

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Снежана П. Пешић

ПОКАЗАТЕЉИ ОКСИДАТИВНОГ
СТРЕСА У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА
АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ
ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

докторска дисертација

Београд, 2014.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Snežana P. Pešić

**THE INDICATORS OF THE OXIDATIVE
STRESS IN VARIOUS STAGES OF THE
ACUTE RENAL FAILURE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014.

**Ментор: Проф.др Биљана Стојимировић, Универзитет
у Београду, Медицински факултет**

**Коментор: Проф.др Владимир Јаковљевић,
Универзитет у Крагујевцу, Медицински факултет**

Чланови комисије:

- 1. Проф.др Драган Ђурић, Универзитет у
Београду, Медицински факултет**
- 2. Доц.др Јадранка Одовић, Универзитет у
Београду, Фармацеутски факултет**
- 3. Проф.др Наташа Петронијевић, Универзитет
у Београду, Медицински факултет**
- 4. Проф.др Зоран Тодоровић, Универзитет у
Београду, Медицински факултет**
- 5. Проф.др Милета Поскурица, Универзитет у
Крагујевцу, Медицински факултет**

Датум одбране _____

ПОКАЗАТЕЉИ ОКСИДАТИВНОГ СТРСА У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Снежана Пешић

РЕЗИМЕ

Циљ: Основни циљ је био одређивање и праћење показатеља оксидативног стреса у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције. У оквиру основног циља издвајају се појединачни циљеви: одређивање показатеља оксидативног стреса (1. супероксид анјон радикала (O_2^-) 2. водоник пероксида (H_2O_2) 3. азот монооксида (NO) и 4. индекса липидне пероскидације (TBARS)) и показатеља антиоксидантне заштите ензима (1. супероксид-дисмутазе (SOD), 2. каталазе (CAT) и неензимске компоненте 3. редукованог глутатиона (GSH)) у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције; поређење добијених показатеља у свим испитиваним фазама акутне бубрежне инсуфицијенције; поређење показатеља оксидативног стреса са осталим биохемијским анализама од значаја за акутну бубрежну инсуфицијенцију; одређивање корелације показатеља оксидативног стреса и ензимске антиоксидативне активности са вредностима јачине гломерулске филтрације и клиренса креатинина у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције.

Методологија: Истраживањем су били обухваћени болесници код којих се АБИ појавила у периоду од јануара 2008. до јануара 2010. године, укупно 69 болесника, у јединици интензивне неге, најчешће након кардиоваскуларних хируршких интервенција, старости изнад 18 година, код којих је постављена дијагноза АБИ на основу пораста концентрације креатинина у серуму за 50% у односу на референтне вредности и истовремено већа концентрација од $176 \mu\text{mol/l}$. Истраживање је спроведено у Клиничком Центру Србије (Институт за Кардиоваскуларне болести) у Београду, у три фазе АБИ. I фаза је фаза

постављања дијагнозе, која се одликује олигуријом/ануријом, II фаза је фаза успостављања диурезе и III фаза је полиурична фаза. У овим фазама болести болесникцима су узимани узорци крви за биохемијске анализе, гасне анализе и узорци крви за одређивање параметара оксидативног статуса. Као параметри антиоксидативне заштите одређивани су активност супероксид-дисмутазе (SOD), каталазе (CAT), редукованог глутатиона (GSH) у лизату еритроцита. Као параметре прооксиданаса одређивани су индекс липидне пероскидације, мерен као TBARS, водоник пероксид (H_2O_2), супероксид анјон радикал (O_2^-) и азот моноксид (NO) у плазми на спектрофотометру *Analytic Jena Specord S 600*.

Резултати: Средња вредност TBARS у олигуричној фази је $2,91 \pm 0,26$ nmol/ml плазме. У фази успостављања диурезе је порасла статистички значајано ($Z=2,116$; $p<0,05$) на $4,00 \pm 0,52$ nmol/ml плазме, а у полиуричној фази је порасла статистички незначајно ($Z=-0,564$; $p>0,05$) на $4,62 \pm 1,05$ nmol/ml плазме. Између олигуричне и полиуричне фазе пораст TBARS-а није статистички значајан ($Z=0,423$; $p>0,05$).

Средња вредност O_2^- у олигуричној фази била је $7,65 \pm 8,82$ nmol/ml плазме. У фази успостављања диурезе порасла је на $10,16 \pm 10,22$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=1,637$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $8,30 \pm 9,86$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,435$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе, и на полиуричну фазу ($Z=1,067$; $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција O_2^- у свим фазама АБИ статистички значајно је била различита од теоријске нормалне криве $p<0,01$.

Средња вредност NO у олигуричној фази била је $14,95 \pm 8,12$ nmol/ml плазме. У фази успостављања диурезе порасла је статистички значајно ($Z=2,326$; $p<0,05$) на $19,41 \pm 10,40$ nmol/ml плазме. У фази полиурије пала је статистички без значаја ($Z=1,046$; $p>0,05$) на $16,90 \pm 8,43$ nmol/ml, у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе пораст NO није био статистички значајан, са медијаном од $15,16$ nmol/ml, ($Z=1,113$; $p>0,05$), и 95% интервалом поверња од $13,86$ до $22,50$ nmol/ml.

Средња вредност H_2O_2 у олигуричној фази била је $5,47 \pm 6,51$ nmol/ml плазме, порасла је статистички без значаја на $6,23 \pm 7,31$ nmol/ml плазме у фази успостављања диурезе ($Z=1,213$, $p>0,05$), а у полиуричној фази на $7,89 \pm 9,49$ nmol/ml плазме, ($Z=0,198$, $p>0,05$), без статистичког значаја у односу на фазу успостављања диурезе и на олигуричну фазу ($Z=0,726$; $p>0,05$). Упоредјујући вредности H_2O_2 према разлићитим фазама болести није било статистички значајне разлике.

Средња вредност SOD у олигуричној фази била је $1343,09 \pm 1711,11$ J/gHb $\times 10^3$, пала је у фази успостављања диурезе на $1216,13 \pm 1437,94$ J/gHb $\times 10^3$, статистички незначајано ($Z=0,754$, $p>0,05$). У полиуричној фази порасла је без статистичког значаја ($Z=0,127$, $p>0,05$) на $1564,69 \pm 2090,22$ J/gHb $\times 10^3$ у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе пораст SOD није био статистички значајан ($Z=1,246$; $p>0,05$).

Средња вредност CAT у олигуричној фази била је $27,01 \pm 26,51$ J/gHb $\times 10^4$, у фази успостављања диурезе пала је без статистичког значаја ($Z=1,041$, $p>0,05$) на $20,20 \pm 18,72$ J/gHb $\times 10^4$, у полиуричној фази на $17,13 \pm 25,13$ J/gHb $\times 10^4$ статистички значајно ($Z=2,391$; $p<0,02$). Између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе пад вредности CAT је без статистичког значаја ($Z=1,707$, $p>0,05$).

Средња вредност GSH у олигуричној фази била је $442,20 \pm 103,85$ nmol/ml еритроцита, у фази успостављања диурезе је статистички значајно ($Z=1,041$, $p<0,05$) порасла на $1148,05 \pm 4736,00$ nmol/ml еритроцита, а у полиуричној фази је пала на $439,98 \pm 95,5$ nmol/ml еритроцита, без статистичког значаја ($Z=0,808$, $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада ($Z=0,023$; $p>0,05$).

Упоредјујући резултате кроз три фазе мерења нашли смо статистички значајну разлику у нивоу азот монооксида, који се статистички значајно повећава у фази успостављања диурезе ($p<0,05$), а затим смањује у полиуричној фази, статистички значајан пораст TBARS који је порастао у фази успостављања диурезе ($p<0,05$), а затим, се није битније мењао и пораст редукованог глутатиона

у фази успостављања диурезе ($p < 0,05$), а затим значајно смањење у полиуричној фази. Наши резултати су показали фазно-зависну модификацију код три параметара оксидативног статуса (TBARS, NO и GSH).

Закључци: Добијени резултати показују да оксидативни стрес може изазвати ендотелну дисфункцију и бити додатни узрок погоршања акутне бубрежне инсуфицијенције. Овим истраживањем расветљени су неки механизми нарушавања редокс равнотеже код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом и пружене су смернице за даље истраживање. Резултати ове докторске дисертације би могли да помогну у одређивању најповољнијег тренутка започињања евентуалне примене модулатора редокс равнотеже у акутној бубрежној инсуфицијенцији.

Кључне речи: Акутна бубрежна инсуфицијенција, оксидативни стрес, прооксиданти, антиоксиданти.

THE INDICATORS OF THE OXIDATIVE STRESS IN VARIOUS STAGES OF THE ACUTE RENAL FAILURE

Snežana Pešić

SUMMARY

Objective: Increased oxidative stress in acute kidney disease (AKD) was suggested to be both a cause and an effect of renal injury. However, the evolution of oxidant stress from early stages of renal function decline is not fully clear. This study aimed to determine the oxidant-antioxidant balance across the whole range of renal function. On the other hand, studies addressing the contribution of oxidative stress in different phases of AKI are lacking, determination of the phase characterized by the most important oxidative damage will become the major therapeutic target. Accordingly, the present study was aimed to dynamically assess the redox status in patients with AKD throughout the evolution of the disease.

Methodology: The study included patients (whole number 69) that were in intensive care units, at the Clinical Center Serbia, with cardiovascular pathology, usually after cardiovascular surgery, age over 18 years, in whom the diagnosis of ARF based on the increase in serum creatinine by 50% compared to the reference values, while higher concentrations of 176 nmol/l. They were followed through three phases of acute renal failure, first phase is the stage of diagnosis, which is characterized by oliguria / anuria, second phase is to establish diuresis, and third phase of the polyuric phase. In these stages of the disease patients were taken blood samples for biochemical analysis. From the collected plasma we measured prooxidants (index of lipid peroxidation, measured as TBARS, nitric oxide NO, superoxide anion radical O_2^- and hydrogen peroxide H_2O_2) while antioxidants (activity of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH)) we measured from erythrocyte lysate, using spectrophotometer Analytic Jena Specord®.

Results: The mean value of TBARS in oliguric phase was 2.91 ± 0.26 nmol/ml plasma. In the phase of established diuresis there was an increase in the mean values of TBARS 4.00 ± 0.52 nmol/ml, which was confirmed by a statistically significant increase ($Z=2.116$, $P<0.05$). In polyuric phase was an increase in the mean values of TBARS 4.62 ± 1.05 nmol/ml and a median of 2.64 nmol/ml, which wasn't confirmed as a statistically significant increase ($Z=0.564$, $P<0.05$). Between oliguric and polyuric phase wasn't statistically significant increase ($Z=0,423$; $p>0,05$).

The mean value of O_2^- in oliguric phase was $7,65 \pm 8,82$ nmol/ml. At the phase of established diuresis there was an increase in the mean of O_2^- $10,16 \pm 10,22$ nmol/ml plasma, which wasn't confirmed as a statistically significant increase ($Z=1.637$, $P>0.05$). In poliuric phase there was decrease of O_2^- to $8,30 \pm 9,86$ nmol/ml plasma, which wasn't confirmed as a statistically significant decrease ($Z=0.435$; $P>0.05$) comparing to phase of established diuresis. Comparing oliguric and polyuric phase we didn't found statistically significant changes in the values of O_2^- ($Z=1.067$; $P>0.05$). Compared to control group, values of all pro-oxidant markers were significantly increased in our study group, at admission.

The mean value of NO in oliguric phase was $14,95 \pm 8,12$ 14 nmol/ml. In the phase of established diuresis there was an increase in mean NO $19,41 \pm 10,40$ nmol/ml, which was confirmed by a statistically significant increase ($Z=2.326$, $P<0.05$). In the polyuric phase was a decrease in the mean NO to $16,90 \pm 8,43$ nmol/ml and a median of 15.16 nmol/ml, which wasn't confirmed as statistically significant decrease ($Z=1,113$; $p>0,05$) comparing to the oliguric phase, and 95% confidence interval ranged from 13.86 to 22.50 nmol/ml.

The mean value of H_2O_2 in oliguric phase was $5.47 \pm 6,51$ nmol/ml. At the phase of established diuresis there was an increase in the mean H_2O_2 $6.23 \pm 7,31$ nmol/ml plasma, which was confirmed as a statistically significant increase ($Z=1.213$, $P>0.05$). In poliuric phase there was increase of H_2O_2 to $7.89 \pm 9,49$ nmol/ml plasma, which wasn't confirmed as a statistically significant decrease. Comparing values of H_2O_2 through various phases of disease, we didn't found statistically significant changes.

The mean value of SOD in oliguric phase was $1343,09 \pm 1711,11$ U/gHbx 10^3 . At the phase of established diuresis there was a decrease in the mean of SOD $1216,13 \pm 1437,94$ U/gHbx 10^3 , which wasn't confirmed as a statistically significant decrease ($Z=0.754$ $P>0.05$). Although there was an increase in the value of SOD in poliuric phase to $1564,69 \pm 2090,22$ U/gHbx 10^3 , we didn't notice statistically significant difference comparing with the polyuric phase.

The mean value of CAT in oliguric phase was $27,01 \pm 26,51$ U/gHbx 10^3 . At the phase of established diuresis there was a decrease in the mean of CAT $20,20 \pm 18,72$ U/gHbx 10^3 , which wasn't confirmed as a statistically significant decrease ($Z=1.041$ $P>0.05$). The mean value of CAT decreased in polyuric phase to $17,13 \pm 25,13$ U/gHbx 10^3 , which wasn't confirmed as a statistically significant decrease ($Z=1.707$, $P>0.05$), comparing to phase of established diuresis.

The mean value of GSH in oliguric phase was $442,20 \pm 103,85$ nmol/ml. At the phase of established diuresis there was an increase in the mean of GSH 1148.05 ± 147.56 nmol/ml plasma, which was confirmed as a statistically significant increase ($Z=1,041$, $p<0,05$). The mean value of GSH decreased in polyuric phase to $439,98 \pm 95,5$ nmol/ml of erythrocytes, which wasn't confirmed as a statistically significant decrease ($Z=0,808$, $p>0,05$), comparing to phase of established diuresis.

When compared to the control group, the values of CAT at admission were significantly decreased whereas the ones of GSH and SOD increased. Comparing the results of three measurements we found a statistically significant difference in the level of nitric oxide, which statistically increases in the second stage ($p=0,002$) and then decreased in the third phase, and a statistically significant increase in TBARS, which rises to the second stage ($p=0,04$) and then, does not change significantly until the third phase, and increased in the level of glutation (GSH) in the second stage ($p<0,05$) and then significantly decreased in the third phase.

Conclusion: Obtained results suggest that pro oxidative parameters can cause endothelial dysfunction and may be an additional cause of the deterioration of the disease in acute renal failure. Results from present study may be of clinical importance

regarding better understanding the role of oxidative stress in in pathogenesis of acute kidney injury, and thus improvement in the treatment of such complex pathophysiological phenomenon, in sence of involvement of anti-oxidative adjuvant therapy in these patients.

Key words: acute kidney disease, oxidative stress, prooxidants, antioxidants

САДРЖАЈ

1	УВОД	1
1.1	Акутна бубрежна инсуфицијенција.....	2
	Дефиниција акутне бубрежне инсуфицијенције	2
	Клиничка подела акутне бубрежне инсуфицијенције	3
	Патофизиологија акутне бубрежне инсуфицијенције	5
	Патофизиологија акутне бубрежне инсуфицијенције изазване исхемијско-реперфузионим оштећењем.....	5
	Патофизиологија акутне бубрежне инсуфицијенције изазване токсичним оштећењем	8
	Клиничка слика акутне бубрежне инсуфицијенције	8
	Дијагноза акутне бубрежне инсуфицијенције	9
	Лечење акутне бубрежне инсуфицијенције	11
1.2	Метаболизам кисеоника	11
	Молекулски механизми стварања реактивних врста.....	12
	Супероксид анјон радикал (O_2^-).....	12
	Водоник пероксид (H_2O_2)	13
	Хидроксил радикал ($\cdot OH$)	14
	Синглет кисеоник (1O_2)	14
	Азот моноксид ($NO\cdot$)	15
	Оксидативна оштећења ћелија.....	16
	Оксидативна оштећења липида	17
	Оксидативна оштећења протеина и нуклеинских киселина	20
	Оксидативна оштећења угљених хидрата.....	20
1.3	Антиоксидативни заштитни систем	21
	Супероксид-дисмутаза (SOD)	22
	Каталаза (CAT)	23
	Глутатион -пероксидаза (GSH-Px)	24
	Глутатион-S-трансфераза (GST)	25
	Глутатион-редуктаза (GR)	26
	Неензимски антиоксидативни систем	26
	Витамин С (Аскорбинска киселина)	27
	Витамин Е (α -токоферол).....	27
	Глутатион (GSH).....	28
	Коензим Q (CoQ).....	28
2	ЦИЉ	30
	Хипотезе.....	30

3	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	32
3.1	Тип студије.....	32
3.2	Узорак испитиваних болесника	32
3.3	Узорак испитиваних обележја-варијабли	33
3.4	Узимање узорака крви за анализу.....	33
3.5	Методe за одређивање активности антиоксидативних ензима.....	34
	Одређивање активности супероксид-дисмутазе (SOD)	34
	Одређивање активности каталезе (CAT)	35
	Одређивање активности глутатиона (GSH).....	36
3.6	Методe за одређивање реактивних врста кисеоника	37
	Одређивање концентрације водоник пероксида (H ₂ O ₂)	37
	Одређивање концентрације супероксид анјон радикала (O ₂ ⁻).....	38
	Одређивање индекса липидне пероксидације	38
	Одређивање концентрације азот монооксида (NO·)	39
	Одређивање биохемијских параметара.....	40
3.7	Статистички методи обраде резултата	41
4	РЕЗУЛТАТИ.....	43
4.1	Опис узорка испитаника	43
	Животно доба	43
	Демографске карактеристике испитиваних болесника	44
	Време до постављања дијагнозе	45
	Дистрибуција испитаника у односу на присуство анеуризме абдоминалне аорте	47
	Пол испитаника са и без анеуризме абдоминалне аорте.....	48
	Добне групе испитаника са и без анеуризме абдоминалне аорте	49
	Период до постављања дијагнозе код испитаника са и без анеуризме абдоминалне аорте	50
	Степен ухрањености болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте	50
	Примена супортивне механичке вентилације, хемодијализе, појава инсуфицијенције јетре, пораст креатин киназе.....	51
	Смртност болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом.....	52
4.2	Крвни притисак и диуреза по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције.....	52
	Крвни притисак испитаника у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције.....	52
	Диуреза код испитаника према фазама.....	53
4.3	Крвне слике и биохемијски параметри – поређење са референтним вредностима	54
4.4	Крвна слика испитаника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције...57	
4.5	Динамика биохемијских параметра и гасних анализе у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције.....	58
4.6	Параметри азотемије и клиренса креатинина по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције	61
4.7	Резултати испитивања оксидативног статуса у различитим фазама лечења.....	64
	Поређење параметара оксидативног статуса код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом у односу на контролну групу.....	64

Динамика индекса липидне пероксидације у плазми код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом	65
Динамика супероксид анјон радикала у плазми код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом.....	66
Динамика азот монооксида у плазми код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом.....	67
Динамика водоник пероксида у плазми код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом.....	69
Динамика активности супероксид дисмутазе у еритроцитима код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијо.....	70
Динамика активности каталазе у еритроцитима код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијо	71
Динамика редукованог глутатиона у еритроцитима код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијо	73
4.8 Резултати испитивања оксидативног статуса у различитим фазама лечења у односу на добне групе	74
Динамика индекса липидне пероксидације у односу на старосну доб.....	74
Динамика супероксид анјон радикала у односу на старосну доб	76
Динамика азот монооксида у односу на старосну доб	77
Динамика водоник пероксида у односу на старосну доб.....	78
Динамика супероксид дисмутазе у односу на старосну доб.....	80
Динамика каталазе у односу на старосну доб	81
Динамика редукованог глутатиона у односу на старосну доб	83
4.9 Редокс статус испитаника у односу на фазе болести.....	84
4.10 Резултати испитивања редокс статуса у различитим фазама лечења у односу на хемодијализу	86
Динамика индекса липидне пероксидације	86
Динамика супероксид анјон радикала	88
Динамика азот монооксида	89
Динамика водоник пероксида	90
Динамика активности супероксид дисмутазе	90
Динамика активности каталазе	91
Динамика редукованог глутатиона.....	92
4.11 Оксидативни статус у различитим фазама лечења у односу на клиренс креатинина	93
Динамика индекса липидне пероксидације у односу на клиренс креатинина	93
Динамика супероксид анјон радикала у односу на клиренс креатинина	95
Динамика азот монооксида у односу на клиренс креатинина	97
Динамика водоник пероксида у односу на клиренс креатинина.....	98
Динамика супероксид дисмутазе у односу на клиренс креатинина.....	100
Динамика каталазе у односу на клиренс креатинина	101
Динамика редукованог глутатиона у односу на клиренс креатинина	102
4.12 Оксидативни статус у различитим фазама лечења код болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте	104
Динамика индекса липидне пероксидације код болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте	104

Динамика супероксид анјон радикала код болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте	106
Динамика азот монооксида код болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте	107
Динамика водоник пероксида код болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте	108
Динамика супероксид дисмутазе код болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте	109
Динамика каталазе код болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте ...	110
Динамика редукованог глутатиона код болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте	111
4.13 Оксидативни статус у различитим фазама лечења у односу на супортивну вентилацију	113
Динамика индекса липидне пероскидације у односу на супортивну вентилацију	113
Динамика супероксид анјон радикала у односу на супортивну вентилацију ..	114
Динамика азот монооксида у односу на супортивну вентилацију	115
Динамика водоник пероксида у односу на супортивну вентилацију	116
Динамика супероксид дисмутазе у односу на супортивну вентилацију	117
Динамика каталазе у односу на супортивну вентилацију	118
Динамика редукованог глутатиона у односу на супортивну вентилацију	119
Мултиваријациона анализа	120
4.14 Резултати корелационе анализе параметара оксидативног статуса у односу на фазе болести	122
Олигурична фаза	122
Фаза успостављања диурезе	124
Полиурична фаза	126
Корелације између олигуричне и фазе успостављања диурезе	128
Корелације између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе	130
4.15 Резултати корелационе анализе клиренса креатинина	133
5 ДИСКУСИЈА	136
Карактеристике болесника	136
Период до постављања дијагнозе, примена супортивне механичке вентилације, хемодијализе, појава инсуфицијенције јетре, пораст креатин киназе	138
Диуреза код испитаника према фазама	139
Крвни притисак испитаника у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције	140
Крвна слика испитаника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције	140
Динамика биохемијских параметра и гасних анализе у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције	141
Параметри оксидативног статуса у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције	143
Корелациона анализа параметара оксидативног статуса у односу на фазе болести	150
6 ЗАКЉУЧЦИ	155
7 ЛИТЕРАТУРА	158

УВОД

Оксидативни стрес дефинише се као стање озбиљно нарушене равнотеже између стварања реактивних врста кисеоника (*reactive oxygen species* – ROS) и реактивних врста азота (*reactive nitrogen species* – RNS) са једне и са друге стране антиоксидативне заштите (1). Поремећај прооксидативно-антиоксидативне равнотеже у правцу прве може да оштети ћелије (2). Прекомерно стварање ROS и RNS, њихово стварање у неодговарајућим односима, посебно супероксид анјон радикала (O_2^-) и азот монооксида ($NO\cdot$) или инсуфицијенција антиоксидативне заштите могу изазвати стрес ћелија и ткива. Оксидативни стрес може да активира одбрамбене системе да буду отпорнији на могућа оштећења. Ако је оксидативни стрес прекомеран или одбрамбени или репарациони одговори нису адекватни, оштећују се ћелије (3). Због биолошких ефеката ROS, експерименталне и клиничке студије испитују оксидативни стрес код бубрежних болесника (4, 5).

Акутна бубрежна инсуфицијенција (АБИ), (*Acute renal failure* - ARF) или акутно оштећење бубрега (*Acute kidney injury* - AKI) је нагло смањење јачине гломерулске филтрације (ЈГФ) у појединачном нефрону и поремећена функција тубула због исхемијско-реперфузионог или токсичног оштећења (6). Морталитет болесника са АБИ је приближно 50% (7, 8, 9), болесника са АБИ који захтевају лечење дијализом је 50-70%, а болесника на супортивној вентилацији или са мултисистемском инсуфицијенцијом органа чак 80-90% (10, 11). Ако је у току АБИ примењивана нека метода замене бубрежне функције повећава се ризик од настајања хроничне бубрежне инсуфицијенције (ХБИ) (12). Од болесника код којих је током АБИ примењивана замена бубрежне функције, у току једне до десет година 19-31% је развило ХБИ а 12,5% је било на дијализи (13).

Последњих година објављене су студије које разматрају преваленцу различитих параметара оксидативног стреса код болесника са АБИ. Концентрације мокраћне киселине и проинфламаторних цитокина значајно су повећане у односу на здраве особе (14, 15). У серуму болесника са АБИ смањује се тиол и повећава глутатион-S-трансфераза (GST) (16). У више студија у којима су коришћени анимални модели (исхемијски – изазван клемовањем реналне

артерије, токсични-изазван применом аминокликозида и подтипови), потврђено је да се током АБИ смањује ниво глутатиона у паренхиму бубрега (17).

Не постоје студије које прате параметре оксидативног стреса у различитим фазама АБИ, да би се евентуално утврдио моменат највећег оксидативног оштећења и моменат за могућу примену терапијских процедура. Услед тога су потребне компаративне студије експерименталних модела и болесника са АБИ, да би се пронашла ефикаснија терапија оксидативних оштећења.

1.1 АКУТНА БУБРЕЖНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА

ДЕФИНИЦИЈА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Акутна бубрежна инсуфицијенција је клинички синдром који карактерише изненадно, најчешће тешко оштећење функције бубрега, које настаје због пада ЈГФ, што доводи до прогресивног пораста азотемије, поремећаја равнотеже воде и електролита, метаболичке ацидозе, олигурије и ретко анурије (18).

Први случајеви краш синдрома и АБИ описани су у Месини (Сицилија) 1908. г. после земљотреса и у Немачкој, у војној медицинској литератури, током Првог светског рата, код војника затрпаних у рововима после гранатирања (20).

Механизам настанка болести први пут је описан 1941. током бомбардовања Лондона у Другом светском рату. Обдукције настрадалих са знацима краш синдрома откриле су промене у бубрежним каналима изазване миоглобинуријом. У то време однос између масивних повреда мишића и АБИ није био познат. Британски лекари *Eric Bywaters* и *Desmond Beall* описали су акутни губитак функције бубрега код тешко повређених као “*crush syndrome or traumatic anuria*”, настао због некрозе бубрежних тубула (20).

У току Корејског рата приказан је велики број повређених са знацима краш синдрома (21). Улога миоглобина у развоју бубрежних компликација код краш синдрома и других поремећаја први пут је описана у експерименталним студијама раних четрдесетих година двадесетог века (22, 23). *Bywaters* је миоглобинурију идентификовао као разлог за отказивање бубрега.

Инциденца АБИ код хоспитализованих болесника је 5% од укупног броја, док је 30% у јединицама интензивне неге (24).

Класификација АБИ према RIFLE критеријумима (*Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease*) приказана је у табели 1.

Табела 1. RIFLE класификација акутног оштећења бубрега

бр.	RIFLE	ЈФ критеријуми	Критеријум диурезе
1.	<i>Risk</i> Ризик	Повећање креатинина 1.5 пута или смањење ЈФ за >25% у односу на базалну вредност	< 0.5 ml/kg/h у току 6h
2.	<i>Injury</i> Оштећење	Повећање креатинина 2 пута или смањење ЈФ за >50% у односу на базалну вредност	< 0.5 ml/kg/h у току 12h
3.	<i>Failure</i> Слабост	Повећање креатинина 3 х или смањење ЈФ >75% у односу на базалну вредност или креатинин у серуму $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 4.0 \text{ mg/dl}$), са акутним повећањем $\geq 44.0 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0.5 \text{ mg/dl}$)	< 0.3 ml/kg/h за 24h или анурија у току 12h
4.	<i>Loss</i> Губитак	Перзистентно АБИ = комплетан губитак функције бубега >4 недеље	
5.	<i>ESKD</i> Завршни стадијум	Завршни стадијум болести бубрега >3 месеца	

Модификовано према референцама (7, 8)

Risk- ризик од поремећаја бубрежне функције, *Injury*- оштећење бубрежне функције, *Failure*-слабост бубрежне функције, *Loss*- губитак бубрежне функције, *ESKD*- *end stage kidney disease*/завршни стадијум болести бубрега, ЈФ - јачина гломерулске филтрације, АБИ – акутна бубрежна инсуфицијенција

КЛИНИЧКА ПОДЕЛА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Акутна бубрежна инсуфицијенција увек настаје као последица неке друге болести, повреде или штетне ноксе. Према месту на коме разни поремећаји ремете механизам стварања и излучивања урина, дели се на циркулаторну (пререналну) (55%), паренхимску (реналну) (40%) и опструктивну (постреналну) (5%).

Преренална (циркулаторна) АБИ настаје услед хипоперфузије бубрега, најчешће због: хиповолемије, смањеног ефективног волумена крви, повећане резистенције бубрежних крвних судова у односу на системску циркулацију, поремећаја ауторегулације и хипервискозног синдрома. Хиповолемију изазивају

крварења, губитак течности инестиналним трактом (повраћање, проливи, дренажа, назогастричне сукције, ентеростомија), губитак течности преко бубрега (диуретици, осмотска диуреза, нефритиси са губитком соли), обилно знојење и губитак течности (панкреатитис, перитонитис, траума, краш синдром, опекотине, услед хируруршких интервенција). Ефективни волумен крви смањен је због смањеног минутног волумена (инфаркт миокарда, кардиогени шок, тампонада перикарда, тешка конгестивна срчана инсуфицијенција,) и других узрока (плућна хипертензија, масивна емболија плућа, механичка вентилација под позитивним притиском). Узроци повећане резистенције крвних судова у бубрегу у односу на системску циркулацију су: системска вазодилатација (сепса, смањен „афтерлоад“, антихипертензивни лекови, анестезија, анафилакса) и бубрежна вазоконстрикција (хиперкалцијемија, ангиотензин-II, амфотерицин, В алфа-адренегички лекови, циклоспорин). Хипоperfузију бубрега и поремећаје ауторегулације могу да проузрокују инхибитори циклооксигеназе (аспирин, индометацин), инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ), циклоспорин. Хипервискозни синдром узрокују мултипли мијелом, полицитемија и микроглобулинемија. Не лечена преренална азотемија прелази у хипоperfузију медуле, па у паренхимску АБИ.

Ренална (паренхимска или интринзична) АБИ настаје услед исхемијског и/или токсичног оштећења ћелија тубула које може бити летално или сублетално. Исхемија изазива оштећење, најчешће после продужене пререналне азотемије. Узроци изражене хипоperfузије су углавном повезани са присуством обољења у ком је значајно смањен васкуларни волумен (хеморагијски и септички шок, руптуре анеуризме абдоминалне аорте, опекотине, *crush syndrome*, абрупција плаценте). Токсично оштећење настаје због дејства егзогених или ендогених токсина на ћелије тубула. Знајући улогу анјонских транспортера у бубрежном клиренсу лекова и других једињења, јасно је да су тубули предилекционо место за настанак токсичне лезије.

Најчешћи егзогени токсини који изазивају АБИ су аминогликозидни антибиотици, а до АБИ могу довести и сулфонамиди у неадекватној дози или интервалу давања, цисплатин, фоскарнет, етилен гликол, живин хлорид, радиоконтрастна средства. Најчешћи ендогени токсини су распадни продукти хемоглобина и миоглобина.

Постренална (опструктивна) АБИ јавља се због постојања препреке у елиминацији мокраће или услед реапсорпције мокраће у циркулацију. Главни узроци су присуство тумора, камена, коагулума или екстралуминална компресија. Акутно настале опструкције доводе до излучивања бубрежних простагландина, остеопонтина, инхибитора плазминогена 1, профибриногених молекула, као што је *transforming growth factor* β и металопротеиназа матрикса, које делују вазодилататорно и помажу да се очува ЈГФ. Задржавање мокраће у нефрону повећава притисак у одводном систему и прогресивно смањује проток мокраће. Дуготрајна опструкција оштећује тубулоците, смањује се проток плазме у бубрегу и ЈГФ, трајно оштећује паренхим. По уклањању опструкције заостаје ХБИ.

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Акутна бубрежна инсуфицијенција настаје услед исхемијско реперфузионог оштећења (И/Р) или токсичног ефекта различитих једињења, а често је и мултифакторско, истовремено или комбиновано дејство исхемијског и токсичног оштећења.

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ ИЗАЗВАНЕ ИСХЕМИЈСКО-РЕПЕРФУЗИОНИМ ОШТЕЋЕЊЕМ

Узроци који изазивају И/Р оштећење, осим при трансплантацији бубрега или клемовању реналних артерија током хирургије аорте, захватају и друге органе. Реперфузионо оштећење углавном погађа ендотел, посебно артериола, капиларне мреже и посткапиларних венула. Локални микроваскуларни одговор је дисфункција ендотела, поремећај релаксације артериола коју посредује NO, повећано стварање супероксид анјон радикала, усходна регулација адхезивних молекула (CD11 и CD18, P-селектина, интрацелуларни адхезивни молекул ICAM-1) (25) и повећана екстравазација ултрафилтрата. У мрежу капилара стиже крв измењених реолошких својстава која погоршава хиперфузију. Број отворених капилара се смањује, у њима се нагомилавају и активирају леукоцити,

повећава се хипоксија ткива. Додатна карактеристика И/Р оштећења је едем околног ткива, коме значајно доприноси екстравазација протеина плазме из посткапиларних венула. У интерстицијуму око венула, где нормално постоје маст ћелије и макрофаги, брзо се (<30 минута) експримује Р-селектин и ICAM-1, долази до матурације и активације леукоцита из којих се ослобађају слободни кисеонични радикали, као и из ендотелних ћелија.

После исхемијске лезије долази до реперфузионе лезије. Она нарушава баријере интестиналне мукозе, преко ње прелазе бактерије и токсини, а дуж лимфних чворова мезентеријума даље се активирају макрофаги. То прати интеракција неутрофила и ћелија ендотела у више васкуларних корита, међу првим у плућном васкуларном кориту. Због тога настају акутне лезије плућа, које доводе до акутног респираторног дистрес синдрома (ARDS). Респираторну инсуфицијенцију прати инсуфицијенција јетре, бубрега, централног нервног система, дисфункција гастроинтестинума, и депресија миокарда. Нежељени след догађаја прате активација система комплемента и каскаде коагулације и инсуфицијенција имунолошког одговора.

Исхемија бубрега доводи до тубулских (формирање цилиндара, некроза/апоптоза, тубулогломерулски *feedback*) и васкуларних (смањена синтеза простагландина и NO, повећана адхезија неутрофила, експресија ендотелина, ауторегулације, ослобађање слободних радикала, вазоконстрикторни стимулуси) промена, а заједничка последица је смањење ЈГФ.

У развоју АБИ разликују се четири фазе: иницијална фаза, фаза екстензије, фаза одржавања и фаза регенерације.

У иницијалној фази, током исхемије различитог трајања и следствене реперфузије, смањује се количина аденозин трифосфата (АТФ) и настаје оштећење епителних ћелија тубула. Ћелије проксималних тубула у С3 сегменту и медуларном асцендентном делу Хенлеове петље (mTALH – *medulary thick ascending limb of Henle's loop*) су највише захваћене И/Р оштећењем. Парцијални притисак O₂ око ових делова нефрона је један од најнижих у организму (10-20mmHg), па се критично низак ниво O₂ најбрже достигне у овим сегментима.

Насупрот томе значајни механизми штите медулу бубрега од хипоксије. То су на првом месту синтеза вазодилаторних простагландина - PGE₂, NO (29),

уродилатина, постојање рецептора на ћелијским мембранама за PGE₂ и аденозин, али и за вазоконстриктивне елементе – ангиотензин II. Ћелије тубула у медули синтетишу и факторе раста – *insulin growth factor 1* (IGF-1), *epidermal growth factor* (EGF), *tumor necrosis factor* (TNF), који својим аутокриним, паракриним и јукстакриним ефектима модулирају потрошњу O₂ у медули. Постојање *hit shock* протеина представља значајан интрацелуларни одбрамбени механизам (30). Неуроендокрини фактори модулирају проток крви и потрошњу O₂ у медули. Зависно од дужине трајања исхемије, оштећење тубулских ћелија је субтотално или летално, што се патолошки карактерише настанком некрозе и/или апоптозе. Депои АТФ се смањују, а нагомилавају се нисходни метаболички продукти аденозин дифосфат (ADP), аденозин монофосфат (AMP), аденозин и хипоксантин. До настанка хипоксантина све хемијске реакције су реверзибилне, а када ксантин оксидаза (ХО) преведе хипоксантин у ксантин реакције су иреверзибилне. Даљи метаболички пут је реакција NO и O₂⁻ чијом реакцијом настаје пероксинитрит, веома реактивно једињење (31). Поред вазодилатације NO утиче и на инфламацију, агрегацију тромбоцита и учествује у апоптози. Интеракција NO са актином и ћелијским интегринима доприноси да се оштећене ћелије одвоје од базалне мембране тубула (БМТ), поремети реапсорпција натријума и осталих јона и једињења, нагомила ћелијски дебрис у тубулима услед чега настају цилиндари.

Фаза екстензије се одликује продужетком хипоксије и инфламаторним одговором. Промене у ендотелу погоршавају микроваскуларно оштећење које се карактерише инфилтрацијом интерстицијума инфламаторним ћелијама (32).

Фаза одржавања се одликује појавом *muddy brown* цилиндара, који запушавају тубуле. Преко оштећене БМТ неселективно се враћа гломерулски филтрат у перитубулске капиларе и повећава едем интерстицијума.

У фази регенерације пролиферишу и диференцирају се ћелије дисталних тубула, а ток оштећења бубрега зависи од равнотеже многих фактора (фактора раста, протеаза, цитокина, вазоактивних медијатора, протеина матрикса) (33).

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ ИЗАЗВАНЕ ТОКСИЧНИМ ОШТЕЋЕЊЕМ

Токсично оштећење бубрега је углавном изоловано оштећење и манифестује се неолигуричном АБИ. За разлику од исхемијског оштећења где је дифузно захваћен усходни део Хенлеове петље, у токсичном оштећењу захваћени су поједини фрагменти, чији степен оштећења зависи од врсте токсина. Главни механизам дејства појединих врста токсина је вазоконстрикција крвних судова, хипоерфузија медуле, у којој посредују ендотелин и/или смањење NO. Смањење NO или експресија ендотелина јављају се кад токсичну АБИ изазову лекови (нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID), *ciklosporin*, *cisplatin*, *izofluran*, *sevafluran*) и контрастна средства. Ендогени токсини могу да смање NO, поред главног механизма токсичности, истовремено и стварањем слободних радикала, ослобађањем елементарног гвожђа из продуката распада миоглобина или хемоглобина (34, 35, 36). После леталног или сублеталног оштећења ћелија, исти је механизам као код И/Р оштећења, оштећене ћелије се одвајају од БМТ, праве ћелијске цилиндрице, запушавају лумен тубула. Разлика је одсуство олигурије (37).

КЛИНИЧКА СЛИКА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Клиничка слика зависи од примарног стања које је изазвало акутно оштећење бубрежне функције, присуства анурије или олигурије и изражености симптома и знакова уремичног синдрома.

Почетна фаза болести траје до почетка олигурије (смањеног излучивања мокраће). У овој фази долази до оштећења ћелија бубрега и настају хемодинамске промене. Смањење диурезе испод 400 ml за 24 часа указује на почетак друге фазе.

Фаза олигурије траје 10-14 дана, могуће су компликације јер оштећени бубрези не могу да излуче азотне материје и вишак течности. Како расте концентрација уреје и креатинина у крви, болесник све више осећа мучнину, губи апетит, а у тежим случајевима развија се тешка слика уремије са знаковима оштећења свих система и органа, па може доћи и до промене стања свести и коме.

Током фазе диурезе бубрежна функција се спонтано опоравља после 10-16 дана. Опоравак почиње када се обнове оштећене тубулске ћелије и успостави нормална перфузија бубрега. Волумен урина се све више повећава, а у крви се смањују концентрације уреје и креатинина. Касније се опорављају све функције бубрега, осим што на дужи временски рок остаје смањена способност концентрације мокраће.

У фази регенерације пролиферишу и диференцирају се ћелије дисталних тубула, а даље оштећење бубрега зависи од равнотеже бројних фактора (фактора раста, цитокина, вазоактивних медијатора, протеаза, протеина матрикса) (33).

Компликације акутне бубрежне инсуфицијенције могу бити:

- *синдром системског инфламаторног одговора*: опсежне лезије ендотела узроковане сталним инфламаторним стимулусима;
- *инфекције респираторног и уринарног тракта*: у 30-70% случајева;
- *кардиваскуларне болести*: хипертензија због оптерећења волуменом, едем плућа, конгестивна инсуфицијенција срца, хипотензија, перикардитис, аритмије;
- *гастроинтестиналне компликације*: анорексија, мучнина, повраћање, илеус, крварење;
- *неуролошке компликације*: конфузија, сомноленција, конвулзије;
- *хематолошке компликације* - анемија, коагулопатија;
- *мултипла дисфункција органа* и др.

ДИЈАГНОЗА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Дијагноза АБИ се поставља на основу анамнезе, клиничких и лабораторијских испитивања (крвна слика, азотемија, поремећаји електролита и ацидобазне равнотеже, преглед урина – осмоларност, концентрација и фракциона екскреција натријума већа од 1%, *muddy brown* цилиндри), рендгенски снимци итд. Ултразвук је метода избора за дијагностику опструкције уринарног тракта.

Основни критеријуми за дијагнозу су: диуреза испод 400 ml за 24 часа, пораст концентрације уреје, креатинина, калијума, фосфора и пад концентрације калцијума и венског бикарбоната у плазми.

- повећање серумског креатинина (SCr) $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ за 48h; или
- повећање SCr ≥ 1.5 пута у односу на физиолошке вредности за претходних 7 дана; или
- смањење запремина излученог урина $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ у току 6h

Критеријуми које препоручује AKIN (*Acute Kidney Injury Network group*) обухватају апсолутну вредност повећања серумског креатинина. У пракси нема значајнијих разлика између ових класификација.

- *AKIN I* sCr $> 150\text{-}200\%$, диуреза $< 0,5 \text{ ml kg/h}$ $> 6\text{h}$
- *AKIN II* sCr $> 200\text{-}300\%$, диуреза $< 0,5 \text{ ml kg/h}$ $> 12\text{h}$
- *AKIN III* sCr $> 300\%$, диуреза $< 0,3 \text{ ml kg/h}$ $> 24\text{h}$ или анурија $> 12\text{h}$

Прогностичка улога за протеинурију, улога биомаркера оштећења бубрега и предиктора смањења бубрежне функције и перспективе за мониторинг одговора на терапију, предмет су истраживања.

Нови, специфичан биомаркер за дијагнозу раних оштећења тубула је *kidney injury molecule-1* (KIM-1), трансмембрански протеин тубула са непознатом функцијом. Одређује се у ткиву бубрега и урину болесника. Нема га у здравим бубрезима, а обележје је скоро свих протеинуричних, токсичних и исхемичних болести бубрега, могућа улога у модулирању и репарацији оштећења тубула.

Велика очекивања се полажу у *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) као рани маркер АБИ. Његове физиолошке функције су: бактериостатски и антиоксидативни ефекат, индукција реепителизације, експулзија гвожђа из еритроцита, смањење апоптозе. Нормалне концентрације у урину су $1\text{-}20 \text{ ng/ml}$, а у плазми/серуму $70\text{-}105 \text{ ng/ml}$. Сензитиван је али није специфичан (системске и уринарне инфекције) у разликовању пререналног од реналног оштећења бубрега.

ЛЕЧЕЊЕ АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

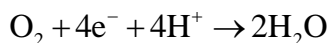
Основни вид лечења АБИ је брза корекција дефицита течности изотоничним физиолошким раствором. Према томе који одељак телесне течности је највише погођен могу се дати крв, плазма и други колоидни раствори. Примена манитола и фуросемида у иницијалној фази може да превенира развој акутне некрозе тубула (18). Вид лечења су и разне методе дијализе: континуиране методе, хемодијализа, перитонеумска дијализа. Избор вида лечења зависи од катаболизма, хемодинамске стабилности и примарног циља дијализе (уклањање уремичних токсина, одстрањивање вишка течности или њихова комбинација).

Једноставнији облици АБИ имају релативно добру прогнозу и стопу морталитета 5-10%. Ако је АБИ компликација инсуфицијенције других органа, лечење се спроводи у јединицама интензивне неге (38). Сепса је најчешћи узрок смрти болесника у некоронарним јединицама интензивне неге (39).

1.2 МЕТАБОЛИЗАМ КИСЕОНИКА

Сам молекулски кисеоник у организму је слабо реактиван, због следећих његових особина: висока енергија активације, парамагнетичност, триплет основно стање и паралелни спинови његових неспарених електрона.

Највећи део молекула кисеоника у ћелијама аеробних организама се редукује до воде. Процес се одиграва на унутрашњој мембрани митохондрија, катализатор је комплекс цитохром-оксидазе, где сваки молекул кисеоника веже 4 електрона.



Ако се молекул кисеоника редукује мањим бројем електрона, у око 2% случајева настају делимично редуковани међупроизводи, који се називају слободни радикали (40). То су молекули, јони или атоми који у својој структури имају један или више неспарених електрона (41).

Слободни радикали и друге врсте активираниог кисеоника зову се реактивни метаболити кисеоника (*reactive oxygen metabolites – ROM*) (42), или

токсични метаболити кисеоника (*toxic oxygen metabolites* – *TOM*) (43), или ROS (1). Последњих година у научној литератури усталио се назив ROS као адекватнији и опште прихваћен, а поред слободних радикала обухвата и ROS који нису радикали, као на пример синглет кисеоник ($^1\text{O}_2$).

Ако се молекул кисеоника редукује једним електроном настаје супероксид анјон радикал (O_2^-), са два електрона настаје водоник пероксид (H_2O_2). Због релативно слабе ковалентне везе, водоник пероксид се лако разграђује и ствара се хидроксил радикал ($\cdot\text{OH}$), који може настати и троелектронском редукцијом кисеоника (44).

Неке ROS могу да настану не само редукцијом, већ и довођењем енергије молекулу кисеоника. Тако настаје синглет кисеоник ($^1\text{O}_2$), који нема неспарених електрона и није радикал, али је и поред тога изузетно токсичан (45).

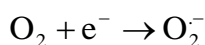
У организму слободни радикали могу да настану деловањем разних ензимских и неензимских система који се налазе на мембранама ћелија, у цитоплазми и ћелијским елементима крви. Највећим делом настају у митохондријама, али и у пероксизомима, микрозомима, ћелијским мембранама, ензимима везаним за мембрану (циклооксигеназе и липооксигеназе) (46).

За настанак антиоксидативног стреса поред ROS подједнако су одговорни радикали угљеника (трихлорметил радикал – $\text{CCl}_3\cdot$), сумпора (тиол радикал- $\text{R}-\text{S}\cdot$) и реактивне врсте азота (47).

МОЛЕКУЛСКИ МЕХАНИЗМИ СТВАРАЊА РЕАКТИВНИХ ВРСТА

СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛ (O_2^-)

У свим аеробним ћелијама у организму настаје супероксид анјон радикал у респираторном ланцу митохондрија и ендоплазматском ретикулуму (1) једновалентном редукцијом молекула кисеоника:



Најважнији извори O_2^- су аутооксидација малих молекула, тиола, птерина, флавина, леукофлавина, тетрахидроптерина, фенилхидразина, катехоламина (48). занимљиво је да O_2^- иницира и посредује оксидацију адреналина у адренохром.

Супероксид анјон радикал настаје и оксидацијом хемоглобина и миоглобина у метхемоглобин и метмиоглобин, а може да настане и деловањем ензима дехидрогеназе дихидроорнитинске киселине, алдехид-оксидазе, ксантин-оксидазе и редуковани никотин аденин динуклеотид фосфат (NADPH)-оксидазе у моноцитима, неутрофилима, еозинофилима, макрофагима и једрима туморских ћелија (48). У ћелији, O_2^- може да настане деловањем спољашњих агенаса као што су: зрачење, цитостатици (блеомицин, адриамицин и митомицин).

За ћелију је O_2^- вишеструко штетан јер учествује у настајању других ROS (нпр. у *Fentonovoj* реакцији). Изазива деполимеризацију полисахарида (49), оштећење ензима и ћелијских мембрана, индукује пероксидацију липида, ремети синтезу дезоксирибонуклеинске киселине (*Deoxyribonucleic acid* – DNA) и транскрипцију рибонуклеинских киселина и учествује у канцерогенези.

ВОДОНИК ПЕРОКСИД (H_2O_2)

Водоник пероксид (H_2O_2) је најстабилнији међупроизвод редукције молекула кисеоника, нема неспарене електроне и није слободан радикал. Може да настане дисмутацијом супероксид анјон радикала уз ензим супероксид-дисмутазу:

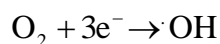


У ћелији H_2O_2 настаје у пероксизомима, митохондријама, микрозомима и ендоплазматском ретикулуму (2) деловањем оксидаза: урат-оксидазе, оксидазе D-аминокиселина и L-хидроксикиселина и у реакцијама аутооксидације аскорбата, глутатиона, катехоламина и тиола (1). Претпоставља се да око 20% супероксид анјон радикала напушта митохондрије и даје H_2O_2 (50).

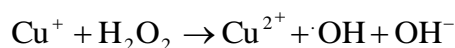
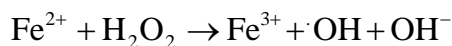
Водоник пероксид оксидује сулфхидрилне групе протеина и започиње процес липидне пероксидације (51). Много је опасније индиректно деловање H_2O_2 који у реакцији са супероксид анјон радикалом или јонима метала (Fe^{2+}) ствара изузетно реактиван хидроксил радикал ($\cdot OH$) (52).

ХИДРОКСИЛ РАДИКАЛ ($\cdot\text{OH}$)

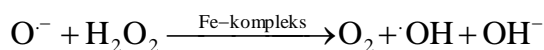
Хидроксил радикал је најтоксичнији ROS, који реагује са биолошким молекулима и изазива њихово оштећење. Настаје редукцијом молекула кисеоника помоћу три електрона у реакцији:



Хидроксил радикал настаје и из H_2O_2 који као слабо реактиван молекул пролази кроз мембрану ћелија и реагује са јонима метала (1). У *Fenton*-овој реакцији H_2O_2 реагује са јонима Fe^{2+} и Cu^+ , а настају хидроксил радикали:



Haber-Weiss-овом реакцијом између супероксид анјон радикала и водоник пероксида у присуству јона метала (Fe^{2+} и Fe^{3+}) настају хидроксил радикали:

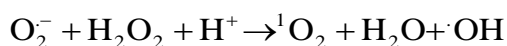
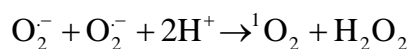


Из воде $\cdot\text{OH}$ настаје под дејством јонизујућег зрачења (51), аутооксидацијом 6-хидроксидопамина и 6-аминодопамина, из неуротоксина 5,7-хидрокси-триптамина учешћем моноамино-оксидазе, где је интермедијерни производ (51).

