разговарати са пријатељима, рођацима. Уколико имате било каква питања у вези са Вашим правима као учесника у овом истраживању можете ступити у контакт са истраживачем и путем телефона - др Сања Маричић Пријић, 064 2502942.

Напоследку, скрећемо Вам пажњу на чињеницу да се овај информисани пристањак односи само на Ваше учествовање у овом клиничком истраживању. Информисани пристањак за хируршку интервенцију и анестезију ћете потписати на посебном формулару.

7.5. Сагласност о пристанку- *прилог 5*

САГЛАСНОСТ О ПРИСТАНКУ

Потврђујем да сам прочитао/ла Информисани пристанак за истраживање Предиктивни фактори и показатељи настанка акутног бубрежног оштећења након елективних операција на инфрареналном сегменту аорте. Имао/ла сам могућност да размотрим информације, поставим питања и добијем адекватне одговоре. Схватам да је моје учествовање добровољно и да сам слободан/на у било које време да иступим из истраживања, без утицаја на моје даље лечење и моја права као пацијента. Схватам да ће значајни медицински подаци из моје медицинске документацији бити коришћени у сврхе овог истраживања, те дајем дозволу истраживачу за приступ и коришћење тих података. Пристајем да учествујем у наведеном истраживању.

Име и презиме: _____

Датум: _____

Име и презиме истраживача:

7.6. Преоперативни протокол- прилог 6

PROTOKOL ISTRAŽIVANJA – PREOPERATIVNI

Ime i prezime:	Matični broj:	Vodeća DG: <input type="checkbox"/> Aneurizma <input type="checkbox"/> Sy Leriche
----------------	---------------	--

Informisani pristanak:	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE	Uobičajeni preoperativni arterijski pritisak:	
------------------------	-----------------------------	-----------------------------	---	--

Godine:	Pol:	TV:	TM:	BMI:	ITM:
ASA:	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Komorbidity:

Hronična terapija lekovima:

Štetne navike:

Laboratorijski nalazi:	
urea	
kreatinin	
cistatin C	
glikemija	

7.7. Интраоперативни протокол- прилог 7

PROTOKOL ISTRAŽIVANJA- INTRAOPERATIVNI

Ime i prezime:		Matični broj:				ITM:		Trajanje operacije:	
Trajanje hipotenzije:(MAP<65 mmHg duže od 5 min.):						Gubici krvi(ml):			
Vazoaktivna potpora:									
Satna diureza(ml/h):		I h	II h	III h	IV h	V h	VI h	Nadoknada(ml):	
Ukupna (ml):								-kristaloidi:	
CVP(mmHg):								-koloidi:	
								-autologna krv:	
								-heterologna krv:	
								-SZP:	
								-Krioprecipitat:	
Metabolički status:		PH:		Bikarbonati:		BE:		Anjon gap:	
ScvO2:		PaCO2:		PcvCO2:		Delta PCO2:		Laktati:	
Glikemija:									
Dužina trajanja kleme na aorti(min.):				Vrednost PEEP-a:					

7.8. Postoperativni protokol- *прилог 8*

PROTOKOL ISTRAŽIVANJA-POSTOPERATIVNI

Ime i prezime:	Matični broj:	ITM:	APACHE II:
----------------	---------------	------	------------

	0. DAN	1. DAN	2. DAN
SATNA DIUREZA:			
<0,5 ml/kg >6 h			
<0,5 ml/kg>12 h			
<0,3 ml/kg> 24 h			
Anurija>12 h			
TZBF	FST		
UKUPNA DIUREZA:			
Diuretici:			
Vazoaktivna potpora:			
Nadoknada intravaskularnog volumena:			
BILANS:			
Metabolički status:			
PH			
Bikarbonati/ BE			
Anjon gap			
PaCO ₂ /PcvO ₂			
Glikemija			
Ostali lab. nalazi:			
urea			
Kreatinin/ klirens k.			
Cistatin C/ JGF			
Na / Cl			
K / Mg			
Trajanje(h) rel.hipotenzije/apsolut.			
SOFA SKOR			