Хидроксил радикали су у ћелији присутни кратко, јер реагују са другим биолошким молекулима и стварају секундарне радикале различите реактивности који реагују са скоро свим молекулима у организму, шећерима, аминокиселинама, фосфолипидима, базама DNA и органским киселинама (1).

СИНГЛЕТ КИСЕОНИК ($^1\text{O}_2$)

Синглет кисеоник ($^1\text{O}_2$) је прво “побуђено” стање молекула кисеоника, које нема неспарене електроне и није радикал (53). Јавља се у свим аеробним организмима и снажан је оксидативни агенс (54):



Синглет

кисеоник настаје кад се осветли очни пигмент ретинол (55) и доприноси развоју очне катаракте. Штетни ефекти $^1\text{O}_2$ настају због његове реакције са различитим конституентима ћелије. Међу најважнијим реакцијама су настанак ендопероксида, хидропероксида и сулфооксида (56). Синглет кисеоник реагује директно са липидима мембране и учествује у формирању пероксил радикала (53).

АЗОТ МОНОКСИД (NO^\cdot)

Азот моноксид је уобичајени састојак дуванског дима, издувних гасова аутомобила, узрочник киселих киша и у великој мери узрочник пропадања озонског омотача.

Физиолошка улога NO^\cdot у нервном систему обухвата одговор на ексцитаторне аминокиселине (нарочито глутамат), пластичност синапси и неуротрансмисију/неуромодулацију (1). Повећано стварање NO^\cdot изазива неуродегенеративна обољења, епилепсију, мождани удар. У кардиоваскуларном систему физиолошка улога NO^\cdot је контрола крвног притиска, инхибиција агрегације тромбоцита и уништавање микроорганизама (57).

NO^\cdot испољава токсични ефекат неензимском реакцијом са супероксид анјон радикалом, при чему настаје пероксинитрит (58). Брзина ове реакције (око $6,7 \pm 0,9 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$) превазилази брзину реаговања супероксид-дисмутаза са супероксид анјон радикалом (O_2^-) и за њено одвијање није потребан прелазни метал (59). Пероксинитрит је високо реактиван оксидативни агенс, индукује почетак липидне пероксидације (3) и сулфхидрилну оксидацију протеина (60).

Азот моноксид настаје из L-аргинина активношћу ензима азот моноксид-синтетазе (NOS) (61). Активност NOS захтева присуство три косупстрата (L-аргинина, NADPH и кисеоника), и четири кофактора (флавин аденин динуклеотид-FAD, флавин моноклеотид-FMN, хем и тетрахидробиоптерин) (62, 1). Постоје три типа NOS: неурална (nNOS), ендотелна (eNOS) и индуцибилна (iNOS) (63). У погледу ензимске активације NOS се деле у две велике групе: индуцибилне и конститутивне (неурална конститутивна-cNOS и ендотелна конститутивна-ecNOS). Од интереса за кардиоваскуларни систем је ecNOS, ензим

који зависи од калцијума и калмодулина, а активира се преко NMDA рецептора (*N-metil-D-aspartat*) и повећањем концентрације калцијума у ћелији.

ОКСИДАТИВНА ОШТЕЋЕЊА ЋЕЛИЈА

Оксидативна оштећења ћелија су неизбежна појава услед аеробног начина живота, и настају као последица оксидативног стреса, који је везан за процес старења. Током старења слаби природна антиоксидативна способност организма због генетски програмиране редукције синтезе антиоксиданата или смањења апсорпције антиоксидативних витамина. То потенцира деловање прооксиданата (ROS) и према слободно-радикалској теорији старења, изазива старење организма.

У формирање такозваних кластрогенних фактора, који разарају хромозоме могу бити укључене и ROS, што се у последње време повезује са процесом канцерогенезе (64). У ћелијама гломерула (ендотелне, епителне, мезангијске) и полиморфонуклеарним ћелијама које инфилтришу гломеруле стварају се ROS. У експерименталним моделима гломерулских болести доказано је да H_2O_2 мења метаболичку активност ћелија гломерула, делује вазодилататорно на микроциркулацију и битну улогу у настанку протеинурије, разарању гломерулске базалне мембране директном или индиректном, активацијом латентних протеаза (колагеназе, гелатиназе) или инактивацијом инхибитора ензима колагеназе.

Оштећења ћелија могу да изазову механизми као што су оксидативно оштећење протеина, липидна пероксидација, пораст концентрације слободног Ca^{2+} у ћелији, прекиди ланаца DNA и модификација нуклеинских база.

Постоје три механизма оштећења ћелија изазана ROS (46):

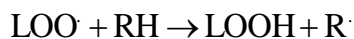
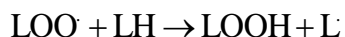
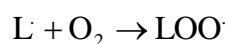
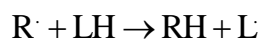
- Интеракције слободних радикала и биолошких структура, при чему настају ковалентне модификације макромолекула, а првенствено протеина и нуклеинских киселина;
- Промене које настају као последица оштећења липида у мембрани процесом липидне пероксидације (ЛП);
- Формирање нерадикалских продуката који специфично оштећују различите делове ћелије.

ОКСИДАТИВНА ОШТЕЋЕЊА ЛИПИДА

Пероксидација липида је један од последњих догађаја ланчаних реакција слободних радикала у биолошким системима. Сматра се да је главни механизам настанка оштећења стварање липидних пероксил радикала ($\text{LOO}\cdot$) и липидних хидропероксида (LOOH). Пероксиди липида у реакцијама које катализују метали стварају алкокси радикале ($\text{LO}\cdot$), холестерол хидропероксида, ендпероксида, епоксида холестерола и масних киселина и друге алдехиде (66, 67).

Три карактеристичне фазе липидне пероксидације (ЛП) су: иницијација, пропација и терминација ланца.

У иницијацији липидне пероксидације издваја се атом водоника из полинезасићених масних киселина које улазе у састав биолошких мембрана, настаје липидни радикал ($L\cdot$):



$\text{R}\cdot$ - радикал, LH - полинезасићена масна киселина, $L\cdot$ - липидни радикал,

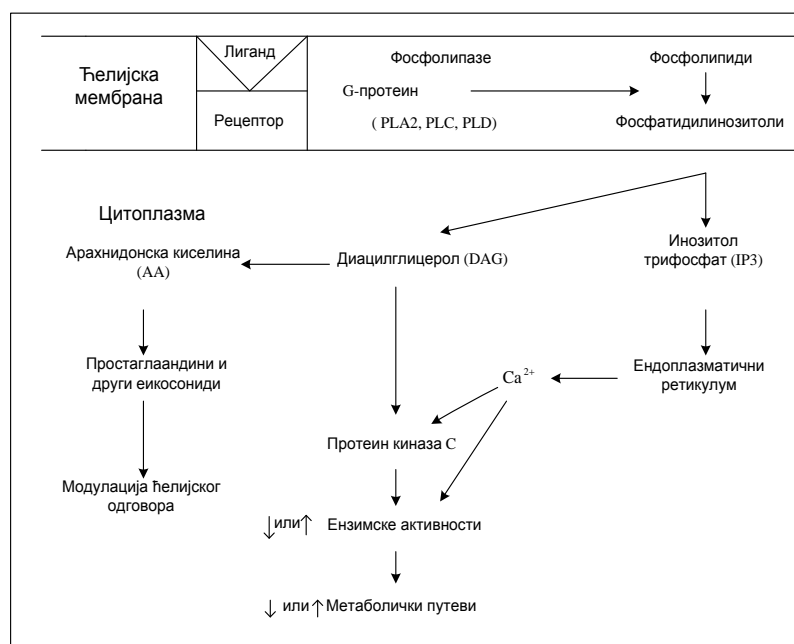
$\text{LOO}\cdot$ - пероксил радикал, LOOH - органски хидропероксид

У фази пропације, ланчаним реакцијама слободних радикала, ствара се велики број пероксил радикала и органских хидропероксида (46). Ови липидни радикали могу да реагују са суседним липидима, протеинима и нуклеинским киселинама, и изазову серију оштећења и реактивних продуката.

Ланчана реакција може се прекинути (терминација) само ако радикални продукти реагују међусобно или са антиоксидантом. Један од продуката липидне пероксидације је и малондиалдехид (MDA) (68). Сматра се да је MDA главни извор липофусцина, чија се концентрација у ткивима и органима током старења повећава (69). Такође, реагује са слободним амино групама протеина и нуклеинских киселина и повећава оштећења ћелија (68).

Липидна пероксидација може да доведе до деградације липидних мембрана, интеракције деградационих продуката са различитим циљевима у ћелији и изван ње и продукције нових ROS у току ланчане реакције.

Угљеник у метиленској групи је нарочито подложен одузимању водоника (70). Липидну пероксидацију може започети и деловањем других ROS. Масне киселине оштећене пероксидацијом уклањају се деловањем фосфолипазе–A1, A2 и C. Лизофосфолипид, по хемијској природи детерцент, настаје у мембрани уклањањем хидропероксида масне киселине.



Слика 1. Липидна пероксидација

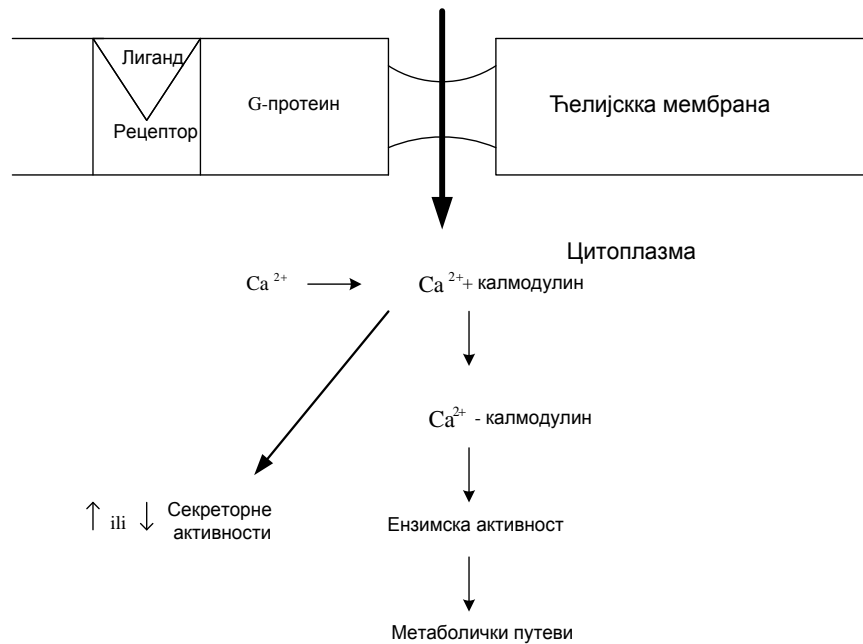
Његов настанак нарушава интегритет мембрана ако га не разгради лизофосфолипаза до глицерол фосфата и слободне масне киселине, или не реституише дејство ацил-трансферазе.

Биолошка каскада на путу до ефекторског система ћелије одвија се преко групе липолитичких ензима: фосфолипаза A2, фосфолипаза C и фосфолипаза D, који користе липиде мембране као прекурсоре за секундарне гласнике.

Активирање фосфолипазе A2 ослобађа арахнидонску киселину (AA), главни прекурсор у синтези простагландина и других еикосаноида.

Активацијом фосфолипазе C из фосфолипида у мембрани ћелије настају прво секундарни гласници, а даља судбина каскадног преношења сигнала у ћелији до ефекторског система зависи од врсте и интензитета почетног оштећења (Слика. 1) и калцијумових јона, као секундарног гласника (Слика. 2). Комплекс лиганд-

рецептор преко G-протеина отвара канале калцијума у мембрани ћелија и ослобађа Ca^{2+} из ендоплазматског ретикулума (калсеквестрин). Комплекс Ca^{2+} -калмодулин активира или инактивира циљне ензиме, метаболичке и секреторне путеве.



Слика 2. Сигнална каскада преко калцијумових канала

Синтезу простагландина даље катализује комплекс ензима из микрозома. Први ензим у комплексу је простагландин ендопероксид синтетаза или циклооксигеназа масних киселина. Циклооксигеназе имају две важне активности: ендопероксид-синтетаза оксигенацијом формира циклични ендопероксид простагландин G (PGG) и пероксидазне активности којом се PGG конвертује у простагландин H (PGH). Хемијски нестабилни циклични ендопероксиди ($\text{PGG}_2 \rightarrow \text{PGH}_2$) брзо се ензимски конвертују у различите продукте, примарни простагландини E, D и F (PGE_2 , PGD_2 , и PGF_2), простациклин-простагландин I (PGI_2) и тромбоксан A и B ($\text{TXA}_2 \rightarrow \text{TXB}_2$).

ОКСИДАТИВНА ОШТЕЋЕЊА ПРОТЕИНА И НУКЛЕИНСКИХ КИСЕЛИНА

У процесу старења различити механизми оксидативног оштећења протеина мењају структуру протеина *in vivo* и нагомилавају измењене форме ензима (71). Оксидативна оштећења протеина настају преко два одвојена механизма: реакцијом продуката липидне пероксидације и протеина и „*Site-specific*“ реакцијама H_2O_2 и Fe^{2+} на месту везивања метала за ензим које доводи до продукције ROS (72).

Почетна оштећења нуклеинских киселина су аналогна липидној пероксидацији азотних база. Тимин лако пероксидује у тимин-ООН. Резултат ових оштећења може довести до прекида једног или оба ланца, размене између сестринских хроматида, DNA-унакрсног повезивања (“*cross-links*”), модификације база (сатурације, отварања, контракције и хидроксилације прстена), оштећења угљенохидратном или фосфолипидном дела полинуклеотидног ланца.

Оксидативна оштећења могу да наруше репликацију DNA, транскрипцију и транслацију RNA, и изазову мутације, старење и смрт ћелије (73).

Слободни радикали изазивају и друга оштећења: деструкцију коензима нуклеотида, поремећај SH-зависних ензима, ковалентно везивања молекула, што доводи до фрагментације, протеолизе и оштећења ћелијске мембране.

ОКСИДАТИВНА ОШТЕЋЕЊА УГЉЕНИХ ХИДРАТА

Угљени хидрати, слично осталим макромолекулима реагују са ROS. Брзине реакција зависе од структуре угљеног хидрата, при чему су 10 пута спорије него са базама нуклеотида, аминокиселинама које садрже сумпор или ароматичним аминокиселинама. Степен оштећења биолошких структура зависи од релативне концентрације различитих молекула и субцелуларне локализације јона метала (посебно Fe^{2+} и Cu^+), који катализују стварање $\cdot\text{OH}$ радикала у свом микро окружењу. Хидроксил радикал ретко дифундује више од 1 nm пре него што реагује, доминантна је тзв. „*site-specific*“ форма оксидативног оштећења.

Изоловани молекули угљених хидрата, неопходни за стварање енергије у ћелији (глукоза, фруктоза), подложни су оксидативним оштећењима. Далеко већи физиолошки ефекат имају оштећења сложенијих молекула, који у свом саставу имају угљено-хидратну компоненту. *In vivo* већи део површине ћелије и протеина серума има разгранате ланце олигосахарида ковалентно везане за аспарагин и треонин, чине и до 10% молекулске масе ових молекула. Оштећења ових угљенохидратних делова могу проузроковати аутоимуна и инфламаторна обољења (74).

Промене глико-компоненти имуноглобулина G (IgG) у реуматоидном артритису и инфламаторном остеоартритису, настају уз учешће ROS, што показују бројна испитивања *in vitro* (75).

1.3 АНТИОКСИДАТИВНИ ЗАШТИТНИ СИСТЕМ

Антиоксидативни заштитни систем (*antioxidant defence system* –AOS) настао је током еволуције код свих аеробних организама, како би се спречила, ограничила или “поправила” оштећења настала деловањем реактивних врста кисеоника. Бројна хидросолубилна и липосолубилна антиоксидативна једињења или ензими које аеробни организми синтетишу, инактивишу ROS или прекидају реакције у којима они настају. Антиоксидативни ензими и једињења нису потпуно ефикасни у спречавању оксидативних оштећења. Интензитет оксидативног стреса варира, па су организми развили адаптацију на такве промене – индукцију синтезе антиоксидативних и репарационих ензима (76).

Да би се неко једињење сврстало у AOS треба да задовољи дефиницију: „то је свака супстанца, која када је присутна у малим концентрацијама у поређењу са оксидативним супстратом, значајно одлаже и спречава оксидацију супстрата”. У научној терминологији постоји више назива за овај систем, али се термин „антиоксидативни заштитни систем“ усталио крајем осамдесетих и почетком деведесетих година (65).

Антиоксидативни заштитни систем обухвата примарну и секундарну антиоксидативну заштиту. Примарну антиоксидативну заштиту чине ензимске и неензимске компоненте. Секундарну антиоксидативну заштиту чине: протеин-

ADP-рибозил-трансферазе, АТФ и Ca^{2+} -независне протеазе, (52), протеин-специфичне оксидоредуктазе (тиол-трансферазе) (77).

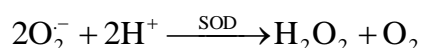
Антиоксидативни ензимски систем чине ензими: супероксид-дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), и ензими глутатион редокс циклуса: глутатион-S-трансфераза (GST), глутатион-пероксидаза (GSH-Px) и глутатион-редуктаза (GR).

Неензимске компоненте AOS деле се на липосолубилне (растворљиве у мастиима): витамин Е (α -токоферол), витамин А (ретинол), провитамин А (β -каротен), коензим Q и хидросолубилне (растворљиве у води): витамин C (аскорбинска киселина), глутатион, мокраћна киселина, албумин, церулоплазмин, трансферин, феритин, билирубин, биливеридин, цистеин, хистидин, лактоферин.

У антиоксиданте спадају мелатонин, пируват, α -кетоглутарат, естрогени, липоинска киселина, меланин и др. Од лекова антиоксидативни ефекат имају пропранолол (смањује липидну пероксидацију), каптоприл (уклања водоник пероксид), алопуринол (инхибише ксантин пероксидазу), карведилол, манитол.

СУПЕРОКСИД-ДИСМУТАЗА (SOD)

Супероксид-дисмутаза катализује конверзију супероксид анјон радикала у молекулски кисеоник и водоник пероксид (78). Брзина ензимске реакције је $2 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, око 10^4 пута брже од спонтане дисмутације супероксид анјон радикала при нормалној вредности рН (49).



Постоје четири врсте супероксид-дисмутаза, у зависности од метала који садржи у активном центру:

1. Супероксид-дисмутаза која садржи гвожђе (Fe^{3+} SOD) у активном центру и која је карактеристична за прокариотске организме.
2. Супероксид-дисмутаза која садржи манган (Mn SOD) и налази се у матриксу митохондроја. Ген за Mn SOD код човека се налази на хромозому 6.
3. Супероксид-дисмутаза која садржи бакар и цинк (CuZn SOD), налази се махом у цитосолу, ендоплазматском ретикулуму и међумембранском простору митохондрија. Протеин “еритрокупреин”, први пут изолован из хуманих

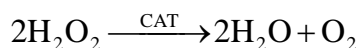
еритроцита, уклањао је супероксид анион радикал, те је назван супероксид-дисмутаза (78). Ген за овај ензим у хуманом геному налази се на хромозому 21.

4. Екстрацелуларна супероксид-дисмутаза (EC SOD) налази се у плазми, лимфи и цереброспиналном ликвору. Има велики афинитет за гликозаминогликане као што су хепарин и хепарин сулфат. EC SOD у ткивима показује малу активност.

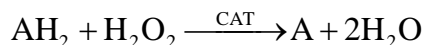
Сматра се да здрав организам дневно производи близу 5 милиона јединица SOD која ревитализује ћелије, одржава њихову функцију и успорава брзину њихове деструкције (79).

КАТАЛАЗА (CAT)

Каталаза, (CAT) катализује разградњу водоник пероксида до воде и молекуларног кисеоника у “каталазној” реакцији:



Каталаза може да врши и оксидацију X-донора уз утросак једног молекула водоник пероксида у “пероксидазној” реакцији:



Брзина “каталазне” реакције је $10^7 \text{ mol}^{-1}\text{sec}^{-1}$, а “пероксидазне” од 10^2 - $10^3 \text{ mol}^{-1}\text{sec}^{-1}$. Да ли ће CAT катализовати брзу каталазну или спору пероксидазну реакцију зависи од брзине настајања водоник пероксида и од концентрације донора водоника. Код сисара ниво активности CAT је највиши у еритроцитима и јетри, а низак ниво CAT је у мозгу, панкреасу, плућима, скелетним мишићима, срцу (1). Каталаза је нарочито ефикасна *in vivo* ако је висока продукција H_2O_2 .

Каталаза је тетрамерни хемопротеин молекулске масе 240 kDa. Граде га 4 идентичне субјединице, у активном центру садржи групу хематин, хем- Fe^{3+} протопорфирин (1). Активно место сваке субјединице стабилизује један молекул чврсто везаног NADPH.

Ендотелне ћелије не садрже CAT. Каталаза се синтетише у рибозомима и преноси до пероксизома, у којима чини више од 40% свих протеина. Пероксизоми су респираторне органеле које катаболизују већину супстанци, имају значајну физиолошку улогу и у метаболизму неутралних липида. Поред локализације у

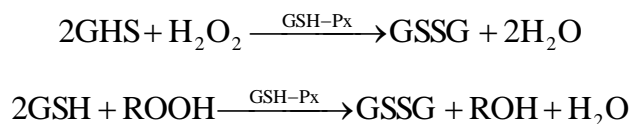
пероксизомима, каталаза може да се нађе и слободна у цитосолу ретикулоцита и зрелих еритроцита. Код човека се ген за каталазу налази на хромозому 11.

Каталаза и глутатион пероксидаза компетитивно конкуришу за H_2O_2 као супстрат у физиолошким условима. Глутатион пероксидаза има мању K_m за H_2O_2 и зато већу активност у детоксикацији водоник пероксида кад су мале концентрације овог једињења. Каталаза штити пероксизома од дејства H_2O_2 који настаје под утицајем ензима пероксизома. У другим деловима ћелије каталазе има мање, па улогу у детоксикацији H_2O_2 преузимају пероксидазе.

Урођени недостатак каталазе (акаталаземија) се наслеђује аутозомално рецесивно (80). Поремећај је најчешће асимптоматски, а болесници који имају дефицит глутатион пероксидазе болују чешће од хроничних грануломатозних болести, нефротског синдрома (81).

ГЛУТАТИОН -ПЕРОКСИДАЗА (GSH-PX)

Глутатион-пероксидаза GSH-Px катализује глутатион-зависну редукцију водоник пероксида у воду и органских хидропероксида у одговарајуће алкохоле:



Глутатион-пероксидаза заузима централно место глутатион редокс циклуса, који представља главни пут редукције органских хидропероксида. Постоји неколико облика овог ензима:

Селен зависна глутатион пероксидаза (Se GSH-Px), редукује водоник пероксид до воде и органских хидропероксида уз глутатион као други супстрат;

Селен-независна форма припада фамилији ензима *glutathione-S-transferase* GST, који катализују реакције коњугације редукованог глутатиона са разним органским једињењима;

Фосфолипид-хидропероксид GSH реагује само са фосфолипидним хидропероксидима, једином формом глутатион-пероксидазе која инхибира липидну пероксидацију, уз обавезно присуство физиолошких концентрација витамина Е.

Глутатион пероксидаза је први пут откривена у говеђим еритроцитима, као ензим који штити хемоглобин од оксидативног оштећења водоник пероксидом. Ген за глутатион-пероксидазу код човека налази се на хромозому 3.

ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗА (GST)

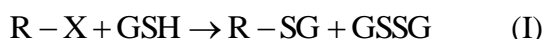
Глутатион-S-трансфераза се највећим делом налази у цитосола. Код сисара је присутна у свим ткивима, али највећу активност показује у јетри, где чини и до 10% свих протеина цитосола.

Испољава три различите функције:

1. Катализује реакцију коњугације редукованог глутатиона са различитим електрофилима: алкил- и арилалдехидима, лактонима, естрима, епоксидима, хинонима, изотиоцијанатима, алкенима и халогеноалканима (82).
2. Делује као протеин који везује различите супстанце, стероиде, метаболите и неке лекове, чиме олакшава њихов транспорт.
3. Ковалентно везује неке канцерогене, пестициде и потенцијално токсичне супстанце.

Глутатион-S-трансфераза је укључена у детоксикацију многих хепатичких токсина, ксенобиотка, канцерогена, еоксида и других супстанци.

Реакција се одвија у две фазе. Прва је коњугација између редукованог глутатиона и супстрата:



Настали редуковани супстрат (R-SG) је нестабилан и реагује са редукованим глутатионом



Цитосолни GST изоензимима према изоелектричним тачкама сврставају се у шест класа (α , μ , π , σ , κ и θ).

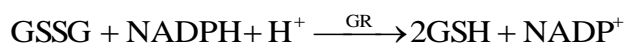
Постоји различита дистрибуција изоензима GST у ткивима. У јетри, танком цреву и надбубрежним жлездама су углавном α GST. У плућима, желуцу и слезини претежно π GST, а у еритроцитима искључиво GST класе π (81). Постоји и различита дистрибуција GST у оквиру органа или ткива. У бубрегу је α класа

GST највише заступљена у проксималним тубулима, а π и μ у Хенлеовим петљама, дисталним тубулина и сабирним каналима.

Синтезу изоензима GST код човека кодирају гени за класу α на хромозому 6, за класу μ хромозому 3, за класу π хромозому 11.

ГЛУТАТИОН-РЕДУКТАЗА (GR)

Глутатион-редуктаза је флавопротеински ензим, димер састављен од две протеинске субјединице, од којих свака садржи по један молекул флавин аденин динуклеотида (FAD) у активном центру. Налази се у цитосолу и митохондријама и регенерише редуковани глутатион из оксидовног облика уз помоћ редукционог кофактора NADPH (83, 84):



Глутатион-редуктаза има значајну улогу у заштити организма од оксидативних оштећења. Промене активности GR често су повезане са променама активности GSH-Px (2) и SOD (85). Повећана активност GR запажена је у ћелијама тумора и ћелијама у којима је вештачки изазван оксидативни стрес, што је резултат индукције синтезе специфичне GR mRNA (*messenger ribonucleic acid* - mRNA) и успостављања равнотеже са осталим компонентама AOS.

Познато је да недостатак GR због излагања појединим лековима може да изазове хемолитичку анемију. Ген за GR код човека налази се на хромозому 8.

НЕЕНЗИМСКИ АНТИОКСИДАТИВНИ СИСТЕМ

Од великог значаја за одбрану ћелија од оксидативног оштећења је интеракција неензимског са ензимским системом антиоксидативне заштите.

ВИТАМИН С (АСКОРБИНСКА КИСЕЛИНА)

Витамин С је најзначајнији хидросолубилни антиоксидант. Захваљујући свом редокс потенцијалу (+0,080) представља снажан редукујући агенс, зато што може да буде донор редукујућих еквивалената различитим компонентама (76).

Функције витамина С су многобројне: стимулише биосинтезу колагена преко mRNA за проколаген и његову секрецију у ванћелијски матрикс, убрзава ресорпцију гвожђа, регулише синтезу холестерола и норадреналина, укључен је у детоксикацију ксенобиотика, спречава кардиоваскуларне болести, побољшава прихватање трансплантата, инхибира мутагенезу и канцерогенезу, јача функцију имуног система, учествује у диференцијацији ћелија и превенцији катаракте, неизоставан у лечењу оболелих од AIDS-а (*acquired immune deficiency syndrome*).

Витамин С делује антиоксидативно прекидом ланчане реакције липидне пероксидације и као донор водоника има улогу у детоксикацији различитих реактивних врста кисеоника (O_2^- , H_2O_2 , $\cdot OH$ и 1O_2) (86). Метаболизам витамина С је блиско повезан са метаболизмом других нискомолекулских компоненти антиоксидативног заштитног система, пре свега са GSH, витамином Е и коензимом Q. Витамин С учествује у регенерацији витамина Е из α -токофероксил радикала, стабилизује концентрацију витамина Е у ткивима и “штеди” га.

Поред тога што има велики број заштитних функција у организму аскорбинска киселина може да учествује и у формирању реактивних врста кисеоника у реакцији са Fe^{2+} или Cu^+ јонима (86).

ВИТАМИН Е (α -ТОКОФЕРОЛ)

Витамин Е је најзначајнији липосолубилни антиоксидант, који “уклања” слободне радикале и учествује у прекидању ланчаних реакција липидне пероксидације (46). У реакцији са ROS (O_2^- , 1O_2 , $ROO\cdot$), настаје α -токофероксил радикал (витамин Е радикал, TCO \cdot), који се редукује у реакцији са витамином С или редукованим коензимом Q.

Витамин Е је неопходан за нормалну функцију полних жлезда, одржавање репродукције и неуролошке функције. Недостатак витамина Е код људи смањује животни век еритроцита. Као и аскорбинска киселина и витамин Е је јак агенс редукције, који у присуству јона метала може да функционише као прооксидант.

ГЛУТАТИОН (GSH)

Глутатион је трипептид (*γ -L-glutamyl-L-cisteinyl-glycin*). Налази се у свим ћелијама слободан или везан у цитосолу, једру, митохондријама и микрозомима (87), у милимоларним концентрацијама, претежно као тиол у редукованом облику (GSH) и у мањој количини, око 5% као дисулфид оксидовани облик (GSSG). Оксидовани облик глутатиона настаје оксидацијом два молекула GSH, при чему настаје дисулфидна веза.

Глутатион има многобројне функције у ћелији: неопходан је за синтезу и деградацију протеина, учествује у регулацији редокс баланса ћелија и активности ензима, редукцији метаболизма леукотријена и простагландина, заштити ћелија од негативног ефекта радијације, кисеоничних слободних радикала и других реактивних кисеоничних интермедијера. Глутатион је у детоксикацији кофактор ензима глутатион-S-трансферазе. Резултат реакције је коњугација глутатиона са различитим метаболитима и њихов транспорт ван ћелије.

У реакцијама редукције H_2O_2 и органских хидропероксида које катализује GSH-Px, редуковани глутатион прелази у оксидовани облик (88, 89, 90).

КОЕНЗИМ Q (CoQ)

Коензим Q (CoQ), убихинон или витамин Q је саставни део мембране митохондрија и важна карика у респираторном ланцу аеробних организама. По структури је сличан витамину Е, величине полиизопреноидног бочног ланца, у коме број јединица може да варира од 1 до 10, молекули коензима Q се означавају Q_1, Q_2, \dots, Q_{10} . Коензим Q_{10} (CoQ₁₀) је најважнији за човека.

У аеробним условима CoQ₁₀ је у митохондријама у облику оксида, хинона, а у анаеробним условима у редукованом, хинолном облику, као убихидрохинон.

У унутрашњим мембранама митохондрија се налазе велике количине CoQ. Покретна компонента респираторног ланца игра важну улогу у преношењу електрона и протона са флавопротеина до цитохрома (91). Налази се у спољашњим мембранама митохондрија, голџијевом комплексу, ендоплазматском ретикулуму и лизозомима (92). Поред прооксидативне улоге, CoQ делује и као хидрофобни антиоксидант, штити липопротеине мале молекулске масе од пероксидације реактивним врстама кисеоника. Антиоксидативна улога CoQ је да спречава процесе липидне пероксидације (93). Посредно антиоксидативни ефекат CoQ је у процесу регенерисања активног облика витамина Е из витамин Е радикала. Орална примена CoQ има хипохолестеролемијски ефекат.

Постепеним старењем организма човека, већ после тридесете, а посебно после четрдесете године живота, смањује се способност ћелија јетре и других ткива да синтетишу коензим Q₁₀. Његов недостатак ремети оксидоредукцију у респираторном ланцу. То се прво испољава у органима и ткивима који су велики потрошачи енергије, као срце, васкуларни систем, мозак, ендокрине жлезде, јетра, бубрези, плућа.

ЦИЉ

Основни циљ ове студије је био одређивање и праћење показатеља оксидативног стреса у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције.

У оквиру основног циља издвајају се појединачни циљеви:

- ❖ Одређивање показатеља оксидативног стреса (1. супероксид анјон радикала (O_2^-) 2. водоник пероксида (H_2O_2) 3. азот монооксида (NO) и 4. индекса липидне пероскидације (TBARS)) и показатеља антиоксидантне заштите ензима (1. супероксид-дисмутазе (SOD), 2. каталазе (CAT) и неензимске компоненте 3. глутатион (GSH)) у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције
- ❖ Поређење добијених показатеља у свим испитиваним фазама акутне бубрежне инсуфицијенције
- ❖ Поређење показатеља оксидативног стреса са осталим биохемијским анализама од значаја за акутну бубрежну инсуфицијенцију
- ❖ Одређивање корелације показатеља оксидативног стреса и ензимске антиоксидативне активности са вредностима јачине гломерулске филтрације и клиренса креатинина у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

ХИПОТЕЗЕ

Постоји значајна повезаност параметара оксидативног статуса (прооксиданати/антиоксиданти) у различитим фазама АБИ, као и значајна повезаност ових параметара према биохемијским показатељима АБИ у испитиваним фазама.

Н1-Промена оксидативног статуса болесника у време постављања дијагнозе изражава се:

статистички значајним порастом концентрације O_2^-
статистички значајним порастом концентрације NO
статистички значајним порастом концентрације H_2O_2
статистички значајним порастом концентрације TBARS
статистички значајним смањењем концентрације CAT
статистички значајним смањењем концентрације SOD.
статистички значајним смањењем концентрације GSH

H2-Промена оксидативног статуса болесника у фази успостављања диурезе изражава се:

статистички значајним порастом концентрације O_2^-
статистички значајним порастом концентрације NO
статистички значајним порастом концентрације H_2O_2
статистички значајним порастом концентрације TBARS
статистички значајним смањењем концентрације CAT
статистички значајним смањењем концентрације SOD
статистички значајним смањењем концентрације GSH

H3-Промена оксидативног статуса болесника у фази полиурије изражава се:

статистички значајним смањењем концентрације O_2^-
статистички значајним смањењем концентрације NO
статистички значајним смањењем концентрације H_2O_2
статистички значајним смањењем концентрације TBARS
статистички значајним порастом концентрације CAT
статистички значајним порастом концентрације SOD
статистички значајним порастом концентрације GSH

H4-Постоји значајна повезаност параметара оксидативног статуса у различитим фазама АБИ

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

1.4 ТИП СТУДИЈЕ

У нашем истраживању ради се о проспективној студији, студији пресека или студији преваленције (тзв. трансферзалној студији) или у енглеској терминологији *cross-sectional study*. Присуство или одсуство болести или других стања (компликација и сл.) у одређеном тренутку одређује се за сваког испитаника у популацији или репрезентативном узорку.

Истраживање је спроведено у периоду од 2 године у Клиничком Центру Србије у Београду и у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

Потребна величина узорка рачуната је за све главне исходне варијабле (SOD, CAT, GSH, TBARS, NO, H₂O₂, O₂⁻). Највећа захтевана величина узорка добијена је за SOD. За детекцију разлике SOD од 0,2 у везаном узорку, са SD од 0,2, са нивоом статистичке значајности од 0,05 и статистичком снагом од 0,8, потребна величина узорка је 10 испитаника.

Као параметри антиоксидативне заштите одређивани су активност супероксид-дисмутазе, каталазе и глутатиона у лизату еритроцита. Као параметри прооксиданата одређивани су индекс липидне пероскидације, мерен као TBARS, водоник пероксид, супероксид анион радикал и азот моноксид у плазми.

1.5 УЗОРАК ИСПИТИВАНИХ БОЛЕСНИКА

Испитанике у овој студији чини група од 69 болесника, старости изнад 18 година, код којих је постављена дијагноза АБИ на основу пораста концентрације креатинина у серуму за 50% у односу на базалне вредност и истовремено веће концентрације креатинина од 176 $\mu\text{mol/l}$.

Испитивање је спроведено у три различите фазе АБИ, I фаза је фаза олигурије/анурије, II фаза је фаза успостављања диурезе и III фаза је фаза полиурије. У овим фазама болести болесницима су узимани узорци крви за биохемијске и гасне анализе и за одређивање параметара оксидативног статуса.

1.6 УЗОРАК ИСПИТИВАНИХ ОБЕЛЕЖЈА-ВАРИЈАБЛИ

Болесницима су узимани основни демографски и антропометријски подаци: године старости, телесна тежина, телесна висина, крвни притисак, срчана фреквенција, присуство асистираних вентилације и других болести

Након венепункције из добијених узорака урађени су: комплетна крвна слика, гасне и биохемијске анализе (гликемија, уреа, креатинин, укупни протеини, албумини, AST, ALT, ALP, LDH), електролитни статус (Na, K, Cl), PT, INR, PTT СК, IL6-као параметар запаљења). Као и оксидативни статус: SOD, CAT, GSH, TBARS, NO, H₂O₂ и O₂⁻. Клиренс креатинина одређиван на три различита начина.

1.7 УЗИМАЊЕ УЗОРАКА КРВИ ЗА АНАЛИЗУ

У три фазе АБИ узимана је венска крв у епрувету са антикоагулансом. Узорак крви за анализу оксидативног статуса је центрифугиран 10 минута на 5000 обртаја у минуту (rpm) да би се одвојили еритроцити и плазма.

После одвајања плазме еритроцити су испирани три пута са по 2ml физиолошког раствора (који је био на собној температури) и центрифугирани три пута по 10 минута на 5000 обртаја у минуту. Једном милилитру опраних еритроцита додавано је три милилитра хладне дестиловане воде, затим су узорци остављени да лизирају на леду (0°C) уз повремено мућкање. Анализе биохемијских параметара ендотелне функције и параметара повезаних са акутним и хроничним ефектима оксидативног стреса: (O₂⁻, H₂O₂, NO[·], TBARS, SOD, CAT, GSH) одрађене су на спектрофотометру *Analytic Jena Specord S 600*.

1.8 МЕТОДЕ ЗА ОДРЕЂИВАЊЕ АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАТИВНИХ ЕНЗИМА

У лизату су одређиване активности супероксид дисмутазе, каталазе и редукованог глутатиона. За одређивање SOD из лизата је претходно уклоњен хемоглобин: на 0,5 ml лизата додавано је 3 ml хладне дестиловане воде, а затим 1 ml етанола (-20°C) и 0,6 ml хлороформа (-20°C) уз мућкање. После центрифугирања хемоглобин је одстрањен хлороформским слојем, а бистри супернатант је коришћен за одређивање активности супероксид дисмутазе.

ОДРЕЂИВАЊЕ АКТИВНОСТИ СУПЕРОКСИД-ДИСМУТАЗЕ (SOD)

Активност ензима супероксид-дисмутазе (SOD) одређена је адреналинском методом (95). Принцип методе се заснива на способности SOD да инхибише спонтану аутооксидацију адреналина у адренохром у алкалној средини.

Поступак:

У кивету за читавање додају се 3 ml карбонатног пуфера, 0,1 ml разблаженог супернатанта и 0,1 ml раствора адреналина. Брзина аутооксидације адреналина прати се спектрофотометријски на основу промене апсорбанце на таласној дужини од 480 nm, на температури од 25°C током 4 минута. За израчунавање активности SOD користи се вредност апсорбанце узорка према слепој проби (3 ml карбонатног пуфера + 0,1 ml адреналина). Јединица активности SOD дефинише се као количина протеина која изазива 50% инхибиције аутооксидације адреналина у линеарном делу промене апсорбанце.

Активност SOD изражена је у јединицама по граму хемоглобина:

$$\text{SOD(J/gHb)} = \frac{2(\Delta A - \Delta U_z) \times R \times 100}{\text{Hb} \times v \times \Delta A} \times R_1$$

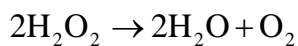
R-разређење при прављењу лизата, увек је 9

R₁-разређење за SOD

Вредности представљају укупну активност супероксид дисмутазе.

ОДРЕЂИВАЊЕ АКТИВНОСТИ КАТАЛЕЗЕ (САТ)

За одређивање активности каталазе коришћена је метода (96) чији је принцип спектрофотометријско праћење брзине разградње водоник пероксида помоћу ензима САТ према реакцији:



Поступак:

У кварцну кивету се додаје 0.05 ml 1M *Tris*-HCl пуфера, рН 8,0, 0,005 ml лизата еритроцита претходно разблаженог дестилованом водом и етанолом. Реакција се изазива додавањем 1 ml 10 mM H_2O_2 . Промена апсорбанце се прати спектрофотометријски на талесној дужини од 230 nm током 2,5 минута.

Да би се избегло формирање мехурића ослобођеног кисеоника у току реакције, важно је да концентрација H_2O_2 буда тачно 10 mM. Концентрација H_2O_2 се одређује на следећи начин: прво се измери апсорбанца 0,9 ml 1 M фосфатног пуфера, рН 7,0 (разблажен дестилованом водом у односу 1:10). Добијена апсорбанца означена је као OD_1 . Затим се додаје 0,1 ml 30% H_2O_2 (разблажен дестилованом водом у односу 1:100). Измерена апсорбанца означена је као OD_2 . Милимоларни екстинкциони коефицијент за водоник пероксид на 230 nm износи 0,071, док је концентрација разблаженог водоник пероксида $C=141 \text{ mmol} (\text{OD}_2 - \text{OD}_1)$. Раствор H_2O_2 концентрације од 10 mmol добија се када се водоник пероксид разблажи дестилованом водом у односу $C/10$.

Активност САТ израчунава се помоћу моларног екстинкционог коефицијента који износи 0,071 и изражава у јединицама на грам хемоглобина (J/g Hb) за лизат еритроцита.

У лизату $\Delta\text{Abs}/\text{min}$ треба да буде од 0,020-0,030. Ако је мања од 0,020, за анализу узети 10 μl разређеног лизата.

$$\text{САТ}(\text{J}/\text{gHb} \times 10^4) = \frac{100 \times R \times \Delta\text{Abs}/\text{min}}{\text{Hb} \times v \times \varepsilon}$$

R-разблажење лизата еритроцита(R-101)

Hb-g Hb/100ml у лизату (Hb *Drabkin*)

ε -коефицијент 0,071

Δ Abs/min-средња вредност Abs/min узорка

v-запремина узорка у ml

Јединица активности каталазе дефинисана је као број микромолова водоник пероксида редукованих у минути ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{min}$).

ОДРЕЂИВАЊЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНА (GSH)

Ниво редукованог глутатиона у плазми одређује се спектрофотометријски (96). Реакција се заснива на оксидацији глутатиона GSH помоћу 5,5-дитио-бис-6,2-нитробензојеве киселине (DTNB). Глутатион се екстрахује тако што се у 0.1 ml 0.1% етилен диамин тетра сирћетну киселину (EDTA) дода 0.4 ml плазме и 0.75 ml раствора за преципитацију (1.67 g метафосфорне киселине, 0.2 g EDTA, 30 g NaCl, допунити до 100 ml дестилованом водом; раствор је стабилан 3 недеље на +4 °C). После мешања на *Vortex*-мешалици, смеша се екстрахује 15 минута на леду и центрифугира 10 минута на 4000 обртаја у минуту. Мерење се врши у кварцним киветама запремине 1 ml. У епрувете (12 x 100) пипетира се 300 μl венског ефлуента, 750 μl Na_2HPO_4 и 100 μl DTNB (1 mg DTNB/ml 1 % натријум цитрата). Као слепа проба користи се дестилована вода. Концентрација и количина редукованог GSH у венском ефлуенту одређује се на основу калибрационог дијаграма (стандардне криве), који се одређује за сваки есеј. За конструкцију стандардне криве користи се стандардни *Stock*-раствор редукованог глутатиона концентрације 1.5 mmol/l. У 4 епрувете се пипетира (уместо венског ефлуента) 10, 20, 30 и 40 μl 1 mM раствора GSH, 300 μl хладног перфузионог *Krebs-Hensenleit*-овог раствора. Тако се одреди концентрација нитрита у узорцима стандарда (nmol/GSH/ml). Апсорбанца (A) мери се на таласној дужини максималне апсорпције $\lambda_{\text{max}}=420$ nm. Од добијених апсорбанци одузима се вредност апсорбанце слепе пробе (B), и добија се коначна апсорбанца (ΔA). Помоћу овако добијене апсорбанце, стандардног фактора (F), и количине венског ефлуента употребљеног у есеју израчунава се концентрација глутатиона у венском ефлуенту по формули:

$$\text{nmol GSH/ml ефлуента} = \Delta A/F$$

$$F = \frac{\Delta A}{\text{nmol GSH/cuv}}$$

1.9 МЕТОДЕ ЗА ОДРЕЂИВАЊЕ РЕАКТИВНИХ ВРСТА КИСЕОНИКА

ОДРЕЂИВАЊЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВОДОНИК ПЕРОКСИДА (H₂O₂)

Водоник пероксид одређиван је једноставном колориметријском методом (97), која је заснована на “*horsredish peroxidase*” (HRPO) оксидацији црвеног фенола помоћу H₂O₂, што резултира стварањем реагенса који показује повећану апсорпцију на 610 nm. Линеаран однос између апсорпције на 610 nm и концентрације H₂O₂ је пронађена у рангу 1-60μM (1-60nmol/ml). Захваљујући нетоксичности црвеног фенола и HRPO, метод омогућава мерење продукције H₂O₂ у току временских интервала 5-60 min.

Поступак: Црвени фенол (феносулфофталеин) 10 g/l направљен је у дестилованој води (одговара молалности од 280mM). Раствор се чува на 4°C HRPO, рН 7.0 у концентрацији 5mg/ml, чува се залеђен на -70°C H₂O₂, као 30% раствор; Раствор NaCl 0,14M, свеже припремљен; РМА (*phorbol myristate acetate*) растворен у диметилсулфоксиду (DMSO) у концентрацији 2mM, чува се на 70°C у мраку; *Zymosan*, опран три пута у 0,14M NaCl и опсонизован инкубацијом са свежим серумом заморчета, смрзнут на -70°C.

Принцип методе се заснива на промени боје црвеног фенола у жуту, уз велике количине H₂O₂. Установљено је да промена боје не изазива пад рН већ присуство HRPO током ослобађања H₂O₂ у медијуму. Повећањем рН до 12,5 жута боја прелази у црвену и остаје непромењена дуго времена. Минимална разлика у апсорпцији између оксидованог и неоксидованог црвеног фенола је између 600 и 610nm таласне дужине. Узорак се посматра на таласној дужини 610nm због високе апсолутне апсорпције неоксидованог црвеног фенола на овој таласној дужини.

H₂O₂ акумулација може бити анализирана у интервалима од 5 минута. Већина анализа се изводи у периоду инкубације од 30 минута. Концентрација ослобођеног H₂O₂ изражава се у nmol/ml плазме, по дужини инкубације.

ОДРЕЂИВАЊЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛА (O₂⁻)

Одређивање количине супероксид анјон радикала (O₂⁻) у плазми заснива се на реакцији O₂⁻ са нитро тетразолијум плавим (*Nitro Blue Tetrazolium* - NBT) до нитроформаза плавог (98). Мерење се врши на таласној дужини максималне апсорпције λ_{max}=550nm. Есејна смеша ("assay mixture") садржи: 50 mM TRIS-HCl пуфера (pH=8.6), 0.1 mM EDTA, 0.1 mg/ml желатина и 0.1 mM NBT. Пре употребе раствор се претходно гасира азотом под притиском.

У епрувете (12x100) пипетирано је 50 μl плазме и 950 μl есејне смеше, чиме реакција отпочиње. Као слепа проба уместо плазме користи се адекватна количина дестиловане воде. На самом почетку реакције измери се екстинкција смеше, E₁. Сваких 60 секунди се врши мешање пластичним штапићем и бележи екстинкција после мешања до своје стабилизације, што подразумева две узастопне приближно исте екстинкције. Последња екстинксија се означава као E₂. Исти поступак се примењује и за слепу пробу.

Концентрација ослобођеног O₂⁻ добијена је на основу једначина:

$$\Delta E_u = E_{2u} - E_{1u} \quad (\text{за узорак})$$

$$\Delta E_{sp} = E_{2sp} - E_{1sp} \quad (\text{за слепу пробу})$$

$$\Delta E = \Delta E_u - \Delta E_{sp}$$

$$\text{nmol O}_2^- / \text{ml плазме} = \Delta E / 0.015 \times 1 / 0.05$$

ОДРЕЂИВАЊЕ ИНДЕКСА ЛИПИДНЕ ПЕРОКСИДАЦИЈЕ

Индекс липидне пероксидације одређује се индиректно преко продукта реакције липидне пероксидације тиобарбитурном киселином (ТВА). За одређивање концентрације TBARS у плазми врши се специфична екстракција по

протоколу: у *Eppendorf* епрувете пипетира се 0.4 ml 28 % *trichloroanisole* (ТСА) и 0.8 ml плазме. Узорци се инкубирају у леденом купатилу (-4 °C) 10 минута. После инкубације узорци се центрифугурају 4 минута на 15000 rpm, а у добијеном супернатанту одређује се концентрација TBARS спектрофотометријски (99). Метода се заснива на одређивању нивоа липидних пероксида на основу реакције једног од њих, малонилдиалдехида са TBA.

У епрувете (12 x 100) пипетира се 800 µl екстракта плазме и 200 µl 1% TBA у 0.05 M NaOH. Као слепа проба уместо екстракта плазме користи се еквивалентна количина дестиловане воде. После пипетирања, узорци се инкубирају у воденом купатилу 15 минута на 100 °C. После инкубације, узорци се прилагоде собној температури, па се концентрације ослобођеног TBARS-а детерминишу спектрофотометријски на таласној дужини од $\lambda = 530 \text{ nm}$.

Ниво ослобођеног TBARS-а добија се на основу једначине

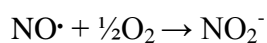
$$\text{nmol TBARS/ml плазме} = \Delta A (A_u - A_{sp}) / 1.56 \times 1.25$$

A_u је арсорбанца узорка, A_{sp} арсорбанца слепе пробе, а 1.56 и 1.25 корекциони фактори за овај есеј.

ОДРЕЂИВАЊЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АЗОТ МОНОКСИДА (NO•)

За одређивање концентрације NO у плазми врши се специфична екстракција по протоколу: у *Eppendorf* епрувете пипетира се 0.1 ml 3 M PCA, 0.4 ml 20 mM EDTA и 0.2 ml плазме. Тако добијени узорци инкубирају се у леденом купатилу (-4 °C) 10 минута. После инкубације узорци се центрифугурају 4 минута на 15000 обртаја у минуту, супернатант се одлива, а преципитат ресуспендује у 2 M K_2CO_3 до pH = 7.4.