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Tang IY, Murray P. Prevention of perioperative acute renal failure: what works. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(1):91–111.
2. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2009;119(18):2444–53.
3. Lou T, Wang C, Li S, Wang Y, Guan J, Liu X, et al. Initiation time of renal replacement therapy on patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of 8179 participants. *Nephrology.* 2016;22(1):7–18.
4. Zarbock A, Gerß J, Van Aken H, Boanta A, Kellum JA, Meersch M. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (The ELAIN-Trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):1–11.
5. Gelman S. The Pathophysiology of Aortic Cross-clamping and Unclamping. *Anesthesiology.* 1995;82(4):1026–57.
6. Posner M, Gelman S. Pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Bailliere's Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2000;14(1):143–60.
7. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology.* 4 th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill Medical Pub. Division; 2006.
8. Szilagyi DE, Smith RF, DeRusso FJ, Elliott JP, Sherrin FW. Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life. *Ann Surg.* 1966;164(4):678–99.
9. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp Clin Cardiol.* 2011;16(1):11–5.
10. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, KD. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg.* 82(8):10066–70.
11. Hertzner NR, Hirsch AT, Haskal ZJ, Olin JW, Hiratzka LF, Stanley JC, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial

- Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation*. 2006;113(11).
12. Prpić I. *Kirurgija za medicinare*. 2 nd ed. Zagreb: Školska knjiga; 2002.
 13. Seol SH. Leriche syndrome. *J Med*. 2017;18(2):128–9.
 14. Zammert M, Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016;30(3):257–69.
 15. Gillespie DL, Connelly GP, Arkoff HM, Dempsey AL, Hilker RJ, Menzoian JO. Left ventricular dysfunction during infrarenal abdominal aortic aneurysm repair. *Am J Surg*. 1994;168(2):144–7.
 16. Meloche R, Pottercher T, J. Audet J, Dufresne O, Lepage C. Haemodynamic changes due to clamping of the abdominal aorta. *Canad Anaesth Soc J*. 1977;24(1)20-34.
 17. Montenić LJ, Buhre WF, de Jong SA, Harms JH, van Herwaarden JA, Kruitwagen CL, de Waal EE. Arterial pressure waveform analysis versus thermodilution cardiac output measurement during open abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(1):13–9.
 18. Roizen MF, Beaupre PN, Alpert RA, Kremer P, Cahalan MK, Shiller N, et al. Monitoring with two-dimensional transesophageal echocardiography. Comparison of myocardial function in patients undergoing supraceliac, suprarenal-infraceliac, or infrarenal aortic occlusion. *J Vasc Surg*. 1984;1(2):300–5.
 19. Bouchier-Hayes D, Cunningham AJ, O’Toole DP, Keeling F, McDonald N. The influence of collateral vascularisation on haemodynamic performance during abdominal aortic surgery. *Can J Anaesth*. 2009;36(1):44–50.
 20. Biais M, Calderon J, Pernot M, Barandon L, Couffinhal T, Ouattara A, et al. Predicting fluid responsiveness during infrarenal aortic cross-clamping in pigs. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1101–7.
 21. Gelman S, Reves JG, Fowler K, Samuelson PN, Lell WA SL. Regional blood flow during cross-clamping of the thoracic aorta and infusion of sodium nitroprusside. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85(2):287-91.
 22. Hong SA, Gelman S HT. Angiotensin and adrenoceptors in the hemodynamic response

- to aortic cross-clamping. *Arch Surg.* 1992;127(4):438-41.
23. MacKenzie S, Swan JR, D'Este C, Spigelman AD. Elective open abdominal aortic aneurysm repair: a seven-year experience. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(1):27-31.
 24. Reiz S, Peter T RO. Hemodynamic and cardiometabolic effects of infrarenal aortic and common iliac artery declamping in man--an approach to optimal volume loading. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1979;23(6):579-86.
 25. Gelman S, Khazaeli MB OR. Blood volume redistribution during cross-clamping of the descending aorta. *Anesth Analg.* 1994;78(2):219-24.
 26. Durrani NK, Yavuzer R, Mittal V, Bradford MM, Loboeki C, Silberberg B. The effect of gradually increased blood flow on ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *Am J Surg.* 2006;191(3):334-7.
 27. Blumenberg R, Fein IA, Gelfand M, Rackow EC, Falk JL. Hemodynamic and metabolic effects of abdominal aortic crossclamping. *Am J Surg.* 2004;142(2):174-7.
 28. Andersen MN, Border JR, Mouritzen C V. Acidosis, catecholamines and cardiovascular dynamics: when does acidosis require correction? *Ann Surg.* 1967;166(3):344-56.
 29. Taniyama T, Tominaga M, Inaba S, Sagiya M, Takahashi S, Yoshitake J, et al. Changes in end-tidal CO₂ level following tourniquet deflation during orthopedic surgery. *J Anesth.* 2004;6(1):9-16.
 30. Nemeth N, Kiss F, Klarik Z, Toth E, Mester A, Furka I. Simultaneous investigation of hemodynamic, microcirculatory and arterio-venous micro-rheological parameters in infrarenal or suprarenal aortic cross-clamping model in the rat. *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 2014;57(4):339-53.
 31. Tobias JD, Johnson JO, Lemoine K, Lawson NW. Acidosis following aortic cross-clamping: Is it the acid or carbon dioxide? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(1):73-4.
 32. Gal TJ, Cooperman LH, Berkowitz HD. Plasma renin activity in patients undergoing surgery of the abdominal aorta. *Ann Surg.* 1974;179(1):65-9.
 33. Licker M, Neidhart P, Bednarkiewicz M, Prêtre R, Montessuit M, Favre H, et al. Preoperative inhibition of angiotensin-converting enzyme improves systemic and renal

- haemodynamic changes during aortic abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 1996;76(5):632–9.
34. Normann NA, Taylor AA, Crawford ES, DeBakey ME, Saleh SA. Catecholamine release during and after cross clamping of descending thoracic aorta. *J Surg Res.* 1983;34(2):97–103.
 35. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial ROS-induced ROS release: An update and review. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg.* 2006;1757(5–6):509–17.
 36. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2017;255(6):1269–75.
 37. Andersen PT, Nielsen LK, Moller-Petersen J, Henneberg EW EK. Severe hypophosphatemia following elective abdominal aortic bypass grafting. *Acta Chir Scand.* 1987;153(11):641–6.
 38. Rittenhouse EA, Maixner W, Knott HW, Barnes RW JB. The role of prostaglandin E in the hemodynamic response to aortic clamping and declamping. *Surgery.* 1976;80(1):137–44.
 39. Caty MG, Guice KS, Oldham KT, Remick DG KS. Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Ann Surg.* 1990;212(6):694–700.
 40. Knudsen F, Andersen PT, Nielsen LK JC. Complement and leukocyte changes during major vascular surgery. *J Cardiothorac Anesth.* 1988;2(5):646–9.
 41. Bengtson A HM. Altered anaphylatoxin activity during induced hypoperfusion in acute and elective abdominal aortic surgery. *J Trauma.* 1986;26(7):631–7.
 42. Myers BD, Miller DC, Mehigan JT, Olcott CO 4th, Golbetz H, Robertson CR et al. Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest.* 1984;73(2):329–41.
 43. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, Stoney RJ, Ehrenfeld WK, Poler SM et al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery.* 1984;95(6):707–11.
 44. Abbott WM AW. The reversal of renal cortical ischemia during aortic occlusion by