У добијеним узорцима екстракта плазме спектрофотометријски се одређује концентрација ослобођених нитрита уз *Griess*-ов реагенс (100). Пошто се у реакцији са молекуларним кисеоником ствара еквимоларна количина нитрита:



можемо са сигурношћу тврдити да количина ослобођених нитрита представља количину ослобођеног NO•.

Биохемијска метода се заснива на употреби *Griess*-реагенса, који са нитритима гради диазо-комплекс и даје љубичасту боју. *Griess*-ов реагенс се припрема *ex tempore*, непосредно пре аналитичког одређивања, мешањем једнаких запремина (v/v) 1 % сулфанилне киселине растворене у 5 % орто-фосфорној киселини (може се чувати на собној температури) и 0.1 % воденог раствора: N-(1-нафтил)-етилendiамин дихидрохлорида, који се чува у тамној бочици на 4 °C, због високе фотохемијске реактивности.

У епрувете (12 x 100) пипетира се 0.1 ml екстракта плазме, 250 µl, свеже направљеног *Griess*-овог реагенса и 125 µl амонијачног пуфера (pH = 9.0), кога чине амонијум хлорид (NH₄Cl) и натријум тетраборат (Na₂B₄O₇). Амонијачни пуфер се у току припреме мора загревати, због изузетно слабе растворљивости натријум тетрабората, да би се стабилизовао диазо-комплекс. Дестилована вода користи се као слепа проба екстракта плазме. Концентрација ослобођених нитрита у узорцима одређује се на основу калибрационе криве која се конструише на основу екстинкција узорака, који у себи садрже познату концентрацију нитрита, а после њихове реакције са *Griess*-овим реагенсом у присуству пуфера. Добија се пипетирањем различитих количина, 3, 6, 12, 24µl, воденог раствора 1 mM NaNO₂ у 1 ml дестиловане воде, чиме се добија одређена концентрација нитрита. Боја се стабилизује на собној температури 5-10 минута па се одређивањем стандардног фактора (F) за сваки појединачни стандард (F1 - F4), а затим њихове аритметичке средине, спектрофотометријски детерминишу концентрације ослобођених нитрита на таласној дужини од λ = 550nm:

$$F = \frac{\text{Екстинкција стандарда-екстинкција слепе пробе}}{\text{Концентрација NaNO}_2 \text{ у стандарду}}$$

Разлика екстинкција узорка и слепе пробе подели се са стандардом (F):

$$\text{nmol NO}_2/\text{ml екстракта} = \Delta E (E_u - E_{sp})/F$$

ОДРЕЂИВАЊЕ БИОХЕМИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА

Биохемијски параметри бубережне функције су одређивани у Институту за медицинску биохемију, Центар за клиничко-лабораторијску дијагностику,

Одељење у Институту за Кардиоваскуларне болести, Клиничког Центра Србије у Београду. Концентрације биохемијских параметара у серуму су одређиване на биохемијском анализатору *AU680 Chemistry System, Beckman Coulter*. Примењене су методе: *Jaffe*-ова компензована за креатинин, метода заснована на примени уреазе и глутамат-дехидрогеназе за уреу, биуретска за укупне протеине и метода са бромкрезол-зеленим за албумин. Јон-селективним електродама одређене су концентрације јона натријума, калијума и хлора. Ниво хемоглобина је одређиван из крви узете са EDTA, цијанметхемоглобинском методом, на хематолошком бројачу *COULTER HmX*, произвођача *Beckman Coulter*.

Бубрежна функција је одређивана еквилибрисаним нивоом гломерулске филтрације (eGFR- estimated glomerular filtration rate) путем MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) формуле са 4 и 6 варијабли (4v, 6v): прва формула је GFR (MDRD)- јачина гломерулске филтрације 4 варијабле, друга формула је eGFR-6v- јачина гломерулске филтрације 6 варијабли и трећа коришћена формула је клиренс креатинина израчунаван према формули *Cockcroft and Gault equation*, обележен као CrCl (C&G)- клиренс креатинина (*Cockcroft and Gault*).

eGFR MDRD4 = 186 x креатинин у серуму^{-1.153} x године^{-0.203} x (0.742 код жена) x (1.212 код црне расе)

eGF MDRD6 = 170 × (креатинин у серуму)^{-0.999} × године^{-0.176} × (уреа у серуму)^{-0.17} × албумин^{0.318} × (0.7628 код жена) × (1.18 код црне расе)

CrCl = (140 - године) x (телесна маса/ kg) / (креатинин у серуму x 72) (x 0.85 жене)

1.10 СТАТИСТИЧКИ МЕТОДИ ОБРАДЕ РЕЗУЛТАТА

У обради резултата коришћена је статистичка методологија рада.

У првој етапи формирана је база података, извршено сређивање, груписање и табелирање резултата по испитиваним обележјима за све испитанике.

Од дескриптивних статистичких параметара за ниво анализираних обележја израчунавана је аритметичка средина (\bar{x}) и мере дисперзије стандардна девијација (SD) и стандардна грешка (SE), 95% интервал поверења, медијана, распореди перцентилне дистрибуције и релативних фреквенција.

За тестирање статистичке значајности користили смо следеће статистичке поступке: За нумеричка обележја са нормалном расподелом користили смо Студентов Т тест за независне узорке, а за зависне Студентов Т тест за зависне узорке и анализу варијансе поновљених мерења. За тестирање учесталости коришћен је χ^2 тест као и *Mc Nemar* тест (зависни узорци). За нумеричка обележја која немају нормалну расподелу користили смо непараметарске тестове *Wilcoxon*-ов тест еквивалентних парова и *Friedman*-ов тест. *Pearson*-ов коефицијент корелације користили смо за утврђивање статистичке повезаности. Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу значајности (*alfa* ниво) од 0,05.

Од мултиваријантних статистичких метода коришћена је дискриминациона анализа и канонична корелациона анализа.

Дискриминациона анализа је метода којом се раздвајају различите групе (скупови) и алокацијом опсервација у унапред дефинисане групе. По степену објективности и нивоу теоријске савршености представља методу избора у квантификацији разлика између појединих група, или за групе испитаника у различитим истраживачким фазама.

У нашем раду помоћу ове анализе желели смо да утврдимо која обележја највише утичу на раздвајање испитиваних болесника у различитим фазама болести.

У корелационој и каноничној корелационој анализи желели смо да утврдимо повезаност између испитиваних обележја у различитим фазама.

РЕЗУЛТАТИ

1.11 ОПИС УЗОРКА ИСПИТАНИКА

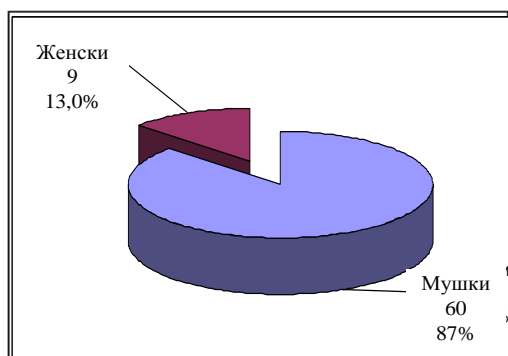
ЖИВОТНО ДОБА

Просечно животно доба испитаника било је $65,22 \pm 12,86$ година. Најмлађи испитаник имао је 20, а најстарији 85 година. Дистрибуција животног доба слична је нормалној, и разлика између емпиријске и нормалне дистрибуције није статистички значајна $p > 0,05$, Табела 2.

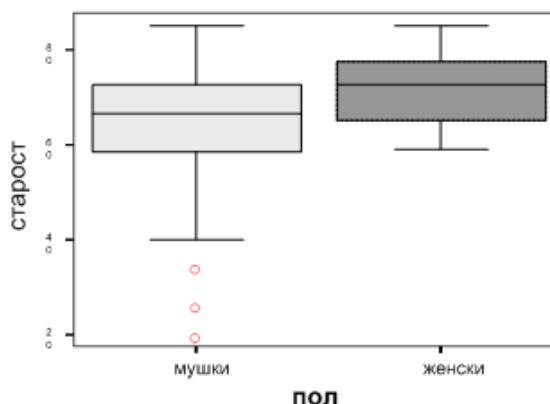
Табела 2. Старост и пол испитиваних болесника

животно доба	укупно	%	мушки	%	женски	%
20-40	3	4.35	3	4.4	0	0
40-60	18	26.09	17	24.6	1	1.4
преко 60	48	69.56	40	58.0	8	11.6
укупно	69	100.0%	60	87%	9	13%
\bar{X}	65.22		64.35		71	
SD	12.86		13.21		8.60	
95% C.I.	61.78-68.07		60.94-67.76		64.39-77.61	
Медијана	67		66.5		71	
Min-Max	20-85		20-85		59-85	
Тест нормалности	>0.05		>0.05		>0.05	

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, C.I.- интервал поверења, Min- минимална вредност, Max- максимална вредност



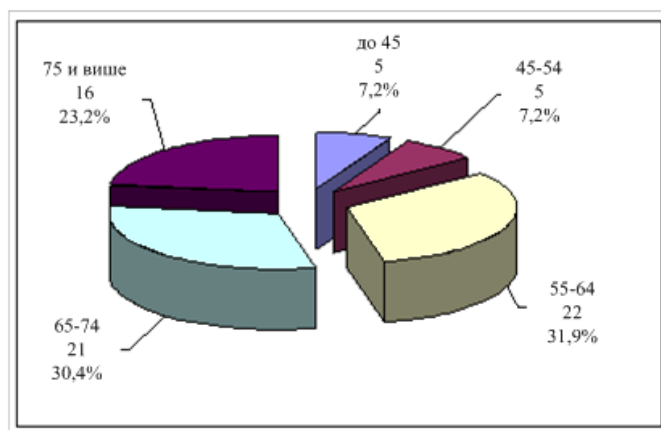
Графикон 1. Дистрибуција испитаника према полу



Графикон 2. Просечно животно доба болесника према полу

Било је статистички значајно више мушкараца (60, 87%) него жена (9, 13%), $\chi^2=37,696$, $p<0,0001$, Графикон 1. Жене су биле старије од мушкараца, само једна је била млађа од 60 година, Графикон 2.

Од укупног броја испитаника 37 (53,6%) је било старије од 65 година. Статистички значајно највише испитаника, 22 (31,9%), имало је 55-64 година, 21 (30,4%) је имао 65-74, за $\chi^2=20,203$, $p<0,0001$. Најмање је било испитаника до 45 година, 5 (7,2%), и 45-54, 5 (7,2%), Графикон 3.



Графикон 3. Дистрибуција испитаника према добним групама

ДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНИХ БОЛЕСНИКА

Просечна телесна маса (ТМ) испитаника била је $81,43 \pm 14,88$ kg, телесна висина (ТВ) $175,22 \pm 6,96$ cm, а индекс телесне масе (ВМІ) $26,38 \pm 0,45$ kg/m².

Табела 3. Телесна маса (ТМ), телесна висина (ТВ), индекс телесне масе (ВМІ) испитаника

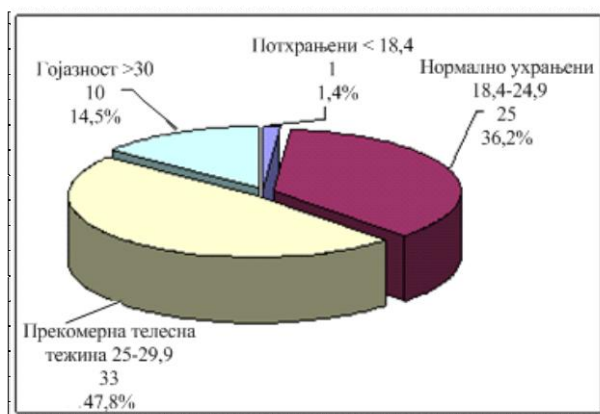
Статистички параметри		ТМ - kg	ВМІ	ТВ - cm
\bar{X} - средња вредност		81.43	26.38	175.22
SD- стандардна девијација		14.88	0.45	6.96
95% С.І.		77.86-85.01	25.14-26.83	173.55-176.89
Min-Max		50-118	18.37-38.09	162-187
Медијана		81	25.95	176
Перц. дистр.	10'	62.0	22.39	165
	25"	70.0	24.07	169.5
	75'	90.25	28.74	181.25
	90'	101.2	30.66	184.6
Тест нормалности		>0.05	<0.05	>0.05

Легенда: С.І.–интервал поверења, Min–минимална вредност, Max–максимална вредност, перц. дистр.- перцентилна дистрибуција

Перцентилна дистрибуција и просечна вредност ВМІ указују да је већина болесника претерано ухрањена или гојазна.

Емпиријска дистрибуција ТМ и ТV испитиваних болесника није се разликовала од нормалне дистрибуције ($p > 0,05$), док се емпиријска дистрибуција ВМІ разликује у односу на нормалну дистрибуцију ($p < 0,05$), показао је тест нормалности дистрибуције, Табела 3.

Испитивање ухрањености показало је да је 1 (1,4%) болесник био потхрањен, ВМІ испод 18,4, 25 (36,2%) болесника је нормално ухрањено, 33 (47,8%) има прекомерну телесну масу, а 10 (14,5%) болесника било је гојазно. Статички значајно је највише испитаника са прекомерном телесном масом, $\chi^2=36,217$, $p < 0,0001$, Графикон 4.



Графикон 4. Дистрибуција испитаника према степену ухрањености

ВРЕМЕ ДО ПОСТАВЉАЊА ДИЈАГНОЗЕ

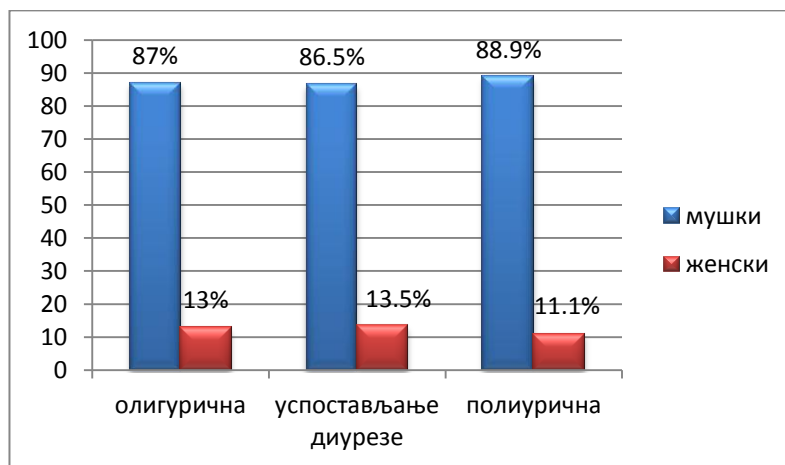
Дијагноза АБИ испитаницима је постављена код 28 (40,6%) у прва два дана, код 31 (44,9%) у року од три до четири дана, код 5 (7,2%) у року од пет до шест дана, и код 5 (7,2%) после шест дана. Статистички значајно је највише болесника којима је дијагноза постављена у року од три до четири дана, $\chi^2=35,058$, $p < 0,0001$, Графикон 5.

У олигуричној фази било је 60 (87%) мушкараца и 9 (13%) жена, у фази успостављања диурезе 45 (86,5%) мушкараца и 7 (13,5%) жена, а у трећој фази 32

(88.9%) мушкараца и 4 (11,1%) жене. У свим фазама било је статистички значајно више мушкараца него жена, Графикон 6.



Графикон 5. Дистрибуција испитаника према времену до постављања дијагнозе



Графикон 6. Дистрибуција испитаника према полу и фазама болести

Просечно животно доба испитаника у олигуричној фази било је $65,22 \pm 12,86$ година. Највише испитаника је имало 55-74 године, 44 (63,8%), по (22) 31,9% је имало 55-64 године и 65-74 године, 75 и више година имало је 16 (23,2%), до 55 година било је знатно мање болесника (до 45 година 5 (7,2%) и у доби 45-54 године 4 (5,8%). Статистички значајно више било је испитаника у групи од 55-64 и 65-74 година ($p < 0,05$).

Просечно животно доба болесника у фази успостављања диурезе било је $65,58 \pm 13,56$ година. Највише болесника је имало 55-64 године 16 (30,8%), па 65-74 године 15 (28,8%) и 75 година и више 14 (26,9%). Знатно мање болесника је имало до 45 година 4 (7,7%) и 45-54 године 3 (5,8%). Статистички значајно мање је било испитаника до 54 године, у осталим групама није било статистички значајне разлике.

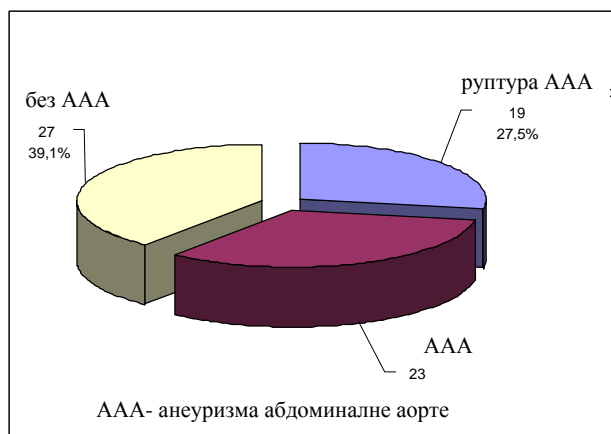
Просечно животно доба испитаника у полиуричној фази било је $63,69 \pm 11,83$ година. Као и у претходним фазама, највише болесника је имало 55-64 године 14 (38,9%), па 65-74 године 11 (30,6%) и 75 година и више 6 (16,7%). Најмање испитаника је имало 45-54 године 2 (5,6%), и до 45 година 3 (8,3%). Статистичку значајно више било је испитаника старости 55-64 и 65-74 године, између ове две добне групе није било статистички значајне разлике, Графикон 7.



Графикон 7. Дистрибуција испитаника према добним групама и фазама болести

ДИСТРИБУЦИЈА ИСПИТАНИКА У ОДНОСУ НА ПРИСУСТВО АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Од укупног броја испитаника статистички значајно више је имало анеуризму абдоминалне аорте (ААА) 42 (60,9%), а 27 (39,1%) је било без ААА. Међу испитаницима са ААА 19 (45,2%) је имало руптуру ААА, а 23 (54,8%) није имало руптуру, без статичке значајности, за $\chi^2=1,391$, $p=0,499$, Графикон 8.



Графикон 8. Дистрибуција испитаника у односу на присуство анеуризме абдоминалне аорте (ААА)

ПОЛ ИСПИТАНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

У групи без ААА било је 25 (92,6%) мушкараца и 2 (7,4%) жене. У групи са руптуром ААА било је 15 (78,9%) мушкараца и 4 (21,1%) жене. У групи са ААА без руптуре било је 20 (87%) мушкараца и 3 (13%) жене.

Табела 4. Пол испитаника у групама са и без анеуризме абдоминалне аорте (ААА)

		руптура ААА		ААА		без ААА		укупно
		бр	%	бр	%	бр	%	
пол	мушки	15	78,9	20	87,0	25	92,6	60
	женски	4	21,1	3	13,0	2	7,4	9
укупно		19	27,5	23	33,3	27	39,1	69
ААА вс безААА		$\chi^2=1,831; df=2; p=0,400$						
руптураААА вс ААА		$\chi^2=1,808; df=2; p=0,405$						
руптураААА вс безААА		$\chi^2=1,786; df=1; p=0,181$						

Легенда: χ^2 - вредност теста, p- степен статистичке значајности

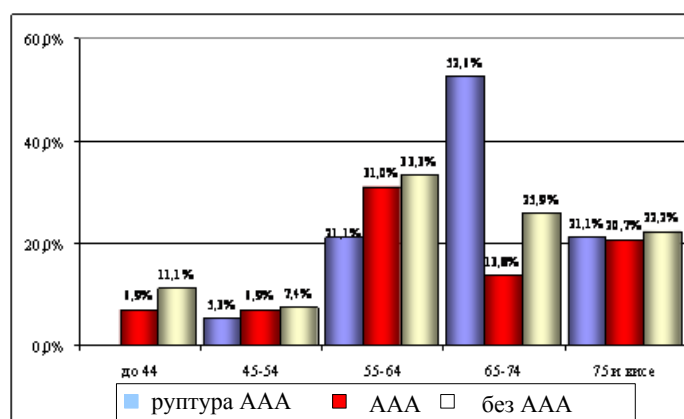
У свим групама било је статистички значајно више мушкараца него жена, али између група са и без ААА није било статистички значајне разлике $\chi^2=1,831$, $p=0,400$, Табела 4. и Графикон 9.



Графикон 9. Пол испитаника у групама са и без аневризме абдоминалне аорте

ДОБНЕ ГРУПЕ ИСПИТАНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

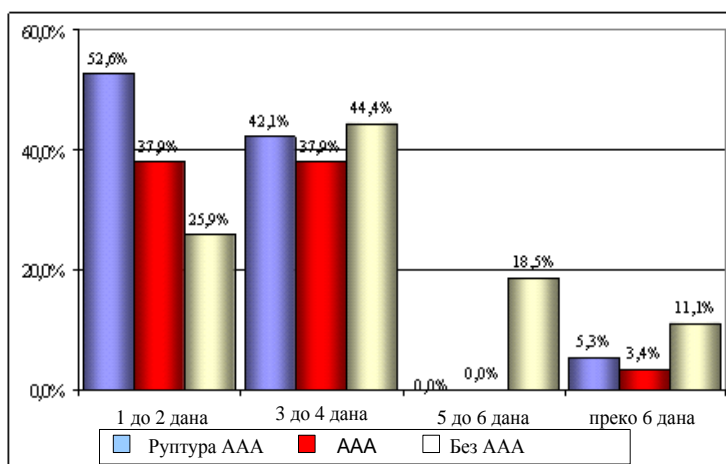
Просечна старост испитаника без ААА била је $62,96 \pm 15,40$, са ААА $64,3 \pm 12,28$, са руптуром ААА $69,53 \pm 8,32$. Највише испитаника у групи са руптуром ААА имало је 65-74 године, а у групи ААА и без ААА имало је 55-64 године, групе се не разликују статистички значајно у одосу на добне групе испитаника, за $\chi^2=7,940$, $p=0,439$, Графикон 10.



Графикон 10. Добне групе испитаника са и без аневризме абдоминалне аорте (ААА)

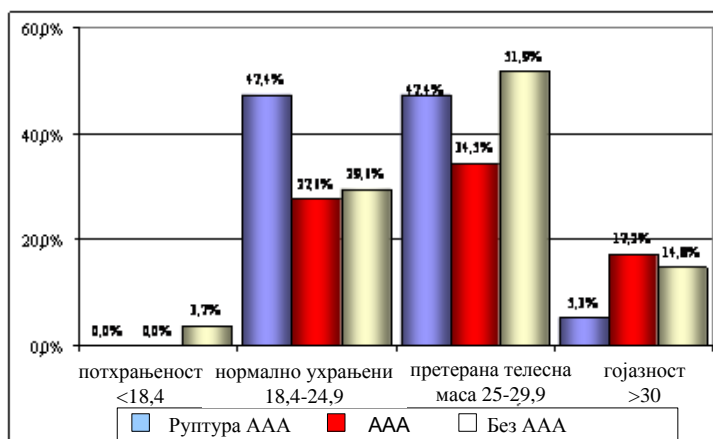
ПЕРИОД ДО ПОСТАВЉАЊА ДИЈАГНОЗЕ КОД ИСПИТАНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Дијагноза је постављена код највећег броја испитаника у групи са руптуром ААА после два дана, а у групи са ААА без руптуре и у групи без ААА после три дана. Групе се нису статистички значајно разликовале у одосу на дане до постављања дијагнозе, за $\chi^2=11,955$, $p=0,153$, Графикон 11.



Графикон 11. Период до постављања дијагнозе код испитаника са и без анеуризме абдоминалне аорте (ААА)

СТЕПЕН УХРАЊЕНОСТИ БОЛЕСНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ



Графикон 12. Ухрањеност болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте (ААА)

У групи без ААА највише је испитаника са прекомерном тежином, а затим нормално ухрањених, а у групи са руптуром ААА најзаступљенији су нормално ухрањени испитаници, групе се не разликују статистички значајно по ухрањености, за $\chi^2=4,679$, $p=0,586$, графикон 12.

ПРИМЕНА СУПОРТИВНЕ МЕХАНИЧКЕ ВЕНТИЛАЦИЈЕ,
ХЕМОДИЈАЛИЗЕ, ПОЈАВА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ ЈЕТРЕ, ПОРАСТ
КРЕАТИН КИНАЗЕ

Супортивну механичку вентилацију (SIMV) није захтевало 35 (50,7%) болесника, док је 34 (49,3%) болесника било на SIMV, без статистичке значајности за $\chi^2=0,014$, $p=0,904$, Табела 5.

Табела 5. Испитаници на супортивној механичкој вентилацију (SIMV), са инсуфицијенцијом јетре, порастом креатин киназе и хемодијализом

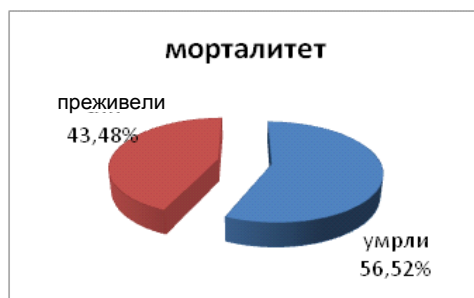
		број	учешће(%)	p	χ^2
супортивна механичка вентилација	без	35	50,7	0,904	0,014
	са	34	49,3		1
	укупно	69	100,0		0,904
инсуфицијенција јетре	без	51	73,9	0,0001	15,783
	са	18	26,1		1
	укупно	69	100,0		0,000
креатин киназа	без повећања	44	63,8	0,022	5,232
	са повећањем	25	36,2		1
	укупно	69	100,0		0,022
хемодијализа	без	59	85,5	0,0001	34,797
	са	10	14,5		1
	укупно	69	100,0		0,00

Легенда: χ^2 - вредност χ^2 -теста

Статистички значајно мање болесника је имало инсуфицијенцију јетре 18 (26,1%) него без инсуфицијенције јетре 51 (73,9%), за $\chi^2=15,783$, $p<0,0001$, пораст креатин киназе (СК) 25 (36,2%), у односу на оне без пораста СК 44 (63,8%) за $\chi^2=5,232$, $p<0,022$, је било на хемодијализи (ХД) 10 (14,5%), него без ХД 59 (85,5%), за $\chi^2=34,797$, $p<0,0001$, Табела 4.

СМРТНОСТ БОЛЕСНИКА СА АКУТНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ

Морталитет болесника са АБИ износио је 56,52%, Графикон 13.



Графикон 13. Смртност код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом

1.12 КРВНИ ПРИТИСАК И ДИУРЕЗА ПО ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

КРВНИ ПРИТИСАК ИСПИТАНИКА У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

У олигуричној фази највише испитаника имало је крвни притисак (ТА) до 120mmHg, 37 (54,4%).

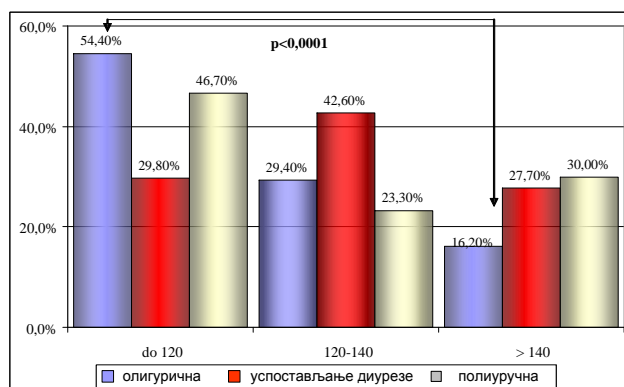
Табела 6. Крвни притисак испитаника по фазама акутне бубрежне
инсуфицијенције

	фазе					
	олигурична		успостављање диурезе		полиурична	
	број	%	број	%	број	%
< 120mmHg	37	54,4	14	29,8	14	46,7
120-140mmHg	20	29,4	20	42,6	7	23,3
> 140mmHg	11	16,2	13	27,7	9	30,0
укупно	68	100,0	47	100,0	30	100,0
χ^2	15,382		1,830		2,600	
df	2		2		2	
p.	0,000		0,401		0,273	

Легенда: χ^2 - вредност теста, df- степен слободe, p- ниво статистичке значајности

У фази успостављања диурезе ТА 120-140mmHg, 20 (42,6%), а у полиуричној фази ТА до 120mmHg 14 (46,7%).

Крвни притисак преко 140mmHg процентуално најзаступљенији био је у полиуричној фази 9 (30%). Статички значајно више нормотензивних било је само у олигуричној фази, за $\chi^2=15,382$, $p<0,0001$. У осталим фазама није било статистички значајне разлике према вредностима ТА, Табела 6. и Графикон 14.



Графикон 14. Вредности крвног притиска по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

ДИУРЕЗА КОД ИСПИТАНИКА ПРЕМА ФАЗАМА

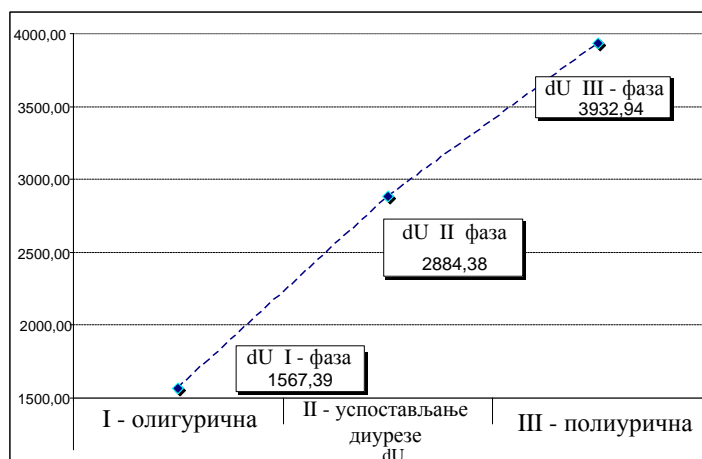
Просечна вредност диурезе била је $1567,39 \pm 1015,05$ ml/24h у олигуричној фази, у фази успостављања диурезе $2884,38 \pm 1407,70$ ml/24h, а у полиуричној фази $3932,94 \pm 1894$ ml/24h.

Табела 7. Просечне вредности диурезе код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

	фаза	број	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Тест.ф	T тест	p
диуреза ml/24h	I	69	1567,39	1015,05	0	4600	II/I	-6,101	0,000
	II	48	2884,38	1407,70	150	6000	III/I	-6,251	0,000
	III	34	3932,94	1894,63	20	11200	III/II	-2,068	0,047

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Min- минимална вредност, Max- максимална вредност, p- ниво стстистичке значајности

Диуреза је била статистички значајно виша у полиуричној фази у односу на олигуричну фазу ($p < 0,0001$) и на фазу успостављања диурезе ($p < 0,05$), у фази успостављања диурезе у односу на олигуричну фазу ($p < 0,0001$), Графикон 15. и Табела 7.



Графикон 15. Просечна вредност диурезе (dU) (ml/24h) по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

1.13 КРВНЕ СЛИКЕ И БИОХЕМИЈСКИ ПАРАМЕТРИ – ПОРЕЂЕЊЕ СА РЕФЕРЕНТНИМ ВРЕДНОСТИМА

Просечна вредност броја еритроцита (RBC) код жена била је у олигуричној фази $3,25 \pm 0,48$ ($\times 10^{12}/l$), у фази успостављања диурезе $3,22 \pm 0,35$ ($\times 10^{12}/l$), а у полиуричној фази $3,36 \pm 0,51$ ($\times 10^{12}/l$), Табела 7.

Број RBC у односу на минималне референтне вредности за жене од $3,86 \times 10^{12}/l$, Студентовим Т тестом је статистички значајно мањи у олигуричној фази ($p < 0,001$) и у фази успостављања диурезе ($p < 0,042$), док у полиуричној фази није било статистички значајне разлике $p > 0,05$.

У свим фазама АБИ број RBC је статистички значајно мањи $p < 0,0001$ од минималне референтне вредности за мушкарце $4,34 \times 10^{12}/l$, Табела 8.

Просечна вредност броја леукоцита у олигуричној фази износила је $13,88 \pm 5,81$ ($\times 10^9/l$), у фази успостављања диурезе $13,09 \pm 5,60$ ($\times 10^9/l$), а у полиуричној фази $12,94 \pm 4,99$ ($\times 10^9/l$).

Табела 8. Просечне вредности броја еритроцита ($\times 10^{12}/l$) по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције код жена и мушкараца

еритроцити $3,86 \times 10^{12}/l - 5,08 \times 10^{12}/l$ за жене	број	\bar{X}	SD	SE	Тест вредност = 3,86		
					t	df	p
олигурична	9	3,23	0,35	0,12	-5,318	8	0,001
успостављања диурезе	7	3,49	0,37	0,14	-2,572	6	0,042
полиурична	4	3,51	0,25	0,13	-2,780	3	0,069
еритроцити $4,34 \times 10^{12}/l - 5,72 \times 10^{12}/l$ за мушкарце	број	\bar{X}	SD	SE	Тест вредност = 4,34		
					t	df	p
олигурична	59	3,25	0,50	0,07	-16,640	58	0,000
успостављања диурезе	41	3,17	0,33	0,05	-22,694	40	0,000
полиурична	27	3,34	0,54	0,10	-9,643	26	0,000

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, SE- стандардна грешка, Min- минимална вредност, Max- максимална вредност, t вредност Т теста, df- степен слободe, p- ниво статистичке значајности

Број леукоцита је статистички значајно већи у свим фазама АБИ $p < 0,0001$, од максималне референтне вредности од $10 \times 10^9/l$, Табела 9.

Табела 9. Просечан број леукоцита ($\times 10^9/l$) у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

леукоцити $10.0 \times 10^9/l$	бр.	\bar{X}	SD	SE	Тест вредност = 10.0			Wilcoxon Z		
					t	df	p	Тест. фазе	Z	p
I	68	13,88	5,82	0,71	14,15	67	0,000	II/I	-1,400	0,161
II	48	13,09	5,60	0,81	11,37	47	0,000	III/I	-1,274	0,203
III	31	12,94	4,99	0,90	10,08	30	0,000	III/II	-0,595	0,552

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, SE- стандардна грешка, t- вредност Т теста, df- степен слободe, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- ниво статистичке значајности

Просечна вредност хемоглобина код жена била је у олигуричној фази $100,01 \pm 13,52$ g/l, у фази успостављања диурезе $99,1 \pm 9,88$ g/l, а у полиуричној фази $104,32 \pm 12,36$ g/l.

Табела 10. Просечна вредност хемоглобина (g/l) по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције код жена и код мушкараца

хемоглобин за жене (120 - 160 g/l)	број	\bar{X}	SD	SE	Тест вредност = 120		
					t	df	p
олигурична	9	98,44	6,50	2,17	-9,945	8	0,000
успостављања диурезе	7	104,86	9,34	3,53	-4,292	6	0,005
полиурична	4	110,75	10,90	5,45	-1,696	3	0,188
за мушкарце (140 - 180 g/l)					Тест вредност = 140		
					t	df	p
олигурична	59	100,25	14,31	1,86	-21,334	58	0,000
успостављања диурезе	41	98,17	9,75	1,52	-27,480	40	0,000
полиурична	27	103,37	12,46	2,40	-15,276	26	0,000

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, SE- стандардна грешка, t вредност Т теста, df- степен слободе, p- ниво статистичке значајности

У односу на минималне референтне вредности за жене (120 g/l), вредност хемоглобина је нижа статистички значајно у олигуричној ($p < 0,001$) и у фази успостављања диурезе ($p < 0,042$), а у полиуричној фази није било статистички значајне разлике $p > 0,05$, Табела 10.

У свим фазама АБИ ниво хемоглобина је статистички значајно нижи $p < 0,0001$, од минималне референтне вредности за мушкарце 140 g/l, Табела 11.

Табела 11. Просечна вредност хематокрита (l/l) по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције код жена и мушкараца

хематокрит 0.356 - 0.470 l/l за жене	број	\bar{X}	SD	SE	Тест вредност = 0,356		
					t	df	p
олигурична фаза	9	0,29	0,02	0,01	-8,604	8	0,000
успостављања диурезе	7	0,31	0,03	0,01	-3,462	6	0,013
полиурична фаза	4	0,32	0,02	0,01	-3,259	3	0,047
0.41 - 0.53 l/l за мушкарце					Тест вредност = 0,410		
					t	df	p
олигурична	59	0,30	0,04	0,01	-19,570	58	0,000
успостављања диурезе	40	0,29	0,03	0,00	-26,811	39	0,000
полиурична	27	0,31	0,05	0,01	-11,638	26	0,000

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, SE- стандардна грешка, t вредност Т теста, df- степен слободе, p- ниво статистичке значајности

Просечна вредност хематокрита код жена у олигуричној фази била је $0,30 \pm 0,04$ l/l, у фази успостављања диурезе $0,29 \pm 0,03$ l/l, а у полиуричној фази $0,31 \pm 0,04$ l/l. Вредности хематокрита су статистички значајно ниже од минималне референтне вредности за жене ($0,356$ l/l), у олигуричној ($p < 0,0001$), у фази успостављања диурезе ($p < 0,013$), у полиуричној фази $p < 0,047$, Табела 10. Вредности хематокрита су статистички значајно ниже у свим фазама АБИ $p < 0,0001$ од минималне референтне вредности за мушкарце $0,410$ l/l, Табела 11.

1.14 КРВНА СЛИКА ИСПИТАНИКА ПО ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Коефицијент варијације броја еритроцита, вредности хемоглобина и хематокрита се кретао 10-15%, те је тестирање параметара по фазама обављено упареним Т тестом.

Број еритроцита није статистички значајно различит по фазама АБИ. Највећи број био је у полиуричној фази у односу на олигуричну (упарени Т тест $p = 0,068$), и на фазу успостављања диурезе (упарени Т тест, $p = 0,152$). Између олигуричне и фазе успостављања диурезе такође није било статистички значајне разлике у броју еритроцита (упарени Т тест, $p = 0,354$), Табела 12.

Табела 12. Просечне вредности леукоцита, еритроцита, хемоглобина и хематокрита у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције-упарени Т тест

	фазе	број	\bar{X}	SD	Тест. ф.	Т тест	р
леукоцити ($\times 10^9/l$)	I	68	13,88	5,81	II/ I	1,361	0,180
	II	48	13,09	5,60	III/ I	1,317	0,198
	III	31	12,94	4,99	III/ II	0,411	0,684
еритроцити ($\times 10^{12}/l$)	I	68	3,25	0,48	II/ I	-0,937	0,354
	II	48	3,22	0,35	III/ I	-1,894	0,068
	III	31	3,36	0,51	III/ II	-1,472	0,152
хемоглобин (g/l)	I	68	100,01	13,52	II/ I	-0,979	0,333
	II	48	99,15	9,88	III/ I	-2,211	0,035
	III	31	104,32	12,36	III/ II	-2,091	0,046
хематокрит (l/l)	I	68	0,30	0,04	II/ I	-1,069	0,291
	II	47	0,29	0,03	III/ I	-2,243	0,032
	III	31	0,31	0,04	III/ II	-1,945	0,062

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, SE-стандардна грешка, р- ниво статистичке значајности

Ниво хемоглобина је био статистички значајно виши у полиуричној фази, у односу на олигуричну (упарени Т тест, $p < 0,035$), и на фазу успостављања диурезе (упарени Т тест, $p < 0,046$).

Ниво хемоглобина је у фази успостављања диурезе био нижи него у олигуричној фази, без статистичког значаја (упарени Т тест, $p = 0,333$).

Ниво хематокрита је статистички значајно виши у полиуричној фази у односу на олигуричну фазу, $p < 0,032$. Између полиуричне и фазе успостављања диурезе није било статистички значајне разлике хематокрита (упарени Т тест, $p = 0,291$), као ни између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе (упарени Т тест, $p = 0,062$), Табела 12.

Највећи број леукоцита био је у олигуричној фази, али статистички без значаја у односу на полиуричну фазу (*Wilcoxon Z*, $p = 0,161$) и у односу на фазу успостављања диурезе (*Wilcoxon Z*, $p = 0,203$). Број леукоцита није се статистички значајно разликовао (*Wilcoxon Z*, $p = 0,552$) између полиуричне фазе и фазе успостављања диурезе, Табела 9.

Просечна вредност IL6 била је код 16 испитаника $426,10 \pm 1200,60$ ng/ml, стандардна грешка 300,15, статистички значајно више у односу на максималне референтне вредности (6,5ng/ml), *Wilcoxon Z* = -3,352; $p = 0,001$.

1.15 ДИНАМИКА БИОХЕМИЈСКИХ ПАРАМЕТРА И ГАСНИХ АНАЛИЗЕ У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Просечна вредност глукозе у олигуричној фази била је $7,20 \pm 3,30$ mmol/l, статистички значајно више у односу на фазу успостављања диурезе $6,31 \pm 2,55$ mmol/l, (*Wilcoxon Z*, $p < 0,006$) и на полиуричну фазу $5,88 \pm 2,19$ mmol/l (*Wilcoxon Z*, $p < 0,016$). Вредност глукозе је била виша, статистички без значаја (*Wilcoxon Z*, $p = 0,338$), у фази успостављања диурезе него у полиуричној фази, Табела 13.

Просечна концентрација калијума (K) је у референтним границама у свим фазама АБИ, Табела 13., а статистички је значајно нижа само у полиуричној фази у односу на олигуричну фазу $p < 0,011$.

Табела 13. Просечне вредности параметара у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

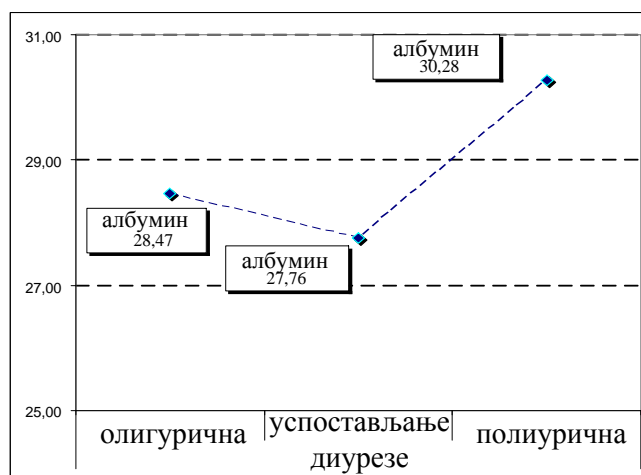
		број	\bar{X}	SD	Min	Max.	фазе	T тест	p	Wilc тест	p
глукоза (mmol/l)	I	67	7,20	3,30	3,1	21,40	II/I	1,992	0,052	-2,418	0,016
	II	51	6,31	2,55	2,5	14,80	III/I	2,802	0,008	-2,768	0,006
	III	35	5,88	2,19	1,8	10,50	III/II	1,213	0,234	-0,958	0,338
калијум (mmol/l)	I	68	4,73	0,87	3,1	8,10	II/I	0,305	0,761		
	II	50	4,70	0,82	3,1	6,60	III/I	2,694	0,011		
	III	33	4,24	0,47	3,5	5,30	III/II	2,009	0,053		
албумин (g/l)	I	68	28,47	4,80	17	48	II/I	-0,408	0,685		
	II	50	27,76	4,52	18	37	III/I	-3,107	0,004		
	III	36	30,28	4,21	22	39	III/II	-3,634	0,001		
pH	I	68	7,39	0,09	7,00	7,59	II/I	-1,165	0,250	-1,287	0,198
	II	47	7,41	0,08	7,10	7,54	III/I	-1,539	0,135	-1,581	0,114
	III	29	7,44	0,06	7,32	7,56	III/II	-1,063	0,297	-0,830	0,406
pO ₂ (kPa)	I	68	13,44	6,21	4,80	32,40	II/I	1,680	0,100	-0,896	0,370
	II	47	12,09	4,94	6,00	28,40	III/I	1,242	0,224	-1,070	0,284
	III	29	11,79	5,05	5,10	27,30	III/II	0,327	0,746	-0,467	0,641
SO ₂ (%)	I	67	95,13	5,63	71,00	100	II/I	1,606	0,115	-1,527	0,127
	II	46	93,21	9,68	40,70	100	III/I	1,613	0,118	-1,442	0,149
	III	29	94,38	5,65	72,00	100	III/II	1,067	0,295	-0,929	0,353

Легенда: pO₂-парцијални притисак кисеоника, SO₂- сатурација кисеоником, \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, p- ниво статистичке значајности

Просечне вредности албумина у свим фазама АБИ су биле ниже од минималне референтне вредности 34 g/l, у олигуричној фази 28,47±4,80 g/l, у фази успостављања диурезе 27,76±4,52 g/l, а у полиуричној фази 30,28±4,21 g/l, Графикон 16. Само је седам болесника имало вредности албумина у референтним границама, док је 89,86% имало хипоалбуминемију. Вредности албумина биле су статистички значајно више у полиуричној фази, у односу на олигуричну фазу (p<0,004), и на фазу успостављања диурезе (p<0,001), Табела 13.

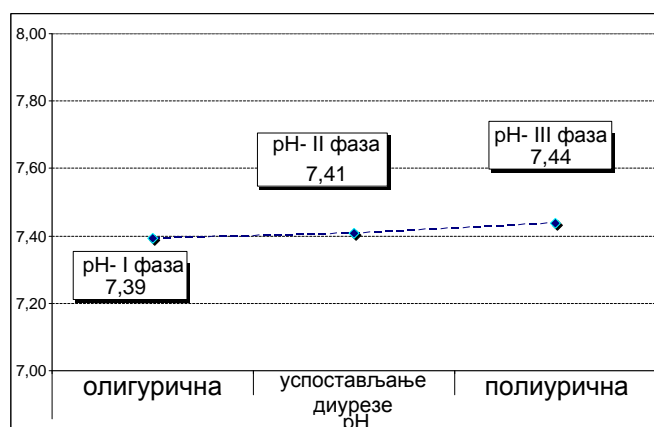
У олигуричној фази просечна вредност pH износила је 7,39±0,09, при чему је 15 (21,74%) болесника имало pH<7,35, у фази успостављања диурезе 7,41±0,08, а у полиуричној фази била је незнатно виша 7,44±0,06, у односу на олигуричну

(*Wilcoxon Z*, $p=0,114$) и фазу успостављања диурезе (*Wilcoxon Z*, $p=0,406$), Графикон 17. и Табела 13.



Графикон 16. Просечна вредност албумина (g/l) по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

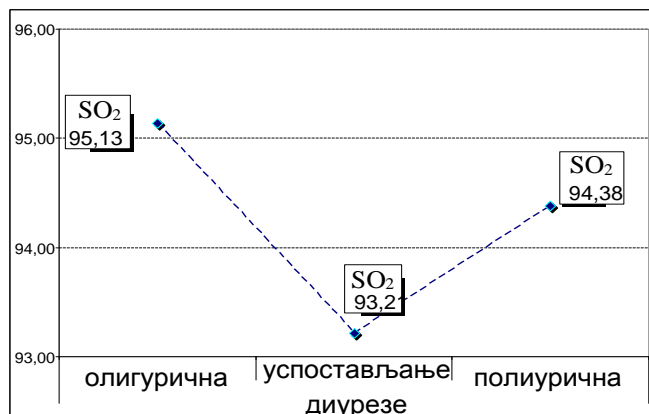
Просечна вредност парцијалног притиска кисеоника (pO_2) у олигуричној фази била је $13,44 \pm 6,21$ kPa, у фази успостављања диурезе без статистичког значаја пала је на $12,09 \pm 4,94$ kPa, а у полиуричној фази на $11,79 \pm 5,05$ kPa, у односу на олигуричну (*Wilcoxon Z*, $p=0,284$), и на фазу успостављања диурезе (*Wilcoxon Z*, $p=0,641$), Табела 13.



Графикон 17. Просечна вредност киселости (pH) по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

Просечна вредност сатурације кисеоника (SO_2) била је незнатно виша у олигуричној фази $95,13 \pm 44,96\%$, где је 6 (8,69%) болесника имало хипоксију, у

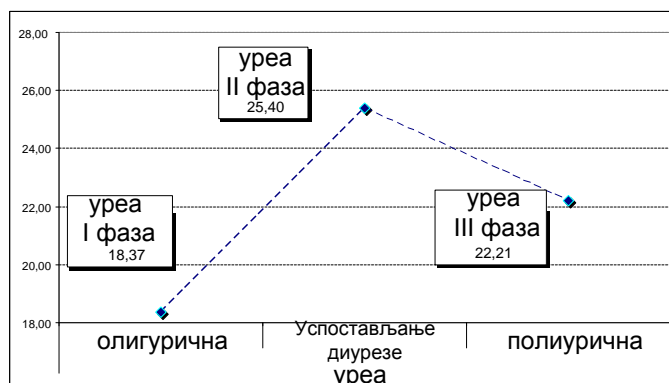
односу на фазу успостављања диурезе $93,21 \pm 9,68\%$ (*Wilcoxon Z*, $p=0,127$), где је 7 (15,28%) било хипоксично, и на полиуричну фазу $94,38 \pm 5,65\%$, (*Wilcoxon Z*, $p=0,353$), 3 (10,34%) хипоксичних, значајно више хипоксичних било је у фази успостављања диурезе. Графикон 18.



Графикон 18. Просечна вредност парцијалног притиска кисеоника (SO₂) (%) по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

1.16 ПАРАМЕТРИ АЗОТЕМИЈЕ И КЛИРЕНСА КРЕАТИНИНА ПО ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Ниво уреје у олигуричној фази је $18,37 \pm 10,30 \text{ mmol/l}$, статистички значајно нижи у односу на фазу успостављања диурезе $25,40 \pm 13,78 \text{ mmol/l}$ (*Wilcoxon Z*, $p < 0,0001$) и полиуричну фазу $22,21 \pm 13,79 \text{ mmol/l}$ (*Wilcoxon Z*, $p < 0,002$).



Графикон 19. Просечна вредност уреје (mmol/l) према фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

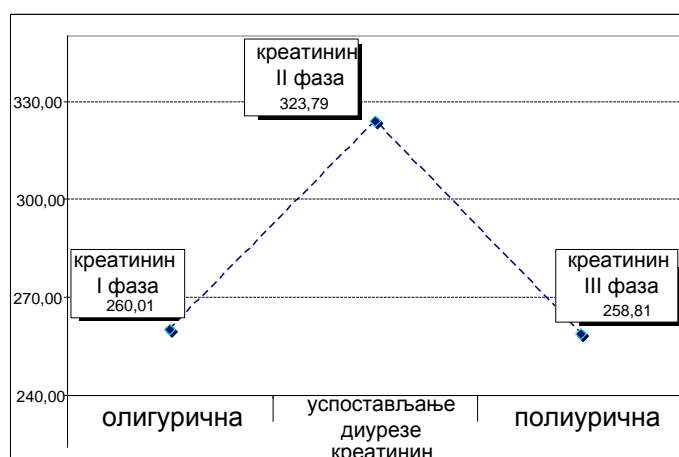
РЕЗУЛТАТИ

Нису се значајно разликовале фаза успостављања диурезе и полиурична фаза (*Wilcoxon Z*, $p=0,577$), Табела 14. и Графикон 19.