- mannitol. *J Surg Res.* 1974;16(5):482–9.
45. Araujo M, Welch WJ. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(1):72–7.
 46. Yang B, Fung A, Pac-Soo C, Ma D. Vascular surgery-related organ injury and protective strategies: Update and future prospects. *Br J Anaesth.* 2016;117:32-43.
 47. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004; 66:480–85.
 48. Siegemund M, Van Bommel J, Stegenga ME, Studer W, Van Iterson M, Annaheim S, et al. Aortic cross-clamping and reperfusion in pigs reduces microvascular oxygenation by altered systemic and regional blood flow distribution. *Anesth Analg.* 2010;111(2):345–53.
 49. Vänni V, Turtiainen J, Hakala T, Salenius J, Suominen V, Oksala N, et al. Vascular comorbidities and demographics of patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surg (United States).* 2016;159(4):1191–8.
 50. Timaran CH, Chaikof EL, Illig KA, Dalman RL, Sicard GA, Makaroun MS, et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg.* 2009;50(4):S2–49.
 51. Duncan A, Pichel A. Anaesthesia for elective open abdominal aortic surgery. *Anaesth Intensive Care Med.* 2016;17(5):238–42.
 52. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin JE, et al. Central venous O₂saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care.* 2010;14(5):1–11.
 53. Wahlberg E, DiMuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: The influence of clamping time on renal function. *J Vasc Surg.* 2002;36(1):13–8.
 54. Jarnberg PO. Renal protection strategies in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(4):645–60.
 55. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32:451–4.

56. Sadovnikoff N, Gelman S. Perioperative renal protection. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1999;12(3):337–41.
57. Bajwa SJS, Sharma V. Peri-operative renal protection: The strategies revisited. *Indian J Urol.* 2012;28(3):248–55.
58. Srivastava A. Fluid Resuscitation: Principles of Therapy and “Kidney Safe” Considerations. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(4):205–12.
59. Roberts DA, Shaw AD. Impact of volume status and volume therapy on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):345–52.
60. Smilkstein, MJ., Knapp, GL., Kulig, KW., Rumack B, Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA, et al. *The New England Journal of Medicine.* 2010;319(24):1557–62.
61. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2157–68.
62. Schortgen F, Brochard L. Colloid-induced kidney injury: experimental evidence may help to understand mechanisms. *Crit Care.* 2009;13(2):130.
63. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, et al. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500ml) in mild- -to-severe renal impairment. *Anesth Analg.* 2002; 95:544–551.
64. Dickenmann M, Oetl T, Mihatsch MJ. Osmotic Nephrosis: Acute Kidney Injury With Accumulation of Proximal Tubular Lysosomes Due to Administration of Exogenous Solutes. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):491–503.
65. Marx G, Simon T-P, Schuerholz T, Wolf G, Weinmann L, Reinhart K, et al. Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model. *Crit Care.* 2009;13(1):23.
66. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2012;109:29–38.
67. Yeung KK, Groeneveld M, Lu JJN, van Diemen P, Jongkind V, Wisselink W. Organ protection during aortic cross-clamping. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*

- 2016;30(3):305–15.
68. Karajala V, Mansour W, Kellum JA (2009) Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol.* 75:251–257.
 69. Goksin I, Adali F, Enli Y, Akbulut M, Teke Z, et al. (2011) The effect of phlebotomy and mannitol on acute renal injury induced by ischemia/ reperfusion of lower limbs in rats. *Ann Vasc Surg.* 25:1118–1128.
 70. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Mannitol increases renal blood flow and maintains filtration fraction and oxygenation in postoperative acute kidney injury: a prospective interventional study. *Crit Care.* 2012;16(4):159.
 71. England MD, Cavarocchi NC, O'Brien JF, Solis E, Pluth JR, Orszulak TA, et al. Influence of antioxidants (mannitol and allopurinol) on oxygen free radical generation during and after cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1986;74(5):134-7.
 72. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL Loscalzo J. *Harrison's™ Principles of Internal Medicine.* 20th edition. USA:McGraw-Hill Education; 2018.
 73. Kheterpal S, Shanks AM, Campbell DA, Heung M, Englesbe M, Tremper KK, et al. Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patients Undergoing General Surgery. *Anesthesiology.* 2009;110(3):505–15.
 74. Tallgren M, Salmenperä M, Raininko E, Hynninen M, Niemi T, Pöyhiä R, et al. Acute Renal Injury and Dysfunction Following Elective Abdominal Aortic Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(5):550–5.
 75. Bang JY, Lee JB, Yoon Y, Seo HS, Song JG, Hwang GS. Acute kidney injury after infrarenal abdominal aortic aneurysm surgery: a comparison of AKIN and RIFLE criteria for risk prediction. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):993–1000.
 76. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth.* 2005;95(1):20–32.
 77. Castagno C, Varetto G, Quaglino S, Frola E, Scozzari G, Bert F, et al. Acute kidney injury after open and endovascular elective repair for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2016;64(4):928–933.
 78. Vučović D. *Anesteziologija I.* Beograd: Zavod za udžbenike; 2014.