Табела 14. Просечне вредности уреје, креатинина и клиренса креатинина, у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

	фазе	бр	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Тест.ф.	Т тест	р	Wilco.т ест	р
уреа (mmol/l)	I	69	18,37	10,30	6,50	59,70	II/ I	-5,782	0,000	-5,383	0,000
	II	52	25,40	13,78	9,00	70,00	III/ I	-3,549	0,001	-3,111	0,002
	III	36	22,21	13,79	7,80	70,40	III/ II	0,640	0,527	-0,558	0,577
креатинин ($\mu\text{mol/l}$)	I	69	260,01	92,71	174,00	608,00	II/ I	-4,297	0,000	-3,739	0,000
	II	52	323,79	145,73	113,00	775,00	III/ I	-0,380	0,706	-0,244	0,808
	III	36	258,81	139,19	75,00	608,00	III/ II	3,298	0,002	-3,119	0,002
eGFR (MDRD) (ml/min)	I	69	25,01	8,27	8,46	45,15	II/ I	2,093	0,041	-2,504	0,012
	II	52	21,78	11,57	6,39	60,62	III/ I	-2,315	0,027	-1,854	0,064
	III	36	32,87	22,16	9,50	95,20	III/ II	-4,034	0,000	-3,990	0,000
eGFR 6v (ml/min)	I	68	29,99	10,73	9,47	61,66	II/ I	2,500	0,016	-2,775	0,006
	II	50	25,41	13,62	7,40	70,75	III/ I	-2,281	0,029	-1,834	0,067
	III	36	38,11	25,34	10,28	109,80	III/ II	-4,033	0,000	-3,941	0,000
ClCr (C&G) (ml/min)	I	69	31,30	12,79	10,96	66,44	II/ I	2,580	0,013	-2,778	0,005
	II	52	26,57	14,66	3,50	73,92	III/ I	-2,292	0,028	-1,760	0,078
	III	36	39,33	24,76	10,91	103,43	III/ II	-4,441	0,000	-3,865	0,000

Легенда: GFR (MDRD)- јачина гломерулске филтрације 4 варијабле (*Modification of Diet in Renal Disease*), eGFR-6v- јачина гломерулске филтрације 6 варијабли, ClCr (C&G)- клиренс креатинина (*Cockcroft and Gault*), \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Min- минимална вредност, Max- максимална вредност, р- ниво статистичке значајности

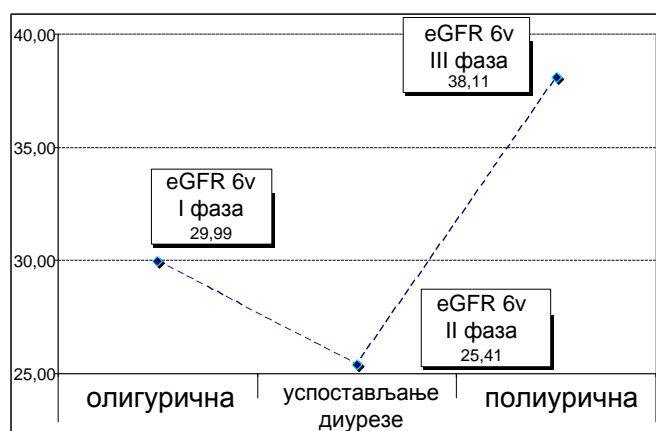


Графикон 20. Просечна вредност креатинина ($\mu\text{mol/l}$) према фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

Просечна вредност креатинина у фази успостављања диурезе била је $323,79 \pm 145,73 \mu\text{mol/l}$, статистички значајно виша у односу на олигуричну фазу $260,01 \pm 188,89 \mu\text{mol/l}$ (*Wilcoxon Z*, $p < 0,0001$) и на полиуричну фазу $258,81 \pm 139,19 \mu\text{mol/l}$ (*Wilcoxon Z*, $p < 0,002$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајне разлике, (*Wilcoxon Z*, $p = 0,808$), Табела 14. и Графикон 20.

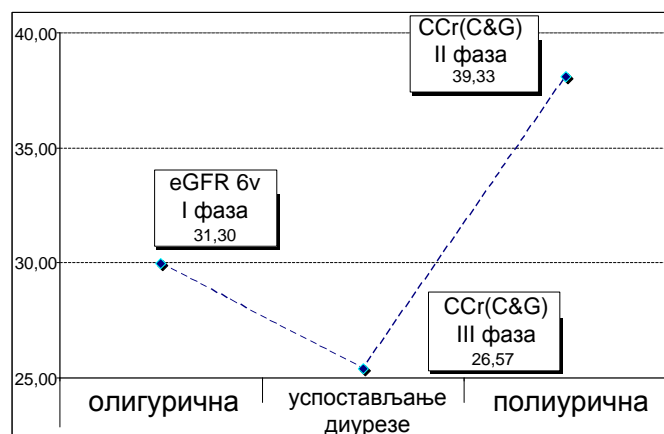
Просечна вредност јачине гломерулске филтрације (eGFR) (MDRD) у олигуричној фази је $25,01 \pm 8,27 \text{ ml/min}$, без значајне разлике са полиуричном фазом (*Wilcoxon Z*, $p = 0,064$). У фази успостављања диурезе била је статистички значајно нижа $21,78 \pm 11,57 \text{ ml/min}$ у односу на олигуричну фазу (*Wilcoxon Z*, $p < 0,012$) и полиуричну фазу $32,87 \pm 22,16 \text{ ml/min}$ (*Wilcoxon Z*, $p < 0,0001$), Табела 14.

Просечна вредност eGFR (MDRD-6v) у олигуричној фази била је $29,56 \pm 11,24 \text{ ml/min}$, у фази успостављања диурезе $25,41 \pm 13,62 \text{ ml/min}$, статистички значајна нижа у односу на олигуричну (*Wilcoxon Z*, $p < 0,006$) и на полиуричну фазу $38,11 \pm 25,34 \text{ ml/min}$ (*Wilcoxon Z*, $p < 0,0001$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајне разлике (*Wilcoxon Z*, $p = 0,067$), Графикон 21.



Графикон 21. Просечна вредност јачине гломерулске филтрације (eGFR 6v) (ml/min) према фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

Просечна вредност ClCr у олигуричној фази била је $31,30 \pm 12,79 \text{ ml/min}$, статистички значајно нижа (*Wilcoxon Z*, $p < 0,005$) била је у фази успостављања диурезе $26,57 \pm 14,66 \text{ ml/min}$, а у полиуричној фази $39,33 \pm 24,76 \text{ ml/min}$ статистички значајно виша него у фази успостављања диурезе, (*Wilcoxon Z*, $p < 0,0001$), али без статистичкк значајне разлике (*Wilcoxon Z*, $p = 0,078$) у односу на олигуричну фазу, Графикон 22. и Табела 14.



Графикон 22. Просечна вредност клиренса креатинина (CICr) (ml/min) према фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

1.17 РЕЗУЛТАТИ ИСПИТИВАЊА ОКСИДАТИВНОГ СТАТУСА У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА ЛЕЧЕЊА

ПОРЕЂЕЊЕ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАТИВНОГ СТАТУСА КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ У ОДНОСУ НА КОНТРОЛНУ ГРУПУ

Код болесника са АБИ вредности прооксиданата TBARS, O_2^- , H_2O_2 , статистички су биле значајно више, док су вредности NO ниже, у поређењу са 30 здравих испитаника, контролном групом.

Табела 15. Параметри оксидативног статуса код контролне групе здравих и болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом

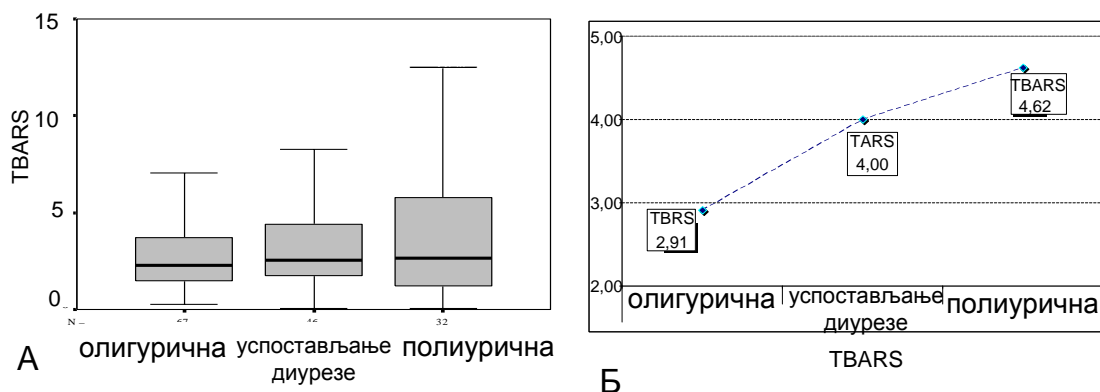
	Контрола	Болесници у олигуричној фази
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
TBARS	1.06±0.17	2.91±0.22 ^a
NO- азот моноксид	25.09±1.64	14.95±1.79 ^b
O_2^-	3.04±0.38	7.65±1.54 ^b
H_2O_2 - водоник пероксид	2.39±0.13	5.47±1.28 ^a
CAT- каталаза	38.85±2.88	27.01±2.29 ^a
SOD	643.46±200.63	1343.09±145.29 ^b
GSH - глутатион	93.290±2,45	442.20±9.93 ^b

Легенда: TBARS- индекс липидне пероксидације, O_2^- - супероксид анјон радикал, SOD- супероксид дисмутаза, \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, ^ap<0,05- степен статистичке значајности, ^bp<0,01- степен статистичке значајности

Код болесника са АБИ у олигуричној фази вредности САТ у поређењу са контролом биле су статистички значајно ниже ($p < 0,05$), док су вредности SOD и GSH биле значајно повишене ($p < 0,01$), Табела 15.

ДИНАМИКА ИНДЕКСА ЛИПИДНЕ ПЕРОКСИДАЦИЈЕ У ПЛАЗМИ КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ

Средња вредност TBARS у олигуричној фази је $2,91 \pm 0,26$ nmol/ml плазме. У фази успостављања диурезе је порасла статистички значајно ($Z = 2,116$; $p < 0,03$) на $4 \pm 0,52$ nmol/ml плазме, а у полиуричној фази је порасла статистички незначајно ($Z = -0,564$; $p > 0,05$) на $4,62 \pm 1,05$ nmol/ml плазме. Између олигуричне и полиуричне фазе пораст TBARS-а није статистички значајан ($Z = 0,423$; $p > 0,05$).



Графикон 23. Индекс липидне пероксидације (TBARS, nmol/ml плазме) вредности медијана (А) и средње вредности (Б) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

Емпиријска дистрибуција TBARS у свим фазама АБИ статистички значајно је била различита од нормалне $p < 0,01$, Табела 16. и Графикон 23. (медијане за ниво TBARS-а у фазама АБИ код испитаника).

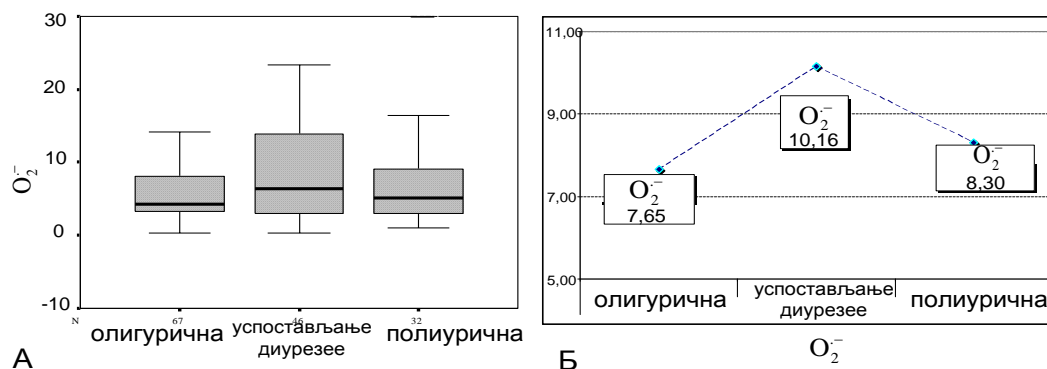
Табела 16. Динамика индекса липидне пероксидације (TBARS, nmol/ml плазме) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статистички параметри за TBARS		Фазе		
		олигурична (I)	успостављања диурезе (II)	полиурична (III)
број		67	46	32
\bar{X} - средња вредност		2,91	4,00	4,62
SD- стандардна девијација		0,26	0,52	1,05
95% С.І.		2,38-3,43	2,96-5,04	2,49-6,76
t		11,01	7,76	4,42
p		<0.001	<0.001	<0.001
Медијана		2,27	2,54	2,64
Перц. дист	10'	0,48	0,75	0,36
	25'	0,99	1,52	1,04
	50'	1,78	2,54	2,58
	75'	5,16	6,64	5,74
	90'	8,81	12,23	12,41
Shapiro-Wilk W		0,829	0,836	0,666
p		<0.01	<0.01	<0.01
I / II		Z=2,116; df=45; p<0,03		
I / III		Z=0,423; df=31; p>0,05		
II / III		Z=0,564; df=31; p>0,05		

Легенда: С.І. интервал поверења Min- минимална вредност, Max- максимална вредност, t- вредност Т теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, df- степен слободe, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛА У ПЛАЗМИ КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНОМ

Средња вредност O_2^- у олигуричној фази била је $7,65 \pm 8,82$ nmol/ml плазме.



Графикон 24. Супероксид анјон радикал (O_2^- , nmol/ml плазме) медијане (А) и средње вредности (Б) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

У фази успостављања диурезе порасла је на $10,16 \pm 10,22$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=1,637$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $8,30 \pm 9,86$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,435$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе, и на полиуричну фазу ($Z=1,067$; $p>0,05$).

Емпиријска дистрибуција O_2^- у свим фазама АБИ статистички значајно је била различита од теоријске нормалне криве $p<0,01$, Табела 17. и Графикон 24. (медијане за ниво O_2^- , у фазама АБИ код испитаника).

Табела 17. Динамика супероксид анјон радикала (O_2^- , nmol/ml плазме) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статистички параметри за O_2^-		Фазе		
		олигурична (I)	успостављања диурезе (II)	полиурична (III)
број узорака		67	46	32
\bar{X} - средња вредност		7,65	10,16	8,30
SD- стандардна девијација		8,82	10,22	9,86
95% С.И.		5,50-9,80	7,13-13,20	4,74-11,85
t		7.101	6.747	4,758
p		<0.001	<0.001	<0.001
Медијана		4,28	6,43	5,11
Перц. дист	10'	0,10	0,98	1,32
	25'	1,98	1,89	2,87
	50'	5,76	5,76	5,10
	75'	18,86	16,64	10,13
	90'	32,38	32,88	27,74
Shapiro-Wilk W		0,853	0,817	0,687
p		<0.01	<0.01	<0.01
I / II		$Z=1,637$; $df=45$; $p>0,05$		
I / III		$Z=0,435$; $df=31$; $p>0,05$		
II / III		$Z=1,067$; $df=31$; $p>0,05$		

Легенда: С.И. интервал поверења, t- вредност T теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, df- степен слободе, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

ДИНАМИКА АЗОТ МОНОКСИДА У ПЛАЗМИ КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ

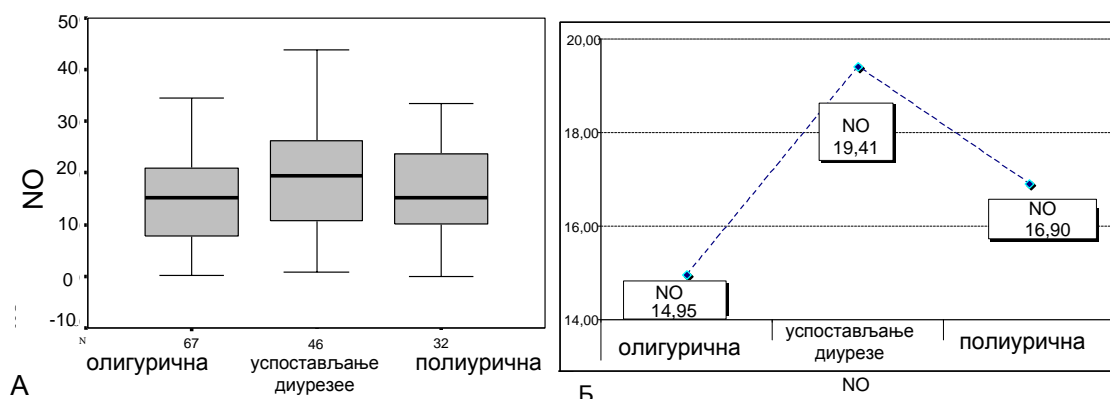
Средња вредност NO у олигуричној фази била је $14,95 \pm 8,12$ nmol/ml плазме. У фази успостављања диурезе порасла је статистички значајно ($Z=2,326$;

$p < 0,02$) на $19,41 \pm 10,40$ nmol/ml плазме. У фази полиурије пала је статистички без значаја ($Z=1,046$; $p > 0,05$) на $16,90 \pm 8,43$ nmol/ml, у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе пораст NO није био статистички значајан ($Z=1,113$; $p > 0,05$).

Табела 18. Динамика азот монооксида (NO, nmol/ml) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статистички параметри за NO		Фазе		
		олигурична (I)	успостављања диурезе (II)	полиурична (III)
број узорака		67	46	32
\bar{X} - средња вредност		14,95	19,41	16,90
SD- стандардна девијација		8,12	10,40	8,43
95% C.I.		12,97-16,93	16,33-22,50	13,86-22,50
t		15,034	12,66	11,344
p		<0.001	<0.001	<0.001
Медијана		15,16	19,48	15,16
Перц. дист	10'	3,38	5,66	6,49
	25'	7,55	10,11	9,83
	50'	13,80	16,26	15,16
	75'	18,35	27,02	24,12
	90'	22,58	41,75	29,91
Shapiro-Wilk W		0,978	0,928	0,952
p		>0.05	<0.05	>0.05
I / II		$Z=2,326$; $df=45$; $p < 0,02$		
I / III		$Z=1,113$; $df=31$; $p > 0,05$		
II / III		$Z=1,046$; $df=31$; $p > 0,05$		

Легенда: C.I. интервал поверења, t- вредност T теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, df- степен слободе, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција



Графикон 25. Азот моноксид (NO, nmol/ml) медијане (А) и средње вредности (Б) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

Емпиријска дистрибуција NO је била у све три фазе на граници сигнификантности од теоријске нормалне криве $p > 0.05$, Табела 18. и Графикон 25. (медијане за ниво NO у фазама АБИ код испитаника).

ДИНАМИКА ВОДОНИК ПЕРОКСИДА У ПЛАЗМИ КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ

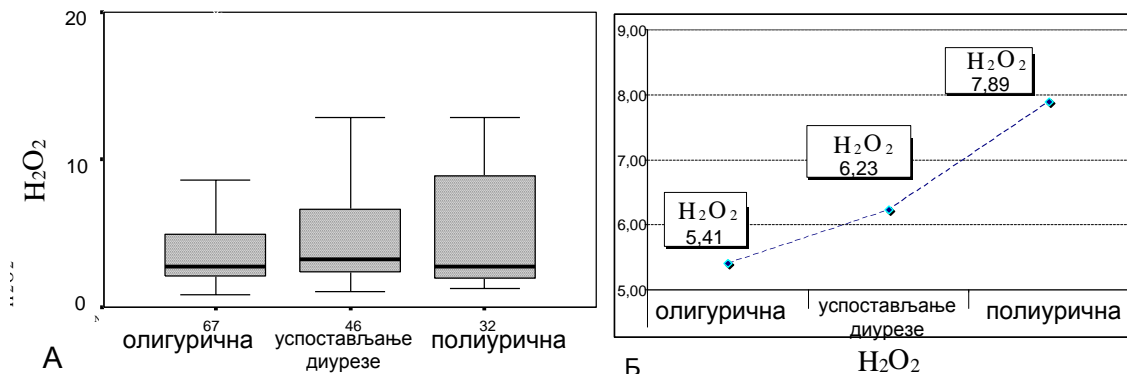
Средња вредност H_2O_2 у олигуричној фази била је $5,47 \pm 6,51$ nmol/ml плазме, порасла је статистички без значаја на $6,23 \pm 7,31$ nmol/ml плазме у фази успостављања диурезе ($Z=1,213$, $p > 0,05$), а у полиуричној фази на $7,89 \pm 9,49$ nmol/ml плазме, ($Z=0,198$, $p > 0,05$), без статистичког значаја у односу на фазу успостављања диурезе и на олигуричну фазу ($Z=0,726$; $p > 0,05$), Табела 19. и Графикон 26.

Табела 19. Динамика водоник пероксида (H_2O_2 , nmol/ml) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статистички параметри за водоник пероксида H_2O_2		Фазе		
		олигурична (I)	успостављања диурезе (II)	полиурична (III)
број узорака		67	46	32
\bar{X} - средња вредност		5,41	6,23	7,89
SD- стандардна девијација		6,57	7,31	9,49
95% C.I.		3,81-7,01	4,06-8,40	4,46-11,31
t		6,742	5,777	4,699
p		<0.001	<0.001	<0.001
Медијана		2,76	3,27	2,78
Перц. дист	10'	1,75	1,89	1,36
	25'	2,40	2,39	1,94
	50'	4,65	3,92	2,78
	75'	14,22	9,52	8,77
	90'	23,01	20,59	24,33
Shapiro-Wilk W		0,783	0,702	0,701
p		<0.01	<0.01	<0.01
I / II		$Z = 1,213$; $df=45$; $p > 0,05$		
I / III		$Z = 0,726$; $df=31$; $p > 0,05$		
II / III		$Z = 0,198$; $df=31$; $p > 0,05$		

Легенда: C.I. интервал поверења, t- вредност T теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, df- степен слободe, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

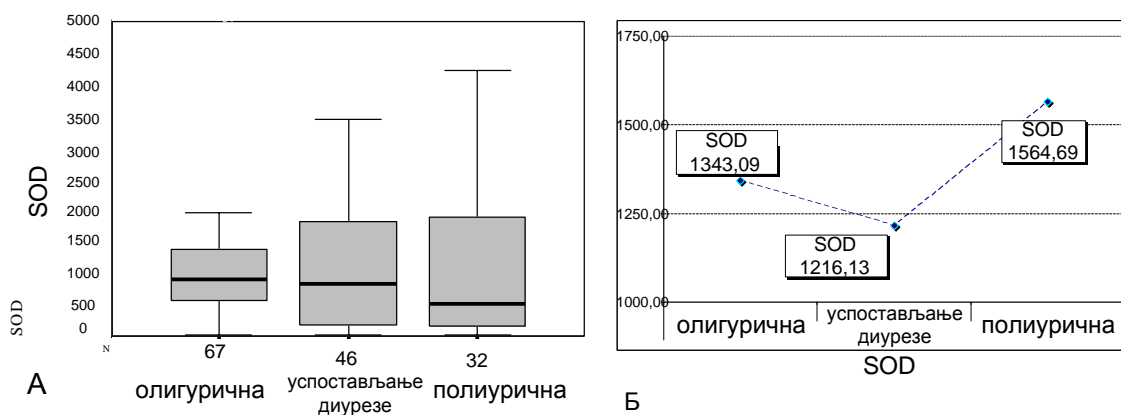
Емпиријска дистрибуција H_2O_2 у свим фазама је била статистички значајно различита од теоријске нормалне криве $p < 0,01$.



Графикон 26. Водоник пероксида (H_2O_2 , nmol/ml) медијане (А) и средње вредности (Б) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗЕ У ЕРИТРОЦИТИМА КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈО

Средња вредност SOD у олигуричној фази била је $1343,09 \pm 1711,11$ J/gHb $\times 10^3$, пала је у фази успостављања диурезе на $1216,13 \pm 1437,94$ J/gHb $\times 10^3$, статистички незначајано ($Z=0,754$, $p > 0,05$).



Графикон 27. Супероксид дисмутаза (SOD, J/gHb $\times 10^3$) медијане (А) и средње вредности (Б) по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

У полиуричној фази порасла је без стстистичког значаја ($Z=0,127$, $p>0,05$) на $1564,69\pm 2090,22 \text{ J/gHb}\times 10^3$ у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе пораст SOD није био статистички значајан ($Z=1,246$; $p>0,05$).

Емпиријска дистрибуција SOD у свим фазама је статистички значајно различита од теоријске криве $p<0,01$, Табела 20. и Графикон 27.

Табела 20. Динамика активности супероксид дисмутазе (SOD, $\text{J/gHb}\times 10^3$) у еритроцитима по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статистички параметри за SOD		Фазе		
		олигурична (I)	успостављања диурезе (II)	Полиурична (III)
број узорака		67	46	32
\bar{X} - средња вредност		1343,09	1216,13	1564,69
SD- стандардна девијација		1711,11	1437,94	2090,22
95% С.І.		925,72-1760,45	789,11-1643,14	811,08-2318,29
t		6,42	5,74	4,23
p		<0.001	<0.001	<0.001
Медијана		903,54	826,21	516,89
Перц. дист	10'	35,82	59,69	65,12
	25'	130,24	136,35	162,80
	50'	691,90	240,13	516,89
	75'	1387,87	1491,47	2531,54
	90'	5015,87	3167,27	4717,94
Shapiro-Wilk W		0,610	0,705	0,726
p		<0.01	<0.01	<0.01
I / II		$Z = 0,754$; $df=45$; $p>0,05$		
I / III		$Z = 1,246$; $df=31$; $p>0,05$		
II / III		$Z = 0,127$; $df=31$; $p>0,05$		

Легенда: С.І. интервал поверења, t- вредност T теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, df- степен слободе, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ КАТАЛАЗЕ У ЕРИТРОЦИТИМА КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈО

Средња вредност САТ у олигуричној фази била је $27,01\pm 26,51 \text{ J/gHb}\times 10^4$, у фази успостављања диурезе пала је без статистичког значаја ($Z=1,041$, $p>0,05$) на $20,20\pm 18,72 \text{ J/gHb}\times 10^4$, у полиуричној фази на $17,13\pm 25,13 \text{ J/gHb}\times 10^4$ статистички

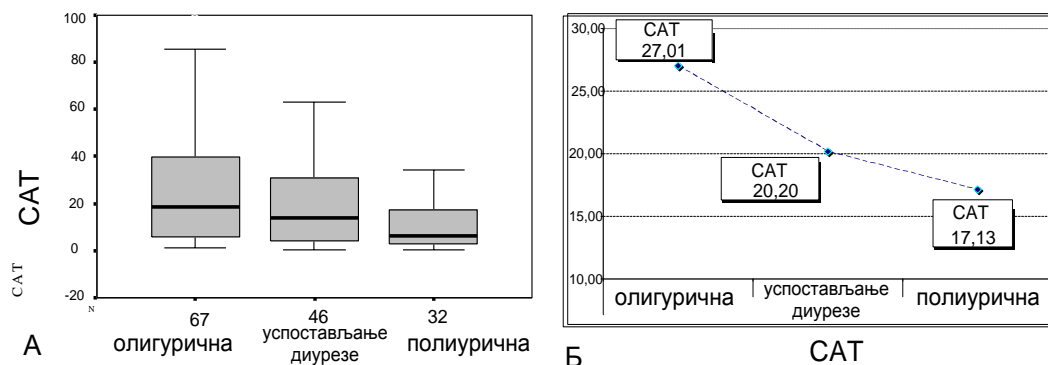
значајно ($Z=2,391$; $p<0,02$). Између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе пад вредности САТ је без статистичког значаја ($Z=1,707$, $p>0,05$).

Емпиријска дистрибуција САТ у свим фазама АБИ је била статистички значајно различита од теоријске нормалне криве $p<0.01$, Табела 21., Графикон 28.

Табела 21. Динамика активности каталазе (САТ, $J/gHb \times 10^4$) у еритроцитима код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статистички параметри за САТ		Фазе		
		олигурична (I)	успостављања диурезе (II)	полиурична (III)
број узорака		67	46	32
\bar{X} - средња вредност		27,01	20,20	17,13
SD- стандардна девијација		26,51	18,72	25,13
95% С.І.		20,54-33,47	14,64-25,75	8,07-26,19
t		8,33	7,318	3,857
p		<0.001	<0.001	<0.001
Медијана		18,50	13,75	6,13
Перц. дист.	10'	1,25	2,25	2,50
	25'	2,44	4,00	3,00
	50'	5,13	8,50	6,13
	75'	11,31	14,19	15,75
	90'	71,23	33,03	47,18
Shapiro-Wilk W		0,590	0,743	0,615
p		<0.01	<0.01	<0.01
I / II		$Z=1,041$; $df=45$; $p>0,05$		
I / III		$Z=2,391$; $df=31$; $p<0,02$		
II / III		$Z=1,707$; $df=31$; $p>0,05$		

Легенда: С.І. интервал поверења, t- вредност Т теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, df- степен слободe, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција



Графикон 28. Каталаза ($J/gHb \times 10^4$) медијане (А) и средње вредности (Б) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

ДИНАМИКА РЕДУКОВАНОГ ГЛУТАТИОНА У ЕРИТРОЦИТИМА
КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНОМ БУБРЕЖНОМ
ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈО

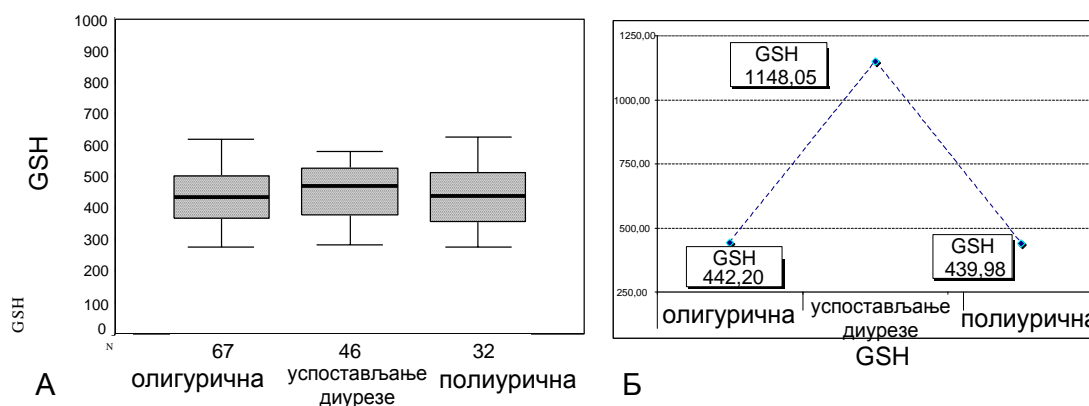
Средња вредност GSH у олигуричној фази била је $442,20 \pm 103,85$ nmol/ml еритроцита, у фази успостављања диурезе је статистички значајно ($Z=1,041$, $p<0,05$) порасла на $1148,05 \pm 4736,00$ nmol/ml еритроцита, а у полиуричној фази је пала на $439,98 \pm 95,5$ nmol/ml еритроцита, без статистичког значаја ($Z=0,808$, $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада ($Z = 0,023$; $p>0,05$).

Табела 22. Динамика редукованог глутатиона (GSH, nmol/ml еритроцита) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статистички параметри за GSH		Фазе		
		олигурична (I)	успостављања диурезе (II)	полиурична (III)
број узорака		67	46	32
\bar{X} - средња вредност		442,20	1148,05	439,98
SD- стандардна девијација		103,85	4736,00	95,57
95% С.І.		416,87-467,53	258,36-2554,47	405,52-474,43
t		34.854	1.648	26.043
p		<0.001	>0,05	<0.001
Медијана		435,48	469,56	439,27
Перц. дист	10'	322,26	348,38	315,82
	25'	366,37	369,22	358,80
	50'	465,77	469,56	439,27
	75'	532,04	515,01	512,17
	90'	611,19	561,58	575,59
Shapiro-Wilk W		0,874	0,931	0,959
p		<0.01	>0,05	>0,05
I / II		$Z = 1,041$; $p < 0,05$		
I / III		$Z = 0,023$; $p > 0,05$		
II / III		$Z = 0,808$; $p > 0,05$		

Легенда: С.І. интервал поверења, t- вредност Т теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, df- степен слобде, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

Емпиријска дистрибуција вредности GSH у олигуричној фази је била статистички значајно различита од теоријске криве ($p < 0,01$), у фази успостављања диурезе је имала слабу граничну значајност ($p = 0,057$), а у полиуричној фази није била статистички значајно различита од нормалне дистрибуције $p > 0,05$, Табела 22. и Графикон 29.



Графикон 29. Глутатион (GSH, nmol/ml еритроцита) медијане (А) и средње вредности (Б) код болесника по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

1.18 РЕЗУЛТАТИ ИСПИТИВАЊА ОКСИДАТИВНОГ СТАТУСА У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА ЛЕЧЕЊА У ОДНОСУ НА ДОБНЕ ГРУПЕ

ДИНАМИКА ИНДЕКСА ЛИПИДНЕ ПЕРОСКИДАЦИЈЕ У ОДНОСУ НА СТАРОСНУ ДОБ

Средња вредност TBARS у олигуричној фази код болесника до 65 година била је $2,89 \pm 0,26$ nmol/ml плазме, а код болесника преко 65 година $2,92 \pm 1,83$ nmol/ml плазме, без статистички значајне разлике ($p > 0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе је била високо сигнификантно различита од теоријске нормалне криве $p < 0,01$.

Средња вредност TBARS у фази успостављања диурезе порасла је без статистичког значаја код болесника до 65 година на $4,08 \pm 3,82$ nmol/ml плазме ($Z=1,138$; $p > 0,05$), а код болесника преко 65 година на $3,93 \pm 3,28$ nmol/ml плазме ($Z=0,851$ $p > 0,05$), а емпиријска дистрибуција у обе групе статистички значајно је била различита од нормалне ($p < 0,01$).

Ниво TBARS код болесника до и преко 65 година у фази успостављања диурезе није статистички значајно различит ($p > 0,05$), Табела 23.

Табела 23. Динамика индекса липидне пероксидације (nmol/ml плазме) код болесника до и преко 65 година по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статист. парамет.	Фаза						
	олигурична (I)		успостављање диурезе (II)		полиурична (III)		
	до 65	преко 65	до 65	преко 65	до 65	преко 65	
број	31	36	21	25	17	15	
\bar{X}	2,89	2,92	4,08	3,93	5,02	4,18	
SD	0,26	1,83	3,82	3,28	7,14	4,35	
95% C.I	1,96-3,81	2,30-3,45	2,35-5,82	2,57-5,28	1,35-8,69	1,77-6,59	
t	6,379	9,566	4,905	5,989	2,898	3,720	
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.010	<0.002	
Медијана	1,49	2,19	2,87	2,54	2,81	2,45	
Перц.дист	10'	0,352	0,624	0,41	1,409	0,374	0,294
	25'	0,672	1,314	1,317	1,677	1,140	0,912
	50'	1,490	2,196	2,869	2,540	2,810	2,450
	75'	5,439	4,349	5,430	8,642	7,392	5,739
	90'	9,853	7,974	12,6288	12,09	17,044	12,585
Shapiro-W	0,807	0,856	0,823	0,826	0,639	0,755	
p	<0.01	<0.032	<0.01	<0.011	<0.01	<0.01	
Z добне.гр	Z =0,861; p>0,05		Z =0,254; p>0,05		Z =0,283; p>0,05		
I / II	Z до 65 =1,138; p>0,05, Z преко 65 =0,851 p>0,05						
I / III	Z до 65 =0,701; p>0,05, Z преко 65 =0,134 p>0,05						
II / III	Z до 65 =0,250; p>0,05, Z преко 65 =0,531 p>0,05						

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, C.I. интервал поверења, t- вредност T теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

Средња вредност TBARS у полиуричној фази порасла је без статистичког значаја код болесника до 65 година на $5,02 \pm 7,14$ nmol/ml плазме ($Z=0,250$; $p>0,05$), код болесника преко 65 година на $4,18 \pm 4,32$ nmol/ml плазме ($Z=0,531$ $p>0,05$), а емпиријска дистрибуција у обе групе статистички значајно је различита од нормалне ($p<0,01$).

Ниво TBARS код болесника до и преко 65 година у полиуричној фази није значајније различит ($p>0,05$).

Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајаног пораста TBARS ни код болесника до 65 година ($Z=0,701$; $p>0,05$), ни код старијих од 65 година ($Z=0,134$ $p>0,05$).

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛА У ОДНОСУ НА СТАРОСНУ ДОБ

Средња вредност O_2^- у олигуричној фази код болесника до 65 година била је $8,32 \pm 9,78$ nmol/ml плазме, а код болесника преко 65 година $7,07 \pm 7,99$ nmol/ml плазме, без статистички значајне разлике ($Z=0,409$; $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе је била високо сигнификантно различита од теоријске нормалне криве ($p<0,001$).

Средња вредност O_2^- у фази успостављања диурезе порасла је без статистичког значаја код болесника до 65 година на $9,73 \pm 10,14$ nmol/ml плазме ($Z=0,495$; $p>0,05$), а код болесника преко 65 година на $10,53 \pm 10,48$ nmol/ml плазме ($Z=1,762$; $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе се високо сигнификантно разликовала од теоријске нормалне криве ($p<0,001$).

Табела 24. Динамика супероксид анјон радикала (nmol/ml плазме) код болесника до и преко 65 година по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статистички параметри	Фаза						
	олигурична (I)		успостављање диурезе (II)		Полиурична (III)		
	до 65	преко 65	до 65	преко 65	до 65	преко 65	
број	31	36	21	25	17	15	
\bar{X}	8,32	7,07	9,73	10,53	8,74	7,79	
SD	9,78	7,99	10,14	10,48	11,75	7,55	
95% С.І	4,73-11,91	4,37-9,78	5,11-14,34	6,21-14,85	2,70-14,78	3,61-11,98	
t	4,731	5,309	4,399	5,030	3,068	3,998	
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.010	<0.001	
Медијана	5,76	6,09	5,77	6,75	5,11	4,94	
Перц.дист	10'	1,25	0,33	0,33	1,15	1,22	1,15
	25'	2,39	1,24	1,48	2,39	2,72	2,63
	50'	5,76	6,09	5,77	6,75	5,11	4,94
	75'	18,37	20,59	16,97	16,97	8,49	13,50
	90'	31,69	33,27	34,23	33,94	34,83	22,73
Shapiro-W	0,789	0,822	0,819	0,825	0,621	0,816	
p	<0.01	<0.032	<0.01	<0.011	<0.01	<0.01	
Z добне гр.	Z =0,409; p>0,05		Z =0,353; p>0,05		Z =0,094; p>0,05		
I / II	Z до 65 =0,495; p>0,05, Z преко 65 =1,762 p>0,05						
I / III	Z до 65 =0,065; p>0,05, Z преко 65 =0,652 p>0,05						
II / III	Z до 65 =0,441; p>0,05, Z преко 65 =0,908 p>0,05						

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, С.І. интервал поверења, t- вредност Т теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

Ниво O_2^- према добним групама, у фази успостављања диурезе, није статистички значајно различит ($Z=0,353$; $p>0,05$).

Средња вредност O_2^- у полиуричној фази пала је без статистичког значаја у односу на фазу успостављања диурезе код болесника до 65 година на $8,74 \pm 11,75$ nmol/ml плазме ($Z=0,441$; $p>0,05$), а код болесника преко 65 година на $7,79 \pm 7,55$ nmol/ml плазме ($Z=0,908$ $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе је била високо сигнификантно различита од теоријске нормалне криве ($p<0,001$).

Ниво O_2^- према добним групама, у полиуричној фази, није статистички значајно различит ($Z=0,094$; $p>0,05$), Табела 24.

Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајаног пораста O_2^- ни код болесника старости до 65 година ($Z=0,065$; $p>0,05$), ни код старијих преко 65 година ($Z=0,652$ $p>0,05$).

ДИНАМИКА АЗОТ МОНОКСИДА У ОДНОСУ НА СТАРОСНУ ДОБ

Средња вредност NO у олигуричној фази била је код болесника до 65 година $12,95 \pm 7,81$ nmol/ml плазме, а код болесника преко 65 година $16,67 \pm 8,10$ nmol/ml плазме, није статистички значајно различита ($Z=1,792$; $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе била је на граници сигнификантности од теоријске нормалне криве ($p>0,05$).

Средња вредност NO у фази успостављања диурезе порасла је код болесника до 65 година на $17,47 \pm 12,31$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=1,306$; $p>0,05$), а код болесника преко 65 година на $21,05 \pm 8,40$ nmol/ml плазме, статистички значајано ($Z=2,126$, $p<0,033$). Емпиријска дистрибуција у обе групе није била статистички значајно различита од нормалне криве ($p>0,05$).

Вредност NO према добним групама, у овој фази, није статистички значајно различита ($Z=1,522$; $p>0,05$), Табела 25.

Средње вредности NO у полиуричној фази пала је у односу на фазу успостављања диурезе статистички без значаја код болесника до 65 година на $17,04 \pm 7,78$ nmol/ml плазме, а код болесника преко 65 година на $16,74 \pm 9,39$ nmol/ml плазме ($Z=1,523$, $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе није била статистички значајно различита од нормалне криве ($p>0,05$).

Табела 25. Динамика азот монооксида (nmol/ml плазме) код болесника до и преко 65 година по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статистички параметри		Фаза					
		олигурична (I)		успостављање диурезе (I)		Полиурична (III)	
		до 65	преко 65	до 65	преко 65	до 65	преко 65
број		31	36	21	25	17	15
\bar{X}		12,95	16,67	17,47	21,05	17,04	16,74
SD		7,81	8,10	12,31	8,40	7,78	9,39
95% С.І		10,1-15,8	13,9-19,4	11,9-23,1	17,6-24,5	13,1-21,1	11,5-21,9
t		9,241	12,347	6,509	12,531	9,029	6,906
p		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.010	<0.001
Медијана		10,00	13,86	12,02	18,39	15,16	16,10
Перц. дист.	10'	2,36	4,09	4,13	5,33	7,87	1,60
	25'	7,35	9,02	8,83	14,16	9,71	10,77
	50'	10,00	13,86	12,02	18,39	15,16	16,10
	75'	17,79	19,71	27,21	24,97	24,19	23,37
	90'	24,83	21,42	43,40	37,08	27,13	31,80
Shapiro-W		0,965	0,952	0,880	0,961	0,909	0,957
p		>0,05	>0,05	<0,042	>0,05	>0,05	>0,05
Z добне гр.		Z =1,792; p>0,05		Z =1,522; p>0,05		Z =0,132; p>0,05	
I / II		Z до 65 =1,306; p>0,05, Z преко 65 =2,126, p<0,033					
I / III		Z до 65 =1,865; p>0,05, Z преко 65 =0,041, p>0,05					
II / III		Z до 65 =0,264; p>0,05, Z преко 65 =1,523, p>0,05					

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, С.І. интервал поверења, t- вредност Т теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

Вредност NO према добним групама, у овој фази, није статистички значајно различита (Z=0,132; p>0,05).

Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајаног пораста NO ни код болесника старости до 65 година (Z=1,865; p>0,05, ни код старијих од 65 година (Z=0,041, p>0,05).

ДИНАМИКА ВОДНИК ПЕРОКСИДА У ОДНОСУ НА СТАРОСНУ ДОБ

Средња вредност H₂O₂ у олигуричној фази код болесника до 65 година била је 7,47±8,45 nmol/ml плазме, а код болесника преко 65 година била је 3,46±3,63 nmol/ml плазме, статистички значајно нижа (Z=2,339; p<0,019).

Емпиријска дистрибуција је статистички значајно различита од теоријске нормалне криве у обе групе болесника $p < 0.01$.

Табела 26. Динамика водоник пероксида (nmol/ml плазме) код болесника до и преко 65 година по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статист. параметри		Фаза					
		олигурична (I)		успостављање диурезе (II)		Полиурична (III)	
		до 65	преко 65	до 65	преко 65	до 65	преко 65
број		31	36	21	25	17	15
\bar{X}		7,47	3,64	7,39	5,25	7,18	8,69
SD		8,45	3,63	8,07	6,61	9,77	9,77
95% C.I		4,36-10,57	2,41-4,87	3,72-11,07	2,52-7,98	2,16-12,20	3,45-13,92
t		4,921	6,019	4,186	3,967	3,034	3,565
p		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.010	<0.001
Медијана		6,31	2,41	4,75	2,77	3,69	2,65
Перц.дист	10'	1,87	1,43	2,16	1,70	1,34	1,32
	25'	3,79	2,28	2,95	2,07	1,97	1,75
	50'	6,31	2,41	4,75	2,77	3,69	2,65
	75'	21,49	9,44	10,69	9,52	8,42	20,61
	90'	30,21	15,78	22,39	25,22	28,68	24,97
Shapiro-W		0,835	0,695	0,674	0,691	0,631	0,718
p		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Z добне групе		Z =2,339; p<0,019		Z =1,997; p<0,045		Z =0,076; p>0,05	
I / II		Z до 65 =0,615; p>0,05, Z преко 65 =0,910, p>0,05					
I / III		Z до 65 =0,323; p>0,05, Z преко 65 =1,200, p>0,05					
II / III		Z до 65 =1,028; p>0,05, Z преко 65 =0,461, p>0,05					

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, C.I. интервал поверења, t- вредност T теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

Средња вредност H_2O_2 у фази успостављања диурезе код болесника до 65 година пала је на $7,39 \pm 8,07$ nmol/ml плазме, статистички без значаја ($Z=0,615$; $p>0,05$), а код болесника преко 65 година порасла је на $5,25 \pm 6,61$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,910$, $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција код обе групе испитаника била је статистички значајно различита од нормалне ($p<0.01$).

Вредност H_2O_2 према добним групама, у овој фази била је статистички значајно различита ($Z=1,997$; $p<0,045$), Табела 26.

Средња вредност H_2O_2 у полиуричној фази код болесника до 65 година незнатно је пала на $7,18 \pm 9,77$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=1,028$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе, а код болесника преко 65 година

порасла је на $8,69 \pm 9,77$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,461$, $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција код болесника у обе групе била је статистички значајно различита од нормалне ($p<0.01$). Вредност H_2O_2 код болесника према добним групама, није била статистички значајно различита ($Z=0,076$; $p>0,05$).

Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајних промена H_2O_2 ни код болесника старости до 65 година ($Z=0,323$; $p>0,05$), ни код старијих од 65 година ($Z=1,200$, $p>0,05$).

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗЕ У ОДНОСУ НА СТАРОСНУ ДОБ

Средња вредност SOD у олигуричној фази код болесника до 65 година била је $1035,83 \pm 975,09$ J/g Hb $\times 10^3$, а код болесника преко 65 година $1607,67 \pm 2133,21$ J/g Hb $\times 10^3$, виша али без статистички значајне разлике ($Z=0,849$; $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе је била статистички значајно различита од теоријске нормалне криве ($p<0.01$).

Средња вредност SOD у фази успостављања диурезе пала је без статистичког значаја код болесника до 65 година на $926,8 \pm 997,68$ J/g Hb $\times 10^3$ ($Z=0,653$; $p>0,05$), а код болесника преко 65 година на $1459,19 \pm 1706,15$ J/g Hb $\times 10^3$ ($Z=0,433$, $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе била је статистички значајно различита од нормалне ($p<0.01$). Вредност SOD према добним групама, није била статистички значајно различита ($Z=1,378$; $p>0,05$).

Средња вредност SOD у полиуричној фази порасла је без статистичког значаја код болесника до 65 година на $2241,37 \pm 2492,28$ J/g Hb $\times 10^3$ ($Z=1,351$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе, а код болесника преко 65 година пала је на $797,77 \pm 1178,66$ J/g Hb $\times 10^3$, без статистичког значаја ($Z=1,789$, $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе је била статистички значајно различита од нормалне $p<0.01$. Вредност SOD према добним групама, у овој фази, није била статистички значајно различита ($Z=1,265$; $p>0,05$), Табела 27.

Између олигуричне и полиуричне фазе статистички је значајано порасла SOD и код болесника старости до 65 година ($Z=1,761$; $p<0,05$) и код болесника старијих од 65 година ($Z=2,430$, $p<0.015$).

Табела 27. Динамика супероксид дисмутазе ($J/g Hb \times 10^3$) код болесника до и преко 65 година по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статисти. параметри	Фаза						
	олигурична (I)		успостављање диурезе (II)		полиурична (III)		
	до 65	преко 65	до 65	преко 65	до 65	преко 65	
број	31	36	21	25	17	15	
\bar{X}	1035,83	1607,67	926,8	1459,19	2241,37	797,77	
SD	975,09	2133,21	998,68	1706,15	2492,28	1178,6	
95% CI	678-1393	885-2329	472-1381	754-2163	960-3522	145-1450	
t	5,91	4,25	3,71	4,52	4,28	2,62	
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.010	<0.02	
Медијана	557,59	692,31	154,66	402,93	679,69	447,70	
Перц. дист	10'	32,56	48,84	33,37	81,99	44,77	65,12
	25'	113,96	170,94	99,72	170,94	158,73	162,80
	50'	557,59	692,31	154,66	402,93	679,69	447,70
	75'	1477,41	2032,97	1706,80	1381,09	4525,84	920,43
	90'	3370,77	8433,04	2390,72	4595,03	6578,75	3247,86
Shapiro-W	0,737	0,632	0,762	0,676	0,816	0,629	
p	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
Z доб.гр.	Z =0,849; p>0,05		Z =1,378; p>0,05		Z =1,265; p>0,05		
I / II	Z до 65 =0,653; p>0,05, Z преко 65 =0,433, p>0,05						
I / III	Z до 65 =1,761; p<0,05, Z преко 65 =2,430, p<0,015						
II / III	Z до 65 =1,3518; p>0,05, Z преко 65 =1,789, p>0,05						

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, C.I. интервал поверења, t- вредност T теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

ДИНАМИКА КАТАЛАЗЕ У ОДНОСУ НА СТАРОСНУ ДОБ

Средња вредност САТ у олигуричној фази код болесника до 65 година била је $23,15 \pm 22,24 J/gHb \times 10^4$, а код болесника преко 65 година није била статистички значајно различита и износила је $30,33 \pm 29,61 J/gHb \times 10^4$, ($Z=0,906$; $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе је била статистички значајно различита од теоријске нормалне криве ($p<0,01$), Табела 28.

Средња вредност САТ у фази успостављања диурезе пала је без статистичког значаја код болесника до 65 година на $18,88 \pm 21,57 J/g Hb \times 10^4$ ($Z=0,905$; $p>0,05$), а код болесника преко 65 година на $21,30 \pm 16,32 J/g Hb \times 10^4$ ($Z=0,660$, $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе, била је статистички

значајно различита од нормалне ($p < 0.01$). Вредност САТ према добним групама, није била статистички значајно различита ($Z = 1,115$; $p > 0,05$).

Табела 28. Динамика каталазе ($J/gHb \times 10^4$) код болесника до и преко 65 година по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статист. параметри	Фаза						
	олигурична (I)		успостављање диурезе (II)		полиурична (III)		
	до 65	преко 65	до 65	преко 65	до 65	преко 65	
број	31	36	21	25	17	15	
\bar{X}	23,15	30,33	18,88	21,30	22,47	11,08	
SD	22,24	29,61	21,57	16,32	31,74	13,16	
95% CI	14,9-31,3	20,3-40,3	9,0-28,6	14,5-28,0	6,1-38,7	3,8-18,3	
t	5,80	6,15	4,01	6,53	2,92	3,26	
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.010	<0.01	
Медијана	5,13	8,00	5,13	5,38	8,88	6,88	
Перц. дист.	10'	1,60	1,43	1,75	1,13	3,05	2,50
	25'	3,06	2,88	3,06	1,63	4,00	2,88
	50'	5,13	8,00	5,13	5,38	8,88	6,88
	75'	18,06	25,31	28,56	11,31	12,06	15,75
	90'	69,58	42,43	94,48	94,75	28,13	40,38
Shapiro-W	0,634	0,530	0,778	0,692	0,631	0,728	
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
Z добне гр	Z = 0,906; $p > 0,05$		Z = 1,115; $p > 0,05$		Z = 0,605; $p > 0,05$		
I / II	Z до 65 = 0,905; $p > 0,05$, Z преко 65 = 0,660, $p > 0,05$						
I / III	Z до 65 = 0,992; $p > 0,05$, Z преко 65 = 2,482, $p < 0,013$						
II / III	Z до 65 = 0,117; $p > 0,05$, Z преко 65 = 2,334, $p < 0,020$						

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, С.И. интервал поверења, t- вредност Т теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

Средња вредност САТ у полиуричној фази код болесника до 65 година је порасла на $22,47 \pm 31,74 J/g Hb \times 10^4$, статистички без значаја ($Z = 0,117$; $p > 0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе, а код болесника преко 65 година пала је на $11,08 \pm 13,16 J/g Hb \times 10^4$, статистички без значаја ($Z = 2,334$, $p < 0,020$). Емпиријска дистрибуција у обе групе, била је статистички значајно различита од нормалне ($p < 0,01$). Вредност САТ према добним групама, у овој фази није била статистички значајно различита ($Z = 0,605$; $p > 0,05$), Табела 28.

Између олигуричне и полиуричне фазе САТ није статистички значајно пала код болесника старости до 65 година ($Z = 0,992$; $p > 0,05$), док је код болесника старијих од 65 година пад био статистички значајан ($Z = 2,482$, $p < 0,013$).

ДИНАМИКА РЕДУКОВАНОГ ГЛУТАТИОНА У ОДНОСУ НА
СТАРОСНУ ДОБ

Средња вредност GSH у олигуричној фази код болесника до 65 година била је $545,89 \pm 79,72$ nmol/ml еритроцита, код болесника преко 65 година $431,27 \pm 120,92$ nmol/ml еритроцита, без статистички значајне разлике ($Z=1,874$; $p>0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе је била статистички значајно различита од теоријске нормалне криве ($p<0,01$).

Табела 29. Динамика глутатиона (nmol/ml еритроцита) код болесника до и преко 65 година по фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

статист. парамет.	Фаза						
	олигурична (I)		успостављање диурезе (II)		полиурична (III)		
	до 65	преко 65	до 65	преко 65	до 65	преко 65	
број	31	36	21	25	17	15	
\bar{X}	454,89	431,27	2003,2	429,7	451,74	426,64	
SD	79,72	120,92	7003,2	89,1	91,39	101,59	
95% CI	425-484	390-472	1184-1519	393-466	404-498	370-482	
t	5,80	6,15	4,01	6,53	2,92	3,26	
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.010	<0.01	
Медијана	480,92	407,08	473,35	388,92	473,35	390,04	
Перц.дист	10'	310,52	301,05	353,69	289,69	335,51	295,37
	25'	420,33	355,96	380,57	351,22	377,73	343,65
	50'	480,92	407,08	473,35	388,92	473,35	390,04
	75'	523,52	550,98	527,31	515,01	534,88	497,02
	90'	569,53	791,44	549,08	569,91	580,14	583,17
Shapiro-W	0,941	0,822	0,916	0,928	0,631	0,951	
p	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Z добне гр	Z =1,874; p>0,05		Z =1,985; p<0,05		Z =0,888; p>0,05		
I / II	Z до 65 =1,297; p>0,05, Z преко 65 =0,374, p>0,05						
I / III	Z до 65 =0,075; p>0,05, Z преко 65 =0,052, p>0,05						
II / III	Z до 65 =0,970; p>0,05, Z преко 65 =0,489, p>0,05						

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, С.І. интервал поверења, t- вредност Т теста, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности, перц. дист.- перцентилна дистрибуција

Средња вредност GSH у фази успостављања диурезе код болесника до 65 година статистички незначајно је порасла на $2003,2 \pm 7003,2$ nmol/ml еритроцита, ($Z=1,297$; $p>0,05$), а код болесника преко 65 година пала је статистички незначајно ($Z=0,374$, $p>0,05$) на $429,7 \pm 89,1$ nmol/ml еритроцита. Емпиријска дистрибуција у

обе групе није била статистички значајно различита од нормалне ($p > 0,05$). Вредност GSH према добним групама није била статистички значајно различита ($Z = 1,115$; $p > 0,05$).

Средња вредност GSH у полиуричној фази пала је статистички незначајно у односу на фазу успостављања диурезе код болесника до 65 година на $451,74 \pm 91,39$ nmol/ml еритроцита ($Z = 0,970$; $p > 0,05$), а код болесника преко 65 година на $426,64 \pm 101,59$ nmol/ml еритроцита, ($Z = 0,489$, $p > 0,05$). Емпиријска дистрибуција у обе групе није била статистички значајно различита од нормалне $p > 0,05$. Вредност GSH према добним групама није била статистички значајно различита ($Z = 0,888$; $p > 0,05$), Табела 29.

Пад GSH између олигуричне и полиуричне фазе није био статистички значајан код болесника до 65 година, Z до 65 = $0,075$; $p > 0,05$, ни код болесника старијих од 65 година, ($Z = 0,052$, $p > 0,05$).

1.19 РЕДОКС СТАТУС ИСПИТАНИКА У ОДНОСУ НА ФАЗЕ БОЛЕСТИ

Највише вредности TBARS су биле у полиуричној фази, али без статистичке значајности у односу на олигуричну (*Wilcoxon Z*, $p = 0,309$) и на фазу успостављања диурезе (*Wilcoxon Z*, $p = 0,695$).

Између олигуричне и фазе успостављања диурезе није било статистички значајне разлике у нивоу TBARS (*Wilcoxon Z*, $p = 0,148$).

Вредности NO су биле статистички значајно више у фази успостављања диурезе у односу на олигуричну фазу (*Wilcoxon Z*, $p < 0,003$), а нису се статистички значајно разликовале у односу на полиуричну фазу (*Wilcoxon Z*, $p = 0,416$).

Вредности NO су статистички незначајно више (*Wilcoxon Z*, $p = 0,056$) у полиуричној фази него у олигуричне фазе.

Вредности O_2^- су биле највише у фази успостављања диурезе, без статистичке значајности у односу на олигуричну (*Wilcoxon Z*, $p = 0,132$) и полиуричну фазу (*Wilcoxon Z*, $p = 0,422$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајне разлике O_2^- (*Wilcoxon Z*, $p = 0,734$).

Табела 30. Просечне вредности параметара редокс статуса у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) - тестирање упареним Т тестом

	фаза	бр	\bar{X}	SD	Тест. фаза	Т тест	р	Wilcox	р
TBARS (nmol/ml)	I	45	2,90	2,53	II/I	-1,871	0,068	-2,116	0,034
	II	45	4,02	3,53	III/I	-1,024	0,314	-1,018	0,309
	III	30	4,48	6,01	III/II	-0,259	0,797	-0,392	0,695
NO (nmol/ml)	I	45	15,35	7,95	II/I	-3,190	0,003	-2,986	0,003
	II	45	19,28	10,47	III/I	-2,096	0,045	-1,913	0,056
	III	30	16,89	8,66	III/II	1,051	0,302	-0,813	0,416
O ₂ ⁻ (nmol/ml)	I	45	9,17	10,43	II/I	-0,315	0,755	-1,506	0,132
	II	45	9,57	9,49	III/I	1,087	0,286	-0,339	0,734
	III	30	8,53	10,15	III/II	1,546	0,133	-0,802	0,422
H ₂ O ₂ (nmol/ml)	I	45	6,73	7,64	II/I	0,478	0,635	-0,446	0,656
	II	45	6,22	7,39	III/I	0,472	0,640	-0,339	0,734
	III	30	7,91	9,72	III/II	-0,239	0,813	-0,118	0,906
CAT (J/gHb x10 ⁴)	I	45	21,24	25,04	II/I	0,348	0,730	-1,456	0,145
	II	45	20,30	18,91	III/I	0,092	0,927	-0,572	0,568
	III	30	16,56	25,01	III/II	-1,139	0,264	-0,011	0,991
SOD (J/gHb x10 ³)	I	45	1378,5	2008,4	II/I	0,583	0,563	-0,933	0,351
	II	45	1225,4	1452,7	III/I	-0,335	0,740	-1,111	0,267
	III	30	1613,6	2145,3	III/II	-1,611	0,118	-1,762	0,078
GSH (nmol/ml еритроцита)	I	45	446,1	121,2	II/I	-0,996	0,325	-1,394	0,163
	II	45	1160,7	4788,7	III/I	0,804	0,428	-0,432	0,666
	III	30	440,15	94,35	III/II	0,274	0,786	-0,020	0,984

Легенда: TBARS- индекс липидне пероксидације, NO- азот моноксид, O₂⁻- супероксид анјон радикал, H₂O₂- водоник пероксид, CAT- каталаза, SOD- супероксид дисмутаза, GSH- глутатион, \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, р- степен статистичке значајности

Вредности H₂O₂ су биле највише у полиуричној фази, статистички незначајно у односу на олигуричну фазу (*Wilcoxon Z*, $p=0,734$), и на фазу успостављања диурезе (*Wilcoxon Z*, $p=0,906$). Између олигуричне и фазе успостављања диурезе није било статистички значајне разлике H₂O₂ (*Wilcoxon Z*, $p=0,656$). Табела 30.

Вредности CAT су биле највише у олигуричној фази, статистички незначајно у односу на фазу успостављања диурезе (*Wilcoxon Z*, $p=0,145$), и на полиуричну фазу (*Wilcoxon Z*, $p=0,568$). Између полиуричне и фазе успостављања диурезе није било статистички значајне разлике CAT (*Wilcoxon Z*, $p=0,991$).

Вредности SOD су биле највише у полиуричној фази, статистички незначајно у односу на олигуричну (*Wilcoxon Z*, $p=0,267$) и на фазу успостављања

диурезе (*Wilcoxon Z*, $p=0,078$). Између олигуричне и фазе успостављања диурезе није било статистички значајне разлике SOD (*Wilcoxon Z*, $p=0,351$).

Вредности GSH су биле највише у фази успостављања диурезе, статистички незначајно у односу на олигуричну (*Wilcoxon Z*, $p=0,163$) и полиуричну фазу (*Wilcoxon Z*, $p=0,984$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајне разлике GSH (*Wilcoxon Z*, $p=0,666$), Табела 30.

1.20 РЕЗУЛТАТИ ИСПИТИВАЊА РЕДОКС СТАТУСА У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА ЛЕЧЕЊА У ОДНОСУ НА ХЕМОДИЈАЛИЗУ

ДИНАМИКА ИНДЕКСА ЛИПИДНЕ ПЕРОСКИДАЦИЈЕ

Средња вредност TBARS код болесника без HD у олигуричној фази била је $3,03 \pm 2,26$ nmol/ml плазме, порасла је без статистичког значаја у фази успостављања диурезе на $4,09 \pm 3,57$ nmol/ml плазме, ($Z=1,269$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $4,95 \pm 6,23$ nmol/ml плазме, ($Z=0,298$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе код болесника без HD није било статистички значајаног пораста ($Z=0,566$; $p>0,05$), Табела 31.

Табела 31. Динамика индекса липидне пероксидације (TBARS, nmol/ml плазме) код болесника на и без хемодијализе у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

	TBARS (nmol/ml плазме)					
	без HD			HD		
	бр	$\bar{X} \pm SD$	Мед	бр	$\bar{X} \pm SD$	Мед
I	57	$3,03 \pm 2,26$	2,29	10	$2,21 \pm 1,29$	2,055
II	38	$4,09 \pm 3,57$	2,6	8	$3,57 \pm 3,31$	2,3
III	28	$4,95 \pm 6,23$	2,73	4	$2,37 \pm 2,25$	1,395
I / II	$Z=1,269$; $p>0,05$			$Z=0,756$; $p>0,05$		
I / III	$Z=0,566$; $p>0,05$			$Z=0,424$; $p>0,05$		
II / III	$Z=0,298$; $p>0,05$			$Z=0,014$; $p>0,05$		

Легенда: HD- хемодијализа, \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност TBARS код болесника на HD у олигуричној фази била је $2,21 \pm 1,29$ nmol/ml плазме, порасла је без статистичке значајности у фази успостављања диурезе на $3,57 \pm 3,31$ nmol/ml плазме ($Z=0,756$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $2,37 \pm 2,25$ nmol/ml плазме, без статистичке значајности ($Z=0,014$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе код болесника на HD није било статистички значајаног пораста TBARS ($Z=0,424$; $p>0,05$), Табела 31.

Табела 32. Параметри редокс статуса код болесника на и без хемодијализе у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције- Z тест

		без HD vs HD	
		Z	p
TBARS (nmol/ml)	I	-0,941	0,346
	II	-0,478	0,632
	III	-0,798	0,425
NO (nmol/ml)	I	-1,274	0,251
	II	-0,710	0,478
	III	-1,485	0,155
O_2^- (nmol/ml)	I	-0,475	0,635
	II	-0,145	0,885
	III	-1,197	0,231
H_2O_2 (nmol/ml)	I	-0,651	0,515
	II	-0,348	0,728
	III	-0,741	0,459
CAT (J/gHbx 10^4)	I	-0,246	0,860
	II	-0,072	0,942
	III	-1,872	0,05
SOD (J/gHbx 10^3)	I	-0,176	0,860
	II	-0,624	0,533
	III	-0,828	0,442
GSH (nmol/ml еритроцита)	I	-0,279	0,783
	II	-1,843	0,05
	III	-1,625	0,104

Легенда: TBARS-индекс липидне пероксидације, NO-азот моноксид, O_2^- -супероксид анјон радикал, H_2O_2 - водоник пероксид, CAT- каталаза, SOD- супероксид дисмутаза, GSH- глутатион, HD- хемодијализа, Z- вредност Z теста, p-степен статистичке значајности

Вредности TBARS нису биле статистички значајно различите међу групама према HD, у одређеној фази болести, Табела 32.

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛА

Средња вредност O_2^- код болесника без HD у олигуричној фази била је $8,15 \pm 9,35$ nmol/ml плазме, порасла је без статистичког значаја у фази успостављања диурезе на $10,43 \pm 10,29$ nmol/ml плазме ($Z=1,524$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $8,80 \pm 10,41$ nmol/ml плазме, статистички незначајно ($Z=1,064$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе код болесника без HD пораст није био статистички значајан O_2^- ($Z = 0,347$; $p>0,05$).

Табела 33. Динамика супероксид анјон радикала (O_2^- , nmol/ml плазме) код болесника на и без хемодијализе у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

	O_2^- (nmol/ml плазме)					
	без HD			HD		
	бр	$X \pm SD$	Мед	бр	$X \pm SD$	Мед
I фаза	57	$8,15 \pm 9,35$	4,28	10	$4,78 \pm 3,87$	3,29
II фаза	38	$10,43 \pm 10,29$	7,08	8	$8,90 \pm 10,45$	4,61
III фаза	28	$8,80 \pm 10,41$	5,10	4	$4,77 \pm 3,42$	4,28
I / II	$Z = 1,524$; $p > 0,05$			$Z = 0,677$; $p > 0,05$		
I / III	$Z = 0,347$; $p > 0,05$			$Z = 0,011$; $p > 0,05$		
II / III	$Z = 1,064$; $p > 0,05$			$Z = 0,340$; $p > 0,05$		

Легенда: HD- хемодијализа, \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност O_2^- код болесника на HD у олигуричној фази била је $4,78 \pm 3,87$ nmol/ml плазме, порасла је статистички без значаја у фази успостављања диурезе на $8,90 \pm 10,45$ nmol/ml плазме ($Z=0,677$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $4,77 \pm 3,42$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,340$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе разлике O_2^- није била статистички значајна ($Z=0,011$; $p>0,05$), Табела 33.

Вредности O_2^- међу групама у истој фази болести, према HD нису биле статистички значајно различите, Табела 32.

ДИНАМИКА АЗОТ МОНОКСИДА

Средња вредност NO код болесника без HD у олигуричној фази била је $14,75 \pm 7,75$ nmol/ml плазме, порасла је у фази успостављања диурезе статистички значајно на $19,55 \pm 10,66$ nmol/ml плазме ($Z=2,290$; $p<0,05$), а у полиуричној фази пала је статистички незначајно ($Z=1,265$; $p>0,05$) на $16,40 \pm 8,46$ nmol/ml плазме. Између олигуричне и полиуричне фазе код болесника без HD пораста NO није био статистички значајан ($Z=0,996$; $p>0,05$).

Табела 34. Динамика азот монооксида (NO, nmol/ml плазме) код болесника на и без хемодијализе у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

	NO (nmol/ml плазме)					
	без HD			HD		
	бр	X \pm SD	Мед	бр	X \pm SD	Мед
I фаза	57	14,75 \pm 7,75	15,16	10	16,06 \pm 10,42	15,05
II фаза	38	19,55 \pm 10,66	19,85	8	18,76 \pm 9,71	14,40
III фаза	28	16,40 \pm 8,46	14,97	4	20,43 \pm 8,42	19,04
I / II	Z =2,290; p<0,05			Z =0,711; p>0,05		
I / III	Z =0,996; p>0,05			Z =0,991; p>0,05		
II / III	Z =1,265; p>0,05			Z =0,341; p>0,05		

Легенда: HD- хемодијализа, \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност NO код болесника на HD у олигуричној фази била је $16,06 \pm 10,42$ nmol/ml плазме, порасла је без статистичког значаја у фази успостављања диурезе на $18,76 \pm 9,71$ nmol/ml плазме ($Z=0,711$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $20,43 \pm 8,42$ nmol/ml плазме ($Z =0,341$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе код болесника на HD није био статистички значајан пораст NO ($Z=0,991$; $p>0,05$), Табела 34.

Вредности азот монооксида међу групама у одређеној фази болести, према HD нису биле статистички значајно различите, Табела 32.

ДИНАМИКА ВОДОНИК ПЕРОКСИДА

Средња вредност H_2O_2 код болесника без HD у олигуричној фази била је $5,43 \pm 6,81$ nmol/ml плазме, порасла је статистички без значаја ($Z=1,109$; $p>0,05$) у фази успостављања диурезе на $6,35 \pm 7,83$ nmol/ml плазме, а у полиуричној фази на $8,07 \pm 9,67$ nmol/ml плазме ($Z=0,131$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе пораст није био статистички значајан ($Z=1,024$; $p>0,05$).

Табела 35. Динамика водоник пероксида (H_2O_2 , nmol/ml плазме) код болесника на и без хемодијализе у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

	H_2O_2 (nmol/ml плазме)					
	без HD			HD		
	бр	$X \pm SD$	Мед	бр	$X \pm SD$	Мед
I фаза	57	$5,43 \pm 6,81$	2,86	10	$5,29 \pm 5,25$	2,67
II фаза	38	$6,35 \pm 7,83$	3,27	8	$5,66 \pm 4,34$	3,719
III фаза	28	$8,07 \pm 9,67$	3,10	4	$6,64 \pm 9,35$	2,34
I / II	$Z = 1,109$; $p > 0,05$			$Z = 0,355$; $p > 0,05$		
I / III	$Z = 1,024$; $p > 0,05$			$Z = 0,283$; $p > 0,05$		
II / III	$Z = 0,131$; $p > 0,05$			$Z = 0,849$; $p > 0,05$		

Легенда: HD- хемодијализа, III-полиурична фаза \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност H_2O_2 код болесника на HD у олигуричној фази била је $5,29 \pm 5,25$ nmol/ml плазме, порасла је статистички без значаја у фази успостављања диурезе на $5,66 \pm 4,34$ nmol/ml плазме ($Z=0,355$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $6,64 \pm 9,35$ nmol/ml плазме ($Z=0,849$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе код болесника на HD није било статистички значајаног пораста ($Z=0,283$; $p>0,05$), Табела 35.

Вредности H_2O_2 међу групама у одређеној фази болести, према HD нису биле статистички значајно различите, Табела 32.

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗЕ

Средња вредност SOD код болесника без HD у олигуричној фази била је $1228,11 \pm 1247,07$ J/g Нбх 10^3 , порасла је без статистичког значаја ($Z=0,581$; $p>0,05$)

у фази успостављања диурезе на $1233,29 \pm 1496,75 \text{ J/g Hb} \times 10^3$, а у полиуричној фази на $1735,30 \pm 2181,91 \text{ J/g Hb} \times 10^3$ ($Z=0,234$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајане разлике SOD ($Z=0,510$; $p>0,05$).

Табела 36. Динамика супероксид оксидазе (SOD, $\text{J/g Hb} \times 10^3$) код болесника на и без хемодијализе у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

	SOD $\text{J/g Hb} \times 10^3$					
	без HD			HD		
	бр	$\bar{X} \pm SD$	Медијана	бр	$\bar{X} \pm SD$	Медијана
I фаза	57	$1228,11 \pm 1247,07$	903,54	10	$1998,45 \pm 3351,66$	875,45
II фаза	38	$1233,29 \pm 1496,75$	826,21	8	$1134,61 \pm 1200,63$	577,94
III фаза	28	$1735,30 \pm 2181,91$	598,29	4	$370,37 \pm 355,53$	325,6
I / II	$Z = 0,581$; $p > 0,05$			$Z = 0,444$; $p > 0,05$		
I / III	$Z = 0,510$; $p > 0,05$			$Z = 1,982$; $p < 0,05$		
II / III	$Z = 0,234$; $p > 0,05$			$Z = 1,823$; $p < 0,05$		

Легенда: HD- хемодијализа, \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност SOD код болесника са HD у олигуричној фази била је $1998,45 \pm 3351,66 \text{ J/g Hb} \times 10^3$, порасла је без статистичког значаја ($Z=0,444$; $p>0,05$) у фази успостављања диурезе на $1134,61 \pm 1200,63 \text{ J/g Hb} \times 10^3$, а у полиуричној фази пала је на $370,37 \pm 355,53 \text{ J/g Hb} \times 10^3$, статистички значајно ($Z=1,823$; $p<0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе код болесника са HD пораст SOD био је статистички значајан ($Z=1,982$; $p<0,05$), Табела 36.

Вредности SOD међу групама према HD, биле су статистички значајно различите само у полиуричној фази ($Z=1,872$; $p<0,05$), Табела 32.

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ КАТАЛАЗЕ

Средња вредност САТ код болесника без HD у олигуричној фази била је $27,95 \pm 27,85 \text{ J/g Hb} \times 10^4$, пала је статистички без значаја ($Z=0,786$; $p>0,05$) у фази успостављања диурезе на $21,02 \pm 26,5 \text{ J/g Hb} \times 10^4$, а у полиуричној фази на

18,05±26,70 J/g Hb×10⁴ (Z =1,710; p>0,05). Између олигуричне и полиуричне фазе пораст је био статистички значајан (Z =2,207; p<0,027).

Средња вредност САТ код болесника са HD у олигуричној фази била је 21,63±17,05 J/g Hb×10⁴, пала је статистички без значаја (Z=0,845; p>0,05) у фази успостављања диурезе на 16,28±15,49 J/g Hb×10⁴, а у полиуричној фази на 10,69±6,50J/g Hb×10⁴ (Z=0,425; p>0,05). Између олигуричне и полиуричне фазе пад је био статистички значајан (Z=1,934; p<0,05), Табела 37. Вредности САТ међу групама према ХД у одређеној фази болести, нису биле статистички значајно различите, Табела 32.

Табела 37. Динамика каталазе (САТ, J/gHb×10⁴) код болесника на и без хемодијализе у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

	САТ J/gHb×10 ⁴					
	без HD			HD		
	бр	X±SD	Медијана	бр	X±SD	Медијана
I фаза	57	27,95±27,85	18,51	10	21,63±17,05	18,47
II фаза	38	21,02±26,51	14,63	8	16,28±15,49	9,38
III фаза	28	18,05±26,70	5,125	4	10,69±6,50	8,375
I / II	Z =0,786; p>0,05			Z =0,845; p>0,05		
I / III	Z =2,207; p<0,05			Z =1,934; p<0,05		
II / III	Z =1,710; p>0,05			Z =0,425; p>0,05		

Легенда: HD- хемодијализа, \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

ДИНАМИКА РЕДУКОВАНОГ ГЛУТАТИОНА

Средња вредност GSH код болесника без HD у олигуричној фази била је 444,37±107,78 nmol/ml еритроцита, порасла је статистички без значаја у фази успостављања диурезе на 1286,61±5211,99 nmol/ml еритроцита (Z=0,452; p>0,05), а у полиуричној фази пала је на 428,58±93,87 nmol/ml еритроцита (Z=0,844; p>0,05). Између олигуричне и полиуричне фазе пад није био статистички значајан (Z=0,627; p>0,05).

Средња вредност GSH код болесника на HD у олигуричној фази била је 429,80±81,22 nmol/ml еритроцита, порасла је статистички без значаја у фази

успостављања диурезе на $489,92 \pm 74,86$ nmol/ml еритроцита ($Z=1,645$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $519,74 \pm 73,32$ nmol/ml еритроцита ($Z=0,425$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе код болесника са HD није било статистички значајаног пораста ($Z=1,561$; $p>0,05$), Табела 38.

Вредности GSH биле су статистички значајно различите само у фази успостављања диурезе ($Z=1,843$; $p<0,05$), између болесника који су и који нису лечени ХД, Табела 32.

Табела 38. Динамика глутатиона (GSH, nmol/ml еритроцита) код болесника на и без хемодијализе у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције

	GSH (nmol/ml еритроцита)					
	без HD			HD		
	бр	X±SD	Медијана	бр	X±SD	Медијана
I фаза	57	444,37±107,78	435,48	10	429,80±81,22	412,76
II фаза	38	1286,61±5211,99	458,2	8	489,92±74,86	505,54
III фаза	28	428,58±93,87	416,55	4	519,74±73,32	494,175
I / II	Z =0,452; p>0,05			Z =1,645; p>0,05		
I / III	Z =0,627; p>0,05			Z =1,561; p>0,05		
II / III	Z =0,844; p>0,05			Z =0,425; p>0,05		

Легенда: HD- хемодијализа, \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

1.21 ОКСИДАТИВНИ СТАТУС У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА ЛЕЧЕЊА У ОДНОСУ НА КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

ДИНАМИКА ИНДЕКСА ЛИПИДНЕ ПЕРОСКИДАЦИЈЕ У ОДНОСУ НА КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

У олигуричној фази није било болесника са $ClCr > 90$. Средња вредност TBARS била је код болесника са $ClCr 89-60$ - $3,44$ nmol/ml плазме; са $ClCr 59-30$ - $3,18 \pm 2,54$ nmol/ml плазме; са $ClCr 29-15$ - $2,69 \pm 1,80$ nmol/ml плазме; $ClCr < 15$ - $1,80 \pm 0,43$ nmol/ml плазме.

У фази успостављања диурезе није било болесника са $\text{ClCr} > 90$. Вредност TBARS порасла је у односу на олигуричну фазу код свих болесника и била је код оних са ClCr 89-60 - $4,19 \pm 3,33$ nmol/ml плазме; са ClCr 59-30 $4,59 \pm 4,01$ nmol/ml плазме; са ClCr 29-15 $4,17 \pm 3,71$ nmol/ml плазме; са $\text{ClCr} < 15$ $2,38 \pm 1,52$ nmol/ml плазме. Због малог броја болесника нису тестиране подгрупе са ClCr 89-60 и < 15 .

Табела 39. Динамика индекса липидне пероксидације (TBARS, nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције према клиренсу креатинина

	89-60			59-30			29-15		
	бр	X±SD	Мед.	бр	X±SD	Мед.	бр	X±SD	Мед.
I	1	3,44	3,44	33	3,18±2,54	2,3	30	2,69±1,80	2,24
II	3	4,19±3,33	2,27	11	4,59±4,01	2,92	25	4,17±3,71	2,62
III	7	3,50±2,64	3,04	9	7,26±9,64	2,58	14	3,37±3,75	2,03
I / II				Z=0,881; p=0,378			Z=1,454; p=0,146		
I / III				Z=0,424; p>0,05			Z=0,400; p=0,689		
II / III				Z=0,014; p>0,05			Z=1,197; p=0,231		

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

У полиуричној фази средња вредност TBARS код болесника са $\text{ClCr} > 90$ била је $5,54 \pm 4,19$ nmol/ml плазме; са ClCr 89-60 је пала у односу на фазу успостављања диурезе на $3,50 \pm 2,64$ nmol/ml плазме; са ClCr 59-30 је порасла у односу на фазу успостављања диурезе на $7,26 \pm 9,64$ nmol/ml плазме; са ClCr од 29-15 пала је у односу на фазу успостављања диурезе на $3,37 \pm 3,75$ nmol/ml плазме. Није било болесника у групи са $\text{ClCr} < 15$, Табела 39.

Вредности TBARS код болесника са ClCr 59-30 нису статистички значајано различите између олигуричне и фазе успостављања диурезе (Z=0,881; p=0,378), олигуричне и полиуричне фазе (Z=0,424; p>0,05), ни фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе (Z=0,014; p>0,05).

Вредности TBARS код болесника са ClCr 29-15 нису статистички значајано порасле између олигуричне и фазе успостављања диурезе, (Z=1,454; p=0,146), олигуричне и полиуричне фазе (Z=0,400; p=0,689), ни између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе (Z=1,197; p=0,231).

Табела 40. Параметри редокс статуса код болесника према клиренсу креатинина (ClCr) у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције- Тест Z

		према ClCr
		p
TBARS (nmol/ml)	I фаза	0,620
	II фаза	0,665
	III фаза	0,827
O ₂ ⁻ (nmol/ml)	I фаза	0,040
	II фаза	0,473
	III фаза	0,047
NO азот моноксид (nmol/ml)	I фаза	0,713
	II фаза	0,031
	III фаза	0,676
H ₂ O ₂ (nmol/ml)	I фаза	0,553
	II фаза	0,328
	III фаза	0,050
SOD (J/gHb×10 ³)	I фаза	0,413
	II фаза	0,414
	III фаза	0,668
CAT каталаза (J/gHb×10 ⁴)	I фаза	0,682
	II фаза	0,333
	III фаза	0,308
GSH глутатион (nmol/ml еритроцита)	I фаза	0,602
	II фаза	0,730
	III фаза	0,124

Легенда: TBARS-индекс липидне пероксидације, O₂⁻ - супероксид анјон радикал, H₂O₂- водоник пероксид, SOD- супероксид дисмутаза, p- степен статистичке значајности

Вредности TBARS, према вредности ClCr нису биле статистички значајно различите у олигуричној (Z тест, p=0,620), у фази успостављања диурезе (Z тест, p=0,665), ни у полиуричној фази (Z тест, p=0,827), Табела 40.

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛА У ОДНОСУ НА КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

У олигуричној фази није било болесника са ClCr >90. Средња вредност O₂⁻ код болесника са ClCr 89-60 била је 4,28 nmol/ml плазме; са ClCr 59-30 10,74±11,16 nmol/ml плазме, са ClCr 29-15 4,62±4,17 nmol/ml плазме; са ClCr <15 15,05±3,12 nmol/ml плазме.

У фази успостављања диурезе није било болесника са $\text{ClCr} > 90$.

У фази успостављања диурезе средња вредност O_2^- порасла је у односу на вредност у олигуричној фази

1. код болесника са ClCr 89-60 $14,72 \pm 19,61$ nmol/ml плазме
2. код болесника са ClCr 59-30 $15,04 \pm 12,09$ nmol/ml плазме
3. код болесника са ClCr 29-15 $7,42 \pm 6,63$ nmol/ml плазме
4. код болесника са $\text{ClCr} < 15$ $10,35 \pm 12,25$ nmol/ml плазме.

Због малог броја болесника нису тестиране подгрупе са ClCr 89-60 и < 15 .

Табела 41. Динамика супероксид анјон радикала (O_2^- , nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције према клиренсу креатинина

	89-60			59-30			29-15		
	бр	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Мед.	бр	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Мед.	бр	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Мед.
I	1	4,28	4,28	33	$10,74 \pm 11,16$	5,27	30	$4,62 \pm 4,17$	3,95
II	3	$14,72 \pm 19,61$	5,60	11	$15,04 \pm 12,09$	14,83	25	$7,42 \pm 6,63$	5,93
III	7	$9,46 \pm 4,88$	8,89	9	$11,71 \pm 15,71$	3,30	14	$6,45 \pm 7,07$	4,94
I / II				$Z=1,072; p=0,284$			$Z=1,979; p<0,048$		
I / III				$Z=0,403; p=0,687$			$Z=0,419; p=0,675$		
II / III				$Z=0,580; p=0,562$			$Z=1,206; p=0,228$		

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност теста, p- степен статистичке значајности

У полиуричној фази средња вредност O_2^- код болесника са $\text{ClCr} > 90$ била је $1,81 \pm 1,16$ nmol/ml плазме; у односу на вредност у фази успостављања диурезе код болесника са са ClCr 89-60 пала је на $9,46 \pm 4,88$ nmol/ml плазме; са ClCr 59-30 на $11,71 \pm 15,71$ nmol/ml плазме; са ClCr 29-15 на $6,45 \pm 7,07$ nmol/ml плазме. Није било болесника са $\text{ClCr} < 15$. Због малог броја болесника није тестирана подгрупа са ClCr 89-60, Табела 41.

Средње вредности O_2^- код болесника са ClCr 59-30 нису се статистички значајно разликовале између олигуричне и фазе успостављања диурезе ($Z=1,072$; $p=0,284$), олигуричне и полиуричне фазе ($Z=0,403$; $p=0,687$), фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе, ($Z=0,580$; $p=0,562$).

Вредности O_2^- код болесника са ClCr 29-15 између олигуричне и фазе успостављања диурезе, статистички су значајано порасле ($Z=1,979$; $p<0,048$), док

између олигуричне и полиуричне фазе ($Z=0,419$; $p=0,675$) и фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе ($Z=1,206$; $p=0,228$) се нису статистички значајно разликовале.

Вредности O_2^- у одређеној фази болести, према вредности $ClCr$ статистички значајно су различите, међу болесницима у олигуричној фази (Z тест, $p<0,040$), и у полиуричној фази (Z тест, $p<0,047$), а у фази успостављања диурезе (Z тест, $p=0,665$) није било статистички значајне разлике, Табела 40.

ДИНАМИКА АЗОТ МОНОКСИДА У ОДНОСУ НА КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

У олигуричној фази није било болесника са $ClCr >90$. Средња вредност NO била је код болесника са $ClCr$ 89-60 $7,10$ nmol/ml плазме; са $ClCr$ 59-30 $14,66\pm 7,70$ nmol/ml плазме; са $ClCr$ 29-15 $15,37\pm 8,1$ nmol/ml плазме; са $ClCr <15$ $16,55\pm 15,67$ nmol/ml плазме.

У фази успостављања диурезе није било болесника са $ClCr >90$. Средња вредност NO порасла у односу на вредност у олигуричној фази:

1. код болесника са $ClCr$ 89-60 минимално $7,26\pm 2,12$ nmol/ml плазме;
2. код болесника са $ClCr$ 59-30 $15,27\pm 10,35$ nmol/ml плазме;
3. код болесника са $ClCr$ 29-15 $21,79\pm 9,6$ nmol/ml плазме;
4. код болесника са $ClCr <15$ $22,65\pm 11,08$ nmol/ml плазме.

Због малог броја болесника нису тестиране подгрупе са $ClCr$ 89-60 и <15 .

У полиуричној фази средња вредност NO била је код болесника са $ClCr >90$ $13,17\pm 4,64$ nmol/ml плазме; у односу на вредност у фази успостављања диурезе код болесника са $ClCr$ 89-60 порасла је на $16,53\pm 9,12$ nmol/ml плазме; са $ClCr$ 59-30 минималано је пала на $15,15\pm 10,77$ nmol/ml плазме; са $ClCr$ 29-15 пала је на $18,74\pm 7,07$ nmol/ml плазме. Није било болесника са $ClCr <15$.

Због малог броја болесника није тестирана подгрупа $ClCr$ 89-60, Табела 42.

Код болесника са $ClCr$ 59-30 пораст NO није био статистички значајан између олигуричне и фазе успостављања диурезе ($Z=0,850$; $p=0,852$), олигуричне

и полиуричне фазе ($Z=0,056$; $p=0,955$) и између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе ($Z=1,115$; $p=0,265$).

Табела 42. Динамика азот монооксида (NO, nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције према клиренсу креатинина

	89-60			59-30			29-15		
	бр.	X±SD	Мед	бр.	X±SD	Мед	бр.	X±SD	Мед
I	1	7,10	7,10	33	14,66±7,70	13,8	30	15,37±8,1	17,5
II	3	7,26±2,12	6,60	11	15,27±10,3	12,0	25	21,79±9,6	21,8
III	7	16,53±9,1	8,89	9	15,15±10,	12,3	14	18,74±7,0	19,8
I / II				$Z=0,850$; $p=0,852$			$Z=2,39$; $p<0,017$		
I / III				$Z=0,056$; $p=0,955$			$Z=1,855$; $p<0,05$		
II / III				$Z=1,115$; $p=0,265$			$Z=0,157$; $p=0,875$		

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност теста, p- степен статистичке значајности

Код болесника са ClCr 29-15 NO је порасла статистички значајано између олигуричне и фазе успостављања диурезе ($Z=2,39$; $p<0,017$), олигуричне и полиуричне фазе ($Z=1,855$; $p<0,05$), пао статистички без значаја између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе ($Z=0,157$; $p=0,875$).

Средње вредности NO, према вредности ClCr нису биле статистички значајно различите у олигуричној фази (Z тест, $p=0,713$) ни у полиуричној фази (Z тест, $p=0,676$), док је у фази успостављања диурезе било статистички значајне разлике (Z тест, $p=0,031$), Табела 40.

ДИНАМИКА ВОДОНИК ПЕРОКСИДА У ОДНОСУ НА КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

У олигуричној фази није било болесника са ClCr >90. Средња вредност H₂O₂ била је код болесника са ClCr 89-60 4,67 nmol/ml плазме; са ClCr 59-30 7,02±8,5 nmol/ml плазме; са ClCr од 29-15 3,98±3,55 nmol/ml плазме; са ClCr <15 2,28±0,99 nmol/ml плазме.

У фази успостављања диурезе није било болесника са ClCr >90.

У односу на вредност у олигуричној фази средња вредност H₂O₂ код болесника са ClCr 89-60 пала је на 3,84±1,37 nmol/ml плазме; са ClCr 59-30

порасла је на $11,81 \pm 12,39$ nmol/ml плазме; са ClCr 29-15 порасла је на $4,9 \pm 3,98$ nmol/ml плазме; са ClCr <15 порасла је на $3,21 \pm 1,75$ nmol/ml плазме.

Због малог броја болесника нису тестиране подгрупе са, ClCr 89-60 и <15.

Табела 43. Динамика водоник пероксида (H_2O_2 , nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције према клиренсу креатинина

	89-60			59-30			29-15		
	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед
I	1	4,67	4,67	33	7,02±8,5	3,66	30	3,98±3,5	2,42
II	3	3,84±1,37	3,22	11	11,81±12,3	5,00	25	4,9±3,9	2,97
III	7	10,98±13,6	4,10	9	13,08±10,7	9,12	14	3,74±3,5	2,44
I / II				Z=1,233; p=0,217			Z=1,217; p=0,224		
I / III				Z=1,954; p<0,050			Z=0,918; p=0,359		
II / III				Z=1,897 p<0,050			Z=1,713; p=0,087		

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Z- вредност теста, p- степен статистичке значајности

У полиуричној фази средња вредност H_2O_2 код болесника са ClCr >90 била је $2,69 \pm 1,04$ nmol/ml плазме; у односу на вредност у фази успостављања диурезе код болесника са ClCr 89-60 порасла је на $10,98 \pm 13,69$ nmol/ml плазме; са ClCr 59-30 порасла је на $13,08 \pm 10,7$ nmol/ml плазме; са ClCr 29-15 пала је $3,74 \pm 3,5$ nmol/ml плазме. Није било болесника са ClCr <15. Због малог броја болесника нису тестиране подгрупе са ClCr >90 и ClCr 89-60, Табела 43.

Код болесника са ClCr 59-30 пораст H_2O_2 није био статистички значајан између олигуричне и фазе успостављања диурезе (Z=1,233; p=0,217), а био је статистички значајан између олигуричне и полиуричне фазе (Z=1,954; p<0,050) и између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе (Z=1,897 p<0,050).

Код болесника са ClCr 29-15 није био статистички значајан пораст H_2O_2 између олигуричне и фазе успостављања диурезе (Z=1,217; p=0,224), ни између олигуричне и полиуричне фазе (Z=0,918; p=0,359), ни пад H_2O_2 између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе (Z=1,713; p=0,087).

Средње вредности H_2O_2 према вредности ClCr нису биле статистички значајно различите у олигуричној фази (Z тест, p=0,553), ни у фази успостављања диурезе (Z тест, p=0,328), док је у полиуричној фази било статистички значајне разлике (Z тест, p<0,05), Табела 40.

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗЕ У ОДНОСУ НА КЛИРЕНС
КРЕАТИНИНА

У олигуричној фази није било болесника са $\text{ClCr} > 90$. Средња вредност SOD код болесника са ClCr од 89-60 била је $1105,85 \text{ J/gHb} \times 10^3$; са ClCr 59-30 $1085,5 \pm 1125 \text{ J/gHb} \times 10^3$; са ClCr од 29-15 $1664,4 \pm 2247,6 \text{ J/gHb} \times 10^3$; са $\text{ClCr} < 15$ $1343,1 \pm 1711,1 \text{ J/gHb} \times 10^3$.

У фази успостављања диурезе није било болесника са $\text{ClCr} > 90$. Средња вредност SOD у односу на вредност у олигуричној фази код болесника са ClCr 89-60 порасла је на $1302,2 \pm 1054,4 \text{ J/gHb} \times 10^3$; са ClCr 59-30 пала је на $738,76 \pm 940,9 \text{ J/gHb} \times 10^3$; са ClCr 29-15 пала је на $1264,4 \pm 1494,9 \text{ J/gHb} \times 10^3$; са $\text{ClCr} < 15$ порасла је $1216,1 \pm 1437,9 \text{ J/gHb} \times 10^3$.

Због малог броја болесника нису тестиране подгрупе са ClCr 89-60 и $\text{ClCr} < 15$, Табела 44.

Табела 44. Динамика супероксид дисмутазе (SOD, $\text{J/g Hb} \times 10^3$) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције према клиренсу креатинина

	89-60			59-30			29-15		
	бр.	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Мед.	бр.	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Мед.	бр.	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Мед.
I	1	1105,8	1105	33	1085 ± 1125	895	30	1664 ± 2247	903
II	3	1302 ± 1054	1814	11	738 ± 940	170	25	1264 ± 1494	838
III	7	1212 ± 1596	545	9	1249 ± 1907	390	14	1527 ± 2357	569
I / II				$Z=0,962; p=0,336$			$Z=1,041; p=0,298$		
I / III				$Z=1,616; p=0,106$			$Z=0,968; p=0,333$		
II / III				$Z=0,694; p=0,488$			$Z=0,288; p=0,773$		

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност теста, p- степен статистичке значајности

У полиуричној фази средња вредност SOD код болесника са $\text{ClCr} > 90$ била је $4468,9 \pm 356,9 \text{ J/gHb} \times 10^3$; у односу на вредност у фази успостављања диурезе са ClCr 89-60 пала је на $1212,9 \pm 1596,6 \text{ J/gHb} \times 10^3$; са ClCr 59-30 порасла је на $1249,9 \pm 1907,1 \text{ J/gHb} \times 10^3$; са ClCr 29-15 порасла је на $1527,9 \pm 2357,9 \text{ J/gHb} \times 10^3$. Није било болесника са $\text{ClCr} < 15$

Због малог броја болесника нису тестиране подгрупе са $\text{ClCr} > 90$ и 89-60.

Код болесника са ClCr 59-30 између олигуричне и фазе успостављања диурезе није било статистички значајног пода SOD ($Z=0,962$; $p=0,336$), није било статистички значајног пораста између олигуричне и полиуричне фазе ($Z=1,616$; $p=0,106$), и између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе ($Z=0,694$; $p=0,488$).

Код болесника са ClCr 29-15 није било статистички значајног пода SOD између олигуричне и фазе успостављања диурезе ($Z=1,041$; $p=0,298$), ни између олигуричне и полиуричне фазе ($Z=0,968$; $p=0,333$), ни значајног пораста између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе ($Z=0,288$; $p=0,773$).

Средње вредности SOD у одређеној фази болести, према вредности ClCr нису биле статистички значајно различите, у олигуричној фази (Z тест, $p=0,682$), у фази успостављања диурезе (Z тест, $p=0,333$), ни у полиуричној фази (Z тест, $p=0,308$), Табела 40.

ДИНАМИКА КАТАЛАЗЕ У ОДНОСУ НА КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

У олигуричној фази није било болесника са $\text{ClCr} >90$. Средња вредност CAT код болесника са ClCr од 89-60 била је $34,25 \text{ J/g Hb} \times 10^4$; са ClCr од 59-30 $24,21 \pm 23,93 \text{ J/g Hb} \times 10^4$; са ClCr од 29-15 $28,78 \pm 30,45 \text{ J/g Hb} \times 10^4$; са $\text{ClCr} <15$ $37,67 \pm 14,71 \text{ J/g Hb} \times 10^4$.

У фази успостављања диурезе није било болесника са $\text{ClCr} >90$. Средња вредност CAT пала је у односу на вредност у олигуричној фази код болесника са ClCr 89-60 минимално на $31,58 \pm 29,84 \text{ J/g Hb} \times 10^4$; са ClCr од 59-30 пала је на $11,66 \pm 9,62 \text{ J/g Hb} \times 10^4$; са ClCr од 29-15 на $21,97 \pm 20,25 \text{ J/g Hb} \times 10^4$; са $\text{ClCr} <15$ пала је на $22,39 \pm 17,83 \text{ J/g Hb} \times 10^4$.

Због малог броја болесника нису тестиране подгрупе са ClCr 89-60 и <15 .

У полиуричној фази средња вредност CAT код болесника са $\text{ClCr} >90$ била је $50,13 \pm 68,41 \text{ J/g Hb} \times 10^4$, пала је у односу на вредност у фази успостављања диурезе код болесника са ClCr 89-60 на $26,36 \pm 33,22 \text{ J/g Hb} \times 10^4$; са ClCr 59-30 на $10,72 \pm 13,76 \text{ J/g Hb} \times 10^4$; са ClCr 29-15 на $11,93 \pm 15,78 \text{ J/g Hb} \times 10^4$.

Није било болесника у групи са $\text{ClCr} <15$. Због малог броја болесника нису тестиране подгрупе са $\text{ClCr} >90$ и ClCr 89-60, Табела 45.

Код болесника са ClCr 59-30 пад САТ статистички није био значајан ($Z=1,239$; $p=0,207$) између олигуричне и фазе успостављања диурезе, био је значајан ($Z=1,935$; $p<0,049$) између олигуричне и полиуричне фазе, није био значајан ($Z=1,537$; $p=0,124$) између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе.

Код болесника са ClCr 29-15 пад САТ статистички није био значајан ($Z=0,482$; $p=0,630$) између олигуричне и фазе успостављања диурезе, а био је значајан између олигуричне и полиуричне фазе ($Z=2,324$; $p<0,020$) и фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе ($Z=1,980$; $p<0,047$).

Табела 45. Динамика каталазе (САТ, $\text{J/gHb} \times 10^4$) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) према клиренсу креатинина

	89-60			59-30			29-15		
	бр	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Мед	бр	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Мед	бр	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Мед
I	1	34,25	34,25	33	24,21 \pm 23,93	15,50	30	28,78 \pm 30,45	19,25
II	3	31,58 \pm 29,84	27,50	11	11,66 \pm 9,62	10,25	25	21,97 \pm 20,25	15,50
III	7	26,36 \pm 33,22	14,25	9	10,72 \pm 13,76	6,50	14	11,93 \pm 15,78	5,13
I / II				$Z=1,239$; $p=0,207$			$Z=0,482$; $p=0,630$		
I / III				$Z=1,935$; $p<0,049$			$Z=2,324$; $p<0,020$		
II / III				$Z=1,537$; $p=0,124$			$Z=1,980$; $p<0,047$		

Легенда: \bar{X} средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средње вредности САТ према вредности ClCr нису биле статистички значајно различите у олигуричној фази (Z тест, $p=0,413$), у фази успостављања диурезе (Z тест, $p=0,414$), ни у полиуричној фази (Z тест, $p=0,668$), Табела 40.

ДИНАМИКА РЕДУКОВАНОГ ГЛУТАТИОНА У ОДНОСУ НА КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

У олигуричној фази није било болесника са $\text{ClCr} >90$. Средња вредност GSH код болесника са ClCr од 89-60 била је 503,64 nmol/ml еритроцита; са ClCr од 59-30 452,57 \pm 128,02 nmol/ml еритроцита; са ClCr од 29-15 била је 433,70 \pm 74,73 nmol/ml еритроцита; са $\text{ClCr} <15$ 392,56 \pm 65,18 nmol/ml еритроцита.

У фази успостављања диурезе није било болесника са $\text{ClCr} >90$ и $\text{ClCr} <15$. Средња вредност GSH у односу на вредност у олигуричној фази код болесника са $\text{ClCr} 89-60$ је пала на $458,20 \pm 91,90$ nmol/ml еритроцита; а порасла је са $\text{ClCr} 59-30$ на $3363,32 \pm 9685,81$ nmol/ml еритроцита, и $\text{ClCr} 29-15$ на $460,94 \pm 84,77$ nmol/ml еритроцита. Због малог броја болесника није тестирана група са $\text{ClCr} 89-60$.

У полиуричној фази средња вредност GSH код болесника са $\text{ClCr} >90$ била је $458,20 \pm 117,82$ nmol/ml еритроцита; код болесника са $\text{ClCr} 89-60$ порасла је на $493,36 \pm 103,33$ nmol/ml еритроцита; са $\text{ClCr} 59-30$ пала је на $379,10 \pm 88,15$ nmol/ml еритроцита; са $\text{ClCr} 29-15$ пала је на $449,82 \pm 82,14$ nmol/ml еритроцита у односу на вредност у фази успостављања диурезе. Није било болесника у групи са $\text{ClCr} <15$. Због малог броја болесника нису тестиране групе са $\text{ClCr} >90$ и $89-60$, Табела 46.