79. Guyton AC. Stvaranje mokraće u bubrežima: I. Glomerularna filtracija, bubrežni protok krvi i njihova kontrola, Poglavlje 26. Iz: Guyton AC, urednik. Medicinska fiziologija, prevod devetog izdanja. Beograd:Savremena administracija, 1999;307.
80. Mulroney SE, Myers AK. Netter's essential physiology. 1st. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009;
81. Bellomo R, Ronco C KJ et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8:204–12.
82. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review. Clin Kidney J. 2013;6(1):8–14.
83. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. The Acute Kidney Injury Network. Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):31.
84. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(5):1569–74.
85. KDIGO Board Members. KDIGO Clinical Practice Guideline For Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):3.
86. Gašparović V. Bubrežne bolesti i liječenje u JIL, Poglavlje 62. Iz: Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Intenzivna medicina, prvo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2008;767.
87. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. Compr Physiol. 2012;2(2):1303–53.
88. Jefferson JA, Thurman JM, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury, Chapter 66. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology 4th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, 2010;800.
89. Bonventre J V, Yang L. Science in medicine Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. J Clin Invest. 2011;121(11).
90. Siegel NJ, Devarajan P, Van Why S. Renal cell injury: metabolic and structural

- alterations. *Pediatric Research*. 1994; 36:129–136.
91. Katsenis K, Dafnios N, Karvouni E, Iacovidou N, Kotsis T, Chalkias A, et al. The Effect of Perioperative Ischemia and Reperfusion on Multiorgan Dysfunction following Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–11.
 92. Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med*. 2008;36(4):152-8.
 93. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):331–44.
 94. Morgan et al. Anesthesia for patients with renal disease, Chapter 32. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical anesthesiology*, 4th edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006;743.
 95. Gounden V, Jialal I. Renal Function Tests. [Updated 2019 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
 96. DW C, MH G. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
 97. Wilkie M, Price CP, Newman DJ, White T, Grubb AO, Thakkar H, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 2007;47(1):312–8.
 98. Trabold S, Herget-Rosenthal S, Kribben A, Pietruck F, Philipp T, Holtmann M. Cystatin C: Efficacy as Screening Test for Reduced Glomerular Filtration Rate. *Am J Nephrol*. 2003;20(2):97–102.
 99. Hüsing J, Göring F, Janssen O, Kribben A, Pietruck F, Philipp T, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66(3):1115–22.
 100. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221–6.
 101. Chantrel F, Agin A, Offner M, Koehl C, Moulin B, Hannedouche T, et al. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol*. 2000;54:374-81.