Табела 46. Динамика глутатиона (GSH, nmol/ml еритроцита) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) према клиренсу креатинина

	89-60			59-30			29-15		
	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед
I	1	503,64	503,6	33	452,5±128,0	435,4	30	433,7±74,7	424,1
II	3	458,2±91,9	484,7	11	3363,3±9685,8	473,3	25	460,9±84,7	469,5
III	7	493,3±103,3	499,8	9	379,1±88,1	355,9	14	449,8±82,1	469,5
I / II				Z=0,529; p=0,597			Z=1,395; p=0,163		
I / III				Z=2,179; p<0,029			Z=0,506; p=0,613		
II / III				Z=2,401; p<0,016			Z=0,306; p=0,760		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Код болесника са $\text{ClCr} 59-30$ између олигуричне и фазе успостављања диурезе пораст GSH није био статистички значајан (Z=0,529; p=0,597), пад је био статистички значајан (Z=2,179; p<0,029) између олигуричне и полиуричне фазе и између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе (Z=2,401; p<0,016).

Код болесника са $\text{ClCr} 29-15$ није био статистички значајан пораст GSH између олигуричне и фазе успостављања диурезе (Z=1,395; p=0,163), ни између олигуричне и полиуричне фазе (Z=0,506; p=0,613), а између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе није био статистички значајан пад (Z=0,306; p=0,760).

Средње вредности GSH према вредности ClCr нису биле статистички значајно различите, у олигуричној фази (Z тест, p=0,602), у фази успостављања диурезе (Z тест, p=0,730), ни у полиуричној фази (Z тест, p=0,124), Табела 40.

1.22 ОКСИДАТИВНИ СТАТУС У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА ЛЕЧЕЊА КОД БОЛЕСНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

ДИНАМИКА ИНДЕКСА ЛИПИДНЕ ПЕРОСКИДАЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Средња вредност TBARS код болесника са руптуром ААА у олигуричној фази била је $3,10 \pm 2,20$ nmol/ml плазме, порасла је статистички без значаја у фази успостављања диурезе на $3,90 \pm 2,95$ nmol/ml плазме, ($Z=0,974$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $5,26 \pm 4,29$ nmol/ml плазме, ($Z=0,540$; $p>0,05$). Пораст између олигуричне и полиуричне фазе није био статистички значајан ($Z=1,084$; $p>0,05$).

Средња вредност TBARS код болесника са ААА у олигуричној фази била је $3,85 \pm 2,74$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја је порасла на $5,06 \pm 4,25$ nmol/ml плазме у фази успостављања диурезе, ($Z=0,974$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $4,12 \pm 4,27$ nmol/ml плазме ($Z=0,535$; $p>0,05$). Између фазе олигурије и полиурије пораст није био статистички значајан ($Z=0,833$; $p>0,05$).

Средња вредност TBARS код болесника без ААА у олигуричној фази била је $2,01 \pm 0,99$ nmol/ml плазме, порасла је без статистичког значаја ($Z=1,326$; $p>0,05$) у фази успостављања диурезе на $3,01 \pm 2,84$ nmol/ml плазме, а у полиуричној фази на $4,83 \pm 8,90$ nmol/ml ($Z=0,627$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пораста ($Z=0,103$; $p>0,05$), Табела 47.

Емпиријска дистрибуција вредности TBARS у олигуричној фази високо значајно је била различита од теоријске нормалне криве ($p<0,01$).

Средње вредности TBARS у одређеној фази болести у групама болесника са и без ААА, статистички значајно су се разликовале само у олигуричној фази, у којој су болесници са ААА имали значајно виша вредност, у односу на болеснике без ААА ($Z=2,724$; $p<0,006$), Табела 48.

Табела 47. Динамика индекса липидне пероксидације (TBARS, nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) са и без анеуризме абдоминалне аорте (AAA)

	руптура AAA			AAA			без AAA		
	бр.	X±SD	Мед	бр.	X±SD	Мед	бр.	X±SD	Мед.
I	18	3,10±2,20	2,28	22	3,85±2,74	3,06	27	2,01±0,99	1,67
II	12	3,90±2,95	2,56	17	5,06±4,25	3,73	17	3,01±2,84	2,27
III	8	5,26±4,29	4,20	14	4,12±4,27	2,81	10	4,83±8,90	2,02
I / II	Z =0,974; p>0,05			Z =0,496; p>0,05			Z =1,326; p>0,05		
I / III	Z =1,084; p>0,05			Z =0,535; p>0,05			Z =0,103; p>0,05		
II / III	Z =0,540; p>0,05			Z =0,833; p>0,05			Z =0,627; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Табела 48. Параметри редокс статуса код болесника са и без анеуризме абдоминалне аорте (AAA) у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) акутне бубрежне инсуфицијенције- Z тест

		руптура AAA vs AAA		руптура AAA vs без AAA		AAA vs без AAA	
		Z	p	Z	p	Z	p
TBARS (nmol/ml)	I фаза	-0,884	0,377	-1,773	0,076	-2,724	0,006
	II фаза	-0,244	0,808	-1,240	0,215	-1,292	0,196
	III фаза	-0,683	0,495	-1,244	0,214	-0,322	0,747
O ₂ ⁻ (nmol/ml)	I фаза	-1,118	0,264	-0,511	0,610	-1,221	0,222
	II фаза	-0,288	0,773	-0,886	0,376	-1,223	0,221
	III фаза	-0,479	0,632	-0,089	0,929	-0,381	0,703
NO (nmol/ml)	I фаза	-0,598	0,550	-0,869	0,385	-1,498	0,134
	II фаза	-0,022	0,982	-0,753	0,452	-0,465	0,642
	III фаза	-0,546	0,585	-0,178	0,859	-0,527	0,598
H ₂ O ₂ (nmol/ml)	I фаза	-1,976	0,049	-0,116	0,908	-2,181	0,029
	II фаза	-1,528	0,127	-0,332	0,740	-2,136	0,033
	III фаза	-0,137	0,891	-0,178	0,859	-0,351	0,725
SOD (J/gHbx10 ³)	I фаза	-1,306	0,192	-0,510	0,610	-1,991	0,048
	II фаза	-0,753	0,451	-0,886	0,376	-1,998	0,046
	III фаза	-1,161	0,246	-1,691	0,091	-0,293	0,769
CAT (J/gHbx10 ⁴)	I фаза	-1,632	0,103	-1,101	0,271	-1,156	0,248
	II фаза	-0,532	0,595	-0,111	0,912	-0,500	0,617
	III фаза	-0,925	0,355	-1,381	0,167	-0,615	0,538
GSH (nmol/ml еритроцита)	I фаза	-2,884	0,004	-2,052	0,040	-1,388	0,165
	II фаза	-0,089	0,929	-0,177	0,859	-0,258	0,796
	III фаза	-0,205	0,838	-0,355	0,722	-0,147	0,884

Легенда: TBARS-индекс липидне пероксидације, NO-азот моноксид, O₂⁻- супероксид анјон радикал, H₂O₂- водоник пероксид, CAT- каталаза, SOD- супероксид дисмутаза, GSH- глутатион, Z- вредност Z теста, p- степен статистичке значајности

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛА КОД БОЛЕСНИКА
СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Средња вредност O_2^- код болесника са руптуром ААА у олигуричној фази била је $5,86 \pm 4,77$ nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе порасла је на $12,08 \pm 11,69$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=1,441$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $6,67 \pm 5,50$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,926$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе пораст није био статистички значајан ($Z=0,933$; $p>0,05$).

Средња вредност O_2^- код болесника са ААА у олигуричној фази била је $10,69 \pm 11,74$ nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе пала је без статистичког значаја на $10,33 \pm 9,28$ nmol/ml плазме ($Z=0,227$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $8,31 \pm 9,17$ nmol/ml плазме ($Z=1,054$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада O_2^- ($Z=0,081$; $p>0,05$).

Средња вредност O_2^- код болесника без ААА у олигуричној фази била је $6,37 \pm 7,71$ nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе порасла је на $8,64 \pm 10,41$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=1,086$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $9,59 \pm 13,63$ nmol/ml плазме ($Z=0,051$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пораста ($Z=0,513$; $p>0,05$), Табела 49.

Табела 49. Динамика супероксид анјон радикала (O_2^- , nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) са и без анеуризме абдоминалне аорте (AAA)

	руптура ААА			ААА			без ААА		
	бр	$X \pm SD$	Мед	бр	$X \pm SD$	Мед	бр	$X \pm SD$	Мед
I	18	$5,86 \pm 4,77$	4,77	22	$10,69 \pm 11,74$	4,2	27	$6,37 \pm 7,71$	3,95
II	12	$12,08 \pm 11,6$	8,73	17	$10,33 \pm 9,28$	7,2	17	$8,64 \pm 10,41$	4,94
III	8	$6,67 \pm 5,50$	4,28	14	$8,31 \pm 9,17$	5,27	10	$9,59 \pm 13,63$	4,77
I / II	$Z=1,441$; $p>0,05$			$Z=0,227$; $p>0,05$			$Z=1,086$; $p>0,05$		
I / III	$Z=0,933$; $p>0,05$			$Z=0,081$; $p>0,05$			$Z=0,513$; $p>0,05$		
II / III	$Z=0,926$; $p>0,05$			$Z=1,054$; $p>0,05$			$Z=0,051$; $p>0,05$		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста p- степен статистичке значајности

Средња вредност O_2^- у одређеној фази болести према групама болесника са и без ААА, није била статистички значајно различита ни у једној фази болести, Табела 48.

ДИНАМИКА АЗОТ МОНОКСИДА КОД БОЛЕСНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Средња вредност NO код болесника са руптуром ААА у олигуричној фази била је $15,26 \pm 8,7$ nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе порасла је на $19,71 \pm 7,16$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=1,355$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $17,88 \pm 10,32$ nmol/ml плазме у односу на фазу успостављања диурезе, без статистичког значаја ($Z=0,309$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе пораст није статистички значајан ($Z=0,833$; $p>0,05$).

Средња вредност NO код болесника са ААА у олигуричној фази била је $16,5 \pm 8,00$ nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе порасла је на $20,36 \pm 12,14$ nmol/ml плазме, без статистичке значајности ($Z = 0,906$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $15,46 \pm 7$ nmol/ml плазме, без статистичке значајности ($Z=1,072$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада ($Z=0,276$; $p>0,05$), Табела 50.

Табела 50. Динамика азот монооксида (NO, nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) са и без анеуризме абдоминалне аорте (AAA)

	руптура ААА			ААА			без ААА		
	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед
I	18	15,26±8,7	17,3	22	16,5±8,00	17,2	27	13,42±7,84	13,7
II	12	19,71±7,16	18,4	17	20,36±12,1	20,1	17	18,27±10,91	15,5
III	8	17,88±10,3	22,7	14	15,46±7	13,1	10	18,13±9,24	14,7
I / II	Z = 1,355; p>0,05			Z = 0,906; p>0,05			Z = 1,678; p>0,05		
I / III	Z = 0,833; p>0,05			Z = 0,276; p>0,05			Z = 1,334; p>0,05		
II / III	Z = 0,309; p>0,05			Z = 1,072; p>0,05			Z = 0,301; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност NO код болесника без ААА у олигуричној фази била је $13,42 \pm 7,84$ nmol/ml плазме, порасла је без статистичког значаја ($Z=1,678$; $p>0,05$) у фази успостављања диурезе на $18,27 \pm 10,91$ nmol/ml плазме, а у полиуричној фази на $18,13 \pm 9,24$ nmol/ml плазме ($Z=0,301$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе пораст није био статистички значајан ($Z=1,334$; $p>0,05$).

Средња вредност NO у одређеној фази болести у групама болесника са и без ААА, није била статистички значајно различита ни у једној фази, Табела 48.

ДИНАМИКА ВОДОНИК ПЕРОКСИДА КОД БОЛЕСНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Средња вредност H_2O_2 код болесника са руптуром ААА у олигуричној фази била је $4,41 \pm 5,49$ nmol/ml плазме, порасла је без статистичког значаја у фази успостављања диурезе на $6,57 \pm 10,04$ nmol/ml плазме, ($Z=0,889$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $8,42 \pm 10,12$ nmol/ml плазме, ($Z=0,310$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пораста H_2O_2 ($Z=0,945$; $p>0,05$).

Средња вредност H_2O_2 код болесника са ААА у олигуричној фази била је $8,20 \pm 8,93$ nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе пала је на $7,60 \pm 6,8$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,227$; $p>0,05$), а у полиуричној фази порасла је на $8,04 \pm 10,12$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,556$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада H_2O_2 ($Z=0,357$; $p>0,05$).

Средња вредност H_2O_2 код болесника без ААА у олигуричној фази била је $3,81 \pm 3,96$ nmol/ml плазме, порасла је без статистичког значаја у фази успостављања диурезе на $4,62 \pm 5,43$ nmol/ml плазме ($Z=0,530$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $7,25 \pm 10,11$ nmol/ml плазме ($Z=0,050$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пораста ($Z=0,462$; $p>0,05$), Табела 51.

Табела 51. Динамика водоник пероксида (H_2O_2 , nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) са и без анеуризме абдоминалне аорте (AAA)

	руптура AAA			AAA			без AAA		
	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед
I	18	4,41±5,49	2,40	22	8,20±8,93	4,07	27	3,81±3,96	2,40
II	12	6,57±10,04	2,83	17	7,60±6,8	5,41	17	4,62±5,43	2,74
III	8	8,42±10,12	3,43	14	8,04±10,12	4,64	10	7,25±10,11	2,58
I / II	Z =0,889; p>0,05			Z =0,524; p>0,05			Z =0,530; p>0,05		
I / III	Z =0,945; p>0,05			Z =0,357; p>0,05			Z =0,462; p>0,05		
II / III	Z =0,310; p>0,05			Z =0,556; p>0,05			Z =0,050; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Значајна разлика вредности H_2O_2 била је у олигуричној фази ($Z=2,181$; $p<0,029$) и у фази успостављања диурезе између болесника са AAA, код којих је вредност значајно виша у односу на болеснике без AAA ($Z=2,136$; $p<0,033$). Такође значана разлика у олигуричној фази је била између болесника са руптуром AAA код којих је вредност значајно нижа, у односу на болеснике са AAA ($Z=1,976$; $p<0,049$), Табела 48.

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗЕ КОД БОЛЕСНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Средња вредност SOD код болесника са руптуром AAA у олигуричној фази била је $1185,70\pm 1190,29$ J/g Hb $\times 10^3$, пала је статистички без значаја у фази успостављања диурезе на $1148,75\pm 1224,64$ J/g Hb $\times 10^3$ ($Z= 0,656$; $p>0,05$), а у полиуричној фази на $498,57\pm 579,30$ J/g Hb $\times 10^3$ ($Z=1,004$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе пад је био статистички значаја ($Z=2,168$; $p<0,03$), Табела 52.

Средња вредност SOD код болесника са AAA у олигуричној фази била је $828,06\pm 644,38$ J/g Hb $\times 10^3$ у фази успостављања диурезе пала је без статистичког значаја ($Z=0,722$; $p>0,05$) на $757,13\pm 873,66$ J/g Hb $\times 10^3$, а у полиуричној фази порасла је на $1612,30\pm 2034,95$ J/g Hb $\times 10^3$, статистички без значаја у односу на фазу успостављања диурезе ($Z=0,894$; $p>0,05$) и олигуричну фазу ($Z=0,276$; $p>0,05$).

Табела 52. Динамика супероксид дисмутаза (SOD, J/g Hb \times 10³) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) са и без анеуризме абдоминалне аорте (AAA)

	руптура AAA			AAA			без AAA		
	бр	X \pm SD	Мед	бр	X \pm SD	Мед	бр	X \pm SD	Мед
I	18	1185,7 \pm 1190,2	923,89	22	828,0 \pm 644,3	814,0	27	1867,6 \pm 2375,5	1041,9
II	12	1148,7 \pm 1224,6	671,55	17	757,1 \pm 873,6	569,8	17	1722,6 \pm 1876,4	1326,8
III	8	498,5 \pm 579,3	288,97	14	1612,3 \pm 2034,9	606,4	10	2350,9 \pm 2665,6	733,0
I / II	Z =0,656; p>0,05			Z =0,722; p>0,05			Z =0,277; p>0,05		
I / III	Z =2,168; p<0,03			Z =0,276; p>0,05			Z =0,496; p>0,05		
II / III	Z =1,004; p>0,05			Z =0,894; p>0,05			Z =0,051; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност SOD код болесника без AAA у олигуричној фази била је 1867,66 \pm 2375,55 J/g Hb \times 10³, у фази успостављања диурезе пала је без статистичког значаја (Z=0,277; p>0,05) на 1722,69 \pm 1876,45 J/g Hb \times 10³, а у полиуричној фази порасла на 2350,91 \pm 2665,64 J/g Hb \times 10³, без статистичког значаја у односу на фазу успостављања диурезе (Z=0,051; p>0,05) и олигуричну фазу (Z=0,496; p>0,05).

Значајна разлика вредности SOD била је у олигуричној фази (Z=1,991; p<0,048) и у фази успостављања диурезе (Z=1,998; p<0,046) између болесника са AAA, код којих је вредност значајно нижа, у односу на болеснике без AAA, Табела 48.

ДИНАМИКА КАТАЛАЗЕ КОД БОЛЕСНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Средња вредност САТ код болесника са руптуром AAA у олигуричној фази била је 33,89 \pm 27,67 J/gHb \times 10⁴, пала је у фази успостављања диурезе без статистичког значаја (Z=1,080; p>0,05) на 23,15 \pm 24,79 J/gHb \times 10⁴, а у полиуричној фази на 9,28 \pm 11,89 J/gHb \times 10⁴, статистички значајно (Z=2,126; p<0,031) у односу на фазу успостављања диурезе и у односу на олигуричну фазу (Z=2,558; p<0,011).

Средња вредност САТ код болесника са AAA у олигуричној фази била је 21,17 \pm 25,14 J/gHb \times 10⁴, у фази успостављања диурезе пала је на 18,59 \pm 18,78 J/g Hb \times 10⁴ (Z=0,227; p>0,05), а у полиуричној фази порасла је на 19,41 \pm 27,11

$J/gHb \times 10^4$, без статистичког значаја ($Z=0,579$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе пад није био статистички значајан ($Z=0,649$; $p>0,05$), Табела 53.

Табела 53. Динамика каталазе (САТ, $J/gHb \times 10^4$) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) са и без анеуризме абдоминалне аорте (AAA)

	руптура AAA			AAA			без AAA		
	бр	$X \pm SD$	Мед	бр	$X \pm SD$	Мед	бр	$X \pm SD$	Мед
I	18	33,89 \pm 27,67	35,37	22	21,17 \pm 25,14	14,3	27	27,18 \pm 2,68	21,5
II	12	23,15 \pm 24,79	12,62	17	18,59 \pm 18,78	11,5	17	19,71 \pm 14,16	17,15
III	8	9,28 \pm 11,89	3,12	14	19,41 \pm 27,11	6,12	10	20,23 \pm 30,49	7,87
I / II	$Z = 1,080$; $p > 0,05$			$Z = 0,227$; $p > 0,05$			$Z = 0,771$; $p > 0,05$		
I / III	$Z = 2,558$; $p < 0,011$			$Z = 0,649$; $p > 0,05$			$Z = 1,181$; $p > 0,05$		
II / III	$Z = 2,126$; $p < 0,031$			$Z = 0,579$; $p > 0,05$			$Z = 0,854$; $p > 0,05$		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност САТ код болесника без AAA у олигуричној фази била је 27,18 \pm 2,68 $J/gHb \times 10^4$, у фази успостављања диурезе пала је на 19,71 \pm 14,16 $J/gHb \times 10^4$, без статистичког значаја ($Z=0,771$; $p>0,05$), а у полиуричној фази порасла је на 20,23 \pm 30,49 $J/gHb \times 10^4$ без статистичког значаја ($Z=0,854$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада ($Z=1,181$; $p>0,05$).

Средња вредност САТ у одређеној фази болести према групама болесника са и без AAA, није била статистички значајно различита ни у једној фази болести, Табела 48.

ДИНАМИКА РЕДУКОВАНОГ ГЛУТАТИОНА КОД БОЛЕСНИКА СА И БЕЗ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Средња вредност GSH код болесника са руптуром AAA у олигуричној фази била је 392,97 \pm 75,8 nmol/ml еритроцита, у фази успостављања диурезе порасла је статистички значајно на 454,13 \pm 81,87 nmol/ml еритроцита, ($Z=2,182$; $p<0,03$), а у полиуричној фази пала је на 453,47 \pm 126,39 nmol/ml еритроцита, без

статистичког значаја ($Z=0,077$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе пораст није био статистички значајан GSH ($Z=1,084$; $p>0,05$).

Табела 54. Динамика глутатиона (GSH, nmol/ml еритроцита) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) са и без анеуризме абдоминалне аорте (AAA)

	руптура AAA			AAA			без AAA		
	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед
I	18	392,97±75,8	384,19	22	482,81±132,21	471,45	27	441,92±80,11	435,48
II	12	454,13±81,87	469,56	17	448,40±95,99	465,77	17	2337,5±7790,0	473,35
III	8	453,47±126,39	486,6	14	438,73±91,06	418,44	10	430,94±82,48	426,01
I / II	Z =2,182; p<0,03			Z =0,468; p>0,05			Z =0,277; p<0,05		
I / III	Z =1,084; p>0,05			Z =0,942; p>0,05			Z =0,394; p>0,05		
II / III	Z =0,077; p>0,05			Z =0,338; p>0,05			Z =1,004; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност GSH код болесника са AAA у олигуричној фази била је $482,81\pm 132,21$ nmol/ml еритроцита, пала је статистички без значаја у фази успостављања диурезе на $448,40\pm 95,99$ nmol/ml еритроцита ($Z=0,468$; $p>0,05$), и у полиуричној фази на $438,73\pm 91,065$ nmol/ml еритроцита ($Z=0,338$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада ($Z=0,942$; $p>0,05$), Табела 54.

Средња вредност GSH код болесника без AAA у олигуричној фази била је $441,92\pm 80,1$ nmol/ml еритроцита, порасла је статистички значајно ($Z=0,277$; $p<0,05$) у фази успостављања диурезе на $2337,54\pm 7790,06$ nmol/ml еритроцита, а у полиуричној фази пала на $430,94\pm 82,48$ nmol/ml еритроцита ($Z=1,004$; $p>0,05$) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада ($Z=0,394$; $p>0,05$).

Значајна разлика вредности GSH била је у олигуричној фази, болесници са AAA имају значајно вишу вредност у односу на болеснике без AAA ($Z=2,052$; $p<0,040$) и на болеснике са руптуром AAA ($Z=2,884$; $p<0,004$), Табела 48.

1.23 ОКСИДАТИВНИ СТАТУС У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА ЛЕЧЕЊА У ОДНОСУ НА СУПОРТИВНУ ВЕНТИЛАЦИЈУ

ДИНАМИКА ИНДЕКСА ЛИПИДНЕ ПЕРОСКИДАЦИЈЕ У ОДНОСУ НА СУПОРТИВНУ ВЕНТИЛАЦИЈУ

Средња вредност TBARS код болесника без SIMV у олигуричној фази била је $2,86 \pm 1,90$ nmol/ml плазме, порасла је статистички без значаја ($Z=1,220$; $p>0,05$) у фази успостављања диурезе на $3,90 \pm 2,95$ nmol/ml плазме и у полиуричној фази на $4,73 \pm 7,09$ nmol/ml плазме ($Z=0,859$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе пораст није био статистички значајан ($Z=0,004$; $p>0,05$), Табела 55.

Средња вредност TBARS код болесника са SIMV у олигуричној фази била је $2,95 \pm 2,141$ nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе порасла је без значаја статистички ($Z=0,924$; $p>0,05$) на $5,06 \pm 4,25$ nmol/ml плазме, а у фази полиурије пала је $4,49 \pm 4,21$ nmol/ml плазме, без статистичког значаја у односу на фазу успостављања диурезе ($Z=0,035$; $p>0,05$).

Табела 55. Динамика индекса липидне пероксидације (TBARS, nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) у односу на супортивну вентилацију

	без супортивне вентилације			супортивна вентилација		
	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед
I	33	2,86±1,90	2,52	34	2,95±2,141	2,11
II	20	3,90±2,95	3,18	26	5,06±4,25	2,33
III	18	4,73±7,09	5,71	14	4,49±4,21	2,69
I / II	Z =1,220; p>0,05			Z =0,924; p>0,05		
I / III	Z =0,004; p>0,05			Z =0,699; p>0,05		
II / III	Z =0,859; p>0,05			Z =0,035; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пораста ($Z=0,699$; $p>0,05$).

Средње вредности TBARS међу групама према SIMV у одређеној фази болести, нису биле статистички значајно различите, Табела 56.

Табела 56. Параметри редокс статуса према супортивној вентилацији (SIMV) у олигуричној (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III)

Z тест		без SIMV _a vs SIMV	
		Z	p
TBARS (nmol/ml)	I фаза	-0,571	0,568
	II фаза	-0,920	0,358
	III фаза	-0,190	0,849
O ₂ ⁻ (nmol/ml)	I фаза	-0,352	0,725
	II фаза	-0,499	0,618
	III фаза	-1,426	0,154
NO азот моноксид (nmol/ml)	I фаза	-0,746	0,456
	II фаза	-0,155	0,877
	III фаза	-0,608	0,543
H ₂ O ₂ водоник пероксид (nmol/ml)	I фаза	-0,790	0,429
	II фаза	-2,039	0,041
	III фаза	-1,596	0,111
SOD супероксид дисмутаза (J/gHb×10 ³)	I фаза	-0,339	0,735
	II фаза	-0,687	0,492
	III фаза	-0,342	0,732
CAT каталаза (J/gHb×10 ⁴)	I фаза	-0,947	0,344
	II фаза	-0,599	0,549
	III фаза	-2,150	0,032
GSH глутатион (nmol/ml еритроцита)	I фаза	-0,458	0,647
	II фаза	-0,299	0,765
	III фаза	-1,387	0,165

Легенда: TBARS-индекс липидне пероксидације, O₂⁻-супероксид анјон радикал, p- степен статистичке значајност

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛА У ОДНОСУ НА СУПОРТИВНУ ВЕНТИЛАЦИЈУ

Средња вредност O₂⁻ код болесника без SIMV у олигуричној фази била је 6,52±7,06 nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе порасла је на 12,72±12,68 nmol/ml плазме, без статистичког значаја (Z=1,450; p>0,05), а у полиуричној фази пала је на 9,72±11,18 nmol/ml плазме, без статистичког значаја (Z=0,232; p>0,05) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пораста O₂⁻ (Z=1,385; p>0,05).

Средња вредност O₂⁻ код болесника са SIMV у олигуричној фази била је 8,75±10,23 nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе пала је без статистичког значаја (Z=0,844 p>0,05) на 8,20±7,51 nmol/ml плазме, а у полиуричној фази порасла је на 8,30±9,86 nmol/ml плазме, без статистичког значаја (Z=1,564; p>0,05)

у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада O_2^- ($Z=0,881$; $p>0,05$), Табела 57.

Табела 57. Динамика супероксид анјон радикала (O_2^- , nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) у односу на супортивну вентилацију

	без супортивне вентилације			супортивна вентилација		
	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед
I	33	6,52±7,06	5,60	34	8,75±10,23	3,30
II	20	12,72±12,68	17,79	26	8,20±7,51	3,95
III	18	9,72±11,18	8,89	14	6,47±7,88	2,96
I / II	Z =1,450; p>0,05			Z =0,844 p>0,05		
I / III	Z =1,385; p>0,05			Z =0,881; p>0,05		
II / III	Z =0,232; p>0,05			Z =1,564; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средње вредности O_2^- међу групама према SIMV у одређеној фази болести, нису биле статистички значајно различите, Табела 56.

ДИНАМИКА АЗОТ МОНОКСИДА У ОДНОСУ НА СУПОРТИВНУ ВЕНТИЛАЦИЈУ

Средња вредност NO код болесника без SIMV у олигуричној фази била је $14,38\pm 7,84$ nmol/ml плазме. Мењала се без статистичког значаја, у фази успостављања диурезе порасла је на $19,07\pm 10,78$ nmol/ml плазме, ($Z=1,559$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $16,49\pm 8,99$ nmol/ml плазме, ($Z=0,956$; $p>0,05$), у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пораста ($Z=0,479$; $p>0,05$).

Средња вредност NO код болесника са SIMV у олигуричној фази била је $15,51\pm 8,47$ nmol/ml плазме. Мењала се без статистичког значаја, у фази успостављања диурезе порасла је на $19,68\pm 10,30$ nmol/ml плазме, ($Z=1,678$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $17,43\pm 7,95$ nmol/ml плазме ($Z=0,682$;

$p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе пораст није био статистички значајан ($Z=1,486$; $p>0,05$), Табела 58.

Табела 58. Динамика азот монооксида (NO, nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) у односу на супортивну вентилацију

	без супортивне вентилације			супортивна вентилација		
	бр	$X\pm SD$	Мед	бр	$X\pm SD$	Мед
I	33	14,38 \pm 7,84	18,37	34	15,51 \pm 8,47	13,55
II	20	19,07 \pm 10,78	24,97	26	19,68 \pm 10,30	17,16
III	18	16,49 \pm 8,99	13,48	14	17,43 \pm 7,95	22,92
I / II	$Z = 1,559$; $p > 0,05$			$Z = 1,678$; $p > 0,05$		
I / III	$Z = 0,479$; $p > 0,05$			$Z = 1,486$; $p > 0,05$		
II / III	$Z = 0,956$; $p > 0,05$			$Z = 0,682$; $p > 0,05$		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средње вредности NO међу групама према SIMV у одређеној фази болести, нису биле статистички значајно различите, Табела 56.

ДИНАМИКА ВОДНИК ПЕРОКСИДА У ОДНОСУ НА СУПОРТИВНУ ВЕНТИЛАЦИЈУ

Средња вредност H_2O_2 код болесника без SIMV у олигуричној фази била је 5,58 \pm 5,68 nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе порасла је на 8,81 \pm 9,83 nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=1,532$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на 8,64 \pm 8,75 nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,851$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе пораст није био статистички значајан ($Z=1,619$; $p>0,05$).

Средња вредност H_2O_2 код болесника са SIMV у олигуричној фази била је 5,24 \pm 7,41 nmol/ml плазме, у фази успостављања диурезе пала је на 4,24 \pm 3,65 nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=0,440$; $p>0,05$), а у полиуричној фази порасла је на 6,92 \pm 10,63 nmol/ml плазме, без статистичког значаја ($Z=1,337$; $p>0,05$). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пораста ($Z=0,668$; $p>0,05$), Табела 59.

Табела 59. Динамика водоник пероксида (H_2O_2 , nmol/ml плазме) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) у односу на супортивну вентилацију

	без супортивне вентилације			супортивна вентилација		
	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед
I	33	5,58±5,68	3,47	34	5,24±7,41	2,27
II	20	8,81±9,83	6,61	26	4,24±3,65	2,42
III	18	8,64±8,75	4,02	14	6,92±10,63	2,49
I / II	Z =1,532; p>0,05			Z =0,440; p>0,05		
I / III	Z =1,619; p>0,05			Z =0,668; p>0,05		
II / III	Z =0,851; p>0,05			Z =1,337; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Код болесника са SIMV статистички значајно ниже вредности H_2O_2 биле су у фази успостављања диурезе (Z=2,039; p<0,041), Табела 56.

ДИНАМИКА СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗЕ У ОДНОСУ НА СУПОРТИВНУ ВЕНТИЛАЦИЈУ

Средња вредност SOD код болесника без SIMV у олигуричној фази била је $1403,52 \pm 2020,87 \text{ J/gHb} \times 10^3$, у фази успостављања диурезе пала је на $904,78 \pm 832,34 \text{ J/gHb} \times 10^3$, без статистичког значаја (Z=0,771; p>0,05), а у полиуричној фази порасла је на $1436,30 \pm 1760,87 \text{ J/gHb} \times 10^3$ без статистичког значаја (Z=0,164; p>0,05). Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пораста (Z=0,882; p>0,05).

Средња вредност SOD код болесника са SIMV у олигуричној фази била је $1284,43 \pm 1374,20 \text{ J/gHb} \times 10^3$, у фази успостављања диурезе порасла је на $1455,63 \pm 1748,73 \text{ J/gHb} \times 10^3$, без статистичког значаја (Z=0,417; p>0,05), а у полиуричној фази порасла је на $1729,75 \pm 2512,28 \text{ J/gHb} \times 10^3$, без статистичког значаја (Z=0,002; p>0,05) у фази успостављања диурезе. и олигуричне фазе (Z=1,055; p>0,05), Табела 60.

Средње вредности SOD међу групама према SIMV у одређеној фази болести, нису биле статистички значајно различите, Табела 56.

Табела 60. Динамика супероксид дисмутаза (SOD, J/g Hb $\times 10^3$) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) у односу на супортивну вентилацију

	без супортивне вентилације			супортивна вентилација		
	бр	X \pm SD	Мед	бр	X \pm SD	Мед
I	33	1403,52 \pm 2020,87	1062,27	34	1284,43 \pm 1374,20	899,47
II	20	904,78 \pm 832,34	797,72	26	1455,63 \pm 1748,73	545,38
III	18	1436,30 \pm 1760,87	569,80	14	1729,75 \pm 2512,28	516,89
I / II	Z =0,771; p>0,05			Z =0,417; p>0,05		
I / III	Z =0,882; p>0,05			Z =1,055; p>0,05		
II / III	Z =0,164; p>0,05			Z =0,002; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

ДИНАМИКА КАТАЛАЗЕ У ОДНОСУ НА СУПОРТИВНУ ВЕНТИЛАЦИЈУ

Средња вредност САТ код болесника без SIMV у олигуричној фази била је 31,86 \pm 30,77 J/g Hb $\times 10^4$, у фази успостављања диурезе пала је на 16,28 \pm 14,57J/g Hb $\times 10^4$, без статистичког значаја (Z=1,358; p>0,05), а у полиуричној фази порасла је на 24,07 \pm 30,65 J/gHb $\times 10^4$, без статистичког значаја (Z=0,314; p>0,05) у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе пад није био статистички значајан (Z=0,871; p>0,05).

Табела 61. Динамика каталазе (САТ, J/gHb $\times 10^4$) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) у односу на супортивну вентилацију

	без супортивне вентилације			супортивна вентилација		
	бр	X \pm SD	Мед	бр	X \pm SD	Мед
I	33	31,86 \pm 30,77	36,62	34	22,30 \pm 21	28,38
II	20	16,28 \pm 14,57	15,50	26	23,21 \pm 21,16	23,00
III	18	24,07 \pm 30,65	3,25	14	8,21 \pm 11,18	3,62
I / II	Z =1,358; p>0,05			Z =0,112; p>0,05		
I / III	Z =0,871; p>0,05			Z =2,979; p<0,002		
II / III	Z =0,314; p>0,05			Z =2,571; p<0,01		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност САТ код болесника са SIMV у олигуричној фази била је $22,30 \pm 21 \text{ J/gHb} \times 10^4$, у фази успостављања диурезе порасла је на $23,21 \pm 21,16 \text{ J/gHb} \times 10^4$, без статистичког значаја ($Z=0,112$; $p>0,05$), а у полиуричној фази пала је на $8,21 \pm 11,18 \text{ J/gHb} \times 10^4$, статистички значајно у односу на фазу успостављања диурезе ($Z=2,571$; $p<0,01$). Између олигуричне и полиуричне фазе било је статистички значајног пада ($Z=2,979$; $p<0,002$), Табела 61.

Средње вредности САТ међу групама према SIMV у одређеној фази болести, нису биле статистички значајно различите, Табела 56.

ДИНАМИКА РЕДУКОВАНОГ ГЛУТАТИОНА У ОДНОСУ НА СУПОРТИВНУ ВЕНТИЛАЦИЈУ

Средња вредност GSH код болесника без SIMV у олигуричној фази била је $432,03 \pm 81,74 \text{ nmol/ml}$ еритроцита, у фази успостављања диурезе порасла је статистички значајно на $2058,61 \pm 7181,29 \text{ nmol/ml}$ еритроцита ($Z=1,982$; $p<0,05$), а у полиуричној фази пала је статистички значајно на $419,49 \pm 89,66 \text{ nmol/ml}$ еритроцита ($Z=1,972$; $p<0,05$), у односу на фазу успостављања диурезе. Између олигуричне и полиуричне фазе није било статистички значајног пада ($Z=0,979$; $p>0,05$).

Табела 62. Динамика глутатиона (GSH, nmol/ml еритроцита) код болесника у олигуричној фази (I), фази успостављања диурезе (II) и полиуричној фази (III) у односу на супортивну вентилацију

	без супортивне вентилације			супортивна вентилација		
	бр	X±SD	Мед	бр	X±SD	Мед
I	33	432,03±81,74	376,785	34	452,07±122,01	384,20
II	20	2058,61±7181,29	499,86	26	447,63±77,22	469,56
III	18	419,49±89,66	549,08	14	466,32±99,70	458,20
I / II	Z =1,982; p<0,05			Z =0,493; p>0,05		
I / III	Z =0,979; p>0,05			Z =1,174; p>0,05		
II / III	Z =1,972; p<0,05			Z =0,489; p>0,05		

Легенда: \bar{X} - средња вредност, SD- стандардна девијација, Мед-медијана, Z- вредност Wilcoxon-овог теста, p- степен статистичке значајности

Средња вредност GSH код болесника са SIMV у олигуричној фази била је $452,07 \pm 122,01$ nmol/ml еритроцита, у фази успостављања диурезе пала је на $447,63 \pm 77,22$ nmol/ml еритроцита, статистички без значаја ($Z=0,493$; $p>0,05$). У полиуричној фази порасла је на $466,32 \pm 99,70$ nmol/ml еритроцита, статистички без значаја у односу на фазу успостављања диурезе ($Z=0,489$; $p>0,05$) и олигуричну фазу ($Z=1,174$; $p>0,05$), Табела 62.

Средње вредности GSH међу групама према SIMV у одређеној фази болести, нису биле статистички значајно различите, Табела 56.

МУЛТИВАРИЈАЦИОНА АНАЛИЗА

Дискриминационом анализом мери се интензитет и степен разлике између две или више група појава, утврђује се да ли се групе болесника у односу на измерене вредности оксидативног статуса значајно разликују у одређеним фазама болести.

Дискриминационом анализом болесника према фазама болести добијене су функције за поређење две фазе, али ниједна није била статистички значајна.

Табела 63. Параметри каноничне дискриминативне функције између фаза акутне бубрежне инсуфицијенције

	параметри	вредности за функцију
		функција l
олигурична vs фаза успостављања диурезе	канонично г	0,321
	Wilksova Lambda	0,897
	χ^2	11,652
	df	7
	p	0,113
олигурична vs полиурична фаза	канонично г	0,222
	Wilksova Lambda	0,951
	χ^2	6,996
	df	6
	p	0,321
фаза успостављања диурезе vs полиурична	канонично г	0,267
	Wilksova Lambda	0,929
	χ^2	5,357
	df	7
	p	0,616

Легенда: χ^2 - вредност теста, df- степен слободe, p- ниво статистичке значајности

Поређењем оксидативног статуса у олигуричној у односу на фазу успостављања диурезе добијена је функција са параметрима: канонично $r=0,321$; $Wilks' \Lambda=0,897$; $\chi^2=11,652$; $p=0,113$; у односу на полиуричну фазу: канонично $r=0,222$; $Wilks' \Lambda=0,951$; $\chi^2=6,996$; $p=0,321$. У фази успостављања диурезе у односу на полиуричну фазу: канонично $r=0,267$; $Wilks' \Lambda=0,929$; $\chi^2=5,357$; $p=0,616$, Табела 63.

Из корелације са дискриминативном функцијом од испитиваних обележја у олигуричној фази највећу дискриминативност показали су ниво NO и TBARS; у фази успостављања диурезе O_2^- , NO и GSH; у полиуричној фази O_2^- и SOD, Табела 64. и Табела 65.

Табела 64. Корелација дискриминативних варијабли и каноничне дискриминативне функције параметара оксидативног статуса према фазама болести

	олигурична	успостављање	полиурична
	Функција	диурезе	Функција
	1	2	3
TBARS (nmol/ml)	0,443	-0,303	-0,336
NO (nmol/ml)	0,639	0,441	0,258
O_2^- (nmol/ml)	0,131	0,572	0,525
H_2O_2 (nmol/ml)	-0,036	-0,488	-0,509
CAT (J/gHbx 10^4)	-0,364	0,208	0,432
SOD (J/gHbx 10^3)	0,176	-0,368	-0,566
GSH (nmol/ml еритроцита)	0,312	0,456	0,352

Легенда: TBARS-индекс липидне пероксидације, NO-азот моноксид, O_2^- -супероксид анјон радикал, H_2O_2 - водоник пероксид, CAT- каталаза, SOD- супероксид дисмутаза, GSH- глутатион

Табела 65. Класификациони коефицијенти параметара оксидативног статуса I- олигурична фаза, II- фаза успостављања диурезе, III-полиурична фаза

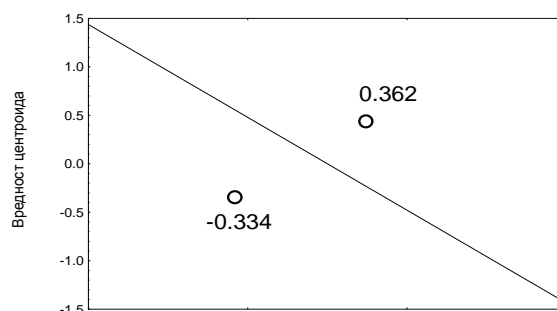
	Класификациони коефицијенти		
	фаза		
	I	II	III
TBARS (nmol/ml)	0,122	0,166	0,232
NO (nmol/ml)	0,175	0,225	0,202
O_2^- (nmol/ml)	0,065	0,076	0,037
H_2O_2 (nmol/ml)	0,124	0,126	0,170
CAT (J/gHbx 10^4) каталаза	0,051	0,040	0,032
SOD (J/gHbx 10^3)	0,001	0,001	0,001
GSH (nmol/ml еритроцита)	0,000	0,000	0,000

Легенда: TBARS-индекс липидне пероксидације, NO-азот моноксид, O_2^- -супероксид анјон радикал, H_2O_2 - водоник пероксид, SOD- супероксид дисмутаза, GSH- глутатион,

Табела 66. Центроиди параметара оксидативног статуса у фазама акутне бубрежне инсуфицијенције

Центроиди параметара оксидативног статуса		
	функција	
фаза	1	2
олигурична	-0,336	-0,035
успостављања диурезе	0,238	0,283
полиурична	0,362	-0,334

Центроиди (положаји) група у дискриминационом простору указују да се болесници у полиуричној фази дистрибуирају као два пола једне димензије. да се и поред постојања разлике између параметара оксидативног статуса, не могу третирати као два различита ентитета у погледу анализираних параметара оксидативног статуса. Графички приказ дистрибуција у односу на дискриминативну функцију, Табела 66. и Графикон 30.

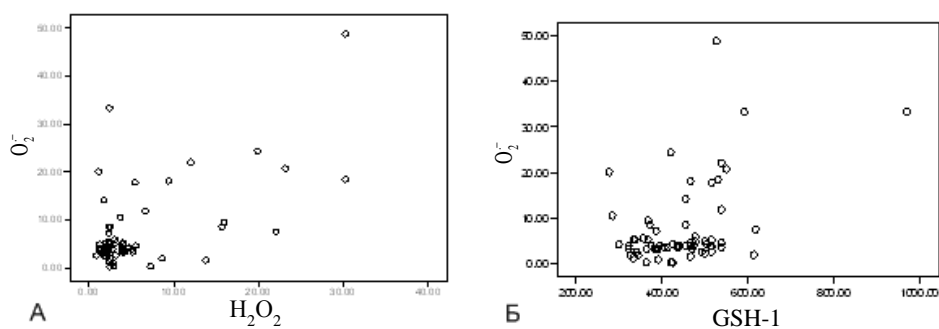


Графикон 30. Центроиди оксидативног статуса код болесника у полиуричној фази акутне бубрежне инсуфицијенције

1.24 РЕЗУЛТАТИ КОРЕЛАЦИОНЕ АНАЛИЗЕ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАТИВНОГ СТАТУСА У ОДНОСУ НА ФАЗЕ БОЛЕСТИ

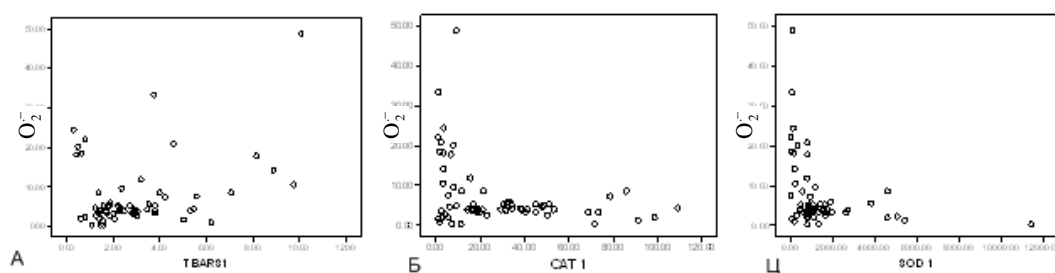
ОЛИГУРИЧНА ФАЗА

Добијени коефицијенти корелације показали су да високо статистички значајна корелација постоји између варијабли O_2^- и H_2O_2 ($R=0,547$; $p<0,0001$) и O_2^- и GSH ($R=0,439$; $p<0,0001$), Табела 67. и Графикон 31.

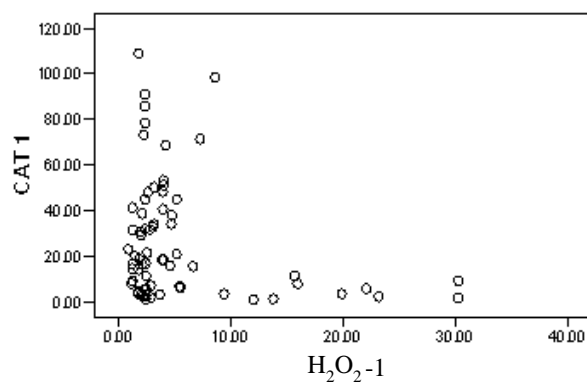


Графикон 31. Корелација између супероксид анјон радикала (O_2^-) и водоник пероксида (H_2O_2) (А) и супероксид анјон радикала (O_2^-) и глутатиона (GSH) (Б) у олигуричној фази

Статистички значајна корелација постоји између O_2^- и TBARS ($R=0,337$; $p<0,005$), између O_2^- и CAT ($R=0,344$; $p<0,004$) и између O_2^- и SOD ($R=0,316$; $p<0,009$), Графикон 32.



Графикон 32. Корелација између супероксид анјон радикала (O_2^-) и (А) индекса липидне пероксидације (TBARS), (Б) каталазе (CAT) и (Ц) супероксид дисмутазе (SOD) у олигуричној фази



Графикон 33. Корелација између каталазе (CAT) и водоник пероксида (H_2O_2) у олигуричној фази

Доказана је статистички значајна корелација и између CAT и H_2O_2 , ($R=0,258$; $p<0,035$), Графикон 33. и Табела 67. Остале корелације биле су ниске.

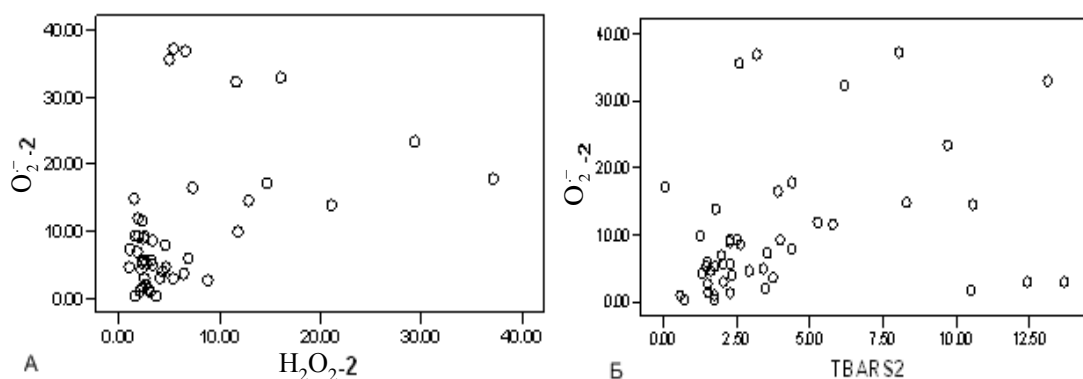
Табела 67. Корелација између испитиваних параметара оксидативног статуса у олигуричној фази

		TBARS1	NO-1	O_2^- -1	H_2O_2 -1	CAT 1	SOD 1	GSH 1
TBARS 1	R	1	0,008	0,337**	0,222	-0,164	-0,227	0,119
	p	,	0,948	0,005	0,071	0,186	0,065	0,336
	n	67	67	67	67	67	67	67
NO-1	R	0,008	1	0,067	0,06	0,016	0,012	-0,117
	p	0,948	,	0,589	0,63	0,898	0,92	0,345
	n	67	67	67	67	67	67	67
O_2^- -1	R	0,337**	0,067	1	0,547**	-0,344**	-0,316**	0,439**
	p	0,005	0,589	,	0,0001	0,004	0,009	0,0001
	n	67	67	67	67	67	67	67
H_2O_2 -1	R	0,222	0,06	0,547**	1	-0,258*	-0,245*	0,196
	p	0,071	0,63	0,0001	,	0,035	0,045	0,112
	n	67	67	67	67	67	67	67
CAT 1	R	-0,164	0,016	-0,344**	-0,258*	1	0,219	-0,282*
	p	0,186	0,898	0,004	0,035	,	0,075	0,021
	n	67	67	67	67	67	67	67
SOD 1	R	-0,227	0,012	-,0316**	-0,245*	0,219	1	-0,157
	p	0,065	0,92	0,009	0,045	0,075	,	0,204
	n	67	67	67	67	67	67	67
GSH 1	R	0,119	-0,117	0,439**	0,196	-0,282*	-0,157	1
	p	0,336	0,345	0,0001	0,112	0,021	0,204	,
	n	67	67	67	67	67	67	67

Легенда: TBARS (nmol/ml)-индекс липидне пероксидације, NO (nmol/ml)-азот монооксид, O_2^- (nmol/ml)-супероксид анјон радикал, H_2O_2 (nmol/ml)- водоник пероксид, CAT ($J/gHb \times 10^4$)- каталаза, SOD ($J/gHb \times 10^3$)- супероксид дисмутаза, GSH (nmol/ml еритроцита)- глутатион, n- број испитаника, p- степен статистичке значајности, *- $p<0,05$, **- $p<0,01$

ФАЗА УСПОСТАВЉАЊА ДИУРЕЗЕ

Статистички значајна корелација постоји између O_2^- и H_2O_2 , ($R=0,430$; $p<0,003$), али не и између O_2^- и GSH као у олигуричној фази. Статистички значајна корелација доказана је између O_2^- и TBARS ($R=0,320$; $p<0,03$), Графикон 34, између O_2^- и SOD ($R=0,328$; $p<0,026$) и између TBARS и SOD ($R=0,339$; $p<0,021$), Графикон 35 и Табела 68.