102. 21. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis. *Am J of Kidney Dis.* 2011;58(3): 356-65.
103. Shlipak MG, Coca SG, Wang Z, Devarajan P, Koyner JL, Patel UD, et al. Presurgical serum cystatin C and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):366–73.
104. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: A meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep.* 2017;7:1–11.
105. Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Broker Preuss M, Bökenkamp A. Increased urinary cystatin C reflects renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem.* 2007;40:946-51.
106. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function. *Kidney Int.* 2004;65:1416-21.
107. Čabarkapa V, Mijović R, Stošić Z, Ćurić N, Žeravica R, Ilinčić B. Estimation glomerular filtration rate from cystatin C and creatinine in patients with thyroid dysfunction. *J Med Biochem.* 2012;31:88-93.
108. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol.* 2008;12:132-9.
109. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem.* 2009;55:1932-43.
110. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(5):207.
111. Arthur JM, Bennett MR, Seneff MG, Chalikonda DM, Shaw AD, Koyner JL, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):2023–31.
112. Darmon M, Ostermann M, Joannidis M. Predictions are difficult...especially about AKI. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):932–4.

113. Golden D, Corbett J, Forni LG. Peri-operative renal dysfunction : prevention and management. *Anaesthesia*. 2016;71:51–7.
114. Jiang L, Jiang S, Zhang M. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Chinese J Emerg Med*. 2016;25(7):862–3.
115. Chertow GM, Lazarus M, Christiansen CL, Cook F, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997;95:878–884.
116. Lachance P, Villeneuve PM, Rewa OG, Wilson FP, Selby NM, Featherstone RM, et al. Association between e-alert implementation for detection of acute kidney injury and outcomes: A systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(2):265–72.
117. Van den Berghe G, Casaer M, Schetz M, Güiza F, Derese I, Wouters P, et al. AKI predictor, an online prognostic calculator for acute kidney injury in adult critically ill patients: development, validation and comparison to serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):764–73.
118. Wu Z, Yuan D, Zhao J, Huang B. Risk factors for postoperative renal dysfunction following open surgical repair of abdominal aortic aneurysms retrospective analysis. *Oncotarget*. 2017;8(58):97749–57.
119. Lee SM, Jung JW, Lee JH, Choi JW, Sung KI, Cho HS, et al. Simplified Clinical Risk Score to Predict Acute Kidney Injury After Aortic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1158–66.
120. B. Janičić, Z. Novović. Procena uspešnosti u klasifikovanju rezultata na osnovu graničnih (cut-off) skorova: Receiver Operating Characteristic curve. *Primenjena psihologija* 2011. 4:335-51.
121. Uvelin A. Prediktivni faktori nastanka akutne renalne insuficijencije na odeljenju intenzivnog lečenja. [disertacija] Medicinski fakultet: Univerzitet u Novom Sadu; 2014.
122. Waikar SS, McMahon GM, Zeng X, Brunelli SM, Bates DW. Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;9(1):12–20.
123. Chertow GM. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized

- Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365–70.
124. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE: The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1361–69.
 125. Ricci Z, Cruz D, Ronco C: The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008;73:538– 46.
 126. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(6):1597–605.
 127. Greenberg RK, Chuter TA, Lawrence-Brown M, Haulon S, Nolte L. Analysis of renal function after aneurysm repair with a device using suprarenal fixation (Zenith AAA Endovascular Graft) in contrast to open surgical repair. *J Vasc Surg.* 2004; 39:1219–28.
 128. Johnston KW. Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality. *J Vasc Surg.* 1989;9(3):437–47.
 129. Karafa MT, Beven EG, Hertzner NR, Krajewski LP, Mascha EJ, O’Hara PJ. Open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: The Cleveland Clinic experience from 1989 to 1998. *J Vasc Surg.* 2002;35(6):1145–54.
 130. Tang Y, Huang K, Chen J, Liang P, Fung E, Xu A, et al. The incidence, risk factors and in-hospital mortality of acute kidney injury in patients after abdominal aortic aneurysm repair surgery. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1–8.
 131. Huber TS, Wang JG, Derrow AE, Dame DA, Ozaki CK, Zelenock GB, et al. Experience in the United States with intact abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2001;33:304-10.
 132. Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromso Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154:236-4.
 133. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RA. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic