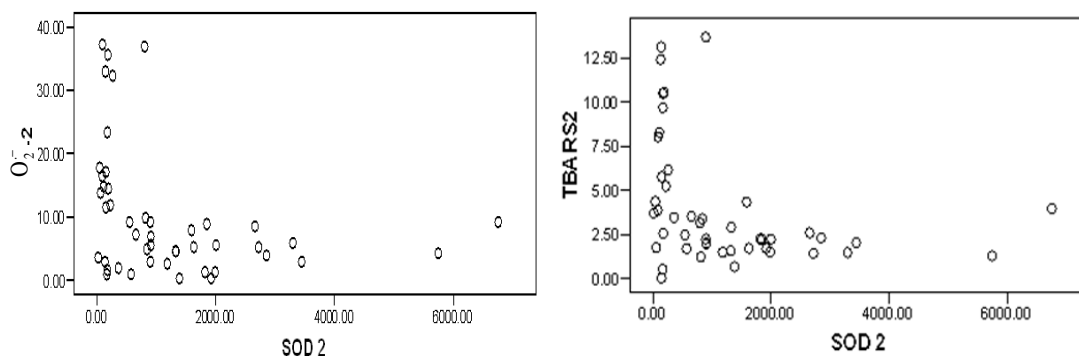
Графикон 34. Корелација између супероксид анјон радикала (O_2^-) и (А) водоник пероксида (H_2O_2) и (Б) индекса липидне пероксидације (TBARS) у фази успостављања диурезе

Табела 68. Корелација између испитиваних параметара оксидативног статуса у фази успостављања диурезе

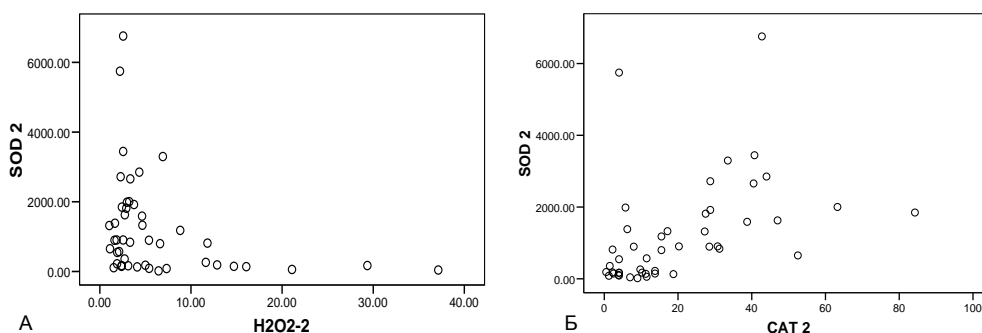
		TBARS-2	NO-2	O_2^- -2	H_2O_2 -2	CAT 2	SOD 2	GSH 2
TBARS-2	R	1	0,221	0,320(*)	0,237	-0,284	-0,339(*)	-0,046
	p	,	0,14	0,03	0,113	0,056	0,021	0,76
	n	46	46	46	46	46	46	46
NO-2	R	0,221	1	0,223	-0,05	0,05	-0,161	0,098
	p	0,14	,	0,136	0,74	0,742	0,286	0,516
	n	46	46	46	46	46	46	46
O_2^- -2	R	0,320(*)	0,223	1	0,430(**)	-0,262	-0,328(*)	-0,078
	p	0,03	0,136	,	0,003	0,079	0,026	0,606
	n	46	46	46	46	46	46	46
H_2O_2 -2	R	0,237	-0,05	0,430(**)	1	-0,274	-0,305(*)	-0,034
	p	0,113	0,74	0,003	,	0,065	0,04	0,822
	n	46	46	46	46	46	46	46
CAT 2	R	-0,284	0,05	-0,262	-0,274	1	0,451(**)	-0,025
	p	0,056	0,742	0,079	0,065	,	0,002	0,869
	n	46	46	46	46	46	46	46
SOD 2	R	-0,339(*)	-0,161	-0,328(*)	-0,305(*)	0,451(**)	1	0,008
	p	0,021	0,286	0,026	0,04	0,002	,	0,958
	n	46	46	46	46	46	46	46
GSH 2	R	-0,046	0,098	-0,078	-0,034	-0,025	0,008	1
	p	0,76	0,516	0,606	0,822	0,869	0,958	,
	n	46	46	46	46	46	46	46

Легенда: TBARS (nmol/ml)-индекс липидне пероксидације, NO (nmol/ml)-азот моноксид, O_2^- (nmol/ml)-супероксид анјон радикал, H_2O_2 (nmol/ml)- водоник пероксид, CAT ($J/gHb \times 10^4$)- каталаза, SOD ($J/gHb \times 10^3$)- супероксид дисмутаза, GSH (nmol/ml еритроцита)- глутатион, n- број испитаника, p- степен статистичке значајности, *- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$

Статистички значајна корелација постоји између SOD и H_2O_2 , ($R=0,305$; $p < 0,04$) и SOD и CAT ($R=0,451$; $p < 0,002$), Графикон 36. Остале корелације биле су ниске или готово незнатне, Табела 68.



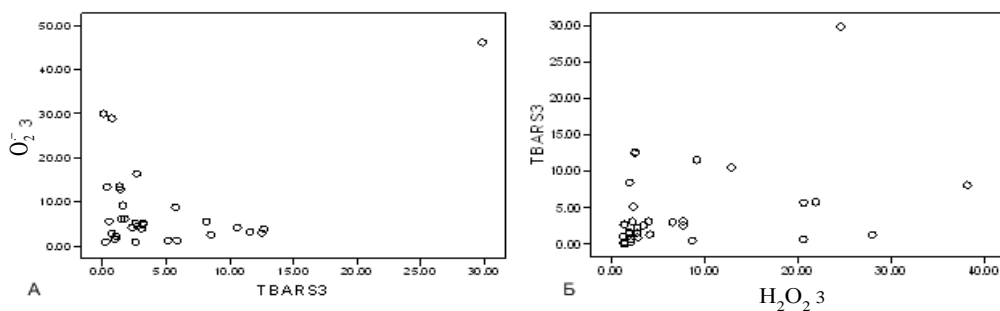
Графикон 35. Корелација између супероксид анјон радикала (O_2^-) и супероксид дисмутазе (SOD) (А) и супероксид дисмутазе (SOD) и индекса липидне пероксидације (TBARS) (Б) у фази успостављања диурезе



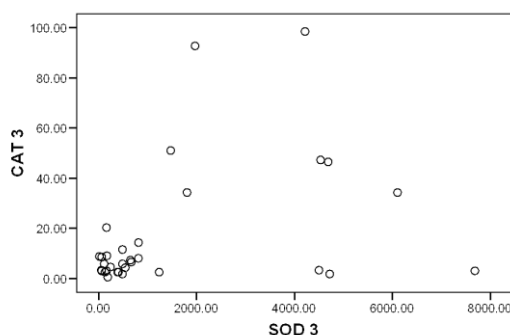
Графикон 36. Корелација између супероксид дисмутазе (SOD) и (А) водоник пероксида (H_2O_2) и (Б) каталазе (CAT) у фази успостављања диурезе

ПОЛИУРИЧНА ФАЗА

Статистички значајна корелација постоји између O_2^- и TBARS ($R=0,388$; $p<0,028$), TBARS и H_2O_2 ($R=0,368$; $p<0,038$), Графикон 37, CAT и SOD ($R=0,379$; $p<0,032$), Графикон 38.



Графикон 37 Корелација индекса липидне пероксидације (TBARS) и А супероксид анјон радикала (O_2^-) и Б водоник пероксида (H_2O_2) у фази полиурије



Графикон 38. Корелација између каталазе (CAT) и супероксид дисмутазе (SOD) у полиуричној фази

Остале корелације биле су ниске или готово незнатне. Табела 69.

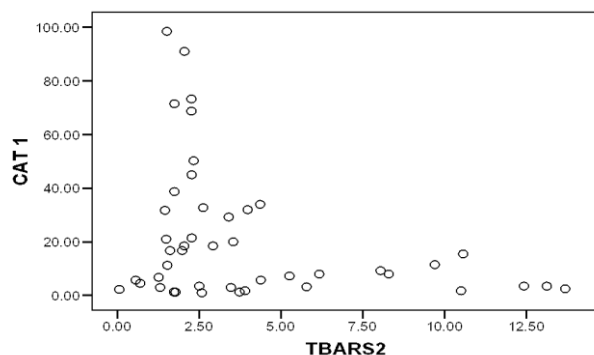
Табела 69. Корелација између испитиваних параметара оксидативног статуса у полиуричној фази

		TBARS3	NO-3	O ₂ ⁻ -3	H ₂ O ₂ -3	CAT 3	SOD 3	GSH 3
TBARS3 nmol/ml	R	1	0,286	0,388(*)	0,368(*)	-0,144	-0,101	0,028
	p	,	0,112	0,028	0,038	0,432	0,583	0,881
	n	32	32	32	32	32	32	32
NO-3 nmol/ml	R	0,286	1	0,273	-0,165	-0,028	-0,13	0,09
	p	0,112	,	0,131	0,368	0,879	0,478	0,623
	n	32	32	32	32	32	32	32
O ₂ ⁻ -3 nmol/ml	R	0,388(*)	0,273	1	0,334	-0,146	-0,269	-0,098
	p	0,028	0,131	,	0,062	0,425	0,137	0,594
	n	32	32	32	32	32	32	32
H ₂ O ₂ -3 nmol/ml	R	0,368(*)	-0,165	0,334	1	-0,128	-0,297	0,098
	p	0,038	0,368	0,062	,	0,485	0,099	0,593
	n	32	32	32	32	32	32	32
CAT 3 J/gHbx10 ⁴	R	-0,144	-0,028	-0,146	-0,128	1	0,379(*)	-0,162
	p	0,432	0,879	0,425	0,485	,	0,032	0,375
	n	32	32	32	32	32	32	32
SOD 3 J/gHbx10 ³	R	-0,101	-0,13	-0,269	-0,297	0,379(*)	1	0,028
	p	0,583	0,478	0,137	0,099	0,032	,	0,881
	n	32	32	32	32	32	32	32
GSH 3 (nmol/ml еритроцита)	R	0,028	0,09	-0,098	0,098	-0,162	0,028	1
	p	0,881	0,623	0,594	0,593	0,375	0,881	,
	n	32	32	32	32	32	32	32

Легенда: TBARS (nmol/ml) -индекс липидне пероксидације, NO (nmol/ml) - азот моноксид, O₂⁻ (nmol/ml) - супероксид анјон радикал, H₂O₂ (nmol/ml) - водоник пероксид, CAT (J/gHbx10⁴) - каталаза, SOD (J/gHbx10³) - супероксид дисмутаза, GSH (nmol/ml еритроцита) -глутатион, n - број испитаника, p - степен статистичке значајности, *-p<0.05, **-p<0.01

КОРЕЛАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ОЛИГУРИЧНЕ И ФАЗЕ УСПОСТАВЉАЊА ДИУРЕЗЕ

Статистички значајна корелација постоји између САТ олигуричне фазе и ТВАРS фазе успостављања диурезе ($R=0,309$; $p<0,039$), Графикон 39. и Табела 70.



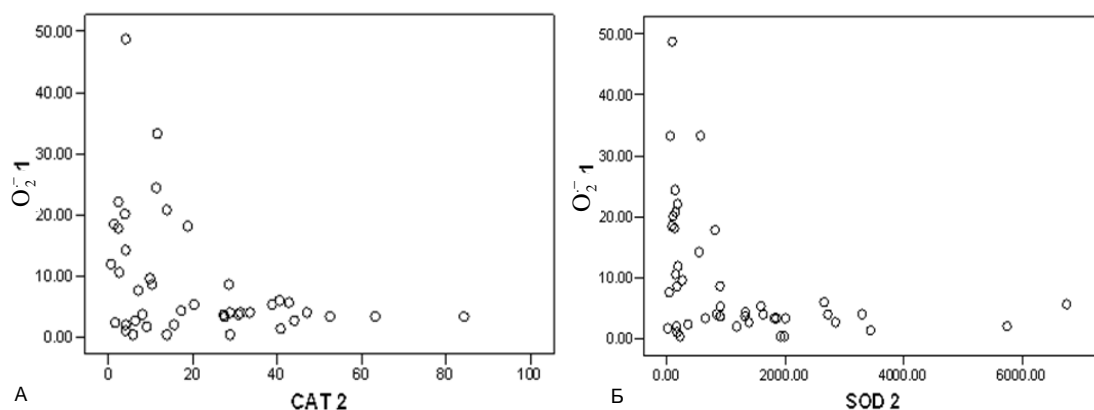
Графикон 39. Корелација између каталазе(САТ), олигуричне фазе и индекса липидне пероксидације (ТВАРS), фазе успостављања диурезе

Табела 70. Корелација ТВАРS између испитиваних параметара оксидативног статуса између олигуричне и фазе успостављања диурезе

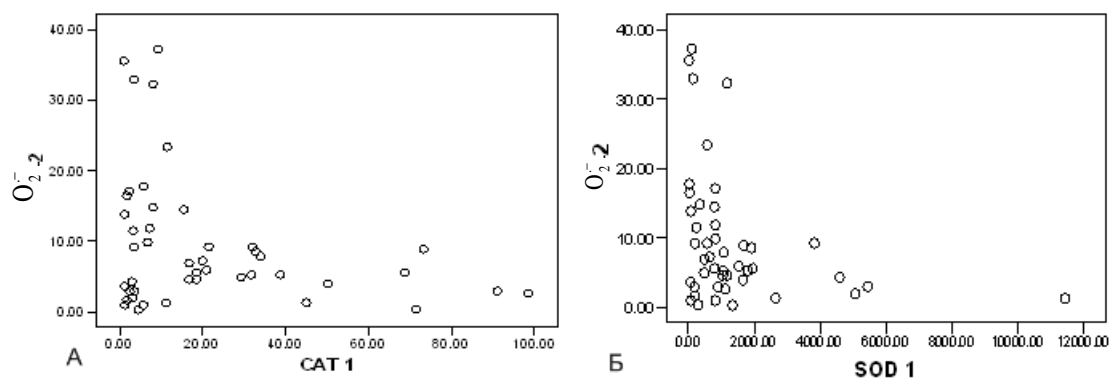
	ТВАРS 1			ТВАРS 2		
	R	p	n	R	p	n
ТВАРS 1	1	,	67	0,156	0,306	45
ТВАРS 2	0,156	0,306	45	1	,	46
NO-1	0,008	0,948	67	0,19	0,212	45
NO-2	-0,014	0,925	45	0,221	0,14	46
O_2^- -1	0,337(**)	0,005	67	0,24	0,112	45
O_2^- -2	0,265	0,078	45	,320(*)	0,03	46
H_2O_2 -1	0,222	0,071	67	0,265	0,079	45
H_2O_2 -2	0,293	0,051	45	0,237	0,113	46
САТ 1	-0,164	0,186	67	-0,309(*)	0,039	45
САТ 2	-0,268	0,075	45	-0,284	0,056	46
SOD 1	-0,227	0,065	67	-0,251	0,097	45
SOD 2	-0,219	0,148	45	-,339(*)	0,021	46
GSH 1	0,119	0,336	67	-0,04	0,794	45
GSH 2	-0,035	0,819	45	-0,046	0,76	46

Легенда: ТВАРS (nmol/ml)-индекс липидне пероксидације, NO (nmol/ml)-азот моноксид, O_2^- (nmol/ml)-супероксид анјон радикал, H_2O_2 (nmol/ml)- водоник пероксид, САТ ($J/gHb \times 10^4$)- каталаза, SOD ($J/gHb \times 10^3$)- супероксид дисмутаза, GSH (nmol/ml еритроцита)- глутатион, n- број испитаника, p- степен статистичке значајности, *- $p<0,05$, **- $p<0,01$

Остале корелације параметара оксидативног статуса са параметром TBARS међу фазама биле су ниске или готово незнатне.

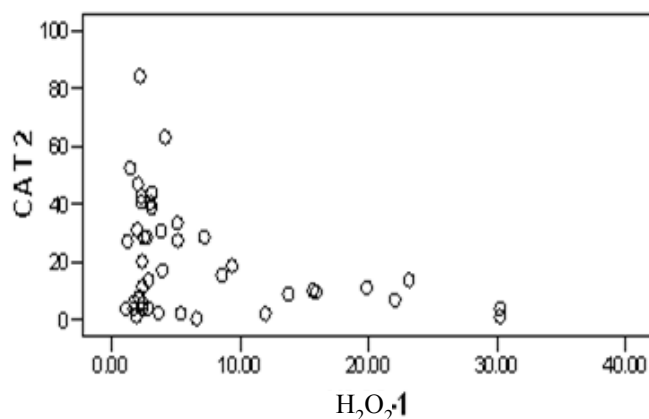


Графикон 40. Корелација између супероксид анјон радикала (O_2^-), олигуричне фазе и (А) каталазе (CAT), и (Б) супероксид дисмутазе (SOD) фазе успостављања диурезе



Графикон 41. Корелација између супероксид анјон радикала (O_2^-) фазе успостављања диурезе и (А) каталазе (CAT) и (Б) супероксид дисмутазе (SOD) олигуричне фазе

Статистички значајна корелација у две посматране фазе постоји између O_2^- олигуричне фазе и CAT ($R=0,355$; $p<0,017$) и SOD ($R=0,384$; $p<0,009$) фазе успостављања диурезе, Графикон 40, O_2^- из фазе успостављања диурезе и CAT ($R=0,310$; $p<0,038$) и SOD ($R=0,308$ $p<0,04$) из олигуричне фазе, Графикон 41., као и CAT из фазе успостављања диурезе са O_2^- и H_2O_2 из олигуричне фазе ($R=0,332$; $p<0,026$), Графикон 42. Остале корелације биле су ниске или готово незнатне.

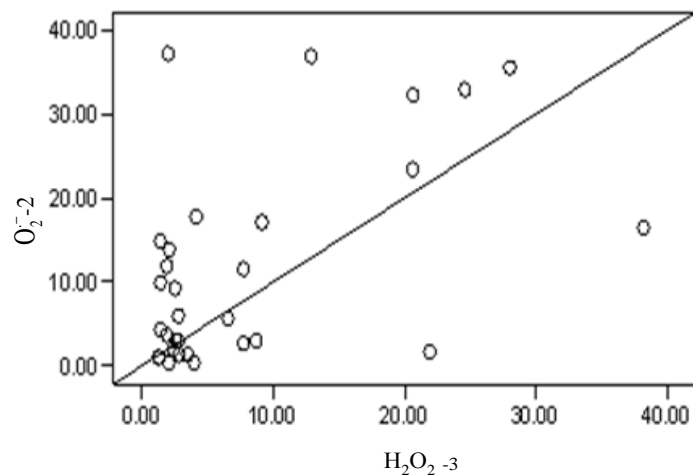


Графикон 42. Корелација између каталазе (CAT), фазе успостављања диурезе и водоник пероксида (H_2O_2), олигуричне фазе

КОРЕЛАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ФАЗЕ УСПОСТАВЉАЊА ДИУРЕЗЕ И ПОЛИУРИЧНЕ ФАЗЕ

Статистички значајна корелација ($R=0,435$; $p<0,015$), постоји између O_2^- фазе успостављања диурезе и TBARS полиуричне фазе, и између O_2^- полиуричне фазе и TBARS фазе успостављања диурезе, ($R=0,371$; $p<0,04$), Табела 71.

Статистички значајна корелацији ($R=0,525$; $p<0,002$), постоји између O_2^- фазе успостављања диурезе и H_2O_2 полиуричне фазе, Графикон 43, затим NO фазе успостављања диурезе са CAT из полиуричне фазе ($R=0,360$; $p<0,046$) и SOD полиуричне фазе ($R=0,439$; $p<0,013$), Графикон 44.

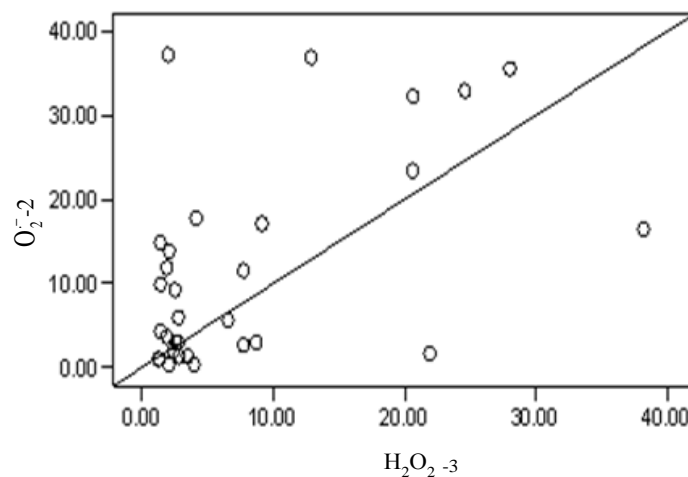


Графикон 43. Корелација између супероксид анјон радикала (O_2^-) фазе успостављања диурезе и водоник пероксида (H_2O_2) полиуричне фазе

Табела 71. Корелација TBARS између испитиваних параметара оксидативног статуса између фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе

	TBARS 2			TBARS 3		
	R	p	n	R	p	n
TBARS 2	1	0,0	46	,450(*)	0,011	31
TBARS 3	,450(*)	0,011	31	1	,	32
NO-2	0,221	0,14	46	0,162	0,383	31
NO-3	0,03	0,873	31	0,286	0,112	32
O ₂ ⁻ -2	,320(*)	0,03	46	,435(*)	0,015	31
O ₂ ⁻ -3	,371(*)	0,04	31	,388(*)	0,028	32
H ₂ O ₂ -2	0,237	0,113	46	0,073	0,696	31
H ₂ O ₂ -3	0,325	0,075	31	,368(*)	0,038	32
CAT 2	-0,284	0,056	46	-0,101	0,588	31
CAT 3	-0,271	0,141	31	-0,144	0,432	32
SOD 2	-,339(*)	0,021	46	-0,184	0,322	31
SOD 3	-0,214	0,248	31	-0,101	0,583	32
GSH 2	-0,046	0,76	46	0,232	0,21	31
GSH 3	-0,183	0,324	31	0,028	0,881	32

Легенда: TBARS (nmol/ml)-индекс липидне пероксидације, NO (nmol/ml)-азот моноксид, O₂⁻ (nmol/ml)-супероксид анјон радикал, H₂O₂ (nmol/ml)- водоник пероксид, CAT (J/gHbх10⁴)- каталаза, SOD (J/gHbх10³)- супероксид дисмутаза, GSH (nmol/ml еритроцита)- глутатион, n- број испитаника, p- степен статистичке значајности, *-p<0.05, **-p<0.01



Графикон 44. Корелација између супероксид анјон радикала (O₂⁻) фазе успостављања диурезе и водоник пероксида (H₂O₂) полиуричне фазе

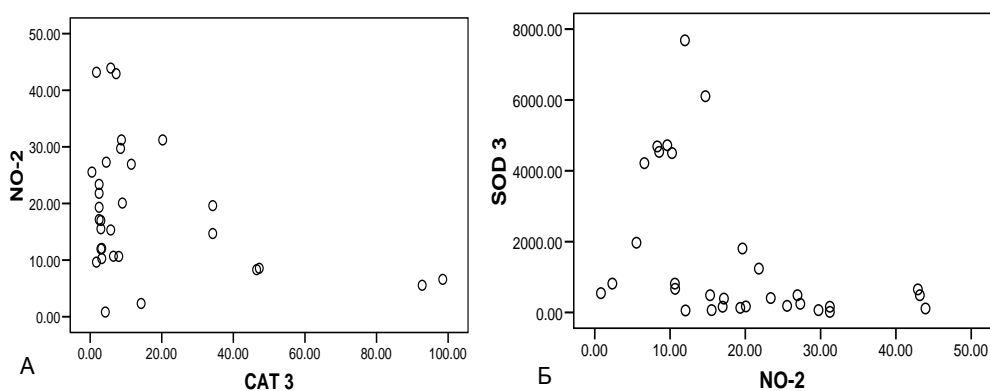
Остале корелације параметара оксидативног статуса са параметром TSBARS међу анализираним фазама биле су ниске или готово незнатне.

Анализа промена у времену линеарним мешовитим моделом није дала статистички значајне разлике ни за један параметар оксидативног стреса, Табела 72.

Табела 72. Параметри оксидативног статуса и њихове промене у времену

Параметри	константа	линеарни тренд		Квадратни тренд	
		b	p	b	p
TBARS	2.99	0.77	0.093		
	2.91	1.50	0.691	-0.41	0.584
NO	15.6	1.60	0.038		
	15.0	7.40	0.003	-3.08	0.013
O ₂ ⁻	8.23	-18.2	0.815		
	7.74	4.14	0.101	-2.30	0.072
H ₂ O ₂	5.36	0.54	0.402		
	5.42	0.006	0.998	0.29	0.791
CAT	26.78	-1.11	0.445		
	27.1	-3.98	0.385	1.55	0.500
SOD	1277.4	108.6	0.439		
	1336.7	-419.8	0.335	286.6	0.194

Легенда: TBARS (nmol/ml)-индекс липидне пероксидације, NO (nmol/ml)-азот моноксид, O₂⁻ (nmol/ml)-супероксид анјон радикал, H₂O₂ (nmol/ml)- водоник пероксид, CAT (J/gHb×10⁴)-каталаза, SOD (J/gHb×10³)- супероксид дисмутаза, GSH (nmol/ml еритроцита)- глутатион, p- степен статистичке значајности



Графикон 45. Корелација између азот монооксида (NO), фазе успостављања диурезе и (А) каталазе (CAT) и (Б) супероксид дисмутазе (SOD) полиуричне фазе

1.25 РЕЗУЛТАТИ КОРЕЛАЦИОНЕ АНАЛИЗЕ КЛИРЕНСА КРЕАТИНИНА

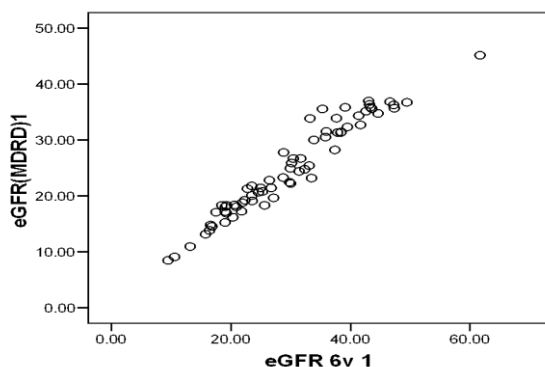
Постоји високо статистички значајна корелација ($p < 0,0001$) између различитих формула за одређивање јачине гломерулске филтрације.

Табела 73. Корелација између различитих формула за одређивање јачине гломерулске филтрације у олигуричној фази

		eGFR (MDRD)1	eGFR 6v 1	ClCr (C&G) 1
eGFR(MDRD)1	Pearson корелација	1	0.969(**)	0.773(**)
	p		0.000	0.000
	n	69	68	69
eGFR 6v 1	Pearson корелација	0.969(**)	1	0.783(**)
	p	0.000		0.000
	n	68	68	68
ClCr(c&G) 1	Pearson корелација	0.773(**)	0.783(**)	1
	p	0.000	0.000	
	n	69	68	69

Легенда: eGFR (MDRD)-јачина гломерулске филтрације 4 варијабле (*Modification of Diet in Renal Disease*), eGFR -6v- јачина гломерулске филтрације 6 варијабли, ClCr (C&G)-клиренс креатинина (*Cockcroft and Gault*), n-број испитаника, p-степен статистичке значајности, $p < 0,01$

У олигуричној фази Табела 73. и Графикон 45, у фази успостављања диурезе Табела 74. и Графикон 46. и у полиуричној фази Табела 75. и Графикон 47.

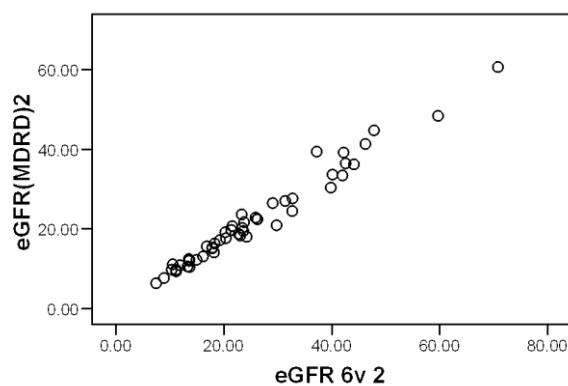


Графикон 46. Корелација јачине гломерулске филтрације (eGFR) (MDRD-4 варијабле и 6 варијабли- eGFR-6v) у олигуричној фази

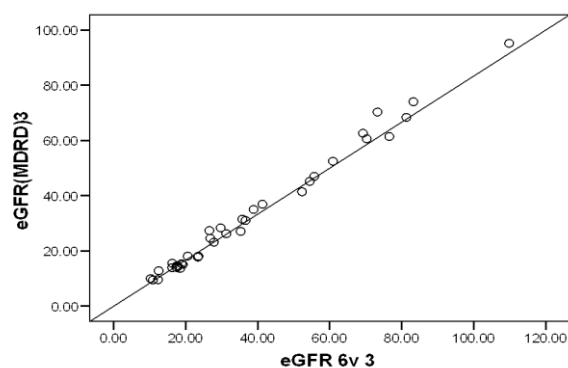
Табела 74. Корелација између различитих формула за одређивање јачине гломерулске филтрације у фази успостављања диурезе

		eGFR (MDRD)2	eGFR 6v 2	ClCr (C&G) 2
eGFR(MDRD)2	Pearson корелација	1	0.985(**)	0.850(**)
	p		0.000	0.000
	n	52	50	52
eGFR 6v 2	Pearson корелација	0.985(**)	1	0.870(**)
	p	0.000		0.000
	n	50	50	50
ClCr(c&G) 2	Pearson корелација	0.850(**)	0.870(**)	1
	p	0.000	0.000	
	n	52	50	52

Легенда: eGFR (MDRD)-јачина гломерулске филтрације 4 варијабле (*Modification of Diet in Renal Disease*), eGFR -6v- јачина гломерулске филтрације 6 варијабли, ClCr (C&G)-клиренс креатинина (*Cockcroft and Gault*), n-број испитаника, p-степен статистичке значајности, $p < 0,01$



Графикон 47. Корелација јачине гломерулске филтрације (eGFR) (MDRD-4 варијабле и 6 варијабли- eGFR-6v) у фази успостављања диурезе



Графикон 48. Корелација јачине гломерулске филтрације (eGFR) (MDRD-4 варијабле и 6 варијабли- eGFR-6v) у полиуричној фази

Табела 75. Корелација између различитих формула за одређивање јачине гломерулске филтрације у полиуричној фази

		eGFR (MDRD)3	eGFR 6v 3	ClCr (C&G) 3
eGFR(MDRD)3	Pearson корелација	1	0.995(**)	0.895(**)
	p		0.000	0.000
	n	36	36	36
eGFR 6v 3	Pearson корелација	0.995(**)	1	0.875(**)
	p	0.000		0.000
	n	36	36	36
ClCr(c&G) 3	Pearson корелација	0.895(**)	0.875(**)	1
	p	0.000	0.000	
	n	36	36	36

Легенда: eGFR (MDRD)-јачина гломерулске филтрације 4 варијабле (*Modification of Diet in Renal Disease*), eGFR -6v- јачина гломерулске филтрације 6 варијабли, ClCr (C&G)-клиренс креатинина (*Cockcroft and Gault*), n-број испитаника, p-степен статистичке значајности, $p < 0,01$

ДИСКУСИЈА

Акутна бубрежна инсуфицијенција (АБИ) је потенцијално реверзибилан и релативно чест клинички проблем (101) и значајан узрок морбидитета и морталитета због озбиљне природе примарне болести и високе инциденце компликација (102). Најчешћи узроци смртности су: инфекције, кардиоваскуларне компликације и гастроинтестинално крварење (19).

АБИ је удружена са присуством бројних коморбидних стања, нарочито после кардиоваскуларних хируршких захвата (103). Сви елементи етиологије су недовољно познати. Познато је деловање волумена, токсичних материја и других чинилаца, али још увек је недовољно разјашњено место и улога оксидативног стреса. Због тога би праћење параметара оксидативног стреса, допринело да се расветли етиолошки моменат у развоју АБИ.

Обимна експериментална истраживања потврђују улогу оксидативног стреса као важног чиниоца у патогенези АБИ. Међутим, нема података о еволуцији прооксидативно - антиоксидативних параметара од ране дијагностике до полиуричне фазе бубрежне инсуфицијенције код људи. У том смислу, циљ нашег истраживања је био да одреди оксидативни статус и динамику промена током три фазе АБИ.

КАРАКТЕРИСТИКЕ БОЛЕСНИКА

Акутна бубрежна инсуфицијенција у јединицама интензивне неге јавља се код старијих боленика, претежно мушкараца са високом стопом морталитета (9). И наши болесници који су развили АБИ у јединици интензивне неге после кардиоваскуларних хируршких интервенција најчешће су били старији. Просечна старост наших испитаника било је $65,22 \pm 12,86$ година. Преко 65 година имало је 37 болесника (53,6%), ако се посматрају болесници преко 60 година тај проценат се значајно повећава на 69,56%. Болесници са руптуром ААА били су старији, али та разлика није статистички значајна и у тој групи најзаступљенији су били

испитаници од 65 до 74 године, док у преостале две групе најзаступљенији су били болесници доби од 55 до 64 године. Статистички значајно чешће су били мушкарци (87%). Заступљеност према полу слична је као код других истраживача (104, 105). Болесници су у високом проценту били претерано ухрањени или гојазни 62,3%, са просечном вредношћу ВМІ $26,38 \pm 0,45 \text{ kg/m}^2$ и медијаном $25,95 \text{ kg/m}^2$. Такође, код других истраживача вредности ВМІ код болесника у јединицама интензивне неге са АБИ услед акутног респираторног дистрес синдрома, биле су сличне нашим резултатима, медијана ВМІ била је 27.3 kg/m^2 . Постоји значајна повезаност виших вредности ВМІ са повећаном учесталошћу АБИ код ових болесника, али је у овој студији запажено да је смртност код болесника са већим ВМІ смањена (106).

Недостатак раних показатеља АБИ и недовољно брзо започињање лечења су важни узроци високог морбидитета и морталитета оболелих.

Потребно је увести ране показатеље оштећења бубрега, биомаркере, који би помогли да се болест открије, прати ток у случајевима примене лекова за успоравање прогресије болести бубрега и прогноза. Поред одређивања креатинина у серуму, показатељи АБИ се могу открити у плазми (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* - NGAL и цистатин С) и у мокраћи (NGAL, *kidney injury molecule-1*- KIM-1, интерлеукин-18, цистатин С, *alfa1*-микроглобулин, *Fetuin-A*, *Gro-alfa* и *meprin*). KIM-1 је трансмембрански тубулски протеин са непознатом функцијом који се не детектује код здравих бубрега, али је обележје скоро свих протеинуричних, токсичних и исхемичних болести бубрега. *Liangos et al.* (107) су показали да је уринарни KIM-1 показатељ нежељених клиничких исхода код 201 хоспитализованих болесника са АБИ. Болесници са највишим вредностима KIM-1 имају 3.2-пута већу вероватноћу за примену дијализе или смртни исход у поређењу са болесницима који су имали ниске вредности. Вредности NGAL-а у урину 2h после иницијалног догађаја веће од 100 ng/ml указују на развој акутног оштећења бубрега (108). Цистатин С може открити АБИ један до два дана раније у односу на пораст креатинина (109) Нови биомаркери за праћење оштећења проксималних тубула су неопходни, јер промене у тубулоинтерстицијуму значајно доприносе прогресији бубрежне слабости и воде ка терминалној фази болести.

Студије у којима су праћени болесници у јединицама интензивне неге са АБИ углавном су обухватале болеснике опште интензивне неге. Процент АБИ после хируршких интервенција у тим студијама био је 41,1%-63,9%. У њима су доминирале кардиохируршке операције, респираторне, кардиоваскуларне болести, хирургија гастроинтестиналног тракта и гастроинтестиналне болести и сепса (110, 111). У нашем истраживању од 69 болесника само један болесник имао је АБИ као последицу срчане инсуфицијенције, а код осталих болесника АБИ се јавила после кардиоваскуларних хируршких интервенција. Анеуризму абдоминалне аорте имало је 60,9% болесника, од тога 27,5% имало је руптуру ААА. *Roh* и сарадници у свом истраживању су забележили инциденцу АБИ код болесника након ААА 54% (112).

ПЕРИОД ДО ПОСТАВЉАЊА ДИЈАГНОЗЕ, ПРИМЕНА СУПОРТИВНЕ МЕХАНИЧКЕ ВЕНТИЛАЦИЈЕ, ХЕМОДИЈАЛИЗЕ, ПОЈАВА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ ЈЕТРЕ, ПОРАСТ КРЕАТИН КИНАЗЕ

Време до постављања дијагнозе АБИ код 85,5% болесника било је у прва 4 дана, а исти податак налазимо и код других аутроа (113). Болесници су били са бројним коморбидитетима. Инсуфицијенцију јетре имало је 26,1%, док је код других аутора тај проценат знатно виши 32,5% (105). Пораст кардиоспецифичних ензима имало је 36,2%, знатно више него у студији *Cruz* и сарадника 27,4% (105). У наведеној студији проценат болесника са АБИ након хируршких интервенција је 27,8%. Процент болесника који су захтевали супортивну вентилацију у нашем истраживању био је 49,3%, код других аутроа тај проценат је и виши чак 75% (104) или 76,1%, а код болесника са сепсом тај проценат је 85,4% (114). Разлика потиче у већој заступљености болесника са акутним респираторним дистрес синдромом или септичних болесника. Лечење хемодијализама примењено је код 14,5% болесника. Слични подаци добијени су у великој студији којом је обухваћено 29269 болесника у јединицама интензивне неге, где је 13,8% лечено хемодијализом (110) или 14,2% ретроспективном студијом *Hoste*-а којом је обухваћено 5383 испитаника (111) или 19,1%, мада има и студија са значајно већим процентом болесника лечених дијализама 30,3% (105). Није било

болесника на перитонеалној дијализи (ПД), док *Uchino* и сарадници показују да је проценат лечених ПД 3,2% што се може објаснити доминантном патологијом наших болесника услед кардиоваскуларних операција.

С обзиром да су контраиндикације за акутну ПД недавна абдоминална и кардиоторакална хирургија, перитонео-плеурална комуникација, запаљење зида абдомена, гљивични перитонитис, тешка респираторна инсуфицијенција, графт абдоминалне аорте, изражен хиперкатаболизам, тешка хиперкалиемија и тежак акутни едем плућа. ПД се широко користи код болесника са АБИ, нарочито код хемодинамски нестабилних или са ризиком од крварења због тешких поремећаја коагулације, код одојчади и деце. Иако се ПД сматра мање ефикасном од ХД она остаје терапија која се лако и једноставно може применити, посебно за новорођенчад и децу са АБИ (115). Оптимално време за започињање дијализе није усаглашено. Међу пацијентима који су лечени дијализама, континуирани методи су најчешћи модалитет 80,0% или 85,9% (110,105). Према нашим подацима смртност је износила 56,52%. Ови подаци корелирају са подацима других аутора, код којих је смртност код болесника након кардиопулмоналног *by pass*-а који су развили АБИ 60,3% (9, 110).

ДИУРЕЗА КОД ИСПИТАНИКА ПРЕМА ФАЗАМА

Вредности диурезе биле су статистички значајно различите по фазама АБИ, при чему је најнижа била у олигуричној фази, а највиша у полиуричној фази. Интензивном терапијом и надокнадом течности анурија код већине болесника изостаје или уколико се јави траје кратко. Олигурија у АБИ је лош прогностички знак. Диурезу мању од 400ml/24h имало је 17,39% испитаника. Просечна вредност диурезе била је $1567,39 \pm 1015,05$ ml/24h у олигуричној фази, у фази успостављања диурезе, вредности су биле статистички значајно више $2884,38 \pm 1407,70$ ml/24h, а у полиуричној фази $3932,94 \pm 1894$ ml/24h. Диуреза је била статистички значајно виша у полиуричној фази у односу на олигуричну фазу ($p < 0,0001$) и на фазу успостављања диурезе ($p < 0,05$). Код других аутора просечне вредности диурезе су 955ml/дан код болесника који су били на диуретској терапији и 800ml/дан који нису били на диуретској терапији (116) или 1100

ml/дан, са процентом олигуричних 19,7% (105), који је сличан нашем резултату. Иако без значајне разлике у диурези у тренутку постављања дијагнозе, примећено је да болесници који су били на диуретској терапији имају значајно ниже вредности азотних материја у крви (105).

КРВНИ ПРИТИСАК ИСПИТАНИКА У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Крвни притисак (ТА) код већине болесника је био нормалан или снижен у свим фазама АБИ (у олигуричној 83,8% испитаника имали су ТА до 140 mmHg). Најниже вредности крвног притиска имали су испитаници у олигуричној фази, (54,4%) имало је крвни притисак нижи од 120 mmHg, што је битан фактор за настанак АБИ. У фази успостављања диурезе највише испитаника имало је ТА 120-140 mmHg 20 (42,6%), а у полиуричној фази поново је био најзаступљенији ТА нижи од 120 mmHg 14 (46,7%). Крвни притисак преко 140mmHg процентуално најзаступљенији био је у полиуричној фази 9 (30%). Статистички значајно више хипотензивних било је само у олигуричној фази, што је један од фактора који доприносе настанку АБИ.

КРВНА СЛИКА ИСПИТАНИКА ПО ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Анемија је била присутна код већине болесника, што је један од фактора који доприносе оксидативном стресу, често је коригована трансфузијама. Број еритроцита и ниво хемоглобина је био нижи од минималне референтне вредности код жена у олигуричној и фази успостављања диурезе, а код мушкараца у свим фазама АБИ. Ниво хематокрита у односу на минималне референтне вредности био је нижи у свим фазама код испитаника оба пола, док је статистици значајно порастао у полиуричној фази у односу са олигуричну фазу.

Једна од најчешћих компликација АБИ јесте инфекција, што показује пораст леукоцита у свим фазама АБИ са просечном вредношћу $13,88 \pm 5,81$ ($\times 10^9/l$) у олигуричној фази, у фази успостављања диурезе $13,09 \pm 5,60$ ($\times 10^9/l$), а у

полиуричној фази $12,94 \pm 4,99$ ($\times 10^9/l$). Код *Bagshaw*-а и сарадника на 1753 болесника са АБИ у јединицама интензивне неге медијана леукоцита је износила $13,4 \times 10^9/l$ (114) што одговара и нашем резултату. Код свих болесника код којих је одређиван ПЛ6 присутан је високо статистички значајан пораст, као и код других аутора код болесника у јединицама интензивне неге са АБИ (117). Повишене концентрације ПЛ-6 могу указати на захваћеност паренхима бубрега у акутној фази, али не и на трајно оштећење (117). Да се ради о нарушеном катаболизму говори и смањење укупних протеина и албумина у свим фазама.

ДИНАМИКА БИОХЕМИЈСКИХ ПАРАМЕТРА И ГАСНИХ АНАЛИЗЕ У РАЗЛИЧИТИМ ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Просечне вредности албумина у свим фазама АБИ су биле ниже од минималне референтне вредности 34 g/l , у олигуричној фази $28,47 \pm 4,80 \text{ g/l}$, у фази успостављања диурезе $27,76 \pm 4,52 \text{ g/l}$, а у полиуричној фази $30,28 \pm 4,21 \text{ g/l}$. Вредности албумина биле су статистички значајно више у полиуричној фази, у односу на олигуричну фазу ($p < 0,004$), и на фазу успостављања диурезе ($p < 0,001$). Само је седам болесника имало вредности албумина у референтним границама, док је $89,86\%$ имало хипоалбуминемију. Хипоалбуминемија у студијама других истраживача запажена је код $43,6\%$ болесника са АБИ (105). Сличне вредности хемоглобина и броја леукоцита нађене су у истраживању *Chertow*-а и сарадника (113). Просечна вредност рН у олигуричној фази износила је $7,39 \pm 0,09$, при чему је 15 ($21,74\%$) болесника имало $pH < 7,35$, у фази успостављања диурезе $7,41 \pm 0,08$, а у полиуричној фази незнатно више $7,44 \pm 0,06$, у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе. Подаци добијени код других аутора говоре о већем степену ацидозе и нижим просечним вредностима рН $7,31 \pm 0,1$, с тим да је код септичних болесника та вредност нижа $7,28 \pm 0,1$ (114).

Просечна вредност парцијалног притиска кисеоника (pO_2) у олигуричној фази је $13,44 \pm 6,21 \text{ kPa}$, у фази успостављања диурезе $12,09 \pm 4,94 \text{ kPa}$, а у полиуричној фази $11,79 \pm 5,05 \text{ kPa}$, статистиички незначајно снижена. Просечна вредност сатурације кисеоника (SO_2) била је незнатно виша у олигуричној фази $95,13 \pm 44,96\%$, где је 6 ($8,69\%$) болесника имало хипоксију, у односу на фазу

успостављања диурезе $93,21 \pm 9,68\%$ (*Wilcoxon Z*, $p=0,127$), где је 7 (15,28%) било хипоксично, и на полиуричну фазу $94,38 \pm 5,65\%$, (*Wilcoxon Z*, $p=0,353$), 3 (10,34%) хипоксичних. Значајно више хипоксичних било је у фази успостављања диурезе, када је и степен оксидативног среса био највећи. Просечна вредност глукозе у олигуричној фази била је $7,20 \pm 3,30$ mmol/l, статистички значајно више у односу на фазу успостављања диурезе $6,31 \pm 2,55$ mmol/l, (*Wilcoxon Z*, $p<0,006$) и на полиуричну фазу $5,88 \pm 2,19$ mmol/l (*Wilcoxon Z*, $p<0,01$). Вредности гликемије биле су добро контролисане и терапијски кориговане код болесника са дијабетесом. Запажа се да су највише вредности гликемије биле непосредно постоперативно, убрзо по започинјанју интензивне терапије вредности су биле у референтним границама. Истраживања оксидативног стреса код дијабетичара показује да су вредности GSH значајно снижене у одосу на здраве особе. Просечна концентрација калијума (K) је у референтним границама у свим фазама АБИ, а статистички је значајно нижа само у полиуричној фази у односу на олигуричну фазу $p<0,01$, што је највероватније последица полиурије и значјне диуретске терапије. Калијум је електролит који има веома важне функције у ћелији: одржавање интраћелијског волумена, електронеутралности и осмотског притиска, затим веома значајан за синтезу протеина и гликогена. Хипокалијемија доводи до мишићне слабости, а у тешким случајевима настаје рабдомиолиза. Хиперкалијемија доводи до смањења мембранског потенцијала и узрокује трајну деполаризацију што има за последицу успорено спровођење импулса и отежану или онемогућену контракцију са последицама на мишићима и крвним судовима.

Фактори ризика за настанак АБИ су сва стања која доводе до смањења циркулаторног волумена, што за последицу даје хипоперфузију бубрега, а то су смањење средњег артеријског притиска, хипотензија, хипоксија, пораст параметара запаљења, појава сепсе, нефротоксичне супстанце, позитиван притисак механичке вентилације и пораст интраабдоминалног притиска.

Од момента постављања дијагнозе до полиуричне фазе вредности азотних материја су биле повишене. Најзначајнији пораст азотних материја и смањење eJGF било је у фази успостављања диурезе. Постоји високо статистички значајна повезаност између различитих формула за одређивање eJGF у свим фазама АБИ.

ПАРАМЕТРИ ОКСИДАТИВНОГ СТАТУСА У РАЗЛИЧИТИМ
ФАЗАМА АКУТНЕ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Последњих година објављено је неколико студија које разматрају преваленцу различитих параметара оксидативног стреса код болесника са АБИ, као што је мокраћна киселина (118), проинфламаторни цитокини који су значајно повећани код болесника са АБИ у односу на здраве особе (117), смањење тиола у серуму, повећање глутатион-S-трансферазе (119). Бубрежна оксигенација је знатно смањена код болесника са АБИ после кардиоваскуларних операција (120).

С друге стране, не постоје студије које прате параметре оксидативног стреса у различитим фазама АБИ, како би се евентуално утврдио моменат највећег оксидативног оштећења, као и моменат за могуће деловање одрађених терапијских процедура. Такође се отвара поље за компаративне студије експерименталних модела и пацијената са АБИ, а у циљу проналажења ефикасније терапије оксидативних оштећења.

АБИ може бити изазвана или погоршана дејством реактивних врста кисеоника, али такође већ настала АБИ може утицати на механизме антиоксидативне заштите организма (121). У том смислу, повећање оксидативног стреса може бити важан тренутак за нутритивне и фармаколошке ефекате терапије код болесника са АБИ (121). Стварање реактивних врста кисеоника и азот монооксида у хипоксијско-реперфузионим оштећењима могу узроковати настанак цитотоксичних метаболита, пероксинитрита, који изазива липидну пероксидацију и оштећења DNA (122). Реваскуларизација исхемијских ткива може бити праћена микроваскуларном дисфункцијом, што доводи до локалних и системских оштећења ћелија и органа. Поред бројних других механизма, патофизиологија исхемијско/реперфузионог оштећења узрокована је NO-посредованом релаксацијом глатких мишића и NO/O₂⁻ дисбалансом у ендотелним ћелијама у корист супероксид снјон радикала (123, 124, 125 и 126).

Улога оксидативног стреса има важну улогу у развоју АБИ, исхемијско/реперфузионог оштећења (127, 128). Мада нисмо пронашли статистички значајне промене у нивоима O₂⁻ прихваћено је да супероксид анјон радикал учествује у оштећењу ћелија, исхемијско-реперфузионог модела, али

остаје непознато које молекуларне врсте кисеоника су одговорне за оштећења ћелија. Релативни недостатак детектабилних ефекта SOD може се објаснити његовом потрошњом, у првом реду антиоксидативне заштите, што корелира са статистички незнатним променама у O_2^- и H_2O_2 .

У нашој студији вредности свих прооксидативних параметара (TBARS, NO, O_2^- и H_2O_2) су значајно повећани у поређењу са контролном групом, што може указивати да је у олигуричној фази АБИ, производња слободних радикала веома изражена. Овај резултат је у корелацији са налазима *Mishra* и сарадника (95), који је забележио повишене вредности липидне пероксидације (малондиалдехида) и нитрита код деце са АБИ у поређењу са контролном групом. Такође су предложили да се нивои азотних материја користе у предвиђању морталитета код болесника са АБИ (95).

Schuck et al. су пронашли повећан ниво TBARS-а код пацова са моделом АБИ (129). Други аутори су такође показали пораст вредности TBARS и нитрита на моделу пацова жива-хлоридом-индуковане нефротоксичности (130) и пораст вредности TBARS, нитрита, нитрата код болесника са једностраном нефректомијом (131). Налаз нашег истраживања и ова испитивања сугеришу да ROS могу бити повећани како у плазми тако и у ткивима у АБИ.

Током свих фаза АБИ нивои других ROS у плазми, као што су O_2^- и H_2O_2 нису се значајно мењали у односу на олигуричну фазу.