- aneurysm. *Br J Surg.* 2000;87:195-200.
134. Johnston KW. Influence of sex on the results of abdominal aortic aneurysm repair. Canadian Society for Vascular Surgery Aneurysm Study Group. *J Vasc Surg.* 1994;20:914-23.
 135. Pascual J, Liaño F, Ortuño J. The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:144-53.
 136. Fuiano G, Sund S, Mazza G, Rosa M, Caglioti A, Gallo G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int.* 2001;59: 1052-8.
 137. 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.
 138. Wang J, Yu W, Zhai G, Liu N, Sun L, Zhu J. Independent risk factors for postoperative AKI and the impact of the AKI on 30-day postoperative outcomes in patients with type A acute aortic dissection: An updated meta-analysis and metaregression. *J Thorac Dis.* 2018;10(5):2590–8.
 139. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM et al. Predictors of Postoperative Acute Renal Failure after Noncardiac Surgery in Patients with Previously Normal Renal Function. *Anesthesiology.* 2007;107(6):892–902.
 140. Li C, Yang WH, Zhou J, Wu Y, Li YS, Wen SH et al. Risk factors for predicting postoperative complications after open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair : results from a single vascular center in China. *J Clin Anesth.* 2013;25(5):371–8.
 141. Ying W, Li J, Yuan X, Chuan-yun Q, Shu-sheng L, Tie-he Q et al. Prevalence, risk factors, clinical course, and outcome of acute kidney injury in Chinese intensive care units: a prospective cohort study. *Chin Med J.* 2013;126 (23): 4409-16.
 142. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950;29:496–507.
 143. Wesson, LG. Renal hemodynamics in physiological states. In: Wesson, LG., editor. *Physiology of the Human Kidney.* Grune & Stratton; New York, NY:1969. p. 96-108.

144. Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110:55–60.
145. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney and body surface in normal man. *Anat Rec.* 1992;232:194–201.
146. Hill GS, Heudes D, Bariéty J. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. *Kidney Int.* 2003;63:1027–1036.
147. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, et al. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol.* 1974;80:227–234.
148. Thomas SE, Anderson S, Gordon KL, Oyama TT, Shankland SJ, Johnson RJ. Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:231–242.
149. Fuaino G, Sund S, Mazza G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int.* 2001;59:1052–1058.
150. Anderson S. Ageing and the renin-angiotensin system. Editorial Comment. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1997;12:1093–1094.
151. Piccinni P, Goldstein SL, Chawla LS, Alessandri E, Anello CB, Bohannon W, et al. Utilization of Small Changes in Serum Creatinine with Clinical Risk Factors to Assess the Risk of AKI in Critically Ill Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;(13):663–72.
152. Hsu RK, Hsu C yuan. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2016;36(4):283–92.
153. Waikar SS, Bonventre J V. Can we rely on blood urea nitrogen as a biomarker to determine when to initiate dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):903–4.
154. Drawz PE, Miller RT, Sehgal AR. Predicting hospital-acquired acute kidney injury - A case-controlled study. *Ren Fail.* 2008;30(9):848–55.
155. De Geus HRH, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: A narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J.* 2012;5(2):102–8.
156. Hobson C, Ruchi R, Bihorac A. Perioperative Acute Kidney Injury: Risk Factors and

- Predictive Strategies. *Crit Care Clin.* 2017;33(2):379–96.
157. Ng SY, Sanagou M, Wolfe R, Cochrane A, Smith JA, Reid CM. Prediction of acute kidney injury within 30 days of cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(6):1875–83.
 158. Grynberg K, Polkinghorne KR, Ford S, Stenning F, Lew TE, Barrett JA, et al. Early serum creatinine accurately predicts acute kidney injury post cardiac surgery. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1–7.
 159. Westhuyzen J. Cystatin C: A promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(4):387–94.
 160. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem.* 2007;40(3–4):153–61.
 161. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:747–53.
 162. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, et al. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol.* 2000;54:203–9.
 163. Lee SH, Youn YN, Choo HC, Lee S, Yoo KJ. Cystatin C as a predictive marker of renal dysfunction and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart.* 2015;101(19):1562–8.
 164. Wald R, Liangos O, Perianayagam MC, Kolyada A, Herget-Rosenthal S, Mazer CD, et al. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1373–9.
 165. Naifar M. Predictive Value of Baseline Cystatin C for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Biomed J Sci Tech Res.* 2018;8(5):1–7.
 166. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;83(6):1341–9.
 167. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey AT. Risk factors for