Значајан извор H_2O_2 у многим васкуларним коритима је ксантин–оксидаза (ХО). У експерименталним условима претретман алопуринолом смањује оксидативни стрес постхипоксичних култура ендотелних ћелија. Распоживост NO је важан фактор који утиче на системске промене после И/Р оштећења (26). Локални ефекти слободних радикала и смањена синтеза NO активирају фосфолипазу (PLA), фактор активације тромбоцита (PAF) (85), каскаду комплемента (27), те усходно регулишу Р-селектин ICAM и Е-селектин. Нисходни ефекторни молекул у овим путевима је *nuklear faktor kapa B* (NFkB), који омогућава даљу транскрипцију многих проинфламаторних цитокина (IL-1, IL2, TNF итд). Нежељени след догађаја даље подстичу фактори ризика хипертензија, *diabetes mellitus* и/или хиперхолестеролемија који повећавају стварање супероксида, ролинг, адхеренцију и миграцију леукоцита, синтезу

леукотријена, секвестрацију албумина из венула, активацију PAF, итд., Експериментална инхибиција хидроксиметил-глутарил-коензим-А редуктазе (HMG CoA) статинима смањује И/Р лезије (28).

Хиперфузија најчешће захвата читав организам, док само ретко захвата изоловано бубреге (трансплантација или хирургија аорте). Токсично оштећење бубрега нема селективни ефекат само на бубреге већ захвата и неке друге органе.

Азот моноксид (NO) у организму има значајне физиолошке улоге, као сигнални молекул у ендотелним и нервним ћелијама и ефекторни је молекул активираних имуних ћелија (61). Његово повећано стварање може бити узрок оштећења ћелија.

Липидна пероксидација је најбоље проучена штетна последица деловања ROS на живе организме, низ ланчаних реакција слободних радикала које доводе до разарања полинезасићених масних киселина (*polyunsaturated fatty acids* - PUFA) ћелијских мембрана и смрти ћелија (65). Потенцијална оштећења везана су за реакције вишка ROS са липидима, протеинима, нуклеинским киселинама, угљеним хидратима.

Вредност TBARS-а статистички значајно је порасла у фази успостављања диурезе и у полиуричној фази у односу на олигуричну фазу. Према старосној доби вредности нису биле статистички значајно различите ни у једној фази испитивања. Код болесника на хемодијализи вредности TBARS-а нису се значајно разликовале. У односу на вредности Cr тако и у оквиру истих вредности Cr према фазама испитивања. Према присуству AAA вредности TBARS-а нису биле значајно различите између фаза АБИ, у олигуричној фази болесници са AAA у односу на болеснике без AAA имали су значајно више вредности. Према примени SIMV-а вредности нису биле различите.

Реактивне врсте кисеоника могу индуковати различите типове оштећења ћелија, због тога могу играти и важну улогу у механизму настанка или погоршања акутне бубрежне инсуфицијенције, било услед исхемијско/реперфузионог или токсичног оштећења.

Вредности супероксид анјон радикала, иако највише у фази успостављања диурезе нису биле статистички значајно различите по фазама. Према старосној доби вредности O_2^- нису се разликовале. Код болесника на хемодијализи у односу на оне без хемодијализе није било значајне разлике у обе групе највише вредности су у фази успостављања диурезе, без статистичког значаја. Код болесника са $ClCr$ 29-15nmol/ml вредности су статистички значајно порасле у фази успостављања диурезе у односу на олигуричну фазу, у осталим групама формираним према вредностима $ClCr$ није било значајне разлике. У групи болесника са руптуром ААА вредност O_2^- била је највиша у фази успостављања диурезе али без статистички значајне разлике. У односу на присуство ААА није било значајне разлике. У односу на примену супортивне механичке вентилације није било значајне разлике.

Вредност NO је статистички значајно порасла у фази успостављања диурезе у односу на олигуричну фазу. Код старијих болесника преко 65 година пораст NO је био значајан у фази успостављања диурезе, док код млађих тај пораст није значајан. Пораст вредности NO био је значајан код болесника без хемодијализе у фази успостављања диурезе. Код болесника са $ClCr$ 29-15nmol/ml вредности су статистички значајно порасле у фази успостављања диурезе у односу на олигуричну и полиуричну фазу. У фази успостављања диурезе вредности NO у односу на $ClCr$ значајно су се разликовале. У односу на присуство ААА није било значајне разлике. У односу на примену супортивне механичке вентилације није било значајне разлике.

Средња вредност H_2O_2 порасла је статистички без значаја у фази успостављања диурезе и у полиуричној фази у односу на олигуричну фазу. Код старијих болесника вредности су биле значајно ниже у олигуричној и фази успостављања диурезе у односу на млађе. У односу на хемодијализу није било значајне разлике. У односу на вредности $ClCr$ највише вредности у свим фазама биле су код болесника са $ClCr$ 59-30nmol/ml, статистички значајно више у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе. У полиуричној фази вредности H_2O_2 у односу на $ClCr$ значајно су се разликовале. Иако су вредности највише у фази успостављања диурезе код болесника са руптуром са ААА и без ААА, у односу на присуство ААА није било значајне

разлике. У односу на примену супортивне механичке вентилације није било значајне разлике, али код болесника код којих је примењена супортивна механичка вентилација вредности су биле статистички значајно ниже у фази успостављања диурезе.

Емпиријска дистрибуција свих испитиваних реактивних врста кисеоника, у свим фазама испитивања, статистички је значајно различита од нормалне.

Активност укупне SOD показује статистички незначајне разлике у испитиваним фазама. Генерално мале разлике у активности SOD, у различитим фазама испитивања, у складу су са налазима других аутора, да се активност SOD значајно мења тек при високој продукцији реактивних врста кисеоника (132). Такође смањење активности у олигуричној фази а затим пораст може се објаснити и самом брзином реакције у којој учествује SOD. Код млађих болесника постоји значајан пораст SOD у полиуричној фази у односу на олигуричну, док се вредности у појединим фазама нису значајно разликовале у односу на доб болесника. Код болесника на ХД вредности су значајно ниже у полиуричној фази. SOD вредности могу указивати да је код старијих и код болесника на ХД антиоксидативна заштита снижена. У односу на вредности ClCr вредности се нису значајно мењале. Код болесника са руптуром ААА вредности су значајно снижене у полиуричној фази у односу на олигуричну. Такође, значајно ниже вредности биле су код болесника са ААА у односу на болеснике без ААА у олигуричној и фази успостављања диурезе. У односу на примену супортивне механичке вентилације није било значајне разлике.

Активност каталазе (CAT) у полиуричној фази била је статистички значајно снижена у односу на олигуричну, што прати пораст водоник пероксида. Активност CAT се значајно мења у условима високе продукције H_2O_2 и нарочито је изражена у еритроцитима. Код болесника преко 65 година вредности H_2O_2 су биле значајно снижене у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе. Значајан пад вредности у полиуричној фази био је и код болесника на ХД и код болесника без ХД, док се вредности у појединим фазама болести нису разликовале. У односу на вредности ClCr вредности се нису значајно мењале. Код болесника са руптуром ААА вредности су значајно снижене у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе. У

односу на присуство AAA није било значајне разлике по фазама АБИ. Код болесника код којих је примењена супортивна механичка вентилација вредности су биле статистички значајно ниже у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе. У односу на примену супортивне механичке вентилације по фазама АБИ ние било значајне разлике.

Вредности GSH су порасле у фази успостављања диурезе статистички значајно, а у полиуричној фази је пала статистички значајно у односу на фазу успостављања диурезе. Глутатион има многобројне функције у ћелији: неопходан је у заштити ћелија од негативног ефекта радијације, кисеоничних слободних радикала и других реактивних кисеоничних интермедијера. Он лако реагује са различитим радикалима, укључујући и хидроксил радикал, затим H_2O_2 и других пероксида кроз реакције које катализује GSH-Px. Тим ракцијама спречава се оксидација липида ћелијске мембране. Највише вредности су у фази успостављања диурезе, када су највише вредности већине реактивних врста кисеоника. Вредности GSH смањују се са старењем (133). Наши резултати GSH у доби до 65 година показали су статистички значајан пораст вредности у фази успостављања диурезе у односу на олигуричну и полиуричну фазу, док се вредности GSH код болесника старијих од 65 година нису статистички значајно мењале. Код млађих болесника вредности GSH биле су више али без статистичке значајности. У односу на хемодијализу није било значајне разлике. Статистиички значајно ниже вредности биле су у фази успостављања диурезе код боолесника којис у били на ХД. У односу на вредности ClCr код болесника са ClCr 59-30nmol/ml, статистички значајно ниже вредности биле су у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе. Код болесника са руптуром AAA и без AAA вредности су значајно порасле у фази успостављања диурезе у односу на олигуричну фазу. У олигуричној фази значајно више вредности имали су болесници са AAA у односу на болеснике без AAA и са руптуром AAA. У односу на примену супортивне механичке вентилације код болесника који нису захтевали SIMV-а у фази успостављања диурезе вредности су биле значајно повишене у односу на олигуричну и полиуричну фазу. У појединим фазама АБИ није било разлике вредности GSH у односу на SIMV.

Оксидативни стрес је био највиши у фази успостављања диурезе у тренутцима највећег оштећења бубрежне функције праћене порастом азотних материја и смањењем вредности eJGF. Пораст оксидативног стреса може имати важну улогу у патофизиолошком механизму настанка АБИ.

Нивои оба антиоксидативна ензима (SOD и CAT) нису се значајно мењала у нашем испитивању. С друге стране, само промене GSH могу бити показатељ адекватног одговора на специфичан процес болести и реперфузионе феномене. У фази успостављања диурезе вредност GSH се драматично повећала, са последичним падом у полиуричној фази, слично динамици нитрита и сугерише адекватне одговоре на исхемијско/реперфузионо оштећење. Подаци о GSH су посебно интересантни с обзиром да се вредности (SOD и CAT) које представљају прву линију одбране нису битније мењале. Наши резултати указују на допринос других реактивних врста глобалној оксидативном оштећењу АБИ приликом разматрања "мировања" каскаде O_2^- /SOD/ H_2O_2 /CAT.

Ензимски антиоксидативни систем састоји се од каскаде ензима, чија активност мора бити добро регулисана и међусобно синхронизована, како би се постигла заштита од могућих оксидативних оштећења. Ензимску каскаду чини низ антиоксидативних ензима од којих су најважнији, ензими прве линије одбране: SOD, CAT и GSH-Px. SOD је кључни ензим, јер својом активношћу уклања O_2^- преводећи га у H_2O_2 , који се даље из система реактивних врста кисеоника, елиминише активношћу каталазе и дејством пероксидазе. Иако без статистички значајне разлике, запажамо да пораст O_2^- у фази успостављања диурезе, прати пад вредности SOD, док пораст H_2O_2 прати пад вредности CAT.

У поређењу са контролама, код болесника са АБИ у олигуричној фази, су значајно смањене вредности CAT, а повећане вредности GSH и SOD (134). Једно од могућих објашњења за овај резултат може бити компензаторни одговор антиоксидативног одбрамбеног система у олигуричној фази АБИ, када је повећан оксидативни стрес. Друге студије такође указују на промене активности антиоксидативних ензима у току АБИ. *Metnitz et al.* су пронашли смањење антиоксидативне активности CAT, SOD и глутатион-пероксидазе (GSH-Px) код болесника са мултисистемском органском инсуфицијенцијом (MOSF) повезаном са акутним бубрежном инсуфицијенцијом (33).

Оксидативни стрес поред канцерогенезе, је одговоран за настанак великог броја дегенеративних процеса, болести и синдрома: атеросклероза, исхемијска болест срца, хроничне инфламаторне болести, акутни инфламаторни поремећаји, фотооксидативна оштрећења ока, обољења централног нервног система и мноштво поремећаја везаних за старење, укључујући и чиниоце који леже у основи старења. Неке поремећаје може погоршати или иницирати дејство бројних прооксидативних агенаса из околине, хране и лекова. Токсини који изазивају АБИ могу бити ендогени и егзогени. Они се метаболишу и нагомилавају у бубрезма и превазилазе њихов капацитет елиминације.

Оксидативни стрес игра значајну улогу у настајању АБИ. Наиме, повећан ниво прооксиданаса и смањење антиоксидативне активности код болесника са акутним коронарним синдромом (АКС) (135), као и у крви мајки и фетуса у трудноћи са феталним дистресом (136).

Међутим, у овом истраживању чини се да O_2^- /SOD/ H_2O_2 /CAT каскада није главни играч, док смо приметили значајну улогу липидне пероксидације, нитрита и компензаторно повећање нивоа GSH, као значајног интрацелуларног антиоксиданта (134). Релативно ограничење ове студије је одсуство одређивања неких других параметара попут пероксинитрита (ONOO-) и оксидованог глутатиона (GSSG), што се може укључити у даља истраживања. Резултати овог рада могу бити од клиничког значаја у вези бољег разумевања улоге оксидативног стреса у патогенези АБИ, а тиме и побољшања лечења таквог комплексног патофизиолошког феномена, у смислу укључивања антиоксидативне адијуватне терапије у ових болесника.

КОРЕЛАЦИОНА АНАЛИЗА ПАРАМЕТАРА ОКСИДАТИВНОГ СТАТУСА У ОДНОСУ НА ФАЗЕ БОЛЕСТИ

Резултати корелационе анализе у олигуричној фази показали су да највиши степен корелације постоји између варијабли O_2^- и H_2O_2 , ($R=0,547$, $p<0,0001$), као и O_2^- и GSH, а добијени коефицијент корелације говори да је корелација висока и статистички значајна ($R=0,439$; $p<0,0001$), такође и између O_2^- и TBARS постоји висока корелација, статистички значајна ($R=0,337$; $p<0,005$), онда између O_2^- и

CAT ($R=0,344$; $p<0,004$), и између O_2^- и SOD ($R=0,316$; $p <0,009$). Након тога постоји значајна корелација између CAT и H_2O_2 ($R=0,258$ $p<0.035$).

У фази успостављања диурезе резултати корелационе анализе показали су да највиши степен корелације постоји између варијабли O_2^- и H_2O_2 , а добијени коефицијент корелације да је висока корелација и статистички значајна ($R=0.430$, $p<0,003$), али не постоји значајна корелација између O_2^- и GSH као у олигуричних фази. Између O_2^- и TBARS доказана је значајна корелација ($R=0,320$, $p<0,03$) и између O_2^- и SOD ($R=0,328$, $p<0.026$), а затим између TBARS и SOD, а добијени коефицијент корелације потврђује да је статистички значајна корелација ($R=0,339$, $p<0.021$). Значајна корелација постоји и између SOD и H_2O_2 ($R=0,305$, $p<0,04$), као и повезаност SOD и CAT ($R=0.451$, $p<0.002$). Остале корелације су ниске или готово занемарљив.

Резултати корелационе анализе у полиуричној фази показују највећи степен корелације између нивоа O_2^- и TBARS ($R=0.388$, $p<0,028$), између TBARS и H_2O_2 ($R=0,368$, $p<0.038$), као и између CAT и SOD ($R=0,379$, $p<0,032$). Други корелације су ниске или готово занемарљиве.

Корелације између параметара редокс статуса олигуричне и фазе успостављања диурезе су показали да је највећи степен корелације, статистички значајан, између варијабли CAT (олигуричне фазе) и ниво TBARS (фаза успостављања диурезе) ($R=0,309$, $p<0.039$). Резултати корелација других параметара у ове две фазе су показали да највећи степен корелације постоји између варијабли O_2^- (олигуричне фазе) и CAT (фаза успостављања диурезе) ($R=0,355$, $p<0.017$) и SOD (фаза успостављања диурезе) ($R=0,384$, $p<0,009$), а када се анализира O_2^- фазе успостављања диурезе и CAT олигуричне фазе добијен је коефицијент корелације који потврђује да је статистички значајна корелација ($R=0.310$, $p <0.038$), а затим олигуричне фазе SOD ($R=0,308$ $p<0,04$) и CAT фазе успостављања диурезе са O_2^- и H_2O_2 олигуричне фазе ($R=0,332$, $p<0.026$).

Корелационом анализом параметара између параметара редокс статуса фазе успостављања диурезе и полиуричне фазе. Статистички значајна корелација постоји између O_2^- фазе успостављања диурезе и TBARS полиуричне фазе ($R=0,435$; $p<0,015$) и између O_2^- полиуричне фазе и TBARS фазе успостављања диурезе ($R=0,371$; $p<0,04$). Статистички значајна корелацији ($R=0,525$; $p<0,002$),

постоји између O_2^- фазе успостављања диурезе и H_2O_2 полиуричне фазе, затим NO фазе успостављања диурезе са CAT из полиуричне фазе ($R=0,360$; $p<0,046$) и SOD полиуричне фазе ($R=0,439$; $p<0,013$).

Упоредјујући резултате кроз три фазе мерења нашли смо статистички значајну разлику у нивоу азот монооксида, који се статистички значајно повећава у фази успостављања диурезе ($p<0,05$), а затим смањује у полиуричној фази, статистички значајан пораст TBARS који је порастао у фази успостављања диурезе ($p<0,05$), а затим, се није битније мењао и пораст редукованог глутатиона у фази успостављања диурезе ($p<0,05$), а затим значајно смањење у полиуричној фази. Наши резултати су показали фазно-зависну модификацију код три параметара оксидативног статуса (TBARS, NO и GSH). Да ли те промене доприносе погоршању бубрежне функције у АБИ остаје да се утврди.

Акутна бубрежна инсуфицијенција остаје једна од најчешћих компликација код болесника у јединицама интензивне неге, удружена са великом стопом смртности и део је мултиорганске инсуфицијенције.

Ефикаснијем лечењу АБИ доприносе методе замене бубрежне функције, које су омогућиле успешну контролу катаболизма, азотемије, електролитног састава и ацидобазне равнотеже у организму, све ефикаснији антимикуробни агенси који омогућавају брзу и мање токсичну терапију инфекција, као и напредак у области вазоактивних лекова.

Лечење болесника са АБИ и поред значајног напретка у развоју метода за замену бубрежне функције, конзервативног лечења, примене одређених једињења различитог биолошког дејства и даље представља велики проблем и важно поље за проналажење адекватније стратегије лечења и превенције болести. Повећање оксидативног стреса могло би бити важан моменат за деловање нутритивне и фармаколошке терапије код пацијената са АБИ.

Антиоксидативна терапија попут CoQ_{10} и витамина Е и С, као и антиоксидативни ефекат бројних лекова и синтетизованих антиоксидативних ензима могу допринети ефикаснијем лечењу АБИ смањењем оксидативног стреса. Недостатак CoQ_{10} утиче на појаву артеријске хипертензије, ремети биохемијске процесе и генерисање електричних импулса у срчаном мишићу срчане аритмије и инсуфицијенције, исхемијске болести срца и мозга и

артериосклерозе (94). Витамин Е радикал је релативно стабилан. У реакцији са ROS и органским пероксидима, витамин Е делује као антиоксидант који стабилизује ћелијске мембране. Заштитна улога витамина Е је важна у спречавању артеросклерозе и болести коронарних артерија (46).

Праћење основних биохемијских анализа, као показатеља бубрежне функције са једне стране и параметара оксидационог стреса са друге стране и утврђивање њихове повезаности омогућиће да на индиректан начин, преко доступних, рутински одређиваних параметара, а за чије одређивање нису потребна велика материјална средства, пратимо стање оксидационог стреса.

Превентивне мере које је могуће применити код пацијената у јединици интензивног лечења како би се смањила инциденца јављања акутног оштећења бубрега, а самим тим смањено и морталитет. Рад на превенцији почиње већ при пријему у јединицу интензивног лечења утврђивањем фактора ризика за развој акутног оштећења бубрега после чега се прате централни венски притисак, средњи артеријски притисак, диуреза и сатурација централне венске крви кисеоником и коригују нефармаколошким и фармаколошким мерама уз избегавање или редукцију нефротоксичних агенаса.

Најзначајнији фактори ризика за развој акутне бубрежне инсуфицијенције присутни су на самом пријему су акутна респираторна и кардиоваскуларна инсуфицијенција (укључујући хиповолеммију и хипотензију), затим старост преко 65 година, присуство инфекције (укључујући септична стања), присуство хроничне срчане инсуфицијенције, *diabetes mellitus*, лимфом или леукемиа, цироза јетре, рабдомиолиза и повишени интраабдоминални притисак. Примена радиоконтрастних средстава, АСЕ инхибитори, нестероидни антиинфламаторни лекови, нефротоксични антибиотски лекови (аминогликозиди, амфотерицин Б) стање после тешких оперативних захвата (137, 138).

Постављање ране дијагнозе АБИ у току кардиоваскуларних хируршких интервенција помоћу нових биомаркера унутар 2-6 сати, могли би допринети ефикаснијем лечењу АБИ.

Студије на експерименталним моделима АБИ код пацова са исхемијско/реперфузионим моделом, показују значајно побољшање бубрежне функције након примене антиоксидативне терапије: инхибитора индуцибилне

азот оксид синтетазе (iNOS), лизина и ћелијски пермеабилне лецитинизирани супероксид дисмутаза (SOD) (139).

Будућа истраживања могу бити усмерена ка коришћењу антиоксидативне терапије у покушају да се смањи висока стопа смртности код болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом.

ЗАКЉУЧЦИ

Закључци нашег истраживања о показатељима оксидативног стреса у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенције, спроведеног у јединици интензивне неге Клинике за кардиоваскуларне болести у Клиничком Центру Србије у Београду и у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, код 69 болесника са АБИ су следећи:

1. Вредности супероксид анјон радикала, иако највише у фази успостављања диурезе нису биле статистички значајно различите по фазама АБИ.
2. Средња вредност H_2O_2 порасла је, али статистички без значаја у фази успостављања диурезе и у полиуричној фази у односу на олигуричну фазу. Код старијих болесника вредности су биле значајно ниже у олигуричној и фази успостављања диурезе у односу на млађе. У односу на вредности $ClCr$ највише вредности у свим фазама биле су код болесника са $ClCr$ 59-30nmol/ml, статистички значајно више у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе.
3. Вредност азот монооксида је статистички значајно порасла у фази успостављања диурезе. Код старијих болесника преко 65 година пораст NO био је значајан у односу на болеснике до 65 година у фази успостављања диурезе.
4. Вредност $TBARS$ -а статистички значајно је порасла у фази успостављања диурезе и у полиуричној фази у односу на олигуричну фазу. Према старосној доби вредности нису биле статистички значајно различите
5. Активност укупне SOD показује статистички незначајне разлике у испитиваним фазама. Код млађих болесника постоји значајан пораст SOD у полиуричној фази у односу на олигуричну. Код болесника на ХД вредности су значајно ниже у полиуричној фази. Код болесника са руптуром ААА вредности су значајно снижене у полиуричној фази у односу на олигуричну. Такође, значајно ниже вредности биле су код

болесника са ААА у односу на болеснике без ААА у олигуричној и фази успостављања диурезе.

6. Активност каталазе у полиуричној фази била је статистички значајно снижена у односу на олигуричну. Код болесника преко 65 година вредности САТ су биле значајно снижене у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе. Код болесника са руптуром ААА вредности су значајно снижене у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе. Код болесника код којих је примењена супортивна механичка вентилација вредности су биле статистички значајно ниже у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе.
7. Вредности GSH порасле су у фази успостављања диурезе статистички значајно, а у полиуричној фази је пала статистички значајно у односу на фазу успостављања диурезе. GSH код болесника у доби до 65 година је статистички значајно повишен у фази успостављања диурезе у односу на олигуричну и полиуричну фазу, док се вредности GSH код болесника старијих од 65 година нису статистички значајно мењале. Статистички значајно ниже вредности биле су у фази успостављања диурезе код боолесника који су били на ХД. У односу на вредности СlCr код болесника са СlCr 59-30nmol/ml, статистички значајно ниже вредности биле су у полиуричној фази у односу на олигуричну и фазу успостављања диурезе. Код болесника са руптуром ААА и без ААА вредности су значајно порасле у фази успостављања диурезе у односу на олигуричну фазу. У олигуричној фази значајно више вредности имали су болесници са ААА у односу на болеснике без ААА и са руптуром ААА. У односу на примену супортивне механичке вентилације код болесника који нису захтевали SIMV-а у фази успостављања диурезе вредности су биле значајно повишене у односу на олигуричну и полиуричну фазу.
8. Најзначајније промене осталих биохемијских анализа од значаја за акутну бубрежну инсуфицијенцију огледају се у појави анемије, порасту леукоцита и Пб, смањењу албумина и највећем порасту азотних материја у фази успостављања диурезе са смањењем eJGF.

9. Одређивањем корелације показатеља редокс статуса у различитим фазама акутне бубрежне инсуфицијенцијесмо уочили највећу повезаност параметара оксидативног стреса у олигуричној фази, и то: O_2^- и GSH, затим O_2^- TBARS и O_2^- и CAT, заим CAT и H_2O_2 . У фази успостављања диурезе највећа корелација постоји између O_2^- и H_2O_2 . и O_2^- TBARS и O_2^- SOD, SOD и H_2O_2 . и SOD и CAT. У полиуричној фази O_2^- TBARS, TBARS и H_2O_2 , затим SOD и CAT.
10. Постоји високо статистички значајна повезаност између различитих формула за одређивање eJGF у свим фазама АБИ.

Оксидативни стрес у току АБИ је повишен, при чему долази до пораста вредности TBARS-а и азот монооксида као прооксиданата. Такође долази до пораста GSH у фази успостављања диурезе и пада у полиуричној фази. Ензимска активност каталазе је била снижена у полиуричној фази, док се вредност SOD није значајно мењала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine, 3th ed. New York: Oxford University Press Inc 1999.
2. Sies H, Oxidative stress: Introductory remarks. In: "Oxidative Stress", ed. (H.Sies), Academic Press, New York. 1985; pp.1-8.
3. Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals: reactive nitrogenspecies, reactiv oxigen species, transition metal ions, and the vascular system. Pharm Res 1996;13(5):649-62.
4. Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T. Renal antioxidant enzymes: their regulation and function. Kidnez Int 1994;45:1-9.
5. Witko Sarsat V, Friendlander M, Capeillere Blandin C et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. Kidney Int 1996; 49: 1304-1313
6. Brady HR, Brenner BM. Acite renal failiure. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DI, eds. Harrison`s principles of internal medicine.13th edition. New York, St. Luis, San Francisco: Mc Graw-Hill Inc. 1994;1265-74.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup: 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:R204–R212.
8. Bellomo R: Defining, quantifying and classifying acute renal failure. Crit Care Clin 2005;21:223–237.
9. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med 2006;34:1913–1917.
10. Poole B, Schreier R. Acute renal failure in the intensive care unit. In Textbook of critical care. 5th edition. F. Mitchell, E. Abraham, J. Vincent and P. Kochanek, editors. Elsevier. 2005, Philadelphia, Pennsylvania, USA
11. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. Ann Intern Med 2002;137:744-52.
12. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. Kidney Int 2009;76:893-899.
13. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. Adv Chronic Kidney 2008;15(3):297-307.
14. Ejaz A, Mu W, Kang DH, Roncal C, Sautin Y, Henderson G, et al. Could uric acid have a role in Acute renal failure? Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:16-21.
15. Himmelfarb J, Mcmonagle E, Freedman S, Klenzak J, Mcmenamin E, Le P.et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with Acute renal failure. J AM Soc Nephrol 2004;15:2449-56.
16. Prakash M, Kedage V, Muttigi MS, Nataraj K, Baig WW, Attur RP. Glutathione-S-Transferase and Thiol Stress in patients with acute renal failure. Online J Health Allied Scs. 2010;9(2):10.
17. Redfors B, Bragadotirr G, Sellgren J, Sward K, Ricksten SE. Acute Renal Failure is NOT an „Acute Renal Success“-A Clinical Study on the Renal Oxigen Supply/Demond Relationship in Acute Kidney Injury. Crit Care Med. 2010;38(8):1695-1701
18. Oštrić V. Akutna insuficijencija bubrega. In: Đukanović Lj. (ed). Bolesti bubrega. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva,1999;39-79.
19. Prof. dr Enisa Mešić: Akutna bubrežna insuficijencija, Dijalizna škola, Bihać 2006.
20. Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. Br Med J 1941;1:427-432.

21. Smith L, et al.: Posttraumatic renal insufficiency in military casualties. II Management, use of an artificial kidney, prognosis. *Am J Med* 1955; 18:187-198.
22. Bywaters EGI, Stead BJK: The production of renal failure following injection of solutions containing myohaemoglobin. *Q J Exp Physiol* 1944; 33:53-70.
23. Shigemoto T, Rinka H, Matsuo Y, et al. Blood purification for crush syndrome. *Ren Fail* 1997;19(5):711-719.
24. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital –acquired renal insufficiency: a prospectiv stady. *Am J Med* 1983;74:243-258.
25. Haller H, Dragun D, Miethke A et al. Antisense oligonucleotides for ICAM-1 attenuate reperfusion injury and renal failure in the rat. *Kidney Int* 1996;50:473-80.
26. Carden DL, Granger ND. Pathophysiology of ishaemia-reperfusion injury *J Pathol* 2000;190:255-66.
27. Cunningham PN, Holers VM, Alexander JJ et al. Complement is activated in kidney by endotoxin but does not cause the ensuing acute renal failure. *Kidney Int* 2000;58:1580-7.
28. Gueler F, Rong S, Park JK et al. Postischemic acute renal failure is reduced by short term statin treatment in a rat model. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2288-98.
29. Wangsiripaisan A, Gengaro PE, Nemenoff RA et al. Effect of nitric oxide donors on renal tubular epithelial cell-matrix adhesion. *Kidney Int* 1999;55:281-8.
30. Smoyer WE, Ransom R, Harris RC , Welsh MJ, Lutsch G et Benndorf R. Ischemic acute renal failure induces differential expression of small heat shock proteins. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(2):211-21.
31. Bonventre JV and Yang L. Cellular patophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 2011;121(11):4210-4221.
32. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62(5):1539-49.
33. Johnson RJ. Cytokines, growth factors and ranal injury: Wheredo we go now? *Kidney Int* 1997;52(63):2-6.
34. Peer, G., M. Blum, and A. Iaina. Nitric oxide and acute renal failure. *Nephron* 73.3. 1996:375-381.
35. Merten, Gregory J., et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *Jama* 291.19. 2004:2328-2334.
36. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM.N-acetylcysteine and nephrotoxic effects of RC agents: a new use for an old drug.*N Engl J Med.*2000;343:210-212.
37. Honda N, Hishida A. Pathophysiology of experimental nonoliguric acute renal failure. *Kidney Int* 1993;43(3):513-21.
38. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: Time forchange. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178-2187.
39. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003;101(10):3765-3777.
40. Freeman B. Free radical chemistry of nitic oxide. *Chest J* 1994;105(3):79-84.
41. Ji, LL. Oxidative stress during exercise: implikation of antioxidant nutrients. *Free Rad Biol Med* 1995; 18:1079-1086.
42. Cotgreave IA, Moldeus P. and Orrenius S. Host biochemical defence mechanism against prooxidants: *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:189-212.
43. Mujović V. M. Autakoidni sistem. (1998) Nauka, Beograd
44. Bast A. New therapeutic avenues in free radical mediated diseases. In. “Trends in Receptor Research”, ed. (Claassen, V.) Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp.1993; 159-166.
45. Heffner JE and Repine JE. Pulmonary Strategies of Antioxidant Defense. *American Review of Respiratory Disease* 1989;140(2): 531-554.
46. Dargel R. Lipid peroxidation-a common pathogenic mechanisms? *Exp Toxicol Pathol* 1991;44:169-181.

47. Dusinović S., Mijalković D., Saičić ZS., Đurić J., Žunić Z., Niketić V. and Spasić, MB. Antioxiddative defense in human myocardial reperfusion injury. *J. Environom Pathol Toxicol Oncol* 1998;17: 281-284.
48. Cross AR. and Jones OTG. Enzymatic mechanisms of superoxide production. *Biochim Biophys Acta Bio-Energetics* 1991;1057:281-298.
49. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science*, 1978;201: 875-880.
50. Nohl H. and Hegner D. Do mitochondria produce oxygen radicals in vivo? *Eur J Biochem* 1978;82:563–567.
51. Cohen LE, Tanner DJ, Schaefer HG and Levis WR. Common and uncommon cutaneous findings in patients with ataxia-telangiectasia. *J Am Acad Dermatol* 1984;10 431–438.
52. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989;58:79-110,
53. Halliwell B. (1990): Haw the characterize a biological antioxidant. *Free Rad Res Comms* 1990;9;1-32.
54. Koppenol WH. Butler J. Mechanism of reactions involving singlet oxygen and the superoxide anion. *FEBS Lett.* 1977;83(1):1-6.
55. Halliwell B and Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, First edition Clarendon Press Oxford 1985.
56. Singh SV. Rahman Q. Interelation between hemolysis and lipid peroxidation of human erythrocytes induced by silicate dust. *J Appl Toxicol* 1987;7:91-96.
57. Wheeler P.A., Watkins J. Hansing R.L. Nutrients, organic carbon and organic nitrogen in the upper water column of the Arctic Ocean: implications for the sources of dissolved organic carbon. *Deep Sea Res Pt II* 1997;44(8):1571-92.
58. Crow J.P., Beckman J.S. The Importance of Superoxide in Nitric Oxide-Dependent Toxicity. *Adv Exp Med Biol* 1996;387: 147-161.
59. Huie RE, Padmaja S. The Reaction of NO with Superoxide. *Free Radical Res Commun* 1993;18(4):195-199.
60. Beckman, J. S. and Koppenol, W. H. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and ungy. *Am J Physiol* 1996;271:1424-37.
61. Dawson TM, Snyder SH, Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. *The Journal of neuroscience* 1994;14(9):5147-59.
62. Bredt, D.S. and Snyder S.H. Nitric Oxide: a physiologic messenger molecule. *Annual Review of Biochemistry* 1994;63:175-195.
63. Moncada S., Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995 Oct;9(13):1319-30.
64. Emerit I. Reactive oxygen species, chromosome mutation and cancer: possible role of clastogenic factors in carcinogenesis. *Free Rad Biol Med* 1994;16:99-109.
65. Cotgreave I. A., Moldeus P., Orrenius, S. (1988): Host biochemical defence mechanism against prooxidants. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:189-212.
66. Halliwell B. Oxidation of low-density lipoprotein: questions of initiation, propagation and the effect of antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;61:670-677.
67. Halliwell B. and Chirco S. Lipid peroxidation: Its mechanism, maesurment and significance. *Am J Clin Nutr* 1993;57:715-725.
68. Scott G. Antioxidants the modern elixir? *Chem Britain* 1995;31:879-882.
69. Melhorn RJ. Cole G. The free radical theory of aging: A critical review. *Free Rad Biol Med* 1985;1:165-223.
70. Horton A. A., Fairhurst S., and Bus J.S. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *Critical Reviews in Toxicology* 1987;18(1):27-79.
71. Dean R.T. at all Hypothesis: A damaging role in aging for reactive protein oxidation products? *Mutation Research* 1992;275:387-393.
72. Stadtman E. R. Protein oxidation and aging. *Science* 257.5074 1992;1220-1224.
73. Ames B. N., Shigenaga M. K. and Hagen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Nat Aca Sci* 90.17 1993:7915-7922.

74. Halliwell B. and Gutteridge J. M. C. *Free Rad Biol Med*, Second edition, Clarendon Press, Oxford 1989.
75. Brenol, C. V., et al. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rev Assoc Méd Brasil* 53.5. 2007:465-470.
76. Davies, J. M., and B. M. Reynolds. "The ethics of cardiopulmonary resuscitation. I. Background to decision making. *Archives of disease in childhood* 67.12. 1992:1498-1501.
77. Brigelius R. Mixed disulfides: biological functions and increase in oxidative stress, In: *Oxidative Stress*, (Sies, H. ed.), Academic Press, New York. 1985;243-271.
78. McCord J. M. C. and Fridovich I. Superoxide dismutase and enzymatic function for erythrocyte (hemocupreine). *J Biol Chem* 1969;244:6049-6055.
79. Mujović, V. M. *Autakoidni sistem*. Nauka, Beograd 1998.
80. Goth L., Eaton J.W. Hereditary catalase deficiencies and increased risk of diabetes. *The Lancet* 356.9244. 2000;1820-1821.
81. Vos R. ME, Van Bladeren. P.J. Glutathione S transferases in relation to their role in the biotransformation of xenobiotics. *Chem.Biol Inter* 1990;75(3) 241-265.
82. Beutler E. *Catalase; Manual of biochemical method*. NewYork, Grune and Stratton 1982:105-106.
83. Tamura, Takashi, and Thressa C. Stadtman. "A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93.3 1996:1006-1011.
84. Heffner, John E., and John E. Repine. "Pulmonary strategies of antioxidant defense. *American Review of Respiratory Disease* 140.2 (1989): 531-554.
85. Lopez-Torres, M., et al. "A comparative study of free radicals in vertebrates—II. Non-enzymatic antioxidants and oxidative stress. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry* 105.3. 1993;757-763.
86. Padh, Harish. "Cellular functions of ascorbic acid." *Biochemistry and Cell Biology* 68.10. 1990:1166-1173.
87. Sen, A. *Inequality reexamined*. Oxford University Press, 1992.
88. Shan, Xiaoqin, Tak Yee Aw, and Dean P. Jones. "Glutathione-dependent protection against oxidative injury." *Pharmacology & therapeutics* 1990;47(1):61-71.
89. Meister A., Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983;52:711-760.
90. Anderson, Mary E. "Delivery Compounds." *Antioxidants in Disease Mechanisms and Therapy: Antioxidants in Disease Mechanisms and Therapeutic Strategies*.1996;38:65.
91. Žikić R. V., Štajn A. Š., Saičić Z. S., Spasić M. B. i Milovanović S. R. Toksikološki značaj zaštite od oksidacionih oštećenja. *Monografija*,2000:1-150.
92. Lars E. and Dallner G. "Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1995;1271(1):195-204.
93. Beyer R. E. "The role of ascorbate in antioxidant protection of biomembranes: interaction with vitamin E and coenzyme Q." *Journal of bioenergetics and biomembranes* 1994;26(4):349-358.
94. Langsjoen P. H. and Folkers K. "Long-term efficacy and safety of coenzyme Q₁₀ therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy." *The American journal of cardiology*. 1990;(65)7: 521-523/
95. Misra H. P. and Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.*1972;247:3170-3175.
96. Beutler E. *Catalase; Manual of biochemical method*. NewYork, Grune and Stratton 1982;105-106.
97. Pick E, Keisari Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods*. 1980;38(1-2):161–170.

98. Auclair C. i Voisin E. Nitroblue tetrazolium reduction. U Greenwald R.A. (ur.), Handbook of methods for oxygen radical research, 1985;123-132. Boca Raton, FL, itd.: CRC Press.
99. Onkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-358.
100. Green L. C., et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [¹⁵N] nitrate in biological fluids. *Analytical biochemistry* 1982;126(1):131-138.
101. Schrier RW, Wang W, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 2004;114:5-14.
102. Stefanović C. i saradnici: Specijalna klinička fiziologija, III izdanje ("Medicinska knjiga" Beograd-Zagreb, 1980.)
103. Himmelfarb J, Mcmonagle E, Freedman S, Klenzak J, Mcmenamin E, Le P. et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with Acute renal failure. *J AM Soc Nephrol* 2004;15:2449-56.
104. Wijewickrama ES., Ratnayake GM., Wikramaratne C., Sheriff R., Rajapakse S. Incidences and clinical outcomes of acute kidney injury in ICU: a prospective observational study in Sri Lanka. *BMC Res Notes*. 2014;19(7):305.
105. Cruz DN., Bolgan I., Perazella MA., Bonello M., de Cal M., Corradi, V., et al. North East Italian prospective hospital renal outcome survey on acute kidney injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE criteria. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2007;2(3):418-425.
106. Soto G. J., Frank A. J., Christiani D. C., & Gong M. N. (2012). Body mass index and acute kidney injury in the acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 2012;40(9):2601.
107. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl-b D glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):904–912,
108. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, Shaw A, Zanco P, Bellomo R, et al and for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Biomarkers in kidney and Heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):62-74.
109. Herget-RS, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66:1115-1122.
110. Uchino S., Kellum JA., Bellomo R., Doig GS., Morimatsu H., Morgera S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813–818.
111. Hoste E, Clermont G, Kersten A, et al.: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Critical Care* 2006;10:R73.
112. Roh GU., Lee JW., Nam SB. et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury after thoracic aortic surgery for acute dissection. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;94:766–771.
113. Chertow G.M., Soroko S.H., Paganini E.P., Cho K.C., Himmelfarb J., Ikizler T.A. Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment *Kidney International*. 2006;70:1120–1126.
114. Bagshaw S. M., Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H., Morgera S., Schetz M. et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2007;2(3):431-439.
115. Ploumis S. Passadakis,1 Dimitrios G. Oreopoulos2 Peritoneal Dialysis in Patients with Acute Renal Failure *Advances in Peritoneal Dialysis*. 2007;(23).
116. Mehta R. L., Pascual M. T., Soroko S., Chertow G. M., & PICARD Study Group Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Jama* 2002;288(20):2547-2553.

117. Himmelfarb J., McMonagle E., Freedman S., Klenzak J., McMenamin E., Le P. et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *Journal of the American society of Nephrology*, 2004;15(9); 2449-56.
118. Ejaz A. Mu W, Kang DH, Roncal C, Sautin Y, Henderson G, et al. Could uric acid have a role in Acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:16-21.
119. Prakash M, Kedage V, Muttigi MS, Nataraj K, Baig WW, Attur RP. Glutathione-S-Transferase and Thiol Stress in patients with acute renal failure. *Online J Health Allied Scs*. 2010;9(2):10.
120. Redfors B, Bragadotirr G, Sellgren J, Sward K, Ricksten SE. Acute Renal Failure is NOT an „Acute Renal Success“-A Clinical Study on the Renal Oxygen Supply/Demand Relationship in Acute Kidney Injury. *Crit Care Med*. 2010;38(8):1695-1701.
121. Metnitz, G.H., Fischer, M., Bartens, C., Steltzer, H., Lang, T., Druml, W. Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:236-240.
122. Liu Y. and Chen L. Mechanisms in adaptation to brain ischemia by ischemic preconditioning *Adapt Med*. 2012;4:20-26.
123. Banda M.A., Lefer D.J. and Granger D.N. Postischemic endothelium-dependent vascular reactivity is preserved in adhesion molecule-deficient mice. *Am J Physiol* 1997;273:H2721-H27.
124. Granger, D.N. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation* 6: 167-178, 1999.
125. Granger, D.N. Physiology and pathophysiology of the microcirculation. *Prog Cardiovasc Med* 1998;3:123-140.
126. Skalak, R. and Skalak, T.C. Flow behavior of leukocytes in small tubes. In: *Physiology and Pathophysiology of Leukocyte Adhesion*. Edited by Granger, D.N., Schmid-Schonbein, G.W. New York: Oxford University Press, pp1995;97-115.
127. Linas, S., Whittenburg, D., Parsons, P. and Repine, J.E. Ischemia increases neutrophil retention and worsens acute kidney injury: role of oxygen metabolites and ICAM 1. *Kidney. Int*. 1995;48:1584-1591.
128. Palipoch S. A review of oxidative stress in acute kidney injury: protective role of medicinal plants-derived antioxidants. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2013;16:88-93.
129. Schuck P.F., Alves, L., Pettenuzzo, L.F., Felisberto, F., Rodrigues, L.B., Freitas, B.W., Petronilho, F., Dal-Pizzol, F., Streck, E.L. and Ferreira, G.C. Acute renal failure potentiates methylmalonate-induced oxidative stress in brain and kidney of rats. *Free. Radic. Res*. 2013;47:233-240.
130. Gado A.M. and Aldahmash, B.A. Antioxidant effect of Arabic gum against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *Drug. Des. Devel. Ther*. 2013;7: 1245-1252.
131. Zunić, G., Tomić, A. and Spasić, S. Unilateral nephrectomy causes an early abrupt decrease in plasma arginine and simultaneous reduction in glomerular filtration rate in living kidney donors. *Clin. Biochem*. 2013;46:1394-1398.
132. Spasić M., Saičić Z. S., Buzadžić B., Korać B., Blagojević D. and Petrović V. M. Effect of long-term exposure to cold on the antioxidant defense system in the rat. *Free Rad Biol Med* 1993;15:291-299.
133. Kozić A, Popović M, Ivetić V, Pilija V. Aktivnosti glutation peroksidaze, glutationa i glutation reduktaze kod zdravih ljudi i dijabetičara (insulin zavisnih). *Praxis medica* 2002;30(1-2):13-20.
134. Pesic S., Milinkovic M., Vuletic M., Barudzic N., Zivkovic V., Jakovljevic V. et al. Assessment of Oxidative Status in Patients with Acute Kidney Injury: A Pilot Study *The Chinese Journal of Physiology* In press.
135. Koprivica Z., Djordjevic D., Vuletic M., Zivkovic V., Barudzic N., Andjelkovic N. i sar. Von Willebrand factor and oxidative stress parameters in acute coronary syndromes. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;918312.

136. Raicević S., Cubrilo D., Arsenijević S., Vukcević G., Zivković V., Vuletić M. i sar. Oxidative stress in fetal distress: Potential prospects for diagnosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3:214-218.
137. Leblanc M., Kellum JA., Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin, J., Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care* 2005,11:533-536.
138. Lameire N., van Biesen W., Hoste E., Vanholder R., The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review. Part 1: Volume resuscitation and avoidance of drug-and nephrotoxin-induced AKI. *Clin Kidney J* 2008;1:392-402.
139. Noiri E., Nakao A., Uchida K., Tsukahara H., Ohno M., Fujita T. et al. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2001;281(5):F948-F957.

СКРАЋЕНИЦЕ

ROS	Reactive oxigen species
RNS	Reactive nitrogen species
O_2^-	Superoxid anjon radikal
$NO\cdot$	Azot monoksid
АБИ	Akutna bubrežna insuficijencija
ARF	Acute renal failure
AKI	Acute kidney injury
JGF	Jačina glomerulske filtracije
ХБИ	Hronična bubrežna insuficijencija
GST	Glutation-S-transferaza
RIFLE	Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease
ACE	Angiotenzin konvertujući enzim
И/Р	Ishemijsko reperfuziono oštećenje
ICAM	Intracelularni adhezivni molekul
ARDS	Akutni respiratorni distres sindrom
ATP	Adenozin trifosfat
mTALH	Medulary thick ascending limb of Henle's loop
PG	Prostaglandin
IGF-1	Insulin growth factor 1
EGF	Epidermal growth factor
TNF	Tumor necrosis factor
ADP	Adenozin difosfat
ANP	Adenozin monofosfat
XO	Ksantin oksidaza
БМТ	Bazalna membrana tubula
NSAID	Nesteroidni antinflamatorni lekovi
SCr	Serumskoi kreatinin
AKN	Acute Kidney Injury Network group
KIM-1	kidney injury molecule-1
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
ROM	Reactive oxygen metabolite
TOM	Toxic oxigen metabolites
1O_2	Singlet kiseonik
H_2O_2	Vodonik peroksid
$\cdot OH$	Hidroksil radikal
CCl_3	Trihlormetil radikal
$R-S\cdot$	Tiol radikal
NADPH	Redukovani nikotin adenin dinukleotid fosfat
DNA	Deoxyribonucleic acid
NOS	Azot monoksid sintetaza
NMDA	N-metil-D-aspartat
LP	Lipidna peroksidacija

LOO·	Lipidni peroksil radikal
LOOH	Lipidni hidroperoksid
LO·	Lipidni alkoksi radikal
LH	Polinezasićena masna kiselina
L·	Lipidni radikal
MDA	Malondialdehid
PGG	Prostaglandin G
PGH	Prostaglandin H
TXA	Tromboksan A
TXB	Tromboksan V
IgG	Imunoglobulina G
AOS	Antioxidant defence system
SOD	Superoksid-dismutaza
CAT	Katalaza
GSH	Glutation - redukovani
GSSG	Oksidovani glutation
GSH-Px	Glutation-peroksidaza
GR	Glutation-reduktaza
Fe SOD	Superoksid-dismutaza koja sadrži gvožđe
Mn SOD	Superoksid-dismutaza koja sadrži mangan
CuZn SOD	Superoksid-dismutaza koja sadrži bakar i cink
EC SOD	Ekstracelularna superoksid-dismutaza
Se GSH-Px	Selen zavisna glutation peroksidaza
FAD	Flavin adenin dinukleotid
mRNA	Messenger ribonucleic acid
AIDS-a	Acquired immune deficiency syndrome
CoQ	Koenzim Q
DTNB	5,5–ditio-bis-6,2-nitrobenzoeva kiselina
EDTA	Etilen diamin tetra sirćetna kiselina
HRPO	Horsredish peroxidase
PMA	Phorbol myristate acetate
NBT	Nitro blue tetrazolium
TBA	Tiobarbiturnom kiselinom
TCA	Trichloroanisole
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
MDRD	Modificatio of Diet in Renal Disease
ClCr (C&G)	Klirens kreatinina (Cockcroft and Gault)
TM	Telesna masa
TV	Telesna visina
BMI	Body mass index
AAA	Aneurizma abdominalne aorte
SIMV	Супортивну механичку вентиляцију
ХД	Hemodijalizi
ПД	Peritonealna dijaliza
CK	Kreatin kinaza
TA	Krvni pritisak
PLA	Fosfolipaza A
PLC	Fosfolipaza C

PLD	Fosfolipaza D
PAF	Faktor aktivacije trombocita
AKC	Akutni koronarni sindromom
PUFA	Polyunsaturated fatty acids

БИОГРАФИЈА

Др Снежана Пешић је рођена 30.8.1974. године у Љубовији. Медицински факултет у Београду је уписала 1993. године, а дипломирала је 2000. године, са средњом оценом 8,37. Последипломске студије из медицине спорта уписала је у октобру 2001. године. Магистарску тезу “Евалуација оксидативног статуса код врхунских спортиста – каратиста у процесу тренинга” одбранила је у мају 2005. године. По завршетку општег лекарског стажа, у априлу 2002. године започела је специјализацију из интерне медицине, а специјалистички испит је положила у јулу 2007. године. Од фебруара 2002. године запослена је на неодређено време у Дому Здравља Обреновц, у Служби за хемодијализу. Од 2008. године завршила школу ултразвука абдомена и меких ткива у Београду који примењује у свом раду. Аутор је неколико стручних радова.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Снежана Пешић _____

број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**Показатељи оксидативног стреса у различитим фазама акутне бубрежне
инсуфицијенције**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, _____ 15.12.2014. _____



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____ Снежана Пешић _____

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада _____ Показатељи оксидативног стреса у различитим фазама акутне
бубрежне инсуфицијенције _____

Ментор _____ Проф. др Биљана Стојимировић _____

Потписани/а _____ Снежана Пешић _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, _____ 15.12.214. _____

_____ Снежана Пешић _____

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**Показатељи оксидативног стреса у различитим фазама акутне бубрежне
инсуфицијенције**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

① Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, _____ 15.12.2014. _____

Снежана Јекић