- development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical Care Research and Practice*. 2012;2012:691013.
168. Zhang J, Feng G, Yang Y, Zhang P, Pu C, Zhao G. Acute kidney injury after radical gastrectomy: a single centre study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:973-7.
 169. Murray P. Who is at increased risk for acute kidney injury following noncardiac surgery? *Crit Care*. 2009;13(4):4–5.
 170. Prowle JR, Liu YL, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2011;15(4):172.
 171. Lehner GF, Forni LG, Joannidis M. Oliguria and Biomarkers of Acute Kidney Injury: Star Struck Lovers or Strangers in the Night? *Nephron*. 2016;134(3):183–90.
 172. Roche AM, James MF. Colloids and crystalloids: Does it matter to the kidney? *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(6):520–4.
 173. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001;357:911-916.
 174. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N at al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39.
 175. Serpa Neto A, Veelo DP, Peireira VG, de Assunção MS, Manetta JA, Espósito DC et al. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Crit Care*. 2014;29(1):185.
 176. Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: A comparative review. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(9):721–38.
 177. Parreiras VC, Rocha I de S, Martins AS, Meira EB de S, Taniguchi FP. Influence of fresh frozen plasma as a trigger factor for kidney dysfunction in cardiovascular surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(3):405–10.
 178. Kindzelski BA, Corcoran P, Siegenthaler MP, Horvath KA. Postoperative acute kidney

- injury following intraoperative blood product transfusions during cardiac surgery. *Perfusion*. 2018;33(1):62–70.
179. Aykut G, Kilercik M, Arıtürk C, et al. Correction of dilutional anemia induces renal dysfunction in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting: a consequence of microcirculatory alterations? *J Nephrol*. 2018; 31: 417-422.
 180. Almac E, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21:195-208.
 181. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Advance targeted transfusion in anemic cardiac surgical patients for kidney protection: an unblinded randomized pilot clinical trial. *Anesthesiology*. 2012;116(3):613-21.
 182. Iyigun M, Aykut G, Tosun M, Kilercik M, Aksu U, Güler T, et al. Perioperative risk factors of acute kidney injury after non-cardiac surgery: A multicenter, prospective, observational study in patients with low grade American Society of Anesthesiologists physical status. *Am J Surg*. 2019;S0002-9610(18)31643-X.
 183. Brandstrup, B. et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2.003;238:641–48.
 184. Payen, D. et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008;12:74.
 185. Bouchard, J. et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;76,:422–27.
 186. Garzotto F, Ostermann M, Martin-Langerwerf D, et al. The dose response multicentre investigation on fluid assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20(1):196.
 187. Malbrain, M. L. et al. Results from the International Conference of Experts on Intraabdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med*. 2006;32:1722–32.
 188. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(2):107–15.

189. Prowle JR, Chua HR, Bagshaw SM, Bellomo R. Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury - a systematic review. *Crit Care*. 2012;16(4).
190. Hur M, Koo CH, Lee HC, Park SK, Kim M, Kim WH, et al. Preoperative aspirin use and acute kidney injury after cardiac surgery: A propensity score matched observational study. *PLoS One*. 2017;12(5):1–14.
191. Hu J, Wang Y, Geng X, Chen R, Xu X, Zhang X, et al. Metabolic acidosis as a risk factor for the development of acute kidney injury and hospital mortality. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):2362–74.
192. Ataei N, Bazargani B, Ameli S, Madani A, Javadilarijani F, Moghtaderi M, et al. Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children. *Pediatric Nephrology*. 2013;29(1):133–38.
193. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International*. 2004;66(3): 1115–122.